

Aus dem Fachbereich Medizin der  
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main  
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
(Komm. Direktor: Prof. Dr. med. J. Pantel)

# **MR-spektroskopische Untersuchungen zerebraler Metaboliten bei der leichten kognitiven Beeinträchtigung im Verlauf**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
im Fachbereich Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

vorgelegt von

Christoph Lais  
aus  
Rastatt

Frankfurt am Main, 2009

Dekan:	Prof. Dr. med. Josef M. Pfeilschifter
Referent:	Prof. Dr. med. Johannes Pantel
Koreferent:	PD. Dr. med. Richard du Mesnil de Rochemont
Tag der mündlichen Prüfung:	12.11.2010

*Meiner Familie  
in Liebe und Dankbarkeit*

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>7</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>9</b>
1.1 Demenz vom Alzheimer-Typ	10
1.1.1 Ätiopathogenese	10
1.1.2 Symptomatik und Prognose	12
1.1.3 Diagnose und Therapie	13
1.1.4 Differentialdiagnosen	16
1.2 Mild Cognitive Impairment (MCI)	17
1.2.1 ICD-10 und DSM-IV	21
1.2.2 Prävalenz der MCI und deren Subtypen	24
1.2.3 Diagnostik bei MCI und deren Subtypen	24
1.3 Magnetresonanztomographie	26
1.3.1 Historischer Überblick	26
1.3.2 Physikalische Grundlagen	27
1.3.3 Nachverarbeitung der Rohdaten und Quantifizierung	32
1.3.4 $^1\text{H}$ -Spektrum des menschlichen Gehirns	34
1.3.5 $^1\text{H}$ -MR-Spektroskopische Befunde beim M. Alzheimer	37
1.3.6 $^1\text{H}$ -MR-Spektroskopische Befunde bei der MCI	39
<b>2. Patienten und Methoden</b>	<b>41</b>
2.1 Patienten und Probanden	41
2.2 Methoden	43

2.2.1 Neuropsychologische Diagnostik	43
2.2.2 Bildgebende Diagnostik	46
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>51</b>
3.1 Ergebnisse der neuropsychologischen Testverfahren	54
3.2 Ergebnisse der MR-spektroskopischen Untersuchungen	55
3.2.1 MR-spektroskopische Ergebnisse der PGM	55
3.2.2 MR-spektroskopische Ergebnisse der PWM	57
3.3 Korrelation MR-spektroskopischer und neuropsychologischer Befunde	58
3.4 Unterscheidung der MCI-Subgruppen	62
3.5 Metabolitenratios	66
<b>4. Diskussion</b>	<b>67</b>
4.1 Wahl des Volume of Interest	69
4.1.1 Volume of Interest im Bereich der PGM	69
4.1.2 Wahl des VOI in der PWM	72
4.2. Messung der Metabolitenkonzentrationen als Ratio vs. Absolutwerte	73
4.3 Ergebnisse für N-Acetylaspartat (tNAA)	76
4.3.1 Ergebnisse der tNAA-Konzentrationen zur Erstuntersuchung	76
4.3.1.1 Ergebnisse für Messungen der PGM	76
4.3.1.2 Ergebnisse für Messungen der PWM	76
4.3.2 t-NAA Konzentrationsunterschiede bei MCI <sub>stable</sub> und MCI <sub>Konverter</sub>	77

4.3.3 Funktion von tNAA als Neurometabolit	77
4.3.4 Vergleich der hier ermittelten Ergebnisse der tNAA-Konzentrationen mit anderen Studienergebnissen	79
4.3.5 Assoziation tNAA und kognitive Leistungen	81
4.4 Ergebnisse für Creatinin	83
4.5 Ergebnisse für Myo-Inositol (ml)	85
4.6 Ergebnisse für Cholin (Cho)	88
4.7 Schlussfolgerung und Ausblick	90
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>92</b>
<b>6. Summary</b>	<b>94</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b>	<b>95</b>
<b>8. Publikationsverzeichnis</b>	<b>114</b>
8.1 Wissenschaftliche Zeitschriften	114
8.2 Kongressposter	114
<b>9. Anhang</b>	<b>115</b>
<b>Danksagung</b>	<b>119</b>
<b>Lebenslauf</b>	<b>120</b>
<b>Schriftliche Erklärung</b>	<b>122</b>

# Abkürzungsverzeichnis

AACD	Age-associated Cognitive Decline
AAMI	Age-associated Memory Impairment
ACMI	Age-consisting Memory Impairment
ARDRA	Alzheimer's Disease and related Disorders Association
BNT	Boston Naming Test
BVRT	Benton Visual Retention Test
cCT	Kraniale Computertomographie
CDR	Clinical Dementia Rate
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
cMRT	Kraniale Magnetresonanztomographie
DAT	Demenz vom Alzheimer-Typ
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EEG	Elektroenzephalographie
EKG	Elektrokardiogramm
Glx	Gesamtkonzentration aus Glutamin und Glutamat
HAWIE	Hamburger Wechsler-Intelligenztest
ICD-10	International Classification of Diseases
LCModel	Linear Combination of Model Spectra
LKB	Leichte kognitive Beeinträchtigung
LLF	Late Life Forgetfulness
MCI	Mild Cognitive Impairment
ml	Myo-Inositol
MMSE	Mini Mental State Examination
MRS	Magnetresonanztomographie
NINCDS	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke
PET	Positronen-Emissions-Tomographie

PGM	Parietale graue Substanz
PWM	Parietales Marklager
PRESS	Point-resolved Spectroscopy
PRESS	Predicted Residual Sum of Squares
SPECT	Single-Photonen Computertomographie
STEAM	Stimulated Echo Aquisition Method
tCho	Gesamtkonzentration Cholin
tCr	Gesamtkonzentration Kreatinin und Kreatininphosphat
tNAA	Gesamtkonzentration N-Acetylaspartat
VOI	Volume of Interest
WAIS	Wechsler Adult Intelligence Scale
WMS	Wechsler Memory Scale

# 1. Einleitung

Im vergangenen Jahrhundert ist die Lebenserwartung der Bevölkerung in den industrialisierten und nicht von Kriegen betroffenen Ländern durch wirtschaftliche Prosperität und medizinischen Fortschritt sprunghaft angestiegen. Durch diese Entwicklung sind dementielle Erkrankungen in den Blickpunkt der Öffentlichkeit getreten, die verschiedene Ursachen (neurodegenerativ, vaskulär, infektiös, toxisch, metabolisch, traumatisch, tumorös) haben können.

Eine Demenz ist per definitionem die Folge einer chronischen Veränderung des Gehirns und wird in der International Classification of Diseases (ICD-10) der Gruppe der organischen einschließlich symptomatischen psychischen Störungen zugeordnet. Sie lässt sich durch eine objektiv nachweisbar erworbene Beeinträchtigung des Gedächtnisses sowie einen zunehmenden Verlust früherer intellektueller Fähigkeiten (Möller et al.) charakterisieren, die zu einer Unfähigkeit der Alltagsbewältigung für das Individuum führen. Die Prävalenz der Demenzerkrankungen liegt bei ca. 6 % (Cooper et al., 1989), wobei die Prävalenz mit zunehmendem Alter ansteigt.

Durch die demographische Entwicklung in Deutschland sind schwerwiegende sozioökonomische Folgen bei Demenzerkrankungen zu erwarten. Laut Statistischem Bundesamt ist in den nächsten fünf Jahrzehnten mit einer rückläufigen Gesamtbevölkerung der Bundesrepublik Deutschland bei einer gleichzeitigen Zunahme der mehr als 60 Jahre alten Menschen – von derzeit 19 Millionen auf 25 Millionen – zu rechnen, während sich die Zahl der über 80-jährigen auf acht Millionen Menschen erhöhen wird (Kanowski et al., 2002). Bei gleichbleibenden Prävalenzen und Inzidenzen für Demenzerkrankungen ist somit von einem Anstieg von derzeit 1,3 Millionen auf über 2,8 Millionen im Jahr 2050 Demenzerkrankte auszugehen (Hallauer 2002).

## **1.1 Demenz vom Alzheimer-Typ**

Die Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT) ist eine primär degenerative, zerebrale Erkrankung mit typischen neuropathologischen und klinischen Kennzeichen.

Sie gilt als die häufigste neurodegenerative Erkrankung des höheren Lebensalters (Bickel et al., 1997) und ist für ca. 60 % der Demenzen verantwortlich.

Erstmals wurde das Krankheitsbild 1906 vom Nervenarzt Alois Alzheimer klinisch und histopathologisch beschrieben.

### **1.1.1 Ätiopathogenese**

Bei der DAT ist von einer multifaktoriellen Genese mit genetischer Komponente auszugehen. Das Risiko, an einer DAT zu erkranken, beträgt bei der Normalbevölkerung bis zum 90. Lebensjahr im Allgemeinen 5-12 %, jedoch ca. 25 %, wenn bereits ein Verwandter ersten Grades an DAT erkrankt ist, so dass eine genetische Komponente der Erkrankung anzunehmen ist.

In den letzten Jahren konnten verschiedene genetische Veränderungen nachgewiesen werden, und zwar auf dem Chromosom 1 (Presenilin 1), Chromosom 2 (Presenilin 2), Chromosom 21 (Amyloid-Precursor-Protein) und Chromosom 19 (Apolipoprotein E, das bei Menschen in drei Allelen E2, E3, E4 auftritt).

Eine Übersichtsarbeit über neueste Erkenntnisse der Ätiopathogenese der DAT wurde 2008 von Wang et al. veröffentlicht.

Die neuropathologischen Veränderungen wurden erstmals 1907 von Alois Alzheimer beschrieben; sie sind durch die Trias Nervenzellverlust vorwiegend kortikaler Neurone, extrazellulären Amyloid-Ablagerungen vom Typ A $\beta$  und intrazelluläre Neurofibrillenbündel gekennzeichnet. Die genetischen Veränderungen führen allesamt zu einer vermehrten zerebralen Amyloidablagerung, hierbei spielt vor allem das Apolipoprotein-E4-Gen eine entscheidende Rolle (Förstl et al., 1994).

Neben den beschriebenen neuropathologischen Veränderungen sind verschiedene

Neurotransmittersysteme (cholinerges, dopaminerges, serotonerges, glutamaterges System) verändert. Da hier vor allem das cholinerge System betroffen zu sein scheint, liegt im Anfangsstadium der Erkrankung ein Mangel an Acetylcholin vor, der durch die Gabe von Acetylcholinesteraseinhibitoren therapeutisch zumindest temporär behoben werden kann.

Die DAT zählte lange Zeit zu den neurodegenerativen Erkrankungen mit diffuser Atrophie vor allem kortikaler Regionen. In den letzten Jahren aber zeigten neuropathologische Studien, dass bei der Alzheimer-Demenz bestimmte Hirnareale und -regionen, vor allem auch nicht-kortikaler Regionen, in besonderem Maße betroffen sind (Arendt et al., 1999).

Whitehouse et al. fanden in ihrer Studie 1982 einen nicht-kortikalen Kernbereich, von dem die Atrophie auszugehen scheint – den Nucleus basalis Meynert, der, im basalen Vorderhirn gelegen, schon in einer frühen Phase der Erkrankung degeneriert ist. Dieser Kern ist Hauptquelle der cholinergen Innervation und stützt somit die These des cholinergen Defizits bei der DAT.

In jüngerer Vergangenheit sind durch moderne Untersuchungsmethoden wie die MR-Spektroskopie weitere Neurometaboliten wie N-Acetylaspartat, Myo-Inositol und Kreatinin in den Fokus geraten, deren Bedeutung in der Genese neurodegenerativer Prozesse bisher nicht gänzlich geklärt ist (Soher et al., 2005).

Eine weitere entscheidende Studie wurde von den Neuropathologen Braack und Braack 1991 veröffentlicht. Sie bekräftigte die "hippokampale These", indem sie die Veränderungen des medialen Temporallappens und seiner Substrukturen (Hippocampus, Amygdala, entorhinaler Kortex) als Prädilektionsstellen neurodegenerativer Veränderungen bei der DAT aufzeigte. Diese Studie skizzierte stadienhaft-topographisch das Fortschreiten der Erkrankung mit einem fokalen Ursprung im Bereich des transentorhinalen Kortex des medialen Temporallappens und einem im Endstadium diffusen Befall des Neokortexes, der mit dem Vollbild der dementiellen Symptomatik einhergeht.

