



Der Einfluss von *APOE4*, MCI und tDCS- augmentiertem kognitiven Training auf die Leistung und hämodynamische Reaktion während Wortflüssigkeitsaufgaben

[The impact of *APOE4*, MCI and tDCS-augmented cognitive training on performance
and hemodynamic response during verbal fluency tasks]

Dissertation zur Erlangung des naturwissenschaftlichen Doktorgrades
der Graduate School of Life Sciences,
Julius-Maximilians-Universität Würzburg,
Neurowissenschaften

vorgelegt von
Andrea Katorke
aus
Jena

Würzburg, 2018



Eingereicht am:.....

Bürostempel

Mitglieder des Promotionskomitees:

Vorsitzender: Prof. Dr. Matthias Gamer

1. Betreuer: Prof. Dr. Martin J. Herrmann

2. Betreuer: Prof. Dr. Paul Pauli

3. Betreuer: PD Dr. Angelika Schmitt-Böhrer

Tag des Promotionskolloquiums:.....

Doktorurkunden ausgehändigt am:.....

DANKSAGUNG

Ich danke allen, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben, sei es durch fachliche Ratschläge oder durch das Beitragen zur Aufrechterhaltung der Work-Life-Balance. Besonders hervorheben möchte ich an dieser Stelle Prof. Dr. Martin Herrmann: Danke für die langjährige Betreuung, die kompetente Unterstützung bei jeglichen Fragen meinerseits und vor Allem für die ermutigenden Worte bei jeglichen Schwierigkeiten auf dem Weg zur fertiggestellten Arbeit! Des Weiteren möchte ich Herrn Prof. Dr. Paul Pauli und Frau PD Dr. Angelika Schmitt-Böhner für ihre professionelle Hilfe, Zeit und vor allem ihre motivierenden Worte danken.

Mein herzlichster Dank gilt auch Dr. Julia Zeller für die professionelle Hilfe beim Projekteinstieg und ihre lebhafte Art, die meine Pausenzeiten bereicherten. Des Weiteren gilt mein besonderer Dank auch Stefanie Karl und Inge Gröbner für die tatkräftige Unterstützung der Rekrutierung, Datenerhebung und -verwaltung sowie der Bewältigung organisatorischer Aufgaben. Auch den zahlreichen weiteren Mitarbeitern an den Projekten möchte ich an dieser Stelle danken.

Last but not least möchte ich meinen Freunden und meiner Familie danken: Danke, dass ihr immer ein offenes Ohr für mich habt und mein Leben so wundervoll bereichert! Ein großer Dank insbesondere an meine Eltern, Großeltern, Geschwister und Tino und seiner Familie für das wiederholte Auffüllen des „Lifes“ der Work-Life-Balance und der Unterstützung bei der Verwirklichung meiner Träume. Danke, dass ihr euer Leben mit mir teilt!

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	1
Abstract.....	3
1. Einleitung.....	5
2. Theoretischer Hintergrund	7
2.1 Die Alzheimer-Demenz im Überblick	7
2.1.1 Epidemiologie	7
2.1.2 Symptomatik und Verlauf	8
2.1.3 Ätiologie – vaskuläre Dysfunktion als Ursache?.....	11
2.1.4 Risiko- und Resilienzfaktoren der Alzheimer-Demenz.....	14
2.1.5 Behandlung der Alzheimer-Demenz	16
2.2 Die Wichtigkeit der Frühdiagnose.....	21
2.2.1 Funktionelle Nahinfrarotspektroskopie	22
2.2.2 Zerebrale Hämodynamik der Alzheimer-Demenz.....	27
2.2.3 Funktionelle Nahinfrarotspektroskopie-Studien der Alzheimer-Demenz und leichten kognitiven Beeinträchtigung.....	29
2.3 Zusammenfassung der Befunde und Ziel der vorliegenden Arbeit.....	33
3. Eigene Studien	35
3.1 Studie 1: Einfluss des wichtigsten genetischen Risikofaktors für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz auf die funktionale frontotemporale hämodynamische Reaktion	35
3.1.1 Einleitung zur Fragestellung und Hypothesen	35
3.1.2 Stichprobe, Material und Methode	38
3.1.3 Ergebnisse.....	47
3.1.4 Diskussion und Implikation für Studie 2.....	50
3.2 Studie 2: Die frontotemporale hämodynamische Reaktion bei Personen mit leichter kognitiver Beeinträchtigung im Vergleich zu gesunden Kontrollen	54
3.2.2 Einleitung zur Fragestellung und Hypothesen	54
3.2.3 Stichprobe, Material und Methode	55
3.2.4 Ergebnisse.....	63
3.2.5 Diskussion und Implikation für Studie 3.....	65

3.3	Studie 3: Der Einfluss transkranieller Gleichstromstimulation-augmentierten Trainings der exekutiven Funktionen.....	70
3.3.2	Einleitung zur Fragestellungen und Hypothesen	70
3.3.3	Stichprobe, Material und Methode	73
3.3.4	Ergebnisse.....	83
3.3.5	Diskussion	89
4.	Abschließende Diskussion und Ausblick.....	93
4.1	Zusammenfassende Diskussion.....	93
4.2	Ausblick.....	97
5.	Literaturverzeichnis.....	99
6.	Anhang	129

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zeitlicher Verlauf der Biomarker-Abnormalitäten(Einleitung)	4
Abbildung 2: Erfasster Kortexbereich mittels Nahinfrarotlicht (Einleitung).....	23
Abbildung 3: Typisches fNIRS-Signal (Einleitung)	24
Abbildung 4: Lichtabschwächung: Streuung und Absorption (Einleitung)	25
Abbildung 5: Hypothese der Dysfunktionen der Kapillare (Einleitung)	29
Abbildung 6: Flussdiagramm zum Probandenausschluss (Studie 1)	40
Abbildung 7: Aufgabenverlauf der Wortflüssigkeitsaufgabe (Studie 1).....	45
Abbildung 8: Hämodynamische Reaktion gesunder Probanden (Studie 1).....	49
Abbildung 9: Gruppenunterschiede hämodynamische Reaktion (Studie 1)	50
Abbildung 10: Flussdiagramm zum Probandenausschluss (Studie 2)	58
Abbildung 11: Nummerierung fNIRS-Kanäle und erfasste ROI (Studie 2)	63
Abbildung 12: Gruppenunterschiede hämodynamische Reaktion (Studie 2)	64
Abbildung 13: Flussdiagramm zum Probandenausschluss (Studie 3)	76
Abbildung 14: Studienablauf (Studie 3)	78
Abbildung 15: Stimulationssimulation (Studie 3).....	81
Abbildung 16: Veränderung hämodynamischer Reaktion (Studie 3).....	87

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Symptomverlauf Alzheimer-Demenz (Einleitung).....	9
Tabelle 2:	Stichprobenmerkmale (Studie 1).....	41
Tabelle 3:	Klassifikationskriterien MCI (Studie 2).....	56
Tabelle 4:	Stichprobenmerkmale (Studie 2).....	60
Tabelle 5:	Stichprobenmerkmale (Studie 3).....	75
Tabelle 6:	Deskriptive Statistik Verhaltensleistung (Studie 3)	84
Tabelle 7:	Hämodynamische Reaktion semantische VFT im FTC (Studie 3)	84
Tabelle 8:	Hämodynamische Reaktion semantische VFT im MFG (Studie 3)	86
Tabelle 9:	Hämodynamische Reaktion phonologische VFT im MFG (Studie 3) ..	87
Tabelle C1:	Einzelkanalvergleich Studie 1 phonologische VFT [O ₂ Hb] (Anhang)	133
Tabelle C2:	Einzelkanalvergleich Studie 1 semantische VFT [O ₂ Hb] (Anhang)...	134
Tabelle C3:	Einzelkanalvergleich Studie 1 phonologische VFT [HHb] (Anhang) .	135
Tabelle C4:	Einzelkanalvergleich Studie 1 semantische VFT [HHb] (Anhang)	137
Tabelle D1:	Messwiederholungsvarianzanalyse FTC Studie 1 (Anhang)	139
Tabelle D2:	Messwiederholungsvarianzanalyse MFG Studie 1 (Anhang)	140
Tabelle E1:	Einzelkanalvergleich Studie 2 phonologische VFT [O ₂ Hb] (Anhang)	141
Tabelle E2:	Einzelkanalvergleich Studie 2 semantische VFT [O ₂ Hb] (Anhang)...	142
Tabelle E3:	Einzelkanalvergleich Studie 2 phonologische VFT [HHb] (Anhang) .	144
Tabelle E4:	Einzelkanalvergleich Studie 2 semantische VFT [HHb] (Anhang)	145
Tabelle F1:	Messwiederholungsvarianzanalyse FTC Studie 2 (Anhang)	147
Tabelle F2:	Messwiederholungsvarianzanalyse MFG Studie 2 (Anhang)	148
Tabelle G1:	Einzelkanalvergleich Studie 3 phonologische VFT [O ₂ Hb] (Anhang)	149
Tabelle G2:	Einzelkanalvergleich Studie 3 semantische VFT [O ₂ Hb] (Anhang)...	150
Tabelle G3:	Einzelkanalvergleich Studie 3 phonologische VFT [HHb] (Anhang) .	152
Tabelle G4:	Einzelkanalvergleich Studie 3 semantische VFT [HHb] (Anhang)	153
Tabelle H1:	Messwiederholungsvarianzanalyse FTC Studie 3 (Anhang)	155
Tabelle H2:	Messwiederholungsvarianzanalyse MFG Studie 3 (Anhang)	156

Abkürzungsverzeichnis

A β	Amyloid- β
AD	Alzheimer-Demenz
APOE	Apolipoprotein-E-Gen
ASI-3	Angstsensitivitätsindex-3
B-ADL	Bayer-Activities of Daily Living Scale
BDI-II	Beck-Depressions-Inventar-II
BHS	Blut-Hirn-Schranke
BMI	Body-Mass-Index
BOLD	blood oxygenation level dependent
c	Chromophorenkonzentration
CAR	common average reference
CBF	zerebraler Blutfluss
CFT	Rey - Complex Figure Test
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CSF	Cerebrospinalflüssigkeit
CW	Continous-Wave
d	Abstand zwischen Emitter und Detektor
DAP	Dubey/Armitage-Parmar-Verfahren
DPF	differentieller Pfadlängenfaktor
DSM-5	Diagnostic and statistical manual of mental disorders
ϵ	molarer Extinktionskoeffizient
EEG	Elektroenzephalographie
EHI	Edinburgh Handedness Inventory
FDR	false discovery rate
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
fNIRS	funktionelle Nahinfrarotspektroskopie
FTC	frontotemporaler Kortex
G	gewebeabhängige Streuung
GABA	γ -Aminobuttersäure
HAROLD	hemispheric asymmetry reduction in older adults

Abkürzungsverzeichnis

<i>I</i>	erfasstes Licht
<i>I₀</i>	ausgestrahltes Licht
ICD-10	Klassifikationskriterien der Internationalen Statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme – 10. Revision
IFG	inferiorer frontaler Gyrus
[HHb]	deoxygeniertes Hämoglobin Konzentration
LRP1	Lipoprotein Receptor-related Protein 1
MBLL	modifizierte Lambert-Beer'sche Gesetz
MCI	leichte kognitive Beeinträchtigung
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MFG	medialer frontaler Gyrus
MRT	Magnetresonanztomographie
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
<i>OD</i>	optische Dichte
[O ₂ Hb]	oxygeniertes Hämoglobin Konzentration
PANAS	Positive and Negative Affect Schedule
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
RWT	Regensburger Wortflüssigkeitstest
SMI	subjektive Gedächtnisbeeinträchtigung
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
tDCS	transkranielle Gleichstromstimulation
TMT	Trail Making Task
VFT	Wortflüssigkeitsaufgabe
VLDLR	very low-density lipoprotein receptor
VLMT	verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
WDT	Winkeldiskriminationstest
WM	Arbeitsgedächtnisaufgabe
WMS-R	Wechsler Gedächtnistest – revidierte Version

Zusammenfassung

Jeder Zwanzigste im Alter von über 60 Jahren ist von einer Demenzerkrankung betroffen. Mit zunehmendem Alter steigt der Anteil Betroffener drastisch. Hierbei ist die Alzheimer-Demenz (AD) der häufigste Subtyp der Demenzerkrankungen. Symptomatisch ist diese Erkrankung vorwiegend charakterisiert durch ein Nachlassen der Gedächtnisfunktionen; neuropathologisch weisen Patienten mit AD neurofibrilläre Bündel von Tau-Protein-Ablagerungen, Amyloid- β ($A\beta$) Plaques sowie einen verringerten zerebralen Blutfluss auf.

Aktuell gibt es noch keine Behandlungsmöglichkeit, um die Erkrankung deutlich zu verlangsamen oder zu stoppen. Bereits Jahrzehnte vor Diagnosestellung der AD beginnen die pathologischen Mechanismen. Aktuelle Behandlungsmethoden setzen jedoch häufig erst nach Diagnosestellung einer AD an, also zu einem Zeitpunkt, an dem das Gehirn schon eine deutliche Neurodegeneration aufweist. Die Untersuchung von Risikogruppen zur Identifikation von frühen Biomarkern und nebenwirkungsarmen Behandlungsmethoden bietet ein großes Potential, um die Erkrankung möglichst früh entdecken und verlangsamen oder vielleicht sogar stoppen zu können. Risikogruppen im späteren Lebensabschnitt sind beispielsweise Träger des genetischen Hauptrisikofaktors *Apolipoprotein-E4 (APOE4)*, Patienten mit einer subjektiven kognitiven Beeinträchtigung sowie Patienten mit einer objektiven leichten kognitiven Beeinträchtigung (engl. *mild cognitive impairment*, MCI).

Die Untersuchung der hämodynamischen Reaktion mittels funktioneller Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS) ist aufgrund der einfachen und kostengünstigen Einsetzbarkeit dieser Methodik besonders praktikabel. Auch der wiederholte Befund einer reduzierten hämodynamischen Reaktion bei Patienten mit AD scheint vielversprechend. Untersuchungen mit AD-Risikogruppen gibt es bisher jedoch nur wenige; zudem weisen diese uneindeutige Befunde auf.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist daher die Untersuchung der hämodynamischen Reaktion bei den Risikogruppen ‚APOE4‘ und ‚MCI‘ im Vergleich zu gesunden Kontrollen während Wortflüssigkeitsaufgaben, die mittels fNIRS bereits gut etablierte Auf-

gaben darstellen. Des Weiteren wird in der vorliegenden Arbeit die Wirkung einer nebenwirkungsarmen Behandlungsmethode im Vergleich zu einer sham-Behandlung bei der Risikogruppe ‚subjektive kognitive Beeinträchtigung‘ untersucht. Bei dieser Behandlungsmethode handelt es sich um ein mittels transkranieller Gleichstromstimulation (engl. *transcranial direct current stimulation*; tDCS) augmentiertes kognitives Training.

Es zeigt sich für die Risikogruppe *APOE4* bei gleicher Leistung im Vergleich zu Trägern anderer Allelvarianten eine verminderte hämodynamische Reaktion im typischerweise aufgabenspezifisch genutzten inferioren frontalen Gyrus. Parallel dazu weist der mediale frontale Gyrus, ein Teil des frontoparietalen Kontrollsystems, eine verstärkte hämodynamische Reaktion auf. Bei der Risikogruppe MCI zeigt sich neben einer schlechteren Testleistung eine verminderte hämodynamische Reaktion des inferioren frontotemporalen Kortex, welcher den inferioren frontalen Gyrus umfasst. Das tDCS-augmentierte kognitive Training bewirkt nicht nur einen gruppenunspezifischen Anstieg der hämodynamischen Reaktion im inferioren frontotemporalen Kortex, die tDCS verstärkt diesen Effekt im Vergleich zur sham-Stimulation noch zusätzlich. Dies geht jedoch nicht mit einer Veränderung der Testleistung einher.

Insgesamt deuten die Ergebnisse darauf hin, dass eine reduzierte hämodynamische Reaktion bereits in frühen Krankheitsstadien der AD detektierbar ist und dies möglicherweise als Biomarker für eine frühzeitige Detektion und Behandlung genutzt werden könnte. Des Weiteren bietet die tDCS für frühe Krankheitsstadien der AD das Potential einer nebenwirkungsarmen Behandlungsmethode.

Abstract

At least one in 20 people aged 60 or older are affected by dementia; the proportion affected increases dramatically with age. Alzheimer's disease (AD) is the most common subtype of dementia disorders and is symptomatically mainly characterized by a deteriorating memory. Neuropathologically, AD patients exhibit neurofibrillary tangles consisting of tau proteins, amyloid plaques and a decreased cerebral blood flow. To date, there is no treatment option to slow down or stop the disease considerably. The pathological mechanisms already begins 10 to 25 years before patients are diagnosed. However, current treatment methods are not implemented until after diagnosis, at which point the brain is already considerably damaged. Hence, the investigation of risk groups has great potential to identify early biomarkers and treatment methods in order to detect the disease as early as possible and slow down or stop it. Risk factors for the development of AD include the presence of the genetic major risk factor *Apolipoprotein-E4 (APOE4)*, the presence of a subjective cognitive impairment and the presence of an objective mild cognitive impairment (MCI).

Investigating the hemodynamic response by using functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) is easy and cost-effective. The repeated result of a decreased hemodynamic response in patients with AD by using fNIRS is promising. However, investigations using fNIRS in risk groups of AD are few and inconclusive.

The present dissertation aims to investigate the hemodynamic response of the risk groups "APOE" and "MCI" in comparison to healthy controls during verbal fluency tasks, which are well-established tasks for fNIRS. Furthermore, the effect of a treatment option compared to a sham-treatment was investigated in the risk group "subjective cognitive impairment." The treatment option of choice was transcranial direct current stimulation (tDCS) augmented cognitive training, which is poor in side-effects.

The data analysis reveals a decreased hemodynamic response in the inferior frontal gyrus and an increased hemodynamic response in the medial frontal gyrus for the risk group *APOE4* in comparison with carriers of other allelic variants. The groups did not differ regarding test performance. While having a decreased test performance,

the MCI-group had a similarly decreased hemodynamic response in the inferior frontotemporal cortex compared to the healthy controls. The tDCS-augmented cognitive training led to an increase of the hemodynamic response of the inferior frontotemporal cortex for the verum- as well as sham-group. Verum-tDCS further enhanced this effect.

All in all, our results suggest that a decreased hemodynamic response is detectable in early phases of AD and could be useful as a biomarker for early detection and treatment. Furthermore, transcranial direct current stimulation has potential as a treatment method for AD.

1. Einleitung

*„Ich bin noch immer ich,
doch ohne Morgen und Gestern.
Ich erkenne nicht mehr dich
und meine Schwestern.*

*Ich bin oft ohne Worte,
es fehlen mir Schrift und Sinn,
sehe nicht mehr vertraute Orte
und leb stumm vor mich hin.*

*Doch tief im Innern regt sich
mein Leben noch im Gefühl.
Instinkt, Vergessen leiten mich
ohne Ziel und Kalkül.*

*Die dumpfe Angst der Verlassenheit
spüre ich kalt und vage.
Gibt keiner mir Aufmerksamkeit,
damit ich nicht verzage?*

*Manchmal, für kurze Augenblicke,
wird mir mein Zustand bewusst.
Dann weine ich still und schicke
den Schmerz zurück in die Brust.“*

(Beddies, 2015)

Beddies (2015) schrieb dieses Gedicht mit dem Titel „Alzheimer“ bei der Lektüre von „Still Alice ... Mein Leben ohne Gestern“, einem Buch von Genova (2009), das von den (vor allem emotional) schmerzlichen Erfahrungen einer Psychologieprofessorin mit der Diagnose Alzheimer handelt.

Die Alzheimer-Demenz wurde bei einem Vortrag am 3. November 1906 durch den deutschen Psychiater Alois Alzheimer bekannt, als dieser am Beispiel einer Patientin ein „eigenartiges Krankheitsbild“ vorstellte (Deutsche Alzheimer Gesellschaft e. V., 2016). In diesem Vortrag beschrieb er eine 51-jährige Frau, die zunächst auffällige Eifersuchtsideen entwickelte, gefolgt von einem zunehmenden Gedächtnisschwund (Alzheimer, 1907). Nach dem Tod der Patientin seziierte Alzheimer ihr Gehirn und entdeckte eine Gehirnatrophie und arteriosklerotische Veränderungen der Hirngefäße. Des Weiteren fand Alzheimer „merkwürdige Veränderungen der Neurofibrillen“ und „Einlagerung eines eigenartigen Stoffes in die Hirnrinde“ (Alzheimer, 1907, S. 147f.).

111 Jahre nach der ersten Beschreibung der Alzheimer-Demenz sind noch viele Fragen über diese Erkrankung offen. Sie stellt für Betroffene und deren Angehörige eine große Herausforderung dar, wie zahlreiche Fallberichte sowohl Angehöriger als auch professionell in diesem Bereich Arbeitender zeigen (siehe beispielsweise Klare, 2012). Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, das Wissen zur Alzheimer-Demenz zu erweitern, insbesondere mit Hinblick auf die Hämodynamik in frühen Krankheitsphasen bzw. bei Personen mit einem hohen Risiko der Krankheitsentwicklung. Des Weiteren wird das Potential der Gehirnstimulation, genauer gesagt der transkraniellen Gleichstromstimulation, als mögliche nebenwirkungsarme Behandlungsmethode der Alzheimer-Demenz untersucht. Der Vorstellung dieser Studien vorausgehend erfolgt eine kurze Einführung in die Thematik, die den aktuellen Stand wissenschaftlicher Studien darlegt.

2. Theoretischer Hintergrund

2.1 Die Alzheimer-Demenz im Überblick

2.1.1 Epidemiologie

Wohl jeder Mensch hat den Begriff „Demenzerkrankung“ schon einmal gehört. Sei es, weil jemand in seiner eigenen Verwandtschaft oder in der Verwandtschaft von Bekannten oder vielleicht auch ein Bekannter¹ selbst von einer Demenz betroffen ist. Unter Demenzerkrankungen werden Syndrome zusammengefasst, bei denen progressive kognitive und funktionelle Defizite die Kernmerkmale abbilden. Die bekanntesten Subtypen von Demenzerkrankungen sind die Alzheimer-Demenz (AD), vaskuläre Demenz, Lewy-Körperchen-Demenz und die Frontotemporale Demenz (Werner, Savva, Maidment, Thyrian, & Fox, 2016).

Weltweit sind etwa 5 bis 7 % aller Personen im Alter über 60 Jahren von einer Demenzerkrankung betroffen (Prince et al., 2013). Aufgrund des demographischen Wandels wird von einem Anstieg der von Demenz betroffenen Personen ausgegangen. Die Weltgesundheitsorganisation (2017) schätzt, dass weltweit aktuell etwa 50 Millionen Menschen von einer Demenzerkrankung betroffen sind, im Jahr 2030 wird es bereits 82 Millionen Betroffene geben und 2050 sogar 152 Millionen. Hierbei gilt die AD als häufigster Subtyp aller Demenzpatienten mit etwa 66.6 % – 77 % (Barker et al., 2002; Brunnström, Gustafson, Passant, & Englund, 2009). Meist liegt jedoch nicht nur eine einzelne Demenzform vor, sondern eine gemischte Demenzpathologie (Schneider, Arvanitakis, Bang, & Bennett, 2007). Im Altersverlauf nimmt die Prävalenz von an AD erkrankten Personen zu: Im Alter zwischen 65 und 74 Jahren sind etwa 3 % betroffen, unter den 75- bis 84-Jährigen etwa 17 % und bei Personen, die 85 Jahre und älter sind, sogar 32 % (Hebert, Weuve, Scherr, & Evans, 2013). Bei etwa 0.02 % aller Personen beginnt die Erkrankung bereits vor dem 65. Lebensjahr, was als sogenannte early-onset (autosomal-dominante) AD bezeichnet wird (Harvey, Skelton-Robinson, & Rossor, 2003).

¹ Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im Text nur die männliche Form verwendet. Gemeint ist stets sowohl das männliche und weibliche Geschlecht als auch alle anderen Geschlechter.

Die Inzidenzrate von Demenzerkrankungen scheint (zumindest in Ländern mit höherem Einkommen) im Verlauf abzunehmen (Rocca, 2017; Satizabal et al., 2016). So hat beispielsweise die über einen Zeitraum von drei Jahrzehnten andauernde Framingham Studie parallel zu einer Verbesserung der kardiovaskulären Gesundheit (mit Ausnahme von Diabetes und Übergewicht) einen Abfall der Inzidenz von 23 % pro Jahrzehnt festgestellt, jedoch nur bei Personen, die mindestens einen High-School-Abschluss besaßen (Satizabal et al., 2016).

2.1.2 Symptomatik und Verlauf

Die Symptomatik der AD weist eine progressive Verschlechterung auf. Der Verlauf der Symptomatik kann in fünf Stadien unterteilt werden (siehe auch Tabelle 1 für einen Überblick des symptomatischen Verlaufs, modifiziert nach Förstl, Kurz, & Hartmann, 2011): Im ersten Stadium fällt dem Betroffenen zunächst subjektiv auf, dass sich sein Gedächtnis verschlechtert hat, es sind aber noch keine objektiven Defizite feststellbar (Stadium: subjektive kognitive Beeinträchtigung). Im Verlauf werden diese subjektiven Schwierigkeiten quantifizierbar, es zeigen sich objektive Defizite beim Abspeichern neuer Informationen, beim planvollen Handeln und beim Rückgriff auf Gedächtnisinhalte (Stadium: leichte kognitive Beeinträchtigung; engl. *mild cognitive impairment*; MCI). Im darauffolgendem Stadium, dem Stadium der leichten AD, zeigen sich immer ausgeprägtere Schwierigkeiten bei der Konsolidierung neuer Gedächtnisinhalte (Förstl et al., 2011). Auch die Durchführung alltäglicher Aufgaben, die das Planen, Handeln, Organisieren und Urteilen erfordern, bereitet Probleme (Förstl et al., 2011). Im Stadium der mittelschweren AD sind sogar Haushaltsarbeiten und Essen nicht mehr ohne Hilfe durchführbar und Umgebungsreize werden häufig nicht mehr erkannt (Förstl et al., 2011). Das letzte Stadium, das Stadium der schweren AD, ist durch eine Funktionsbeeinträchtigung aller Kognitionen gekennzeichnet und die Patienten sind häufig bettlägerig (Förstl et al., 2011).

Trotz bereits vorhandener kognitiver Defizite im Stadium der leichten kognitiven Beeinträchtigung wird im klinischen Alltag die AD basierend auf den in Deutschland verwendeten Klassifikationskriterien der *Internationalen Statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme – 10. Revision* (engl. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*; ICD-10) erst

diagnostiziert, sobald nicht nur eine kognitive Beeinträchtigung, sondern auch eine funktionelle Beeinträchtigung in dem Ausmaß vorliegt, dass der Alltag nicht mehr selbstständig bewältigt werden kann und die Erkrankung mindestens sechs Monate besteht bzw. sich im Verlauf verschlechtert (Dilling & Freyberger, 2012).

Tabelle 1: Darstellung eines typischen Symptomverlaufs bei Alzheimer-Demenz, zusammengefasst und modifiziert nach Förstl et al. (2011)

Subjektive kognitive Beeinträchtigung	<ul style="list-style-type: none"> • Subjektive kognitive Beschwerden • Keine objektive kognitive Beeinträchtigung
Leichte kognitive Beeinträchtigung	<ul style="list-style-type: none"> • Schwierigkeiten beim Abspeichern neuer Informationen • Schwierigkeiten beim planvollen Handeln • Schwierigkeiten beim Rückgriff auf semantische Gedächtnisinhalte • Meiden von Herausforderungen • Nachlässigere Bearbeitung von Alltagsaktivitäten • Kaschieren von Problemen
Leichte AD	<ul style="list-style-type: none"> • Immer ausgeprägtere Schwierigkeiten beim Lernen und Erinnern • Schwierigkeiten in der Durchführung alltäglicher Aufgaben, die planvolles Handeln, organisatorisches Geschick und vernünftiges Urteil erfordern (z.B. Behördengänge, Geldgeschäfte) • Sprache weniger präzise, Wortschatz nimmt ab • Schwierigkeiten beim Autofahren durch zunehmende Beeinträchtigung räumlicher Orientierung
Mittelschwere AD	<ul style="list-style-type: none"> • Verlust der Einsicht in die Erkrankung • Umgebungsreize werden häufig nicht mehr erkannt • Haushaltsarbeiten, Ankleiden und Essen ohne Hilfe nicht mehr bewältigbar • Beschäftigung mit Sammeln und Sortieren, ziel- und ruheloses Umherwandern
Schwere AD	<ul style="list-style-type: none"> • Alle kognitiven Funktionen stark beeinträchtigt • Erinnerungen können kaum noch abgerufen werden • Es können nur noch einzelne Worte oder Phrasen gesprochen werden • Oft Bettlägerigkeit, geht häufig mit weiteren Erkrankungen wie Pneumonie einher

Anmerkungen: AD = Alzheimer-Demenz

Das Stadium der MCI beginnt etwa fünf Jahre vor dem Vorliegen einer voll ausgeprägten AD (Frigerio & Strooper, 2016). Bei etwa 29 bis 34 % der als MCI klassifizierten Personen verändert sich die Diagnose innerhalb von drei bis zehn Jahren zu einer AD (Mitchell & Shiri-Feshki, 2009). Auch das Stadium einer subjektiven kognitiven Beeinträchtigung, das als Vorstadium der MCI gilt, ist mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Demenzentwicklung assoziiert (Reisberg, Shulman, Torossian, Leng, & Zhu, 2010).

Interessanterweise sind neuropathologische Mechanismen bei Patienten, die eine AD entwickeln, vermutlich bereits zehn bis 25 Jahre vor der Diagnosestellung detektierbar (Bateman et al., 2012; E. Braak et al., 1999; H. Braak & Braak, 1997). E.

Braak et al. (1999) beschreiben den neuropathologischen Verlauf der AD anhand (insbesondere neurofibrillärer) Veränderungen der neuroanatomischen Struktur. Hierbei unterteilen E. Braak et al. (1999) die neuroanatomischen Veränderungen in sechs Stadien: In den Stadien I und II sind zunächst Veränderungen glutamaterger Projektionszellen der transenthorinalen Region zu beobachten (E. Braak et al., 1999). Hierdurch wird die Informationsweitergabe von neokortikalen Strukturen zu den Hippocampusformationen beeinträchtigt. Die Beeinträchtigung erreicht jedoch noch nicht das Ausmaß, in dem sich klinische Symptome manifestieren (E. Braak et al., 1999). In Stadium III weiten sich die Veränderungen auf den Hippocampus sowie temporale und insulare Strukturen aus; diese betreffen in Stadium IV auch den Neokortex (E. Braak et al., 1999). In diesen Stadien können die ersten funktionellen Defizite, wie z. B. eine leichte kognitive Beeinträchtigung oder leichte Persönlichkeitsveränderungen, sichtbar werden (E. Braak et al., 1999). Ob diese Defizite jedoch klinisch in Erscheinung treten ist abhängig von der individuellen kognitiven Reserve (siehe auch Abschnitt 2.1.4; E. Braak et al., 1999). Diese neuroanatomischen Veränderungen der Stadien III und IV entsprechen daher dem Stadium einer beginnenden AD oder MCI (Jellinger, Braak, Braak, & Fischer, 1991). Die Diagnose einer AD erfolgt jedoch häufig erst in den Stadien V und VI (E. Braak et al., 1999). In Stadium V sind bereits weitreichende Schäden des Neokortex festzustellen, jedoch noch mit Ausnahme des primären Motorkortex und der sensorischen Areale (E. Braak et al., 1999). Diese Regionen sind in der letzten Phase, im Stadium VI, ebenfalls betroffen. In beiden Phasen sind makroskopische Atrophien feststellbar (E. Braak et al., 1999).

H. Braak und Braak (1997) autopsierten 2661 Gehirne und stellten dabei fest, dass 18 % der Personen im Alter zwischen 26–30 Jahren neuroanatomische Veränderungen entsprechend der Stadien I oder II aufwiesen. Im Alter zwischen 31–40 Jahren befanden sich bereits 24 % in den Stadien I oder II, im Alter zwischen 41–50 Jahren befanden sich 42 % der Personen in den Stadien I oder II und 1 % bereits in den Stadien III oder IV. Jedoch fanden sich auch Personen hohen Alters (80 bis 90 Jahre), die keinerlei neuroanatomische Veränderungen aufwiesen (H. Braak & Braak, 1997). Insgesamt lässt sich feststellen, dass AD eine lange präklinische Phase aufweist, in der noch keine kognitiven Symptome, jedoch bereits neuropathologische Veränderungen detektierbar sind. Der Beginn neuropathologischer Veränderungen ist hierbei individuell verschieden. Es stellt sich die Frage, wodurch diese Veränderungen bzw. die

AD verursacht wird. Eine Frage, die auch heute noch nicht abschließend geklärt ist. Der aktuelle Forschungsstand hierzu wird im folgenden Abschnitt diskutiert.

2.1.3 Ätiologie – vaskuläre Dysfunktion als Ursache?

Die pathologischen Mechanismen, die zu einer Entstehung der AD führen, sind, wie soeben geschildert, noch nicht vollständig geklärt. Pathognomonisch neuropathologische Charakteristiken von AD umfassen neurofibrilläre Bündel von Tau-Protein-Ablagerungen und Amyloid- β (A β) Plaques (Hyman et al., 2012). Diese neuropathologischen Charakteristiken kommen jedoch auch häufig bei älteren Personen ohne kognitive Einschränkungen vor (Bennett, Wilson, Boyle, Buchman, & Schneider, 2012). Des Weiteren reduziert sich die Unterscheidungsfähigkeit zwischen dementen und gesunden Personen anhand dieser pathologischen Charakteristiken mit zunehmendem Alter (Savva et al., 2009). Dies legt die Vermutung nahe, dass manche Personen trotz Vorhandensein pathologischer Charakteristiken widerstandsfähiger gegen einen kognitiven Abbau sind: Sie haben eine sogenannte hohe kognitive Reserve (siehe auch Abschnitt 2.1.4).

Bezüglich der Ätiologie von AD trat in den letzten Jahren vermehrt die Hypothese in den Vordergrund, dass auch vaskuläre Beeinträchtigungen entscheidend zu der Entwicklung einer AD beitragen und möglicherweise sogar ursächlich für die Ablagerungen von neurofibrillären Bündeln und A β Plaques sind (Drachman, 2014; Hays, Zlatar, & Wierenga, 2016; Kelleher & Soiza, 2013; Nelson, Sweeney, Sagare, & Zlokovic, 2016; Zlokovic, 2011). Iturria-Medina et al. (2016) untersuchten multifaktoriell verschiedene Biomarker der Datenbank der Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) unter Berücksichtigung verschiedener ätiologischer Modelle (vaskuläre Dysregulation (Zlokovic, 2011), A β - und Tau-Protein-Ablagerungen (Hardy & Selkoe, 2002), metabolische Dysregulation (Sun, Hua, & Schmitt, 2016; Swerdlow, Burns, & Khan, 2010) sowie neuronal aktivitätsabhängige Degenerationsmechanismen (Buckner et al., 2005)) als ursächliche Faktoren der AD. Sie stellten fest, dass vaskuläre Dysfunktionen bereits in frühen Phasen des Krankheitsprozesses und im Vergleich zu anderen Biomarkern die stärksten und frühzeitigsten Abnormitäten aufweisen (siehe Abb. 1; Iturria-Medina et al., 2016).

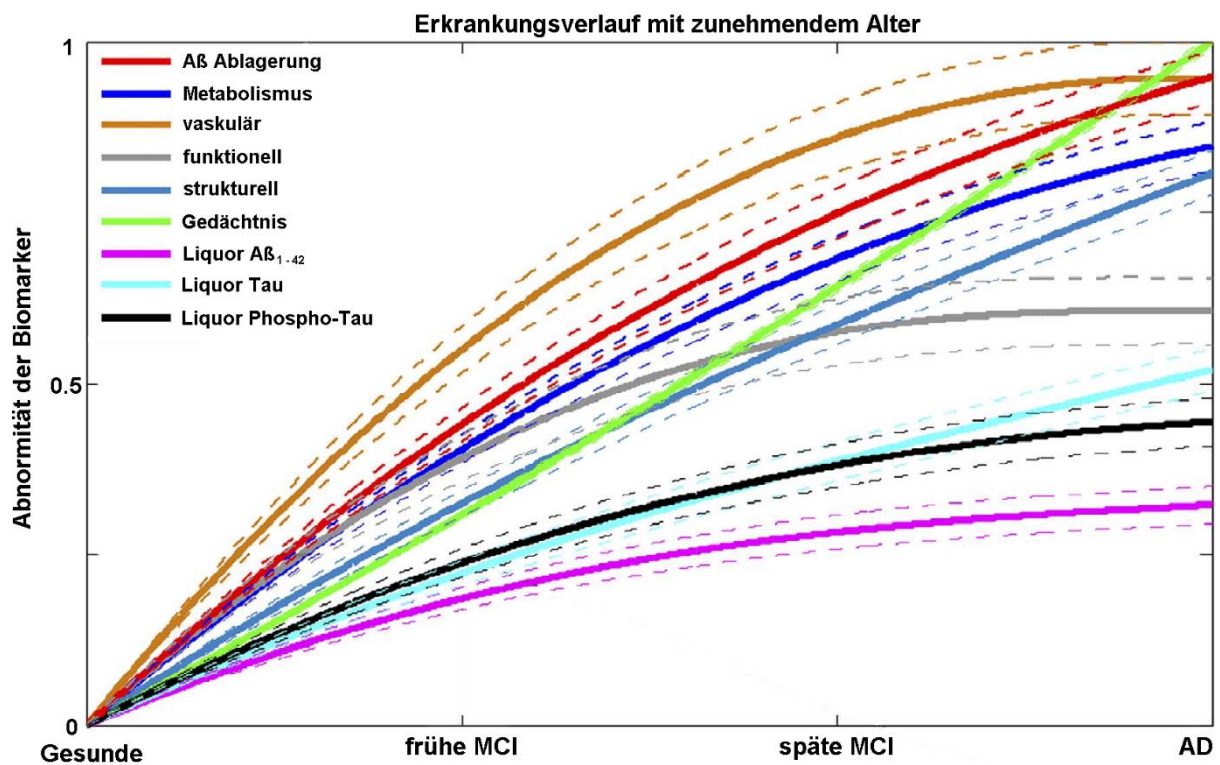


Abbildung 1: zeitlicher Verlauf der Biomarker-Abnormitäten, modifiziert nach Iturria-Medina et al. (2016), siehe auch Anhang A für die Abdruckgenehmigungen. Die gestrichelten Linien stellen 95%-Konfidenzintervalle dar.

Zlokovic (2011) erklärt das ätiologische Modell der vaskulären Dysfunktionen gestützt auf aktuelle Forschungsbefunde mit der *two-hit vascular hypothesis for Alzheimer's disease*: Als ersten Schlag (*hit one*) trete eine Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke (Montagne et al., 2015) sowie eine Reduktion des zerebralen Blutflusses auf, wobei beides durch vaskuläre Risikofaktoren bedingt sei (Iadecola & Davisson, 2008; Ruitenbergh et al., 2005). Diese vaskuläre Dysfunktion führe einerseits zu einer Akkumulierung toxischer Stoffe und einer kapillaren Hypoperfusion. Andererseits steige das Vorhandensein von Aβ insbesondere durch eine verminderte Beseitigung (Mawuenyega et al., 2010), aber auch durch eine erhöhte Produktion des Aβ-Precursor-Protein – ein Membranprotein, aus dessen Zerschneiden Aβ entstehen kann (Haass & Selkoe, 1993). Der Anstieg von Aβ als zweiter Schlag (*hit two*) könne ebenso wie die kapillare Hypoperfusion zur Bildung von neurofibrillären Bündeln durch Hyperphosphorylierung von Tau-Filamenten führen. Wie in einem ‚Teufelskreis‘ führe Aβ zu weiteren vaskulären Dysfunktionen wie beispielsweise eine Beeinträchtigung

der vaskulären Reaktion und zu dem Zelltod von Pericyten (Kisler, Nelson, Montagne, & Zlokovic, 2017). Letztendlich führten diese vier Faktoren – die Akkumulierung toxischer Stoffe, die kapillare Hypoperfusion, der Anstieg von A β , die neurofibrillären Bündel – zu einer neuronalen Dysfunktion, kognitiver Verschlechterung, Neurodegeneration und schlussendlich zu dem Symptombild einer Demenzerkrankung (Zlokovic, 2011). Sowohl *hit one* (zerebrovaskuläre Dysfunktion) als auch *hit two* (A β -Akkumulation) werden durch (vaskuläre, genetische, Umwelt-, Lebensstil-) Risikofaktoren beeinflusst (Nelson et al., 2016).

Trotz der sich häufenden Studienergebnisse der letzten Jahre, die darauf hindeuten, dass vaskuläre Dysfunktionen zur Entwicklung von AD beitragen, bleibt noch unklar, ob eine Dysfunktion des zerebralen Blutflusses und/oder eine Verringerung des zerebralen Blutflusses während einer Ruhemessung (a) strukturellen und funktionellen Veränderungen vorausgehen und (b) bereits frühzeitig im Erkrankungsprozess von AD-Patienten festgestellt werden können (Nelson et al., 2016).

Erste Studien geben jedoch bereits Hinweise darauf, dass vaskuläre Dysfunktionen bereits frühzeitig entdeckt werden könnten: Montagne et al. (2015) fanden mittels Magnetresonanztomographie (MRT) eine altersabhängig erhöhte Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke (BHS) im Hippocampus, die bei Personen mit MCI im Vergleich zu altersgematchten kognitiv gesunden Personen zusätzlich erhöht ist. Die erhöhte BHS-Permeabilität war nicht mit einer Hippokampus-Atrophie assoziiert, sodass die Autoren vermuten, dass eine Erhöhung der BHS-Permeabilität bereits vor der strukturellen Degeneration vorliegt (Montagne et al., 2015). Auch Iturria-Medina et al. (2016) fanden, wie bereits geschildert, anhand der ADNI-Daten Hinweise darauf, dass vaskuläre Dysfunktionen bereits vor klinisch relevanten Änderungen von A β -Ablagerungen detektierbar sind. Weiterhin ist mittels Magnetresonanzperfusionssbildgebung festgestellt worden, dass zerebrale Hypoperfusionen bereits zehn Jahre vor Beginn einer (diagnostizierten) Demenzerkrankung erkennbar sind (Love & Miners, 2016). Beginnend im Precuneus weiten sich die Hypoperfusionen über den Gyrus cinguli und die lateralen Bereiche des Parietalkortex aus. Daraufhin folgen der frontale und temporale Kortex und im späteren Verlauf ist auch der Okzipitalkortex betroffen (Love & Miners, 2016). Dieser Verlauf der Hypoperfusionen spiegelt den Verlauf der A β -Ablagerungen im Gehirnparenchym in der Phase der präklinischen AD wider (Love & Miners, 2016).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Theorie der vaskulären Dysfunktionen als ätiologisches Erklärungsmodell der AD vielversprechend scheint. Obwohl vaskuläre Biomarker scheinbar die frühesten und stärksten Veränderungen im Verlauf der AD aufweisen, können auch bereits in frühen Stadien und vor dem Vorhandensein kognitiver Defizite weitere Abnormitäten wie beispielsweise A β -Ablagerungen, funktionelle Veränderungen oder auch metabolische Dysregulationen detektiert werden. Diese Abnormitäten bzw. der Beginn der pathologischen Veränderungen im Rahmen einer AD sowie die Dauer der ersten neuropathologischen Merkmale bis zur Vollausprägung einer AD ist jedoch, wie bereits in Abschnitt 2.1.2 angedeutet, individuell verschieden, was auf das Vorhandensein verschiedener Risiko- und Resilienzfaktoren zurückzuführen ist. Diese werden im folgenden Abschnitt erläutert.

2.1.4 Risiko- und Resilienzfaktoren der Alzheimer-Demenz

Es wird davon ausgegangen, dass etwa die Hälfte aller AD-Fälle durch das Vorhandensein von modifizierbaren Risikofaktoren entstanden sind (Xu et al., 2015). Risikofaktoren sind beispielsweise Bluthochdruck (Nagai, Hoshida, & Kario, 2010), Typ-2-Diabetes mellitus (Barbagallo & Dominguez, 2014), Arteriosklerose (Gupta & Iadecola, 2015), Hyperhomocysteinämie (Miwa et al., 2016), Schädel-Hirn-Trauma (Franzblau et al., 2013), Schlafstörungen (Pan & Kastin, 2014), Luftverschmutzung (Jung, Lin, & Hwang, 2015), Rauchen und Passivrauchen (Barnes et al., 2010; R. Chen, 2012) und auch genetische Faktoren, von denen *Apolipoprotein-E4 (APOE4)* am stärksten in Zusammenhang mit AD gebracht wird (siehe auch Abschnitt 3.1.1 für mehr Informationen zu dem Einfluss von APOE4 auf AD; Bertram, McQueen, Mullin, Blacker, & Tanzi, 2007; Jun et al., 2016). Weitere wichtige Risikofaktoren, die als Übergangsstadien der AD gelten, sind das Vorliegen einer subjektiven kognitiven Beeinträchtigung oder MCI (Mitchell & Shiri-Feshki, 2009; Reisberg et al., 2010). Resilienz- bzw. Schutzfaktoren sind hingegen unter anderem ein leichter bis moderater Alkoholkonsum (Anstey, Mack, & Cherbuin, 2009; Ilomaki, Jokanovic, C.K. Tan, & Lonroos, 2015), sportliche Aktivität (Blondell, Hammersley-Mather, & Veerman, 2014), eine hohe Bildung bzw. kognitive Reserve (Meng & D'Arcy, 2012; Sharp & Gatz, 2011) und ein zufriedenstellendes soziales Netzwerk (Fratiglioni, Wang, Ericsson, Maytan, &

Winblad, 2000; für eine Übersicht weiterer Risiko- und Schutzfaktoren siehe Winblad et al., 2016)

APOE4 wird als der robusteste Risikomarker für die Entwicklung einer AD eingeschätzt (Yu, Tan, & Hardy, 2014). Das durchschnittliche Erkrankungsalter sinkt und die Wahrscheinlichkeit einer AD-Entwicklung steigt mit jedem zusätzlichen *APOE4*-Allel (Corder et al., 1993; Corder et al., 1994). Risikofaktoren, die insbesondere in späteren Lebensabschnitten von prognostischer Relevanz sind, sind das Vorliegen einer subjektiven kognitiven Beeinträchtigung und/oder das Vorliegen einer MCI (Mitchell & Shiri-Feshki, 2009; Reisberg et al., 2010). Das Vorhandensein der vaskulären Risikofaktoren scheint hingegen nur in frühen und/oder mittleren Lebensjahren die Entwicklung einer AD zu begünstigen, jedoch nicht mehr in späteren Lebensabschnitten (Qiu, 2012). Dies spiegelt erneut die Bedeutung der in Abschnitt 2.1.2 geschilderten langen präklinischen Phase der AD wider. Der optimale Zeitpunkt für Interventionen, die auf eine Reduktion der Risikofaktoren und einen Aufbau der Resilienzfaktoren abzielen, sei entsprechend im jüngeren und mittleren Lebensalter (Winblad et al., 2016). Die mögliche Wirkung modifizierbarer Risikofaktoren/präventiver Maßnahmen beruht einerseits auf der Reduktion/Verhinderung von Gehirnschäden und Gehirnentzündungen als auch auf einer Erhöhung der kognitiven Reserve (Livingston et al., 2017).

Mit dem Begriff der kognitiven Reserve wird der aktive Prozess des Gehirns zur Bewältigung neuronaler Schädigung beschrieben (Stern, 2002). Die kognitive Reserve wird dabei in die neuronale Reserve (interindividuelle Unterschiede der kognitiven Verarbeitung bei gesunden Gehirnen) und neuronaler Kompensation (Veränderung der kognitiven Verarbeitung, um Gehirnpathologien zu kompensieren) unterteilt (Stern, 2009). Nach der Theorie der kognitiven Reserve führt eine geringere kognitive Reserve zu einer früheren Entwicklung einer voll ausgeprägten AD, eine erhöhte kognitive Reserve kann das Einsetzen dieser jedoch verzögern (Livingston et al., 2017; Stern, 2012). Tatsächlich fanden Wang, MacDonald, Dekhtyar, und Fratiglioni (2017), dass das kumulative Ausführen von Tätigkeiten über die Lebensspanne, von denen ausgegangen wird, dass sie die kognitive Reserve erhöhen, mit einem reduzierten Risiko der Entwicklung einer diagnostizierten Demenz assoziiert ist.

Zusammengefasst sollten also präventive Maßnahmen, unter die nicht nur eine Minimierung von Risikofaktoren, sondern auch eine Förderung von Schutzfaktoren fal-

len, über das gesamte Leben hinweg und insbesondere schon in jüngeren sowie mittleren Lebensjahren ergriffen werden. Idealerweise sollten diese Maßnahmen bei Personen angeboten und eingesetzt werden, die noch keine pathologischen Charakteristiken aufweisen, bei denen aber Risikofaktoren (wie beispielsweise Bluthochdruck, Rauchen, genetische Risikofaktoren wie *APOE4* usw.) vorliegen (Azarpazhooh et al., 2017; Hachinski, 1992). Dadurch könnte ein großer Anteil von Demenzerkrankungen gemildert, verzögert oder eventuell sogar verhindert werden (Azarpazhooh et al., 2017). In späteren Lebensabschnitten sind insbesondere die Risikofaktoren der subjektiven kognitiven Beeinträchtigung, MCI aber auch *APOE4* von prognostischer Relevanz.

2.1.5 Behandlung der Alzheimer-Demenz

Auf dem europäischen Markt zugelassene Medikamente zur Behandlung der leichten bis schweren AD sind die Acetylcholinesterasehemmer Donepezil, Galantamin, Rivastigmin und bei moderater bis schwerer AD der N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Antagonist Memantin. Zur Behandlung präklinischer AD, MCI oder Prävention ist in Europa kein Wirkstoff zugelassen (Winblad et al., 2016).

Es zeigt sich bisher bei keinem medikamentösen Wirkstoff ein durchbrechender Erfolg in der Behandlung von AD (Winblad et al., 2016). Dieser Umstand ist vermutlich dadurch bedingt, dass das Nervensystem von Menschen mit AD zum Diagnosezeitpunkt und Behandlungsbeginn schon zu stark geschädigt ist (Langbaum et al., 2013). Auch die Konversion von MCI zu AD konnte bisher nicht mittels medikamentöser Behandlung verzögert werden (Cooper, Li, Lyketsos, & Livingston, 2013; Fitzpatrick-Lewis, Warren, Ali, Sherifali, & Raina, 2015). Jedoch befindet sich ein vielversprechendes Medikament, das parenchymale A β -Ablagerungen in bisherigen Untersuchungen reduzierte und die Entwicklung von AD verzögerte, aktuell in Phase-III-Studien (siehe beispielsweise Biogen, 2018; Sevigny et al., 2016).

Da jedoch noch kein medikamentöser Wirkstoff gesichert zur Behandlung von AD oder dessen Verzögerung bedeutend wirksam ist [Anmerkung: Die in der klinischen Praxis eingesetzten Acetylcholinesterasehemmer haben einen klinisch signifikanten, aber nur kleinen Effekt auf die Demenzsymptomatik (Livingston et al., 2017)], ist das Ausschalten modifizierbarer Risikofaktoren zur Prävention oder zumindest das

Herausögern des Erkrankungsbeginns von AD umso wichtiger. Jedoch sind die Ergebnisse für die Wirkung einer Veränderung des Lebensstils auf die Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit noch nicht ausreichend erforscht, gut gesichert ist bisher lediglich der Befund, dass die Behandlung von Bluthochdruck die Inzidenz von AD reduziert (Livingston et al., 2017).

Eine weitere Methode der Demenzbehandlung fernab von Medikamenten sind kognitive Interventionen, so beispielsweise die kognitive Stimulation, kognitives Training oder kognitive Rehabilitation. Bei der kognitiven Stimulation werden stimulierende Aktivitäten, wie beispielsweise das Reden über Kindheitserlebnisse, gemeinsam Speisen zubereiten und Festtagsgestaltung, in Gruppen durchgeführt (Kurz, 2013). Kognitives Training bezeichnet das wiederholte Üben isolierter kognitiver Domänen mittels standardisierter Aufgaben. Bei der kognitiven Rehabilitation wird mittels individualisierter Ziele versucht, Alltagsfunktionen zu verbessern (Clare & Woods, 2004). Es gibt jedoch bisher nur wenige qualitativ hochwertige Studien zur Wirksamkeit kognitiver Interventionen bei Patienten mit AD: die meisten, den Qualitätskriterien einer Meta-Analyse entsprechenden Untersuchungen, liegen bezüglich der kognitiven Stimulation ($n = 21$), wenige bezüglich kognitiven Trainings ($n = 4$) und keine bezüglich der kognitiven Rehabilitation vor (Huntley, Gould, Liu, Smith, & Howard, 2015). Es zeigt sich, dass nur die kognitive Stimulation jedoch nicht das kognitive Training eine signifikante Verbesserung der generellen kognitiven Leistungsfähigkeit bei an Demenz erkrankten Personen bewirkte (Huntley et al., 2015). Dennoch sind auch bei der kognitiven Stimulation die Effekte nur gering. Ein gemeinsames Problem der Studien, die die Wirksamkeit von kognitiver Stimulation untersucht haben, ist das Implementieren einer adäquaten Verblindung und geeigneter aktiver Kontrollgruppen (Huntley et al., 2015).

Anders als bei Probanden mit AD, deuten kognitive Trainingsstudien bei Probanden mit subjektiver kognitiver Beeinträchtigung, MCI sowie bei gesunden älteren Personen auf eine Verbesserung kognitiver und funktioneller Fertigkeiten hin (Brum, Forlenza, & Yassuda, 2009; Karbach & Verhaeghen, 2014; Pereira-Morales, Cruz-Salinas, Aponte, & Pereira-Manrique, 2018), wobei kognitive Übungen dem Einüben und der Anwendung von Gedächtnisstrategien überlegen zu sein scheinen (Gates, Sachdev, Fiatarone Singh, & Valenzuela, 2011). Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Neurodegeneration bei Probanden mit AD schon zu stark fortgeschritten

ist, um die kognitiven Interventionen gemäß Instruktionen durchzuführen und von diesen profitieren zu können.

Auch computerisiertes kognitives Training, das ein ökonomisches Üben mit einer individuellen Anpassung des Schwierigkeitsgrades an den Probanden ermöglicht, zeigt eine Verbesserung bei Probanden mit MCI und sogar bei Probanden mit AD (Coyle, Traynor, & Solowij, 2015; Finn & McDonald, 2012). Jedoch scheinen nur kognitive Funktionen, aber nicht funktionelle Tätigkeiten von dem computerisierten Training zu profitieren (Coyle et al., 2015). Dennoch können nicht nur Testleistungsänderungen mittels kognitivem Trainings festgestellt werden: Kognitives Training ist assoziiert mit einer Erhöhung des Volumens der grauen Substanz, einer erhöhten kortikalen Dicke und bei Personen mit MCI mit einem erhöhten Glucosemetabolismus und verstärkter aufgabenbezogener funktioneller Aktivierung (Belleville & Bherer, 2012). Die Wirkung kognitiven Trainings kann zusätzlich durch Gehirnstimulation verstärkt werden. Ein für AD vielversprechendes Instrument, welches nicht-invasiv ist und nur geringe Nebenwirkungen aufweist, ist die transkranielle Gleichstromstimulation (engl. *transcranial direct current stimulation*; tDCS), die im folgenden Abschnitt vorgestellt wird.

2.1.5.1 tDCS als Behandlungsmethode

2.1.5.1.1 tDCS bei AD und MCI

Mittels tDCS wird ein schwacher Strom an verschiedene Gehirnbereiche über zwei Elektroden appliziert. Dabei zeigt sich ein Effekt nicht nur unmittelbar in dem Bereich der Elektrodenplatzierung oder in dem Bereich zwischen den beiden Elektroden: Mit bildgebenden Methoden kann festgestellt werden, dass sich die Effekte von tDCS über weite Bereiche des Gehirns ausbreiten (Lang et al., 2005). Verschiedene Studien haben bereits gezeigt, dass tDCS das Potential hat, die kognitiven Fähigkeiten bei Personen mit AD zu verbessern (Boggio et al., 2012; Ferrucci et al., 2008). Meinzer et al. (2015) schlagen vor, dass tDCS jedoch aufgrund der fortschreitenden Neurodegeneration nicht erst bei voll ausgeprägter AD angewendet werden soll, sondern bereits in den Stadien zuvor, also bspw. bei Vorliegen von MCI oder einer subjektiven kognitiven Beeinträchtigung.

Auch bei Personen mit subjektiver kognitiver Beeinträchtigung und MCI liegen mittlerweile Studien vor, die zeigen, dass mittels tDCS eine Verbesserung der Kognition und des Glucosemetabolismus sowie eine Veränderung der hämodynamischen Reaktion erreicht werden kann (Manenti et al., 2017; Meinzer et al., 2015; Murugaraja, Shivakumar, Sivakumar, Sinha, & Venkatasubramanian, 2017; Yun, Song, & Chung, 2016). Bei der Anwendung von tDCS ist jedoch zu beachten, dass die im Gehirn ankommende Stromdichte bei älteren Personen und noch in einem stärkeren Ausmaß bei Personen mit MCI im Vergleich zu jüngeren Probanden reduziert ist (Mahdavi & Towhidkhad, 2017). Zusätzlich scheint bei Atrophie der Strom verstärkt durch Sulci zu fließen. Es ist bisher jedoch noch nicht bekannt, ob die im Bereich der Sulci liegenden Neuronen diesen zusätzlichen Strom ohne Schäden aushalten können, weshalb tDCS bei vorhandener Atrophie mit Vorsicht angewandt werden sollte (Mahdavi & Towhidkhad, 2017). Andererseits jedoch bestätigen Liebetanz et al. (2009) Gehirnläsionen erst bei Stromdichten ab 1429 mA/cm^2 , bei Menschen wird jedoch in der Regel nur eine Stromdichte von 0.05 mA/cm^2 appliziert (Stagg & Nitsche, 2011). Daher ist die Verursachung einer Läsion mittels tDCS trotz Vorliegen von Atrophien unwahrscheinlich.

Als Nebenwirkungen einer Zusammenfassung von 567 tDCS-Sitzungen werden Kribbeln (70.6 % der 102 Probanden), Kopfschmerzen (11.8 %), Erschöpfung (35.3 %), Übelkeit (2.9 %) sowie Schlaflosigkeit (1.0 %) berichtet (Poreisz, Boros, Antal, & Paulus, 2007). Des Weiteren zeigen sich in Studien, die die Sicherheit von tDCS untersuchten, keine Hinweise auf einen neuronalen Schaden (Stagg & Nitsche, 2011).

2.1.5.1.2 *Stimulationsprotokoll*

Mehrere Studien zu tDCS nutzen den dorsolateralen präfrontalen Kortex als Ort der Stimulation, da dieser neben dem Hippocampus als verantwortlich für die häufig festgestellten objektiven Defizite bei MCI, wie z. B. eine Beeinträchtigung des Gedächtnisabrufs und der exekutiven Funktionen, gilt (Liang, Wang, Yang, Jia, & Li, 2011; Murugaraja et al., 2017). Die Dauer der Nachwirkungen von tDCS ist dabei eher von der Dauer als von der Stärke der Stimulation abhängig (Stagg & Nitsche, 2011). Die meisten Studien nutzen Elektrodenflächen zwischen 25 cm^2 und 35 cm^2 mit einer Stromstärke im Bereich von 1 mA bis 2 mA für eine Dauer von 10 bis 20 Minuten

(Stagg & Nitsche, 2011). Dabei wird die Stimulation in manchen Studien vor der Durchführung einer Aufgabe (offline) und in anderen Studien während der Durchführung einer Aufgabe (online) angewandt. Die online-Stimulation bei Personen mit AD scheint wirkungsvoller zu sein als die offline-Stimulation; interessanterweise scheint bei gesunden Personen das Gegenteil der Fall zu sein (Murugaraja et al., 2017).

2.1.5.1.3 Wirkmechanismen

Es wird angenommen, dass die Wirkungsweise von tDCS während der Stimulation auf einer Veränderung des Ruhemembranpotentials beruht, sodass im Bereich anodaler Stimulation die Erregbarkeit kortikaler Neuronen erhöht und im Bereich der kathodalen Stimulation die Erregbarkeit reduziert wird (Nitsche & Paulus, 2000). Dies geht einher mit einer Zunahme des zerebralen Blutflusses sowohl unter der anodalen als auch kathodalen Elektrode während der Stimulation. Nach der Stimulation zeigt sich im Vergleich zur Baseline jedoch eine Zunahme des zerebralen Blutflusses (engl. *cerebral blood flow*, CBF) im Bereich anodaler Stimulation, aber eine Reduktion des CBF im Bereich kathodaler Stimulation (Stagg et al., 2013; Zheng, Alsop, & Schlaug, 2011). Die neurobiologische Wirkweise von tDCS ist noch nicht gänzlich geklärt. Es wird angenommen, dass bei ausreichender Dauer und Stärke des applizierten elektrischen Felds die Leitfähigkeit biologischer Membrane erhöht wird und dies mit einer erhöhten Durchlässigkeit von Ionen und Molekülen einhergeht (Medeiros et al., 2012). Zudem bewirkt die Anwendung von tDCS eine Veränderung verschiedener Neurotransmitter wie Dopamin, Acetylcholin und Serotonin, aber auch eine Veränderung verschiedener Membrankanäle wie Natrium und Calcium (Medeiros et al., 2012).

Die Nachwirkung der Stimulation, die eine vorherige Veränderung des Ruhemembranpotentials voraussetzt (Liebetanz, Nitsche, Tergau, & Paulus, 2002), zeigt Ähnlichkeit mit Langzeitpotenzierung und Langzeitdepression (Paulus, 2004), die teilweise abhängig von NMDA-Rezeptoren sind (Liebetanz et al., 2002) und könnte somit bei AD vorhandenen NMDA-assoziierten Dysfunktionen entgegenwirken (Hansen, 2012). Stagg et al. (2009) stellten außerdem mittels Magnetresonanztomographie fest, dass nach anodaler Stimulation die γ -Aminobuttersäure (engl. *gamma-Aminobutyric acid*; GABA)-Konzentration reduziert ist und nach kathodaler Stimulation Glutamat (mit einer korrelierten Abnahme von GABA aufgrund eines Zusammenhangs

dieser beiden Neurotransmitter) ebenfalls eine Abnahme aufweist. Da GABAerge Interneuronen Veränderungen bei Personen mit AD aufweisen (Koliatsos et al., 2006) und durch A β -Ablagerungen Glutamatrezeptoren dysreguliert sind, was mit frühen kognitiven Defiziten assoziiert ist (Parameshwaran, Dhanasekaran, & Suppiramaniam, 2008), schlussfolgert Hansen (2012), dass tDCS bei Patienten mit AD das Ungleichgewicht der GABAergen Interneuronen verringern und durch Modulation der glutamatergen Synapsen eine Verbesserung kognitiver Fähigkeiten bewirken könnte. Zusammengefasst bewirkt tDCS Veränderungen bezüglich Mechanismen, welche bei Personen mit AD beeinträchtigt sind, sodass tDCS eine potentiell wirkungsvolle und nebenwirkungsarme Behandlungsmethode der AD sein könnte; es werden jedoch noch weitere Studien vor einem regulären Einsatz dieser Behandlungsmethode benötigt.

2.2 Die Wichtigkeit der Frühdiagnose

Wie in den vorherigen Abschnitten bereits beschrieben, setzen die neuropathologischen Mechanismen schon Jahrzehnte vor der Diagnosestellung der AD ein. Ein durchbrechender medikamentöser Erfolg konnte bisher nicht erreicht werden. Dies hat nicht nur weitreichende Folgen für betroffene Individuen und pflegende Angehörige, sondern ist auch sozioökonomisch von Bedeutung: Eine Intervention, die den Beginn der AD um fünf Jahre verzögern könnte, würde nicht nur die Anzahl der AD-Patienten um 45 % reduzieren, sondern auch die Kosten aller Beteiligten im Jahr 2030 von 451 Milliarden Dollar auf 368 Milliarden Dollar reduzieren (basierend auf einer Berechnung an der Population und Kosten in Amerika; Alzheimer's Association, 2015).

Eine Frühdiagnose birgt das Potential, Medikamente oder auch andere Behandlungsmodalitäten wie bspw. tDCS entsprechend frühzeitig einzusetzen und eine irreversible Schädigung der Nervenzellen längerfristig zu verzögern oder sogar zu stoppen (Hampel et al., 2014). Diese Frühdiagnose sollte entsprechend der, in Abschnitt 2.1.3 dargestellten, frühen Abnormitäten verschiedenster Biomarker multimodal erfolgen, um eine möglichst hohe Sensitivität und Spezifität zu erreichen. Diese multimodalen Biomarker könnten entsprechend bildgebende, genetische, neuropsychologische und biochemische Daten umfassen (DeKosky & Marek, 2003). Jedoch gilt auch

zu bedenken, dass eine Vielzahl von Untersuchungen bei Personen, die keinerlei klinische Symptomatik aufweisen, unökonomisch ist. Daher wäre eine Begrenzung der Untersuchung auf Risikopopulationen, also bspw. auf Personen mit MCI, subjektiver kognitiver Beeinträchtigung oder Träger des genetischen Risikofaktors *APOE4*, eine denkbare Alternative. Weiterhin ist bei diesen Untersuchungen, die ‚lediglich‘ auf Risikopopulationen abzielen, der Einsatz von ökonomischen und nebenwirkungsarmen Untersuchungsmethoden erstrebenswert. Eine Methode, die dies leisten könnte, ist die Erfassung der hämodynamischen Reaktion mittels funktioneller Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS). Im folgenden Abschnitt folgt eine knappe Beschreibung dieser Methode.

2.2.1 Funktionelle Nahinfrarotspektroskopie

1977 wurde zum ersten Mal die non-invasive Messung des Gehirns mittels Continuous-Wave (CW) fNIRS beschrieben (Jobsis, 1977; Scholkmann et al., 2014). Mittels der CW fNIRS wird durch Emitter kontinuierlich Licht im nahen Infrarotbereich einer konstanten Stärke ausgesendet und die Abschwächung des Lichts durch Optoden gemessen. Hierdurch werden relative Veränderungen von oxygeniertem ($[O_2Hb]$) und deoxygeniertem ($[HHb]$) Hämoglobin erfasst. Es sollten idealerweise Wellenlängen von <780 nm bzw. 690 bis 750 nm sowie 830 nm verwendet werden (Okui & Okada, 2005; Yamashita, Maki, & Koizumi, 2001). Die Tiefe des gemessenen Bereichs ist dabei abhängig vom Abstand der Optoden; es wird ein bananenförmiger Bereich erfasst (siehe Abb. 2).

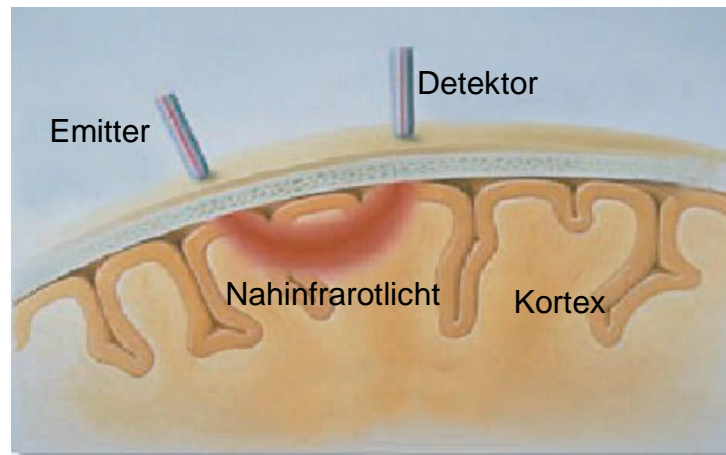


Abbildung 2. Linkes Bild: Vereinfachte Darstellung des bananenförmigen Weges durch den Kortex von Nahinfrarotlicht, modifiziert nach Bunce, Izzetoglu, Izzetoglu, Onaral, und Pourrezaei (2006), © [2006] IEEE, siehe auch Anhang A für die Abdruckgenehmigungen.

2.2.1.1 Biologische Grundlagen der funktionellen Nahinfrarotspektroskopie

[O₂Hb] und [HHb], die mittels fNIRS gemessen werden, sind ein indirektes Maß für neuronale Aktivität (Herrera-Vega, Treviño-Palacios, & Orihuela-Espina, 2017). Bei der Verarbeitung und dem Transfer von Informationen über Neuronen wird Energie in Form von Adenosintriphosphat verbraucht. Diese Energie wird durch Glucose sowie Sauerstoff gewonnen (Huettel, Song, & McCarthy, 2004). Für die Bereitstellung von Glucose und Sauerstoff erhöht sich wenige Sekunden nach Beginn dieses Energieverbrauchs der zerebrale Blutfluss (CBF) sowie das zerebrale Blutvolumen, was zu einem Anstieg von [O₂Hb] und einer Reduktion von [HHb] führt (Attwell & Iadecola, 2002). Der erhöhte CBF bei neuronaler Aktivität und der damit einhergehende Sauerstoffmetabolismus wird als neurovaskuläre Kopplung bezeichnet (Sheth et al., 2004). Räumlich und bezüglich des Ausmaßes steht dieser erhöhte CBF in einem starken Zusammenhang mit der neuronalen Aktivität bzw. der Glucoseaufnahme des Gehirns (Y. Chen et al., 2011; Devor, Boas, Einevoll, Buxton, & Dale, 2012; Tachtsidis & Scholkmann, 2016). Der CBF steigt jedoch nicht nur am Ort der neuronalen Aktivität, sondern auch (in geringerem Ausmaß) in danebenliegenden Bereichen an (Ugurbil, 2016). Ugurbil (2016) fasst diesen Befund metaphorisch in Anlehnung an ein Zitat von Turner und Grinvald (1994) zusammen: „The brain waters the thirsty flower while it also sprinkles a large territory around it.“ (auf Deutsch: *Das Gehirn gießt die durstige*

Blume, während es auch einen großen Bereich um diese herum besprenkelt). Auch bezüglich der Amplitude steigt der CBF und damit die Sauerstoffzufuhr stärker an, als verstoffwechselt wird (Buxton, Uludağ, Dubowitz, & Liu, 2004; Leithner & Royl, 2014). Die fNIRS misst bei einem CBF-Anstieg entsprechend einen Anstieg von $[O_2Hb]$ und eine Reduzierung von $[HHb]$ (siehe Abb. 3; Scholkmann et al., 2014; Tachtsidis & Scholkmann, 2016). Die Addition von $[O_2Hb]$ und $[HHb]$ ergibt das totale Hämoglobin $[tHb]$.

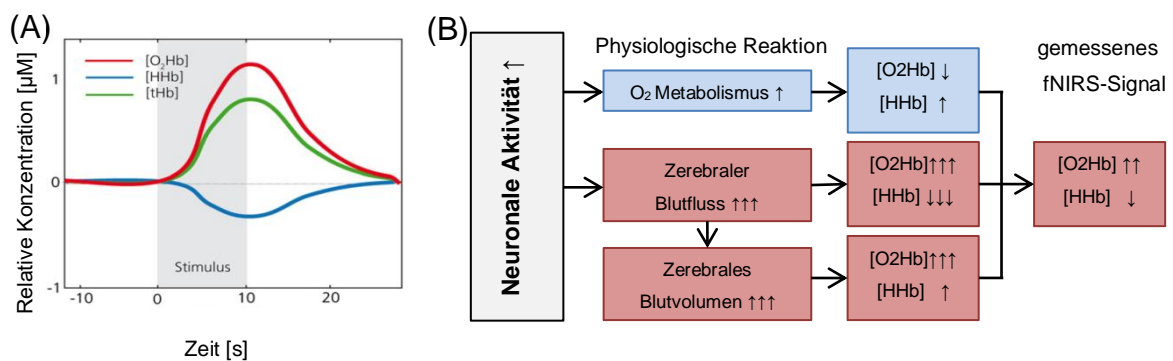


Abbildung 3: Darstellung der typischen gemessenen Signale mittels fNIRS, modifiziert nach Scholkmann et al. (2014), siehe auch Anhang A für die Abdruckgenehmigungen. (A) Typische hämodynamische Antwort bei Erhöhung der neuronalen Aktivität; (B) Darstellung von physiologischen Reaktionen als Folge erhöhter neuronaler Aktivität und deren Auswirkungen auf das gemessene fNIRS-Signal. $[O_2Hb]$ \triangleq oxygeniertes Hämoglobin, $[HHb]$ \triangleq deoxygeniertes Hämoglobin, $[tHb]$ \triangleq totales Hämoglobin.

2.2.1.2 Bestimmung der Chromophorenkonzentration

Für eine Abschätzung der relativen Veränderungen von $[O_2Hb]$ und $[HHb]$ wird häufig das *modifizierte Lambert-Beer'sche Gesetz* (engl.: *modified Beer-Lambert Law*; MBLL) nach Delpy et al. (1988) verwendet (Scholkmann et al., 2014). Das MBLL besteht aus folgender Gleichung:

$$OD = -\log_{10} \left(\frac{I}{I_0} \right) = \varepsilon * c * DPF * d + G$$

Die optische Dichte (OD) beschreibt das an den Detektoren (Licht messende Optoden) erfasste Licht (I) in Relation zum ausgestrahlten Licht (I_0) der Emitter (Licht aussendende Optoden). Variablen, die die Abschwächung des Lichts auf dem Weg vom Emitter zum Detektor beeinflussen, sind die Chromophorenkonzentration (c ; also

die Konzentrationen von $[O_2Hb]$ und $[HHb]$), der molare Extinktionskoeffizient (ϵ), der differentielle Pfadlängenfaktor (DPF ; der durch Streuung verlängerte Weg der Photonen), der Abstand zwischen Emitter und Detektor (d) und ein Verlust aufgrund von gewebeabhängiger Streuung (G ; siehe auch Abb. 4). Da die Streuung des Lichtes aufgrund der interindividuellen Gewebsstruktur nicht bekannt ist, können nur relative Veränderungen aber keine absoluten Konzentrationen erfasst werden. Schroeter, Zysset, Kruggel, und von Cramon (2003) zeigten jedoch, dass ein Algorithmus unter Verwendung von Effektstärken den DPF herauspartialisieren kann.

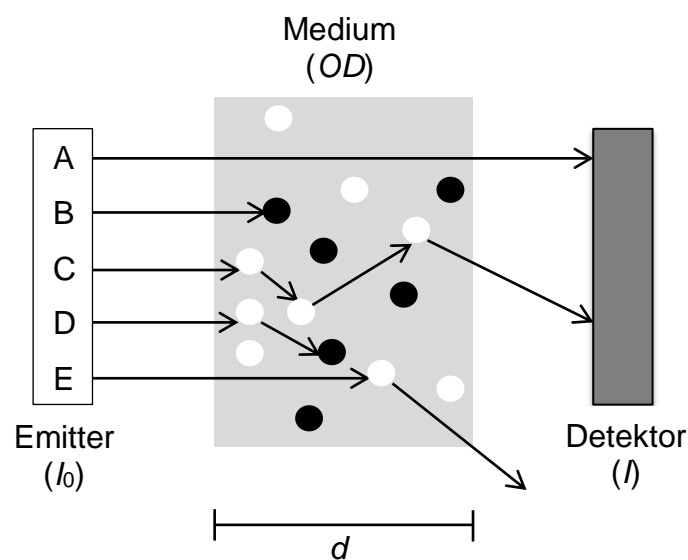


Abbildung 4. Darstellung der Lichtabschwächung aufgrund von Streuung und Absorption. Es wird von einer konstanten Streuung ausgegangen, da Änderungen des CBF die Streuung im Vergleich zur Absorption durch die Chromophore nur gering beeinflussen. Die Pfeile stellen den Weg von Lichtphotonen dar, die von dem Emitter ausgesandt werden (I_0) und teilweise von dem Detektor gemessen werden (I), teilweise jedoch durch Streuung und Absorption zu einer Abschwächung des gemessenen Lichts führen. Die graue Fläche bildet das gemessene Medium (z.B. Gehirnstrukturen) ab, die weißen Kreise stellen Variablen (z.B. Gewebe) dar, welche zu einer Streuung der Photonen führen. Die schwarzen Kreise stellen absorbierende Variablen (z.B. Chromophore) dar. Photon A durchdringt das Medium ohne auf streuende oder absorbierende zu stoßen, sein zurückgelegter Weg entspricht dem Abstand zwischen Emitter und Detektor (d); Photon B trifft auf eine absorbierende Variable und kann dementsprechend vom Detektor nicht gemessen werden. Photon C trifft auf mehrere streuende Variablen, bis es letztlich vom Detektor erfasst wird. Dem verlängerten Weg vom Emitter bis zum Detektor wird durch den differentiellen Pfadlängenfaktor (DPF) Rechnung getragen. Photon D trifft zunächst auf eine streuende Variable, daraufhin auf eine absorbierende Variable. Photon E wird ebenfalls gestreut, trifft aber im Gegensatz zu Photon (C) nicht mehr auf den Detektor sondern geht verloren, in diesem Fall liegt also ein Verlust aufgrund gewebeabhängiger Streuung vor (Variable G im MBLL).

2.2.1.3 Störvariablen und Minimierung der Störvarianz

Fehlerquellen bei Bildgebungsmethoden, die wie fNIRS und funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) die Aktivierung neuronaler Aktivität anhand der hämodynamischen Reaktion abschätzen, sind Änderungen der systemischen Aktivität (z. B. Änderungen des Blutdrucks, der Herzrate, der CO₂-Konzentration im Blut, der Aktivität des autonomen Nervensystems) und das Vorliegen extrazerebraler Blutgefäße (Tachtsidis & Scholkmann, 2016).

Da die Messtiefe mittels fNIRS geringer als die Hälfte der Entfernung zwischen Emitter und Detektor ist (Mansouri, L'Huillier, Kashou, & Humeau, 2010), haben extrazerebrale Blutgefäße einen starken Einfluss auf fNIRS-Messungen (Tachtsidis & Scholkmann, 2016). Um systemische sowie extrazerebrale Störvarianzen zu minimieren, empfehlen Tachtsidis und Scholkmann (2016) unter anderem folgende Maßnahmen: (1) die Verwendung einer Baseline-Messung oder Kontrollbedingung, um aufgabenunabhängige Veränderungen von der Experimentalaufgabe zu subtrahieren, (2) die Verwendung unterschiedlicher Distanzen, und/oder sehr geringer Distanzen zwischen Emittieren und Detektoren, um die Veränderungen des Lichts in Abhängigkeit der Optodenentfernung und somit der Messtiefe bestimmen zu können, und/oder die Berechnung des durchschnittlichen Signals über alle Channels, um globale systemische Veränderungen zu korrigieren (wie beispielsweise Anwendung des ‚Common Average Reference (CAR)‘ nach Bauernfeind, Böck, Wriessnegger, und Müller-Putz (2013)), (3) die Verwendung systemischer Signale als Regressoren in der Auswertung, die simultane Verwendung von [O₂Hb] und [HHb] im gleichen Auswertungsmodell, sowie eine Kombination von Single-Level- und Gruppen-Level-Analysen, (4) das zusätzliche parallele Messen systemischer Variablen wie bspw. Blutdruckveränderungen. Des Weiteren betonen Tachtsidis und Scholkmann (2016), dass entgegen dem Trend zahlreicher fNIRS-Studien nicht nur [O₂Hb], sondern beide Chromophore, also auch [HHb], berichtet werden sollten. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund wichtig, dass [O₂Hb] stärker durch systemische und extrazerebrale Störvarianzen beeinflusst wird als [HHb] (Kirilina et al., 2012).

2.2.1.4 Vor- und Nachteile von funktioneller Nahinfrarotspektroskopie

Scholkmann et al. (2014) gehen davon aus, dass fNIRS in naher Zukunft unterstützend für die Diagnostik in der klinischen Praxis eingesetzt werden wird. Denn fNIRS hat einige Vorteile (wenngleich auch wenige Nachteile) im Vergleich zu anderen non-invasiven bildgebenden Verfahren: fNIRS-Instrumente sind portabel und schnell, einfach und ohne störende Hintergrundgeräusche anzuwenden (Lloyd-Fox, Blasi, & Elwell, 2010). Zudem ist das Signal-Rausch-Verhältnis auch bei der Durchführung sportlicher und bewegungsreicher Übungen akzeptabel (Ekkekakis, 2009), die während fMRT-Messungen nicht durchführbar wären. Die fNIRS hat eine bessere zeitliche Auflösung als die fMRT, jedoch eine schlechtere im Vergleich zur Elektroenzephalografie (EEG; Lloyd-Fox et al., 2010). Im Gegensatz zur EEG liefert es jedoch reliablere Informationen über den Ort der neuronalen Aktivität (Scholkmann et al., 2014); die Tiefe der Messung und auch die räumliche Auflösung ist jedoch schlechter als bei der fMRT oder der Positronen-Emissions-Tomographie (PET; Lloyd-Fox et al., 2010). Des Weiteren ist fNIRS wesentlich günstiger in Anschaffung und Durchführung verglichen mit fMRT und PET und ist die einzige bildgebende Methode, die Konzentrationsveränderungen sowohl von [HHb] als auch [O₂Hb] erfasst (Agbangla, Audiffren, & Albinet, 2017; Leff et al., 2011). Andererseits sind mittels fNIRS, wenn nicht kombiniert mit anderen bildgebenden Methoden, im Gegensatz zum fMRT und PET nur Abschätzungen der zugrundeliegenden anatomischen Regionen möglich, wie beispielsweise mittels der virtuellen räumlichen Registrierung nach Tsuzuki et al. (2007).

Trotz der benannten Nachteile hat die Methode der fNIRS zusammengefasst auch Vorteile gegenüber anderen bildgebenden Methoden. Sobald die Technik weiter ausgereift ist und eine einfache Anwendung und Auswertung möglich ist, besitzt fNIRS das Potential, als unterstützendes Instrument in der klinischen Diagnostik für Demenzerkrankungen eingesetzt zu werden.

2.2.2 Zerebrale Hämodynamik der Alzheimer-Demenz

Für die Verarbeitung von Informationen und die Durchführung mentaler Prozesse wird, wie in Abschnitt 2.2.1 bereits beschrieben, die Bereitstellung von Sauerstoff und Glucose über einen erhöhten CBF benötigt, um diese für eine Energiegewinnung zu verstoffwechseln. Bildgebende Studien zeigen, dass bei Patienten mit AD der

Glucosemetabolismus schon frühzeitig im Erkrankungsprozess reduziert ist und A β -Ablagerungen über die reduzierte Interaktion zwischen Fortsätzen von Astrozyten und dem Gefäßsystem zu einer Beeinträchtigung der neurovaskulären Kopplung und somit reduziertem CBF führen (Girouard & Iadecola, 2006; Popa-Wagner, Buga, Popescu, & Muresanu, 2015).

Eine reduzierte zerebrale Hämodynamik scheint jedoch nicht während des gesamten Erkrankungsprozesses vorzuliegen: Obwohl Hypoperfusionen nicht nur bei Patienten mit AD, sondern auch bei Patienten mit MCI zu finden sind (Arai et al., 2006; Beishon, Haunton, Panerai, & Robinson, 2017; Herrmann, Langer, Jacob, Ehli, & Fallgatter, 2008; Ruitenberg et al., 2005; Zeller, Herrmann, Ehli, Polak, & Fallgatter, 2010), deuten Befunde bei Personen mit einem hohen Demenzrisiko (z. B. Träger des genetischen Hauptrisikofaktors *APOE4* oder Verwandte ersten Grades mit Demenzerkrankung, aber ohne demenzassoziierte Symptome) auf regionale Hyperperfusionen hin (Bookheimer et al., 2000; Filippini et al., 2011; Fleisher et al., 2009). Østergaard et al. (2013) schlagen zur Erklärung dieser Befunde die *Hypothese der Dysfunktionen der Kapillare* vor: Um eine Sauerstoffversorgung des Gewebes trotz Anstieg der Heterogenität der Transitzeit der Erythrozyten durch die Kapillaren sicherzustellen, fänden Veränderungen des CBF und des Sauerstoffpartialdrucks statt. In einer präsymptomatischen Phase der Demenz, die nach Østergaard et al. (2013) beispielsweise kognitiv gesunde *APOE4*-Träger umfasse, steige der CBF und die BOLD-Response (mittels fMRT gemessene Veränderungen der [HHb]-Konzentrationen; engl. blood oxygenation level dependent; Ogawa, Lee, Kay, & Tank, 1990) an, um trotz des Verschlusses mancher Kapillarverzweigungen die Sauerstoffextraktion aufrechtzuerhalten. Nach dem Übergang von der präklinischen Phase zur subklinischen Phase (Messungen, die einer Diagnose von AD vorausgehen, vergleichbar mit Personen mit MCI) der Demenz folge eine Phase, in der der CBF absinke. Der Mechanismus, der zu einem Absinken des CBF führt, sei jedoch ein bisher wenig verstandenes Phänomen (für weitere Überlegungen bzgl. des Mechanismus siehe Østergaard et al., 2013). Der CBF sinke im weiteren Verlauf kontinuierlich (siehe Abb. 5).

Da eine Diskussion aller Studien, die die zerebrale Hämodynamik im Erkrankungsprozess von AD erfassen den Rahmen dieser Arbeit sprengen würden und aufgrund der in Abschnitt 2.2.1.4 beschriebenen Vorteile von fNIRS als potentielles In-

strument für den täglichen klinischen Einsatz, werden im folgenden Abschnitt ausschließlich fNIRS-Studien diskutiert (für einen Überblick der zerebralen Hämodynamik im Erkrankungsprozess von AD mittels weiterer Modalitäten siehe bspw. Beishon et al., 2017; Morbelli S, Bauckneht M, & P, 2017; Sierra-Marcos, 2017).

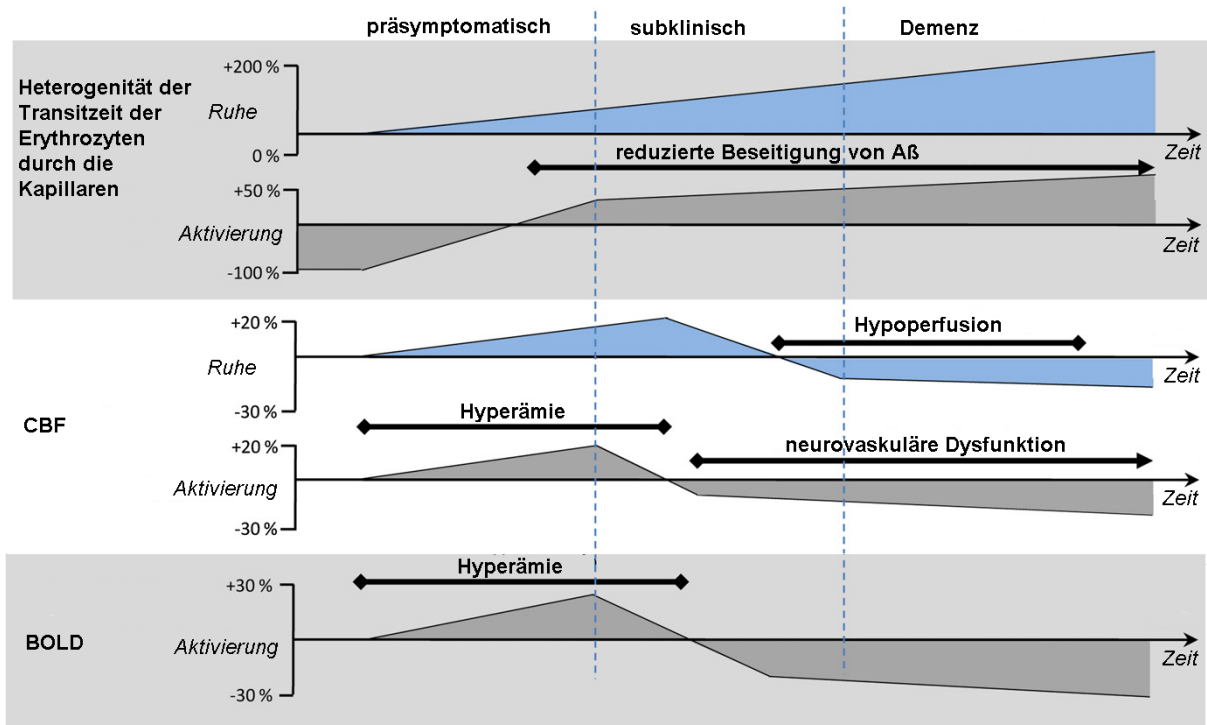


Abbildung 5: Veränderungen der Transitzeit der Erythrozyten, des CBF und des BOLD-Signals im Krankheitsverlauf einer AD, modifiziert nach Østergaard et al. (2013), siehe auch Anhang A für die Abdruckgenehmigungen. Der Übergang der Steigerung des zerebralen Blutflusses (CBF) zu einem Abfall des CBFs markiere den Beginn neurovaskulärer Dysfunktion.

2.2.3 Funktionelle Nahinfrarotspektroskopie-Studien der Alzheimer-Demenz und leichten kognitiven Beeinträchtigung

Die Ergebnisse bezüglich des Vergleichs der hämodynamischen Funktion von gesunden Probanden mit Probanden mit MCI oder AD sind sehr gemischt. Eine Ursache hierfür ist vermutlich der Umstand, dass die Studiendesigns der einzelnen Studien Unterschiede aufweisen, beispielsweise bezüglich des Probandenalters, des Paradigmas und des mittels fNIRS erfassten Bereichs. Zwei Befunde, die jedoch immer wieder auftauchen, sind (a) eine reduzierte hämodynamische Reaktion der Probanden mit

MCI oder AD (Arai et al., 2006; Herrmann et al., 2008; Hock et al., 1997; Niu et al., 2013; Richter, Herrmann, Ehlis, Plichta, & Fallgatter, 2007; Uemura et al., 2015; Yap et al., 2017; Yeung et al., 2016b) oder (b) eine verringerte Lateralisierung der Probanden mit MCI bzw. AD (Fallgatter et al., 1997; Yeung et al., 2016a).

So konnten beispielsweise Arai et al. (2006) während einer phonologischen Wortflüssigkeitsaufgabe (engl. *verbal fluency task*; VFT) eine reduzierte hämodynamische Reaktion des Frontal- und Parietalkortex bei Probanden mit AD im Vergleich zu gesunden Kontrollen finden; für MCI zeigte sich eine reduzierte hämodynamische Reaktion jedoch nur für den rechten Parietalkortex. Fallgatter et al. (1997) fanden eine verstärkte Linkslateralisierung bei signifikant besserer Leistung bei Patienten mit AD im Vergleich zu gesunden Kontrollen bei der Durchführung einer phonologischen und semantischen VFT; Unterschiede der Amplitude der hämodynamischen Reaktion traten hingegen nicht auf. Methodisch problematisch bei der Studie von Fallgatter et al. (1997) ist jedoch der Altersunterschied der beiden Gruppen: Die Probanden weisen ein Alter von 67.3 Jahre ($SD = 10.6$) auf, die gesunden Kontrollen hingegen nur ein durchschnittliches Alter von 30.1 Jahren ($SD = 2.1$). Dies ist insofern problematisch, da sich altersabhängig die Lateralisierung während der VFT von einer Linkslateralisierung im (jungen) Erwachsenenalter hin zu einer bilateralen Aktivierung im späteren Lebensabschnitt verändert (Rosselli, Ardila, Matute, & Vélez-Urbe, 2014).

Im Einklang mit der Theorie der kapillaren Dysfunktion nach Østergaard et al. (2013) gibt es jedoch auch Hinweise darauf, dass die hämodynamische Reaktion bei Probanden mit AD zwar reduziert ist, bei Probanden mit MCI hingegen eine verstärkte Reaktion auftritt: Yap et al. (2017) analysierten und verglichen zwischen gesunden Personen, Personen mit MCI und Personen mit milder AD während einer semantischen VFT. Die erzielte Leistung war bei den gesunden Personen besser als bei Personen mit MCI und bei Personen mit MCI besser als bei Personen mit AD, jedoch jeweils statistisch nicht signifikant. Nach α -Adjustierung aufgrund mehrfacher Vergleiche kam keine der Analysen zu einem signifikanten Ergebnis. Deskriptiv zeigte sich jedoch unter anderem, dass Probanden mit AD die geringsten relativen Veränderungen beziehungsweise geringste hämodynamische Reaktion im Gruppenvergleich aufwiesen, Probanden mit MCI hingegen die höchste. Dies galt sowohl für die linke als auch für die rechte Hemisphäre. Es zeigte sich deskriptiv keine Linkslateralisierung, weder bei den Gesunden noch bei den Probanden mit MCI und AD. Da kein Ergebnis

nach α -Adjustierung signifikante Unterschiede aufwies, wird auf eine weitere Beschreibung der deskriptiven Befunde an dieser Stelle verzichtet und auf das Paper von Yap et al. (2017) für weitere Informationen verwiesen. Zusammengefasst zeigt sich bei den bisherigen Studien kein eindeutiges Muster bezüglich der hämodynamischen Reaktion bei Probanden mit MCI, während die Mehrzahl der Befunde für eine verringerte hämodynamische Reaktion bei Probanden mit AD spricht.

2.2.3.1 Funktionelle Nahinfrarotspektroskopie während Wortflüssigkeitsaufgaben

Wie im vorherigen Abschnitt ersichtlich ist, wird bei fNIRS-Studien zum Vergleich gesunder Probanden mit Probanden mit AD oder MCI häufig die VFT verwendet. Dies ist vermutlich auf zwei Umstände zurückzuführen: 1.) Die VFT ist ein mittels fNIRS häufig angewandter und etablierter Test (Herrmann, Ehli, & Fallgatter, 2003; Tupak et al., 2012), da die Ermittlung der hämodynamischen Reaktion durch andere bildgebende Verfahren wie fMRT aufgrund der Sprechbewegung nur schwer zu realisieren ist; 2.) Probanden mit AD, MCI oder subjektiver kognitiver Beeinträchtigung zeigen eine signifikante Leistungsbeeinträchtigung während der VFT. Das heißt auch im präklinischen Stadium können mit diesem Test bereits Leistungsbeeinträchtigungen erfasst werden (Henry, Crawford, & Phillips, 2004; Nikolai et al., 2017; Vogel, Johannsen, Stokholm, & Jørgensen, 2014).

Bei der Durchführung der VFT werden häufig zwei Unteraufgaben angewendet: Bei der phonologischen VFT sollen die Probanden in einer begrenzten Zeit möglichst viele Wörter nennen, die mit einem bestimmten Buchstaben beginnen. Bei der semantischen VFT sollen die Probanden innerhalb einer begrenzten Zeitspanne möglichst viele Wörter nennen, die zu einer bestimmten Kategorie gehören. Häufig wird zusätzlich instruiert, dass währenddessen bestimmte Regeln beachtet werden sollen. Es dürfen beispielsweise keine Eigennamen genannt werden, was zusätzliche Anforderungen an die exekutiven Funktionen stellt.

Bei gesunden Personen zeigt sich während der VFT eine Aktivierung des frontotemporalen Kortex (FTC), insbesondere im Bereich des inferioren frontalen Gyri (IFG; Costafreda et al., 2006; Heim, Eickhoff, & Amunts, 2008; Heinzl et al., 2013; Herrmann et al., 2017; Tupak et al., 2012; Wagner, Sebastian, Lieb, Tüscher, & Tadić,

2014). Wie mittels fNIRS gemessen, werden bei beiden VFT-Aufgaben ähnliche Regionen aktiviert, die hämodynamische Reaktion während der phonologischen VFT ist jedoch weitläufiger und stärker (Meinzer et al., 2009; Tupak et al., 2012).

Die Aktivierung weist während des VFT meist eine Linkslateralisierung auf, wobei dies altersabhängig ist: In jungen Jahren zeigt sich bei Sprachaufgaben eine bilaterale Aktivierung, diese ändert sich zu einer Linklateralisierung im (jungen) Erwachsenenalter, was von manchen Autoren auch als Reifungsindex interpretiert wird (Rosselli et al., 2014). Im höheren Alter wird hingegen wieder eine bilaterale Aktivierung bei Sprachaufgaben sichtbar (Rosselli et al., 2014). Dies ist im Einklang mit dem *hemispheric asymmetry reduction in older adults* (HAROLD)-Modell, das postuliert, dass bei älteren Personen die präfrontale Aktivität weniger lateralisiert ist als bei jüngeren Personen, was Kompensation oder Dedifferenzierung widerspiegeln könnte (Cabeza, 2002).

Beide VFT-Unteraufgaben erfassen sowohl verbale als auch exekutive Funktionen, jedoch scheint die Wortschatzgröße und lexikalische Zugriffsgeschwindigkeit wichtiger für die Leistung im semantischem als im phonologischen VFT zu sein (Shao, Janse, Visser, & Meyer, 2014). Auch bezüglich der Suchstrategien unterscheiden sich die beiden Unteraufgaben: Während die Suchstrategie der phonologischen VFT auf lexikalischen Präsentationen basiert, beruht die Suchstrategie des semantischen VFT auf semantischen Assoziationen und spiegelt die Integration des semantischen Gedächtnisses wider (Henry et al., 2004; Rohrer, Salmon, Wixted, & Paulsen, 1999).

Da bei Patienten mit AD nicht nur Dysfunktionen des episodischen, sondern auch des semantischen Gedächtnisses charakteristisch sind (Henry et al., 2004), ist es kaum überraschend, dass die semantische VFT sensitiver für die Detektion von AD ist als die phonologische VFT und nur die Leistung der semantischen, jedoch nicht die der phonologischen VFT bereits vor der Entwicklung einer AD eine Beeinträchtigung aufweist (Clark et al., 2009; Monsch et al., 1992). Wichtiger als eine Beurteilung der Testleistung wird in Zukunft jedoch eher eine Untersuchung neuronaler Veränderungen sein, da diese den Veränderungen der neuropsychologischen Leistung der VFT bei AD vorausgehen (Grady et al., 1988).

2.3 Zusammenfassung der Befunde und Ziel der vorliegenden Arbeit

Eine erfolgreiche Behandlung von AD ist vor dem Hintergrund der steigenden Anzahl Betroffener von dringender Relevanz (siehe Abschnitt 2.1.1). Patienten mit AD durchlaufen vor Diagnosestellung eine lange, vermutlich Jahrzehnte dauernde präklinische Phase (siehe Abschnitt 2.1.2). Die Ursache der AD ist noch nicht geklärt; verschiedene Biomarker zeigen bereits vor dem Vorliegen einer kognitiven Beeinträchtigung Auffälligkeiten. Vielversprechend scheint die Theorie der vaskulären Dysregulation zu sein (siehe Abschnitt 2.1.3). Vaskuläre Risikofaktoren scheinen jedoch nur in den ersten Jahren oder Jahrzehnten der langen präklinischen Phase von Bedeutung zu sein, also in den jüngeren und mittleren Lebensjahren. Prognostisch relevante Risikofaktoren im späteren Lebensabschnitt sind das Vorliegen einer subjektiven kognitiven Beeinträchtigung, einer MCI und/oder des genetischen Hauptrisikofaktors *APOE4* (siehe Abschnitt 2.1.4).

Es gibt bisher keine Behandlung der AD mit durchbrechendem Erfolg; eine frühzeitige Diagnose ist vermutlich entscheidend für eine Steigerung der Behandlungseffizienz. Neben medikamentöser Behandlung hat auch die nebenwirkungsarme tDCS das Potential, dem Fortschreiten der Erkrankung entgegenzuwirken (siehe Abschnitt 2.1.5). Aufgrund der schon zuvor benannten Relevanz einer Frühdiagnose der AD, um Behandlungsmethoden auch in früheren Phasen der Erkrankung einzusetzen und somit irreversible Schädigung der Nervenzellen zu verzögern oder sogar zu stoppen, ist die Erforschung ökonomisch einsetzbarer Methoden unabdingbar (siehe Abschnitt 2.2). Eine Methode, die dies eingebettet in einer multimodalen Diagnostik leisten könnte und nicht nur ökonomisch, sondern auch nebenwirkungsarm ist, ist die fNIRS. Mittels fNIRS kann die hämodynamische Reaktion gemessen werden (siehe auch Abschnitt 2.2.1). Die zerebrale Hämodynamik von Personen mit AD unterscheidet sich von gesunden Personen (siehe Abschnitt 2.2.2). Studien, die die zerebrale Hämodynamik mittels fNIRS erfassen, deuten auf eine reduzierte hämodynamische Reaktion bei Personen mit AD hin, die Befunde für Probanden mit MCI sind uneinheitlich. Häufig wird dabei die hämodynamische Reaktion während der VFT gemessen, bei deren Durchführung Probanden bereits vor der Entwicklung einer AD eine Beeinträchtigung

aufweisen, weshalb die Leistung während dieser Aufgabe daher ebenfalls als prognostisch relevant gilt (siehe Abschnitt 2.2.3).

Da neuronale Veränderungen einer objektiven Leistungsbeeinträchtigung vorausgehen (Grady et al., 1988), könnte die Messung der hämodynamischen Reaktion während der VFT bei Risikogruppen einen wertvollen Beitrag für das Verständnis AD-assoziierter pathologischer Prozesse leisten. Geeignete Risikogruppen sind aufgrund ihrer prognostischen Relevanz hierbei beispielsweise Probanden, bei denen *APOE4* als Genvariante vorhanden ist, oder bei denen eine subjektive kognitive Beeinträchtigung oder eine MCI vorliegt. Auch die Durchführung einer nebenwirkungsarmen Behandlungsmethode wie tDCS mit Hinblick auf deren mögliches Entgegenwirken AD-assoziierter pathologischer Prozesse wirkt vielversprechend als Methode, deren Einsatz auch bei Risikogruppen denkbar wäre.

Um das Potential sowohl von fNIRS als auch von tDCS zu untersuchen, wurden insgesamt drei Studien durchgeführt, die im Folgenden vorgestellt werden. In der ersten Studie wird die hämodynamische Reaktion bei gesunden Personen der Risikogruppe ‚*APOE4*‘ im Vergleich zu gesunden Personen mit der neutralen Genvariante ‚*APOE3*‘ geprüft. Die zweite Studie untersucht, inwiefern sich Personen mit einer MCI im Vergleich zu gesunden Kontrollen bezüglich der hämodynamischen Reaktion unterscheiden. In der dritten Studie wird schließlich die Wirkung eines tDCS-augmentierten kognitiven Trainings auf die hämodynamische Reaktion bei Personen mit einer subjektiven kognitiven Beeinträchtigung gemessen. Diese drei Studien und deren Ergebnisse werden zunächst getrennt eingeleitet und diskutiert und letztlich in einer abschließenden Diskussion gemeinsam disputiert.