### **1.1.2 Symptomatik und Prognose**

Die dementielle Entwicklung ist charakterisiert durch einen schleichenden Beginn; erste Symptome sind häufig zunehmende mnestiche Störungen und eine verminderte Leistungsfähigkeit; vor allem die Speicherung neuer Informationen ist initial betroffen, während ältere Erinnerungen noch reproduziert werden können (Kurz et al., 1999). Mit der Zeit treten Gedächtnisstörungen und Störungen der höheren geistigen Funktionen in den Vordergrund. Diese Symptome werden von den Betroffenen häufig selbst wahrgenommen und führen nicht selten zu einer depressiven Begleitsymptomatik. Im Verlauf der Erkrankung werden Sprach-, Denk- und Urteilsvermögen beeinträchtigt, es kommt zu einem progredienten Verlust der Fähigkeit zur Verarbeitung visueller und räumlicher Informationen und des praktischen Handelns (Kurz et al, 1999). Das Fortschreiten der Erkrankung führt zur vollkommenen Abhängigkeit der Erkrankten von Pflegepersonen.

Neben den kognitiven Veränderungen kommt es im Verlauf der Erkrankung zu einer Veränderung der Primärpersönlichkeit, die häufig durch Ruhelosigkeit, aggressives Verhalten, Wahnbildungen und Sinnestäuschungen gekennzeichnet ist.

Die deutlich eingeschränkte Lebenserwartung hängt mit den körperlichen Auswirkungen der Erkrankung zusammen; körperliche Symptome eines progredienten dementiellen Verlaufes sind erhöhte Infektanfälligkeit, Harn- und Stuhlinkontinenz, Schluckstörungen und epileptische Anfälle (Kurz et al., 1999). Die meisten Patienten werden im Verlauf bettlägerig, die häufigste Todesursache der DAT ist eine Bronchopneumonie (Burns et al., 1990).

Die durchschnittliche Lebenserwartung ist für Menschen mit DAT deutlich eingeschränkt; nach Erstdiagnose beträgt die mittlere Überlebenszeit fünf bis sechs Jahre (Bracco et al., 1994).

### **1.1.3 Diagnose und Therapie**

Zur Diagnose einer Demenz vom Alzheimer-Typ müssen die klinischen Kriterien aus dem psychopathologischen Querschnitt und dem zeitlichen Verlauf erfüllt werden. Die in- vivo-Diagnose einer DAT ist bis heute eine Ausschlussdiagnose.

Zusätzlich zur Eigen-, Fremd- und Familienanamnese werden psychometrische Tests wie die CERAD-Testbatterie und der MMSE-Test zur Verifizierung kognitiver Störungen eingesetzt.

Eine gründliche internistische und neurologische Diagnostik mit EKG, EEG und kranialer Doppleruntersuchung dient zum Ausschluss anderer Ursachen des dementiellen Syndroms.

Labordiagnostisch müssen das Blutbild, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Elektrolyte, Leberwerte, Nierenwerte, Glukose und die Schilddrüsenfunktion kontrolliert, spezielle Infektionskrankheiten wie HIV, Lues und Borellieninfektion ausgeschlossen und die Serumkonzentrationen von Vitamin B12, Homocystein und Folsäure bestimmt werden. Durch eine Liquorpunktion können in frühen Krankheitsstadien bereits erhöhte Tau-Spiegel (Schönknecht et al., 2003) und initial erhöhte, später erniedrigte  $\beta$ -Amyloid-Konzentrationen (Jensen et al. 1999) nachgewiesen werden.

Strukturelle bildgebende Verfahren wie das cCT oder cMRT dienen zum einen zum Ausschluss intrakranieller Raumforderungen und vaskulärer Prozesse, zum anderen können sie die für die DAT in einem fortgeschrittenen Stadium typischen Atrophiemuster nachweisen – mit bevorzugtem Befall der Temporallappen, Verschmälerung der Hippocampi und Erweiterung der äußeren Liquorräume.

Verschiedene Studien konnten durch MR-volumetrische Untersuchungen signifikante Volumenreduktionen vor allem von hippocampalen und parahippocampalen Regionen (Kesslak et al., 1991; Jack et al., 1997; Pantel et al., 1997, 1998) nachweisen, aber auch von Frontal-, Parietal- und Temporallappen (Pantel et al., 1997, 1998).

PET und SPECT sind funktionell bildgebende Verfahren, die bei der DAT eine Minderung der zerebralen Durchblutung (Stoppe et al., 1995; Jagust et al., 2001) und einen reduzierten Glukoseumsatz (Minoshima et al., 1997; Herholz et al., 2002) im

temporo-parietalen und parietalen Cortex nachweisen und als Untersuchungsverfahren optional durchgeführt werden können.

In den letzten Jahren werden vermehrt die in-vivo-<sup>1</sup>H-MR-Spektroskopie als nicht-invasives Diagnoseverfahren zur Diagnostik und Forschungszwecken hinzugezogen. Mit diesem Verfahren können durch Messung neuronaler Marker Rückschlüsse auf die Integrität oder den Untergang von Neuronen in bestimmten Hirnregionen gezogen werden.

Dieses Verfahren kann im Anschluss an eine MR-Bildgebung mit einem zeitlichen Mehraufwand von 20-30 Minuten durchgeführt werden (Moats und Shonk, 1995).

Klassifikationssysteme für die Diagnose enthalten die NINCDS (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke) und die ARDRA (Alzheimer's Disease and related Disorders Association). Mit diesen Klassifikationen lässt sich eine Spezifität von über 88 % und eine Sensitivität von 90 % für die Diagnosestellung erreichen.

Der endgültige Beweis einer Demenz vom Alzheimer-Typ kann bis heute erst post mortem durch eine neuropathologische Untersuchung mit dem Nachweis der typischen histopathologischen Veränderungen erbracht werden (McKhan et al., 1985).

Die Therapie der DAT setzt sich – wie bei allen psychiatrischen Erkrankungen – aus den drei Säulen Pharmakotherapie, Psychotherapie und Soziotherapie zusammen.

Sowohl die kognitiven als auch die nicht-kognitiven Symptome können medikamentös behandelt werden. Antidementiva können die Progression der Erkrankung jedoch nicht aufhalten, sondern nur verzögern.

Die zur Zeit am häufigsten eingesetzten Wirkstoffe sind cholinerg wirksame und glutamatmodulierende Substanzen sowie Nootropika.

Cholinergika wie das Donepezil, Galantamin und Rivastigmin führen über eine Inhibierung der Acetylcholinesterase zu einem Anstieg der AcetylcholinKonzentration im synaptischen Spalt. Die Wirksamkeit ist vor allem im Frühstadium der DAT belegt und verzögert die Progression der Erkrankung um bis zu 18 Monate (Torfs et al, 2000). Die Therapie mit Cholinergika sollte daher möglichst frühzeitig erfolgen.

Glutamatmodulatoren wie Memantine besitzen eine neuroprotektive Wirkung, indem sie die Amyloid-Plaques-Bildung hemmen. Sie besitzen vor allem in mittleren bis späten Stadien der Erkrankung eine Wirksamkeit. Bei Schwerkranken und Pflegebedürftigen

konnte eine Verbesserung der Alltagsbewältigung und der Pflegebedürftigen durch den Einsatz von Glutamatmodulatoren nachgewiesen werden (Winblad und Poritis, 1999; Reisberg et al., 2003). Diese beiden Substanzklassen werden vor allem zur Behandlung der kognitiven Symptome eingesetzt.

Nootropika sind Substanzen mit hoher Heterogenität; zu dieser Klasse zählen Ginkgo-Präparate, Dihydroergotoxin und Piracetam. Der Wirkungsmechanismus ist selten bekannt, einzelne Studien erbrachten einen Wirksamkeitsnachweis für einzelne Substanzen (Frölich et al., 2000).

Neuere Substanzen, die zumeist noch in Studien erprobt werden, haben zum Ziel, den zerebralen Pathomechanismus zu unterbrechen und zum Beispiel die Plaquebildung zu verhindern (Jakob-Roetne et al., 2009).

Die Pharmakotherapie nicht-kognitiver Symptome wird häufig vernachlässigt und unterschätzt. Bei häufig im Rahmen der Erkrankung auftretenden depressiven Symptomen, bei Unruhe sowie aggressivem Verhalten kann durch eine konsequente Pharmakotherapie eine deutliche Besserung des Allgemeinempfindens erreicht werden. Mit niedrig- bis mittelpotent wirkenden Neuroleptika – wie Melperon, Pipamperon und Risperidon – können Unruhe und Aggressivität mit Antidepressiva zum Beispiel Citalopram, Mianserin und Paroxetin, depressive Symptome erfolgreich behandelt werden.

Als psychotherapeutische Verfahren für Patienten mit DAT werden kognitives Training, Musik- und Gestaltungstherapie eingesetzt.

Milieugestaltung und Angehörigenttraining stellen des Weiteren eine wichtige Säule der Therapie der DAT dar.

Der Großteil der an Demenz vom Alzheimer-Typ Erkrankten wird jedoch bis heute nicht von Psychiatern oder Neurologen medizinisch betreut. Vor allem in ländlichen Regionen und bei Heimbewohnern besteht eine gerontopsychiatrische Unterversorgung, die dazu führt, dass die zur Verfügung stehenden Therapien nicht wahrgenommen werden (Wolter-Henseler, 2000; Kanowski, 2002).

#### **1.1.4 Differentialdiagnosen**

Weil die DAT in vivo nicht mit letzter Sicherheit bewiesen werden kann, müssen zur Diagnosestellung andere Ursachen eines dementiellen Syndroms ausgeschlossen werden.

Sofern das Gehirn nicht endgültig geschädigt ist, ist der Zustand reversibel, andernfalls kann durch eine adäquate Therapie eine Progredienz verhindert werden.

Auszuschließen sind dementielle Symptome aufgrund endokrinologischer (Hypothyreose), metabolischer (Vitamin B12-Mangel) und infektiologischer (HIV, Lues) Erkrankungen sowie Demenzen vaskulärer Genese (Morbus Binswanger) und Demenzen im Rahmen eines Frontalhirnsyndroms (Morbus Pick), einer Systematrophie (Chorea Huntington, Morbus Parkinson) oder eines Normaldruckhydrocephalus.

Ein häufiges sogenanntes pseudodementielles Syndrom stellt die Altersdepression dar.

Weil zu Beginn der DAT ein depressives Zustandsbild als Begleiterscheinung oft vorliegt, ist die Depression die häufigste und schwierigste Differentialdiagnose.

Wichtig ist die Unterscheidung zwischen Patienten mit einer manifesten Demenz vom Alzheimer-Typ und Personen mit einer leichten kognitiven Beeinträchtigung. Denn nur bei einem Teil dieses Patientenkollektivs entsteht im weiteren Verlauf eine dementielle Entwicklung, während eine antidementielle Pharmakotherapie, wie bereits oben erwähnt, vor allem in den frühen Stadien wirksam ist.

## 1.2 Mild Cognitive Impairment (MCI)

Weil der DAT eine über Jahre verlaufende prodromale Phase vorausgeht, ist es von immenser Bedeutung, diagnostische Marker zu definieren, bei deren Vorliegen das Risiko für die Entwicklung einer DAT signifikant erhöht ist.

“Menschen mit einer leichten kognitiven Störung haben ein erhöhtes Risiko, an einer Demenz vom Alzheimer-Typ zu erkranken” (Busse et al., 2004).

Der Begriff der “leichten kognitiven Beeinträchtigung” (LKB oder MCI= Mild Cognitive Impairment) beschreibt ein Patientenkollektiv, dessen kognitive Leistungen in standardisierten Testungen von der Norm der entsprechenden Altersgruppe abweichen, die Defizite aber nicht mit der Diagnose einer DAT vereinbar sind (Feldman et al, 2004).

Dies scheint auf den ersten Blick eine eindeutige Differenzierung zur DAT und auch zum physiologischen Prozess des Alterns zu sein. Doch eine Präzisierung der Definition führt bei genauem Betrachten zu methodischen und inhaltlichen Schwierigkeiten. Es stellen sich beispielsweise folgende Fragen: Welche kognitiven Defizite entstehen beim physiologischen Altern? Werden in einer Stichprobe zur Erfassung der kognitiven Leistungsfähigkeit nicht auch Menschen mit MCI eingeschlossen, so dass die Leistung der Normalpopulation durch die Defizite der Menschen mit MCI gemindert wird?