3. Eigene Studien

3.1 Studie 1: Einfluss des wichtigsten genetischen Risikofaktors für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz auf die funktionale frontotemporale hämodynamische Reaktion

3.1.1 Einleitung zur Fragestellung und Hypothesen

Wie bereits in Abschnitt 2.1.4 aufgeführt, ist das Vorhandensein der *APOE4*-Allelvariante der größte genetische Risikofaktor für die Entwicklung einer AD. Die drei wichtigsten *APOE*-Allele von Menschen sind *APOE2*, *APOE3* und *APOE4*, die auf Chromosom 19 codiert werden (Olaisen, Teisberg, & Gedde-Dahl, 1982). *APOE2* wirkt protektiv, *APOE3* neutral und *APOE4* gilt als Risikofaktor für die Entwicklung von AD (Corder et al., 1993; Corder et al., 1994).

Kim, Basak, und Holtzman (2009) gehen davon aus, dass *APOE4* die Entwicklung von AD vor allem durch seine Effekte auf die Beseitigung von A β begünstigt: Bei gesunden Personen wird A β über die BHS durch das Density Lipoprotein Receptor-related Protein 1 (LRP1) beseitigt, indem LRP1 den Ausfluss von ungebundenem oder mit *APOE2*/*APOE3*/ α -2-Macroglobulin gebundenem A β von der Interzellularflüssigkeit des Gehirns ins Blut vermittelt (Zlokovic, 2011). Zusätzlich binden die A β -*APOE2*- und A β -*APOE3*-Komplexe an das weniger effiziente *very low-density lipoprotein receptor* (VLDLR), A β -*APOE4*-Komplexe werden hingegen nur durch den VLDLR-Mechanismus beseitigt, wodurch die A β -Beseitigung bei Vorliegen des *APOE4*-Allels deutlich langsamer verläuft und eine A β -Ablagerung begünstigt wird (Deane et al., 2008; Nelson et al., 2016).

Neben strukturellen Veränderungen von *APOE4*-Trägern, wie beispielsweise ein reduziertes Volumen grauer Substanz des medialen Temporallappens und des rechten IFG (Thomann et al., 2008), konnten verschiedene Studien auch mit Methoden, die die zerebrale Hämodynamik erfassen, Unterschiede zwischen *APOE4*-Trägern im Vergleich zu Trägern anderer Polymorphismen feststellen (Michels et al.,

2015; C. Smith et al., 2002; Trachtenberg, Filippini, & Mackay, 2012). Beispielsweise belegen Michels et al. (2015), dass der globale CBF auch bei gesunden *APOE4*-Trägern reduziert ist. Beim Vergleich von Probanden mit A β -Ablagerungen mit Probanden ohne A β -Ablagerungen sei auch ein reduzierter CBF zu finden, dieser Unterschied fiele jedoch geringer aus. Kisler et al. (2017) interpretieren diese Studie dahingehend, dass *APOE4* unabhängig von A β eine Reduktion des CBF bewirkt, diese jedoch durch A β -Ablagerungen zusätzlich verstärkt wird. In einem Review zu den Effekten von *APOE4* auf Veränderungen in der funktionellen Bildgebung konnten Trachtenberg et al. (2012) kein klares Muster finden, was möglicherweise auf die großen Unterschiede des experimentellen Designs der Studien, die in das Review mit einbezogen wurden, zurückzuführen ist.

Trotz des großen Potenzials der VFT (und insbesondere der semantischen Unteraufgabe) als prädiktives Messinstrument für die Entwicklung einer AD aufgrund der in Abschnitt 2.2.3.1 aufgeführten Charakteristiken, gibt es meines Wissens nach nur eine Studie, bei der funktionelle Unterschiede von gesunden *APOE4*-Trägern im Vergleich zu anderen *APOE*- Polymorphismen während einer VFT untersucht wurden (C. Smith et al., 2002). Dabei ist während der phonologischen VFT eine erhöhte hämodynamische Reaktion im Parietalkortex festgestellt worden, was gegen die Theorie einer Hypoperfusion bereits bei gesunden *APOE4*-Trägern, wie bei Michels et al. (2015) zu finden, und für die Theorie der kapillaren Dysfunktion nach Østergaard et al. (2013) spricht. Die gegensätzlichen Befunde könnten möglicherweise auch auf Altersunterschiede zurückzuführen sein: Während Michels et al. (2015) gesunde Probanden einen Altersdurchschnitt von $M = 71.8$ ($SD = 4.4$) aufweisen, sind die *APOE4*-Probanden von C. Smith et al. (2002) in einem durchschnittlichen Alter von $M = 52.0$ ($SD = 5.8$). Dies ist im Einklang mit dem Befund von Filippini et al. (2011), der während einer Gedächtnisaufgabe altersabhängig bei jüngeren *APOE4*-Probanden eine erhöhte hämodynamische Reaktion und bei älteren *APOE4*-Probanden eine reduzierte hämodynamische Reaktion im Vergleich zu anderen *APOE*- Polymorphismen gefunden hat, trotz erhaltenem Volumens grauer Substanz.

Die Untersuchung von C. Smith et al. (2002) wurde mittels fMRT durchgeführt. Die Durchführung der VFT mittels fMRT bringt den Nachteil möglicher Sprechartefakte mit sich. Auch im Hinblick auf einen möglichen Einsatz einer täglichen Routinediagnostik ist die Verwendung alternativer bildgebender Verfahren, die kostengünstiger

und einfach zu bedienen sind, sinnvoller (siehe Abschnitt 2.2.1.4). Zusätzlich weist die Studie von Smith et al. (2002) für eine Untersuchung der Wirkung genetischer Polymorphismen eine nur relativ kleine Stichprobe auf ($N = 38$).

Interessanterweise weisen gesunde Probanden mit *APOE4* trotz neuronaler Auffälligkeiten keine Leistungsunterschiede (Blair et al., 2005; Schiepers et al., 2012) oder sogar eine bessere Leistung (Marioni et al., 2016) während der VFT auf. Möglicherweise liegen diesen gleichen oder sogar besseren Leistungsergebnissen kompensatorische Mechanismen zugrunde. Ziel der ersten Studie ist daher, die Effekte von *APOE4* auf die hämodynamische Reaktion während einer VFT im Vergleich zu der *neutralen* homozygoten *APOE3*-Allelvariante zu untersuchen. Dies ist die erste Studie, die zu diesem Zweck fNIRS einsetzt, die ein enormes Potential für den täglichen klinischen Einsatz bietet. Da im klinischen Alltag bei der Demenzdiagnostik vorwiegend ältere Personen untersucht werden, entschieden wir uns aufgrund nachweisbarer neuronaler Unterschiede jüngerer und älterer Probanden und der steigenden Relevanz von Demenzerkrankungen im höherem Alter nur ältere Probanden in dieser Studie zu untersuchen; die Studie von Smith et al. (2002) untersuchte hingegen Frauen in einem Alter von durchschnittlich 52 Jahren. Die im Folgenden beschriebene Studie wurde veröffentlicht (Katzorke et al., 2017)². Basierend auf den bisherigen empirischen Befunden ergaben sich folgende Hypothesen:

- 1.) Die Leistung unterscheidet sich nicht zwischen den beiden *APOE*-Gruppen.
- 2.) Wir finden eine reduzierte hämodynamische Reaktion bei *APOE4*-Trägern, diese tritt im Bereich des inferioren FTC auf, der typischerweise eine Aktivierung während des VFT aufweist.
- 3.) Bei nicht vorhandenen Leistungsunterschieden weisen *APOE4*-Träger eine verstärkte hämodynamische Reaktion in Bereichen auf, die nicht typischerweise während der VFT verwendet werden.
- 4.) Die Veränderung der hämodynamischen Reaktion wird durch die Gruppenzugehörigkeit moderiert und ist abhängig von der Testleistung.

² Methoden und Ergebnisse beruhen in überarbeiteter Form auf den veröffentlichten Darstellungen von Katzorke et al. (2017). Es handelt sich hierbei um einen Open-Access Artikel unter den Bedingungen der Creative Commons CC BY Lizenz, welcher die uneingeschränkte Nutzung, Verbreitung und Reproduktion in jedem Medium bei korrekter Zitation der Originalarbeit erlaubt.

3.1.2 Stichprobe, Material und Methode

3.1.2.1 Stichprobe

Die hier untersuchte Stichprobe besteht aus Probanden, die im Rahmen einer Längsschnittstudie zur Frühdiagnostik von Demenzerkrankungen untersucht wurden ('Vogel-Studie'; Polak et al., 2017). Es handelt sich um die Daten von 604 Probanden des bereits abgeschlossenen ersten Erhebungszeitpunktes. Die Vogel-Studie wurde vom lokalen Ethikkomitee der medizinischen Fakultät des Universitätsklinikum Würzburg genehmigt (Ethikvotum 23/11) und ist im Einklang mit den Bestimmungen der Deklaration von Helsinki (General Assembly of the World Medical Association, 2014). Jeder Proband unterschrieb vor Studienteilnahme eine Einverständniserklärung.

Für die Rekrutierung wurden Probanden ohne schwere psychiatrische, neurologische oder internistische Erkrankung innerhalb der letzten zwölf Monate eingeschlossen, die am Tag der Untersuchung unter keiner schweren Beeinträchtigung des Sehens oder Hörens litten. Insgesamt untersuchten wir 604 Probanden, auf die diese Kriterien zutrafen.

Für die Datenanalyse wurden alle Probanden mit Verdacht auf mittlere oder schwere Depression, MCI oder Demenzerkrankung ausgeschlossen (siehe Abb. 6 für ein Flussdiagramm zum Ausschluss von Probanden). Als mittlere oder schwere Depression wurde ein Score von 20 oder mehr im Beck-Depressions-Inventar-II (BDI-II) oder ein Score von 6 oder mehr in der geriatrischen Depressionsskala (GDS) definiert (Beck, Steer, & Brown, 1996; Gauggel & Birkner, 1999; Hautzinger, Keller, & Kühner, 2006; Yesavage et al., 1982). Verdacht auf eine Demenzerkrankung wurde definiert als ein Score unter 24 im Mini-Mental-Status-Test (MMST) oder ein DemTect-Score unter 9 (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975; Kalbe et al., 2004). Basierend auf den Kriterien für das Vorhandensein einer MCI nach Portet et al. (2006) schlossen wir Probanden aus, bei denen alle der folgenden Kriterien zutrafen: subjektive kognitive Beeinträchtigung, objektive kognitive Beeinträchtigung bezüglich neuropsychologischer sowie ärztlicher Untersuchungen, kein Verdacht auf eine Demenzerkrankung, kein Verdacht auf eine mittlere oder schwere Depression und keine Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten (Bayer-Activities of Daily Living Scale (B-ADL) < 2.1; Hindmarch, Leheld, de Jongh, & Erzigkeit, 1998).

Im weiteren Verlauf wurden nur rechtshändige Probanden mit Deutsch als Muttersprache, Probanden ohne eine Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) in

der Vorgeschichte und Probanden ohne deutliche Schwierigkeiten bei der Durchführung der in Absatz 3.1.2.2 beschriebenen VFT (bspw. technische Probleme, Instruktionen falsch verstanden, schlechte Signale/Artefakte nach visueller Inspektion etc.) für die Datenanalyse eingeschlossen. Des Weiteren wurden Probanden ausgeschlossen, bei denen keine fNIRS- oder *APOE*-Daten verfügbar waren sowie *APOE2*-Träger. Letztere wurden aufgrund des unklaren Zusammenhangs zur AD Neuropathologie ausgeschlossen (Berlau, Corrada, Head, & Kawas, 2009).

Insgesamt untersuchten wir die Daten von 288 Probanden. Von diesen waren 210 Probanden (103 weiblich, 107 männlich) Träger der *neutralen* Genvariante E3/E3, sieben Probanden (zwei weiblich, fünf männlich) Träger der homozygoten Risikogenvariante E4/E4 und 71 Probanden (40 weiblich, 31 männlich) der heterozygoten Risikogenvariante E4/E3. Wir bildeten eine gemeinsame Gruppe der homozygoten und heterozygoten *APOE4*-Träger aufgrund der geringen Probandengröße homozygoter *APOE4*-Träger. Siehe auch Tabelle 2 für Stichprobenmerkmale.

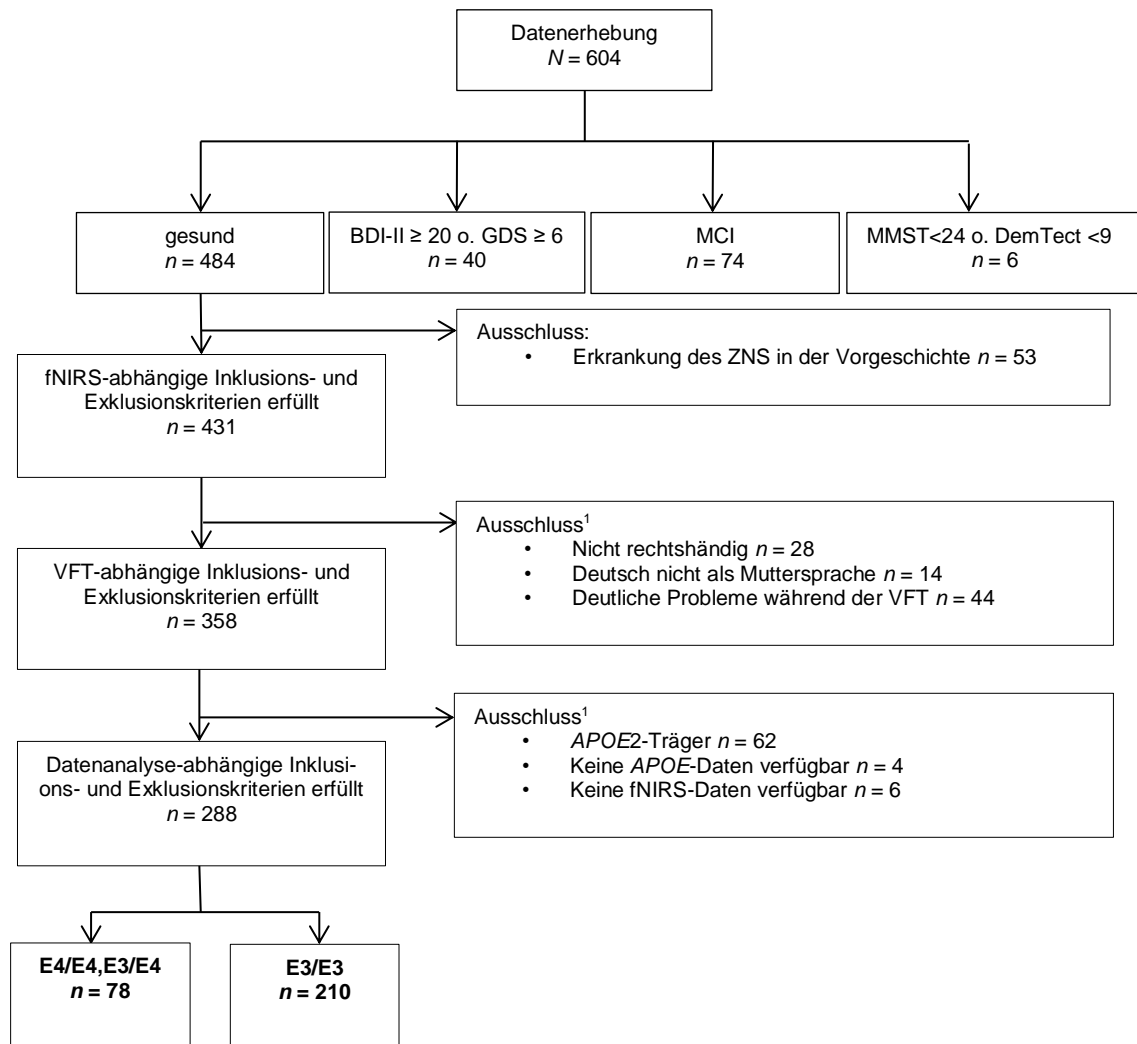


Abbildung 6: Flussdiagramm zum Ausschluss von Probanden aus der Datenanalyse; VFT = Wortflüssigkeitstest, MCI = leichte kognitive Beeinträchtigung, APOE = Apolipoprotein, fNIRS = funktionelle Nahinfrarotspektroskopie, BDI-II = Beck's Depressionssinventar-II, GDS = geriatrische Depressionsskala, MMST = Mini-Mental-Status-Test; ZNS = zentrales Nervensystem 1) einer oder mehr Probanden wurden aufgrund mehr als einer der aufgeführten Gründe ausgeschlossen. Siehe Anhang A für die Abdruckgenehmigungen.

Tabelle 2: Stichprobencharakterisierung

	E3/E3 (n = 210)		E4/E4, E3/E4 (n = 78)		t	df	p
	M	SD	M	SD			
Alter	73.89	1.55	73.67	1.62	1.08	286	.282
Bildungsdauer (Jahre)	10.88	3.60	11.05	3.88	-0.34	284	.733
Demenz							
DemTect	16.35	1.87	16.09	2.40	0.87	113.6 ^a	.384
MMST	29.20	0.97	29.37	0.88	-1.40	286	.161
Depression							
BDI-II	5.49	4.38	5.29	4.13	0.34	286	.733
GDS	1.04	1.23	1.06	1.38	-0.13	286	.900
Gedächtnis							
VLMT unmittelbare Wiedergabe	45.05	13.15	46.87	12.82	-1.05	283	.294
VLMT verzögerte Wiedergabe							
VLMT Wiedererkennung							
WMS-R ZS	69.35	28.80	65.26	31.42	1.04	284	.299
WMS-R BS	40.87	27.16	40.21	27.73	0.18	284	.856
CFT Gedächtnis	59.71	9.53	59.16	9.70	0.43	284	.665
Aufmerksamkeit							
TAP tonische Alertness RT	44.94	9.16	45.46	9.02	-0.43	285	.668
TAP phasische Alertness KW	46.14	9.34	49.87	11.13	-2.85	284	.005
TAP geteilte Aufmerksamkeit AF	53.19	14.17	52.44	14.54	0.39	277	.698
Exekutive Funktionen							
CFT Visuokonstruktion	72.68	11.39	70.83	14.18	1.14	285	.255
TAP Go/NoGo FZ	49.16	11.63	49.00	10.23	0.11	285	.915
TAP Inkompatibilität komp EN	56.40	12.99	56.26	13.14	0.08	279	.935
TAP Inkompatibilität inkom EN	55.20	12.71	55.20	12.56	0.00	280	1.000
Sprache							
RWT Wortflüssigkeit	53.58	26.78	54.90	28.53	-0.36	283	.718
RWT Kategorienwechsel	60.44	24.45	60.91	24.83	-0.14	282	.886
Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten							
B-ADL	1.39	0.51	1.43	0.56	-0.59	286	.553

Anmerkungen: Verwendete Tests zu Stichprobenbeschreibung: Mini-Mental-Status-Test (MMST; Folstein et al., 1975), DemTect (Kalbe et al., 2004), Beck-Depressions-Inventar-II (BDI-II; Beck et al., 1996), geriatrische Depressionsskala (GDS; Yesavage et al., 1982), Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT; Helmstaedter, Lendt, & Lux, 2001), Wechsler Gedächtnistest – revidierte Version (WMS-R; Härting et al., 2000), Rey - Complex Figure Test (CFT; Meyers & Meyers, 1995), Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP; Zimmermann & Fimm, 2009), Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT; Aschenbrenner, Tucha, & Lange, 2000), Bayer-Activities of Daily Living Scale (B-ADL; Hindmarch et al., 1998); t-Wert wird berichtet für VLMT, CFT und TAP; Perzentilrang wird berichtet für WMS-R und RWT; ZS = Zahlenspanne; BS = Blockspanne; komp = kompatible Items; inkom = inkompatible Items; RT = Reaktionszeit; KW = Kennwert; AF = Auslassungsfehler; FZ = Fehlerzahl; a) Korrektur für Heteroskedastizität

3.1.2.2 Versuchsmaterial und -apparatur

3.1.2.2.1 *Verbal Fluency Task*

Wie bereits in anderen fNIRS-VFT-Studien beschrieben und angewandt (siehe bspw. Herrmann et al., 2008) verwendeten wir drei Aufgaben, die in einem gemeinsamen Aufgabenblock integriert waren: eine phonologische VFT, eine semantische VFT und eine Kontrollaufgabe. Bei der phonologischen VFT (bzw. Buchstaben-VFT) wurden die Probanden instruiert, so viele deutsche Substantive wie möglich zu nennen, die mit den Buchstaben *A*, *F* und *S* beginnen, ohne Eigennamen, Wörter des gleichen Wortstamms oder Wiederholungen. Bei der semantischen VFT (bzw. Kategorien-VFT) sollten die Probanden so viele Substantive wie möglich nennen, die zu den Kategorien *Tiere*, *Früchte* und *Blumen* gehören. Während der Kontrollaufgabe sollten die Probanden alle Tage der Woche wiederholt in einem gemäßigten Tempo aufzählen. Die Kontrollaufgabe wurde verwendet, um für sprechinduzierte Veränderungen der hämodynamischen Reaktion adjustieren zu können. Die Probanden wurden des Weiteren instruiert, Sprechen während der Pausen zu vermeiden, ihre Augen während des gesamten Versuchs zu schließen und Kopfbewegungen zu vermeiden (siehe für die Instruktion auch Anhang B). Die Aufgabenstimuli wurden mittels verbaler Instruktionen präsentiert.

3.1.2.2.2 *Funktionelle Nahinfrarotspektroskopie*

Wir verwendeten den ETG-4000 (Hitachi Medical Corporation, Tokyo, Japan), ein System, das die hämodynamische Reaktion beziehungsweise die relativen Konzentrationsveränderungen von $[O_2Hb]$ und $[HHb]$ des vaskulären Systems mittels kontinuierlicher Lichtausstrahlung zweier verschiedener Wellenlängen ($M = 695 \text{ nm}$, $SD = 20 \text{ nm}$ und $M = 830 \text{ nm}$, $SD = 20 \text{ nm}$) erfasst. Die Samplingfrequenz betrug 10 Hz. Am frontalen 3 x 11 Probe-Set waren 17 Emitter und 16 Detektoren (entspricht der Erfassung von 52 Kanälen) angebracht.

Für eine Zuordnung der gemessenen Kanäle zu den jeweils zugrundeliegenden anatomischen Regionen, verwendeten wir virtuelle Registrierungsergebnisse (Tsuzuki et al., 2007). Diese basieren auf einer Technik, die verschiedene Kopfgrößen und -formen simuliert, um Schätzungen stereotaktischer Gehirnkoordinaten der fNIRS-Kanäle zu erhalten (Tsuzuki et al., 2007). Die Benennung der Regionen der einzelnen Kanäle

erfolgte durch Verwendung der nach den virtuellen Registrierungsergebnissen am wahrscheinlichsten vorliegenden anatomischen Region (Tzourio-Mazoyer et al., 2002).

3.1.2.2.3 Genotypisierung

Den Probanden wurde am Untersuchungstag Blut entnommen. *APOE* wurde nach der Methode beschrieben von Hixson und Vernier (1990) genotypisiert. Wir verwendeten die Polymerase-Kettenreaktion (engl. *polymerase chain reaction*; PCR) mit dem Vorwärtsprimer 5'- TAA GCT TGG CAC GGC TGT CCA AGG A - 3' und dem Rückwärtsprimer 5'- ACA GAA TTC GCC CCG GCC TGG TAC ACT GCC - 3'. In einem Gesamtvolumen von 25 µl enthielt die PCR-Mischung 2.5 µl Goldstar, 1 µl 25mM MgCl₂, 1 µl 2.5mM Nuk, 1 µl (10pmol/µl) jeden Primers, 0.3 µl Taq, 0.8 µl DMSO, 16.4 µl H₂O und 50 ng/ µl genomischer DNA und durchlief Temperaturzyklen von 95° C für 5 Minuten, daraufhin 95° C für 45 Sekunden, 65.2° C für 45 Sekunden und 72° C für 45 Sekunden wiederholt bei insgesamt 38 Zyklen, danach 72° C für 5 Minuten und eine Pause bei 10°C. Das PCR-Produkt mit einer Fragmentgröße von 244 bp wurde verdaut mittels HinP1I (New England Biolabs, Frankfurt am Main, Germany) und für 2 Stunden bei einer Temperatur von 37° C inkubiert, dann auf einer peqGOLD MoSieve Agarose MS-500 migriert.

3.1.2.3 Versuchsablauf

Die Datenerhebung eines Probanden im Rahmen der Vogel-Studie fand über den ganzen Vor- und Nachmittag hinweg statt, in der Regel beginnend um 7:45 Uhr (siehe auch für weitere Informationen, z. B. der Rekrutierung, Polak et al., 2017). Nach dem Ausfüllen der Einverständniserklärung und der Anamneseerhebung anhand eines Screeningfragebogens erfolgte eine Blutentnahme (insgesamt 45 ml) sowie eine klinische Untersuchung, die ebenfalls anhand eines standardisierten Protokolls durchgeführt wurde. Es wurden im Weiteren verschiedene neuropsychologische Testverfahren angewandt (für eine Übersicht siehe Polak et al., 2017 Tabelle 2). Nach dem Mittagessen erfolgte die Messung vagus-evozierter Potentiale und die fNIRS-Messung (siehe für weitere Informationen zu vagus-evozierten Potentialen z.B. Polak et al., 2014). Die fNIRS-Messung dauerte insgesamt eineinhalb bis zwei Stunden und umfasste in wechselnder Reihenfolge zwei Ruhemessungen (1 x mit einer frontalen Haube, 1 x mit einer parietalen Haube) und drei aktive Aufgaben: den VFT (frontale

Haube), eine Trail Making Task (TMT; frontale Haube) und einen Winkeldiskriminationstest (WDT; parietale Haube). Die Ruhemessungen gingen jeweils den aktiven Aufgaben nach dem Aufsetzen der Hauben voraus.

Die fNIRS-Messungen wurden in einer schalldichten Kabine durchgeführt. Je nach Testreihenfolge erfolgte zunächst das Aufsetzen der parietalen Haube und die Durchführung der parietalen Ruhemessung und des WDT sowie das Ausfüllen des *Positive and Negative Affect Schedule* (PANAS). Für die Durchführung der Testaufgaben mit der frontalen Haube wurde die mittigste Optode der untersten Reihe der frontalen Haube nach dem internationalen 10-20-EEG-System (nach dem Aufzeichnen der Punkte) auf Fpz platziert (American Electroencephalographic Society, 1994) und mit zwei Bändern rutschsicher festgebunden. Nach dem Anbringen der Haube wurde zunächst die jeweilige Aufgabe erklärt. Das Nahinfrarotlicht wurde eingeschaltet und vor jeder Aufgabe ein Test durchgeführt, um festzustellen, ob die Optoden ausreichend gut sitzen, das heißt genug Licht ausgesandt bzw. empfangen wird. Bei Bedarf wurden die Optodenplatzierungen korrigiert; es wurden beispielsweise darunterliegende Haare zur Seite geschoben. Für die Testdurchführungen der frontalen Haube erfolgte nach der Ruhemessung je nach Testreihenfolge des Probanden erst die VFT und dann die TMT oder umgekehrt. Für weitere Informationen zur TMT oder zum WDT siehe bspw. Müller et al. (2014) bzw. Vannini et al. (2004). Im Weiteren werde ich mich aufgrund dessen Relevanz für die im Folgenden geschilderte Datenanalyse auf die Beschreibung des Versuchsablaufs der VFT beschränken.

Nach den Versuchsinstruktionen und dem Klären möglicher Fragen wurde das Nahinfrarotlichtsignal bzw. die Optodenplatzierung geprüft, das Licht in der Kabine ausgeschaltet sowie die Lautsprecher außerhalb der Kabine eingeschaltet, sodass der Proband auch außerhalb der Kabine zu hören war. Die Messung wurde gestartet. Die einzelnen Aufgabenblöcke dauerten jeweils 30 Sekunden, dazwischen hatten die Probanden jeweils 30 Sekunden Pause (siehe Abb. 7). Die jeweilige Aufgabenbedingung wurde mündlich sechs Sekunden vor Beginn der jeweiligen Aufgabenblöcke instruiert. Der Versuchsleiter führte eine Strichliste für die Anzahl korrekt genannter Begriffe je Aufgabenblock. Während der Versuchsdurchführung wurde mittels visueller Inspektion überprüft, ob Artefakte auftreten und eine Einschätzung der Signalqualität. Bei Auffälligkeiten diesbezüglich und/oder anderen Arten von Auffälligkeiten (z.B. Nicht-Verstehen der Anweisung) wurde dies in einem Versuchsbuch notiert.

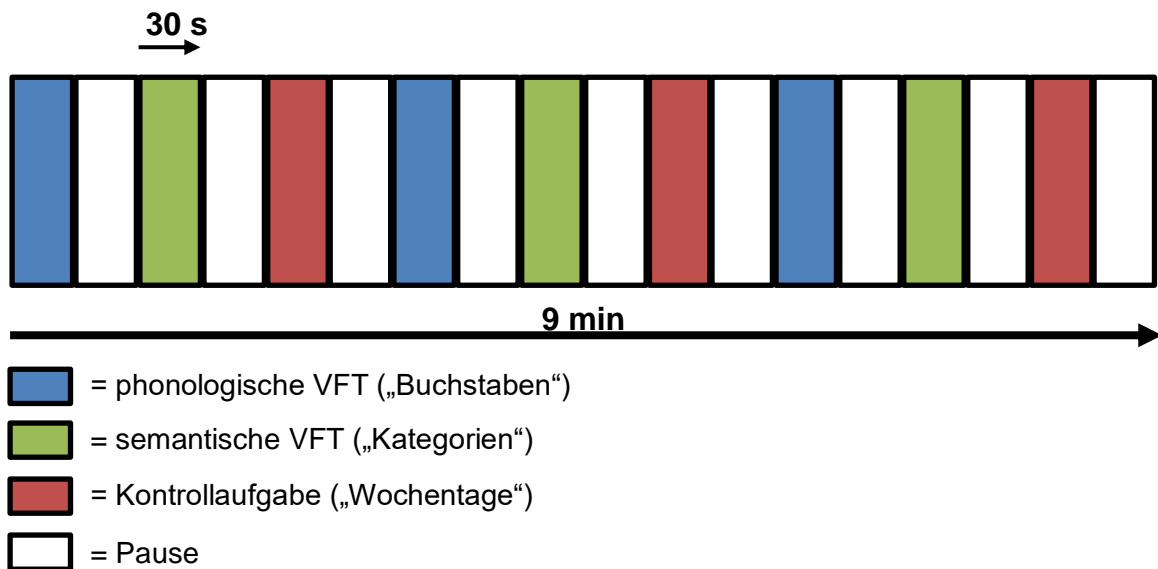


Abbildung 7: Aufgabenverlauf der Wortflüssigkeitsaufgabe im Blockdesign. Jeder Aufgabenblock dauerte 30 Sekunden, dazwischen gab es jeweils eine Pause mit einer Dauer von 30 Sekunden. Die gesamte Aufgabe über alle Blöcke hinweg dauerte neun Minuten. VFT = verbal fluency task [Wortflüssigkeitsaufgabe].

3.1.2.4 Datenanalyse

3.1.2.4.1 Verhaltensleistung

Die Anzahl korrekter Wörter in jeder Unteraufgabe je Proband wurde gemittelt und die *APOE*-Gruppen wurden mittels unabhängiger *t*-Tests (zweiseitig) miteinander verglichen.

3.1.2.4.2 Funktionelle Nahinfrarotspektroskopie

Für die Datenvorverarbeitung nutzten wir MatLab 7.7.0 (MathWorks Inc., Natick, MA, USA). Wir verwendeten einen Kosinusfilter, um Schwankungen im niederfrequenten Bereich zu bereinigen und einen gleitenden Mittelwert mit einem Zeitfenster von fünf Sekunden, um hochfrequente Schwankungen zu bereinigen. Weiterhin verwendeten wir eine CAR, um den Einfluss systemischer Artefakte zu reduzieren (Bauernfeind et al., 2013). Mittels CAR werden die relativen Chromophorenveränderungen über alle Kanäle hinweg zu jedem Messpunkt gemittelt. Diese mittlere Veränderung wird anschließend von jedem einzelnen Kanal subtrahiert. Daraufhin wurde die durchschnittliche hämodynamische Reaktion und Standardabweichung je Proband, je

Kanal, je Aufgabenversion und je Aufgabenphase (Baseline [10 s], Aufgabe [30 s], Post-Messung [20 s]) berechnet. Um für inter- und intraindividuelle Unterschiede des differentiellen Pfadlängenfaktors zu adjustieren, berechneten wir basierend auf dem Vorschlag von Schroeter et al. (2003) Effektstärken. Diese wurden berechnet, indem der Mittelwert der Baseline vom Mittelwert der Aufgabe subtrahiert und daraufhin durch die Standardabweichung der Baseline dividiert wurde. Anschließend wurde die Effektgröße der Kontrollaufgabe (Wochentage aufzählen) jeweils von der Effektgröße der VFT-Aufgaben (phonologisch und semantisch) bei jedem Probanden subtrahiert, um für sprechinduzierte Veränderungen der hämodynamischen Reaktion zu adjustieren. Wir verwendeten das Dubey/Armitage-Parmar-Verfahren (DAP) für jede VFT-Aufgabe, um signifikant aktivierte Kanäle zu identifizieren. DAP ist ein α -Adjustierungsverfahren, das die hohe räumliche Korrelation von fNIRS-Daten berücksichtigt (Sankoh, Huque, & Dubey, 1997).

APOE-Gruppenvergleiche wurden mittels unabhängiger *t*-Tests für 52 einzelne Kanäle durchgeführt. Wir verwendeten die *false discovery rate* (FDR; einseitig, q [Maximum der durchschnittlichen falsch positiven Signifikanzen] wurde auf 0.05 festgelegt) zur α -Adjustierung (Singh & Dan, 2006).

Im weiteren Verlauf berechneten wir zunächst über beide Gruppen hinweg den Zusammenhang zwischen hämodynamischer Reaktion und Leistung mittels Pearson-Korrelation für Kanäle, in denen sich signifikante Gruppenunterschiede der hämodynamischen Reaktion zeigten (einseitig, Bonferroni-Korrektur). Aufgrund eines Zusammenhangs der Leistung mit den Variablen Alter, Geschlecht und Ausbildungsdauer berechneten wir zusätzlich eine partielle Korrelation mit den Kontrollvariablen Alter, Geschlecht und Ausbildungsdauer. Um zu testen, ob die hämodynamische Reaktion in Abhängigkeit der Leistung durch die *APOE*-Gruppen moderiert wird, verglichen wir die Regressionskoeffizienten zwischen den *APOE*-Gruppen nach einem Verfahren, wie es durch die Statistical Consulting Group (2016) beschrieben wird. Auch hier kontrollierten wir Alter, Geschlecht und Ausbildungsdauer und wendeten eine Bonferroni-Korrektur an. Für *t*-Tests wurde zur Berechnung der Effektstärken das Programm *G*Power* eingesetzt (Faul, Erdfelder, Lang, & Buchner, 2007).

3.1.3 Ergebnisse

3.1.3.2 Testleistung

Es zeigten sich keine signifikanten Leistungsunterschied zwischen den Gruppen, weder während der phonologischen VFT (E3/E3: $M = 6.76$, $SD = 2.25$; E4/E4, E3/E4: $M = 6.97$, $SD = 2.50$, $t_{(286)} = -0.69$, $p = .492$, Cohen's $d = 0.09$) noch während der semantischen VFT (E3/E3: $M = 11.01$, $SD = 2.36$; E4/E4; E3/E4: $M = 11.11$, $SD = 2.54$, $t_{(286)} = -0.31$, $p = .755$, Cohen's $d = 0.04$).

3.1.3.3 Funktionelle Nahinfrarotspektroskopie

3.1.3.3.1 Aktivierungsmuster

Während der phonologische VFT fanden wir eine signifikante hämodynamische Reaktion in 29 Kanälen für [O₂Hb] (räumlicher Korrelationskoeffizient $r = .15$; kritischer t -Wert = 3.15) und in 27 Kanälen für [HHb] (räumlicher Korrelationskoeffizient $r = .14$; kritischer t -Wert = 3.17), welche im Bereich des inferioren FTC liegen. Auch während der semantischen VFT zeigte sich eine signifikante hämodynamische Reaktion in Kanälen des inferioren FTC: 27 Kanäle zeigten für [O₂Hb] eine signifikante hämodynamische Reaktion (räumlicher Korrelationskoeffizient $r = .13$; kritischer t -Wert = 3.18) und 24 Kanäle für [HHb] (räumlicher Korrelationskoeffizient $r = .12$; kritischer t -Wert = 3.19). Die Aktivierungsmuster für beide Aufgaben und der zeitliche durchschnittliche Verlauf der hämodynamischen Reaktion im inferioren FTC sind in Abb. 8 dargestellt.

3.1.3.3.2 APOE-Gruppenvergleich

Im Gruppenvergleich wiesen die *APOE4*-Träger während der semantischen VFT für [HHb] eine reduzierte hämodynamische Reaktion im IFG (Kanal #34; E4/E4, E3/E4: $M = 0.20$, $SD = 7.23$; E3/E3: $M = -3.03$, $SD = 7.10$, $t_{(286)} = -3.41$, $p < .001$, Cohen's $d = 0.451$, FDR-Korrektur) und eine erhöhte hämodynamische Reaktion im medialen frontalen Gyrus (MFG; Kanal #7; E4/E4, E3/E4: $M = -1.74$, $SD = 11.96$; E3/E3: $M = 2.87$, $SD = 9.83$, $t_{(286)} = 3.33$, $p < .001$, Cohen's $d = 0.421$, FDR-Korrektur) verglichen zu *APOE3*-Trägern auf (siehe Abb. 9). Es gab keine Gruppenunterschiede während der phonologischen VFT (sowohl für [HHb] als auch [O₂Hb]) und auch keine Gruppenunterschiede für [O₂Hb] der semantischen VFT (siehe Anhang C für die Ergebnisse

aller Kanäle). Zur Vergleichbarkeit mit Studie 2 und 3 sind zusätzlich die Auswertungen der ROI *inferiorer FTC* und *MFG* in Anhang D dargestellt.

3.1.3.3.3 *Zusammenhang zwischen Leistung und hämodynamischer Reaktion*

Zur Erfassung des Zusammenhangs zwischen Leistung und hämodynamischer Reaktion berechneten wir eine Korrelation für Kanäle, in denen sich signifikante *APOE*-Gruppenunterschiede zeigten (Kanal #7 und Kanal #34 während der semantischen VFT [HHb]). Nach Bonferroni-Korrektur zeigte sich für keinen der beiden Kanäle ein signifikanter Zusammenhang mit der Leistung (Kanal #7: $r = -0.10$, $p = .046$; Kanal #34: $r = 0.02$, $p = .390$).

Aufgrund des signifikanten bzw. trendweisen Zusammenhangs der Leistung mit dem Geschlecht ($r = 0.26$, $p < .001$), der Bildungsdauer ($r = 0.19$, $p < .001$) und dem Alter ($r = -0.10$, $p = .051$) untersuchten wir diesen Zusammenhang erneut mittels partieller Korrelation unter Berücksichtigung dieser Variablen. In Kanal #7 entdeckten wir eine signifikante negative Korrelation für [HHb] ($r = -0.14$, $p = .009$), was für einen positiven Zusammenhang zwischen Leistung und hämodynamischer Reaktion in Kanal #7 spricht. Wir fanden keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Leistung und hämodynamischer Reaktion für Kanal #34. Beim Vergleich der Regressionskoeffizienten zwischen den Gruppen fanden wir keinen *APOE*-Gruppenunterschied der hämodynamischen Reaktion in Abhängigkeit der Leistung, weder in Kanal #7 noch in Kanal #34.

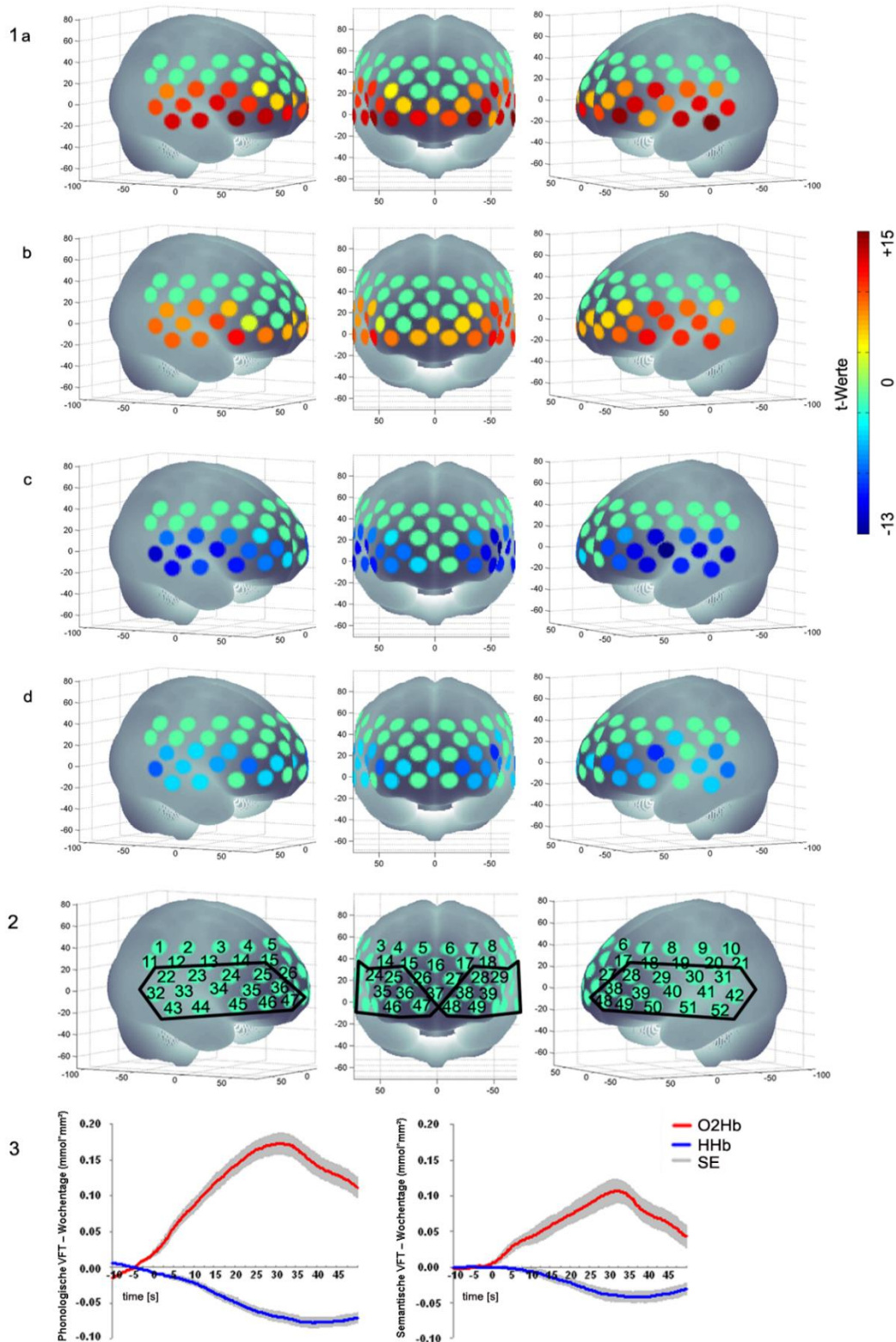


Abbildung 8: (1a) Phonologische VFT [O₂Hb], (b) semantische VFT [O₂Hb], (c) phonologische VFT [HHb], (d) semantische [HHb]; (2) Numerische Beschriftung der Kanäle und basierend auf den signifikant aktivierten Kanälen definierte ROI; (3) durchschnittliche hämodynamische Reaktion der VFT-Aufgaben über die in (2) definierte ROI; die Baseline entspricht hier dem Zeitfenster von -10 bis 0 s; die Aufgabe dem Zeitfenster von 0 bis 30 s und die Post-Messung dem Zeitfenster von 30 bis 50 s; für [O₂Hb] entsprechen positive Werte und für [HHb] entsprechen negative Werte eine erhöhte hämodynamische Reaktion während der jeweiligen VFT-Aufgabe verglichen mit der Kontrollaufgabe; nicht-signifikante Kanäle sind hier durch einen t-Wert von 0 charakterisiert und in grüner Farbe dargestellt; SE = Standardfehler. Siehe Anhang A für die Abdruckgenehmigungen.

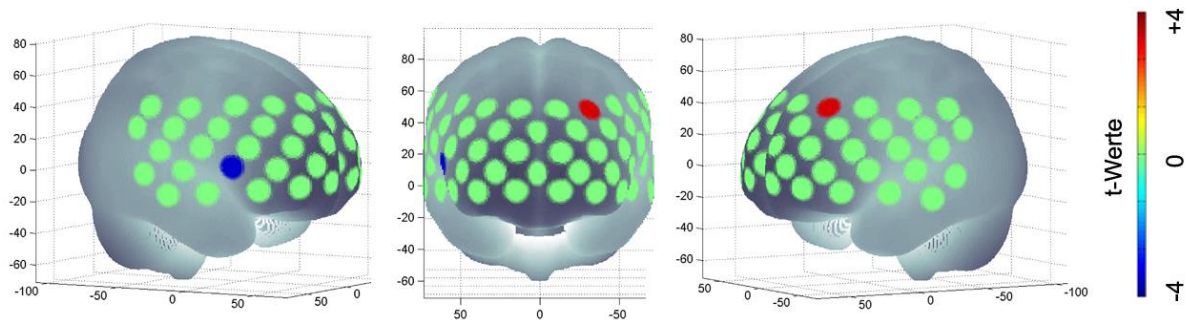


Abbildung 9: Darstellung der Kanäle mit signifikanten *APOE*-Gruppenunterschieden nach FDR-Korrektur während der semantischen VFT für [HHb]; positive Werte deuten auf eine erhöhte hämodynamische Reaktion der *APOE4*-Gruppe verglichen mit der *APOE3*-Gruppe hin; negative Werte deuten auf eine reduzierte hämodynamische Reaktion der *APOE4*-Gruppe verglichen mit der *APOE3*-Gruppe hin. Siehe Anhang A für die Abdruckgenehmigungen.

3.1.4 Diskussion und Implikation für Studie 2

In dieser fNIRS-Studie untersuchten wir den Einfluss des Vorhandenseins des für AD wichtigsten genetischen Risikofaktors *APOE4* auf die funktionelle hämodynamische Reaktion während zwei VFT-Aufgaben. Hypothesenkonform und im Einklang mit den Ergebnissen anderer Forschergruppen unterschieden sich die *APOE*-Gruppen nicht bezüglich ihrer Leistung (Blair et al., 2005; Packard et al., 2007; Schiepers et al., 2012; Wisdom, Callahan, & Hawkins, 2011). Während der Aufgabendurchführung fanden wir eine Aktivierung bzw. signifikante hämodynamische Reaktion im inferioren FTC. Bezüglich der funktionellen hämodynamischen Reaktion stellten wir fest, dass *APOE4*-Träger trotz ähnlicher Leistung eine reduzierte Reaktion im rechten IFG bei gleichzeitig verstärkter Reaktion im MFG aufwiesen. Dies galt jedoch nur für [HHb] während der semantischen VFT. Die hämodynamische Reaktion wies einen signifikanten Zusammenhang mit der Leistung auf, jedoch nur im MFG und nicht im IFG. Dieser Zusammenhang wurde nicht durch die *APOE*-Gruppenzugehörigkeit moderiert.

Interessanterweise wiesen *APOE4*-Träger eine verminderte Reaktion in einem Bereich auf, der typischerweise während der VFT aktiviert wird. Diese reduzierte Reaktion könnte auf das Vorliegen von Hypoperfusionen bzw. AD-assoziierten neurodegenerativen Mechanismen trotz der testleistungsbezogenen gesunden Charakteristiken unserer Stichprobe hinweisen. Diese Hypoperfusion könnte ähnlich den Ergebnissen von Michels et al. (2015) unabhängig von A β -Ablagerungen auftreten, da vasku-

läre Veränderungen aktuellen Studien zufolge den weiteren AD-assozierten neurodegenerativen Mechanismen wie bspw. A β -Ablagerungen vorausgehen (Iturria-Medina et al., 2016).

Parallel zu der verminderten Reaktion im IFG wiesen die *APOE4*-Träger eine verstärkte Reaktion im MFG auf, also in einem Bereich, der außerhalb des VFT-typischen Aktivierungsmusters liegt. Der MFG ist Teil des frontoparietalen Kontrollsystems und wird mit exekutiven Funktionen wie Flexibilität und Arbeitsgedächtnis in Zusammenhang gebracht (Niendam et al., 2012). Es wird davon ausgegangen, dass beispielsweise nach einer Gehirnläsion das Vorhandensein eines robusten Kontrollsystems die Genesung in einer zielgerichteten Art und Weise unterstützt (Cole, Repovš, & Anticevic, 2014). So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass das Kontrollsystem für die Wiederherstellung der Sprache nach dem Vorliegen einer Gehirnläsion wichtig ist: Die hämodynamische Reaktion im Bereich des Kontrollsystems korrelierte signifikant mit der sprachbezogenen Leistung, hingegen wies die Größe der Läsion keinen Zusammenhang mit der Leistung auf (Brownsett et al., 2014). Der von uns gefundene positive Zusammenhang zwischen Leistung und hämodynamischer Reaktion im MFG könnte daher ebenfalls die Inanspruchnahme des Kontrollsystems widerspiegeln.

Überraschenderweise konnten wir keinen Zusammenhang zwischen Leistung und hämodynamischer Reaktion in dem Bereich finden, der gemäß Literatur und unseren Ergebnissen typischerweise eine Aktivierung während des VFT aufweist (Heinzel et al., 2013; Heinzel et al., 2015; Herrmann et al., 2008; Tupak et al., 2012). Metzger et al. (2016) fanden hingegen während des VFT eine negative Korrelation der Leistung und hämodynamischen Reaktion im Broca-Areal (entspricht dem Bereich des IFG) bei Probanden mit AD. Im Einklang mit unseren Ergebnissen konnten sie einen positiven Zusammenhang der Leistung und hämodynamischen Reaktion im Parietalkortex und MFG (den sie in ihrer Studie als dorsolateralen präfrontalen Kortex bezeichnen) feststellen (Metzger et al., 2016). Metzger et al. (2016) interpretierten diese Korrelationsergebnisse als eine inverse Beziehung zwischen Strukturen des frontoparietalen Kontrollsystems und sprachbezogenen Regionen.

Ähnlich zu unseren Ergebnissen und den Ergebnissen von Metzger et al. (2016) fanden vorherige Studien, dass die hämodynamische Reaktion im Bereich des IFG mit dem Alter negativ korreliert (Heinzel et al., 2013; Heinzel et al., 2015) und bei Probanden mit AD im Vergleich zu gesunden Kontrollen reduziert ist (Herrmann et al., 2008;

Schroeter et al., 2011). Zusätzlich stellten Heinzl et al. (2013); Heinzl et al. (2015) fest, dass neben einem negativen Zusammenhang zwischen Alter und hämodynamischer Reaktion im Bereich des IFG zusätzlich ein positiver Zusammenhang des Alters und der hämodynamischen Reaktion im MFG und supramarginalen Gyrus besteht, was im Sinne einer möglichen Kompensation durch das Kontrollsystem bzw. den MFG und supramarginalen Gyrus aufgrund einer verringerten Nutzung des IFG interpretiert wurde. Auch unsere Ergebnisse könnten einer Kompensation aufgrund einer verringerten Nutzung des IFG bei *APOE4*-Trägern zugrunde liegen. Die Rekrutierungsstrategie einer zusätzlichen Nutzung des MFG scheint dabei unabhängig von den *APOE*-Gruppen zu sein: Es zeigten sich keine Gruppenunterschiede bezüglich des Zusammenhangs zwischen hämodynamischer Reaktion und Leistung.

Die hier vorliegende Studie weist auch Limitationen auf. Wir haben keine strukturellen Daten erhoben, sodass wir nicht beurteilen konnten, ob bei den Probanden möglicherweise eine Atrophie besteht. Johnson et al. (2000) stellten zwar fest, dass es keinen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Atrophien und der hämodynamischen Reaktion bei gesunden Personen gibt, ein Zusammenhang ist jedoch feststellbar bei Personen, die von AD betroffen sind. Wir untersuchten gesunde Personen, dennoch waren die Probanden einer Gruppe dieser Stichprobe Träger des genetischen Hauptrisikofaktors für eine Entwicklung einer AD. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass bei diesen bereits AD-assoziierte Neuropathologien vorliegen, auf die unsere Ergebnisse mit einer veränderten hämodynamischen Reaktion auch hinweisen. Diese veränderte hämodynamische Reaktion könnte folglich durch das Vorliegen von Atrophien beeinflusst worden sein. Wir haben Probanden mit einer Vorerkrankung des ZNS aus der Datenanalyse ausgeschlossen, zudem wurden die Probanden ärztlich untersucht. Dennoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei manchen Probanden eine bisher unentdeckte Erkrankung des ZNS vorliegt, die einen Einfluss auf unsere Ergebnisse haben könnte.

Weiterhin fanden wir einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen nur zweier Kanäle, weshalb eine Replikation der Studie zur Überprüfung der Ergebnisse sinnvoll wäre. Zwar ist die Reliabilität aller Chromophore auch bei wiederholter Messung der hämodynamischen Reaktion während einer VFT mittels fNIRS gegeben, dies gilt jedoch nur auf Cluster-Ebene (Schecklmann, Ehlis, Plichta, & Fallgatter,

2008). Die Retest-Reliabilität auf der Ebene einzelner Kanäle ist hingegen nicht zufriedenstellend (Schecklmann et al., 2008). Daher könnte es sich bei den signifikanten Gruppenunterschieden trotz α -Adjustierung und guter Vereinbarkeit mit Befunden anderer Arbeitsgruppen um falsch-positive Ergebnisse handeln, die bei einer Replikation in einer anderen Stichprobe so nicht mehr zu finden wären. Andererseits könnten auch nur einzelne Kanäle signifikant geworden sein, da die Effekte zwischen den *APOE*-Allelvarianten möglicherweise zu gering waren, um weitere signifikante Unterschiede aufdecken zu können.

Das Vorhandensein von *APOE4* im Vergleich zu *APOE3* erhöht die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer AD, jedoch gibt es eine Reihe weiterer Risiko- und Schutzfaktoren, die hierauf Einfluss haben (siehe Abschnitt 2.1.4). Daher ergab sich die Frage, ob sich die Unterschiede zwischen *APOE4*-Trägern auch bestätigen lassen, wenn Probanden untersucht werden, bei denen bereits objektive kognitive Defizite bestehen, bei denen jedoch noch keine AD vorliegt, also Probanden mit MCI. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund relevant, da mögliche hämodynamische Reaktionsunterschiede in der klinischen Praxis dabei helfen könnten, die Sensitivität und Spezifität der Demenzdiagnostik bereits im präklinischen bzw. prodromalen Stadium zu erhöhen.

3.2 Studie 2: Die frontotemporale hämodynamische Reaktion bei Personen mit leichter kognitiver Beeinträchtigung im Vergleich zu gesunden Kontrollen

3.2.2 Einleitung zur Fragestellung und Hypothesen

Verschiedene Studien stellten fest, dass manche neuropsychologische Tests prädiktiv für die Entwicklung einer AD sein können (Ahmed, Mitchell, Arnold, Nestor, & Hodges, 2008; Clark et al., 2009; Hamel et al., 2014). Dabei scheinen das verbale und non-verbale Gedächtnis, visuell-räumliche und exekutive Funktionen sowie die Wortflüssigkeit geeignet für eine Untersuchung des Zeitverlaufs des kognitiven Abbaus zu sein (Reischies & Buerker, 2005). Probanden, die eine AD entwickeln, schneiden schlechter bei Aufgaben zum episodischen Gedächtnis und der Wortflüssigkeit ab als Personen, die keine AD entwickeln (Clark et al., 2009; Guarch, Marcos, Salamero, Gastó, & Blesa, 2008). Neuronale Veränderungen gehen neuropsychologischen Veränderungen jedoch voraus (Grady et al., 1988; Iturria-Medina et al., 2016).

Dementsprechend hat das Messen der funktionalen Gehirnaktivität das Potential, frühe Veränderungen der Gehirnfunktion zu entdecken, noch bevor neuropsychologische Defizite detektiert werden. Es dient aber auch als zusätzliches Hilfsmittel zur Diagnosestellung einer prodromalen AD bzw. MCI. In Erweiterung zur ersten Studie wollten wir daher in dieser Studie untersuchen, ob Probanden mit MCI im Vergleich zu gesunden Probanden bereits eine veränderte hämodynamische Reaktion während einer VFT aufweisen.

Bisherige Studien, die die neuronalen Korrelate des VFT untersucht haben, zeigten eine verminderte hämodynamische Reaktion bei Probanden mit AD (Arai et al., 2006; Herrmann et al., 2008; Hock et al., 1997; Metzger et al., 2016; Richter et al., 2007). Für Probanden mit MCI sind die Ergebnisse jedoch weniger eindeutig (siehe auch Abschnitt 2.2.3). Arai et al. (2006) stellten auch für Probanden mit MCI eine reduzierte hämodynamische Reaktion fest, Yeung et al. (2016a) fanden hingegen eine verringerte Linkslateralisierung bei Probanden mit MCI.

Die im Folgenden weiter beschriebene Studie wurde veröffentlicht (Katzorke et al., 2018)³. Basierend auf den sich häufenden Hinweise einer vaskulären Dysfunktion als ursächlich für AD (siehe auch Abschnitt 2.1.3) und den Befunden einer reduzierten hämodynamischen Reaktion bei AD ergaben sich folgende Hypothesen:

- 1.) Probanden mit MCI weisen bereits eine Reduktion der Hämodynamik in aufgabenspezifischen Regionen während des VFT auf.
- 2.) Zusätzlich zeigt sich eine verringerte Linkslateralisierung bei Probanden mit MCI im Vergleich zu gesunden Kontrollen.

3.2.3 Stichprobe, Material und Methode

3.2.3.2 Stichprobe

Wie auch in Studie 1 bestand die hier untersuchte Stichprobe aus dem Probandenpool des ersten Erhebungszeitpunktes der ‚Vogel-Studie‘, die die Daten von insgesamt 604 Probanden umfasst (siehe auch Polak et al., 2017). Die Vogel-Studie wurde vom lokalen Ethikkomitee der medizinischen Fakultät des Universitätsklinikum Würzburg genehmigt (Ethikvotum 23/11) und ist im Einklang mit den Bestimmungen der Deklaration von Helsinki (General Assembly of the World Medical Association, 2014). Jeder Proband unterschrieb vor Studienteilnahme eine Einverständniserklärung.

Wir analysierten die Daten sowohl von Probanden mit MCI als auch von gesunden Probanden. Unsere Kriterien für das Vorliegen einer MCI basierten auf den Kriterien von Portet et al. (2006). Die Probanden wurden als *Probanden mit MCI* definiert, wenn alle der folgenden Kriterien zutrafen: sowohl eine subjektive als auch objektive kognitive Beeinträchtigung, keine Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten und unauffällige Werte bei Demenz- und Depressionsscreenings (siehe Tabelle 3 für Details). Die Probanden wurden als *gesund* definiert, wenn auf sie die Kriterien für das Vorliegen einer MCI nicht zutrafen und sie unauffällige Werte in Demenz- und Depressionsscreenings aufwiesen.

³ Einleitung, Methoden, Ergebnisse und Diskussion beruhen in überarbeiteter Form auf den veröffentlichten Darstellungen von (Katzorke et al., 2018). Als Autor dieses Artikels behalte ich das Recht, diesen in die Dissertation zu integrieren, außer die Dissertation würde kommerziell veröffentlicht werden. Eine Genehmigung ist nicht notwendig.

Tabelle 3.: Kriterien für die Klassifikation als Probanden mit leichter kognitiver Beeinträchtigung basierend auf Portet et al. (2006)

Kriterien die erfüllt werden müssen	
Subjektive kognitive Beeinträchtigung	Eine oder mehr der folgenden Fragen mussten mit "ja" beantwortet werden: <ul style="list-style-type: none"> ▪ "Sind Ihnen jemals Gedächtnisstörungen aufgefallen?" ▪ "Haben Sie häufiger Beschwerden wie das Vergessen von Namen von Bekannten, Vergessen von Telefonnummern, Verlegen von Dingen wie der Brille, des Portemonnaies oder des Schlüssels?" ▪ "Haben Sie Ihre Angehörigen schon einmal darauf angesprochen?"
Objektive kognitive Beeinträchtigung (klinische Untersuchung)	Mindestens ein pathologischer Befund der folgenden Bereiche: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bewusstseinslage ▪ Orientierung ▪ Aufmerksamkeit ▪ Auffassung ▪ Konzentration ▪ Kurz- und Langzeitgedächtnis
Objektive kognitive Beeinträchtigung (neuropsychologische Untersuchung)	Kognitive Beeinträchtigung in mindestens einem der folgenden Tests: <ul style="list-style-type: none"> ▪ MMST < 27 ▪ DemTect < 13 ▪ Unterdurchschnittliche Ergebnisse (T-value < 37.1) in folgenden kognitiven Bereichen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gedächtnis (VLMT, WMS-R, CFT) ○ Aufmerksamkeit (TAP: Alertness und Geteilte Aufmerksamkeit) ○ Exekutive Funktionen (CFT; TAP: Inkompatibilität und Go/NoGo) ○ Sprache (RWT)
Keine Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten	Die folgenden Fragen mussten mit "ja" beantwortet werden: <ul style="list-style-type: none"> ▪ "Kommen Sie im Alltag zurecht?" ▪ "Versorgen Sie sich selber hinsichtlich der Körperpflege?" Und die folgende Bedingung musste zutreffen <ul style="list-style-type: none"> ▪ B-ADL < 2.1
Unauffälliges Demenzscreening	Beide Bedingungen mussten zutreffen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ MMST > 23 ▪ DemTect > 8
Unauffälliges Depressionsscreening	Beide Bedingungen mussten zutreffen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ BDI-II < 20 ▪ GDS < 6

Anmerkungen: Tests, die zur Klassifizierung verwendet wurden: a) Mini-Mental-Status-Test (MMST; Folstein et al., 1975), b) DemTect (Kalbe et al., 2004), c) Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT; Helmstaedter et al., 2001), d) Wechsler Gedächtnistest – revidierte Version (WMS-R; Härting et al., 2000), e) Rey - Complex Figure Test (CFT; Meyers & Meyers, 1995), f) Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP; Zimmermann & Fimm, 2009), g) Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT; Aschenbrenner et al., 2000), h) Bayer-Activities of Daily Living Scale (B-ADL; Hindmarch et al., 1998), Beck-Depressions-Inventar-II (BDI-II; Beck et al., 1996), i) geriatrische Depressionsskala (GDS; Yesavage et al., 1982)

Vergleichbar mit den Ein- und Ausschlusskriterien in Studie 1 wie unter 3.1.2.1 beschrieben schlossen wir Probanden mit schwerer psychiatrischer, neurologischer oder innerer Erkrankung innerhalb der letzten zwölf Monate aus. Ebenso wurden Probanden ausgeschlossen, die am Tag der Untersuchung unter einer schweren, unkorrigierten Hör- oder Sehbeeinträchtigung litten. Des Weiteren wurden Probanden ausgeschlossen, die aktuell oder in der Vergangenheit eine Erkrankung des zentralen Nervensystems aufwiesen (Multiple Sklerose, Epilepsie, chronisches Schmerzsyndrom, Restless-Legs-Syndrom, Schlaganfall, Kopfverletzung, Schädel-Hirn-Trauma, Gehirnblutungen, vorübergehende Durchblutungsstörung, Schädelbasisfraktur), keine Rechtshänder waren, eine andere Sprache als Deutsch als Muttersprache hatten, bei denen es deutliche Probleme während der Durchführung der VFT gab (bspw. technische Probleme, Instruktionen falsch verstanden, schlechte Signale/Artefakte nach visueller Inspektion) und für die keine *APOE*- oder fNIRS-Daten verfügbar waren (siehe Abb. 10 für ein Flussdiagramm des Probandenausschlusses). Für eine Minimierung der Störvarianz bzw. für eine möglichst gute Vergleichbarkeit der Probanden mit MCI mit den gesunden Probanden wendeten wir statistisches Matching mittels Propensity Scores an (Bacher, 2002). Folgende Variablen bzw. Risikofaktoren für die Entwicklung einer AD als Kontrollvariablen für das Matching wurden aufgestellt: *APOE*, Demenzerkrankung in der Familienanamnese, Bildungsdauer, Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index (BMI) und Depressionsscreening-Scores (Gao et al., 2013; Reitz & Mayeux, 2014; Riedel, Thompson, & Brinton, 2016). Dieses Verfahren resultierte in einer Stichprobe von insgesamt 110 Probanden, hiervon gehörten 55 (34 weiblich, 21 männlich) zu der Gruppe der gesunden Probanden und 55 (25 weiblich, 30 männlich) zu der Gruppe der Probanden mit MCI (siehe auch Abb. 10).

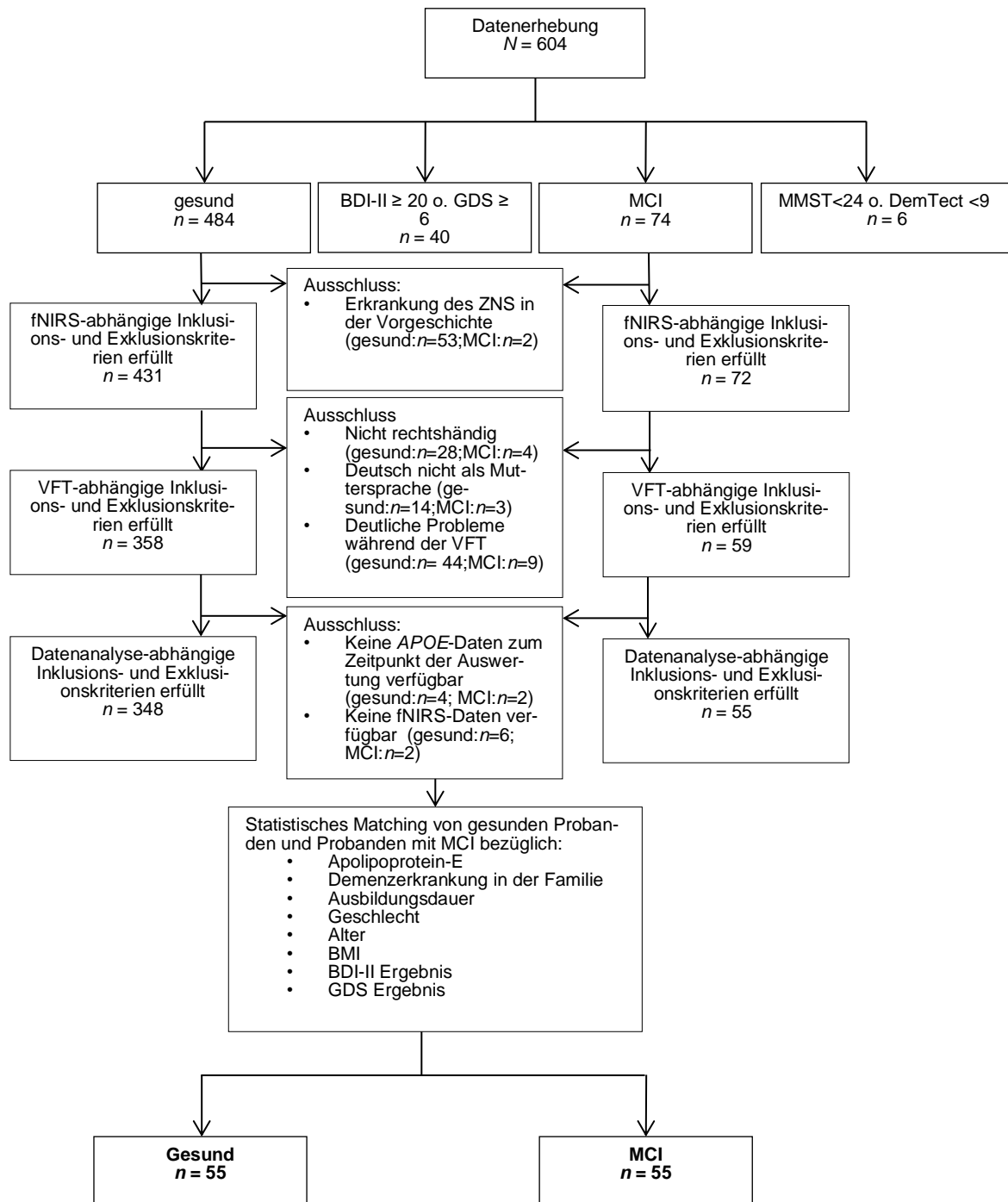


Abbildung 10: Flussdiagramm zum Ausschluss von Probanden aus der Datenanalyse; VFT = Wortflüssigkeitstest, MCI = leichte kognitive Beeinträchtigung, APOE = Apolipoprotein, fNIRS = funktionelle Nahinfrarotspektroskopie, BDI-II = Beck's Depressionssinventar-II, GDS = geriatrische Depressionsskala, MMST = Mini-Mental-Status-Test; 1) einer oder mehr Probanden wurden aufgrund mehr als einer der aufgeführten Gründe ausgeschlossen

Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht bezüglich Geschlecht, *APOE* oder Vorhandensein einer Demenzerkrankung in der Familienanamnese (Geschlecht: $\text{Chi}^2_{(1, N=110)} = 2.96$, *ns*; *APOE*: exakter Text nach Fisher, *ns*, Demenzerkrankung in der Familienanamnese: exakter Text nach Fisher, *ns*). Ebenso gab es keinen Unterschied bezüglich des Alters oder Bildungsgrads (siehe Tabelle 4).

Für die diagnostische Klassifikation und Charakterisierung wurden neben der Durchführung des VFT noch weitere neuropsychologische Tests durchgeführt. Diese Tests erfassten folgende Bereiche: a) *Demenz* durch Verwendung des DemTect (Kalbe et al., 2004) und des Mini-Mental-Status-Tests (MMST; Folstein et al., 1975); b) *Depression* durch Verwendung des Beck-Depressions-Inventar-II (BDI-II; Beck et al., 1996) und der geriatrischen Depressionsskala (GDS; Yesavage et al., 1982); c) *Gedächtnis* durch Verwendung des verbalen Lern- und Merkfähigkeitstests (VLMT; Helmstaedter et al., 2001), der Zahlen- und Blockspanne des Wechsler Gedächtnistest – revidierte Version (WMS-R; Härting et al., 2000) und des Rey-Complex Figure Test (CFT; Meyers & Meyers, 1995); d) *Aufmerksamkeit* durch die Verwendung der Untertests Alertness und geteilte Aufmerksamkeit der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP; Zimmermann & Fimm, 2009); e) *exekutive Funktionen* durch Verwendung des CFT und der Untertests Go/NoGo sowie Inkompatibilität des TAP; f) *Sprache* durch die Verwendung des RWT (Aschenbrenner et al., 2000) und g) *Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten* durch die Verwendung der Bayer-Activities of Daily Living Scale (B-ADL; Hindmarch et al., 1998).

Es zeigten sich jedoch Unterschiede bei den neuropsychologischen Tests: Probanden mit MCI schnitten in vier [VLMT: unmittelbare Wiedergabe, verzögerte Wiedergabe, Wiedererkennung (Helmstaedter et al., 2001), CFT: Gedächtnis (Meyers & Meyers, 1995)] von sechs Ergebnisteilen des Gedächtnisbereichs, in einem [Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT) – Kategorienwechsel (Aschenbrenner et al., 2000)] von zwei Ergebnisteilen des Sprachbereichs sowie im DemTect durchschnittlich signifikant schlechter ab als die gesunden Probanden (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Stichprobencharakterisierung

	Gesund (<i>n</i> = 55)		MCI (<i>n</i> = 55)		<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>			
Alter	74.2	1.6	74.0	1.6	0.65	108	.516
Bildungsdauer (Jahre)	9.8	2.7	9.4	2.9	0.68	108	.497
Demenz							
DemTect	15.8	2.4	14.6	2.3	2.64	108	.010
MMST	29.0	1.2	28.8	1.3	0.79	108	.434
Depression							
BDI-II	6.5	4.9	5.7	3.9	0.97	102.49 ^a	.336
GDS	1.5	1.5	1.4	1.3	0.60	108	.553
Gedächtnis							
VLMT unmittelbare Wiedergabe	50.6	8.7	43.0	14.0	3.44	108	<.001
VLMT verzögerte Wiedergabe	44.5	9.8	37.5	13.1	3.16	97.87 ^a	.002
VLMT Wiedererkennung	47.1	13.0	37.8	13.3	3.71	106	<.001
WMS-R ZS	65.1	29.5	57.5	32.7	1.28	107	.204
WMS-R BS	39.8	26.5	36.5	28.3	0.62	103	.539
CFT Gedächtnis	58.6	7.1	53.9	10.9	2.62	106	.010
Aufmerksamkeit							
TAP tonische Alertness RT	43.6	9.4	40.3	10.6	1.71	108	.091
TAP phasische Alertness KW	48.8	9.6	49.2	12.1	-0.22	108	.828
TAP geteilte Aufmerksamkeit AF	49.8	16.6	44.2	14.9	1.85	106	.067
Exekutive Funktionen							
CFT Visuokonstruktion	69.9	16.5	70.0	9.7	-0.04	108	.972
TAP Go/NoGo FZ	47.5	10.1	47.1	10.2	0.22	108	.829
TAP Inkompatibilität komp FZ	55.7	13.8	56.2	14.0	-0.18	106	.859
TAP Inkompatibilität inkomp FZ	54.7	13.8	52.5	11.6	0.90	105	.369
Sprache							
RWT Wortflüssigkeit	46.5	25.7	40.5	25.5	1.24	107	.219
RWT Kategorienwechsel	57.1	23.0	45.3	24.6	2.59	107	.011
Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten							
B-ADL	1.4	0.6	1.3	0.3	1.27	83.44 ^a	.209

Anmerkungen: *t*-Wert wird berichtet für VMLT, CFT und TAP; Perzentilrang wird berichtet für WMS-R und RWT; ZS = Zahlenspanne; BS = Blockspanne; komp = kompatible Items; inkomp = inkompatible Items; RT = Reaktionszeit; KW = Kennwert; AF = Auslassungsfehler; FZ = Fehlerzahl; a) Korrektur für Heteroskedastizität

3.2.3.3 Versuchsmaterial und -apparatur

3.2.3.3.1 *Verbal Fluency Task und funktionelle Nahinfrarotspektroskopie*

Wir verwendeten zwei Unteraufgaben der VFT (semantische: *Tiere, Früchte, Blumen*; phonologisch: *A, F, S*) und eine Kontrollaufgabe, bei der die Probanden wiederholt die Wochentage aufzählen sollten wie in Abschnitt 3.1.2.2.1 beschrieben. Für weitere Informationen zur VFT sei auf diesen Abschnitt verwiesen. Während der Durchführung der VFT wurde die hämodynamische Reaktion mittels fNIRS gemessen. Für weitere Informationen hierzu siehe Abschnitt 3.1.2.2.2.

3.2.3.4 Versuchsablauf

Der Versuchsablauf entspricht dem unter Abschnitt 3.1.2.3 beschriebenen Ablauf, daher sei an dieser Stelle auf diesen Abschnitt verwiesen.

3.2.3.5 Datenanalyse

3.2.3.5.1 *Verhaltensleistung*

Wir berechneten das arithmetische Mittel der korrekten Wörter sowohl für die phonologische als auch semantische VFT. Die Leistung während der beiden Untertests der VFT zwischen den beiden Gruppen (Gesund vs. MCI) wurden mittels *t*-Tests verglichen (einseitig).

3.2.3.5.2 *Funktionelle Nahinfrarotspektroskopie*

Für die Auswertung der hämodynamischen Reaktion wurde nach dem Ausschluss von Patienten aufgrund schlechter Signale/Artefakte (ermittelt mittels visueller Inspektion, definiert als *deutliche Probleme während der VFT* in Abb. 10) mittels Matlab 7.7.0 (MathWorks Inc. Natick Mass., USA) ein Kosinusfilter, ein gleitender Mittelwert mit einem Zeitfenster von fünf Sekunden und eine CAR angewendet. Daraufhin berechneten wir das arithmetische Mittel und die Standardabweichung der relativen hämodynamischen Veränderungen je Proband, Kanal, Aufgabenbedingung und Phase (Baseline [10 s], Aufgabe [30 s], Post-Messung [20 s]). Anschließend berechneten wir, basierend auf den Empfehlungen von Schroeter et al. (2003), Effektgrößen durch Subtraktion des arithmetischen Mittels der Baseline-Phase vom arithmetischen

Mittel der Aufgaben-Phase und darauffolgender Division des Ergebnisses durch die Standardabweichung der Baseline-Phase. Daraufhin kontrastierten wir die Effektgrößen der Kontrollbedingung jeweils mit der Effektgröße der beiden Aufgaben (phonologisch, semantisch), um für sprechinduzierte Veränderungen der hämodynamischen Reaktion zu kontrollieren. Die *region of interest* (ROI) wurde basierend auf der typischen Aktivierung gesunder Probanden während der VFT wie in Studie 1 bzw. bei Katzorke et al. (2017) beschrieben definiert. Dementsprechend umfasste die ROI der rechten Hemisphäre die Kanäle #22, #23, #24, #25, #32, #33, #34, #35, #36, #43, #44, #45, #46 und #47. Die ROI der linken Hemisphäre umfasste die Kanäle #28, #29, #30, #31, #38, #39, #40, #41, #42, #48, #49, #50, #51 und #52 (siehe auch Abb. 11). Die hämodynamische Reaktion der einzelnen Kanäle der beiden ROI wurde jeweils für die Hemisphären pro Aufgabenbedingung gemittelt.

Wir verglichen die hämodynamische Reaktion der beiden Gruppen für jede Bedingung (phonologische VFT [O₂Hb] und [HHb] und semantische VFT [O₂Hb] und [HHb]) mittels 2 x 2-Messwiederholungsvarianzanalyse mit dem Innersubjektfaktor Hemisphäre (rechts vs. links) sowie dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (Gesund vs. MCI).

Für die Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen hämodynamischer Reaktion und Leistung sowie einen Vergleich dieses Zusammenhangs zwischen den beiden Gruppen gingen wir wie beschrieben durch die Statistical Consulting Group (2016) vor: Zunächst berechneten wir eine Regressionsanalyse je Gruppe. In einem zweiten Schritt verglichen wir die Regressionskoeffizienten zwischen den Gruppen mittels *t*-Tests.

Im Einklang mit der Quantifizierung der Hemisphärenlateralisierung nach Yeung et al. (2016a) berechneten wir einen Lateralitätsindex mittels der Formel $(A_L - A_R) / (|A_L| + |A_R|)$ für jeden Kanal, jede Aufgabenbedingung der VFT und jeden Probanden. A_L entspricht hierbei der hämodynamischen Reaktion eines linken Kanals und A_R der hämodynamische Reaktion des korrespondierenden kontralateralen rechten Kanals. Eine Linkslateralisierung ist nach Anwendung der Formel bei einem positiven Ergebnis für [O₂Hb] und bei einem negativen Ergebnis für [HHb] gegeben. Wir berechneten im weiteren Verlauf das arithmetische Mittel des Lateralitätsindex für jede ROI pro Proband und Aufgabenbedingung des VFT. Wir kontrastierten den Lateralitätsindex für jede Gruppe gegen null. Anschließend verglichen wir die Lateralität der MCI-

Gruppe mit der gesunden Kontrollgruppe mittels t -Tests. Den Zusammenhang zwischen Lateralität und Leistung berechneten wir mittels Pearson-Korrelationen (zweiseitig), zunächst über beide Gruppen hinweg und anschließend für jede Gruppe separat. Für alle Berechnungen wurde ein Signifikanzniveau von $p < .05$ festgelegt, zudem wurde, wenn notwendig, die Bonferroni-Korrektur angewandt.

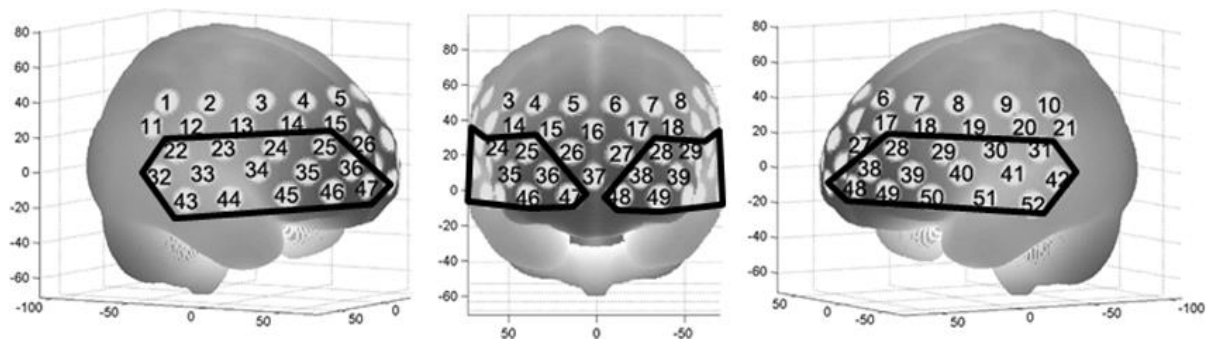


Abbildung 11: Darstellung der Nummerierung der mittels fNIRS erfassten Kanäle. Die schwarz eingekreiste Region entspricht der ROI.

3.2.4 Ergebnisse

3.2.4.2 Testleistung

Die MCI-Gruppe zeigte ein signifikant schlechtere Leistung sowohl während der phonologischen VFT (Gesund: $M = 6.26$, $SD = 2.09$; MCI: $M = 5.58$, $SD = 2.06$, $t_{(108)} = 1.72$, $p = .045$, Cohen's $d = 0.33$) als auch der semantischen VFT (Gesund: $M = 10.84$, $SD = 2.56$; MCI: $M = 9.89$, $SD = 2.16$, $t_{(108)} = 2.09$, $p = .020$, Cohen's $d = 0.40$).

3.2.4.3 Funktionelle Nahinfrarotspektroskopie

3.2.4.3.1 ROI-Analyse

Wir fanden einen signifikanten Haupteffekt für die Gruppe für [HHb] während der semantischen VFT ($F_{(1,108)} = 6.88$, $p = .010$, $\eta^2_p = .06$; siehe auch Abb. 12), die hämodynamische Reaktion der ROI über beide Hemisphären war bei der MCI-Gruppe im Vergleich zu den gesunden Kontrollen reduziert (Gesund: $M = -2.53$, $SE = 0.39$; MCI: $M = -1.08$, $SE = 0.39$). Wir fanden keinen Haupteffekt Hemisphäre ($F_{(1,108)} = 0.16$,

$p = .692$, $\eta^2_p < .01$) und keinen Interaktionseffekt ($F_{(1,108)} = 0.26$, $p = .612$, $\eta^2_p < .01$) für die semantische VFT [HHb]. Für die semantische VFT für [O₂Hb] entdeckten wir weder einen Haupteffekt (Gruppe: $F_{(1,108)} = 1.63$, $p = .204$, $\eta^2_p = .02$; Hemisphäre: $F_{(1,108)} = 3.05$, $p = .084$, $\eta^2_p = .03$), noch einen Interaktionseffekt ($F_{(1,108)} = 2.20$, $p = .141$, $\eta^2_p = .02$). Wir entdeckten auch keinen Effekt während der phonologischen VFT für [O₂Hb] (Gruppe: $F_{(1,108)} = 0.08$, $p = .781$, $\eta^2_p < .01$; Hemisphäre: $F_{(1,108)} = 1.93$, $p = .168$, $\eta^2_p = .02$; Interaktion: $F_{(1,108)} = 1.00$, $p = .319$, $\eta^2_p < .01$) sowie für [HHb] (Gruppe: $F_{(1,108)} = 2.97$, $p = .088$, $\eta^2_p = .03$; Hemisphäre: $F_{(1,108)} < 0.01$, $p = .998$, $\eta^2_p < .01$; Interaktion: $F_{(1,108)} = 0.03$, $p = .860$, $\eta^2_p < .01$). Die hämodynamische Reaktion der Gruppen in den einzelnen Kanälen ist in Anhang E dargestellt. Zur Vergleichbarkeit mit Studie 1 und 3 sind neben den Auswertungen der ROI *inferiorer FTC* auch die ROI *MFG* in Anhang F dargestellt.

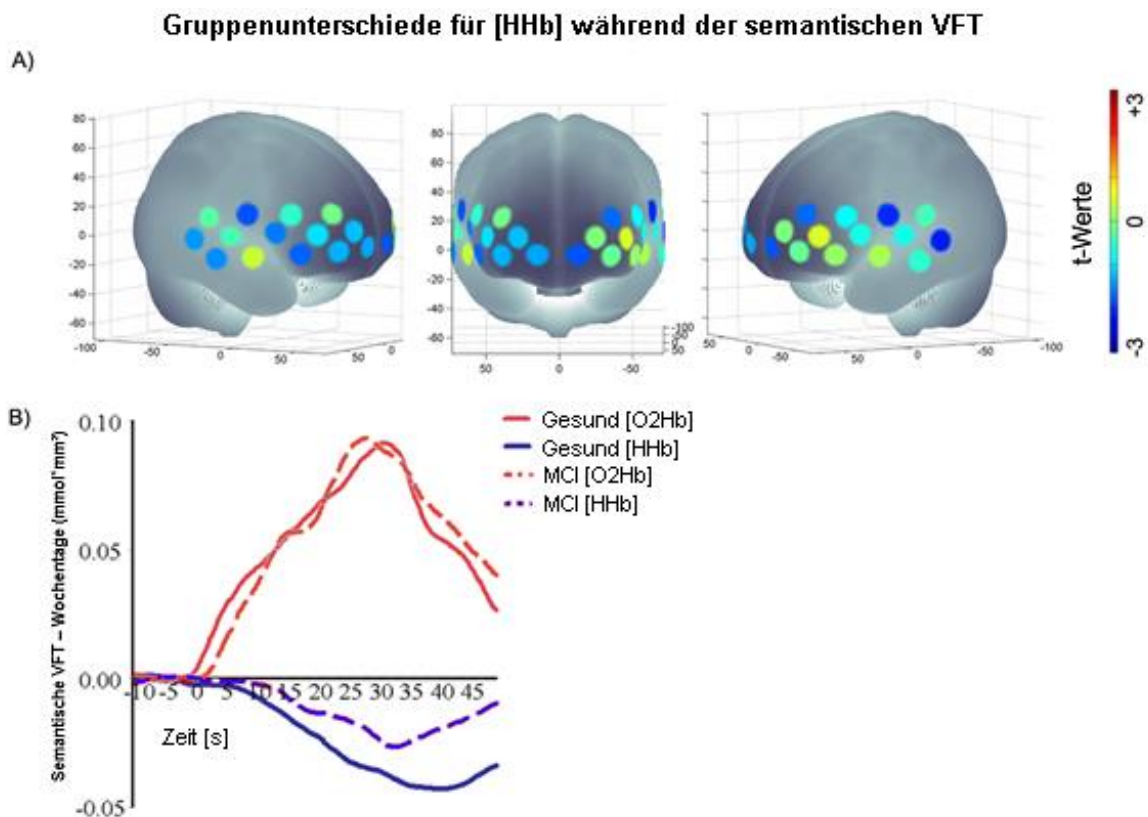


Abbildung 12: A) T-Map des Vergleichs Gesund vs. MCI für [HHb] während der semantischen VFT in der vordefinierten ROI. Negative t-Werte stellen eine erhöhte hämodynamische Reaktion der gesunden Kontrollgruppe im Vergleich zu der MCI-Gruppe dar, positive t-Werte eine erhöhte hämodynamische Reaktion der MCI-Gruppe im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. B) Durchschnittliche hämodynamische Reaktion für [O₂Hb] und [HHb] über die vordefinierte ROI während der semantischen VFT (bereinigt mittels Kontrollaufgabe (Wochentage)).

3.2.4.3.2 *Zusammenhang zwischen Leistung und hämodynamischer Reaktion*

Unsere Auswertung zeigte einen sich signifikant unterscheidenden Zusammenhang zwischen der Leistung und hämodynamischer Reaktion für die beiden Gruppen während der semantische VFT für [HHb] ($t_{(106)} = -2.52$, $p = .013$): Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Leistung und hämodynamischer Reaktion für die Probanden der gesunden Gruppe ($B = .31$, $SE B = 0.12$, $\beta = .33$, $p = .015$), aber kein signifikanter Zusammenhang für die MCI-Gruppe ($B = -.28$, $SE B = 0.21$, $\beta = -.18$, $p = .181$). Auch während der phonologischen VFT für [HHb] zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich des Zusammenhangs Leistung und hämodynamischer Reaktion zwischen den Gruppen ($t_{(106)} = -2.84$, $p = .005$): Wir fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen Leistung und hämodynamischer Reaktion für die MCI-Gruppe ($B = -.84$, $SE B = 0.26$, $\beta = -.40$, $p = .002$), für die Gruppe gesunder Probanden zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang ($B = .25$, $SE B = 0.28$, $\beta = .12$, $p = .374$). Wir fanden keine signifikanten Ergebnisse für [O₂Hb], weder während der semantischen VFT noch während der phonologischen VFT.

3.2.4.3.3 *Lateralitätsanalyse*

Wir fanden keine signifikante Lateralisierung während den beiden Aufgabenbedingungen, weder für die gesunde Kontrollgruppe ($t_{(54)} = -0.82$ bis $t_{(54)} = 2.24$), noch für die MCI-Gruppe ($t_{(54)} = -0.32$ bis $t_{(54)} = 1.66$). Weiterhin fanden wir keinen Gruppenunterschied bezüglich der Lateralisierung ($t_{(108)} = -0.75$ bis $t_{(108)} = 1.38$). Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Lateralisierung und Leistung, weder über beide Gruppen hinweg, noch für beide Gruppen separat ($r = -.17$ bis $r = .22$).

3.2.5 **Diskussion und Implikation für Studie 3**

In dieser Studie untersuchten wir die hämodynamische Reaktion des inferioren FTC während einer semantischen und phonologischen VFT. Unsere Analysen erbrachten eine reduzierte hämodynamische Reaktion bei Probanden mit MCI im Vergleich zu gematchten gesunden Kontrollen während der semantischen VFT. Die Leistung der Probanden in beiden Aufgabenbedingungen der VFT differierte. Der Zusammenhang zwischen Leistung und hämodynamischer Reaktion unterschied sich signifi-

kant zwischen beiden Gruppen. Es zeigte sich jedoch kein Unterschied in der Hemisphärenlateralisierung, ebenso wie die Lateralisierung keinen Zusammenhang mit der Leistung auf. Unsere Ergebnisse deuten insgesamt darauf hin, dass eine reduzierte hämodynamische Reaktion, aber nicht die Hemisphärenlateralisierung ein charakteristisches diagnostisches Kennzeichen für die Unterscheidung zwischen Personen mit MCI und gesunden Personen ist.

Unser Befund einer reduzierten hämodynamischen Reaktion während einer semantischen jedoch nicht phonologischen VFT steht teilweise im Einklang mit vorherigen Studien. Eine reduzierte hämodynamische Reaktion während einer VFT insbesondere in präfrontalen Regionen ist für Probanden mit AD im Vergleich zu gesunden Kontrollen wiederholt gezeigt worden, jedoch nicht nur während der semantischen, sondern auch während der phonologischen VFT (Arai et al., 2006; Herrmann et al., 2008; Metzger et al., 2016; Richter et al., 2007).

Für Probanden mit MCI konnten Arai et al. (2006) während einer phonologischen VFT ebenfalls eine reduzierte hämodynamische Reaktion im Vergleich zu gesunden Kontrollen feststellen, jedoch nur im Parietalkortex. Auch wir konnten im Einklang mit Arai et al. (2006) keine Unterschiede im Präfrontalkortex während der phonologischen VFT feststellen. Yeung et al. (2016a) fanden im Gegensatz zu unseren Ergebnissen keine reduzierte hämodynamische Reaktion für MCI-Probanden während einer semantischen VFT. Dies könnte auf Unterschiede der gemessenen Gehirnbereiche zurückzuführen sein: Während unsere ROI sowohl frontale als auch temporale Bereiche umfasste, die auf der typischerweise aktivierten Region bei gesunden Probanden beruhte (Heinzel et al., 2013; Herrmann et al., 2017; Katzorke et al., 2017; Wagner et al., 2014), untersuchten Yeung et al. (2016a) einen kleineren Bereich, der ausschließlich inferiore frontale Bereiche erfasste. Dies deutet darauf hin, dass für eine Bewertung der Amplitude zur Unterscheidung von Probanden mit MCI und gesunden Kontrollen auch die Erfassung des temporalen Kortex von Relevanz ist. Die erfolgreiche Durchführung der semantischen VFT ist nicht nur abhängig von exekutiven Funktionen, sondern auch von der Integrität des semantischen Gedächtnisses, das bei Patienten mit AD und MCI defizitär ist (Henry et al., 2004; Vogel et al., 2014) und dem anterioren Temporalkortex zugeschrieben wird (Visser, Jefferies, & Lambon Ralph, 2009). Während die Leistung der semantischen als auch phonologischen VFT bei Patienten mit fokalen Verletzungen des Frontallappens gleichermaßen beeinträchtigt ist,

ist die Leistung der semantischen VFT (jedoch nicht der phonologischen VFT) stärker beeinträchtigt bei Patienten mit Läsionen im Bereich des Temporalkortex verglichen mit der Leistungsbeeinträchtigung von Patienten mit Läsionen im Bereich des Frontalkortex (Henry et al., 2004). Dementsprechend gehen wir davon aus, dass für die Unterscheidung von Probanden mit MCI und gesunden Kontrollen eine Bewertung nicht nur frontaler, sondern auch temporaler Regionen wichtig ist, somit eine Bewertung der Bereiche, die typischerweise bei der Durchführung eines VFT aktiviert werden. Im Vergleich der semantischen mit der phonologischen VFT weisen sowohl unsere Ergebnisse als auch die Befunde der Literatur darauf hin, dass die Beurteilung der semantischen VFT besser zwischen gesunden Probanden und Probanden mit MCI diskriminieren und die Entwicklung zur AD besser voraussagen kann als die phonologische VFT (Clark et al., 2009; Henry et al., 2004; Monsch et al., 1992).

Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Leistung und hämodynamischer Reaktion zeigte sich, dass sich bei diesem Zusammenhang signifikante Unterschiede zwischen den gesunden Kontrollen und den Probanden mit MCI zeigen. Bei den gesunden Probanden war die Leistung besser, je geringer die hämodynamische Reaktion war; im Gegensatz dazu war bei der MCI-Gruppe die Leistung schlechter, je geringer die hämodynamische Reaktion war. Daher gehen wir davon aus, dass bei Probanden mit MCI veränderte neuronale Rekrutierungsprozesse vorliegen.

Bezüglich der Hemisphärenlateralisierung fanden wir keine signifikante Lateralisierung während der VFT (sowohl semantisch als auch phonologisch) für [HHb], weder für die Probanden der MCI-Gruppe noch für die gesunden Probanden. Auch Yeung et al. (2016a) entdeckten keine Lateralisierung der Probanden der MCI-Gruppe, jedoch im Gegensatz zu uns eine signifikante Lateralisierung der gesunden Probanden. Weiterhin stellten wir im Gegensatz zu Yeung et al. (2016a) keinen Zusammenhang zwischen Lateralisierung und Leistung fest; die beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant bezüglich der Hemisphärenlateralisierung.

Die sich unterscheidenden Befunde, die insbesondere bei der Gruppe der gesunden Probanden auftreten, könnten auf Altersunterschiede zurückführbar sein. Unsere Stichprobe war älter (Alter gesunder Kontrollen: $M = 74.2$, $SD = 1.6$) als die Probanden von Yeung et al. (2016a) (Alter gesunder Kontrollen: $M = 68.9$, $SD = 6.1$). Vorherige Studien stellten fest, dass sich die Sprachlateralisierung mit dem Alterwer-

den verändert: Im Erwachsenenalter liegt eine Linkslateralisierung vor, bei älteren Personen hingegen eine bilaterale Hemisphärennutzung in Bezug auf sprachbezogenen Aufgaben (Rosselli et al., 2014). Dieses Muster ist für bildgebende Studien zutreffend, die die fMRT als Methode nutzen. Die Befunde bezüglich der Lateralisierung während einer VFT gemessen mit fNIRS sind uneinheitlich. Beispielsweise wurde eine bilaterale hämodynamische Reaktion auch für junge gesunde Erwachsene (Alter: $M = 23.06$, $SD = 3.11$) gefunden (Kahlaoui et al., 2012). Zusammengefasst gehen wir davon aus, dass die Lateralität während der VFT mittels fNIRS uneindeutig und daher eher ungeeignet als Biomarker für die Unterscheidung zwischen gesunden Patienten und Patienten mit MCI ist.

Jedoch hat die hier vorliegende Studie auch Limitationen: Die MCI-Gruppe zeigte zwar eine signifikant schlechtere Leistung in verschiedenen neuropsychologischen Tests, insbesondere bezüglich Gedächtnistests und bezüglich des Demenzscreeningtests DemTect. Allerdings erreichten die Probanden der MCI-Gruppe einen durchschnittlichen Wert von über 12 Punkten (Range: 9–18), der laut Testauswertung als noch altersentsprechende Leistung betrachtet wird (Kalbe et al., 2004). Eine weitere Einschränkung ist, dass eine reduzierte Leistung und auch eine reduzierte hämodynamische Reaktion während der VFT nicht nur für Patienten mit MCI oder AD feststellbar sind, sondern beispielsweise auch bei Vorliegen einer Depression (Henry & Crawford, 2005; Herrmann, Ehli, & Fallgatter, 2004; Suto, Fukuda, Ito, Uehara, & Mikuni, 2004). Wir berücksichtigten diesen Einfluss, indem wir die Gruppen auch aufgrund Depressivitätsscores matchten. Eine weitere Limitation ist der Aspekt, dass vermutlich nicht alle Probanden, die wir als *MCI* klassifiziert haben, tatsächlich eine AD entwickeln werden, da nur etwa 32 % der Probanden, die als MCI klassifiziert werden, tatsächlich eine AD innerhalb von fünf Jahren entwickeln, während die anderen 68 % entweder stabil bleiben oder sogar eine Verbesserung aufweisen (Ward, Tardiff, Dye, & Arrighi, 2013). Daher ist die Durchführung von Längsschnittstudien wie beispielsweise der ‚Vogel-Studie‘ für eine Überprüfung der Ergebnisse unerlässlich.

Trotz der gegebenen Einschränkungen ist dies die erste Studie, die die hämodynamische Reaktion des während der VFT typischerweise aktivierten Bereichs des inferioren FTC mit einer großen Stichprobe im Vergleich von Probanden mit MCI mit gesunden Kontrollen untersucht. Die Studie trägt zum Wissen des hämodynamischen

Reaktionsmusters bei Patienten mit MCI bei, das in der Entwicklung diagnostischer Marker für eine frühzeitige Detektion der AD helfen kann.

Zusammengefasst stellen wir eine reduzierte hämodynamische Reaktion bei Probanden mit MCI im Vergleich zu gesunden Kontrollen im inferioren FTC während einer semantischen VFT fest. Während eine reduzierte hämodynamische Reaktion als zusätzlicher Biomarker für die Diagnose einer MCI dienen könnte, scheint die Beurteilung der Hemisphärenlateralität gemessen mittels fNIRS weniger geeignet zu sein. Jedoch sind Längsschnittstudien notwendig, um die Ergebnisse zu validieren.

Vor dem Hintergrund einer Reduktion der hämodynamischen Reaktion im Krankheitsverlauf der AD stellt sich jedoch die Frage, ob diese mittels Gehirnstimulationsverfahren angeregt werden kann und vielleicht eine Leistungsverbesserung mit sich bringt. Dies wurde in der im Folgenden beschriebenen Studie überprüft.

3.3 Studie 3: Der Einfluss transkranieller Gleichstromstimulation-augmentierten Trainings der exekutiven Funktionen

3.3.2 Einleitung zur Fragestellungen und Hypothesen

Interventionen zur Behandlung und/oder Prävention der AD sollten möglichst früh beginnen, idealerweise im jüngeren oder mittleren Lebensalter (Winblad et al., 2016). Falls jedoch bereits schon Beschwerden vorliegen und die Neurodegeneration noch nicht zu weit fortgeschritten ist, ist kognitives Training auch im höheren Lebensalter eine wirkungsvolle Methode, um die kognitiven Fähigkeiten zu verbessern und sogar das Volumen der grauen Substanz, die kortikale Dichte, den Glucosemetabolismus und die hämodynamische Reaktion zu erhöhen (Belleville & Bherer, 2012; Coyle et al., 2015; Karbach & Verhaeghen, 2014).

Wie bereits in Abschnitt 3.1.4 angedeutet, scheint eine verstärkte Rekrutierung des frontoparietalen Kontrollsystems inklusive des MFG die Funktionen anderer, nachlassender Funktionen zu unterstützen und der Aufrechterhaltung von kognitiven Funktionen, wie beispielsweise bei der Durchführung der VFT, beizutragen (Katzorke et al., 2017). Verschieden Studien deuten darauf hin, dass die Rekrutierung des frontoparietalen Kontrollsystems durch ein Training exekutiver Funktionen (bestehend aus den Teilprozessen Aufmerksamkeit und Inhibition, Aufgabenmanagement, Planen, Überwachen und Arbeitsgedächtnis; E. E. Smith & Jonides, 1999) verändert werden kann (Olesen, Westerberg, & Klingberg, 2003; Vermeij et al., 2017).