Diese zweite Hypothese konnten Sliwinski et al. 1996 in einer Studie belegen, in der sie zeigten, dass die Varianz der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Einschluss von Personen mit MCI zunehme und das Leistungsniveau unterschätzt werde. Daraus lässt sich schließen, dass durch dieses Phänomen die Sensitivität eines Messverfahrens zur frühen Erfassung einer beginnenden dementiellen Entwicklung abnimmt.

Das physiologische Altern muss unter klinischen und statistischen Aspekten betrachtet werden.

Pathologische Prozesse sind aus klinischer Sicht grundsätzlich auszuschließen. Das bereitet allerdings Schwierigkeiten, da zerebrale Atrophien auch beim physiologischen Altern zu beobachten sind, die den Veränderungen bei einer DAT ähneln.

Einige Wissenschaftler behaupteten daraufhin, dass sich der physiologische Alterungsprozess von der DAT nur quantitativ unterscheidet, bei Erreichen eines

gewissen Alters die Prävalenz der DAT folglich bei fast 100 % liege (Gertz et al., 1997; Bickel et al., 1997).

Diese Hypothesen konnten durch Studien widerlegt werden, die nachwiesen, dass die Prävalenz der DAT im Verhältnis zum Alter nicht linear, sondern ab einem gewissen Alter asymptotisch (Hofmann et al., 1991; Wernicke et al., 1995) verläuft, die Inzidenz gar sinkt (Johansson et al., 1995) oder in der Altersgruppe der 90 -100-jährigen konstant bleibt (Bickel et al., 1995).

Aufgrund dieser Schwierigkeit existieren mehrere Konzepte, die zum Verständnis des Krankheitsbildes „Mild Cognitive Impairment“ beitragen sollen. Sie sollen den Begriff der „Mild Cognitive Impairment“ präzise definieren, um Populationen bilden zu können, an deren Verlauf wissenschaftliche Aussagen hinsichtlich der Gefahr einer dementiellen Entwicklung oder des Fortschreitens kognitiver Defizite getroffen werden können. Diese Konzepte werden als Subtypen der MCI eingeordnet. Da ihnen unterschiedliche Diagnosekriterien und Messinstrumente zugrunde liegen, variieren die Inzidenzen, Prävalenzen und die prognostischen Validitäten für eine dementielle Entwicklung (Busse et al., 2004).

Der MCI nach Petersen liegen folgende Diagnosekriterien zugrunde (Petersen et al., 1995):

- eigen- oder fremdanamnestisch berichtetes Empfinden kognitiven Nachlassens
- keine Einschränkung der Alltagsbewältigung
- normale globale kognitive Funktion
- objektiv messbare Beeinträchtigung in einem der kognitiven Teilbereiche mit einer Standardabweichung größer als 1,5 von der Altersnorm
- CDR (Clinical Dementia rate) = 0,5
- Ausschluss einer Demenz

Diese Kriterien wurden zweimalig modifiziert (Petersen et al., 1999; 2001) und schließen nun folgende Symptome ein:

- kognitive Beeinträchtigung, bevorzugt fremdanamnestisch berichtet
- normale Alltagsaktivitäten
- normale generelle kognitive Leistungsfähigkeit

- objektiv messbare kognitive Defizite
- keine Demenz

2003 wurde die Diagnose der MCI während eines Konsensus Symposiums in Schweden durch ein Expertengremium wie folgt charakterisiert (Winblad et al., 2004):

- die Person ist von ihren kognitiven Fähigkeiten im Vergleich zu gesunden älteren Menschen defizitärer, erfüllt aber nicht die Kriterien einer Demenzerkrankung
- in neuropsychologischen Untersuchungen kann dieses kognitive Defizit objektiviert werden oder wird eigen- oder fremdanamnestisch berichtet
- die Alltagsaktivität ist nicht oder nur minimal beeinflusst

Den ersten Klassifikationsversuch einer kognitiven Störung des Alters lieferte 1964 Kral mit dem Konzept der "benign senescent forgetfulness". Demnach sei das klinische Bild durch bruchstückhafte Erinnerungen an ein Ereignis mit verzerrter zeitlicher und örtlicher Orientierung, aber vollständiger Erinnerung des Ereignisses gekennzeichnet. Die Defizite würden von den betroffenen Personen wahrgenommen, die Symptomatik bleibe stabil und sei nicht mit einem erhöhten Risiko für eine dementielle Entwicklung verbunden.

In den letzten Jahren wurden vier weitere bedeutende und gut operationalisierte Konzepte entwickelt: AACD (Age-associated Cognitive Decline), AAMI (Age-associated Memory Impairment), ACMI (Age-consisting Memory Impairment) und LLF (Late-life Forgetfulness).

Diese Subtypen, ihre diagnostischen Kriterien und Messverfahren werden im Folgenden kurz erläutert.

### ***Age-associated Cognitive Decline (AACD)***

Levy et al. haben 1994 mit dem Konzept der AACD das wohl relevanteste Konzept zur Kategorisierung von Personen mit einer leichten kognitiven Beeinträchtigung entwickelt. Das Konzept orientiert sich an den diagnostischen Kriterien der "leichten kognitiven Störung" des ICD-10 und berücksichtigt nicht nur das sekundäre Gedächtnis, sondern auch andere kognitive Bereiche (Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Konzentration, Sprache, visuell-räumliches Vorstellungsvermögen, abstraktes Denken).

Voraussetzungen für die Diagnose einer AACD ist das eigen- oder fremdanamnestische Empfinden nachlassender intellektueller Fähigkeiten, die mindestens seit sechs Monaten bestehen, schleichend begonnen haben und progredient verlaufen.

In psychometrischen Testverfahren muss die kognitive Leistung in einem der fünf Teilbereiche um mindestens eine Standardabweichung unterhalb des altersentsprechenden Normwertes liegen.

Neurologisch-psychiatrische und internistische Erkrankungen als Ursachen dieser kognitiven Defizite müssen ausgeschlossen werden.

Mehrere Studien befassten sich mit der Prävalenz der AACD innerhalb der Population der älteren Bevölkerung. Die Studien zeigten, dass die Prävalenz der AACD bei ca. 25 % liege (Schröder et Pantel, 1998; Hanninen et al., 1996).

Im Hinblick auf das Risiko für die Entwicklung einer Demenz zeigten Studien, dass eine jährliche Rate von 10-15 % der AACD-Patienten eine Demenz entwickelten (Petersen et al., 2001; Ritchie et al., 2001).

Patienten mit der Diagnose einer AACD besitzen somit ein im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer DAT, jedoch können die kognitiven Defizite im Zeitverlauf persistieren und fluktuieren, teilweise sogar wieder verschwinden. Depressive Symptome und Persönlichkeitsmerkmale können die Ausmaße der Symptomatik stark beeinflussen (Pantel, 2006).

### ***Age-associated Memory Impairment (AAMI)***

Dieses Konzept wurde von einer Arbeitsgruppe des National Institute of Mental Health 1986 entwickelt. Mit ihm sollten aus einer gesunden älteren Population Personen mit leichten Gedächtnisdefiziten erfasst werden (Crook et al., 1986).

Nachdem die ersten Kriterien nochmals leicht revidiert wurden, waren folgende Parameter Bedingung für die Diagnose der AAMI: Alter über 50 Jahre; subjektives Empfinden nachlassender kognitiver Fähigkeiten in der Alltagsbewältigung; verminderte Testleistung (Differenz von mehr als einer Standardabweichung gemessen an den Normwerten junger Erwachsener in Tests zum sekundären Gedächtnis bei einem IQ von mindestens 95).

Klinische Studien offenbarten jedoch als Nachteil dieses Konzeptes, dass infolge des vorausgesetzten hohen IQ-Werts mehr als 37 % der Bevölkerung die Kriterien nicht

erfüllen konnten. Außerdem orientierten sich die Normwerte an den Leistungen junger Erwachsener (Blackford et al., 1989). Diese Kritik führte zur Modifizierung dieses Systems durch zwei weitere Konzepte.

### ***Age-consisting Memory Impairment (ACMI)***

Dieses Konzept unterscheidet sich von den Kriterien der AACD nur in den testpsychometrischen Resultaten, die nicht mehr mit den Werten junger Erwachsener, sondern mit denen einer altersentsprechenden Population verglichen werden. In 75 % der testpsychometrischen Bereiche sollte die Leistung innerhalb einer Standardabweichung zur derjenigen der altersgemäßen Population liegen. Somit entsprechen die Konzepte sowohl der AAMI als auch der ACMI eher einem physiologischen kognitiven Altern (Blackford et al., 1989).

### ***Late-life Forgetfulness (LLF)***

Die Kriterien zur Diagnose einer LLF entsprechen weitgehend denen einer AAMI; allerdings sollen die Testleistungen in 50 % der psychometrischen Teilbereiche zwischen einer und zwei Standardabweichungen unterhalb des Mittelwertes der Altersnorm liegen (Blackford et al., 1989).

## **1.2.1 ICD-10 und DSM-IV**

Das Problem, der leichten kognitiven Beeinträchtigung im Alter eine Nosologie zuzuschreiben, zeigt sich auch in den beiden in Psychiatrien eingesetzten Diagnosesystemen ICD-10 (WHO 1991, 1994) und DSM-IV (Saß et al. 1996). In beiden Systemen finden sich Kodierungsmöglichkeiten zur Beschreibung leichter Defizite kognitiver Leistungsfähigkeit.

Das ICD-10 enthält die Diagnose F06.7 "leichte kognitive Störung", die explizit nicht altersbedingt ist. Vielmehr liegt eine Störung zugrunde, die vor, während oder nach einer Vielzahl zerebraler und systemischer Infektionen und körperlicher Erkrankungen auftreten kann. Sie muss während eines Zeitraums von zwei Wochen zumeist vorgelegen haben und ist entweder eigen- oder fremdanamnestisch überliefert worden.

Die Diagnose darf nur in Verbindung mit einer näher bezeichneten körperlichen Erkrankung kodiert werden.

“Die Hauptmerkmale sind Klagen über Gedächtnisstörungen, Vergesslichkeit, Lernschwierigkeiten und eine verminderte Fähigkeit, sich längere Zeit auf eine Aufgabe zu konzentrieren. Das Erlernen eines neuen Stoffes wird subjektiv für schwierig gehalten, auch wenn ein Test objektiv Normalwerte zeigt.”

Kognitive Defizite bestehen in einem der fünf Gebiete: Gedächtnis oder Lernen von neuem Material, Aufmerksamkeit oder Konzentration, Denken, Sprache und visuell-räumliche Funktion. In neuropsychologischen Tests oder quantifizierten kognitiven Untersuchungen müssen die Beschwerden verifiziert werden.

Keines dieser Symptome darf den Patienten in seiner Alltagskompetenz so beeinträchtigen, dass die Diagnose einer Demenz, eines organisch amnestischen Syndroms oder ein Delir vorliegt.

Die leichte kognitive Beeinträchtigung kann hier kodiert werden, auch wenn der Nachweis einer zerebralen Verursachung der Funktionsstörung nicht erbracht werden kann.

Das Kapitel “Symptome, Zeichen und abnorme klinische Laborbefunde, nicht andernorts klassifiziert” des ICD-10 enthält auch die Kategorie R41.8 “altersbedingter kognitiver Abbau”, die zur Beschreibung eines nicht als Krankheit zu wertenden Zustandes dienen kann.

Das DSM-IV und das ICD-10 sind aufeinander abgestimmt entwickelt worden, so dass die diagnostischen Unterteilungen ähnlich sind. Die “leichte kognitive Störung” des ICD-10 F06.7 entspricht im DSM-IV der Diagnose “Nicht näher bezeichnete kognitive Störung” 294.6: “Diese Kategorie ist den Störungen vorbehalten, die durch kognitive Funktionsbeeinträchtigungen charakterisiert sind, von denen angenommen wird, dass sie auf die direkte körperliche Wirkung eines Krankheitsfaktors zurückgehen, die jedoch nicht die spezifischen Kriterien für eine der in diesem Kapitel aufgeführten spezifischen Delire, Demenzen oder Amnestischen Störungen erfüllen (...)”.

Im Anhang B, der die Forschungskriterien des DSM IV enthält, wird die “leichte neurokognitive Störung”, die mit der oben beschriebenen Diagnose “Nicht näher

bezeichnete kognitive Störung“ 294.6 kodiert werden müsste, genauer definiert: “Das Hauptmerkmal ist die Entwicklung einer Beeinträchtigung der neurokognitiven Leistungen, die auf einen medizinischen Krankheitsfaktor zurückzuführen ist. Definitionsgemäß ist das Ausmaß der kognitiven Beeinträchtigung und die Auswirkung auf die Alltagsfunktionen gering (...). Betroffene zeigen ein Erstauftreten von Defiziten in mindestens zwei Bereichen der kognitiven Leistungen.