So fanden beispielsweise Olesen et al. (2003) mittels fMRT eine erhöhte hämodynamische Reaktion des frontoparietalen Kontrollsystems inklusive des MFG, des suprioren und inferioren Parietalkortex, sowie einen testleistungsbezogenen Trainingseffekt nach einem fünf Wochen andauernden Arbeitsgedächtnistraining. Vermeij et al. (2017) untersuchten die hämodynamische Reaktion des frontalen Kortex während Arbeitsgedächtnisaufgaben (0-, 1-, 2-, und 3-back) vor und nach der Durchführung eines Arbeitsgedächtnistrainings, das 25 Trainingssitzungen à 45 Minuten in einem Zeitraum von fünf Wochen beinhaltete. Das Arbeitsgedächtnistraining wurde mit einem kommerziell verfügbaren Computerprogramm selbstständig von den Proban-

den verwendet und bestand aus insgesamt zwölf verbalen und visuell-räumlichen Aufgaben, aus denen acht pro Trainingssession in einer vorbestimmten Reihenfolge ausgesucht wurden und die Schwierigkeit basierend auf der Leistung der Probanden jeweils individuell angepasst wurde. Vermeij et al. (2017) fanden eine bessere Leistung der Gesunden während der 0-back- und 1-back-Aufgabe vor dem Training. Nach dem Training veränderte sich die Leistung bei den gesunden Probanden nicht, bei den Probanden MCI zeigte sich jedoch eine signifikante Verbesserung in der 0-back-Aufgabe und eine trendweise Verbesserung in der 1-back-Aufgabe, sodass sich die Probanden mit MCI nach dem Training in der Leistung nicht mehr von den gesunden Probanden unterschieden. Die Verbesserung der Leistung bei den Probanden mit MCI ging jedoch nicht mit einer Veränderung der hämodynamischen Reaktion einher. Obwohl die gesunden Probanden nach dem Training keine Veränderung der Leistung zeigten, reduzierte sich ihre hämodynamische Reaktion während der 2-back-Aufgabe, was die Autoren als verbesserte Verarbeitungseffizienz interpretierten (Vermeij et al., 2017). Des Weiteren war über beide Gruppen hinweg ein positiver Zusammenhang zwischen der erhöhten hämodynamischen Reaktion in der Baseline-Messung und dem Trainingszuwachs bei Aufgaben mit höheren Anforderungen (2-back und 3-back) zu finden (Vermeij et al., 2017).

Die VFT ist eine der am häufigsten verwendeten Aufgaben zur Beurteilung der exekutiven Funktionen (Alvarez & Emory, 2006). Wie bereits in Abschnitt 2.2.3.1 dargestellt, finden bildgebende Studien eine vorwiegend frontale Rekrutierung während der VFT. Auch Läsionsstudien bestätigen dies: Zehn von zehn Studien eines meta-analytischen Reviews stellen fest, dass Probanden mit Läsionen des Frontallappens signifikant weniger Wörter während der VFT produzieren als gesunde Kontrollen und acht von neun Studien finden bei Probanden mit einer frontalen Läsion im Vergleich zu Probanden mit einer nicht-frontalen Läsion ebenfalls eine signifikant schlechtere Leistung (Alvarez & Emory, 2006). Dennoch gibt es meines Wissens bisher noch keine Studie, die die Wirkung eines Trainings exekutiver Funktionen auf die Leistung und hämodynamische Reaktion einer VFT untersucht hat.

Das Training exekutiver Funktionen kann durch die Verwendung von tDCS unterstützt werden (Brunoni & Vanderhasselt, 2014). Dies ist jedoch nicht nur bei gesunden Probanden möglich, sondern auch bei Personen in einem Übergangsstadium zur AD, wie beispielsweise bei Personen mit MCI (siehe hierzu auch Abschnitt 2.6.1;

Meinzer et al., 2015). Ob die Verwendung einer tDCS die Wirkung eines Trainings exekutiver Funktionen zusätzlich verstärkt, ist bisher noch nicht untersucht worden. Aktuell gibt es meines Wissens nach drei Studien, die die Wirkung von tDCS sowohl auf Leistung als auch auf hämodynamische Reaktion während einer VFT untersuchten (Ehlis, Haeussinger, Gastel, Fallgatter, & Plewnia, 2016; Herrmann et al., 2017; Meinzer et al., 2012). Sowohl Meinzer et al. (2012) als auch Ehlis et al. (2016) stimulierten dabei den linken inferioren frontalen Kortex, Ehlis et al. (2016) führten die tDCS vor der VFT durch, Meinzer et al. (2012) während der VFT. Ehlis et al. (2016) fanden keine Veränderung der Leistung, jedoch einen Anstieg der hämodynamischen Reaktion im inferioren frontalen Kortex. Meinzer et al. (2012) hingegen fanden neben einer verbesserten Leistung eine Reduktion der hämodynamischen Reaktion des inferioren frontalen Kortex, was Ehlis et al. (2016) auf den Unterschied des Zeitpunkts der Stimulation bei beiden Studien zurückführten. Herrmann et al. (2017) entdeckten bei bilateraler Stimulation des dorsolateralen präfrontalen Kortex während der Durchführung einer VFT keine Veränderung der Leistung und der hämodynamischen Reaktion des VFT, jedoch eine Reduktion der hämodynamischen Reaktion im FTC während der Kontrollaufgabe. Zusammengefasst gibt es aktuell nur wenige Studien, die die Wirkung von tDCS auf die hämodynamische Reaktion während einer VFT untersuchen. Diese Studien unterscheiden sich zudem bezüglich des Studiendesigns, was eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse erschwert.

Ziel der vorliegenden Studie war es, den Effekt eines sham- vs. tDCS-augmentierten Trainings exekutiver Funktionen auf die Testleistung sowie hämodynamische Reaktion während der VFT zu untersuchen. Da tDCS auch bei Personen in vorklinischen Stadien der AD eine vielversprechende und nebenwirkungsarme Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten aufweist (siehe auch Abschnitt 2.1.5.1.1) und die Interventionen zur Behandlung beziehungsweise Prävention von AD möglichst früh einsetzen sollten (Winblad et al., 2016), überprüften wir die Wirkweise dieses tDCS-augmentierten Trainings in einer Stichprobe mit subjektiven kognitiven Beeinträchtigungen. Basierend auf den bisherigen empirischen Befunden ergaben sich folgende Hypothesen:

- 1.) Das Training exekutiver Funktionen bewirkt eine signifikante Verbesserung der Testleistung während der VFT.
- 2.) Diese Verbesserung der Leistung geht mit einer Veränderung der hämodynamischen Reaktion im MFG einher.

- 3.) Aufgrund des gegensätzlichen Zusammenhangs zwischen MFG und FTC (Metzger et al., 2016), erwarten wir auch im FTC eine Veränderung, die in entgegengesetzter Richtung zum MFG verläuft.
- 4.) Die unter den Hypothesen 1.) bis 3.) geschilderten Veränderungen sind bei den Probanden der tDCS-Gruppe stärker ausgeprägt als bei den Probanden der sham-Gruppe.
- 5.) Wir erwarten eine signifikante negative Korrelation zwischen der Veränderung der hämodynamischen Reaktion im FTC sowie der Veränderung der hämodynamischen Reaktion im MFG.

3.3.3 Stichprobe, Material und Methode

3.3.3.2 Stichprobe

Es wurden insgesamt 61 Probanden im Rahmen dieser Studie gescreent; von diesen erfüllten 55 Probanden alle Ein- und Ausschlusskriterien. Die Studie wurde vom lokalen Ethikkomitee der medizinischen Fakultät des Universitätsklinikum Würzburg genehmigt (Ethikvotum 22/15) und ist im Einklang mit den Bestimmungen der Deklaration von Helsinki (General Assembly of the World Medical Association, 2014). Jeder Proband unterschrieb vor Studienteilnahme eine Einverständniserklärung. Die Studie wurde auf clinicaltrials.gov registriert (NCT02587338).

Einschlusskriterien waren ein Alter zwischen 60 und 70 Jahren, Rechtshändigkeit, Deutsch als Muttersprache, das Beklagen subjektiver Gedächtnisstörungen beziehungsweise Sorgen darüber. Die subjektiven Gedächtnisstörungen durften aber basierend auf einer Selbstauskunft nicht so stark ausgeprägt sein, dass sie mit Einschränkungen der Alltagsfunktionen einhergehen, außer bei komplexen Aktivitäten des täglichen Lebens. Ausschlusskriterien waren die Manifestation einer schwerwiegenden psychiatrischen (z. B. schizophrene Psychose), neurologischen (z. B. Parkinson-Syndrom, Hirninfarkt oder -blutung) oder internistischen Erkrankung (z. B. Tumorerkrankung) zum Zeitpunkt der Erhebung oder innerhalb der letzten zwölf Monate. Des Weiteren wurden Probanden ausgeschlossen, auf die mindestens eines der folgenden Kriterien zutraf: eine zu dem Zeitpunkt der Erhebung schwere, unkorrigierte Seh- oder Hörstörung, die Einnahme von Psychopharmaka, das Vorhandensein von

Metallteilen im Kopfbereich (mit Ausnahme des Mundes) oder das Vorhandensein medizinischer Implantate wie Herzschrittmacher, Cochlea-Implantate oder Infusionspumpen.

Für die Datenauswertung der hier beschriebenen Analysen wurden ferner Probanden ausgeschlossen, auf die folgende Kriterien zum ersten Erhebungszeitpunkt (T0) zutrafen (siehe auch Abb. 13): Vorgeschichte einer Erkrankung des zentralen Nervensystems ($n = 2$), auffällige Werte bei Depressionsscreenings (BDI-II ≥ 20 (Hautzinger et al., 2006) oder GDS ≥ 6 (Yesavage et al., 1982; $n = 1$)), auffällige Werte bei Demenzscreenings (MMST < 24 (Folstein et al., 1975) oder DemTect < 9 (Kalbe et al., 2004; $n = 0$)) und der Konsum von Alkohol mehrmals täglich ($n = 4$). Zwei Probanden brachen die Studie aufgrund zeitlicher Schwierigkeiten vorzeitig ab und wurden daher ebenfalls von der Datenauswertung ausgeschlossen. Dies resultierte in einer Stichprobengröße von $n = 46$ (verum: $n = 24$, sham: $n = 22$).

Aufgrund eines trendweisen Unterschieds der Ausbildungsdauer zwischen den Gruppen ($p = .052$) und zur Minimierung der Störvarianz wurde ein statistisches Matching mittels Propensity-Scores angewandt (für Details zum Vorgehen beim Matching mittels Propensity-Scores siehe auch Bacher, 2002). Folgende Variablen des ersten Erhebungszeitpunktes (T0) wurden für das Matching-Prozedere implementiert: Vorhandensein einer Demenzerkrankung in der Familie, Ausbildungsdauer, Geschlecht, Alter, BMI, BDI-II-Score und GDS-Score. Bei Verwendung eines Schwellenwerts von $c = 0.2$ ergab sich eine Stichprobe von $n = 38$ Probanden (verum: $n = 20$ (weiblich: $n = 15$, männlich: $n = 5$), sham: $n = 18$ (weiblich: $n = 12$, männlich: $n = 6$)). Siehe Tabelle 5 für einen Gruppenvergleich von Stichprobenmerkmalen.

Tabelle 5: Stichprobenmerkmale

	Sham (<i>n</i> = 18)		Verum (<i>n</i> = 20)		<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>			
Alter	64.17	2.46	64.30	2.99	-0.15	36	.882
Ausbildungsdauer	9.94	1.80	9.45	2.50	0.69	36	.493
DemTect	16.28	1.60	16.00	2.18	0.44	36	.660
MMST	28.83	1.10	28.40	1.31	1.10	36	.280
BDI-II	5.33	4.37	6.00	4.45	-0.47	36	.644
GDS	1.00	1.14	1.10	0.91	-0.30	36	.766
B-ADL	1.70	0.66	1.46	0.54	1.21	36	.234

Anmerkungen: MMST = Mini-Mental Status Test; BDI-II = Beck's Depression Inventory-II; GDS = geriatrische Depressionsskala; B-ADL = Bayer-Activities of Daily Living Scale.

Für den Fall, dass Probanden basierend auf den Diagnosekriterien des *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA; McKhann et al., 1984; McKhann et al., 2011), des *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (DSM-5; American Psychiatric Association, 2013) und den ICD-10 (Dilling & Freyberger, 2012) die Demenzkriterien einer Beeinträchtigung der Alltagskompetenz (nicht durch körperliche Erkrankungen erklärbar und mit einer glaubhaften Bestätigung Angehöriger) sowie eine objektive kognitive Beeinträchtigung aufwiesen, wurden die Probanden über diese Ergebnisse aufgeklärt und die kassenärztliche Untersuchung in der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Würzburg empfohlen. Eine objektive kognitive Beeinträchtigung wurde definiert als ein Wert von < 27 im MMST oder < 9 im DemTect sowie eine unterdurchschnittliche Leistung in mindestens einem weiteren neuropsychologischen Testergebnis (*t*-Wert < 37.1).

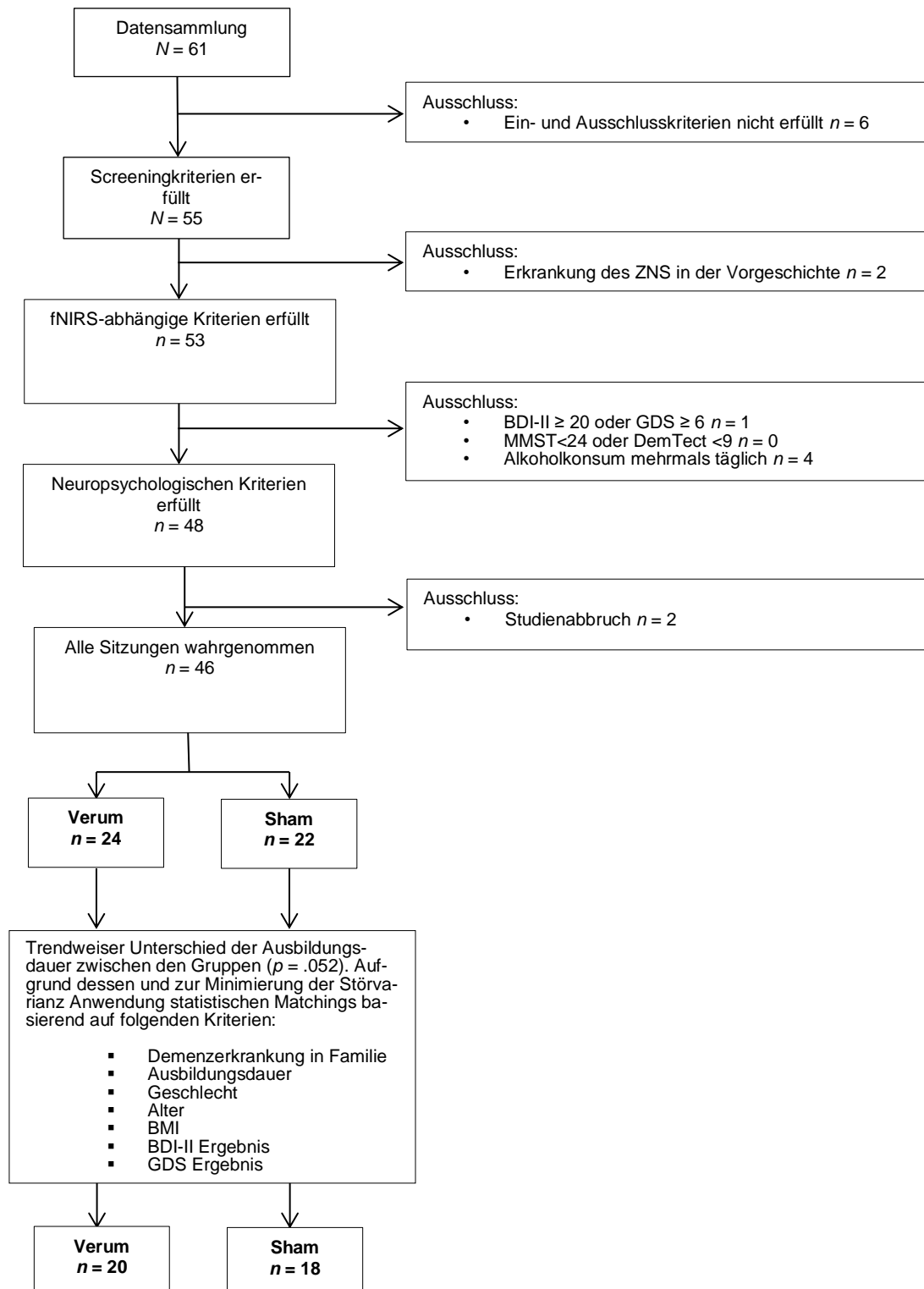


Abbildung 13: Flussdiagramm zum Ausschluss von Probanden aus der Datenanalyse; fNIRS = funktionelle Nahinfrarotspektroskopie, BDI-II = Beck's Depressionsinventar-II, GDS = geriatrische Depressionsskala, MMST = Mini-Mental-Status-Test, BMI = Body-Mass-Index.

3.3.3.3 Versuchsablauf

Jeder Proband hatte im Rahmen dieser Studie insgesamt neun Termine (siehe Abb. 14). Beim ersten Termin wurden Informationen zur Studie gegeben und eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Des Weiteren erfolgte ein Screening bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien (inkl. Fragebogen zu subjektiven Gedächtnisstörungen, engl. *subjective memory impairment*, SMI), eine ärztliche Diagnostik (körperliche Untersuchung und Blutabnahme) sowie psychometrische Untersuchungen (Erfassung demographischer Daten, DemTect (Kalbe et al., 2004), MMST (Folstein et al., 1975), EHI (Oldfield, 1971), BDI-II (Hautzinger et al., 2006), Angstsensitivitätsindex-3 (ASI-3; Kemper, Ziegler, & Taylor, 2009), GDS (Yesavage et al., 1982), B-ADL (Hindmarch et al., 1998)).

Der zweite Termin bzw. die Prä-Messung bestand aus der Aufgabenbearbeitung der VFT, TMT und einer Arbeitsgedächtnisaufgabe (n-back) während einer fNIRS-Messung. Die Reihenfolge der Aufgaben der fNIRS-Messung wurde randomisiert. Für den Ablauf während der VFT sei auf Abschnitt 3.1.2.3 verwiesen, auf die beiden anderen Aufgaben wird hier im Weiteren aufgrund des begrenzten Rahmens nicht weiter eingegangen. Im weiteren Verlauf wurden folgende neuropsychologische Aufgaben durchgeführt: VLMT (Helmstaedter et al., 2001), die Unteraufgaben Zahlenspanne des WMS-R (Härting et al., 2000), der RWT (Aschenbrenner et al., 2000) und CFT (Meyers & Meyers, 1995).

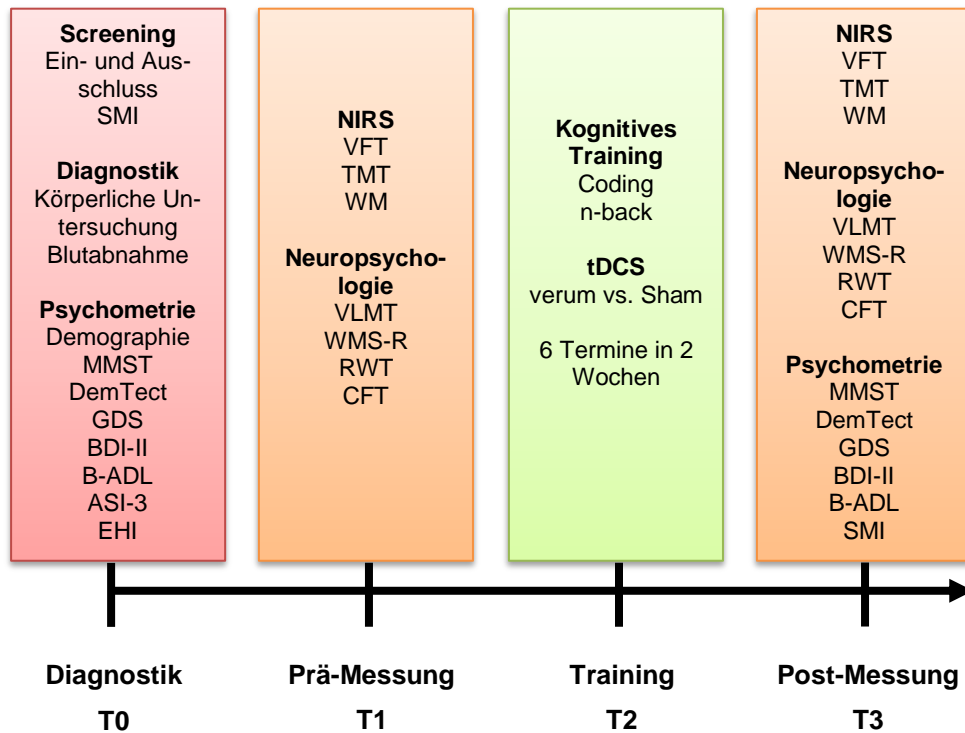


Abbildung 14: Studienablauf. Es fanden insgesamt 9 Termine (inklusive 6 Trainingssitzungen) statt. SMI = Fragebogen zu subjektiven Gedächtnisstörungen; MMST = Mini-Mental-Status-Test; GDS = geriatrische Depressionsskala; BDI-II = Beck's Depression Inventory-2; B-ADL = Bayer-Activities of Daily Living Scale; ASI-3 = Angstsensitivitätsindex-3; EHI = Edinburgh Handedness Inventory; VFT = Wortflüssigkeitsaufgabe; TMT = Trail Making Task; WM = Arbeitsgedächtnisaufgabe; VLMT = verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest; WMS-R = Wechsler Gedächtnistest – revidierte Version; RWT = Regensburger Wortflüssigkeitstest; CFT = Rey - Complex Figure Test.

Das kognitive Training fand an den Terminen 3–8 in einem Zeitraum von zwei Wochen statt. Nach der Begrüßung und Instruktion des Probanden wurden die tDCS-Elektroden am Kopf angebracht. Die Probanden wurden darauf hingewiesen, dass sie keine ruckartigen Bewegungen machen oder ohne Absprache aufstehen sollten solange die Elektroden am Kopf befestigt sind. Die tDCS wurde eingeschaltet, sobald der Proband die Begrüßungsseite des Trainingsprogramms durchgelesen hatte. Erst bei subjektiver Toleranz des initial wahrgenommenen *Kribbelns* wurde die Begrüßungsseite verlassen und das Trainingsprogramm gestartet.

Jede Trainingsprogrammaufgabe (Coding und N-back) dauerte 15 Minuten, der Wechsel vom ersten ins zweite Trainingsprogramm erfolgte automatisch. Jedes Trainingsprogramm begann mit einer Instruktion, darauf folgte eine Übung und schließlich das jeweilige Training. Dieser Ablauf erfolgte automatisch im Trainingsprogramm. Das Schwierigkeitslevel der Trainingsprogramme stieg leistungsabhängig an: In der ersten

Trainingssitzung begann der Schwierigkeitslevel jeweils mit Level 1. Die Reihenfolge der beiden Trainingsprogramme wurde für jeden Termin durch Randomisierung variiert.

Die Post-Messung (Termin 9) glich dem zweiten Termin bezüglich der Aufgaben während der fNIRS und auch bezüglich der neuropsychologischen Aufgaben. Zusätzlich erfolgte die Durchführung von psychometrischen Tests des ersten Termins; es wurden erneut der MMST, DemTect, GDS, BDI-II, B-ADL und SMI durchgeführt.

3.3.3.4 Versuchsmaterial und -apparatur

3.3.3.4.1 *Verbal Fluency Task*

Während der VFT wurden wie unter 3.1.2.2.1 beschrieben sowohl eine semantische und phonologische VFT als auch eine Kontrollaufgabe angewandt. Der einzige Unterschied zur unter 3.1.2.2.1 beschriebenen Durchführung bestand darin, dass die Instruktion des jeweiligen Aufgabenblocks nicht durch den Versuchsleiter über Lautsprecher angesagt wurde, sondern diese Blockinstruktionen zuvor aufgenommen und standardisiert abgespielt wurden. Für weitere Informationen zum VFT siehe Abschnitt 3.1.2.2.1.

3.3.3.4.2 *Funktionelle Nahinfrarotspektroskopie*

Wir verwendeten auch hier den ETG-4000 (Hitachi Medical Corporation, Tokyo, Japan mit einer kontinuierlichen Lichtausstrahlung zweier unterschiedlicher Wellenlängen ($M = 695 \text{ nm}$, $SD = 20 \text{ nm}$ und $M = 830 \text{ nm}$, $SD = 20 \text{ nm}$). Die Samplingfrequenz betrug 10 Hz. Die frontale 3 x 11 Haube war mit 17 Emittlern und 16 Detektoren (entspricht der Erfassung von 52 Kanälen) bestückt.

3.3.3.4.3 *Computerisiertes kognitives Training*

Für das computerisierte kognitive Training nutzten wir CogniPlus (Schuhfried GmbH, Mödling, Österreich). Die Aufgaben des CogniPlus-Trainings basieren ausschließlich auf den Erkenntnissen wissenschaftlicher Studien. Es werden insgesamt 15 verschiedene Aufgaben in den Dimensionen Aufmerksamkeit (fünf Aufgaben), Neglect-/Gesichtsfeldtraining (eine Aufgabe), Gedächtnis (fünf Aufgaben), exekutive Funktionen (zwei Aufgaben), Raumverarbeitung (eine Aufgabe) und Visuomotorik

(eine Aufgabe) angeboten. Aufgrund der Anforderungen der VFT nicht nur an sprachliche, sondern auch exekutive Funktionen beziehungsweise an das Arbeitsgedächtnis und aufgrund der Rolle des frontoparietalen Kontrollsystems als aufrechterhaltender Faktor bei Nachlassen anderer Strukturen, die für die VFT benötigt werden (Katzorke et al., 2017; Shao et al., 2014), nutzten wir für die hier beschriebene Studie zwei Aufgaben der Dimension Gedächtnis bzw. der Subdimension Arbeitsgedächtnis, die ich im Weiteren noch detaillierter beschrieben werden (Coding und N-back).

3.3.3.4.3.1 Coding

Die Aufgabe Coding ist in eine Einprägephase, Behaltensphase und Abfragephase gegliedert. In der Einprägephase werden mehrere Fahrzeuge präsentiert, die auf eine Brücke auffahren. In der Behaltensphase sind diese nicht mehr sichtbar, da sie durch die Fahrt aus der Bildschirmanzeige verschwunden sind. In der Abfragephase werden erneut Fahrzeuge präsentiert und der Proband soll entscheiden, ob sich die Fahrzeuganordnung im Vergleich zur Einprägephase verändert hat. Insgesamt gibt es 21 unterschiedliche Schwierigkeitslevels.

Coding trainiert die exekutiven Basismechanismen des Arbeitsgedächtnisses (Schellig, Schuri, & Sturm, 2011). Diese dienen der komplexen kognitiven Verarbeitung sowie der metakognitiven Kontrolle und Koordination kognitiver Prozesse (Schellig et al., 2011). Diese Fähigkeit wird im frontoparietalen Kontrollsystem verortet, inklusive dem MFG, dem Gyrus cinguli und den Parietallappen (Niendam et al., 2012).

3.3.3.4.3.2 N-back

Bei der Aufgabe N-back werden dem Probanden nacheinander Fotos mit variierenden Motiven präsentiert. Der Proband soll jeweils überprüfen, ob das aktuelle Foto mit einem vorhergehenden Foto übereinstimmt (je nach Level ein Bild vorher, zwei Bilder vorher oder drei Bilder vorher). Hierbei gibt es insgesamt 15 Schwierigkeitslevel.

Beim N-back wird das Arbeitsgedächtnis beziehungsweise die Fähigkeit trainiert, Gedächtnisinhalte in Gedanken zu bearbeiten, um Aufgaben zu erfüllen und Ziele zu erreichen (Sommer, Debelak, & Heidinger, 2011). Diese Fähigkeit wird ähnlich den Anforderungen der Coding-Trainingsaufgabe im frontoparietalen Kontrollsystem verortet (MFG, Gyrus cinguli und Parietallappen; Niendam et al., 2012).

3.3.3.4.4 Transkranielle Gleichstromstimulation

Für die tDCS setzten wir den DC-Stimulator Plus (NeuroConn GmbH, Ilmenau, Deutschland) ein. Die Elektroden hierbei sind rechteckig der Größe 5 cm x 7 cm. Für den Kontakt mit dem Kopf der Probanden wurde eine Leitpaste verwendet (Ten20, Weaver and company, Aurora CO, USA). Ziel der Stimulation war der linke MFG (bzw. je nach Deklaration auch dorsolateraler präfrontaler Kortex genannt). Die Elektrodenplatzierung bestimmten wir mit Hilfe einer Neurotargeting Software (Soterix Medical Inc., New York NY, USA; siehe Abb. 15). Basierend auf dieser Stimulationssimulation platzierten wir die Anode über F7 und die Kathode auf Fp2 nach dem internationalen 10-20-EEG-System (American Electroencephalographic Society, 1994).

Für die verum-Stimulation wurde die Intensität auf 2 mA festgesetzt, die in den ersten zehn Sekunden langsam auf- und in den letzten zehn Sekunden langsam abgebaut wurde. In der sham-Stimulation fand eine Stimulation in den ersten 30 Sekunden statt, um das typische *Kribbeln* durch die tDCS zu Beginn der Stimulation nachzunehmen und die Doppelverblindung zu gewährleisten (Ambrus et al., 2012). Es wurde darauf geachtet, den Widerstand möglichst gering zu halten, der maximal erlaubte Widerstand während der tDCS wurde auf 15 k Ω festgesetzt.

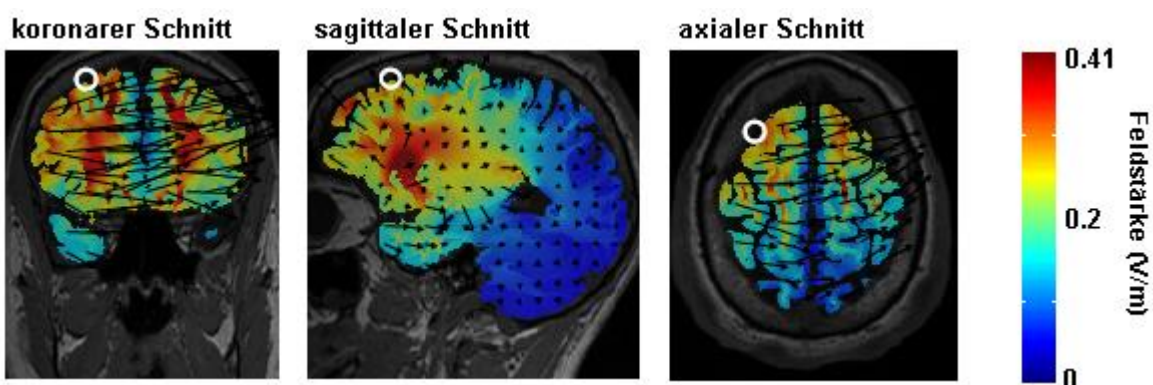


Abbildung 15: Darstellung einer Stimulationssimulation bei Verwendung von Elektroden der Größe 5 cm x 7 cm mit Platzierung der Anode auf F7 und der Kathode auf Fp2. Der weiße Kreis liegt auf der MNI-Koordinate -30,41,43 (entsprechend sind die Schnitte dargestellt) und entspricht damit dem Kanal 7 (medialer frontaler Gyrus) der frontalen fNIRS-Haube, welcher eine signifikant erhöhte hämodynamische Reaktion bei *APOE4*-Trägern in der Studie von Katzorke et al. (2017) aufwies und Teil des frontoparietalen Kontrollsystems ist (siehe auch Kapitel 3.1).

3.3.3.5 Datenanalyse

3.3.3.5.1 *Verhaltensleistung*

Für alle Auswertungen (außer die Datenvorverarbeitung der fNIRS) nutzten wir SPSS 24 (IBM Deutschland GmbH, Ehningen). Die Anzahl korrekter Wörter der beiden VFT-Aufgaben je Proband wurde gemittelt. Daraufhin errechneten wir eine 2 x 2-Messwiederholungsvarianzanalyse mit dem Innersubjektfaktor Zeit und dem Zwischensubjektfaktor Gruppe.

3.3.3.5.2 *Funktionelle Nahinfrarotspektroskopie*

Wir verwendeten MatLab 7.7.0 (MathWorks Inc., Natick, MA, USA) für die Vorverarbeitung der Daten. Dabei setzten wir neben einem Bandpassfilter (Hochpassfilter = 0.01 Hz, Tiefpassfilter = 0.5 Hz) zusätzlich einen Kosinusfilter und einen gleitenden Mittelwert mit einem Zeitfenster von fünf Sekunden ein. Des Weiteren wurde eine CAR eingesetzt, um den Einfluss systemischer Artefakte zu reduzieren (siehe auch Abschnitt 3.1.2.4.2; Bauernfeind et al., 2013). Daraufhin wurde die durchschnittliche hämodynamische Reaktion und Standardabweichung je Proband, Kanal, Aufgabenversion und Aufgabenphase (Baseline [5 s], Aufgabe [30 s], Post-Messung [20 s]) errechnet. Weiterhin berechneten wir Effektstärken, um für inter- und intraindividuelle Unterschiede des differentiellen Pfadlängenfaktors zu adjustieren (siehe auch Abschnitt 3.1.2.4.2; Schroeter et al., 2003). Anschließend wurde die Effektgröße der Kontrollaufgabe (Wochentage aufzählen) jeweils von der Effektgröße der VFT-Aufgaben (phonologisch und semantisch) je Proband subtrahiert, um für sprechinduzierte Veränderungen der hämodynamischen Reaktion zu adjustieren.

Wir berechneten je Hemisphäre die durchschnittliche hämodynamische Reaktion innerhalb von zwei ROI. Die erste ROI entspricht der ROI aus Studie 2 (siehe auch Abschnitt 3.2.3.5.2) und umfasst den inferioren FTC (linke Hemisphäre: Kanal #22, #23, #24, #25, #32, #33, #34, #35, #36, #43, #44, #45, #46, #47; rechte Hemisphäre: Kanal #28, #29, #30, #31, #38, #39, #40, #41, #42, #48, #49, #50, #51, #52), der typischerweise bei der Aufgabenbearbeitung des VFT einen signifikanten Anstieg der hämodynamischen Reaktion aufweist (siehe auch Abschnitt 3.1.3.3.1 bzw. Katzorke et al., 2017). Die zweite ROI umfasste den Bereich des dorsolateralen Präfrontalkortex beziehungsweise MFG (linke Hemisphäre: Kanal #7, #8, #18; rechte Hemisphäre: Ka-

nal #3, #4, #14; Bestimmung dieser Kanäle basierend auf den virtuellen Registrations-ergebnissen von Tsuzuki et al. (2007) und den am wahrscheinlichsten vorliegenden anatomischen Regionen nach Tzourio-Mazoyer et al. (2002)), der Teil des frontoparietalen Kontrollsystems ist und mit exekutiven Funktionen in Zusammenhang gebracht wird (Niendam et al., 2012).

Daraufhin rechneten wir eine 2 x 2 x 2-Messwiederholungsvarianzanalyse mit den Innersubjektfaktoren Hemisphäre und Zeit sowie dem Zwischensubjektfaktor Gruppe. Bei Vorliegen signifikanter Ergebnisse wurden post-hoc *t*-Tests berechnet (jeweils zweiseitige Testung). Im Falle signifikanter Zeit*Gruppe-Interaktion wurde mittels Pearson-Korrelation überprüft, ob die Veränderung der hämodynamischen Reaktion des FTC in einem gegensätzlichen Zusammenhang mit der Veränderung der hämodynamischen Reaktion des MFG steht (einseitige Testung). Dies wurde einerseits über alle Probanden hinweg und andererseits für die beiden Gruppen separat berechnet. Es wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha = .05$ festgesetzt. Aufgrund der relativ kleinen Stichprobengröße wurden Ergebnisse mit einem $p < .10$ als Trend berichtet. Für *t*-Tests wurde zur Berechnung der Effektstärken das Programm G*Power eingesetzt (Faul et al., 2007).

3.3.4 Ergebnisse

3.3.4.2 Testleistung

Für die phonologische VFT zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt der Zeit ($F_{(1,36)} = 11.32$, $p = .002$, $\eta^2 = .24$), die Leistung stieg über beide Gruppen hinweg nach dem Training signifikant an. Es zeigte sich weder ein signifikanter Gruppeneffekt ($F_{(1,36)} = 1.24$, $p = .274$, $\eta^2 = .03$), noch Interaktionseffekt ($F_{(1,36)} = 1.41$, $p = .243$, $\eta^2 = .04$). Für die semantische VFT fanden wir weder einen signifikanten Haupteffekt der Zeit ($F_{(1,36)} = 1.55$, $p = .221$, $\eta^2 = .04$), noch Haupteffekt der Gruppe ($F_{(1,36)} = 1.45$, $p = .237$, $\eta^2 = .04$) oder Interaktionseffekt ($F_{(1,36)} = 0.87$, $p = .356$, $\eta^2 = .02$; siehe Tabelle 6 für die deskriptive Statistik der VFT-Verhaltensleistung).

Tabelle 6: Deskriptive Statistik der VFT-Verhaltensleistung

		Prä-Messung (T1)		Post-Messung (T3)	
		M	SD	M	SD
pVFT	sham	6.44	1.90	7.13	2.37
	verum	5.38	1.95	6.82	2.28
sVFT	sham	12.43	2.22	12.52	2.36
	verum	11.40	1.91	12.05	2.00

Anmerkungen: pVFT = phonologische VFT, sVFT = semantische VFT.

3.3.4.3 Funktionelle Nahinfrarotspektroskopie

3.3.4.3.1 Inferiorer frontotemporaler Kortex

Bei der Analyse der hämodynamischen Reaktion des FTC stellten wir während der semantischen VFT für $[O_2Hb]$ einen signifikanten Haupteffekt der Zeit ($F_{(1,36)} = 9.97$, $p = .003$, $\eta^2 = .22$), signifikante Interaktionseffekte Zeit*Gruppe ($F_{(1,36)} = 5.23$, $p = .028$, $\eta^2 = .13$), Gruppe*Hemisphäre ($F_{(1,36)} = 4.75$, $p = .036$, $\eta^2 = .12$) und Zeit*Hemisphäre ($F_{(1,36)} = 4.75$, $p = .036$, $\eta^2 = .12$) und eine trendweise (jedoch nicht signifikante) Dreifachinteraktion Zeit*Hemisphäre*Gruppe ($F_{(1,36)} = 3.40$, $p = .074$, $\eta^2 = .09$) fest (siehe Tabelle 7 für die deskriptiven Statistiken der hämodynamischen Reaktion und Abb. 16 für einen Überblick der hämodynamischen Reaktion der beiden Gruppen zu den beiden Testzeitpunkten).

Tabelle 7: Hämodynamischen Reaktion während der semantischen VFT im FTC $[O_2Hb]$

		Prä-Messung (T1)		Post-Messung (T3)	
		M	SD	M	SD
Sham	L	6.27	6.49	8.93	6.94
	R	9.12	7.92	8.39	6.69
Verum	L	9.16	9.87	13.49	7.43
	R	4.72	4.47	12.45	10.58

Anmerkungen: L = linke Hemisphäre, R = rechte Hemisphäre.

Bei der Anwendung von post-hoc *t*-Tests zeigte sich ein signifikant stärkerer Anstieg der hämodynamischen Reaktion während der semantischen VFT für $[O_2Hb]$ in der verum-Gruppe als in der sham-Gruppe (hämodynamische Reaktion zu T3 – hämodynamische Reaktion zu T1: sham: $M = 0.97$, $SD = 7.35$; verum: $M = 6.03$, $SD =$

6.31, $t_{(36)} = -2.29$, $p = .028$, Cohen's $d = 0.74$). Vor dem Training konnte kein Gruppenunterschied gemittelt über beide Hemisphären hinweg festgestellt werden ($t_{(36)} = 0.37$, $p = .717$, Cohen's $d = 0.12$). Nach dem Training zeigte sich ein Unterschied zwischen den Gruppen mit einer stärkeren hämodynamischen Reaktion der verum-Gruppe, dieser war jedoch nur trendweise und nicht signifikant ($t_{(36)} = -1.87$, $p = .070$, Cohen's $d = 0.61$). Für die sham-Gruppe konnte keine signifikante Veränderung der Messung vor dem Training im Vergleich zur Messung nach dem Training festgestellt werden ($t_{(17)} = -0.56$, $p = .585$, Cohen's $d = 0.15$), für die verum-Gruppe zeigte sich hingegen bei diesem Vergleich ein signifikanter Unterschied ($t_{(19)} = -4.27$, $p < .001$, Cohen's $d = 0.96$).

Die hämodynamische Reaktion für $[O_2Hb]$ des FTC stieg gemittelt über beide Hemisphären und beiden Gruppen hinweg nach dem Training signifikant an ($t_{(37)} = -3.12$, $p = .004$, Cohen's $d = 0.50$). Auch bei der Betrachtung der Hemisphären separat zeigte sich für jede Hemisphäre einzeln ein signifikanter Anstieg der hämodynamischen Reaktion nach dem Training (linke Hemisphäre: $t_{(37)} = -2.60$, $p = .013$, Cohen's $d = 0.42$; rechte Hemisphäre: $t_{(37)} = -2.28$, $p = .029$, Cohen's $d = 0.37$).

Beim Gruppenvergleich für die einzelnen Hemisphären zeigte sich vor dem Training eine signifikant stärkere hämodynamische Reaktion der sham-Gruppe der rechten Hemisphäre ($t_{(36)} = 2.13$, $p = .040$, Cohen's $d = 0.68$), bezüglich der linken Hemisphäre unterschieden sie sich nicht ($t_{(36)} = -1.06$, $p = .298$, Cohen's $d = 0.36$). Nach dem Training hingegen konnte kein Gruppenunterschied der rechten Hemisphäre mehr festgestellt werden ($t_{(32.5)} = -1.43$, $p = .162$, Cohen's $d = 0.46$), es zeigte sich aber eine trendweise (jedoch nicht signifikante) stärkere hämodynamische Reaktion der linken Hemisphäre der verum-Gruppe ($t_{(36)} = -1.95$, $p = .059$, Cohen's $d = 0.63$).

Wir fanden jedoch keine signifikanten oder trendweisen Effekte für $[HHb]$ der semantischen VFT (siehe auch Anhang H für die Ergebnisse der Messwiederholungsvarianzanalyse für beide Chromophore und beide VFT-Aufgaben). Auch konnten wir keine signifikanten Effekte für $[O_2Hb]$ und $[HHb]$ während der phonologischen VFT entdecken, wir fanden nur einen trendweisen Haupteffekt der Hemisphäre für $[HHb]$ mit einer stärkeren hämodynamischen Reaktion der linken Hemisphäre ($F_{(1,36)} = 3.96$, $p = .054$, $\eta^2 = .10$).

3.3.4.3.2 Medialer frontaler Gyrus

Während der semantischen VFT für [O₂Hb] zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt der Zeit ($F_{(1,36)} = 12.56$, $p = .001$, $\eta^2 = .26$) und ein trendweiser, jedoch nicht signifikanter Interaktionseffekt Zeit*Gruppe ($F_{(1,36)} = 3.71$, $p = .062$, $\eta^2 = .09$; siehe für die deskriptive Statistik der semantischen VFT für [O₂Hb] auch Tabelle 8 sowie Abb. 16 für eine grafische Darstellung der Veränderungen).

Die hämodynamische Reaktion sank in der verum-Gruppe trendweise stärker als in der sham-Gruppe (hämodynamische Reaktion zu T3 – hämodynamische Reaktion zu T1: sham: $M = -3.68$, $SD = 14.66$; verum: $M = -12.43$, $SD = 13.37$, $t_{(36)} = 1.93$, $p = .062$, Cohen's $d = 0.62$). Die beiden Gruppen unterschieden sich weder vor dem Training ($t_{(36)} = -1.41$, $p = .168$, Cohen's $d = 0.45$) noch nach dem Training signifikant voneinander ($t_{(36)} = 1.24$, $p = .224$, Cohen's $d = 0.40$), es zeigte sich auch kein trendweiser Unterschied. Für die sham-Gruppe konnte keine signifikante Veränderung der Messung vor dem Training im Vergleich zur Messung nach dem Training festgestellt werden ($t_{(17)} = 1.07$, $p = .302$, Cohen's $d = 0.38$), für die verum-Gruppe zeigte sich hingegen bei diesem Vergleich ein signifikanter Unterschied ($t_{(19)} = 4.16$, $p < .001$, Cohen's $d = 0.93$). Es wurde eine signifikante Reduktion der hämodynamischen Reaktion nach dem Training über beiden Gruppen und Hemisphären gemittelt festgestellt ($t_{(37)} = 3.52$, $p = .001$, Cohen's $d = 0.57$).

Tabelle 8: Hämodynamischen Reaktion während der semantischen VFT im MFG [O₂Hb]

		Prä-Messung (T1)		Post-Messung (T3)	
		<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
Sham	L	-6.27	12.28	-9.46	17.08
	R	-5.37	7.45	-9.54	17.94
Verum	L	-0.89	8.52	-12.15	19.77
	R	-3.90	9.77	-17.50	12.88

Anmerkungen: L = linke Hemisphäre, R = rechte Hemisphäre.

Tabelle 9: Hämodynamischen Reaktion während der phonologischen VFT im MFG [O₂Hb]

		Prä-Messung (T1)		Post-Messung (T3)	
		M	SD	M	SD
Sham	L	-19.44	25.33	-18.57	20.45
	R	-11.12	13.04	-11.80	11.97
Verum	L	-12.36	13.99	-12.78	15.16
	R	-13.94	22.26	-18.05	17.87

Anmerkungen: L = linke Hemisphäre, R = rechte Hemisphäre.

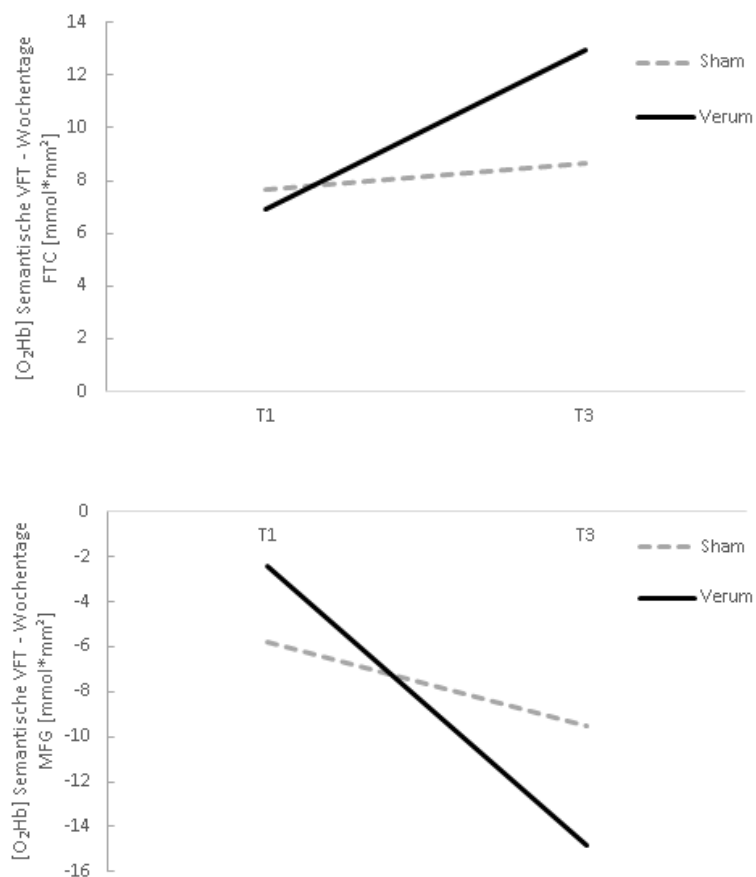


Abbildung 16: Veränderung der durchschnittlichen hämodynamischen Reaktion während der semantischen VFT für [O₂Hb] der ROI des frontotemporalen Kortex (FTC; obere Grafik) und des medialen frontalen Gyri (MFG; untere Grafik). Messzeitpunkte waren die Prä-Messung (T1) vor dem Training und die Post-Messung (T3) nach dem Training

Im MFG fanden wir einen signifikanten Interaktionseffekt Hemisphäre*Gruppe während der phonologischen VFT für [O₂Hb] ($F_{(1,36)} = 6.89$, $p = .013$, $\eta^2 = .16$). Es zeigten sich keine weiteren signifikanten oder trendweisen Effekte (siehe auch Anhang H2). Die sham-Gruppe wies deskriptiv, jedoch nicht signifikant und auch nicht trendweise eine geringere hämodynamische Reaktion der linken Hemisphäre auf ($t_{(36)} = -1.40$, $p = .170$, Cohen's $d = 0.45$) und eine stärkere hämodynamische Reaktion der rechten Hemisphäre ($t_{(30,3)} = 1.14$, $p = .264$, Cohen's $d = 0.36$) als die verum-Gruppe (siehe für die deskriptive Statistik der phonologischen VFT für [O₂Hb] auch Tabelle 9).

Wir konnten für [HHb] weder während der semantischen VFT noch während der phonologischen VFT signifikante oder trendweise Effekte feststellen (siehe auch Anhang H für eine Übersicht der Ergebnisse der Messwiederholungsvarianzanalyse für beide Chromophore und beide VFT-Aufgaben). Die hämodynamische Reaktion der Gruppen in den einzelnen Kanälen ist in Anhang G dargestellt.

3.3.4.3.3 *Zusammenhang zwischen frontotemporalen Kortex und medialen frontalen Gyrus*

Aufgrund der signifikanten Zeit*Gruppe-Interaktion für [O₂Hb] während der semantischen VFT überprüften wir, ob die Veränderungen der hämodynamischen Reaktion unserer beiden ROI in einem Zusammenhang miteinander stehen. Tatsächlich fanden wir einen signifikanten negativen Zusammenhang über alle Personen hinweg ($r = -.34$, $p = .017$). Interessanterweise scheint dieser Effekt jedoch abhängig von der Gruppenzugehörigkeit zu sein. Bei Korrelation der beiden ROI für die beiden Gruppen einzeln fanden wir für die sham-Gruppe erneut einen signifikanten negativen Zusammenhang ($r = -.433$, $p = .036$), dieser war jedoch nicht bei der verum-Gruppe vorhanden ($r = -.071$, $p = .382$).

3.3.5 Diskussion

In dieser fNIRS-Studie untersuchten wir den Einfluss eines tDCS-augmentierten Trainings exekutiver Funktionen auf die Leistung und hämodynamische Reaktion während einer phonologischen sowie einer semantischen VFT. Hypothesenkonform fanden wir eine signifikante Verbesserung der Leistung während des phonologischen VFT. Dies traf aber nur auf den phonologischen, nicht auf den semantischen VFT zu; der Leistungsanstieg unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht. Außerdem konnten wir eine signifikante Reduktion im MFG und einen signifikanten Anstieg im FTC nach dem Training während der semantischen VFT für [O₂Hb] feststellen. Diese Veränderungen waren jeweils für Probanden der verum-Gruppe stärker ausgeprägt als für die Probanden der sham-Gruppe. Interessanterweise fanden wir nur für die sham-Gruppe und nicht für die verum-Gruppe einen signifikanten negativen Zusammenhang zwischen der Veränderung der hämodynamischen Reaktion des MFG und FTC.

Die Studienlage zur Richtung der Veränderung der hämodynamischen Reaktion im MFG und FTC nach einem Training exekutiver Funktionen ist bisher uneindeutig. So konnten beispielsweise Olesen et al. (2003) nach einem Arbeitsgedächtnistraining bei gesunden Probanden im (jungen) Erwachsenenalter nicht nur eine Verbesserung der exekutiven Funktionen, sondern auch einen Anstieg der hämodynamischen Reaktion im MFG feststellen. Dies ging einher mit einer Reduktion der hämodynamischen Reaktion des inferioren frontalen Sulcus, der im Bereich des FTC liegt (Olesen et al., 2003). Vermeij et al. (2017) fanden hingegen bei gesunden älteren Probanden nach einem Arbeitsgedächtnistraining neben gleich bleibender Leistung eine reduzierte hämodynamische Reaktion des MFG. Bei älteren Probanden mit MCI hingegen verbesserte sich die Leistung, dies ging jedoch nicht mit einer Veränderung der hämodynamischen Reaktion einher (Vermeij et al., 2017).

Unsere Ergebnisse bei Probanden mit subjektiver kognitiver Beeinträchtigung und einer signifikanten Reduktion der hämodynamischen Reaktion im MFG bei gleichbleibender Leistung während der semantischen VFT bestätigen daher eher die Ergebnisse von Vermeij et al. (2017). Die unterschiedlichen Befunde könnten möglicherweise auf das Alter der Probanden zurückzuführen sein: Die untersuchten Probanden in der Studie von Olesen et al. (2003) waren im (jungen) Erwachsenenalter, die Probanden von Vermeij et al. (2017) und die Probanden unserer Studie hatten hingegen

ein fortgeschrittenes Lebensalter. Es gibt eine Vielzahl von Studien, die Unterschiede der hämodynamischen Reaktion bei älteren Probanden im Vergleich zu jüngeren Probanden aufzeigen (siehe für ein Review beispielsweise Grady, 2012). Daher ist eine unterschiedliche Veränderung der hämodynamischen Reaktion nach einem Training exekutiver Funktionen je nach Altersabschnitt wenig überraschend.

Die Verwendung einer verum-tDCS des MFG verstärkte zusätzlich den Effekt der Reduzierung der hämodynamischen Reaktion im MFG. Ebenso fanden wir einen im Vergleich zur sham-Stimulation signifikanten Anstieg der hämodynamischen Reaktion im FTC. Obwohl tDCS in vielen Untersuchungen polaritätsabhängig im Bereich anodaler Stimulation die Erregbarkeit kortikaler Neuronen erhöht und im Bereich kathodaler Stimulation die Erregbarkeit reduziert, was mit einer entsprechenden Veränderung des CBF einhergeht (Nitsche & Paulus, 2000; Zheng et al., 2011), scheint dies nicht für alle Stimulationsintensitäten und -dauern zuzutreffen. So führt beispielsweise eine anodale Stimulation von 2 mA über eine Dauer von 26 Minuten zu einer Verringerung der kortikalen Erregbarkeit, was mit einer neuronalen Gegenregulation zur Verhinderung einer Übererregung erklärt wird (Monte-Silva et al., 2013). Wir verwendeten in der hier vorgestellten Studie bei der Stimulation eine Stromstärke von 2 mA bei einer Stimulationsdauer von 30 Minuten. Daher basiert die Verringerung der hämodynamischen Reaktion im MFG nach tDCS-Stimulation möglicherweise auf den Langzeiteffekten der Reduktion der kortikalen Erregbarkeit dieses Bereichs.

Ehlis et al. (2016) verabreichten Probanden im (jungen) Erwachsenenalter eine sham-Stimulation oder verum-tDCS für 20 Minuten mit einer Stromstärke von 1 mA während einer Emotionserkennungsaufgabe (Anode zwischen Fc5 und Fc3 platziert, Kathode kontralateral supraorbital auf Fp2). Nach der Stimulation wurde eine VFT durchgeführt und parallel dazu die hämodynamische Reaktion mittels fNIRS gemessen. Die Testleistung verbesserte sich nicht durch die Stimulation, jedoch fanden Ehlis et al. (2016) eine signifikant stärkere hämodynamische Reaktion des FTC für $[O_2Hb]$ nach verum-tDCS im Vergleich zur sham-Stimulation sowohl während der phonologischen als auch der semantischen VFT. Herrmann et al. (2017) untersuchten ebenfalls Probanden im (jungen) Erwachsenenalter. Dabei wendeten sie im Gegensatz zu Ehlis et al. (2016) die sham-Stimulation bzw. verum-tDCS (anodal: F3, kathodal: F4) während der Durchführung einer phonologischen VFT sowie gleichzeitiger Messung der hämodynamischen Reaktion mittels fNIRS an. Die Stimulation mit einer Stromstärke

von 1 mA dauerte insgesamt 26 Minuten, die VFT wurde in den letzten sechs Minuten der Stimulation nach einer zwanzigminütigen Arbeitsgedächtnisaufgabe durchgeführt. Die Stimulation hatte keinen Effekt auf die Testleistung, ebenso keinen Effekt auf die hämodynamische Reaktion während des VFT. Trotz Unterschiede des Alters der Studienteilnehmer, der Elektrodenposition, Stimulationsdauer und -intensität in unserer Studie im Vergleich zu den Studien von Herrmann et al. (2017) und Ehlis et al. (2016) fanden wir im Einklang mit den Ergebnissen von Ehlis et al. (2016) nach Durchführung einer offline-tDCS und anschließender Messung der hämodynamischen Reaktion während einer VFT einen Anstieg der hämodynamischen Reaktion im FTC.

Da unsere fNIRS/VFT-Untersuchung im Unterschied zu Ehlis et al. (2016) nicht unmittelbar nach der tDCS, sondern erst an einem der darauffolgenden Tage stattfand, kann davon ausgegangen werden, dass es sich bei dem Anstieg der hämodynamischen Reaktion um eine längerfristige Nachwirkung der tDCS handelt. Auch Park, Seo, Kim, und Ko (2014) stellten nach einem tDCS-augmentiertem computerisiertem Training eine Leistungsbesserung in einer Arbeitsgedächtnisaufgabe fest, die sogar bis zu vier Wochen nach dem Training anhielt. Die bei uns gefundenen Effekte zeigten sich jedoch nur auf neurophysiologischer und nicht auf der leistungsbezogenen Verhaltens-ebene, was vermutlich auf die höhere Sensitivität der neurophysiologischen Ebene zurückzuführen ist (Ehlis et al., 2016; Lahat, Todd, Mahy, Lau, & Zelazo, 2010).

Interessanterweise fanden wir neben dem Anstieg der hämodynamischen Reaktion des FTC eine Reduktion der hämodynamischen Reaktion im MFG. Die Veränderung der hämodynamischen Reaktion dieser beiden Regionen wies eine signifikante negative Korrelation auf. Dies traf jedoch nur auf die Probanden der sham-Stimulation und nicht die der verum-Stimulation zu. Einen negativen Zusammenhang des FTC und MFG während einer VFT konnten auch Metzger et al. (2016) feststellen. Wir konnten diesen Befund erweitern: Auch Veränderungen der hämodynamischen Reaktion aufgrund eines Trainings finden für diese Bereiche in entgegengesetzter Art und Weise statt. Ein Anstieg der hämodynamischen Reaktion im FTC geht mit einer Reduktion der hämodynamischen Reaktion im MFG einher. Dies trifft jedoch nur auf Probanden zu, deren neuronale Erregbarkeit nicht mittels tDCS des MFG beeinflusst wurde. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass tDCS zu einer Entkopplung der gegensätzlichen Veränderung der hämodynamischen Reaktion des MFG und FTC führt.

Nichtsdestotrotz weist die hier vorliegende Studie auch Limitationen auf. Zu allererst sei auf die kleine Stichprobe hingewiesen, was mit Einschränkungen der Teststärke einhergeht. Aufgrund dessen haben wir uns gegen eine α -Adjustierung entschieden, was jedoch die Gefahr falsch-positiver Ergebnisse erhöht. Des Weiteren haben wir keine Informationen zu strukturellen Daten der Probanden, die möglicherweise einen Einfluss auf die Veränderungen der hämodynamischen Reaktion haben. Andererseits konnte bereits festgestellt werden, dass kognitives Training auch einen Anstieg der grauen Substanz mit sich bringt (Engvig et al., 2014), sodass selbst bei bereits vorliegender Atrophie ein positiver Effekt auf neuronale Strukturen und die hämodynamische Reaktion zu erwarten wäre. Zusätzlich adjustierten wir die Daten der hämodynamischen Reaktion mittels Effektstärkenberechnung, um für inter- und intraindividuelle strukturelle Differenzen zu korrigieren (Schroeter et al., 2003).

Weiterhin stellt sich einschränkend die Frage, welche Elektrodenposition, -stärke und -dauer für die tDCS gewählt werden sollte, um ein Training exekutiver Funktionen optimal zu unterstützen. Dies ist eine Frage, die bisher noch nicht abschließend geklärt ist. Wir verwendeten eine Elektrodenposition, die laut Simulation den MFG stimuliert. Aufgrund der weitreichenden Effekte von tDCS waren auch andere Bereiche von der Stimulation betroffen. Andere häufig verwendete Elektrodenanordnungen beim Training exekutiver Funktionen sind beispielsweise die Platzierung der anodalen Elektrode über F3 und der kathodalen Elektrode kontralateral supraorbital oder über der Wange (Berryhill & Jones, 2012; Carvalho et al., 2015). Ob diese Unterschiede der Elektrodenanordnung weitreichende Effekte haben, ist noch nicht abschließend geklärt. Hierzu ist weitere methodische Forschung notwendig.

4. Abschließende Diskussion und Ausblick

4.1 Zusammenfassende Diskussion

In der vorliegenden Arbeit werden verschiedene Einflussfaktoren auf die hämodynamische Reaktion und Leistung während Wortflüssigkeitsaufgaben bei Probanden mit einem Risiko der Entwicklung einer AD untersucht. Der Fokus liegt hierbei verstärkt auf der abhängigen Variable der hämodynamischen Reaktion, da davon ausgegangen werden kann, dass diese bereits vor dem Vorhandensein behavioraler Auffälligkeiten Veränderungen aufweist (Grady et al., 1988; Iturria-Medina et al., 2016). In drei Studien wird untersucht, ob das Vorhandensein des genetischen Hauptrisikofaktors *APOE4* bei gesunden Probanden bereits zu einer Veränderung der hämodynamischen Reaktion führt (Studie 1), ob Probanden in einer prodromalen Phase der AD (MCI) bezüglich der hämodynamischen Reaktion Unterschiede im Vergleich mit gesunden Kontrollen aufweisen (Studie 2) und ob ein tDCS-augmentiertes Training exekutiver Funktionen den, in Studie 1 und Studie 2 beobachteten Veränderungen der hämodynamischen Reaktion, bei Probanden mit subjektiver kognitiver Beeinträchtigung entgegenwirken kann (Studie 3).

Für die Überprüfung der hämodynamischen Reaktion wird jeweils fNIRS eingesetzt. Dies hat im Gegensatz zu anderen herkömmlichen Methoden zur Messung der hämodynamischen Reaktion beziehungsweise der neuronalen Aktivität (z.B. fMRT, ASL, PET, EEG) den Vorteil der potentiell einfachen und schnellen Anwendung in der klinischen Praxis. Es ist auch kein Waschen der Haare aufgrund einer Leitpaste wie beim EEG notwendig. Zudem ist die Anwendung auch bei Patienten möglich, die Schwierigkeiten dabei haben, den Kopf ruhig zu halten (wie dies bei Demenzpatienten der Fall sein kann), sowie bei dem Ausführen bewegungsreicher Aufgaben: das Signal-Rausch-Verhältnis ist sogar bei der Durchführung sportlicher Aufgaben akzeptabel (siehe auch Abschnitt 2.2.1.4; Ekkekakis, 2009).

Als Ergebnis zeigt sich, dass gesunde Probanden, bei denen der genetische Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer AD vorliegt (*APOE4*), eine verminderte hämodynamische Reaktion im IFG, der typischerweise aufgabenspezifisch genutzt wird, sowie eine verstärkte Aktivierung des MFG, der Teil des frontoparietalen Kontrollsystems ist, aufweisen, obwohl keine Beeinträchtigung der Testleistung vorliegt (Studie 1). Wir stellen außerdem fest, dass Probanden, bei denen bereits eine MCI vorliegt, im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden neben einer schlechteren Testleistung eine verminderte hämodynamische Reaktion im inferioren FTC aufweisen, der auch den IFG umfasst (Studie 2). Des Weiteren wird ein tDCS-augmentiertes Training exekutiver Funktionen bei Probanden mit einer subjektiven kognitiven Beeinträchtigung durchgeführt (Studie 3). Dieses zielt auf eine Stimulation des MFG ab, um die in Studie 1 gefundene (möglicherweise kompensatorisch verstärkte) hämodynamische Reaktion des frontoparietalen Kontrollsystems durch eine erhöhte Erregbarkeit zusätzlich zu verstärken. Hierbei zeigt sich interessanterweise für die tDCS-Gruppe im Vergleich zu der Sham-Gruppe nach dem Training tatsächlich ein verstärkter Anstieg der hämodynamischen Reaktion, jedoch im inferioren FTC und nicht im stimulierten MFG. Dies geht jedoch, aufgrund der scheinbar gegensätzlichen Reaktion des inferioren FTC und des MFG während des VFT (siehe auch Metzger et al., 2016), mit einer für die tDCS-Gruppe tendenziell stärkeren Reduktion der hämodynamischen Reaktion im MFG im Vergleich zur Sham-Gruppe einher.

Unsere Ergebnisse bei gesunden *APOE4*-Trägern und bei Probanden mit MCI sprechen gegen die *Hypothese der Dysfunktion der Kapillare* nach Østergaard et al. (2013), nach der im Verlauf einer AD in den Anfangsstadien eine erhöhte hämodynamische Reaktion aufgrund eines Anstiegs der Heterogenität der Transitzeit der Erythrozyten durch die Kapillare festzustellen sei. Zwar zeigt sich bei den gesunden *APOE4*-Trägern eine erhöhte hämodynamische Reaktion, diese ist jedoch im Bereich des MFG, also außerhalb des Bereiches, der typischerweise während der VFT genutzt wird. Im typischerweise aktivierten Bereich stellen wir hingegen eine reduzierte hämodynamische Reaktion fest. Würde die *Hypothese der Dysfunktion der Kapillare* zutreffen, würde sich jedoch eine verstärkte Reaktion im typischerweise aktivierten Bereich zeigen oder zumindest unmittelbar angrenzend. Unsere Daten sprechen daher eher dafür, dass bei gesunden *APOE4*-Trägern eine Kompensation mit Hilfe einer verstärkten Rekrutierung des MFG zu Tragen kommt.

Möglicherweise sind diese Ergebnisse altersabhängig. Es wird entsprechend der Hypothese von Østergaard et al. (2013) in Studien anderer Forschungsgruppen, die eine jüngere Stichprobe untersuchen, ein Anstieg der hämodynamischen Reaktion bei gesunden *APOE4*-Trägern und in einer Studie auch bei Probanden mit MCI (jedoch teilweise nur deskriptiv) beobachtet (Bookheimer et al., 2000; Filippini et al., 2011; Yap et al., 2017). Filippini et al. (2011) untersuchen die altersabhängige hämodynamische Reaktion bei *APOE4*-Trägern und finden zwar eine verstärkte hämodynamische Reaktion bei jungen *APOE4*-Trägern, mit zunehmendem Alter zeigt sich jedoch eine verminderte Reaktion, die auch geringer als bei Trägern anderer Allelvarianten ist.

Eine weitere Möglichkeit ist, dass das Vorliegen von Hypoperfusionen oder Hyperperfusionen aufgabenabhängig ist, doch auch bei der Durchführung ähnlicher Aufgaben zeigen sich inkonsistente Ergebnisse bei *APOE4*-Trägern, wie Trachtenberg et al. (2012) in einem Review feststellt. Auch bezüglich der Hämodynamik bei Probanden mit MCI kann bisher keine eindeutige Richtung der Veränderung festgestellt werden. Bei Probanden mit AD hat sich eine reduzierte hämodynamische Reaktion dagegen bereits mehrfach gezeigt. Es wäre möglich, dass die Probanden mit *APOE4* bzw. MCI je nach Aufgabeninstruktion der Studien und/oder Vorwissen unterschiedliche verbale Gedächtnisstrategien anwenden, die zu unterschiedlichen Mustern der hämodynamischen Reaktion führen können (Logan, Sanders, Snyder, Morris, & Buckner, 2002). Bei Probanden mit AD hingegen sind die Kognitionen vermutlich bereits zu stark beeinträchtigt, sodass nicht mehr oder kaum auf Gedächtnisstrategien zurückgegriffen werden kann, wodurch sich zwischen den verschiedenen Studien ein einheitlicheres Bild der Befunde ergibt. Wichtig zu beachten ist auch, dass *APOE4*-Träger und Probanden mit MCI zwar eine erhöhte Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer AD haben, diese jedoch nicht auf jeden Fall entwickeln werden. Dies ist eine starke Limitation der hier vorliegenden Daten, die vermutlich mit einer nicht unerheblichen Störvarianz im Hinblick auf die prognostische Validität des Ergebnisses einer reduzierten hämodynamischen Reaktion im Bereich des inferioren FTC bereits vor der Entwicklung einer AD einhergeht.

Basierend auf den Ergebnissen der hier vorliegenden Arbeit scheint die Bewertung der Lateralität als Biomarker einer AD weniger geeignet zu sein. Zu beachten ist jedoch, dass eine aktuelle Studie feststellt, dass die sprachbezogene Lateralisierung

nur bei rechtshändigen Männern und nur in temporo-parietalen Bereichen mit dem Alter abnimmt, sodass das HAROLD-Modell nicht uneingeschränkt gültig ist und eine Differenzierung diesbezüglich stattfinden sollte (Nenert et al., 2017). Wir untersuchen in Studie 2 einen Bereich, der neben frontalen Regionen auch einen Teil des Temporalkortex umfasst, und können keinen Unterschied der Lateralisierung zwischen gesunden Probanden und Probanden mit MCI feststellen. Yeung et al. (2016a) hingegen untersuchen nur frontale Bereiche und finden bei gesunden Probanden eine signifikant stärkere Linkslateralisierung als bei Probanden mit MCI. Dennoch lassen sich die Unterschiede zwischen unseren Daten und den Daten der Studie von Yeung et al. (2016a) nicht durch die Region, die gemessen wurde, erklären: Auch bei Auswertung unserer Daten mittels einer ROI, die sich mit der ROI von Yeung et al. (2016a) überschneidet, finden wir keinen Unterschied der Hemisphärenlateralität zwischen gesunden Kontrollen und Probanden mit MCI ($t_{(108)} = 0.56$ bis $t_{(108)} = 1.27$). Alles in allem gilt es auch im Hinblick der unter Abschnitt 2.1.3 vorgestellten Ätiopathogenese der AD, einer Veränderung der Amplitude der hämodynamischen Reaktion bei Probanden mit MCI mehr Vertrauen zu schenken. Dennoch sind dringend Längsschnittstudien für eine Validierung dieser Hypothese notwendig.

Interessanterweise zeigt sich in Studie 3, dass bei Probanden mit einer subjektiven kognitiven Beeinträchtigung, die als Vorstufe der MCI gilt und wie das Stadium der MCI mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Demenzentwicklung assoziiert ist (Reisberg et al., 2010), ein kognitives Training exekutiver Funktionen über mehrere Sitzungen die hämodynamische Reaktion im inferioren FTC während einer nach dem Training folgenden VFT steigern kann. Die tDCS des MFG steigert diesen Effekt zusätzlich, was darauf hindeutet, dass tDCS tatsächlich das Potential haben könnte, AD-assozierten neurobiologischen Mechanismen entgegenzuwirken, wie Hansen (2012) dies postuliert.

Zusammenfassend bleibt für alle drei vorgestellten Studien festzuhalten, dass sie das Potential von fNIRS als zusätzliches Screening auch bereits in frühen Krankheitsphasen der AD bestätigen, ebenso die tDCS als nebenwirkungsarme Behandlungsmethode.

4.2 Ausblick

Trotz des Potentials von fNIRS gilt für zukünftige Studien, diese Ergebnisse mittels Längsschnittstudien zu validieren und bei einer positiven Validierung der Ergebnisse ein fNIRS-Gerät zu entwickeln, das die Auswertung der zu interessierenden Werte vereinfacht sowie in Bezug zu einer Normpopulation setzt. Des Weiteren muss auch eine Abgrenzung der bei AD gefundenen hämodynamischen Reaktion zu anderen Störungsbildern erfolgen. Metzger et al. (2016) legen hierfür bereits einen Baustein, indem sie die hämodynamische Reaktion bei Probanden mit AD mit der hämodynamischen Reaktion von Probanden mit frontotemporaler Demenz sowie gesunden Kontrollen vergleichen. Auch fNIRS-Studien bei Probanden mit Depression, die vom Stadium der MCI schwer abgrenzbar ist und oft auch komorbid vorliegt, sind bereits durchgeführt worden und zeigen, ähnlich zu unserem Ergebnis einer reduzierten hämodynamischen Reaktion bei Probanden mit MCI, auch eine reduzierte hämodynamische Reaktion der Probanden mit Depression (Herrmann et al., 2004; Tsujii et al., 2017). Um die Sensitivität und Spezifität der Diagnose einer MCI sowie einer Depression zu erhöhen, ist eine Differenzierung der hämodynamischen Reaktion dieser beiden Erkrankungen daher unerlässlich.

Wenn eine Abgrenzung der Hämodynamik bezüglich verschiedener Erkrankungen noch nicht geklärt ist und noch viele weitere Studien zur Validierung notwendig sind, stellt sich natürlich die Frage, weshalb eine zusätzliche Untersuchungsmethode Sinn macht, obwohl es bereits auch andere, besser untersuchte Biomarker gibt, wie beispielsweise Biomarker im Plasma, in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) oder die Atrophie im Bereich des Hippocampus (für ein Review siehe auch Reitz & Mayeux, 2014). Die Beurteilung einer Atrophie beziehungsweise der Dichte und des Volumens grauer Substanz ist teuer und zeitaufwendig, da hierzu eine strukturelle MRT benötigt wird; sie ist somit nicht für den klinischen Alltag als Routineinstrument einsetzbar. Biomarker im Plasma und CSF sind zwar mit weniger Aufwand auswertbar, sollten jedoch nach aktuellen Empfehlungen ebenfalls nicht als Routineinstrument eingesetzt werden, da Nebenwirkungen wie Schmerzen oder Entzündungen durch die Lumbalpunktion/Blutabnahme entstehen können (McKhann et al., 2011; Menéndez-

González, 2014). Die fNIRS hingegen ist günstig und ohne Nebenwirkungen einsetzbar, sodass sie sich besser als bisherige Biomarker für den Einsatz in AD-Risikogruppen eignet.

Eine frühzeitige Diagnose ist notwendig, da dies vermutlich die Wirksamkeit von Behandlungsmethoden erhöhen kann (Winblad et al., 2016). Einer Schätzung zufolge könnte eine Verzögerung des Beginns der klinischen Demenz um fünf Jahre die Prävalenz von Demenzerkrankungen halbieren (Sperling et al., 2011). Dies heißt jedoch nicht, dass alle älteren Personen ein Screening erhalten sollten. Es besteht häufig die Annahme, dass jeder Mensch irgendwann eine Demenz entwickelt, wenn er nur lange genug lebt. Jedoch gibt es einige Experten, die dieser Hypothese nicht zustimmen, da immerhin bei etwa der Hälfte der Personen, die 90 Jahre alt werden, keine Demenz vorliegt (Winblad et al., 2016). Vermutlich nutzbringend wäre ein Screening von Personen mit einem hohen Risiko einer Demenzentwicklung. So könnte beispielsweise einer fehlenden Unterstützung bei Alltagsschwierigkeiten vorgebeugt werden und frühzeitig interveniert werden (Livingston et al., 2017). Dennoch sollten diagnostische Instrumente, die eine frühzeitige Diagnose von Demenzerkrankungen versprechen, mit Vorsicht und erst nach ausreichender Evidenz bezüglich der Nützlichkeit in der klinischen Praxis eingesetzt werden (Fox et al., 2013; Le Couteur, Doust, Creasey, & Brayne, 2013).

5. Literaturverzeichnis

- Agbangla, N. F., Audiffren, M., & Albinet, C. T. (2017). Use of near-infrared spectroscopy in the investigation of brain activation during cognitive aging: A systematic review of an emerging area of research. *Ageing Research Reviews*, 38, 52-66. doi: 10.1016/j.arr.2017.07.003
- Ahmed, S., Mitchell, J., Arnold, R., Nestor, P. J., & Hodges, J. R. (2008). Predicting rapid clinical progression in amnesic mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 25(2), 170-177. doi: 10.1159/000113014
- Alvarez, J. A., & Emory, E. (2006). Executive Function and the Frontal Lobes: A Meta-Analytic Review. *Neuropsychology Review*, 16(1), 17-42. doi: 10.1007/s11065-006-9002-x
- Alzheimer's Association. (2015). Changing the trajectory of Alzheimer's Disease: How a treatment by 2025 saves lives and dollars. Zugriff am 16.02.2018 auf www.alz.org/documents_custom/trajectory.pdf
- Alzheimer, A. (1907). Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-gerichtliche Medizin*, 64, 146-148.
- Ambrus, G. G., Al-Moyed, H., Chaieb, L., Sarp, L., Antal, A., & Paulus, W. (2012). The fade-in – Short stimulation – Fade out approach to sham tDCS – Reliable at 1 mA for naïve and experienced subjects, but not investigators. *Brain Stimulation*, 5(4), 499-504. doi: 10.1016/j.brs.2011.12.001
- American Electroencephalographic Society. (1994). Guideline 13: guidelines for standard electrode position nomenclature. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 11(1), 111–113.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5)*. 5th ed. . Arlington: American Psychiatric Association.
- Anstey, K. J., Mack, H. A., & Cherbuin, N. (2009). Alcohol Consumption as a Risk Factor for Dementia and Cognitive Decline: Meta-Analysis of Prospective Studies. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 17(7), 542-555. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181a2fd07
- Arai, H., Takano, M., Miyakawa, K., Ota, T., Takahashi, T., Asaka, H., & Kawaguchi, T. (2006). A quantitative near-infrared spectroscopy study: A decrease in

- cerebral hemoglobin oxygenation in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Brain and Cognition*, 61(2), 189-194. doi: 10.1016/j.bandc.2005.12.012
- Aschenbrenner, S., Tucha, O., & Lange, K. W. (2000). *Regensburger Wortflüssigkeits-Test: RWT*. Göttingen: Hogrefe.
- Attwell, D., & Iadecola, C. (2002). The neural basis of functional brain imaging signals. *Trends in neurosciences*, 25(12), 621-625. doi: 10.1016/S0166-2236(02)02264-6
- Azarpazhooh, M. R., Avan, A., Cipriano, L. E., Munoz, D. G., Sposato, L. A., & Hachinski, V. (2017). Concomitant vascular and neurodegenerative pathologies double the risk of dementia. *Alzheimer's & Dementia*. doi: 10.1016/j.jalz.2017.07.755
- Bacher, J. (2002). Statistisches Matching: Anwendungsmöglichkeiten, Verfahren und ihre praktische Umsetzung in SPSS. *ZA-Information/Zentralarchiv für Empirische Sozialforschung*(51), 38-66.
- Barbagallo, M., & Dominguez, L. J. (2014). Type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *World Journal of Diabetes*, 5(6), 889-893. doi: 10.4239/wjd.v5.i6.889
- Barker, W. W., Luis, C. A., Kashuba, A., Luis, M., Harwood, D. G., Loewenstein, D., . . . Sevush, S. (2002). Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 16(4), 203-212.
- Barnes, D. E., Haight, T. J., Mehta, K. M., Carlson, M. C., Kuller, L. H., & Tager, I. B. (2010). Secondhand Smoke, Vascular Disease, and Dementia Incidence: Findings From the Cardiovascular Health Cognition Study. *American Journal of Epidemiology*, 171(3), 292-302. doi: 10.1093/aje/kwp376
- Bateman, R. J., Xiong, C., Benzinger, T. L. S., Fagan, A. M., Goate, A., Fox, N. C., . . . Morris, J. C. (2012). Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, 367(9), 795-804. doi: 10.1056/NEJMoa1202753
- Bauernfeind, G., Böck, C., Wriessnegger, S. C., & Müller-Putz, G. R. (2013). Physiological Noise Removal from fNIRS Signals. *Biomedical Engineering*. doi: 10.1515/bmt-2013-4430

- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). *Beck depression inventory-II*. San Antonio: Harcourt Assessment Inc.
- Beddies, I. (2015). Alzheimer. Zugriff am 15.01.2018 auf www.e-stories.de/gedichte-lesen.phtml?202596
- Beishon, L., Haunton, V. J., Panerai, R. B., & Robinson, T. G. (2017). Cerebral Hemodynamics in Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review. *Journal of Alzheimer's Disease*(59(1)), 369-185. doi: 10.3233/JAD-170181
- Belleville, S., & Bherer, L. (2012). Biomarkers of Cognitive Training Effects in Aging. *Current Translational Geriatrics and Experimental Gerontology Reports*, 1(2), 104-110. doi: 10.1007/s13670-012-0014-5
- Bennett, D. A., Wilson, R. S., Boyle, P. A., Buchman, A. S., & Schneider, J. A. (2012). Relation of neuropathology to cognition in persons without cognitive impairment. *Annals of Neurology*, 72(4), 599-609. doi: 10.1002/ana.23654
- Berlau, D. J., Corrada, M. M., Head, E., & Kawas, C. H. (2009). APOE ϵ 2 is associated with intact cognition but increased Alzheimer pathology in the oldest old. *Neurology*, 72(9), 829-834. doi: 10.1212/01.wnl.0000343853.00346.a4
- Berryhill, M. E., & Jones, K. T. (2012). tDCS selectively improves working memory in older adults with more education. *Neuroscience Letters*, 521. doi: 10.1016/j.neulet.2012.05.074
- Bertram, L., McQueen, M. B., Mullin, K., Blacker, D., & Tanzi, R. E. (2007). Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database. *Nature genetics*, 39(1), 17-23. doi: 10.1038/ng1934
- Biogen. (2018). Phase 3 Study of Aducanumab (BIIB037) in Early Alzheimer's Disease (EMERGE). Zugriff am 16.02.2018 auf www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02484547?term=aducanumab&cond=alzheimer&rank=1
- Blair, C. K., Folsom, A. R., Knopman, D. S., Bray, M. S., Mosley, T. H., Boerwinkle, E., & for the Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. (2005). APOE genotype and cognitive decline in a middle-aged cohort. *Neurology*, 64(2), 268-276. doi: 10.1212/01.wnl.0000149643.91367.8a
- Blondell, S. J., Hammersley-Mather, R., & Veerman, J. L. (2014). Does physical activity prevent cognitive decline and dementia?: A systematic review and

- meta-analysis of longitudinal studies. *BMC Public Health*, 14(1), 510. doi: 10.1186/1471-2458-14-510
- Boggio, P. S., Ferrucci, R., Mameli, F., Martins, D., Martins, O., Vergari, M., . . . Priori, A. (2012). Prolonged visual memory enhancement after direct current stimulation in Alzheimer's disease. *Brain Stimulation*, 5(3), 223-230. doi: 10.1016/j.brs.2011.06.006
- Bookheimer, S. Y., Strojwas, M. H., Cohen, M. S., Saunders, A. M., Pericak-Vance, M. A., Mazziotta, J. C., & Small, G. W. (2000). Patterns of Brain Activation in People at Risk for Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, 343(7), 450-456. doi: 10.1056/NEJM200008173430701
- Braak, E., Griffing, K., Arai, K., Bohl, J., Bratzke, H., & Braak, H. (1999). Neuropathology of Alzheimer's disease: what is new since A. Alzheimer? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 249(3), S14-S22. doi: 10.1007/PL00014168
- Braak, H., & Braak, E. (1997). Frequency of Stages of Alzheimer-Related Lesions in Different Age Categories. *Neurobiology of Aging*, 18(4), 351-357. doi: 10.1016/S0197-4580(97)00056-0
- Brownsett, S. L., Warren, J. E., Geranmayeh, F., Woodhead, Z., Leech, R., & Wise, R. J. (2014). Cognitive control and its impact on recovery from aphasic stroke. *Brain*, 137(1), 242-254. doi: 10.1093/brain/awt289
- Brum, P. S., Forlenza, O. V., & Yassuda, M. S. (2009). Cognitive training in older adults with Mild Cognitive Impairment: Impact on cognitive and functional performance. *Dementia & Neuropsychologia*, 3, 124-131. doi: 10.1590/S1980-57642009DN30200010
- Brunnström, H., Gustafson, L., Passant, U., & Englund, E. (2009). Prevalence of dementia subtypes: A 30-year retrospective survey of neuropathological reports. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 49(1), 146-149. doi: 10.1016/j.archger.2008.06.005
- Brunoni, A. R., & Vanderhasselt, M.-A. (2014). Working memory improvement with non-invasive brain stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex: a systematic review and meta-analysis. *Brain and Cognition*, 86, 1-9. doi: 10.1016/j.bandc.2014.01.008

- Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Shannon, B. J., LaRossa, G., Sachs, R., Fotenos, A. F., . . . Mintun, M. A. (2005). Molecular, Structural, and Functional Characterization of Alzheimer's Disease: Evidence for a Relationship between Default Activity, Amyloid, and Memory. *The Journal of Neuroscience*, *25*(34), 7709-7717. doi: 10.1523/jneurosci.2177-05.2005
- Bunce, S. C., Izzetoglu, M., Izzetoglu, K., Onaral, B., & Pourrezaei, K. (2006). Functional near-infrared spectroscopy. *IEEE engineering in medicine and biology magazine*, *25*(4), 54-62.
- Buxton, R. B., Uludağ, K., Dubowitz, D. J., & Liu, T. T. (2004). Modeling the hemodynamic response to brain activation. *NeuroImage*, *23*, Supplement 1, S220-S233. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.07.013
- Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults: The HAROLD model. *Psychology and Aging*, *17*(1), 85-100. doi: 10.1037/0882-7974.17.1.85
- Carvalho, S., Boggio, P. S., Gonçalves, Ó. F., Vigário, A. R., Faria, M., Silva, S., . . . Leite, J. (2015). Transcranial direct current stimulation based metaplasticity protocols in working memory. *Brain Stimulation*, *8*(2), 289-294. doi: 10.1016/j.brs.2014.11.011
- Chen, R. (2012). Association of environmental tobacco smoke with dementia and Alzheimer's disease among never smokers. *Alzheimer's & Dementia*, *8*(6), 590-595. doi: 10.1016/j.jalz.2011.09.231
- Chen, Y., Wolk, D. A., Reddin, J. S., Korczykowski, M., Martinez, P. M., Musiek, E. S., . . . Detre, J. A. (2011). Voxel-level comparison of arterial spin-labeled perfusion MRI and FDG-PET in Alzheimer disease. *Neurology*, *77*(22), 1977-1985. doi: 10.1212/WNL.0b013e31823a0ef7
- Clare, L., & Woods, R. T. (2004). Cognitive training and cognitive rehabilitation for people with early-stage Alzheimer's disease: A review. *Neuropsychological Rehabilitation*, *14*(4), 385-401. doi: 10.1080/09602010443000074
- 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. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, *24*(6), 461-468. doi: 10.1177/1533317509345154

- Cole, M. W., Repovš, G., & Anticevic, A. (2014). The Frontoparietal Control System A Central Role in Mental Health. *The Neuroscientist*, *20*(6), 652-664. doi: 10.1177/1073858414525995
- Cooper, C., Li, R., Lyketsos, C., & Livingston, G. (2013). Treatment for mild cognitive impairment: systematic review. *The British Journal of Psychiatry*, *203*(4), 255-264. doi: 10.1192/bjp.bp.113.127811
- Corder, E., Saunders, A., Strittmatter, W., Schmechel, D., Gaskell, P., Small, G., . . . Pericak-Vance, M. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, *261*(5123), 921-923. doi: 10.1126/science.8346443
- Corder, E., Saunders, A. M., Risch, N., Strittmatter, W., Schmechel, D., Gaskell, P., . . . Schmechel, K. (1994). Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. *Nature genetics*, *7*(2), 180-184. doi: 10.1038/ng0694-180
- Costafreda, S. G., Fu, C. H. Y., Lee, L., Everitt, B., Brammer, M. J., & David, A. S. (2006). A systematic review and quantitative appraisal of fMRI studies of verbal fluency: Role of the left inferior frontal gyrus. *Human Brain Mapping*, *27*(10), 799-810. doi: 10.1002/hbm.20221
- Coyle, H., Traynor, V., & Solowij, N. (2015). Computerized and virtual reality cognitive training for individuals at high risk of cognitive decline: systematic review of the literature. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *23*(4), 335-359. doi: 10.1016/j.jagp.2014.04.009
- Deane, R., Sagare, A., Hamm, K., Parisi, M., Lane, S., Finn, M. B., . . . Zlokovic, B. V. (2008). apoE isoform-specific disruption of amyloid β peptide clearance from mouse brain. *The Journal of clinical investigation*, *118*(12), 4002. doi: 10.1172/JCI36663
- DeKosky, S. T., & Marek, K. (2003). Looking Backward to Move Forward: Early Detection of Neurodegenerative Disorders. *Science*, *302*(5646), 830-834. doi: 10.1126/science.1090349
- Delpy, D. T., Cope, M., van der Zee, P., Arridge, S., Wray, S., & Wyatt, J. (1988). Estimation of optical pathlength through tissue from direct time of flight measurement. *Physics in Medicine and Biology*, *33*(12), 1433. doi: 10.1088/0031-9155/33/12/008

- Deutsche Alzheimer Gesellschaft e. V. (2016). Alois Alzheimer. Zugriff am 17.01.2018 auf www.deutsche-alzheimer.de/die-krankheit/die-alzheimer-krankheit/alois-alzheimer.html
- Devor, A., Boas, D. A., Einevoll, G. T., Buxton, R. B., & Dale, A. M. (2012). Neuronal Basis of Non-Invasive Functional Imaging: From Microscopic Neurovascular Dynamics to BOLD fMRI. In I.-Y. Choi & R. Gruetter (Eds.), *Neural Metabolism In Vivo* (pp. 433-500). Boston, MA: Springer US.
- Dilling, H., & Freyberger, H. J. (2012). *Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen*.
- Drachman, D. A. (2014). The amyloid hypothesis, time to move on: Amyloid is the downstream result, not cause, of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 10(3), 372-380. doi: 10.1016/j.jalz.2013.11.003
- Ehlis, A.-C., Haeussinger, F. B., Gastel, A., Fallgatter, A. J., & Plewnia, C. (2016). Task-dependent and polarity-specific effects of prefrontal transcranial direct current stimulation on cortical activation during word fluency. *NeuroImage*, 140, 134-140. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.12.047
- Ekkekakis, P. (2009). Illuminating the Black Box: Investigating Prefrontal Cortical Hemodynamics during Exercise with Near-Infrared Spectroscopy. *Journal of Sport and Exercise Psychology*, 31(4), 505-553. doi: 10.1123/jsep.31.4.505
- Engvig, A., Fjell, A. M., Westlye, L. T., Skaane, N. V., Dale, A. M., Holland, D., . . . Walhovd, K. B. (2014). Effects of cognitive training on gray matter volumes in memory clinic patients with subjective memory impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 41(3), 779-791. doi: 10.3233/JAD-131889
- Fallgatter, A. J., Roesler, M., Sitzmann, L., Heidrich, A., Mueller, T. J., & Strik, W. K. (1997). Loss of functional hemispheric asymmetry in Alzheimer's dementia assessed with near-infrared spectroscopy. *Brain Res Cogn Brain Res*, 6. doi: 10.1016/s0926-6410(97)00016-5
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G., & Buchner, A. (2007). G* Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, 39(2), 175-191.
- Ferrucci, R., Mameli, F., Guidi, I., Mrakic-Sposta, S., Vergari, M., Marceglia, S., . . . Priori, A. (2008). Transcranial direct current stimulation improves recognition

- memory in Alzheimer disease. *Neurology*, 71(7), 493-498. doi: 10.1212/01.wnl.0000317060.43722.a3
- Filippini, N., Ebmeier, K. P., MacIntosh, B. J., Trachtenberg, A. J., Frisoni, G. B., Wilcock, G. K., . . . Mackay, C. E. (2011). Differential effects of the APOE genotype on brain function across the lifespan. *NeuroImage*, 54(1), 602-610.
- Finn, M., & McDonald, S. (2012). Computerised Cognitive Training for Older Persons With Mild Cognitive Impairment: A Pilot Study Using a Randomised Controlled Trial Design. *Brain Impairment*, 12(3), 187-199. doi: 10.1375/brim.12.3.187
- Fitzpatrick-Lewis, D., Warren, R., Ali, M. U., Sherifali, D., & Raina, P. (2015). Treatment for mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Open*, 3(4), E419-E427. doi: 10.9778/cmajo.20150057
- Fleisher, A. S., Podraza, K. M., Bangen, K. J., Taylor, C., Sherzai, A., Sidhar, K., . . . Buxton, R. B. (2009). Cerebral perfusion and oxygenation differences in Alzheimer's disease risk. *Neurobiology of Aging*, 30(11), 1737-1748. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.01.012
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
- Förstl, H., Kurz, A., & Hartmann, T. (2011). Alzheimer-Demenz. In H. Förstl (Ed.), *Demenzen in Theorie und Praxis* (pp. 47-72). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Fox, C., Lafortune, L., Boustani, M., Dening, T., Rait, G., & Brayne, C. (2013). Screening for dementia – is it a no brainer? *International Journal of Clinical Practice*, 67(11), 1076-1080. doi: 10.1111/ijcp.12239
- Franzblau, M., Gonzales-Portillo, C., Gonzales-Portillo, G. S., Diamandis, T., Borlongan, M. C., Tajiri, N., & Borlongan, C. V. (2013). Vascular damage: A persisting pathology common to Alzheimer's disease and traumatic brain injury. *Medical Hypotheses*, 81(5), 842-845. doi: 10.1016/j.mehy.2013.09.012
- Fratiglioni, L., Wang, H.-X., Ericsson, K., Maytan, M., & Winblad, B. (2000). Influence of social network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal study. *THE LANCET*, 355, 1315-1319. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02113-9

- Frigerio, C. S., & Strooper, B. D. (2016). Alzheimer's Disease Mechanisms and Emerging Roads to Novel Therapeutics. *Annual Review of Neuroscience*, 39(1), 57-79. doi: 10.1146/annurev-neuro-070815-014015
- Gao, Y., Huang, C., Zhao, K., Ma, L., Qiu, X., Zhang, L., . . . Xiao, Q. (2013). Retracted: Depression as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *International journal of geriatric psychiatry*, 28(5), 441-449. doi: 10.1002/gps.3845
- Gates, N. J., Sachdev, P. S., Fiatarone Singh, M. A., & Valenzuela, M. (2011). Cognitive and memory training in adults at risk of dementia: A Systematic Review. *BMC Geriatrics*, 11(1), 55. doi: 10.1186/1471-2318-11-55
- Gauggel, S., & Birkner, B. (1999). Validität und Reliabilität einer deutschen Version der geriatrischen Depressionsskala (GDS). *Zeitschrift für klinische Psychologie*, 28(1), 18-27. doi: 10.1026//0084-5345.28.1.18
- General Assembly of the World Medical Association. (2014). World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *The Journal of the American College of Dentists*, 81(3), 14.
- Genova, L. (2009). *Still Alice: Mein Leben ohne Gestern*: Bastei Lübbe.
- Girouard, H., & Iadecola, C. (2006). Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension, stroke, and Alzheimer disease. *Journal of Applied Physiology*, 100(1), 328-335. doi: 10.1152/jappphysiol.00966.2005
- Grady, C. (2012). The cognitive neuroscience of ageing. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(7), 491-505. doi: 10.1038/nrn3256
- Grady, C., Haxby, J. V., Horwitz, B., Sundaram, M., Berg, G., Schapiro, M., . . . Rapoport, S. I. (1988). Longitudinal study of the early neuropsychological and cerebral metabolic changes in dementia of the Alzheimer type. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 10(5), 576-596. doi: 10.1080/01688638808402796
- Guarch, J., Marcos, T., Salamero, M., Gastó, C., & Blesa, R. (2008). Mild cognitive impairment: a risk indicator of later dementia, or a preclinical phase of the disease? *International journal of geriatric psychiatry*, 23(3), 257-265. doi: 10.1002/gps.1871

- Gupta, A., & Iadecola, C. (2015). Impaired A β clearance: a potential link between atherosclerosis and Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *7*, 115. doi: 10.3389/fnagi.2015.00115
- Haass, C., & Selkoe, D. J. (1993). Cellular processing of β -amyloid precursor protein and the genesis of amyloid β -peptide. *Cell*, *75*(6), 1039-1042. doi: 10.1016/0092-8674(93)90312-E
- Hachinski, V. (1992). Preventable senility: a call for action against the vascular dementias. *THE LANCET*, *340*(8820), 645-648. doi: 10.1016/0140-6736(92)92177-H
- Hamel, R., Köhler, S., Sismans, N., Koene, T., Pijnenburg, Y., van der Flier, W., . . . Ramakers, I. (2014). The trajectory of cognitive decline in the pre-dementia phase in memory clinic visitors: findings from the 4C-MCI study. *Psychological Medicine*, *45*(7), 1509-1519. doi: 10.1017/S0033291714002645
- Hampel, H., Lista, S., Teipel, S. J., Garaci, F., Nisticò, R., Blennow, K., . . . Dubois, B. (2014). Perspective on future role of biological markers in clinical therapy trials of Alzheimer's disease: A long-range point of view beyond 2020. *Biochemical pharmacology*, *88*(4), 426-449. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.11.009>
- Hansen, N. (2012). Action Mechanisms of Transcranial Direct Current Stimulation in Alzheimer's Disease and Memory Loss. *Frontiers in psychiatry*, *3*(48). doi: 10.3389/fpsy.2012.00048
- 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. doi: 10.1126/science.1072994
- Härting, C., Markowitsch, H. J., Neufeld, H., Calabrese, P., Deisinger, K., & Kessler, J. (2000). Wechsler Gedächtnis Test-Revidierte Fassung (WMS-R). *Huber, Bern*.
- Harvey, R. J., Skelton-Robinson, M., & Rossor, M. N. (2003). The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *74*(9), 1206-1209. doi: 10.1136/jnnp.74.9.1206
- Hautzinger, M., Keller, F., & Kühner, C. (2006). *Beck Depressions-Inventar (BDI-II). Revision*. Frankfurt am Main: Harcourt Test Services.

- Hays, C. C., Zlatar, Z. Z., & Wierenga, C. E. (2016). The Utility of Cerebral Blood Flow as a Biomarker of Preclinical Alzheimer's Disease. *Cellular and molecular neurobiology*, 36(2), 167-179. doi: 10.1007/s10571-015-0261-z
- Hebert, L. E., Weuve, J., Scherr, P. A., & Evans, D. A. (2013). Alzheimer disease in the United States (2010–2050) estimated using the 2010 census. *Neurology*, 80(19), 1778-1783. doi: 10.1212/WNL.0b013e31828726f5
- Heim, S., Eickhoff, S. B., & Amunts, K. (2008). Specialisation in Broca's region for semantic, phonological, and syntactic fluency? *NeuroImage*, 40(3), 1362-1368. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.01.009
- Heinzel, S., Metzger, F. G., Ehlis, A.-C., Korell, R., Alboji, A., Haeussinger, F. B., . . . Fallgatter, A. J. (2013). Aging-related cortical reorganization of verbal fluency processing: a functional near-infrared spectroscopy study. *Neurobiology of Aging*, 34(2), 439-450. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.05.021
- Heinzel, S., Metzger, F. G., Ehlis, A.-C., Korell, R., Alboji, A., Haeussinger, F. B., . . . Fallgatter, A. J. (2015). Age and Vascular Burden Determinants of Cortical Hemodynamics Underlying Verbal Fluency. *PLOS ONE*, 10(9), e0138863. doi: 10.1371/journal.pone.0138863
- Helmstaedter, C., Lendt, M., & Lux, S. (2001). *Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest: VLMT*. Göttingen: Belz Test GmbH.
- Henry, J. D., & Crawford, J. R. (2005). A Meta-Analytic Review of Verbal Fluency Deficits in Depression. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27(1), 78-101. doi: 10.1080/138033990513654
- 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. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2004.02.001
- Herrera-Vega, J., Treviño-Palacios, C. G., & Orihuela-Espina, F. (2017). Neuroimaging with Functional Near Infrared Spectroscopy: from formation to interpretation. *Infrared Physics & Technology*.
- Herrmann, M. J., Ehlis, A. C., & Fallgatter, A. J. (2003). Frontal activation during a verbal-fluency task as measured by near-infrared spectroscopy. *Brain Research Bulletin*, 61(1), 51-56. doi: 10.1016/S0361-9230(03)00066-2
- 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. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 16(2), 170-175. doi: 10.1176/appi.neuropsych.16.2.170
- Herrmann, M. J., Horst, A. K., Löble, S., Möll, M. T., Katzorke, A., & Polak, T. (2017). Relevance of Dorsolateral and Frontotemporal Cortex on the Phonemic Verbal Fluency – A fNIRS-Study. *Neuroscience*, 367(Supplement C), 169-177. doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.10.028
- 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. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 16(2), 125-135. doi: 10.1097/JGP.0b013e3180cc1fbc
- Hindmarch, I., Lehfeld, H., de Jongh, P., & Erzigkeit, H. (1998). The Bayer activities of daily living scale (B-ADL). *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 9(Suppl. 2), 20-26.
- Hixson, J. E., & Vernier, D. T. (1990). Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. *Journal of Lipid Research*, 31(3), 545-548.
- Hock, C., Villringer, K., Müller-Spahn, F., Wenzel, R., Heekeren, H., Schuh-Hofer, S., . . . Villringer, A. (1997). Decrease in parietal cerebral hemoglobin oxygenation during performance of a verbal fluency task in patients with Alzheimer's disease monitored by means of near-infrared spectroscopy (NIRS)— correlation with simultaneous rCBF-PET measurements. *Brain research*, 755(2), 293-303. doi: 10.1016/S0006-8993(97)00122-4
- Huettel, S. A., Song, A. W., & McCarthy, G. (2004). *Functional magnetic resonance imaging* (Vol. 1): Sinauer Associates Sunderland.
- Huntley, J. D., Gould, R. L., Liu, K., Smith, M., & Howard, R. J. (2015). Do cognitive interventions improve general cognition in dementia? A meta-analysis and meta-regression. *BMJ Open*, 5(4). doi: 10.1136/bmjopen-2014-005247
- Hyman, B. T., Phelps, C. H., Beach, T. G., Bigio, E. H., Cairns, N. J., Carrillo, M. C., . . . Montine, T. J. (2012). National Institute on Aging–Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 8(1), 1-13. doi: 10.1016/j.jalz.2011.10.007
- Iadecola, C., & Davisson, R. L. (2008). Hypertension and Cerebrovascular Dysfunction. *Cell Metabolism*, 7(6), 476-484. doi: 10.1016/j.cmet.2008.03.010

- Illomaki, J., Jokanovic, N., C.K. Tan, E., & Lonroos, E. (2015). Alcohol Consumption, Dementia and Cognitive Decline: An Overview of Systematic Reviews. *Current Clinical Pharmacology*, 10(3), 204-212.
- Iturria-Medina, Y., Sotero, R., Toussaint, P., Mateos-Perez, J., Evans, A., & Initiative, A. s. D. N. (2016). Early role of vascular dysregulation on late-onset Alzheimer's disease based on multifactorial data-driven analysis. *Nature communications*, 7. doi: 10.1038/ncomms11934
- Jellinger, K., Braak, H., Braak, E., & Fischer, P. (1991). Alzheimer lesions in the entorhinal region and isocortex in Parkinson's and Alzheimer's diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 640(1), 203-209.
- Jobsis, F. (1977). Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science*, 198(4323), 1264-1267. doi: 10.1126/science.929199
- Johnson, S. C., Saykin, A. J., Baxter, L. C., Flashman, L. A., Santulli, R. B., McAllister, T. W., & Mamourian, A. C. (2000). The Relationship between fMRI Activation and Cerebral Atrophy: Comparison of Normal Aging and Alzheimer Disease. *NeuroImage*, 11(3), 179-187. doi: <https://doi.org/10.1006/nimg.1999.0530>
- Jun, G., Ibrahim-Verbaas, C. A., Vronskaya, M., Lambert, J. C., Chung, J., Naj, A. C., . . . Farrer, L. A. (2016). A novel Alzheimer disease locus located near the gene encoding tau protein. *Molecular Psychiatry*, 21(1), 108-117. doi: 10.1038/mp.2015.23
- Jung, C.-R., Lin, Y.-T., & Hwang, B.-F. (2015). Ozone, particulate matter, and newly diagnosed Alzheimer's disease: a population-based cohort study in Taiwan. *Journal of Alzheimer's Disease*, 44(2), 573-584.
- Kahlaoui, K., Sante, G. D., Barbeau, J., Maheux, M., Lesage, F., Ska, B., & Joannette, Y. (2012). Contribution of NIRS to the study of prefrontal cortex for verbal fluency in aging. *Brain and Language*, 121(2), 164-173. doi: 10.1016/j.bandl.2011.11.002
- Kalbe, E., Kessler, J., Calabrese, P., Smith, R., Passmore, A., Brand, M. a., & Bullock, R. (2004). DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia.