Diese können sein: Störungen des Gedächtnisses (...), Störungen der Exekutivfunktionen (Planen und Schlussfolgern), der Aufmerksamkeit oder Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung (...), der perzeptiven motorischen Fähigkeiten (...) oder der Sprache (...). Die Beschreibung einer kognitiven Beeinträchtigung muss durch die Ergebnisse neuropsychologischer Tests oder klinischer, standardisierter, kognitiver Messverfahren bestätigt werden. Darüber hinaus verursachen die kognitiven Defizite deutliches Leiden und greifen in soziale, berufliche oder andere wichtige Funktionsbereiche ein und stellen einen Abfall gegenüber dem bisherigen Leistungsniveau dar. Das kognitive Störungsbild erfüllt nicht die Kriterien für ein Delir, eine Demenz oder eine amnestische Störung und kann nicht durch eine andere psychische Störung (...) besser erklärt werden.”

Diese “leichte neurokognitive Störung“ kann ein Prodrom einer dementiellen Entwicklung, aber auch eine Folge anderer internistischer oder neurologisch-psychiatrischer Erkrankungen sein.

Unter dem Kapitel der anderen klinisch relevanten Probleme ohne Krankheitswert finden sich zum anderen folgende Kriterien für den “Altersbedingten kognitiven Abbau“ 780.9:

“Diese Kategorie kann verwendet werden, wenn im Vordergrund der klinischen Aufmerksamkeit ein objektivierbarer kognitiver Abbau steht, der innerhalb der normalen, altersentsprechenden Grenzen der betroffenen Person liegt. Menschen mit diesem Problem berichten meist über Probleme, Namen oder Verabredungen zu behalten, oder können Schwierigkeiten beim Lösen komplexer Probleme haben. Diese Kategorie sollte nur dann erwogen werden, wenn ausgeschlossen wurde, dass die kognitive Beeinträchtigung nicht einer spezifischen psychischen oder neurologischen Störung zugeschrieben werden kann.”

Diese Kategorie entspricht der Kategorie R41.8 altersbedingter kognitiver Abbau des ICD-10.

### **1.2.2 Prävalenz der MCI und deren Subtypen**

Angesichts unterschiedlicher Diagnosekriterien erscheint es logisch, dass die Prävalenzen der einzelnen Diagnosen variieren.

Mehrere Studien befassten sich mit dem Vorkommen der MCI in einer älteren Population, die Prävalenz betrug 4-5 % (Lopez et al., 2003; Fisk et al., 2003; Ganguli et al., 2004).

Für das Konzept der AACD beliefen sich die Prävalenzen in mehreren Studien bei ca. 25 % einer älteren Population (Schröder et al., 1998; Unverzagt et al., 2001), eine jährliche Rate von 10-15 % dieser Population entwickelt eine Demenz (Unverzagt et al., 2001; Ritchie et al., 2001; Petersen et al., 2001).

Prävalenzraten für AAMI betragen 13,5 %, für ACMI 6,5 % und für die LLF 1,5 % (Kratz et al., 1998).

### **1.2.3 Diagnostik bei MCI und deren Subtypen**

Allen Konzepten ist gemein, dass zur Diagnose einer kognitiven Beeinträchtigung eine organische Genese ausgeschlossen werden muss; eine gründliche neurologisch-psychiatrische und internistische Untersuchung ist daher obligat.

Wenn angenommen wird, dass der DAT eine Latenz von bis zu zehn Jahren mit schon bestehenden kognitiven Defiziten vorausgegangen ist (Corada et al., 1995; Masur et al., 1994), dann können zur Diagnose einer leichten kognitiven Beeinträchtigung dieselben diagnostischen Messverfahren wie bei einer dementiellen Entwicklung eingesetzt werden. Daher wird das Drei-Säulen-System der Demenzdiagnostik, bestehend aus Biomarker, Psychometrie und Bildgebung, auch zur Diagnostik prädementieller Stadien angewandt.

Von der Hypothese ausgehend, dass der Übergang einer leichten kognitiven Beeinträchtigung zur DAT fließend verläuft, müssen bei der neuropsychologischen Untersuchung nur die Grenzwerte verschoben werden.

Wie bereits dargelegt, sind vor allem folgende kognitive Teilbereiche in den Testverfahren zu berücksichtigen: räumliches und verbales Gedächtnis, Wortflüssigkeit, kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit und geteilte Aufmerksamkeit (Ritchie et al., 1996; Small et al., 1995; Hänninen et al., 1995; Masur et al., 1994; Monsch et al., 1992).

In der ersten Fassung des Konzeptes der AAMI nach Crook wurden zur neuropsychologischen Diagnostik die Testverfahren BVRT, WMS-LG und WMS-Walt und für die Testung des Wortschatzes der HAWIE/WAIS empfohlen.

In der modifizierten Fassung nach Blackford und Rue wurden 15 Testverfahren erwähnt, von denen mindestens vier bei der Diagnostik eingesetzt werden sollten.

Diese Verfahren lassen sich auch zur Diagnose der ACMI und LLF verwenden.

Levy hingegen machte keine Vorschläge, welche neuropsychologischen Testverfahren zur Beurteilung einer AACD angewendet werden sollten.

Neben den neuropsychologischen Untersuchungen dienen auch neuroradiologische Verfahren der Diagnostik kognitiver Defizite.

Eine französische Forschergruppe konnte beispielsweise anhand einer T1-gewichteten dreidimensionalen MR-Volumetrie des Hippocampus Patienten mit MCI von gesunden Probanden und DAT-Patienten unterscheiden (Colliot et al, 2008).

Wie bei der DAT sollen mit bildgebenden Verfahren vor allem andere Ursachen der Beeinträchtigung ausgeschlossen werden. Mehrere Studien versuchten daher bildgebende Verfahren bestimmter Hirnregionen mit kognitiven Defiziten in Einklang zu bringen.

O'Brien et al. kamen 1997 zu dem Ergebnis, dass eine Korrelation zwischen Hippokampusatrophie und kognitiven Defiziten bestehe; ähnliche Ergebnisse lieferten weitere Studien, ohne allerdings jeweils signifikanten Änderungen nachzuweisen (Golomb et al., 1993; Soininen et al., 1994; Parnetti et al., 1996).

Bei Personen mit einer leichten kognitiven Beeinträchtigung wurde in den letzten Jahren immer häufiger die Magnetresonanztomographie als diagnostisches Hilfsmittel zu wissenschaftlichen Zwecken eingesetzt. In Studien konnten MCI-Patienten von DAT-Patienten und gesunden Probanden durch Messung verschiedener Neurometaboliten, wie N-Acetylaspartat und Myo-Inositol differenziert werden (Garcia-Santos et al., 2008). Ferner wurde 2009 ein Leitfaden zur Diagnostik der MCI vom Deutschen Demenz Kompetenz-Netzwerk (DCN) veröffentlicht (Kornhuber et al, 2009).

## 1.3 Magnetresonanzspektroskopie

Die Magnetresonanzspektroskopie (MRS) ist eine nicht-invasive Untersuchungsmethode zur Identifizierung und Quantifizierung chemischer Substanzen. Die folgenden Ausführungen zu den Grundlagen der Magnetresonanzspektroskopie orientieren sich an der medizinischen Dissertationsschrift von Anna du Mesnil de Rochemont (Mesnil de Rochemont, 2004). Demnach ist die Magnetresonanzspektroskopie während der vergangenen fünf Jahrzehnte in der analytischen Chemie und Biochemie zu einem Standardverfahren avanciert, mit dem Moleküle identifiziert sowie deren intra- und intermolekulare Wechselwirkungen untersucht werden können. Mit der Entwicklung klinischer MR-Tomographen steht die MR-Spektroskopie seit den 1980er Jahren auch für die medizinische Forschung und Patientendiagnostik zur Verfügung. Sie ergänzt die MR-Bildgebung, indem sie Rückschlüsse auf pathobiochemische Prozesse in Zellverbänden erlaubt. Das Signal des aus einem Proton bestehenden Wasserstoffatomkerns ist Grundlage der MR-tomographischen Bildgebung. Für MR-spektroskopische in-vivo-Untersuchungen wurde zunächst das Signal des Phosphorkerns ausgewertet ( $^{31}\text{P}$ -MRS). In den 1990er Jahren gelang es, auch vom Wasserstoffkern aussagekräftige in-vivo-Spektren zu erhalten ( $^1\text{H}$ -MRS). Der Vorteil der  $^1\text{H}$ -MRS gegenüber der  $^{31}\text{P}$ -MRS ist die größere Empfindlichkeit, so dass kleinere Volumina in vergleichsweise kurzer Zeit untersucht werden können. Die  $^1\text{H}$ -MRS ermöglicht die Identifizierung und Quantifizierung zahlreicher Substanzen im Hirnparenchym des Menschen. In der Neuroradiologie findet sie bisher vor allem in der Diagnose und Differenzialdiagnose von Hirntumoren, aber auch bei anderen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen Anwendung.

### 1.3.1 Historischer Überblick

Das Phänomen der kernmagnetischen Resonanz wurde 1946 in den jeweils eigenständigen Studien von Edward Purcell und Felix Bloch beschrieben (Bloch et al. 1946, Purcell et al., 1946). Mit Entdeckung der "chemischen Verschiebung" wurde es 1950 möglich, Rückschlüsse auf die molekulare Umgebung bestimmter Atome zu

ziehen (Proctor et Yu, 1959).

Ende der 1960er Jahre kam erstmals die Fourier-Transformation zur Anwendung, welche die mathematische Umwandlung eines aus verschiedenen Frequenzkomponenten bestehenden MR-Signals in ein entsprechendes Frequenzspektrum ermöglichte.

Im Jahr 1972 wurden erstmals eine  $^{13}\text{C}$ -Spektroskopie an lebenden Zellen durchgeführt (Eakin et al., 1972). 1973 konnten  $^{31}\text{P}$ -spektroskopisch energiereiche Phosphorverbindungen nachgewiesen und der intrazelluläre pH-Wert mittels der chemischen Verschiebung des anorganischen Phosphates bestimmt werden (Moon et Richards, 1973). Im gleichen Jahr gelang es Lauterbur mit Hilfe des Wasserstoffkernsignals erste zweidimensionale Bilder inhomogener Objekte zu produzieren. Er überlagerte dem statischen Feld des Magneten in verschiedene Richtungen weitere Gradientenfelder (sich räumlich ändernde Magnetfelder) und erhielt so mehrere eindimensionale Profile eines Objekts. Aus diesen konnte er ein zweidimensionales Bild rekonstruieren (Lauterbur, 1973).

In der in vivo-MR-Spektroskopie vom Wasserstoffkern wurden zunächst nur die beiden größten Signale – Wasser und Fett – detektiert, bis Sequenzen entwickelt wurden, die diese weitgehend unterdrückten. 1983 wurde erstmals ein Protonenspektrum vom Gehirn einer Ratte aufgenommen, in dem eine Vielzahl von Molekülen identifiziert werden konnte (Behar et al., 1983).

Durch die Entwicklung von Magneten mit großer Feldstärke und ausreichender Feldhomogenität konnte sich die Protonenspektroskopie allmählich in der klinischen Forschung etablieren. Während in der analytischen Chemie hohe Magnetfeldstärken von 4-19 T verwendet werden können, stehen für die in vivo-Anwendung beim Menschen derzeit Geräte mit 0,5-7 T zur Verfügung. Für die klinische in vivo-MR-Spektroskopie werden gegenwärtig meist MR-Scanner mit einer Feldstärke von 1,5 T eingesetzt.

### **1.3.2 Physikalische Grundlagen**

Elementarteilchen wie Protonen und Neutronen besitzen einen auch als „Spin“ bezeichneten Eigendrehimpuls. In einem Atomkern mit in der Summe gerader Anzahl

von Protonen und Neutronen heben sich die Spinwirkungen auf. Bei ungerader Anzahl von Protonen und Neutronen entsteht ein resultierender Spin.