- International journal of geriatric psychiatry*, 19(2), 136-143. doi: 10.1002/gps.1042
- Karbach, J., & Verhaeghen, P. (2014). Making Working Memory Work. *Psychological Science*, 25(11), 2027-2037. doi: 10.1177/0956797614548725
- Katzorke, A., Zeller, J., Müller, L., Lauer, M., Polak, T., Reif, A., . . . Herrmann, M. J. (2017). Reduced activity in the right inferior frontal gyrus in Elderly APOE-E4 carriers during a verbal fluency task. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11, 46. doi: 10.3389/fnhum.2017.00046
- Katzorke, A., Zeller, J. B. M., Müller, L. D., Lauer, M., Polak, T., Deckert, J., & Herrmann, M. J. (2018). Decreased hemodynamic response in inferior frontotemporal regions in elderly with mild cognitive impairment. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 274, 11-18. doi: 10.1016/j.psychresns.2018.02.003
- Kelleher, R. J., & Soiza, R. L. (2013). Evidence of endothelial dysfunction in the development of Alzheimer's disease: Is Alzheimer's a vascular disorder? *American Journal of Cardiovascular Disease*, 3(4), 197-226.
- Kemper, C. J., Ziegler, M., & Taylor, S. (2009). Überprüfung der psychometrischen Qualität der deutschen Version des Angstsensitivitätsindex-3. *Diagnostica*, 55(4), 223-233. doi: 10.1026/0012-1924.55.4.223
- Kim, J., Basak, J. M., & Holtzman, D. M. (2009). The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease. *Neuron*, 63(3), 287-303. doi: 10.1016/j.neuron.2009.06.026
- Kirilina, E., Jelzow, A., Heine, A., Niessing, M., Wabnitz, H., Brühl, R., . . . Tachtsidis, I. (2012). The physiological origin of task-evoked systemic artefacts in functional near infrared spectroscopy. *NeuroImage*, 61(1), 70-81. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.02.074
- Kisler, K., Nelson, A. R., Montagne, A., & Zlokovic, B. V. (2017). Cerebral blood flow regulation and neurovascular dysfunction in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neuroscience*. doi: 10.1038/nrn.2017.48
- Klare, J. (2012). *Als meine Mutter ihre Küche nicht mehr fand: vom Wert des Lebens mit Demenz*. Suhrkamp Verlag.
- Koliatsos, V. E., Kecojevic, A., Troncoso, J. C., Gastard, M. C., Bennett, D. A., & Schneider, J. A. (2006). Early involvement of small inhibitory cortical

- interneurons in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica*, 112(2), 147-162. doi: 10.1007/s00401-006-0068-6
- Kurz, A. (2013). Psychosoziale Interventionen bei Demenz. *Der Nervenarzt*, 84(1), 93-105. doi: 10.1007/s00115-012-3655-x
- Lahat, A., Todd, R., Mahy, C. E., Lau, K., & Zelazo, P. D. (2010). Neurophysiological correlates of executive function: a comparison of european-canadian and chinese-canadian 5-year-olds. *Frontiers in Human Neuroscience*, 3, 72.
- Lang, N., Siebner, H. R., Ward, N. S., Lee, L., Nitsche, M. A., Paulus, W., . . . Frackowiak, R. S. (2005). How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *European Journal of Neuroscience*, 22(2), 495-504. doi: 10.1111/j.1460-9568.2005.04233.x
- Langbaum, J. B., Fleisher, A. S., Chen, K., Ayutyanont, N., Lopera, F., Quiroz, Y. T., . . . Reiman, E. M. (2013). Ushering in the study and treatment of preclinical Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, 9(7), 371-381. doi: 10.1038/nrneurol.2013.107
- Le Couteur, D., Doust, J. A., Creasey, H., & Brayne, C. (2013). Political drive to screen for pre-dementia: not evidence based and ignores the harms of diagnosis. *BMJ Online*.
- Leff, D. R., Orihuela-Espina, F., Elwell, C. E., Athanasiou, T., Delpy, D. T., Darzi, A. W., & Yang, G.-Z. (2011). Assessment of the cerebral cortex during motor task behaviours in adults: A systematic review of functional near infrared spectroscopy (fNIRS) studies. *NeuroImage*, 54(4), 2922-2936. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.10.058
- Leithner, C., & Rojl, G. (2014). The Oxygen Paradox of Neurovascular Coupling. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 34(1), 19-29. doi: doi:10.1038/jcbfm.2013.181
- Liang, P., Wang, Z., Yang, Y., Jia, X., & Li, K. (2011). Functional Disconnection and Compensation in Mild Cognitive Impairment: Evidence from DLPFC Connectivity Using Resting-State fMRI. *PLOS ONE*, 6(7), e22153. doi: 10.1371/journal.pone.0022153
- Liebetanz, D., Koch, R., Mayenfels, S., König, F., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2009). Safety limits of cathodal transcranial direct current stimulation in rats.

- Clinical Neurophysiology*, 120(6), 1161-1167. doi:
10.1016/j.clinph.2009.01.022
- Liebetanz, D., Nitsche, M. A., Tergau, F., & Paulus, W. (2002). Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain*, 125(10), 2238-2247. doi: 10.1093/brain/awf238
- Livingston, G., Sommerlad, A., Orgeta, V., Costafreda, S. G., Huntley, J., Ames, D., . . . Mukadam, N. (2017). Dementia prevention, intervention, and care. *THE LANCET*. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6
- Lloyd-Fox, S., Blasi, A., & Elwell, C. E. (2010). Illuminating the developing brain: The past, present and future of functional near infrared spectroscopy. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 34(3), 269-284. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.07.008
- Logan, J. M., Sanders, A. L., Snyder, A. Z., Morris, J. C., & Buckner, R. L. (2002). Under-Recruitment and Nonselective Recruitment: Dissociable Neural Mechanisms Associated with Aging. *Neuron*, 33(5), 827-840. doi: 10.1016/S0896-6273(02)00612-8
- Love, S., & Miners, J. S. (2016). Cerebrovascular disease in ageing and Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica*, 131(5), 645-658. doi: 10.1007/s00401-015-1522-0
- Mahdavi, S., & Towhidkhad, F. (2017). Computational human head models of tDCS: Influence of brain atrophy on current density distribution. *Brain Stimulation*. doi: 10.1016/j.brs.2017.09.013
- Manenti, R., Sandrini, M., Gobbi, E., Cobelli, C., Brambilla, M., Binetti, G., & Cotelli, M. (2017). Strengthening of Existing Episodic Memories Through Non-invasive Stimulation of Prefrontal Cortex in Older Adults with Subjective Memory Complaints. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9(401). doi: 10.3389/fnagi.2017.00401
- Mansouri, C., L'Huillier, J.-P., Kashou, N. H., & Humeau, A. (2010). Depth sensitivity analysis of functional near-infrared spectroscopy measurement using three-dimensional Monte Carlo modelling-based magnetic resonance imaging. *Lasers in Medical Science*, 25(3), 431-438. doi: 10.1007/s10103-010-0754-4

- Marioni, R. E., Campbell, A., Scotland, G., Hayward, C., Porteous, D. J., & Deary, I. J. (2016). Differential effects of the APOE e4 allele on different domains of cognitive ability across the life-course. *European Journal of Human Genetics*, 24(6), 919-923. doi: 10.1038/ejhg.2015.210
- Mawuenyega, K. G., Sigurdson, W., Ovod, V., Munsell, L., Kasten, T., Morris, J. C., . . . Bateman, R. J. (2010). Decreased Clearance of CNS β -Amyloid in Alzheimer's Disease. *Science*, 330(6012), 1774-1774. doi: 10.1126/science.1197623
- 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. doi: 10.1212/WNL.34.7.939
- McKhann, G., Knopman, D., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C., Kawas, C., . . . Mayeux, R. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 263-269. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005
- Medeiros, L. F., de Souza, I. C. C., Vidor, L. P., de Souza, A., Deitos, A., Volz, M. S., . . . Torres, I. L. (2012). Neurobiological effects of transcranial direct current stimulation: a review. *Frontiers in psychiatry*, 3. doi: 10.3389/fpsy.2012.00110
- Meinzer, M., Antonenko, D., Lindenberg, R., Hetzer, S., Ulm, L., Avirame, K., . . . Flöel, A. (2012). Electrical Brain Stimulation Improves Cognitive Performance by Modulating Functional Connectivity and Task-Specific Activation. *The Journal of Neuroscience*, 32(5), 1859-1866. doi: 10.1523/jneurosci.4812-11.2012
- Meinzer, M., Flaisch, T., Wilser, L., Eulitz, C., Rockstroh, B., Conway, T., . . . Crosson, B. (2009). Neural Signatures of Semantic and Phonemic Fluency in Young and Old Adults. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 21(10), 2007-2018. doi: 10.1162/jocn.2009.21219
- Meinzer, M., Lindenberg, R., Phan, M. T., Ulm, L., Volk, C., & Flöel, A. (2015). Transcranial direct current stimulation in mild cognitive impairment: Behavioral

- effects and neural mechanisms. *Alzheimer's & Dementia*, 11(9), 1032-1040. doi: 10.1016/j.jalz.2014.07.159
- Menéndez-González, M. (2014). Routine lumbar puncture for the early diagnosis of Alzheimer's disease. Is it safe? *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 65. doi: 10.3389/fnagi.2014.00065
- Meng, X., & D'Arcy, C. (2012). Education and Dementia in the Context of the Cognitive Reserve Hypothesis: A Systematic Review with Meta-Analyses and Qualitative Analyses. *PLOS ONE*, 7(6), e38268. doi: 10.1371/journal.pone.0038268
- Metzger, F. G., Schopp, B., Haeussinger, F. B., Dehnen, K., Synofzik, M., Fallgatter, A. J., & Ehlis, A.-C. (2016). Brain activation in frontotemporal and Alzheimer's dementia: a functional near-infrared spectroscopy study. *Alzheimer's Research & Therapy*, 8(1), 56. doi: 10.1186/s13195-016-0224-8
- Meyers, J. E., & Meyers, K. R. (1995). *Rey Complex Figure Test and recognition trial professional manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Michels, L., Warnock, G., Buck, A., Macaudo, G., Leh, S. E., Kaelin, A. M., . . . Gietl, A. F. (2015). Arterial spin labeling imaging reveals widespread and A β -independent reductions in cerebral blood flow in elderly apolipoprotein epsilon-4 carriers. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 36(3), 581-595. doi: 10.1177/0271678X15605847
- Mitchell, A. J., & Shiri-Feshki, M. (2009). Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia – meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 119(4), 252-265. doi: 10.1111/j.1600-0447.2008.01326.x
- Miwa, K., Tanaka, M., Okazaki, S., Yagita, Y., Sakaguchi, M., Mochizuki, H., & Kitagawa, K. (2016). Increased total homocysteine levels predict the risk of incident dementia independent of cerebral small-vessel diseases and vascular risk factors. *Journal of Alzheimer's Disease*, 49(2), 503-513. doi: 10.3233/JAD-150458
- 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. *Archives of Neurology*, 49(12), 1253-1258. doi: 10.1001/archneur.1992.00530360051017

- Montagne, A., Barnes, Samuel R., Sweeney, Melanie D., Halliday, Matthew R., Sagare, Abhay P., Zhao, Z., . . . Zlokovic, Berislav V. (2015). Blood-Brain Barrier Breakdown in the Aging Human Hippocampus. *Neuron*, 85(2), 296-302. doi: 10.1016/j.neuron.2014.12.032
- Monte-Silva, K., Kuo, M.-F., Hessenthaler, S., Fresnoza, S., Liebetanz, D., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2013). Induction of Late LTP-Like Plasticity in the Human Motor Cortex by Repeated Non-Invasive Brain Stimulation. *Brain Stimulation*, 6(3), 424-432. doi: 10.1016/j.brs.2012.04.011
- Morbelli S, Bauckneht M, & P, S. (2017). Imaging biomarkers in Alzheimer's Disease: added value in the clinical setting. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. doi: 10.23736/S1824-4785.17.03011-4
- Müller, L. D., Guhn, A., Zeller, J. B. M., Biehl, S. C., Dresler, T., Hahn, T., . . . Herrmann, M. J. (2014). Neural correlates of a standardized version of the trail making test in young and elderly adults: A functional near-infrared spectroscopy study. *Neuropsychologia*, 56, 271-279. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2014.01.019
- Murugaraja, V., Shivakumar, V., Sivakumar, P. T., Sinha, P., & Venkatasubramanian, G. (2017). Clinical Utility and Tolerability of Transcranial Direct Current Stimulation in Mild Cognitive Impairment. *Asian Journal of Psychiatry*. doi: 10.1016/j.ajp.2017.09.001
- Nagai, M., Hoshida, S., & Kario, K. (2010). Hypertension and Dementia. *American Journal of Hypertension*, 23(2), 116-124. doi: 10.1038/ajh.2009.212
- Nelson, A. R., Sweeney, M. D., Sagare, A. P., & Zlokovic, B. V. (2016). Neurovascular dysfunction and neurodegeneration in dementia and Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1862(5), 887-900. doi: 10.1016/j.bbadis.2015.12.016
- Nenert, R., Allendorfer, J. B., Martin, A. M., Banks, C., Vannest, J., Holland, S. K., & Szaflarski, J. P. (2017). Age-related language lateralization assessed by fMRI: The effects of sex and handedness. *Brain research*. doi: 10.1016/j.brainres.2017.08.021
- Niendam, T. A., Laird, A. R., Ray, K. L., Dean, Y. M., Glahn, D. C., & Carter, C. S. (2012). Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network

- subserving diverse executive functions. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 12(2), 241-268. doi: 10.3758/s13415-011-0083-5
- Nikolai, T., Bezdicek, O., Markova, H., Stepankova, H., Michalec, J., Kopecek, M., . . . Vyhnalek, M. (2017). Semantic verbal fluency impairment is detectable in patients with subjective cognitive decline. *Applied Neuropsychology: Adult*, 1-10. doi: 10.1080/23279095.2017.1326047
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of Physiology*, 527 Pt 3, 633-639. doi: 10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x
- Niu, H.-J., Li, X., Chen, Y.-J., Ma, C., Zhang, J.-Y., & Zhang, Z.-J. (2013). Reduced Frontal Activation during a Working Memory Task in Mild Cognitive Impairment: a Non-Invasive Near-Infrared Spectroscopy Study. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 19(2), 125-131. doi: 10.1111/cns.12046
- Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., & Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87(24), 9868-9872.
- Okui, N., & Okada, E. (2005). Wavelength dependence of crosstalk in dual-wavelength measurement of oxy- and deoxy-hemoglobin. *Journal of Biomedical Optics*, 10(1), 011015-0110158. doi: 10.1117/1.1846076
- Olaisen, B., Teisberg, P., & Gedde-Dahl, T. (1982). The locus for apolipoprotein E (apoE) is linked to the complement component C3 (C3) locus on chromosome 19 in man. *Human Genetics*, 62(3), 233-236. doi: 10.1007/bf00333526
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97-113. doi: 10.1016/0028-3932(71)90067-4
- Olesen, P. J., Westerberg, H., & Klingberg, T. (2003). Increased prefrontal and parietal activity after training of working memory. *Nature Neuroscience*, 7, 75. doi: 10.1038/nn1165
- Østergaard, L., Aamand, R., Gutiérrez-Jiménez, E., Ho, Y.-C. L., Blicher, J. U., Madsen, S. M., . . . West, M. J. (2013). The capillary dysfunction hypothesis of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 34(4), 1018-1031. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.09.011

- Packard, C. J., Westendorp, R. G. J., Stott, D. J., Caslake, M. J., Murray, H. M., Shepherd, J., . . . for the Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk, G. (2007). Association Between Apolipoprotein E4 and Cognitive Decline in Elderly Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, *55*(11), 1777-1785. doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01415.x
- Pan, W., & Kastin, A. J. (2014). Can sleep apnea cause Alzheimer's disease? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *47*, 656-669. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.10.019
- Parameshwaran, K., Dhanasekaran, M., & Suppiramaniam, V. (2008). Amyloid beta peptides and glutamatergic synaptic dysregulation. *Experimental Neurology*, *210*(1), 7-13. doi: 10.1016/j.expneurol.2007.10.008
- Park, S.-H., Seo, J.-H., Kim, Y.-H., & Ko, M.-H. (2014). Long-term effects of transcranial direct current stimulation combined with computer-assisted cognitive training in healthy older adults. *Neuroreport*, *25*(2), 122-126. doi: 10.1097/WNR.0000000000000080
- Paulus, W. (2004). Chapter 75 Outlasting excitability shifts induced by direct current stimulation of the human brain. In M. Hallett, L. H. Phillips, D. L. Schomer & J. M. Massey (Eds.), *Supplements to Clinical Neurophysiology* (Vol. 57, pp. 708-714): Elsevier.
- Pereira-Morales, A. J., Cruz-Salinas, A. F., Aponte, J., & Pereira-Manrique, F. (2018). Efficacy of a computer-based cognitive training program in older people with subjective memory complaints: a randomized study. *International Journal of Neuroscience*, *128*(1), 1-9. doi: 10.1080/00207454.2017.1308930
- Polak, T., Dresler, T., Zeller, J. B. M., Warrings, B., Scheuerpflug, P., Fallgatter, A. J., . . . Metzger, F. G. (2014). Vagus somatosensory evoked potentials are delayed in Alzheimer's disease, but not in major depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *264*(3), 263-267. doi: 10.1007/s00406-013-0415-2
- Polak, T., Herrmann, M. J., Müller, L. D., Zeller, J. B., Katzorke, A., Fischer, M., . . . Deckert, J. (2017). Near-infrared spectroscopy (NIRS) and vagus somatosensory evoked potentials (VSEP) in the early diagnosis of Alzheimer's disease: rationale, design, methods, and first baseline data of the Vogel study.

- Journal of Neural Transmission*, 124(11), 1473-1488. doi: 10.1007/s00702-017-1781-0
- Popa-Wagner, A., Buga, A.-M., Popescu, B., & Muresanu, D. (2015). Vascular cognitive impairment, dementia, aging and energy demand. A vicious cycle. *Journal of Neural Transmission*, 122(1), 47-54. doi: 10.1007/s00702-013-1129-3
- Poreisz, C., Boros, K., Antal, A., & Paulus, W. (2007). Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Research Bulletin*, 72(4), 208-214. doi: 10.1016/j.brainresbull.2007.01.004
- Portet, F., Ousset, P. J., Visser, P. J., Frisoni, G. B., Nobili, F., Scheltens, P., . . . Touchon, J. (2006). Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 77(6), 714-718. doi: 10.1136/jnnp.2005.085332
- Prince, M., Bryce, R., Albanese, E., Wimo, A., Ribeiro, W., & Ferri, C. P. (2013). The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & Dementia*, 9(1), 63-75. doi: 10.1016/j.jalz.2012.11.007
- Qiu, C. (2012). Preventing Alzheimer's disease by targeting vascular risk factors: hope and gap. *Journal of Alzheimer's Disease*, 32(3), 721-731. doi: 10.3233/JAD-2012-120922
- Reisberg, B., Shulman, M. B., Torossian, C., Leng, L., & Zhu, W. (2010). Outcome over seven years of healthy adults with and without subjective cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia*, 6(1), 11-24. doi: 10.1016/j.jalz.2009.10.002
- Reischies, F., & Buerker, B. (2005). Leichte Kognitive Störung und Mild Cognitive Impairment - Klinisch-neuropsychologische Diagnostik der frühen Alzheimer Demenz *Zeitschrift für Gerontopsychologie & -psychiatrie*, 18, 203-225. doi: 10.1024/1011-6877.18.4.203
- Reitz, C., & Mayeux, R. (2014). Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochemical pharmacology*, 88(4), 640-651. doi: 10.1016/j.bcp.2013.12.024

- Richter, M. M., Herrmann, M. J., Ehlis, A.-C., Plichta, M. M., & Fallgatter, A. J. (2007). Brain activation in elderly people with and without dementia: Influences of gender and medication. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 8(1), 23-29. doi: 10.1080/15622970600960132
- Riedel, B. C., Thompson, P. M., & Brinton, R. D. (2016). Age, APOE and sex: Triad of risk of Alzheimer's disease. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 160, 134-147. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.03.012
- Rocca, W. A. (2017). Time, Sex, Gender, History, and Dementia. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 31(1), 76-79. doi: 10.1097/wad.0000000000000187
- Rohrer, D., Salmon, D. P., Wixted, J. T., & Paulsen, J. S. (1999). The disparate effects of Alzheimer's disease and Huntington's disease on semantic memory. *Neuropsychology*, 13(3), 381-388. doi: 10.1037/0894-4105.13.3.381
- Rosselli, M., Ardila, A., Matute, E., & Vélez-Urbe, I. (2014). Language Development across the Life Span: A Neuropsychological/Neuroimaging Perspective. *Neuroscience journal*, 2014, 585237. doi: 10.1155/2014/585237
- Ruitenbergh, A., den Heijer, T., Bakker, S. L., van Swieten, J. C., Koudstaal, P. J., Hofman, A., & Breteler, M. (2005). Cerebral hypoperfusion and clinical onset of dementia: the Rotterdam Study. *Annals of Neurology*, 57(6), 789-794.
- Sankoh, A. J., Huque, M. F., & Dubey, S. D. (1997). Some comments on frequently used multiple endpoint adjustment methods in clinical trials. *Statistics in Medicine*, 16(22), 2529-2542. doi: 10.1002/(SICI)1097-0258(19971130)16:22<2529::AID-SIM692>3.0.CO;2-J
- Satizabal, C. L., Beiser, A. S., Chouraki, V., Chêne, G., Dufouil, C., & Seshadri, S. (2016). Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study. *New England Journal of Medicine*, 374(6), 523-532. doi: 10.1056/NEJMoa1504327
- Savva, G. M., Wharton, S. B., Ince, P. G., Forster, G., Matthews, F. E., & Brayne, C. (2009). Age, Neuropathology, and Dementia. *New England Journal of Medicine*, 360(22), 2302-2309. doi: 10.1056/NEJMoa0806142
- 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. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.06.032

- Schellig, D., Schuri, U., & Sturm, W. (2011). CODING - Räumliches und zeitliches Kodieren. CogniPlus Manual. Mödling: Schuhfried GmbH.
- Schiepers, O. J. G., Harris, S. E., Gow, A. J., Pattie, A., Brett, C. E., Starr, J. M., & Deary, I. J. (2012). APOE E4 status predicts age-related cognitive decline in the ninth decade: longitudinal follow-up of the Lothian Birth Cohort 1921. *Molecular Psychiatry*, 17(3), 315-324. doi: 10.1038/mp.2010.137
- Schneider, J. A., Arvanitakis, Z., Bang, W., & Bennett, D. A. (2007). Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology*, 69(24), 2197-2204. doi: 10.1212/01.wnl.0000271090.28148.24
- Scholkmann, F., Kleiser, S., Metz, A. J., Zimmermann, R., Mata Pavia, J., Wolf, U., & Wolf, M. (2014). A review on continuous wave functional near-infrared spectroscopy and imaging instrumentation and methodology. *NeuroImage*, 85, 6-27. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.004
- Schroeter, M. L., Vogt, B., Frisch, S., Becker, G., Barthel, H., Mueller, K., . . . Sabri, O. (2011). Executive deficits are related to the inferior frontal junction in early dementia. *Brain*. doi: 10.1093/brain/awr311
- 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. doi: 10.1016/S1053-8119(03)00155-1
- Sevigny, J., Chiao, P., Bussière, T., Weinreb, P. H., Williams, L., Maier, M., . . . Sandrock, A. (2016). The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature*, 537(7618), 50-56. doi: 10.1038/nature19323
- Shao, Z., Janse, E., Visser, K., & Meyer, A. S. (2014). What do verbal fluency tasks measure? Predictors of verbal fluency performance in older adults. *Frontiers in Psychology*, 5, 772. doi: 10.3389/fpsyg.2014.00772
- Sharp, E. S., & Gatz, M. (2011). The Relationship between Education and Dementia An Updated Systematic Review. *Alzheimer disease and associated disorders*, 25(4), 289-304. doi: 10.1097/WAD.0b013e318211c83c
- Sheth, S. A., Nemoto, M., Guiou, M., Walker, M., Pouratian, N., & Toga, A. W. (2004). Linear and Nonlinear Relationships between Neuronal Activity,

- Oxygen Metabolism, and Hemodynamic Responses. *Neuron*, 42(2), 347-355. doi: 10.1016/S0896-6273(04)00221-1
- Sierra-Marcos, A. (2017). Regional Cerebral Blood Flow in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease Measured with Arterial Spin Labeling Magnetic Resonance Imaging. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2017, 5479597. doi: 10.1155/2017/5479597
- Singh, A. K., & Dan, I. (2006). Exploring the false discovery rate in multichannel NIRS. *NeuroImage*, 33(2), 542-549. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.06.047
- Smith, C., Andersen, A., Kryscio, R., Schmitt, F., Kindy, M., Blonder, L., & Avison, M. (2002). Women at risk for AD show increased parietal activation during a fluency task. *Neurology*, 58(8), 1197-1202. doi: 10.1212/WNL.58.8.1197
- Smith, E. E., & Jonides, J. (1999). Storage and Executive Processes in the Frontal Lobes. *Science*, 283(5408), 1657-1661. doi: 10.1126/science.283.5408.1657
- Sommer, M., Debelak, R., & Heidinger, C. (2011). NBACK - Arbeitsgedächtnis. CogniPlus Manual. Mödling: Schuhfried GmbH.
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., . . . Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 280-292. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.003
- Stagg, C. J., Best, J. G., Stephenson, M. C., O'Shea, J., Wylezinska, M., Kincses, Z. T., . . . Johansen-Berg, H. (2009). Polarity-Sensitive Modulation of Cortical Neurotransmitters by Transcranial Stimulation. *The Journal of Neuroscience*, 29(16), 5202-5206. doi: 10.1523/jneurosci.4432-08.2009
- Stagg, C. J., Lin, R. L., Mezue, M., Segerdahl, A., Kong, Y., Xie, J., & Tracey, I. (2013). Widespread Modulation of Cerebral Perfusion Induced during and after Transcranial Direct Current Stimulation Applied to the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex. *The Journal of Neuroscience*, 33(28), 11425-11431. doi: 10.1523/jneurosci.3887-12.2013
- Stagg, C. J., & Nitsche, M. A. (2011). Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist*, 17. doi: 10.1177/1073858410386614

- Statistical Consulting Group. (2016). SPSS FAQ - How can I compare regression coefficients between two groups? Zugriff am 24.11.2016 auf www.ats.ucla.edu/stat/spss/faq/compreg2.htm
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(3), 448-460. doi: 10.1017/S1355617702813248
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47(10), 2015-2028. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004>
- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet neurology*, 11(11), 1006-1012. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70191-6
- Sun, P., Hua, Q., & Schmitt, A. (2016). Energy Metabolism, Adult Neurogenesis and their Possible Roles in Alzheimer's Disease: A Brief Overview. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 16(5), 493-502.
- Suto, T., Fukuda, M., Ito, M., Uehara, T., & Mikuni, M. (2004). Multichannel near-infrared spectroscopy in depression and schizophrenia: cognitive brain activation study. *Biological Psychiatry*, 55(5), 501-511. doi: 10.1016/j.biopsych.2003.09.008
- Swerdlow, R. H., Burns, J. M., & Khan, S. M. (2010). The Alzheimer's Disease Mitochondrial Cascade Hypothesis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 20(Suppl 2), 265-279. doi: 10.3233/JAD-2010-100339
- Tachtsidis, I., & Scholkmann, F. (2016). False positives and false negatives in functional near-infrared spectroscopy: issues, challenges, and the way forward. *Neurophotonics*, 3(3), 031405-031405. doi: 10.1117/1.NPh.3.3.031405
- Thomann, P. A., Roth, A. S., Dos Santos, V., Toro, P., Essig, M., & Schröder, J. (2008). Apolipoprotein E polymorphism and brain morphology in mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 26(4), 300-305. doi: 10.1159/000161054
- Trachtenberg, A. J., Filippini, N., & Mackay, C. E. (2012). The effects of APOE-ε4 on the BOLD response. *Neurobiology of Aging*, 33(2), 323-334. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.03.009
- Tsujii, N., Mikawa, W., Tsujimoto, E., Adachi, T., Niwa, A., Ono, H., & Shirakawa, O. (2017). Reduced left precentral regional responses in patients with major

- depressive disorder and history of suicide attempts. *PLOS ONE*, 12(4), e0175249. doi: 10.1371/journal.pone.0175249
- Tsuzuki, D., Jurcak, V., Singh, A. K., Okamoto, M., Watanabe, E., & Dan, I. (2007). Virtual spatial registration of stand-alone fNIRS data to MNI space. *NeuroImage*, 34. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.10.043
- Tupak, S. V., Badewien, M., Dresler, T., Hahn, T., Ernst, L. H., Herrmann, M. J., . . . Ehlis, A.-C. (2012). Differential prefrontal and frontotemporal oxygenation patterns during phonemic and semantic verbal fluency. *Neuropsychologia*, 50(7), 1565-1569. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2012.03.009
- Turner, R., & Grinvald, A. (1994). *Direct visualization of patterns of deoxyhemoglobin and reoxygenation in monkey cortical vasculature during functional brain activation*. Paper presented at the 2nd Scientific Meeting and Exhibiton - Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine.
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., . . . Joliot, M. (2002). Automated Anatomical Labeling of Activations in SPM Using a Macroscopic Anatomical Parcellation of the MNI MRI Single-Subject Brain. *NeuroImage*, 15(1), 273-289. doi: 10.1006/nimg.2001.0978
- Uemura, K., Shimada, H., Makizako, H., Tsutsumimoto, K., Park, H., & Suzuki, T. (2015). Reduced prefrontal oxygenation in mild cognitive impairment during memory retrieval. *International journal of geriatric psychiatry*. doi: 10.1002/gps.4363
- Ugurbil, K. (2016). What is feasible with imaging human brain function and connectivity using functional magnetic resonance imaging. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 371(1705), 20150361. doi: 10.1098/rstb.2015.0361
- Vannini, P., Almkvist, O., Franck, A., Jonsson, T., Volpe, U., Wiberg, M. K., . . . Dierks, T. (2004). Task demand modulations of visuospatial processing measured with functional magnetic resonance imaging. *NeuroImage*, 21(1), 58-68. doi: 10.1016/j.neuroimage.2003.09.033
- Vermeij, A., Kessels, R. P. C., Heskamp, L., Simons, E. M. F., Dautzenberg, P. L. J., & Claassen, J. A. H. R. (2017). Prefrontal activation may predict working-

- memory training gain in normal aging and mild cognitive impairment. *Brain Imaging and Behavior*, 11(1), 141-154. doi: 10.1007/s11682-016-9508-7
- Visser, M., Jefferies, E., & Lambon Ralph, M. A. (2009). Semantic Processing in the Anterior Temporal Lobes: A Meta-analysis of the Functional Neuroimaging Literature. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(6), 1083-1094. doi: 10.1162/jocn.2009.21309
- Vogel, A., Johannsen, P., Stokholm, J., & Jørgensen, K. (2014). Frequency and Severity of Semantic Deficits in a Consecutive Memory Clinic Cohort. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 38(3-4), 214-223. doi: 10.1159/000357794
- Wagner, S., Sebastian, A., Lieb, K., Tüscher, O., & Tadić, A. (2014). A coordinate-based ALE functional MRI meta-analysis of brain activation during verbal fluency tasks in healthy control subjects. *BMC Neuroscience*, 15(1), 1-13. doi: 10.1186/1471-2202-15-19
- Wang, H.-X., MacDonald, S. W. S., Dekhtyar, S., & Fratiglioni, L. (2017). Association of lifelong exposure to cognitive reserve-enhancing factors with dementia risk: A community-based cohort study. *PLOS Medicine*, 14(3), e1002251. doi: 10.1371/journal.pmed.1002251
- Ward, A., Tardiff, S., Dye, C., & Arrighi, H. M. (2013). Rate of Conversion from Prodromal Alzheimer's Disease to Alzheimer's Dementia: A Systematic Review of the Literature. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 3(1), 320-332. doi: 10.1159/000354370
- Weltgesundheitsorganisation. (2017). Dementia - fact sheet. Zugriff am 07.02.2018 auf www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en/
- Werner, P., Savva, G. M., Maidment, I., Thyrian, J. R., & Fox, C. (2016). Dementia: Introduction, Epidemiology and Economic Impact *Mental Health and Older People* (pp. 197-209): Springer.
- Winblad, B., Amouyel, P., Andrieu, S., Ballard, C., Brayne, C., Brodaty, H., . . . Feldman, H. (2016). Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *The Lancet Neurology*, 15(5), 455-532. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00062-4
- Wisdom, N. M., Callahan, J. L., & Hawkins, K. A. (2011). The effects of apolipoprotein E on non-impaired cognitive functioning: A meta-analysis.

- Neurobiology of Aging*, 32(1), 63-74. doi:
10.1016/j.neurobiolaging.2009.02.003
- Xu, W., Tan, L., Wang, H.-F., Jiang, T., Tan, M.-S., Tan, L., . . . Yu, J.-T. (2015). Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 86, 1299-1306. doi: 10.1136/jnnp-2015-310548
- Yamashita, Y., Maki, A., & Koizumi, H. (2001). Wavelength dependence of the precision of noninvasive optical measurement of oxy-, deoxy-, and total-hemoglobin concentration. *Medical Physics*, 28(6), 1108-1114. doi: 10.1118/1.1373401
- Yap, K. H., Ung, W. C., Ebenezer, E. G. M., Nordin, N., Chin, P. S., Sugathan, S., . . . Tang, T. B. (2017). Visualizing Hyperactivation in Neurodegeneration Based on Prefrontal Oxygenation: A Comparative Study of Mild Alzheimer's Disease, Mild Cognitive Impairment, and Healthy Controls. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9(287). doi: 10.3389/fnagi.2017.00287
- Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., & Leirer, V. O. (1982). Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*, 17(1), 37-49. doi: 10.1016/0022-3956(82)90033-4
- Yeung, M. K., Sze, S. L., Woo, J., Kwok, T., Shum, D. H. K., Yu, R., & Chan, A. S. (2016a). Altered Frontal Lateralization Underlies the Category Fluency Deficits in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A Near-Infrared Spectroscopy Study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8, 59. doi: 10.3389/fnagi.2016.00059
- Yeung, M. K., Sze, S. L., Woo, J., Kwok, T., Shum, D. H. K., Yu, R., & Chan, A. S. (2016b). Reduced Frontal Activations at High Working Memory Load in Mild Cognitive Impairment: Near-Infrared Spectroscopy. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 42(5-6), 278-296. doi: 10.1159/000450993
- Yu, J.-T., Tan, L., & Hardy, J. (2014). Apolipoprotein E in Alzheimer's Disease: An Update. *Annual Review of Neuroscience*, 37(1), 79-100. doi: 10.1146/annurev-neuro-071013-014300
- Yun, K., Song, I.-U., & Chung, Y.-A. (2016). Changes in cerebral glucose metabolism after 3 weeks of noninvasive electrical stimulation of mild cognitive impairment

- patients. *Alzheimer's Research & Therapy*, 8(1), 49. doi: 10.1186/s13195-016-0218-6
- Zeller, J. B., Herrmann, M. J., Ehlis, A. C., Polak, T., & Fallgatter, A. J. (2010). Altered parietal brain oxygenation in Alzheimer's disease as assessed with near-infrared spectroscopy. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 18. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181c65821
- Zheng, X., Alsop, D. C., & Schlaug, G. (2011). Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on human regional cerebral blood flow. *NeuroImage*, 58(1), 26-33. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.06.018
- Zimmermann, P., & Fimm, B. (2009). *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung-Version 2.2*. Herzogenrath: Psytest.
- Zlokovic, B. V. (2011). Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(12), 723-738. doi: 10.1038/nrn3114

6. Anhang

A. Abdruckgenehmigungen von Abbildungen und Veröffentlichungen

Abbildung 1:

Modifizierte Figur eines Artikels von Iturria-Medina et al. (2016). Es handelt sich hierbei um einen Open-Access Artikel unter den Bedingungen der Creative Commons CC BY Lizenz, welcher die uneingeschränkte Nutzung, Verbreitung und Reproduktion in jedem Medium bei korrekter Zitation der Originalarbeit erlaubt.

Abbildung 2:

Modifizierte Figur eines Artikels von Bunce et al. (2006), © [2006] IEEE. Der IEEE verlangt keine Genehmigung bei Wiederverwendung einzelner Figuren in der Dissertation.

Abbildung 3:

Modifizierte Figur eines Artikels von Scholkmann et al. (2014) mit Genehmigung durch Elsevier (Lizenznummer: 4252410779847, Lizenztag: 19.12.2017).

Abbildung 4:

Darstellung der allgemeinen physikalischen Eigenschaften der Lichtabschwächung aufgrund von Streuung und Absorption. Keine Genehmigung erforderlich.

Abbildung 5:

Modifizierte Figur eines Artikels von Østergaard et al. (2013) mit Genehmigung durch Elsevier (Lizenznummer: 4252440085917, Lizenztag: 19.12.2017).

Abbildungen 6 bis 9:

Abbildungen eines veröffentlichten Open-Access Artikels unter den Bedingungen der Creative Commons CC BY Lizenz, welches die uneingeschränkte Nutzung, Verbreitung und Reproduktion in jedem Medium bei korrekter Zitation der Originalarbeit erlaubt.

Abbildungen 10 bis 12:

Als Autor des Artikels dieser veröffentlichten Abbildungen behalte ich das Recht bei, diese in einer Dissertation zu integrieren, außer diese würde kommerziell publiziert werden. Eine Genehmigung ist hierfür nicht notwendig.

Abbildungen 13 bis 16:

Hierbei handelt es sich um eigens erstellte, unveröffentlichte Abbildungen. Es ist daher keine Abdruckgenehmigung notwendig.

B. Instruktion Wortflüssigkeitsaufgabe

Die folgende Aufgabe besteht aus drei Teilen. Den ersten Teil kennen Sie schon von heute Morgen. Da sollten Sie Wörter mit einem bestimmten Anfangsbuchstaben nennen. Dasselbe machen wir auch noch mal mit anderen Buchstaben. Die Regeln sind wieder ähnlich wie heute Vormittag. Also auch wieder keine Eigen-, Städte- und Ländernamen und nicht den gleichen Wortstamm verwenden. Und in diesem Fall sollen es nur Hauptwörter sein.

Der zweite Teil der Aufgabe, ist etwas leichter. Hier nenne ich Ihnen eine bestimmte Kategorie z.B. „Möbelstücke“ und sie sollen mir dann alle Möbelstücke nennen, die Ihnen einfallen unabhängig vom Anfangsbuchstaben also z.B. Tisch, Bett, Schrank, Stuhl etc.

Die letzte Teilaufgabe ist ganz einfach. Hier sollen sie mir einfach nur die Wochentage aufzählen und zwar gaaaanz langsam (*vormachen*). Hier gilt ausnahmsweise mal je langsam desto besser. Wenn Sie bei Sonntag angekommen sind, machen Sie einfach bei Montag weiter.

Das Ganze funktioniert gleich so, dass ich Ihnen durch diese Freisprechanlage (*draufzeigen*) immer sage, was als nächstes kommt (Studien 1 und 2). Durch die Lautsprecher wird jeweils gesagt, was als Nächstes kommt (Studie 3). Jede Teilaufgabe wird dreimal wiederholt. Wenn ich fertig gesprochen habe, dürfen Sie direkt beginnen, möglichst viele Wörter aufzuzählen. Solange bis ich sage „Stopp und Pause“. In der Pause sollen sie bitte nicht mehr sprechen und auch nicht mehr so viel darüber nachdenken, was man noch alles hätte sagen können.

Bei den Buchstaben nenne ich Ihnen immer noch einen Namen mit dazu, sodass Sie den Buchstaben durch die Anlage besser verstehen. Das bedeutet nicht, dass sie mir dann auch Namen nennen dürfen.

Wenn Ihnen zwischen durch mal nichts mehr einfällt, überlegen Sie einfach in Ruhe weiter. Das ist ganz normal.

Haben Sie die Aufgabe verstanden? Noch Fragen?

Wichtig ist, dass Sie den Kopf wieder möglichst ruhig halten und wenn möglich nicht die Zähne aufeinanderbeißen.

Ich mache gleich wieder das Licht aus und würde Sie wieder bitten die Augen zu schließen, sodass sie sich nur auf das was sie hören konzentrieren können. Sie brauchen bei der Freisprechanlage nicht drücken, sondern können normal sprechen, ich höre Sie dann draußen.

C. Studie 1: Einzelkanalanalyse

Tabelle Anhang C1: Vergleich hämodynamische Reaktion einzelner Kanäle phonologische VFT [O₂Hb]

Kanal	E3/E3 (n = 210)		E4/E4,E3/E4 (n = 78)		t	df	p
	M	SD	M	SD			
#1	-7.02	10.03	-8.65	15.89	0.85	100.7 ^a	.398
#2	-6.13	11.88	-6.16	11.05	0.02	286	.988
#3	-8.14	12.35	-8.16	12.50	0.01	136.4 ^a	.994
#4	-8.89	13.28	-7.94	10.87	-0.57	286	.572
#5	-9.92	11.10	-9.60	13.53	-0.21	286	.838
#6	-9.46	12.21	-9.98	15.92	0.30	286	.767
#7	-8.99	14.62	-8.46	14.36	-0.28	286	.783
#8	-8.40	14.01	-4.38	12.60	-2.22	286	.027
#9	-6.97	11.96	-6.65	10.64	-0.21	286	.838
#10	-6.01	12.28	-4.37	10.34	-1.04	286	.297
#11	-1.20	9.96	-2.39	7.93	0.95	286	.341
#12	0.97	11.06	0.91	9.83	0.04	286	.967
#13	-0.81	11.22	-0.29	7.47	-0.46	206.7 ^a	.649
#14	-1.32	10.31	0.79	8.38	-1.62	286	.106
#15	-3.94	10.42	-3.22	9.11	-0.54	286	.590
#16	-7,15	12.48	-3.68	9.91	-2.20	286	.028
#17	-5,38	11.95	-4.04	10.36	-0.87	286	.383
#18	-0.19	10.94	3.09	8.74	-2.38	286	.018
#19	1.50	11.07	0.91	11.11	0.40	286	.691
#20	1.52	10.22	0.14	12.15	0.97	286	.333
#21	1.18	10.64	2.13	8.77	-0.71	286	.482
#22	6.39	13.66	4.49	8.38	1.15	286	.251
#23	10.21	17.87	7.61	13.36	1.17	286	.242
#24	6.56	10.52	5.16	9.13	1.04	286	.300
#25	2.32	10.21	3.85	9.72	-1.14	286	.254
#26	-1.78	12.17	0.67	7.17	-1.67	286	.096
#27	-0.62	9.30	1.55	11.40	-1.66	286	.099
#28	3.62	8.38	4.52	8.55	-0.80	286	.424
#29	9.45	12.74	8.56	12.01	0.54	286	.593
#30	8.62	16.36	6.38	13.20	1.08	286	.280
#31	5.69	11.35	4.51	11.60	0.78	286	.438
#32	9.34	16.91	7.55	11.99	0.86	286	.393
#33	8.54	12.51	6.92	15.14	0.92	286	.358
#34	10.68	14.86	9.26	12.28	0.75	286	.453
#35	7.66	12.88	8.58	13.58	-0.53	286	.597
#36	3.86	13.10	4.44	9.05	-0.36	286	.719
#37	4.41	12.06	5.73	15.02	-0.77	286	.445

#38	6.01	16.73	6.29	8.72	-0.14	286	.888
#39	9.46	12.58	12.72	16.76	-1.78	286	.077
#40	11.59	24.35	9.86	15.89	0.58	286	.562
#41	9.20	12.48	8.97	13.40	0.14	286	.892
#42	8.29	12.85	9.06	10.58	-0.47	286	.637
#43	9.53	13.28	13.80	16.81	-2.03	114.5 ^a	.045
#44	11.62	15.47	11.24	15.12	0.18	286	.854
#45	12.22	14.48	12.12	14.56	0.05	286	.959
#46	9.18	12.32	9.72	11.08	-0.34	286	.738
#47	7.94	11.96	10.70	13.07	-1.70	286	.090
#48	8.64	17.23	10.77	12.96	-1.00	286	.320
#49	10.39	12.31	10.05	11.63	0.21	286	.832
#50	15.58	42.20	14.18	16.29	0.28	286	.777
#51	11.38	13.64	13.55	19.96	-0.89	104.9 ^a	.377
#52	11.92	13.14	12.70	15.42	-0.43	286	.691

Anmerkungen: a) Korrektur für Heteroskedastizität; es zeigte sich nach FDR-Korrektur in keinem Kanal ein signifikanter Unterschied.

Tabelle Anhang C2: Vergleich hämodynamische Reaktion einzelner Kanäle semantische VFT [O₂Hb]

Kanal	E3/E3 (n = 210)		E4/E4, E3/E4 (n = 78)		t	df	p
	M	SD	M	SD			
#1	-3.02	7.78	-4.50	9.66	1.35	286	.179
#2	-1.92	8.49	-3.64	9.59	1.47	286	.142
#3	-2.91	8.44	-4.31	10.61	1.17	286	.244
#4	-3.44	9.13	-4.09	7.93	0.56	286	.579
#5	-4.16	8.13	-3.37	7.75	-0.74	286	.462
#6	-3.12	7.26	-3.08	7.09	-0.04	286	.972
#7	-2.59	7.41	-3.18	7.34	0.61	286	.544
#8	-2.22	7.88	-3.97	10.24	1.54	286	.125
#9	-3.46	8.92	-3.93	10.33	0.38	286	.701
#10	-2.70	8.73	-1.94	7.55	-0.68	286	.498
#11	-0.84	7.53	-1.48	6.69	0.66	286	.508
#12	1.52	8.74	1.21	7.40	0.28	286	.782
#13	0.40	8.94	0.13	6.15	0.24	286	.809
#14	-0.57	11.15	-0.46	9.38	-0.07	286	.942
#15	-1.35	8.97	-1.98	7.12	0.56	286	.575
#16	-1.99	7.31	-0.93	6.20	-1.15	286	.253
#17	-1.55	6.45	-0.98	6.12	-0.67	286	.506
#18	0.01	7.53	1.00	6.04	-1.05	286	.297
#19	1.18	9.83	1.70	9.83	-0.40	286	.691
#20	0.88	7.08	-0.86	8.33	1.76	286	.079

#21	0.71	7.44	1.07	7.65	-0.37	286	.713
#22	3.33	7.66	2.85	6.45	0.50	286	.618
#23	4.22	8.13	3.36	9.68	0.76	286	.445
#24	3.05	8.89	3.22	7.30	-0.15	286	.882
#25	-0.25	9.83	-0.17	7.50	-0.07	286	.948
#26	0.39	12.07	0.22	6.66	0.12	286	.907
#27	1.21	9.16	1.10	7.25	0.09	286	.926
#28	2.26	6.97	2.19	7.72	0.07	286	.942
#29	5.08	8.00	4.99	8.71	0.08	286	.935
#30	4.47	8.15	3.58	8.49	0.82	286	.415
#31	2.82	7.18	2.25	7.45	0.59	286	.555
#32	4.69	8.82	3.76	8.28	0.81	286	.421
#33	3.57	7.36	2.57	8.29	0.99	286	.323
#34	4.10	6.85	3.34	6.27	0.86	286	.389
#35	1.86	11.75	3.16	7.92	-0.91	286	.365
#36	1.57	11.21	0.52	8.59	0.75	286	.455
#37	3.40	9.75	2.97	7.47	0.35	286	.727
#38	3.03	8.89	2.35	7.31	0.61	286	.544
#39	4.77	9.16	6.40	12.96	-1.20	286	.233
#40	4.00	6.65	5.17	8.65	-1.22	286	.222
#41	4.24	6.44	3.58	8.39	0.71	286	.476
#42	3.63	9.27	5.74	10.57	-1.65	286	.101
#43	3.43	7.30	5.01	7.34	-1.63	286	.104
#44	4.30	9.13	3.97	6.27	0.30	286	.769
#45	4.48	6.60	5.65	8.10	-1.25	286	.212
#46	3.82	8.08	4.32	8.52	-0.46	286	.645
#47	3.85	10.91	4.65	8.41	-0.59	286	.556
#48	4.16	11.44	3.86	7.87	0.21	286	.836
#49	5.72	10.01	3.24	8.87	1.92	286	.056
#50	5.19	7.61	7.43	9.72	-1.84	113.8 ^a	.069
#51	4.60	6.91	4.39	8.18	0.22	286	.825
#52	4.75	7.87	4.54	6.41	0.21	286	.833

Anmerkungen: a) Korrektur für Heteroskedastizität; es zeigte sich nach FDR-Korrektur in keinem Kanal ein signifikanter Unterschied

Tabelle Anhang C3: Vergleich hämodynamische Reaktion einzelner Kanäle phonologische VFT [HHb]

Kanal	E3/E3 (n = 210)		E4/E4,E3/E4 (n = 78)		t	df	p
	M	SD	M	SD			
#1	7.28	11.42	7.23	14.14	0.03	286	.976
#2	7.17	13.14	5.31	11.07	1.12	286	.265
#3	7.19	12.62	5.70	12.75	0.89	286	.374

#4	9.86	13.29	10.39	12.59	-0.31	286	.760
#5	11.22	13.53	8.69	10.99	1.48	286	.140
#6	10.97	15.77	10.06	13.29	0.45	286	.650
#7	10.59	14.41	8.33	9.82	1.51	201.9 ^a	.132
#8	6.95	13.78	5.50	10.98	0.84	286	.404
#9	5.46	12.86	3.22	11.47	1.36	286	.176
#10	3.42	12.09	3.38	12.14	0.02	286	.981
#11	4.17	10.73	2.23	12.52	1.30	286	.196
#12	0.27	12.42	0.24	14.45	0.01	286	.989
#13	-0.16	11.47	-0.69	10.49	0.35	286	.723
#14	1.36	11.45	0.02	9.16	0.93	286	.354
#15	5.68	11.91	5.04	19.06	0.34	286	.734
#16	6.23	11.31	6.56	13.20	-0.21	286	.832
#17	6.50	19.80	6.76	13.60	-0.11	286	.915
#18	0.00	11.48	0.02	9.52	-0.01	286	.991
#19	-2.75	14.76	-1.20	11.38	-0.84	286	.401
#20	-0.45	11.46	-1.89	10.01	0.98	286	.327
#21	1.01	10.20	2.17	9.94	-0.86	286	.388
#22	-4.05	12.51	-6.90	13.74	1.67	286	.096
#23	-3.97	9.85	-4.55	9.90	0.45	286	.654
#24	-4.38	13.36	-6.36	14.63	1.09	286	.277
#25	-1.13	10.07	-4.06	12.56	2.05	286	.042
#26	2.49	11.58	0.95	12.48	0.98	286	.326
#27	1.64	11.30	-0.44	11.83	1.27	286	.173
#28	-3.18	10.97	-3.47	9.29	0.21	286	.832
#29	-6.09	9.69	-6.51	10.97	0.31	286	.756
#30	-4.68	11.67	-5.52	12.71	0.53	286	.596
#31	-5.19	12.27	-4.97	11.99	-0.14	286	.893
#32	-7.82	12.47	-10.02	14.56	1.27	286	.206
#33	-6.35	11.10	-6.84	13.06	0.32	286	.749
#34	-10.31	18.22	-6.68	7.90	-1.70	286	.091
#35	-7.80	20.86	-7.22	11.25	-0.24	286	.813
#36	-3.84	11.93	-7.37	13.97	2.13	286	.034
#37	-0.93	13.36	-2.41	13.27	0.84	286	.402
#38	-4.97	11.53	-5.08	9.70	0.08	286	.939
#39	-7.84	11.21	-6.54	15.94	-0.78	286	.438
#40	-10.65	13.69	-7.86	11.05	-1.62	286	.107
#41	-8.15	13.67	-6.07	10.29	-1.22	286	.222
#42	-8.05	13.06	-7.02	11.06	-0.62	286	.537
#43	-7.39	11.53	-5.48	12.63	-1.22	286	.224
#44	-4.33	10.11	-5.33	10.37	0.74	286	.459

#45	-6.52	12.23	-4.86	9.03	-1.09	286	.275
#46	-6.64	17.46	-4.37	14.13	-1.03	286	.304
#47	-3.10	15.45	-3.25	13.82	0.08	286	.939
#48	-2.06	19.25	-2.01	15.09	-0.02	286	.983
#49	-6.63	16.10	-6.41	13.17	-0.11	286	.915
#50	-9.40	14.49	-6.58	12.87	-1.51	286	.133
#51	-5.90	10.68	-4.43	11.17	-1.02	286	.307
#52	-7.88	14.41	-6.12	12.71	-0.95	286	.343

Anmerkungen: a) Korrektur für Heteroskedastizität; es zeigte sich nach FDR-Korrektur in keinem Kanal ein signifikanter Unterschied

Tabelle Anhang C4: Vergleich hämodynamische Reaktion einzelner Kanäle semantische VFT [HHb]

Kanal	E3/E3 (n = 210)		E4/E4, E3/E4 (n = 78)		t	df	p
	M	SD	M	SD			
#1	1.47	10.75	1.12	13.15	0.23	286	.815
#2	0.88	10.92	-0.42	8.25	0.95	286	.342
#3	2.34	8.19	0.88	10.22	1.25	286	.212
#4	2.63	10.37	1.24	9.04	1.04	286	.298
#5	4.04	10.60	0.22	8.84	2.84	286	.005
#6	2.77	9.94	1.12	8.01	1.31	286	.191
#7	2.87	9.83	-1.74	11.96	3.33	286	<.001
#8	0.67	9.59	-1.24	8.63	1.54	286	.124
#9	0.51	10.99	0.52	11.28	-0.01	286	.995
#10	0.51	7.63	-0.07	9.87	0.52	286	.602
#11	0.36	8.24	-0.75	9.62	0.97	286	.335
#12	0.35	10.38	0.95	10.51	-0.43	286	.668
#13	-0.24	12.50	-2.36	8.09	1.40	286	.164
#14	-0.57	9.48	-1.41	7.97	0.70	286	.486
#15	0.20	10.05	0.68	15.61	-0.31	286	.758
#16	-0.27	8.63	0.11	7.92	-0.34	286	.723
#17	-0.36	10.86	0.30	9.87	-0.47	286	.639
#18	-1.04	10.16	-2.89	8.75	1.43	286	.154
#19	-2.09	9.36	-1.80	9.11	-0.23	286	.815
#20	-0.04	7.85	-1.48	7.63	1.40	286	.163
#21	-1.00	7.35	-2.45	9.20	1.39	286	.167
#22	-1.76	8.61	-3.44	7.11	1.54	286	.124
#23	-1.49	7.92	-1.98	7.52	0.47	286	.637
#24	-1.86	9.17	-3.36	8.85	1.25	286	.214
#25	-0.67	8.53	-1.86	12.78	0.91	286	.363
#26	0.18	9.22	-0.81	7.30	0.85	286	.397
#27	-1.20	9.71	-2.73	9.92	1.18	286	.239

#28	-1.89	7.94	-2.94	9.22	0.95	286	.342
#29	-3.80	8.04	-4.26	7.56	0.44	286	.658
#30	-1.02	6.17	-2.29	11.69	0.92	93.4 ^a	.362
#31	-2.53	7.71	-3.11	9.49	0.53	286	.598
#32	-3.20	8.24	-3.60	7.62	0.37	286	.709
#33	-1.64	7.75	-1.67	7.22	0.03	286	.979
#34	-3.03	7.10	0.20	7.23	-3.41	286	<.001
#35	-3.56	8.59	-3.35	9.81	-0.18	286	.858
#36	-2.22	9.90	-2.30	13.16	0.05	110.9 ^a	.963
#37	-2.13	10.64	-2.23	9.34	0.07	286	.942
#38	-4.37	10.11	-3.28	8.92	-0.84	286	.403
#39	-4.15	11.17	-2.37	11.60	-1.19	286	.234
#40	-3.61	7.52	-2.73	12.56	-0.72	286	.470
#41	-1.68	7.04	-1.53	7.69	-0.16	286	.872
#42	-3.06	8.31	-3.41	8.44	0.31	286	.756
#43	-2.28	8.35	-0.33	7.70	-1.80	286	.074
#44	-1.49	7.11	-0.67	5.26	-0.93	286	.354
#45	-1.21	8.12	1.34	9.12	0.12	286	.908
#46	-2.90	10.47	-0.82	13.13	-1.40	286	.163
#47	-0.74	13.81	-0.84	12.43	0.06	286	.952
#48	-1.99	15.59	-0.57	10.44	-0.74	286	.459
#49	-2.92	11.20	-3.33	10.42	0.29	286	.776
#50	-2.46	8.68	-0.69	8.55	-1.55	286	.123
#51	-0.97	6.45	0.27	9.67	-1.05	103.5 ^a	.297
#52	-2.12	8.19	-0.97	7.81	-1.07	286	.284

Anmerkungen: a) Korrektur für Heteroskedastizität; nach FDR-Korrektur signifikante Ergebnisse sind fett gedruckt.

D. Studie 1: Messwiederholungsvarianzanalyse NIRS-Daten

Tabelle Anhang D1: Messwiederholungsvarianzanalyse hämodynamischer Reaktion im inferioren frontotemporalen Kortex

	$F_{(1,286)}$	p	η^2
<i>semantische VFT [O₂Hb]</i>			
Gruppe	0.01	.919	<.01
Hemisphäre	12.84	<.01	.04
Gruppe*Hemisphäre	0.01	.911	<.01
<i>semantische VFT [HHb]</i>			
Gruppe	0.58	.448	<.01
Hemisphäre	3.92	.049	.01
Gruppe*Hemisphäre	0.14	.713	<.01
<i>phonologische VFT [O₂Hb]</i>			
Gruppe	0.01	.943	<.01
Hemisphäre	5.29	.022	.02
Gruppe*Hemisphäre	0.05	.827	<.01
<i>phonologische VFT [HHb]</i>			
Gruppe	0.16	.691	<.01
Hemisphäre	0.59	.444	<.01
Gruppe*Hemisphäre	2.67	.103	.01

Anmerkungen: Die ROI umfasst folgende Kanäle: linke Hemisphäre: Kanal #22, #23, #24, #25, #32, #33, #34, #35, #36, #43, #44, #45, #46, #47; rechte Hemisphäre: Kanal #28, #29, #30, #31, #38, #39, #40, #41, #42, #48, #49, #50, #51, #52; signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur sind fett gedruckt

Tabelle Anhang D2: Messwiederholungsvarianzanalyse hämodynamischer Reaktion im medialen frontalen Gyrus

	$F_{(1,286)}$	p	η^2
<i>semantische VFT [O₂Hb]</i>			
Gruppe	0.69	.408	<.01
Hemisphäre	2.22	.137	.01
Gruppe*Hemisphäre	0.03	.854	<.01
<i>semantische VFT [HHb]</i>			
Gruppe	7.05	.008	.02
Hemisphäre	7.10	.008	.02
Gruppe*Hemisphäre	2.18	.141	.01
<i>phonologische VFT [O₂Hb]</i>			
Gruppe	3.09	.080	.01
Hemisphäre	2.39	.123	.01
Gruppe*Hemisphäre	1.36	.245	.01
<i>phonologische VFT [HHb]</i>			
Gruppe	0.90	.345	<.01
Hemisphäre	0.63	.428	<.01
Gruppe*Hemisphäre	0.12	.726	<.01

Anmerkungen: Die ROI umfasst folgende Kanäle: linke Hemisphäre: Kanal #7, #8, #18; rechte Hemisphäre: Kanal #3, #4, #14; signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur sind fett gedruckt.

E. Studie 2: Einzelkanalanalyse

Tabelle Anhang E1: Vergleich hämodynamische Reaktion einzelner Kanäle phonologische VFT [O₂Hb]

Kanal	Gesund (n = 55)		MCI (n =55)		t	df	p
	M	SD	M	SD			
#1	-5.44	11.52	-6.42	16.99	0.35	108	.725
#2	-4.67	10.93	-6.82	13.64	0.91	108	.363
#3	-6.11	10.32	-5.74	14.17	-0.16	108	.875
#4	-9.20	13.23	-8.39	18.67	-0.26	108	.793
#5	-10.13	12.53	-9.16	16.25	-0.35	108	.726
#6	-9.93	11.39	-7.98	18.21	-0.67	108	.503
#7	-6.53	11.61	-7.52	12.15	0.44	108	.664
#8	-5.19	10.37	-6.01	16.52	0.31	108	.756
#9	-5.36	11.32	-7.09	11.02	0.81	108	.419
#10	-5.04	10.10	-5.05	9.73	0.01	108	.996
#11	-0.72	8.75	-1.20	11.78	0.24	108	.808
#12	-1.62	10.70	1.84	8.38	-1.89	108	.062
#13	0.24	6.98	0.92	13.91	-0.32	108	.748
#14	0.50	8.24	-1.97	10.40	1.38	108	.171
#15	-2.69	7.80	0.04	17.42	-1.06	74.8 ^a	.293
#16	-6.20	10.09	-2.75	10.36	-1.77	108	.080
#17	-5.47	10.58	-3.10	14.14	-1.00	108	.320
#18	0.93	13.15	1.02	10.58	-0.04	108	.970
#19	-0.69	7.19	1.34	9.73	-1.24	108	.217
#20	0.47	10.46	-0.40	14.79	0.36	108	.722
#21	3.43	14.39	1.30	7.69	0.97	108	.335
#22	3.63	9.47	4.45	8.87	-0.47	108	.641
#23	9.34	18.87	8.05	11.64	0.43	89.9 ^a	.669
#24	7.70	9.60	4.36	8.01	1.98	108	.051
#25	4.19	7.61	4.00	6.16	0.14	108	.887
#26	-0.50	12.79	3.21	10.15	-1.69	108	.095
#27	0.08	10.99	2.73	9.67	-1.34	108	.183
#28	4.51	10.00	6.37	17.01	-0.70	108	.487
#29	10.27	17.22	9.60	11.22	0.24	108	.810
#30	3.10	12.03	7.76	11.45	-2.08	108	.040
#31	4.24	11.18	4.71	11.71	-0.21	108	.831
#32	8.72	10.89	8.85	13.40	-0.05	108	.957
#33	7.42	11.87	6.31	11.59	0.49	108	.623
#34	7.94	9.11	7.52	10.80	0.22	108	.828
#35	6.53	12.19	8.46	10.39	-0.89	108	.375

#36	5.85	9.40	5.07	13.88	0.35	108	.730
#37	3.05	9.82	4.68	15.89	-0.65	108	.520
#38	6.37	15.85	4.62	9.97	0.70	108	.488
#39	14.02	14.81	9.43	11.16	1.84	108	.069
#40	5.24	10.73	9.42	14.41	-1.72	108	.088
#41	7.87	13.40	8.03	14.17	-0.06	108	.951
#42	9.70	13.44	8.47	14.85	0.46	108	.648
#43	10.98	13.93	9.99	16.06	0.34	108	.732
#44	13.44	18.56	9.98	18.08	0.99	108	.324
#45	11.72	13.37	12.95	16.76	-0.43	108	.670
#46	11.64	12.48	8.68	16.25	1.07	108	.286
#47	9.39	10.66	7.16	11.45	1.06	108	.292
#48	8.83	12.06	9.76	16.72	-0.33	108	.741
#49	11.54	12.08	8.83	10.61	1.25	108	.214
#50	13.21	15.75	18.45	31.52	-1.10	108	.272
#51	9.46	9.23	10.09	11.60	-0.31	108	.757
#52	13.33	12.49	10.35	21.25	0.90	108	.372

Anmerkungen: a) Korrektur für Heteroskedastizität; es zeigte sich nach FDR-Korrektur in keinem Kanal ein signifikanter Unterschied.

Tabelle Anhang E2: Vergleich hämodynamische Reaktion einzelner Kanäle semantische VFT [O₂Hb]

Kanal	Gesund (n = 55)		MCI (n =55)		t	df	p
	M	SD	M	SD			
#1	-3.35	7.06	-0.51	5.82	-2.30	108	.023
#2	-2.09	7.09	-2.47	8.04	0.26	108	.797
#3	-2.75	7.40	-2.51	9.24	-0.15	108	.883
#4	-3.80	8.60	-4.40	9.49	0.35	108	.730
#5	-3.42	9.47	-2.55	6.94	-0.56	108	.579
#6	-3.43	9.65	-2.98	10.11	-0.24	108	.811
#7	-0.71	9.27	-3.68	7.70	1.83	108	.070
#8	-0.58	7.62	-3.63	8.14	2.03	108	.045
#9	-3.01	10.97	-6.09	14.87	1.24	108	.219
#10	-2.75	7.40	-2.05	7.87	-0.48	108	.634
#11	-1.28	6.60	0.37	7.56	-1.22	108	.227
#12	-0.36	11.54	1.27	6.52	-0.91	108	.363
#13	-0.85	6.21	0.40	6.38	-1.04	108	.299
#14	-1.53	8.24	-1.97	10.47	0.25	108	.806
#15	-1.87	7.32	-0.19	7.34	-1.20	108	.231
#16	-0.91	4.89	0.47	12.06	-0.79	108	.431
#17	-1.05	6.93	-2.37	11.72	.722	108	.472

#18	0.01	8.03	-0.89	9.98	0.52	108	.604
#19	0.82	10.39	0.37	6.76	0.27	108	.787
#20	-0.73	6.66	-0.95	7.89	0.16	108	.876
#21	-0.08	6.97	0.61	6.77	-0.53	108	.595
#22	3.30	7.62	2.25	5.98	0.81	108	.421
#23	2.54	10.11	5.18	9.52	-1.41	108	.161
#24	1.80	11.56	2.28	6.10	-0.27	108	.784
#25	-0.19	9.60	0.44	7.21	-0.39	108	.699
#26	0.30	12.24	0.98	10.33	-0.32	108	.753
#27	0.36	10.30	1.92	9.22	-0.83	108	.406
#28	1.44	7.37	4.17	17.62	-1.06	108	.291
#29	5.59	9.42	3.51	6.93	1.32	108	.190
#30	2.55	5.86	3.61	7.05	-0.85	108	.396
#31	2.90	6.84	1.87	7.97	0.73	108	.469
#32	5.27	9.32	4.69	8.02	0.35	108	.728
#33	3.64	7.29	3.24	7.52	0.28	108	.781
#34	4.20	5.94	3.86	8.58	0.25	108	.807
#35	0.39	18.32	1.72	6.50	-0.51	108	.613
#36	1.24	8.54	-0.69	10.88	1.04	108	.303
#37	1.55	8.03	0.88	9.71	0.39	108	.696
#38	3.95	8.06	-1.71	8.03	3.69	108	<.001
#39	6.80	11.69	2.91	9.29	1.93	108	.056
#40	2.80	6.73	3.67	4.97	-0.77	108	.444
#41	4.76	9.02	4.01	8.25	0.45	108	.652
#42	4.75	8.07	2.13	11.41	1.39	108	.169
#43	4.13	8.07	2.99	5.86	0.84	108	.400
#44	4.65	7.50	4.37	6.82	0.21	108	.833
#45	4.24	5.81	3.94	6.07	0.27	108	.791
#46	6.02	9.43	3.81	9.21	1.24	108	.217
#47	4.16	7.96	2.82	10.25	0.76	108	.447
#48	4.25	10.54	2.33	9.61	1.00	108	.320
#49	6.09	12.14	2.19	8.53	1.95	108	.054
#50	5.69	9.93	5.37	5.53	0.21	84.6 ^a	.837
#51	5.00	8.10	5.12	6.77	-0.08	108	.936
#52	4.91	6.25	3.03	7.49	1.43	108	.156

Anmerkungen: a) Korrektur für Heteroskedastizität; nach FDR-Korrektur signifikante Ergebnisse sind fett gedruckt

Tabelle Anhang E3: Vergleich hämodynamische Reaktion einzelner Kanäle phonologische VFT [HHb]

Kanal	Gesund (n = 55)		MCI (n =55)		t	df	p
	M	SD	M	SD			
#1	9.04	11.21	9.75	14.80	-0.28	108	.777
#2	8.63	9.98	10.82	14.89	-0.90	108	.368
#3	8.12	12.42	7.54	9.86	0.28	108	.784
#4	11.04	10.99	7.63	11.35	1.60	108	.112
#5	10.07	10.39	8.95	11.98	0.52	108	.602
#6	10.42	12.64	7.67	9.69	1.28	108	.203
#7	9.26	11.45	8.59	9.65	0.33	108	.739
#8	5.36	12.87	4.71	18.18	0.22	108	.829
#9	6.40	13.70	2.78	15.71	1.29	108	.200
#10	3.85	11.08	4.92	9.91	-0.54	108	.593
#11	1.98	10.72	3.56	13.93	-0.67	108	.507
#12	0.59	12.47	-0.31	10.78	0.41	108	.684
#13	-1.25	10.04	1.01	14.73	-0.94	108	.348
#14	1.11	8.97	2.06	9.29	-0.54	108	.589
#15	4.82	11.29	6.11	13.13	-0.55	108	.581
#16	4.46	7.29	4.41	8.11	0.04	108	.972
#17	3.78	12.74	5.22	10.54	-0.65	108	.519
#18	-1.54	10.83	1.47	8.86	-1.60	108	.113
#19	-2.31	15.50	-3.06	12.15	0.28	108	.780
#20	-0.08	9.98	-2.54	14.81	1.02	108	.310
#21	-1.30	9.65	2.58	11.39	-1.93	108	.056
#22	-5.06	11.76	-4.41	9.96	-0.31	108	.755
#23	-5.23	9.02	-3.84	8.61	-0.83	108	.409
#24	-6.42	15.89	-2.94	12.48	-1.28	108	.204
#25	-1.73	13.10	-0.17	13.93	-0.61	108	.546
#26	0.69	10.65	4.32	18.93	-1.24	108	.217
#27	0.01	13.33	3.23	13.17	-1.28	108	.204
#28	-4.73	11.46	-1.68	9.25	-1.54	108	.128
#29	-7.95	10.66	-6.04	11.37	-0.91	108	.365
#30	-4.29	14.16	-1.57	18.51	-0.87	108	.388
#31	-3.90	14.92	-3.46	12.87	-0.17	108	.868
#32	-7.83	10.90	-8.51	13.22	0.30	108	.769
#33	-6.97	10.25	-6.93	9.81	-0.02	108	.984
#34	-9.35	8.25	-8.30	12.07	-0.53	108	.595
#35	-11.22	37.37	-5.16	17.22	-1.09	108	.277
#36	-6.16	13.69	-3.56	14.97	-0.95	108	.345
#37	-2.10	8.30	-4.00	15.38	0.81	108	.422
#38	-4.99	9.29	-4.57	9.41	-0.24	108	.813

#39	-6.71	11.80	-6.91	10.40	0.09	108	.928
#40	-8.60	11.31	-8.32	10.78	-0.13	108	.896
#41	-9.78	14.85	-8.34	13.50	-0.53	108	.595
#42	-8.17	15.48	-6.65	15.11	-0.52	108	.603
#43	-7.85	9.72	-9.18	14.30	0.57	108	.571
#44	-3.90	8.77	-2.76	8.31	-0.70	108	.485
#45	-5.43	13.08	-6.68	15.82	0.45	108	.653
#46	-7.32	25.22	-5.61	16.38	-0.42	108	.673
#47	-5.99	12.49	-0.81	11.48	-2.26	108	.026
#48	-4.50	11.01	-1.42	10.35	-1.51	108	.134
#49	-7.13	12.98	-5.05	17.21	-0.72	108	.476
#50	-6.71	11.33	-6.53	14.03	-0.07	108	.942
#51	-4.25	10.38	-3.26	9.75	-0.52	108	.606
#52	-7.03	13.54	-6.81	16.38	-0.08	108	.939

Anmerkungen: a) Korrektur für Heteroskedastizität; es zeigte sich nach FDR-Korrektur in keinem Kanal ein signifikanter Unterschied

Tabelle Anhang E4: Vergleich hämodynamische Reaktion einzelner Kanäle semantische VFT [HHb]

Kanal	Gesund (n = 55)		MCI (n =55)		t	df	p
	M	SD	M	SD			
#1	0.71	13.57	2.57	6.44	-0.92	108	.358
#2	1.49	12.47	1.07	7.18	0.22	108	.828
#3	2.14	10.00	2.64	8.84	-0.28	108	.781
#4	1.43	13.23	1.23	9.23	0.10	108	.924
#5	4.13	8.42	0.77	6.52	2.34	108	.021
#6	1.92	6.85	0.85	8.77	0.71	108	.477
#7	0.67	12.83	1.62	7.28	-0.48	108	.634
#8	0.41	9.91	-2.89	12.98	1.43	108	.157
#9	2.41	13.40	0.99	7.69	0.68	108	.498
#10	0.15	8.04	-1.93	16.96	0.82	108	.412
#11	0.93	7.75	0.36	9.78	0.34	108	.735
#12	-0.75	14.94	0.18	8.60	-0.40	108	.690
#13	0.01	7.83	0.37	20.67	-0.12	108	.904
#14	-1.01	8.36	-1.66	9.45	0.38	108	.706
#15	-0.66	11.14	0.92	10.79	-0.76	108	.452
#16	-0.80	7.57	-0.40	6.62	-0.29	108	.770
#17	-1.37	10.69	0.18	9.37	-0.81	108	.422
#18	-2.69	12.46	-1.06	10.71	-0.74	108	.463
#19	-1.72	13.00	-1.61	7.84	-0.06	108	.955
#20	1.37	7.07	-0.28	9.34	1.05	108	.297

#21	-1.82	8.53	-1.22	9.99	-0.34	108	.736
#22	-2.99	9.73	-2.55	9.97	-0.23	108	.818
#23	-2.56	5.57	-0.70	5.39	-1.78	108	.079
#24	-2.71	7.79	-1.96	9.05	-0.47	108	.640
#25	-1.39	9.94	-1.26	8.72	-0.07	108	.942
#26	0.20	8.95	0.11	6.95	0.06	108	.952
#27	-1.87	9.27	-1.99	8.77	0.07	108	.945
#28	-3.55	9.07	-1.01	7.19	-1.63	108	.106
#29	-3.74	8.01	-2.67	6.86	-0.75	108	.454
#30	-3.14	11.68	0.54	6.89	-2.01	108	.047
#31	-0.45	8.12	0.07	8.55	-0.33	108	.746
#32	-2.78	6.49	-0.77	8.88	-1.35	108	.179
#33	-1.73	6.95	-1.13	11.57	-0.33	108	.742
#34	-2.79	6.13	-1.11	5.40	-1.52	108	.131
#35	-3.99	8.14	-2.36	10.82	-0.90	108	.372
#36	-4.57	10.42	-1.96	13.65	-1.13	108	.263
#37	-1.94	8.73	-1.63	13.61	-0.14	92.0 ^a	.887
#38	-4.22	9.45	-4.21	21.26	-0.01	108	.998
#39	-1.00	15.07	-2.27	9.10	0.54	108	.593
#40	-3.98	7.58	-3.10	7.36	-0.62	108	.540
#41	-3.80	9.42	-2.72	8.01	-0.65	108	.519
#42	-3.50	7.13	-0.66	7.08	-2.10	108	.038
#43	-3.29	8.48	-1.04	8.11	-1.42	108	.159
#44	-0.11	5.47	-0.55	5.34	0.43	108	.667
#45	-2.24	6.36	0.07	8.13	-1.67	108	.099
#46	-2.20	7.53	-0.05	10.96	-1.20	108	.234
#47	-2.45	11.84	3.38	31.60	-1.28	108	.203
#48	-1.50	10.68	3.52	18.22	-1.76	108	.081
#49	-3.20	14.53	-2.81	13.66	-0.14	108	.886
#50	-0.26	9.57	-0.53	9.41	0.15	108	.882
#51	-0.55	7.60	-0.87	5.33	0.26	108	.796
#52	-2.14	8.39	-1.45	6.79	-0.48	108	.633

Anmerkungen: a) Korrektur für Heteroskedastizität; es zeigte sich nach FDR-Korrektur in keinem Kanal ein signifikanter Unterschied.

F. Studie 2: Messwiederholungsvarianzanalyse NIRS-Daten

Tabelle Anhang F1: Messwiederholungsvarianzanalyse hämodynamischer Reaktion im inferioren frontotemporalen Kortex

	$F_{(1,108)}$	p	η^2
<i>semantische VFT [O₂Hb]</i>			
Gruppe	1.63	.204	.02
Hemisphäre	3.05	.084	.03
Gruppe*Hemisphäre	2.20	.141	.02
<i>semantische VFT [HHb]</i>			
Gruppe	6.88	.010	.06
Hemisphäre	0.16	.692	<.01
Gruppe*Hemisphäre	0.26	.612	<.01
<i>phonologische VFT [O₂Hb]</i>			
Gruppe	0.08	.781	<.01
Hemisphäre	1.93	.168	.02
Gruppe*Hemisphäre	1.00	.319	.01
<i>phonologische VFT [HHb]</i>			
Gruppe	2.97	.088	.03
Hemisphäre	<0.01	.998	<.01
Gruppe*Hemisphäre	0.03	.860	<.01

Anmerkungen: Die ROI umfasst folgende Kanäle: linke Hemisphäre: Kanal #22, #23, #24, #25, #32, #33, #34, #35, #36, #43, #44, #45, #46, #47; rechte Hemisphäre: Kanal #28, #29, #30, #31, #38, #39, #40, #41, #42, #48, #49, #50, #51, #52; signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur sind fett gedruckt.

Tabelle Anhang F2: Messwiederholungsvarianzanalyse hämodynamischer Reaktion im medialen frontalen Gyrus

	$F_{(1,108)}$	p	η^2
<i>semantische VFT [O₂Hb]</i>			
Gruppe	2.04	.156	.02
Hemisphäre	2.57	.112	.02
Gruppe*Hemisphäre	1.73	.191	.02
<i>semantische VFT [HHb]</i>			
Gruppe	0.02	.885	<.01
Hemisphäre	3.17	.078	.03
Gruppe*Hemisphäre	0.01	.941	<.01
<i>phonologische VFT [O₂Hb]</i>			
Gruppe	0.10	.748	<.01
Hemisphäre	1.29	.259	.01
Gruppe*Hemisphäre	<.01	.948	<.01
<i>phonologische VFT [HHb]</i>			
Gruppe	0.03	.864	<.01
Hemisphäre	4.21	.043	.04
Gruppe*Hemisphäre	1.02	.315	.01

Anmerkungen: Die ROI umfasst folgende Kanäle: linke Hemisphäre: Kanal #7, #8, #18; rechte Hemisphäre: Kanal #3, #4, #14; es zeigten sich nach Bonferroni-Korrektur keine signifikanten Effekte.

G. Studie 3: Einzelkanalanalyse

Tabelle Anhang G1: Vergleich hämodynamische Reaktion einzelner Kanäle T3 – T1 phonologische VFT [O₂Hb]

Kanal	Sham (n = 18)		Verum (n = 20)		t	df	p
	M	SD	M	SD			
#1	-1.41	22.40	5.44	28.14	-0.83	36	.415
#2	0.18	30.90	4.69	19.95	-0.54	36	.593
#3	7.08	27.98	-0.73	24.19	0.92	36	.363
#4	-2.75	21.67	-1.58	45.47	-0.10	36	.921
#5	-12.52	76.38	3.51	33.29	-0.85	36	.399
#6	11.84	40.98	-6.48	24.01	1.70	36	.097
#7	-1.76	44.48	-3.67	30.08	0.16	36	.877
#8	0.14	49.94	1.01	21.04	-0.07	36	.944
#9	6.95	33.92	4.07	19.31	0.33	36	.746
#10	7.18	22.86	-5.61	28.99	1.50	36	.143
#11	-1.68	25.13	5.03	36.63	-0.65	36	.519
#12	-1.62	25.93	6.76	14.79	-1.24	36	.223
#13	3.26	21.12	5.96	24.07	-0.37	36	.718
#14	-6.35	20.04	-10.00	27.84	0.46	36	.649
#15	8.09	26.05	-6.85	29.71	1.64	36	.110
#16	1.46	33.58	-1.44	23.91	0.31	36	.759
#17	11.16	47.21	-6.13	18.26	1.52	36	.138
#18	4.25	34.97	1.40	11.80	0.33	20.5 ^a	.745
#19	-0.61	14.07	9.07	33.26	-1.19	26.2 ^a	.245
#20	2.74	15.09	0.98	24.00	0.27	36	.791
#21	2.01	14.30	-7.98	15.72	2.04	36	.049
#22	-2.75	33.90	9.13	36.57	-1.04	36	.308
#23	-2.21	46.57	-0.99	30.35	-0.10	36	.924
#24	4.95	24.87	-6.80	24.72	1.46	36	.153
#25	-3.32	16.89	2.81	30.02	-0.76	36	.450
#26	2.57	21.59	-5.83	10.64	1.55	36	.131
#27	10.20	27.65	-9.57	19.47	2.57	36	.014
#28	-10.35	34.44	1.02	32.12	-1.05	36	.299
#29	5.07	22.24	6.24	30.75	-0.13	36	.895
#30	7.28	17.47	-0.88	40.53	0.79	36	.435
#31	4.69	15.85	-4.73	20.28	1.58	36	.122
#32	3.73	27.63	4.76	30.24	-0.11	36	.913
#33	4.73	36.32	-2.32	39.73	0.57	36	.573
#34	-12.45	30.33	14.93	61.15	-1.72	36	.095
#35	-2.53	26.75	3.34	35.66	-0.57	36	.573

#36	-5.65	24.43	2.88	30.36	-0.95	36	.350
#37	0.04	30.48	-5.39	19.41	0.66	36	.512
#38	-10.52	37.16	-13.47	30.50	0.27	36	.789
#39	-10.32	50.39	-2.69	25.40	-0.60	36	.553
#40	6.01	15.32	19.19	36.83	-1.47	25.9 ^a	.155
#41	-10.43	31.77	4.21	33.53	-1.38	36	.177
#42	-6.23	25.63	-2.89	18.44	-0.47	36	.645
#43	-1.07	17.06	3.92	26.79	-0.68	36	.504
#44	1.94	29.25	10.27	48.90	-0.63	36	.534
#45	-23.95	74.31	19.52	39.53	-2.28	36	.028
#46	-5.25	26.25	-2.44	23.72	-0.35	36	.731
#47	3.14	17.36	-2.37	15.92	1.02	36	.314
#48	-8.57	24.60	-2.12	12.96	-1.03	36	.311
#49	3.30	15.44	-8.31	30.44	1.50	28.8 ^a	.143
#50	4.45	27.33	1.95	24.17	0.30	36	.766
#51	6.34	38.13	11.12	25.40	-0.46	36	.649
#52	6.64	17.72	2.95	13.02	0.74	36	.466

Anmerkungen: a) Korrektur für Heteroskedastizität; es zeigte sich nach FDR-Korrektur in keinem Kanal ein signifikanter Unterschied.

Tabelle Anhang G2: Vergleich hämodynamische Reaktion einzelner Kanäle T3 – T1 semantische VFT [O₂Hb]

Kanal	Sham (n = 18)		Verum (n = 20)		t	df	p
	M	SD	M	SD			
#1	-9.06	19.10	1.09	15.69	-1.80	36	.081
#2	2.95	21.39	-3.10	12.73	1.05	27.1 ^a	.305
#3	0.34	17.60	-9.91	19.34	1.70	36	.097
#4	-9.11	28.49	-16.78	14.65	1.06	36	.296
#5	-1.29	15.17	-10.56	21.79	1.50	36	.141
#6	-4.27	16.99	-9.34	22.27	0.78	36	.440
#7	-2.30	17.31	-16.52	22.60	2.16	36	.038
#8	-8.79	42.99	-17.36	33.97	0.69	36	.497
#9	3.66	16.35	-5.90	20.85	1.56	36	.128
#10	3.56	26.42	-3.57	19.50	0.95	36	.347
#11	-0.93	25.07	0.03	21.38	-0.13	36	.899
#12	-4.16	14.20	3.76	33.99	-0.92	36	.365
#13	15.58	46.29	10.82	39.81	0.34	36	.735
#14	-3.72	19.80	-14.10	18.88	1.65	36	.107
#15	2.30	32.44	-4.07	29.17	0.64	36	.527
#16	0.19	14.62	-11.34	21.00	1.94	36	.060
#17	4.74	30.02	-5.77	18.88	1.31	36	.200

#18	1.50	25.60	0.10	22.61	0.18	36	.858
#19	0.56	14.48	1.51	22.33	-0.15	36	.879
#20	-4.07	17.00	1.04	24.00	-0.75	36	.459
#21	6.97	38.40	-7.74	12.26	1.63	36	.113
#22	-6.31	14.40	0.13	23.98	-0.99	36	.329
#23	3.70	23.30	5.19	24.60	-0.19	36	.849
#24	8.18	20.48	3.51	26.76	0.60	36	.553
#25	-6.67	20.68	1.32	22.78	-1.13	36	.267
#26	2.29	21.43	-8.16	17.48	1.65	36	.107
#27	-8.45	49.64	-11.63	26.19	0.25	36	.804
#28	-1.91	16.46	-5.84	74.41	0.22	36	.828
#29	-1.35	15.54	1.47	18.16	-0.51	36	.613
#30	7.04	15.01	8.96	24.89	-0.28	36	.779
#31	11.49	23.20	1.23	22.23	1.39	36	.172
#32	-0.62	32.66	4.33	33.17	-0.46	36	.646
#33	3.26	20.13	3.75	15.37	-0.09	36	.933
#34	0.61	17.26	16.04	33.35	-1.76	36	.087
#35	-8.39	25.70	8.49	34.68	-1.69	36	.100
#36	-3.82	19.89	13.09	36.46	-1.75	36	.089
#37	-3.38	32.25	-8.62	21.27	0.60	36	.554
#38	-7.12	50.45	0.11	40.35	-0.49	36	.627
#39	-4.43	30.32	7.51	20.27	-1.44	36	.158
#40	3.55	11.91	13.98	27.12	-1.56	26.7 ^a	.130
#41	7.74	15.87	18.68	47.74	-0.93	36	.360
#42	1.98	14.89	6.54	20.34	-0.78	36	.440
#43	-2.32	19.88	10.20	16.46	-2.12	36	.041
#44	3.01	19.60	12.93	23.50	-1.41	36	.169
#45	1.07	17.89	16.59	28.49	-1.99	36	.055
#46	-7.46	26.62	7.84	21.33	-1.96	36	.057
#47	-5.14	30.75	9.23	23.36	-1.63	36	.111
#48	-4.53	31.03	1.64	22.51	-0.71	36	.484
#49	-4.68	18.21	4.07	35.56	-0.97	28.9 ^a	.341
#50	19.90	77.02	4.16	16.67	0.89	36	.378
#51	4.87	21.06	2.52	21.35	0.34	36	.736
#52	4.69	15.80	-4.45	30.92	1.13	36	.267

Anmerkungen: a) Korrektur für Heteroskedastizität; es zeigte sich nach FDR-Korrektur in keinem Kanal ein signifikanter Unterschied.

Tabelle Anhang G3: Vergleich hämodynamische Reaktion einzelner Kanäle T3 – T1 phonologische VFT [HHb]

Kanal	Sham (n = 18)		Verum (n =20)		t	df	p
	M	SD	M	SD			
#1	-0.72	21.19	-10.45	46.56	0.81	36	.421
#2	7.81	35.36	3.46	35.78	0.38	36	.709
#3	-17.62	43.87	-2.72	17.75	-1.35	22.0 ^a	.192
#4	-9.21	58.85	2.94	19.20	-0.84	20.2 ^a	.412
#5	0.41	41.37	-5.06	37.79	0.43	36	.673
#6	-3.46	40.81	-14.83	52.80	0.74	36	.466
#7	-9.21	60.74	-4.56	39.42	-0.28	36	.779
#8	2.75	19.99	2.44	36.54	0.03	36	.975
#9	2.25	18.65	8.88	25.90	-0.90	36	.376
#10	2.48	24.74	11.76	35.30	-0.93	36	.359
#11	-8.09	22.70	3.77	31.91	-1.31	36	.200
#12	13.81	29.18	1.31	21.67	1.51	36	.140
#13	-0.11	28.05	-5.50	32.03	0.55	36	.586
#14	0.18	42.97	12.06	34.62	-0.94	36	.352
#15	4.40	27.88	-9.88	42.57	1.21	36	.235
#16	7.33	35.16	8.51	15.05	-0.13	22.5 ^a	.896
#17	9.17	34.62	2.22	23.85	0.73	36	.472
#18	-1.97	29.04	10.73	14.92	-1.67	24.8 ^a	.108
#19	1.64	26.59	1.65	22.88	-0.01	36	.998
#20	1.75	17.38	6.30	33.31	-0.52	36	.607
#21	-6.67	15.30	8.93	30.13	-2.04	28.8 ^a	.050
#22	-2.45	22.09	-12.40	36.33	1.01	36	.321
#23	6.05	21.10	-2.02	22.27	1.14	36	.260
#24	1.27	24.37	-0.24	17.92	0.22	36	.828
#25	5.11	22.40	4.28	24.50	0.11	36	.914
#26	4.07	32.36	13.56	40.85	-0.79	36	.436
#27	-5.79	29.18	1.72	31.51	-0.76	36	.452
#28	-6.93	25.22	-0.70	17.75	-0.89	36	.380
#29	0.97	15.64	3.81	15.91	-0.55	36	.584
#30	2.97	19.58	7.53	27.00	-0.50	36	.622
#31	-6.06	25.54	10.61	42.44	-1.45	36	.157
#32	1.13	19.72	1.39	18.51	-0.04	36	.966
#33	4.26	24.45	2.94	22.07	0.18	36	.862
#34	8.10	34.26	-4.89	21.33	1.42	36	.165
#35	-7.36	29.61	19.71	49.53	-2.02	36	.051
#36	-9.50	31.65	2.02	16.23	-1.43	36	.160
#37	-4.15	29.37	7.60	16.71	-1.54	36	.133
#38	-1.13	24.32	5.68	22.02	-0.91	36	.371

#39	-1.97	40.32	-2.20	28.45	0.02	36	.983
#40	-0.87	31.32	-0.20	34.35	-0.06	36	.950
#41	0.09	23.14	4.28	24.64	-0.54	36	.593
#42	6.89	24.57	-3.38	31.18	1.12	36	.271
#43	-1.22	27.80	2.20	25.75	-0.39	36	.696
#44	12.62	32.18	2.97	26.47	1.01	36	.317
#45	6.19	21.47	-2.17	21.44	1.20	36	.238
#46	-5.10	24.74	9.10	20.86	-1.92	36	.063
#47	-1.49	54.37	8.64	13.30	-0.77	18.8 ^a	.451
#48	-6.42	33.18	5.24	27.88	-1.18	36	.247
#49	-2.60	20.40	4.29	24.93	-0.93	36	.361
#50	-3.95	27.95	-12.31	28.98	0.90	36	.373
#51	5.07	24.59	-0.49	15.64	0.84	36	.406
#52	1.65	29.42	-6.33	34.65	0.76	36	.452

Anmerkungen: a) Korrektur für Heteroskedastizität; es zeigte sich nach FDR-Korrektur in keinem Kanal ein signifikanter Unterschied.

Tabelle Anhang G4: Vergleich hämodynamische Reaktion einzelner Kanäle T3 – T1 semantische VFT [HHb]

Kanal	Sham (n = 18)		Verum (n = 20)		t	df	p
	M	SD	M	SD			
#1	2.18	20.00	9.30	36.14	-0.74	36	.464
#2	6.26	13.42	1.79	18.37	0.85	36	.402
#3	-2.31	25.44	-3.44	13.28	0.17	36	.863
#4	-0.16	22.64	12.36	15.01	-2.03	36	.050
#5	1.56	18.43	3.71	15.67	-0.39	36	.700
#6	-0.16	28.34	-1.14	21.88	0.12	36	.906
#7	0.12	16.66	2.23	25.93	-0.30	36	.769
#8	0.78	12.55	5.93	13.34	-1.22	36	.230
#9	3.03	18.83	0.24	16.89	0.48	36	.633
#10	-0.86	13.21	-0.51	27.62	-0.05	36	.961
#11	-5.45	14.78	-6.47	24.69	0.15	36	.880
#12	7.03	17.05	-1.86	17.02	1.61	36	.117
#13	0.61	25.63	-11.81	19.93	1.68	36	.102
#14	7.81	24.61	6.74	21.31	0.14	36	.886
#15	9.48	16.08	3.06	24.71	0.94	36	.355
#16	2.21	14.56	12.92	31.01	-1.38	27.6 ^a	.177
#17	3.01	18.50	2.74	12.05	0.05	36	.957
#18	-0.49	17.53	8.01	21.43	-1.33	36	.192
#19	-1.14	32.38	-0.05	21.53	-0.12	36	.903
#20	-3.91	16.59	8.63	26.73	-1.71	36	.095

#21	-2.70	17.04	7.98	33.40	-1.22	36	.231
#22	-12.73	40.52	4.65	19.83	-1.71	36	.097
#23	-0.72	12.41	-5.82	12.77	1.25	36	.221
#24	0.95	21.79	-5.10	24.92	0.79	36	.433
#25	-2.29	15.52	13.36	27.99	-2.16	30.3 ^a	.039
#26	5.59	15.28	7.70	38.67	-0.22	36	.830
#27	0.28	27.29	2.97	21.37	-0.34	36	.735
#28	-12.32	33.54	-3.01	30.91	-0.89	36	.379
#29	1.64	21.11	1.38	15.59	0.04	36	.965
#30	-2.70	22.60	-3.85	23.97	0.15	36	.880
#31	-1.82	18.92	0.03	23.16	-0.27	36	.790
#32	1.82	16.03	-3.81	22.17	0.89	36	.381
#33	2.37	6.93	-8.53	14.44	3.01	27.9 ^a	.005
#34	3.14	31.26	-6.54	17.65	1.19	36	.242
#35	-1.21	23.49	10.83	29.70	-1.38	36	.178
#36	-14.89	24.56	1.76	19.73	-2.31	36	.027
#37	-0.99	17.05	6.98	23.67	-1.19	36	.243
#38	-0.50	32.33	4.61	37.72	-0.45	36	.659
#39	0.64	20.18	-1.02	23.41	0.23	36	.817
#40	2.25	12.84	-3.69	15.11	1.30	36	.203
#41	4.83	17.72	3.48	18.28	0.23	36	.819
#42	3.28	15.10	-5.56	18.43	1.61	36	.117
#43	0.88	13.70	-0.70	17.56	0.31	36	.760
#44	2.17	18.47	-2.89	7.39	1.13	36	.266
#45	-6.56	15.50	5.54	31.97	-1.46	36	.154
#46	-0.57	24.97	-1.82	51.95	0.09	36	.926
#47	2.69	50.56	9.49	17.51	-0.57	36	.575
#48	-5.97	28.13	-0.67	30.02	-0.56	36	.579
#49	-21.96	33.64	5.72	40.64	-2.27	36	.029
#50	-3.15	16.60	-8.78	29.43	0.72	36	.479
#51	-0.81	5.44	-5.44	14.26	1.30	36	.204
#52	-3.23	24.23	-7.02	14.91	0.59	36	.560

Anmerkungen: a) Korrektur für Heteroskedastizität; es zeigte sich nach FDR-Korrektur in keinem Kanal ein signifikanter Unterschied.

H. Studie 3: Messwiederholungsvarianzanalyse NIRS-Daten

Tabelle Anhang H1: Messwiederholungsvarianzanalyse hämodynamischer Reaktion im inferioren frontotemporalen Kortex

	$F_{(1,36)}$	p	η^2
<i>semantische VFT [O₂Hb]</i>			
Zeit	9.97	.003	.22
Hemisphäre	0.79	.380	.02
Gruppe	0.89	.351	.02
Zeit*Gruppe	5.23	.028	.13
Zeit*Hemisphäre	<0.01	.997	<.01
Gruppe*Hemisphäre	4.75	.036	.12
Zeit*Gruppe*Hemisphäre	3.40	.074	.09
<i>semantische VFT [HHb]</i>			
Zeit	2.22	.145	.06
Hemisphäre	0.56	.460	.02
Gruppe	1.34	.255	.04
Zeit*Gruppe	0.52	.478	.01
Zeit*Hemisphäre	0.54	.468	.02
Gruppe*Hemisphäre	2.80	.103	.07
Zeit*Gruppe*Hemisphäre	0.06	.816	<.01
<i>phonologische VFT [O₂Hb]</i>			
Zeit	0.01	.910	<.01
Hemisphäre	1.16	.288	.03
Gruppe	0.12	.734	<.01
Zeit*Gruppe	1.26	.270	.03
Zeit*Hemisphäre	0.07	.800	<.01
Gruppe*Hemisphäre	0.07	.791	<.01
Zeit*Gruppe*Hemisphäre	1.58	.217	.04
<i>phonologische VFT [HHb]</i>			
Zeit	0.54	.469	.02
Hemisphäre	3.96	.054	.10
Gruppe	0.51	.479	.01
Zeit*Gruppe	0.47	.499	.01
Zeit*Hemisphäre	0.47	.500	.01
Gruppe*Hemisphäre	1.41	.243	.04
Zeit*Gruppe*Hemisphäre	0.03	.862	<.01

Anmerkungen: Die ROI umfasst folgende Kanäle: linke Hemisphäre: Kanal #22, #23, #24, #25, #32, #33, #34, #35, #36, #43, #44, #45, #46, #47; rechte Hemisphäre: Kanal #28, #29, #30, #31, #38, #39, #40, #41, #42, #48, #49, #50, #51, #52; signifikante Ergebnisse ($p < .05$) sind fett gedruckt.

Tabelle Anhang H2: Messwiederholungsvarianzanalyse hämodynamischer Reaktion im medialen frontalen Gyrus

	$F_{(1,36)}$	p	η^2
<i>semantische VFT [O₂Hb]</i>			
Zeit	12.56	.001	.26
Hemisphäre	0.71	.404	.02
Gruppe	0.13	.723	<.01
Zeit*Gruppe	3.71	.062	.09
Zeit*Hemisphäre	0.22	.642	.01
Gruppe*Hemisphäre	1.06	.310	.03
Zeit*Gruppe*Hemisphäre	0.04	.847	<.01
<i>semantische VFT [HHb]</i>			
Zeit	2.19	.147	.06
Hemisphäre	0.01	.943	<.01
Gruppe	0.40	.531	.01
Zeit*Gruppe	1.06	.311	.03
Zeit*Hemisphäre	0.13	.717	<.01
Gruppe*Hemisphäre	0.82	.372	.02
Zeit*Gruppe*Hemisphäre	0.20	.657	.01
<i>phonologische VFT [O₂Hb]</i>			
Zeit	0.12	.734	<.01
Hemisphäre	0.97	.331	.03
Gruppe	0.06	.805	<.01
Zeit*Gruppe	0.14	.710	<.01
Zeit*Hemisphäre	0.32	.577	.01
Gruppe*Hemisphäre	6.89	.013	.16
Zeit*Gruppe*Hemisphäre	0.05	.820	<.01
<i>phonologische VFT [HHb]</i>			
Zeit	0.08	.775	<.01
Hemisphäre	0.85	.364	.02
Gruppe	0.14	.712	<.01
Zeit*Gruppe	1.29	.263	.04
Zeit*Hemisphäre	0.21	.647	.01
Gruppe*Hemisphäre	0.16	.690	<.01
Zeit*Gruppe*Hemisphäre	0.48	.491	.01

Anmerkungen: Die ROI umfasst folgende Kanäle: linke Hemisphäre: Kanal #7, #8, #18; rechte Hemisphäre: Kanal #3, #4, #14; signifikante Ergebnisse ($p < .05$) sind fett gedruckt.

Curriculum Vitae

Affidavit

I hereby confirm that my thesis entitled *The impact of APOE4, MCI and tDCS-augmented cognitive training on performance and hemodynamic response during verbal fluency tasks* is the result of my own work. I did not receive any help or support from commercial consultants. All sources and / or materials applied are listed and specified in the thesis.

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

Place, Date

Signature

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, die Dissertation *Der Einfluss von APOE4, MCI und tDCS-augmentiertem kognitiven Training auf die Leistung und hämodynamische Reaktion während Wortflüssigkeitsaufgaben* eigenständig, d.h. insbesondere selbständig und ohne Hilfe eines kommerziellen Promotionsberaters, angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

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

Ort, Datum

Unterschrift