Der sich um seine eigene Achse drehende positiv geladene Kern erzeugt ein magnetisches Moment. Solange kein äußeres Magnetfeld auf die Atomkerne einwirkt, sind sie zufällig im Raum orientiert, es resultiert keine äußerlich messbare Magnetisierung. Werden sie jedoch einem äußeren Magnetfeld  $B_0$  ausgesetzt, kommt es zu einer Ausrichtung, die z. B. beim Proton aus quantenmechanischen Gründen entweder parallel oder antiparallel zum Magnetfeld ist. Die parallele Ausrichtung ist hierbei der energieärmere Zustand, der im thermischen Gleichgewicht geringfügig überwiegt. In diesem Fall ist die Vektorsumme der einzelnen magnetischen Momente ungleich 0, so dass sich eine äußerlich messbare Magnetisierung  $M$  ergibt. Diese Umorientierung ist mit der Ausstrahlung oder Absorption von Energie verbunden. Die Beziehung zwischen dieser Energie ( $\Delta E$ ) und der magnetischen Feldstärke wird durch die Larmor-Gleichung beschrieben:

$$\Delta E = h \nu_0 = \gamma B_0 / 2\pi$$

$h$  ist das Planck'sche Wirkungsquantum,  $\nu_0$  die Larmor-Frequenz,  $\gamma$  die vom Aufbau des betreffenden Kerns abhängige Proportionalitätskonstante,  $B_0$  das äußere Magnetfeld in Tesla (Lanfermann et al. 2002).

Nachdem das System durch einen Hochfrequenzpuls in der Larmorfrequenz angeregt worden ist, wechseln einige Kerne vom energieärmeren Zustand in den antiparallelen, energiereicheren Zustand. Hierdurch verkleinert sich der zum äußeren Magnetfeld parallele Summenvektor  $M$ . Gleichzeitig entsteht ein Resonanzphänomen, die einzelnen Kerne präzedieren für kurze Zeit nicht regellos, sondern in Phase. Der hieraus entstehende Summenvektor liegt quer zum Hauptmagnetfeld.

Nach Beendigung des Hochfrequenzpulses setzen sowohl in Längs- als auch in Querrichtung Relaxationsvorgänge ein, die durch die Zeitkonstanten  $T_1$  und  $T_2$  beschrieben werden.

$T_1$  oder longitudinale Relaxation ist die Zeitkonstante, welche die Rückkehr einzelner Kerne in die zu  $B_0$  parallele energieärmere Ausgangslage bezeichnet. –  $T_2$  oder

transversale Relaxationszeit bezeichnet den Verlust der Phase der einzelnen Präzessionsbewegungen, wodurch der Vektor quer zur Hauptmagnetisierung allmählich reduziert wird.

Bei der MR-Spektroskopie wird prinzipiell das folgende Experiment durchgeführt: Die in ein äußeres Magnetfeld  $B_0$  eingebrachten Kerne richten sich parallel oder antiparallel zum Magnetfeld aus. Über eine Hochfrequenzspule wird elektromagnetische Energie zugeführt.

Dann wird die Spule auf Empfang umgeschaltet und die von den Kernen wieder abgegebene Energie gemessen. Da die resultierende, in der Spule induzierte Spannung nur wenige Nanovolt groß ist, muss das Experiment mehrmals wiederholt sowie das empfangene Signal aufsummiert und verstärkt werden. Das Signal ist proportional zur Anzahl der untersuchten Kerne und zur Stärke des Magnetfeldes  $B_0$ .

Das empfangene Signal setzt sich aus einer Vielzahl von Einzelfrequenzen unterschiedlicher Amplituden zusammen. Eine mathematische Analyse des Zeitsignals in Bezug auf die in ihm enthaltenen Frequenzkomponenten erfolgt durch die Fourier-Transformation.

### ***Chemische Verschiebung***

Die Resonanzfrequenz des gleichen Isotops, hier speziell des Protons, ist in Abhängigkeit von der chemischen Umgebung des Atomkerns gering unterschiedlich. Sie wird von Wechselwirkungen des Kernspins mit der Elektronenhülle und mit benachbarten Kernen verursacht.

Elektronenströme erzeugen zusätzliche kleine magnetische Felder, die das  $B_0$ -Feld überlagern (Lanfermann et al. 2002).

Das resultierende effektive Feld, das lokale Magnetfeld  $B_i$  für jeden Atomkern  $i$  des untersuchten Moleküls, wird beschrieben durch folgende Gleichung:

$$B_i = B_0 (1 - \sigma_i),$$

hierbei ist  $\sigma_i$  eine dimensionslose Größe, die den abschirmenden Einfluss der Elektronenhülle für den Kern  $i$  beschreibt. Sie hat typischerweise eine Größenordnung von  $10^{-6}$  bis  $10^{-3}$  (Gadian et al., 1995).

Die modifizierte Larmorgleichung, nach der sich für jeden Atomkern in einer bestimmten chemischen Bindung eine spezifische Energiedifferenz ergibt, lautet:

$$E_i = h \nu_i = \gamma B_0(1 - \sigma_i) / 2\pi$$

Die Resonanzfrequenz eines Spins im Bezug zu einer Referenzfrequenz wird wie folgt angegeben:

$$\sigma_{i, \text{ref}} = (\nu_i - \nu_{\text{ref}}) / \nu_{\text{ref}} = (\sigma_{\text{ref}} - \sigma_i) / (1 - \sigma_{\text{ref}}) \approx (\sigma_{\text{ref}} - \sigma_i)$$

Die Unterschiede der Resonanzfrequenz werden als "Chemische Verschiebung" oder "chemical shift" bezeichnet (Lanfermann et al. 2002).

Die chemische Verschiebung wird in Millionstel (parts per million, ppm) im Verhältnis zu einer Referenzfrequenz, seltener in Hz angegeben. In der Protonenspektroskopie liegt der Nullpunkt der ppm-Skala beim Signal der Substanz Tetramethylsilan. Bei der graphischen Darstellung wird die ppm-Skala von rechts nach links aufgetragen. Aus der Fläche unter einem Signal kann also auf die Anzahl der Kerne, aus der chemischen Verschiebung auf die Art der chemischen Bindung geschlossen werden.

### ***Kopplungsphänomene***

Durch die molekularen Bindungen entstehen Wechselwirkungen zwischen benachbarten Kernen, an denen auch die umgebenden Elektronen beteiligt sind. Sie führen zu charakteristischen Kopplungsmustern innerhalb bestimmter Moleküle.

Die Kopplungskonstante J (Einheit: Hertz) ist molekulspezifisch und unabhängig von der Magnetfeldstärke. Hierfür werden die Begriffe spin-spin-coupling oder J-coupling verwendet.

Wenn die Differenz der chemischen Verschiebung der beiden Kopplungspartner in der Größenordnung oder kleiner als die Kopplungskonstante ist, ergeben sich hierdurch nach Fourier-Transformation typische Dublett- oder komplexe Muster. Dies ist z.B. bei Glutamat und Glutamin bei niedriger Feldstärke der Fall. Kerne, die keinen Unterschied in der chemischen Verschiebung zeigen (äquivalente Kerne) koppeln nicht miteinander (Gadian et al., 1995).

## ***Pulssequenzen***

Die Ablenkung der Kerne aus ihrem Gleichgewichtszustand im statischen Magnetfeld  $B_0$  erfolgt durch einen Hochfrequenz (HF)-Puls oder kurz "Puls", der von der HF-Spule erzeugt wird.

Er enthält eine Bandbreite verschiedener Frequenzen, die die Larmorfrequenzen des interessierenden Atomkerns und seiner molekularen Verbindungen einschließt.

Nach einer bestimmten Länge, die von der Intensität des Pulses abhängig ist, wird der Summenvektor der Magnetisierung um  $90^\circ$ , d.h. in die xy-Ebene gedreht.

Weitere Pulse können ein Echo ("spinecho") dieses Signals erzeugen, indem sie den Vektor in der Transversalebene noch einmal um  $180^\circ$  kippen.

Für bildgebende und spektroskopische Fragestellungen wurden Pulssequenzen entwickelt, die durch verschiedene Zeitkomponenten charakterisiert werden.

Diese Zeitkomponenten sind:

1.) TE oder Echozeit. Sie beschreibt die Zeitspanne zwischen der Aussendung des ersten HF-Pulses und der Detektion des MR-Signals.

2.) TR oder Repetitionszeit. Sie beschreibt den Abstand zwischen den Einzelmessungen.

TR sollte länger als T1 sein, damit vor Beginn des neuen Pulses ausreichend viele Kerne wieder relaxiert sind.

In der Protonenspektroskopie werden vor allem die "Point-Resolved Spectroscopy" (PRESS) und die STEAM-Sequenz (Stimulated Echo Acquisition Method) verwendet (Haase et al. 1986, Bottomley et al., 1987). Die PRESS-Sequenz ist eine Folge von  $90^\circ$ - und  $180^\circ$ -Pulsen.

Jeder der drei Pulse ist schichtselektiv, regt also Kerne in einer räumlichen Ebene an, das gemessene Signal ist ein Spin-echo-Signal aus einem durch die drei Ebenen definierten Volumen (Bottomley 1987).

Gelöste Substanzen in niedriger Konzentration können in vivo nur sichtbar gemacht werden, wenn das dominierende Wassersignal ausreichend unterdrückt wird. Dies kann durch eine frequenzselektive Anregung des Wassersignals vor der eigentlichen Messsequenz mit anschließender gradientenunterstützter Dephasierung erreicht

werden.

Nach der exakten Lokalisierung des interessierenden Volumens (VOI) muss eine manuelle oder automatische Feinabstimmung der Feldhomogenität in dieser Region ("shimming") durchgeführt werden.

### **1.3.3 Nachverarbeitung der Rohdaten und Quantifizierung**

Die Rohdaten müssen für die Auswertung im Zeit- oder im Frequenzbereich weiterverarbeitet werden. Dies kann unter Einsatz der in klinische MR-Geräte integrierten oder kommerziellen Softwareprogramme erfolgen, die unabhängig von der Konsole des MR-Gerätes auf Workstations arbeiten.

Infolge der komplexeren Auswerterroutinen liefern diese Programme meist genauere Ergebnisse als die Auswertung auf der Konsole mit der Herstellersoftware.

Für die Auswertung von Spektren mit kurzer Echozeit, die viele komplexe, überlappende Signale enthalten, hat sich das Programm LCModel (Linear Combination of Model Spectra) bewährt (Provencher et al., 1993). Es analysiert Spektren mit Hilfe einer Linearkombination von in vitro-Modellspektren, die durch Messung einzelner Moleküle in Lösung gewonnen wurden.

Die in vitro-Modellspektren umfassen N-Acetyl-Aspartat und N-Acetyl-Aspartyl-Glutamat (tNAA), Kreatin und Kreatinphosphat (tCr), Phosphocholin und Glycerophosphocholin (tCh), Myoinositol (mI), Glutamat (Glu), Glutamin (Gln), Alanin (Ala), Aspartat (Asp), GABA, Glukose (Glc), Laktat (Lac), Taurin (Tau) und scyllo-Inositol (Scyllo).

LCModel berechnet aus dem nach Fourier-Transformation erhaltenen Rohspektrum ein Modellspektrum sowie eine Grundlinie, die von Makromolekülen sowie von Wasser- und Lipidresonanzen erzeugt wird. Probleme bei der Wasserunterdrückung, Änderungen in der Makromolekülkonzentration oder andere Artefakte lassen sich am Verlauf der Grundlinie ablesen (Provencher et al., 2001).

Die Konzentrationen werden in dimensionslosen Laboreinheiten angegeben (Abb. 1 a, b).

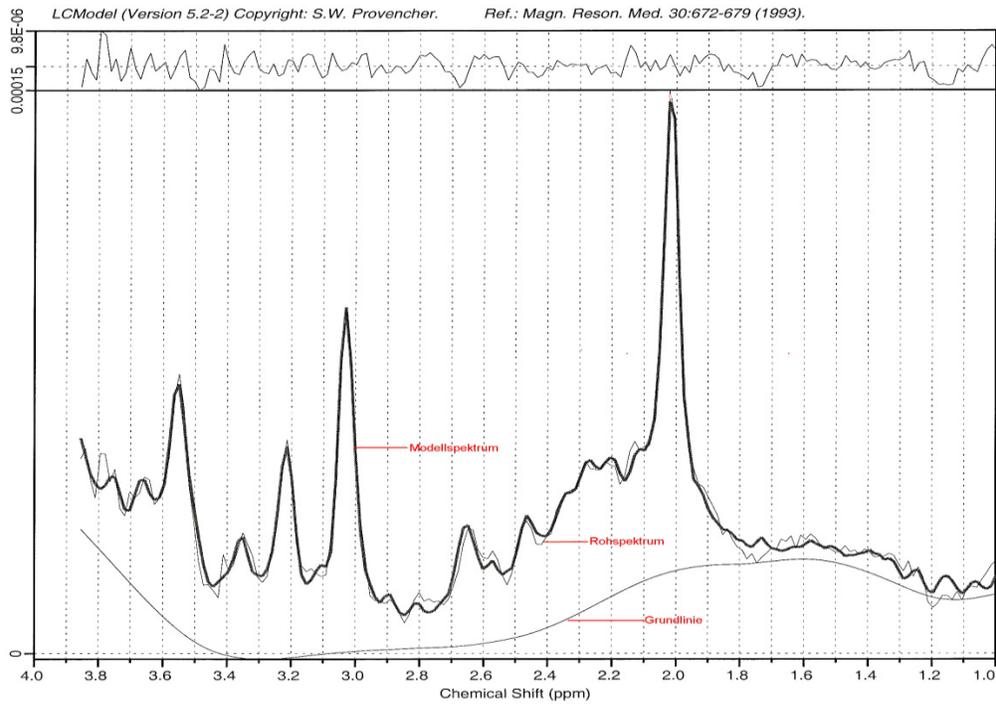


Abb. 1 a: LCModel-Auswertung eines normalen ZNS-Spektrums, ppm: parts per million  
 Grundlinie: von LCModel berechnete Linie aus Makromolekülen, Lipidresonanzen und Wassersignal.  
 Im oberen Fenster: Differenz nach Subtraktion des Modellspektrums vom Rohspektrum

Conc.	%SD	/Cr	Metab.
0.048	999%	3.5E-03	Ala
0.866	172%	0.064	Asp
<b>13.451</b>	<b>8%</b>	<b>1.000</b>	<b>Cre</b>
3.298	47%	0.245	GABA
8.005	36%	0.595	Gln
<b>8.848</b>	<b>18%</b>	<b>0.658</b>	<b>Glu</b>
<b>2.805</b>	<b>12%</b>	<b>0.209</b>	<b>GPC</b>
0.000	999%	0.000	PCh
0.000	999%	0.000	Lac
<b>6.068</b>	<b>9%</b>	<b>0.451</b>	<b>mI</b>
<b>12.572</b>	<b>13%</b>	<b>0.935</b>	<b>NAA</b>
3.306	40%	0.246	NAAG
0.603	46%	0.045	Scyllo
2.432	53%	0.181	Tau
<b>15.878</b>	<b>6%</b>	<b>1.181</b>	<b>NAA+NAAG</b>
<b>2.805</b>	<b>12%</b>	<b>0.209</b>	<b>GPC+PCh</b>
<b>16.853</b>	<b>19%</b>	<b>1.253</b>	<b>Glu+Gln</b>

Abb. 1 b: LCModel-Konzentrationsangaben (in dimensionslosen Laboreinheiten) mit %SD und dem jeweiligen Verhältnis zum Kreatingehalt (/tCr) der folgenden Substanzen: Ala: Alanin, Asp: Aspartat, Cre: Kreatin und Kreatinphosphat, Gln: Glutamin, Glu: Glutamat, GPC: Glycerophosphocholin, PCh: Phosphocholin, Lac: Laktat, mI: myo-Inositol, NAA: N-Acetyl-Aspartat, NAAG: N-Acetyl-Aspartyl-Glutamat, Scyllo: Scyllo-Inositol, Tau: Taurin

Um untereinander vergleichbar zu sein, müssen die Metabolitensignale quantifiziert werden. Dies kann durch die Berechnung von Verhältnissen einzelner Signalintensitäten eines Spektrums geschehen (relative Quantifizierung durch sog. "Metabolitenratios") oder durch absolute Quantifizierung der Konzentration, das heißt Umrechnung in mmol/l.

Bei der relativen Quantifizierung wird als Referenzsignal häufig die Konzentration von Kreatin und Kreatinphosphat (Gesamtkreatin oder tCr) verwendet, die sich als relativ konstant beschrieben wurde (Provencher et al., 1993).

Prinzipiell ist eine absolute Konzentrationsbestimmung der relativen vorzuziehen, da davon auszugehen ist, dass sich bei der Bildung von Signalintensitätsverhältnissen die Messfehler addieren (Schirmer et Auer, 2000).

Für die Berechnung der absoluten Konzentration müssen alle Faktoren berücksichtigt werden, die Einfluss auf die gemessenen Signalintensitäten haben.

Dies sind Größe und Zusammensetzung des Messvolumens, Spulenladung, T1- und T2-Relaxationszeiten sowie die Anzahl der signalgebenden Protonen (Provencher et al., 1997, Lanfermann et al. 2002).

#### **1.3.4 $^1\text{H}$ -Spektrum des menschlichen Gehirns**

Voraussetzung für die Erfassbarkeit von Kernsignalen mit der MR-Spektroskopie ist die Beweglichkeit des Atoms bzw. der molekularen Verbindung. Kerne, die in Makromoleküle wie Proteine oder Zellmembranen eingebunden sind, erzeugen breite, nicht näher analysierbare Signale.

Kleine, freie Moleküle bis zur Größenordnung einer freien Aminosäure oder eines Dipeptids hingegen erzeugen prominente Signale. Mit der MR-Spektroskopie wird also, wie auch mit anderen analytischen und chromatographischen Verfahren, die Konzentration ungebundener kleiner Moleküle bestimmt. Im Protonen-Spektrum des menschlichen Gehirns lassen sich zahlreiche Moleküle unterscheiden.

Die unterschiedliche chemische Verschiebung der  $^1\text{H}$ -Resonanzfrequenz wird hierbei durch die verschiedenen physikochemischen Eigenschaften der signalerzeugenden protonenhaltigen Gruppen dieser Substanzen bedingt (Abb. 2).

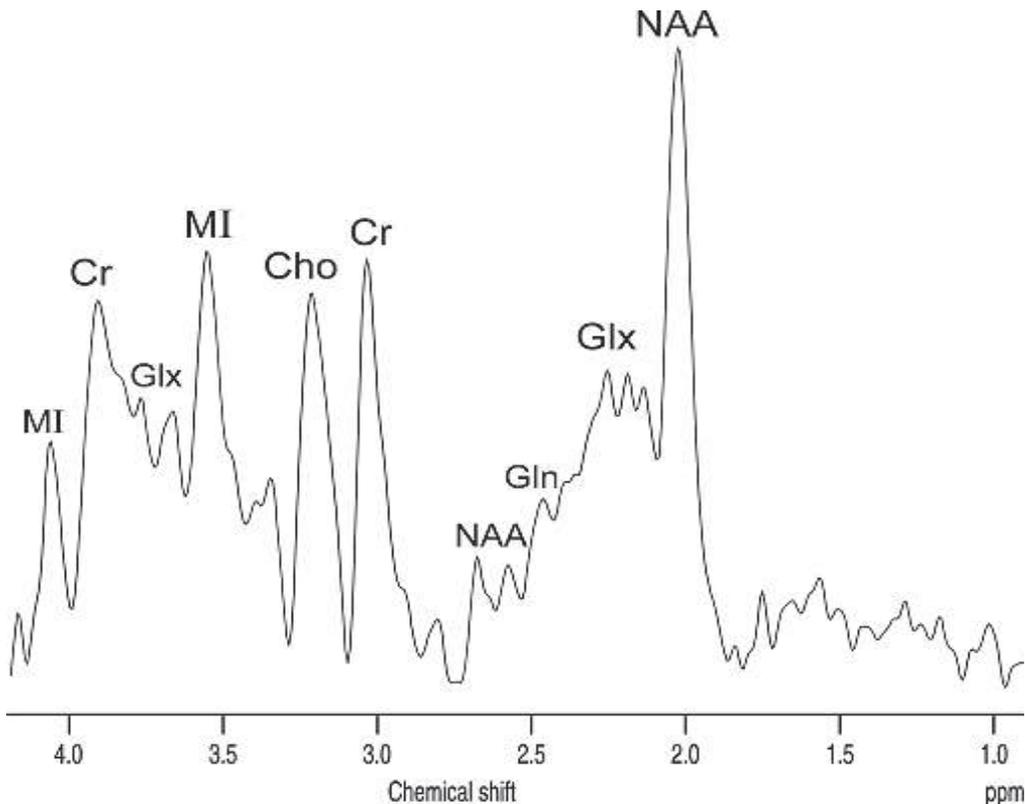


Abb. 2: Beispiel eines  $^1\text{H}$ -MRS Spektrums (TE = 30 ms) mit aufgetrennten Frequenzanteilen von N-acetylaspartat (NAA), Cholin-Komponenten (Cho), Kreatin/Phosphokreatin (Cr), Myo-Inositol (MI), Glutamat/Glutamin (Glx) und Glutamin (Gln).

Mit MR-Scannern mittlerer Feldstärken können in vivo protonenspektroskopisch im Hirnparenchym in der Regel folgende Substanzen identifiziert werden:

### ***Glutamin und Glutamat (Glx)***

Die Signale der Aminosäuren Glutamin und Glutamat werden in der in vivo-Spektroskopie in der Regel als "Glx" zusammengefasst, weil sie bei mittleren Feldstärken nicht sicher voneinander separiert werden können.

Im Gegensatz zu den Singulettts von tNAA, tCho, ml und tCh erzeugen die Aminosäuren Glutamin und Glutamat im  $^1\text{H}$ -MR-Spektrum durch Wechselwirkungen benachbarter protonenhaltiger Gruppen im Molekül gekoppelte Resonanzen.

Dies beeinflusst die Bestimmbarkeit in vivo erheblich. Statt eines prominenten Signals produzieren die Protonen der Methin- und Methylengruppen mehrgipflige Multipletts mit niedriger Gesamthöhe.

### ***Kreatin und Kreatinphosphat (tCr)***

Bei 3,04 ppm wird ein Singulett durch die beiden Verbindungen Kreatin und Kreatinphosphat erzeugt.

Sie sind am zellulären Energiestoffwechsel beteiligt, Kreatinphosphat dient in Muskel und ZNS als Energiereserve. Beide Substanzen kommen sowohl in Neuronen als auch in Gliazellen vor (Petroff et al. 1993).

Ihre Konzentration im ZNS ist in den verschiedenen Hirnregionen relativ konstant und bleibt auch bei den meisten Erkrankungen unverändert; daher wird dieses Signal in vielen protonenspektroskopischen Studien als Referenzsignal verwendet (Provencher et al., 1993). Beide Metabolite werden im Folgenden als tCr bezeichnet, da sie mit der <sup>1</sup>H-MRS nicht differenziert werden können.

### ***Cholinhaltige Metabolite (tCho)***

Die Gruppe der cholinhaltigen Moleküle oder Trimethylamine erzeugt ein prominentes Singulett bei 3,2 ppm. Zu diesem Signal trägt freies Cholin nur in geringem Umfang bei, es wird hauptsächlich von Glycerophosphocholin und Phosphocholin gebildet. Diese Substanzen können Vorstufe bzw. Abbauprodukt von Zellmembranen sein, erhöhter Membranumsatz führt zu einem Anstieg der detektierbaren freien Moleküle (Klein et al. 2000).

### ***N-Acetyl-Aspartat und N-Acetyl-Aspartyl-Glutamat (tNAA)***

N-Acetyl-Aspartat oder NAA ist eine freie acetylierte Aminosäure, deren prominentes Singulett bei 2,02 ppm im normalen ZNS-Spektrum alle anderen Signale überragt.

Weitere gekoppelte Resonanzen liegen bei 2,49, bei 2,67 und bei 4,38 ppm. NAA ist in zahlreiche Stoffwechselprozesse eingebunden und gilt, da es im reifen ZNS nur in Nervenzellen vorkommt, als neuronaler Marker.

Akute und chronische Zustände, die mit einem verminderten neuronalen Stoffwechsel oder mit Nervenzellverlusten einhergehen, führen zur Minderung des NAA-Signals in der

<sup>1</sup>H-MRS (Lanfermann et al. 2002).

Neben NAA trägt in geringerem Umfang auch das Dipeptid N-Acetyl-Aspartyl-Glutamat (NAAG) zur Resonanz bei.

Beide Moleküle können in vivo nicht separat bestimmt werden und werden als tNAA ("total NAA") zusammengefasst.

### ***Myoinositol (ml)***

Inositole sind zyklische Zuckeralkohole, die in neun verschiedenen Isomeren existieren. Das im ZNS am häufigsten vorkommende Isomer ist Myoinositol. Seine sechs Protonen ergeben insgesamt vier Gruppen von Resonanzen, von denen ein Signal bei 3,5-3,6 ppm besonders prominent ist (Govindaraju et al., 2000).

Die Substanz ist in Gliazellen stärker konzentriert als in Neuronen und gilt deswegen als Gliamarker (Brand et al., 1993).

Myoinositol gilt als wichtigster Osmoregulator des Gehirns und als Marker bei Entgiftungsprozessen (Firbank et al., 2002; Ross et al., 1997).

Signifikante Veränderungen der zerebralen Myoinositol-Konzentration wurden bei verschiedenen Demenzformen (DAT und frontotemporale Demenz), Stoffwechselstörungen (Diabetes mellitus, hepatische Enzephalopathie), Änderungen der Osmolarität (Hyper- und Hyponatriämie, Nierenversagen) und beim Morbus Down gefunden (Kreis et Ross, 1992; Kreis et al., 1992; Ross et al., 1994; Ernst et al., 1997; Ross et al., 1997).

### **1.3.5 <sup>1</sup>H-MR-Spektroskopische Befunde beim M. Alzheimer**

Die erste in-vivo-<sup>1</sup>H-MRS-Untersuchung zum M. Alzheimer wurde im Jahr 1992 von Bruhn et al. publiziert und zeigte ermutigende Ergebnisse für eine Anwendbarkeit dieser Technik als diagnostisches Verfahren (Bruhn et al., 1992).

In der Folge wurden zahlreiche in-vivo- und in-vitro-<sup>1</sup>H-MRS-Studien zur DAT durchgeführt.

Die wesentlichen Veränderungen betreffen den Gehalt des neuronalen Markers tNAA sowie die Myoinositolkonzentration (ml).

Der absolute oder relative Gehalt von tNAA war in einem großen Teil der

Untersuchungen in verschiedenen Hirnregionen bei der DAT verringert. Für den Parietal-oder Schläfenlappen wurden signifikante Verringerungen von tNAA oder tNAA/tCr in mehreren Studien beschrieben (Miller et al., 1993; Jessen et al., 2000, 2001; Kantarci et al., 2000; Antonuo et al., 2001; Hattori et al., 2002; Herminghaus et al., 2003).

In einer Untersuchung war der Parietallappen unauffällig, temporal hingegen war tNAA/tCr verringert (Frederick et al., 1997).

Im Okzipitallappen wurde von vier Arbeitsgruppen über eine signifikante Reduktion von tNAA oder tNAA/tCr berichtet (Miller et al., 1993; Moats et al., 1994; Shonk et al., 1995; Huang et al., 2001), während diese Region von einer Gruppe als unverändert befunden wurde. (Kantarci et al., 2000). Im Frontallappen wurde sowohl über eine reduzierte (Christiansen et al., 1995) als auch über eine unveränderte (Herminhaus et al., 2003) Konzentration von tNAA bzw. tNAA/tCr berichtet.

Spektroskopische Untersuchungen der Hippocampusregion zeigten erniedrigte tNAA-Konzentrationen auf (Capizzano et al., 2000; Dixon et al., 2002).

Eine anfangs unerwartete Beobachtung war der Anstieg von ml bzw. ml/tCr bei der Demenz vom Alzheimer-Typ. Der Anstieg des ml führte zu der Annahme, dass erhöhte ml-Konzentrationen Marker für untergegangene Neuronen bei einer dementiellen Entwicklung ausschlaggebend seien (Chantal et al., 2003)

Erhöhte relative oder absolute Konzentrationen von ml bei der DAT wurden im Parietal- oder Temporallappen in mehreren Studien gefunden (Miller et al., 1993; Moats et al., 1994; Ernst et al., 1997; Kantarci et al., 2000; Antonuo et al., 2001; Huang et al., 2001; Herminhaus et al., 2003).

Zwei Arbeiten berichteten über einen unveränderten parietalen Gehalt von ml bzw. ml/tCr (Stoppe et al. 2000, Hattori et al. 2002).

Im Okzipitallappen wurde in Untersuchungen ein Anstieg von ml oder ml/tCr ermittelt (Miller et al., 1993; Shonk et al., 1995; Moats et al., 1994; Huang et al., 2001), eine Studie fand ml/tCr dort unverändert (Kantarci et al., 2000).

Im Frontallappen war die ml-bzw. ml/Cr-Konzentration den bisherigen Publikationen zufolge unverändert (Ernst et al. 1997, Herminhaus et al. 2003).

Einzelne Arbeiten beschreiben zudem Veränderungen von tCho/tCr (Kantarci et al. 2000) bzw. von tCr (Huang et al. 2001) bei der DAT.

In einer Multicenterstudie des Deutschen Kompetenznetzes Demenzen wurden 130 Patienten mit einer DAT MR-spektroskopisch untersucht. Auch hier wurden im Bereich des linken medialen Temporallappens signifikant niedrigere tNAA- und tNAA/Cr-Konzentrationen als bei gesunden Probanden detektiert (Jessen et al., 2009).

### **1.3.6 $^1\text{H}$ -MR-Spektroskopische Befunde bei der MCI**

Mehrere Querschnittuntersuchungen befassten sich mit den MR-spektroskopischen Befunden der Menschen mit MCI und verglichen diese mit den Befunden der DAT-Patienten.

Falini et al. bestimmten 2004 die N-Acetyl-Aspartat-Konzentration des gesamten Hirngewebes bei Patienten mit DAT, MCI und einer gesunden Kontrollgruppe und verglichen die Ergebnisse untereinander. Die Gruppen der MCI- und DAT-Patienten wiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erniedrigte tNAA-Konzentrationen auf, innerhalb der MCI- und DAT-Patienten ließ sich kein signifikanter Unterschied nachweisen.

Weil bei einer dementiellen Entwicklung die Temporallappen in besonderem Maße betroffen sind, befassten sich die meisten Studien mit den MR-spektroskopischen Veränderungen in diesem Bereich.

Im linken medialen Temporallappen wurden erniedrigte tNAA/H<sub>2</sub>O-Konzentrationen bei MCI-Gruppen gemessen, das Muster an metabolischen Veränderungen in diesem Bereich war für MCI- und DAT-Patienten gleich (Chantal et al., 2003).

Im superioren Temporallappen und im Gyrus cinguli wurde in einer Studie dagegen eine signifikant erniedrigte NAA/tCr-Konzentration zwischen dem DAT- und MCI-Kollektiv gemessen, während sich MCI-Patienten und Kontrollen in diesen VOI's nicht unterschieden. Ein erhöhter ml/tCr-Verhältnis im posterioren Gyrus cinguli wurde als erste MR-spektroskopisch messbare Veränderung bei MCI-Patienten postuliert (Kantarci et al., 2000).

Metastasio et al. betrachteten eine Gruppe von Patienten mit amnestischer MCI im Längsschnitt über einen Zeitraum von einem Jahr, um Aussagen über den Verlauf der neurobiologischen Marker im Zusammenhang mit dem klinischen Erscheinungsbild der Patienten treffen zu können. Nach einem Jahr erfüllten fünf Personen mit amnestischer

MCI die Kriterien einer DAT. Ihre tNAA-Konzentrationen im paratrigonalen Marklager waren im Vergleich zu denen der Patienten mit einer stabilen amnestischen MCI in einer retrospektiven Untersuchung der MR-spektroskopischen Messungen zum initialen Zeitpunkt bereits signifikant erniedrigt.

Eine andere wissenschaftliche Studie untersuchte die MR-spektroskopisch messbaren Neurotransmitter von 53 Patienten mit einer amnestischen MCI über einen Zeitraum von drei Jahren im Bereich des linken Hippocampus, des rechten parietalen Cortex und des linken occipitalen Cortex. Nach drei Jahren erfüllten 29 Patienten (55 %) die Kriterien einer DAT; bei der Auswertung der Daten wurde ein im Okzipitallappen gemessenes NAA/Cr-Verhältnis  $<1,61$  als positiv prädiktiver Wert für die Entwicklung einer Demenz mit 100 %-iger Sensitivität und 75 %-iger Spezifität postuliert (Modrego et al., 2005). Für die Konzentrationen von Cho und tCr wurden heterogene Ergebnisse veröffentlicht. Während die Konzentration von tCr in den meisten Studien als im Verlauf konstant beschrieben wurde (Schuff et al., 1997; Pfefferbaum et al., 1999), zeigten andere wissenschaftliche Veröffentlichungen eine im Verlauf abnehmende Konzentration des tCr (Adalsteinsson et al., 2000; Chantal et al., 2004).

Eine große Querschnittstudie des Deutschen Kompetenznetzes für Demenzen mit 136 MCI-Patienten hat gezeigt, dass die MR-spektroskopisch messbaren Neurometaboliten im Bereich des linken medialen Temporallappens bei MCI-Patienten sich von den Messungen bei gesunden Probanden nicht signifikant unterscheiden (Jessen et al., 2009). Wie in den meisten jüngeren Studien wurden in dieser Multicenterstudie die Absolutkonzentrationen der Neurometaboliten gemessen.

## 2. Patienten und Methoden

### 2.1 Patienten und Probanden

Fünfzehn Patienten der Gedächtnisambulanz in der Universitätsklinik Frankfurt, denen von einem aus Neurologen, Psychiatern und Psychologen zusammengesetzten multidisziplinären Team die Diagnose einer MCI gestellt worden war, wurden mit zwölf gesunden älteren Probanden als Kontrollgruppe in diese Studie eingeschlossen.

Die MCI-Diagnosen basierten auf eigenanamnestischen Angaben und fremdanamnestischen Berichten von Angehörigen und einer körperlichen, neurologischen und psychiatrischen Untersuchung.

Klinisch basierte die Diagnosestellung auf eigenanamnestischen Angaben und fremdanamnestischen Berichten von Angehörigen sowie einer körperlichen, neurologischen und psychiatrischen Untersuchung.

Laborchemische Blutuntersuchungen enthielten ein Differentialblutbild, Serumelektrolytkonzentrationen, Leber- und Nierenparameter, Serumcholesterinkonzentrationen, Schilddrüsenwerte, Vitamin B12 und Folsäure, Syphilis- und Borreliose-serologie.

Zur bildgebenden Diagnostik wurde ein MRT des Gehirns durch das Institut für Neuroradiologie der Universitätsklinik Frankfurt durchgeführt.

Die neuropsychiatrischen Tests wurden von erfahrenen Neuropsychologen durchgeführt. Zu diesen Tests zählten der Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al., 1975) und die Test-Batterie des Consortium to Establish a registry for Alzheimer's Dementia (CERAD) (Welsh et al., 1994).

Alle erhobenen Daten wurden von einem multiprofessionellen Team befundet, danach erfolgte die Diagnosestellung.

Die Diagnose MCI musste jeweils nach den von Winblad et al. (2004) beschriebenen Kriterien erfüllt werden, die 2003 während eines Konsensus-Symposiums in Schweden definiert worden waren. Demnach galten für die vorliegende Studie folgende Merkmale der MCI:

1.) Die Person ist von ihren kognitiven Fähigkeiten im Vergleich zu gesunden älteren Menschen defizitärer, erfüllt aber nicht die Kriterien einer Demenz;

2.) in neuropsychologischen Untersuchungen wird dieses kognitive Defizit dargelegt, oder eigen- oder fremdanamnestisch berichtet;

3.) die Alltagsaktivität ist allerdings nicht bis nur minimal beeinflusst-

Bei den gesunden älteren Probanden wurde ebenso eine ausführliche Anamnese mit klinischer und laborchemischer sowie bildgebender Diagnostik durchgeführt.

In der ersten Untersuchung wurde eine neuropsychologische Testung mit dem MMSE, in der Folgeuntersuchung mit dem CERAD erhoben. Ausschlusskriterien für Probanden waren signifikante aktuelle oder frühere neurologische oder psychiatrische Erkrankungen und/oder kognitive Defizite im MMSE und/oder CERAD.

Patienten und Probanden wurden nach durchschnittlich 41,5 (+/- 6,2) Monaten erneut evaluiert.

Eine Konversion zur Demenz wurde durch klinische Kriterien und gleichzeitige Validierung von neuropsychologischen Resultaten (Abweichen von mehr als drei Punkten im MMSE) in Übereinstimmung mit den Kriterien der DSM IV Klassifikation angenommen. Dies inkludierte schließlich die Progredienz multipler kognitiver Defizite, die zu einer beträchtlichen Einschränkung der selbständigen Alltagsbewältigung oder medizinischer und pflegerischer Fürsorge führte.

Um die sich im Verlauf der Studie ausdifferenzierenden Gruppe von Patienten mit progredienten kognitiven Defiziten, die somit die Kriterien einer dementiellen Entwicklung erfüllten, gezielt zu erfassen, wurde die MCI-Gruppe in zwei Subgruppen unterteilt: in MCI<sub>stable</sub> und MCI<sub>Konverter</sub>.

## **2.2 Methoden**

### **2.2.1 Neuropsychologische Diagnostik**

Neuropsychologische Verfahren haben in der klinischen Diagnostik dementieller Entwicklungen im Hinblick auf Früherkennung und Verlaufskontrolle eine immense Bedeutung gewonnen. Mittels eines differenzierten neuropsychologischen Leistungsprofils kann zwischen normwertigen kognitivem Leistungsniveau, einer leichten kognitiven Beeinträchtigung und einer Demenzerkrankung unterschieden werden; zudem lassen sich Aussagen über den Schweregrad und die Therapieevaluation treffen. Während die Diagnose einer manifesten Demenz einfach erscheint, ist die Beurteilung einer MCI schwierig.

Daher sind standardisierte Testverfahren unabdingbar, um eine hohe Validität zu erzielen. Zu diesem Zweck wird im deutschsprachigen Raum seit 1998 die Neuropsychologische Testbatterie CERAD-NP angewendet. Sie wurde 1986 vom Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease des National Institute on Aging in den USA zur Verifizierung von klinischen, neuropathologischen und neuropsychologischen Symptomen einer Alzheimer-Demenz entwickelt und vereinheitlichte die Demenzdiagnostik (Heymann et al., 1997). Ursprünglich sollte sie die kognitiven Parameter erfassen, die schon in frühen Stadien der DAT betroffen werden (Morris et al., 1989; Welsh et al., 1994).

Das Verfahren der CERAD-NP gliedert sich in acht Untertests, welche die Bereiche Sprache, Orientierung, Episodisches Gedächtnis sowie konstruktive Praxis abbilden und hier kurz vorgestellt werden:

#### **1.) Verbale Flüssigkeit**

Die Probanden werden aufgefordert, eine Minute lange möglichst viele Tiere aufzuzählen. Gewertet wird die Anzahl genannter verschiedener Tiere. Mit dieser Aufgabe werden die Geschwindigkeit und die Leichtigkeit der verbalen Produktionsfähigkeit, semantisches Gedächtnis, Sprache, exekutive Funktionen und kognitive Flexibilität untersucht (Lezak et al., 1995; Morris et al., 1989)

## 2.) Modifizierter Boston Naming Test

Die Probanden sollen 15 Gegenstände benennen, welche in Form von Strichzeichnungen dargestellt sind. Die Bezeichnungen der Objekte werden unterschieden nach der Häufigkeit des Vorkommens in der amerikanischen Sprache: häufig, mittel, selten. Gezählt wird die Anzahl richtig beschriebener Objekte. Damit werden die visuelle Wahrnehmung und das Benennen, respektive die Wortfindung erfasst.

## 3.) Mini-Mental State Examination

Der MMSE stellt eine weitläufig anerkannte Screeninguntersuchung zur Erfassung des allgemeinen kognitiven Funktionsniveaus dar – mit besonderer Gewichtung der Orientierung, der Merkfähigkeit, der Konzentrationsfähigkeit, der Sprache und der konstruktiven Praxis. Maximal können 30 Punkte erreicht werden.

## 4.) Wortliste Gedächtnis

Die Probanden lesen nacheinander zehn gedruckte Wörter laut vor und sollen diese anschließend aus dem Gedächtnis erinnern. In zwei weiteren Durchgängen werden die Wörter in einer anderen Reihenfolge erneut gezeigt und sollen anschließend jeweils wieder frei reproduziert werden. Die maximale Anzahl korrekter Wiedergaben beträgt 30 Punkte.

Mit dieser Aufgabe wird die Fähigkeit erfasst, neue, nicht assoziierte verbale Information zu erlernen.

## 5.) Konstruktive Praxis

Um die visuokonstruktiven Fähigkeiten zu untersuchen, werden die Probanden gebeten, vier geometrische Figuren mit steigendem Schwierigkeitsgrad möglichst genau abzuzeichnen (Kreis, Rhombus, zwei sich überschneidende Fünfecke, Würfel). Die maximale Punktzahl ist 11.

## 6.) Wortliste abrufen

Die Probanden werden aufgefordert, die zehn zuvor erlernten Wörter abzurufen. Damit wird das verbale episodische Gedächtnis geprüft, d.h. es wird getestet, ob die

Probanden neu gelernte verbale Informationen über einen Zeitraum von wenigen Minuten erinnern können. Die maximal zu erreichende Punktzahl beträgt 10.

#### 7.) Wiedererkennen

Die Probanden sollen zehn Distraktoren zu den zehn Wörtern aus Aufgabe 4) unterscheiden. Diese Aufgabe ermöglicht es zu überprüfen, ob die Probanden von erleichterten Abrufbedingungen profitieren können, und bei Gedächtnisstörungen zugleich zu differenzieren, ob primär ein Abruf- oder ein Speicherdefizit vorliegt. Berechnet wird hierbei die Diskriminalität in Prozent nach folgender Formel:

$$\text{Diskriminalität (in \%)} = [1 - [(10 - \text{hits}) + (10 - \text{correct rejections})] / 20] \times 100$$

Der höchste Wert liegt bei 100 %.

#### 8.) Konstruktive Praxis abrufen

Zum Abschluss der Untersuchung werden die Probanden aufgefordert, die vier geometrischen Figuren der Aufgabe 5) nochmals aus dem Gedächtnis zu zeichnen, um auf diese Weise dessen nonverbale Modalität zu untersuchen. Die maximale Punktzahl beträgt 11.

Die Untersuchungsdauer beträgt 30-45 Minuten, bei gesunden Probanden kann sich diese auf 20 Minuten reduzieren. Der Schwierigkeitsgrad wird so gewählt, dass eine Untersuchung über den Krankheitsverlauf möglich ist (Morris et al., 1989).

In den USA wurde für die CERAD-NP eine gute Auswertungsobjektivität, Reliabilität und Validität nachgewiesen (Morris et al., 1988, 1989, 1993; Welsh et al., 1992).

Mit der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP liegt für den Nachweis von Demenzerkrankung somit ein zuverlässiges Instrument vor. Denn es erfüllt sowohl die Gütekriterien als auch die von Zec (1993) an die Demenzabklärung für eine Testbatterie definierten Anforderungen, indem die für eine Demenzdiagnose zentralen kognitiven Bereiche mit spezieller Gewichtung des Gedächtnisses erfasst werden und die Gedächtnistests eine Beurteilung der Lernfähigkeit, des episodischen Gedächtnisses und der Wiedererkennungslleistung erlauben.

Welsh et al. (1994) haben dargelegt, dass die Testleistungen in der CERAD-NP vom Alter, Geschlecht und von der Ausbildung beeinflusst werden. Daher wurden verschiedene Regressionsmodelle berechnet und mit Hilfe der PRESS-(Predicted Residual Sum of Squares) Statistik diejenigen Regressionsmodelle ausgewählt, welche die Einflüsse der demographischen Variablen am besten abbilden (Berres et al. 2000).

Für jede mit CERAD-NP getestete Person kann nun pro CERAD-NP-Variable nach folgender Formel ein z-Wert berechnet werden:

$$\text{z-Wert} = (\text{transformierter Rohwert} - \text{Vorhersage}) / s_e$$

Hierbei gibt der z-Wert an, um wie viel in der entsprechenden CERAD-NP-Variablen die tatsächliche Leistung einer Person von der infolge des Alters, der Ausbildung und des Geschlechts zu erwartenden Leistung abweicht. Dabei kann die Vorhersage den Einfluss der demographischen Variablen korrigieren, während  $s_e$  die Standardabweichung der Residuen des Regressionsmodells darstellt. Mittlerweile hat sich die CERAD-NP-Testbatterie im deutschsprachigen europäischen Raum als Untersuchungsinstrument etabliert.

### **2.2.2 Bildgebende Diagnostik**

Alle Untersuchungen wurden auf einem Gyroscan Intera 1,5 Tesla MR-Gerät der Firma Philips (Philips Medical Systems Eindhoven/Niederlande) durchgeführt.

Für die Bildgebung war ein axialer T1-gewichteter und ein koronarer T2-gewichteter Datensatz mit 3 mm Schichtdicke aufgenommen worden, zusätzlich wurde eine weitere axiale T2-gewichtete Tomographie mit einem field of view von 250 und 5 mm Schichtdicke bei 22 Schichten und einem gap von 1 mm akquiriert.

#### ***Lokalisation der Volumina für die Spektroskopie***

Es wurden jeweils ein Volumen ("volume of interest", VOI) im Marklager und eines im Kortex des Parietallappens untersucht. Das Marklager-Volumen (parietal white matter,

PWM) wurde dorsolateral vom Hinterhorn des Seitenventrikels in der linken, ausnahmsweise auch in der rechten Hemisphäre platziert. Es enthielt ausschließlich weiße Substanz und war 4,5-9,5 cm<sup>3</sup> groß (Abb. 3).

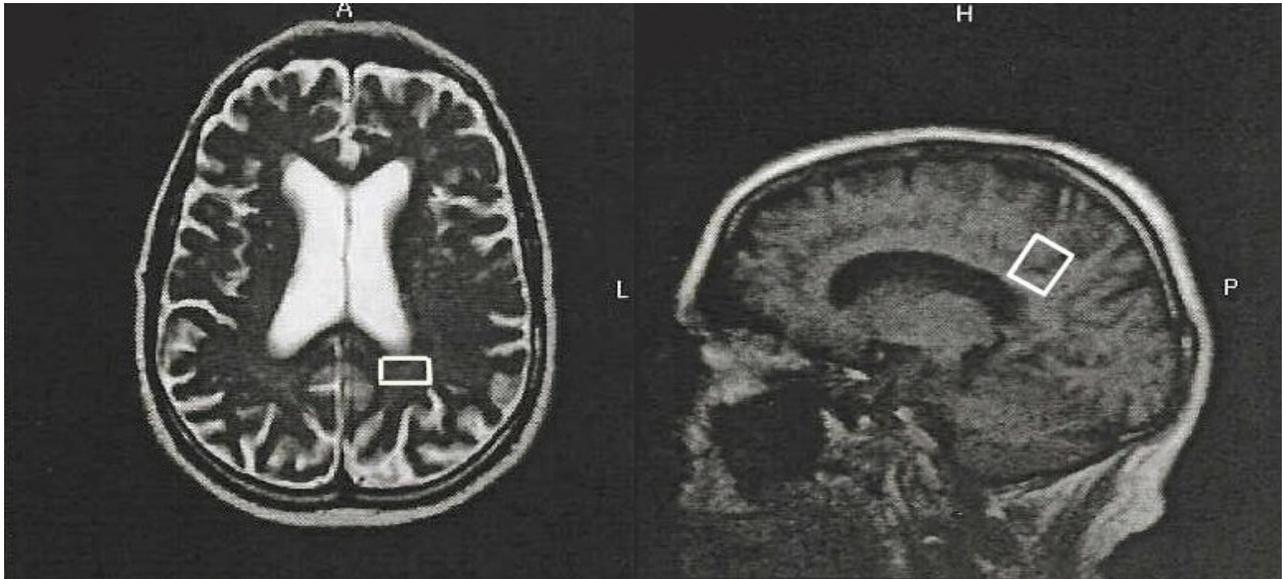


Abb. 3: Lokalisation des Marklagervolumens im Parietallappen (PWM)

Das Volumen im parietalen Kortex (parietal grey matter, PGM) umfasste die Hirnrinde auf beiden Seiten des interhemisphärischen Spalts. Es enthielt Assoziationsareale des Gyrus cinguli und bestand aus grauer Substanz. Der Anteil des liquorhaltigen Raums zwischen Hemisphären und Gyri wurde durch eine zusätzliche Messung bestimmt. Die Größe der PGM-Volumina betrug 9-18,5 cm<sup>3</sup> (Abb. 4).

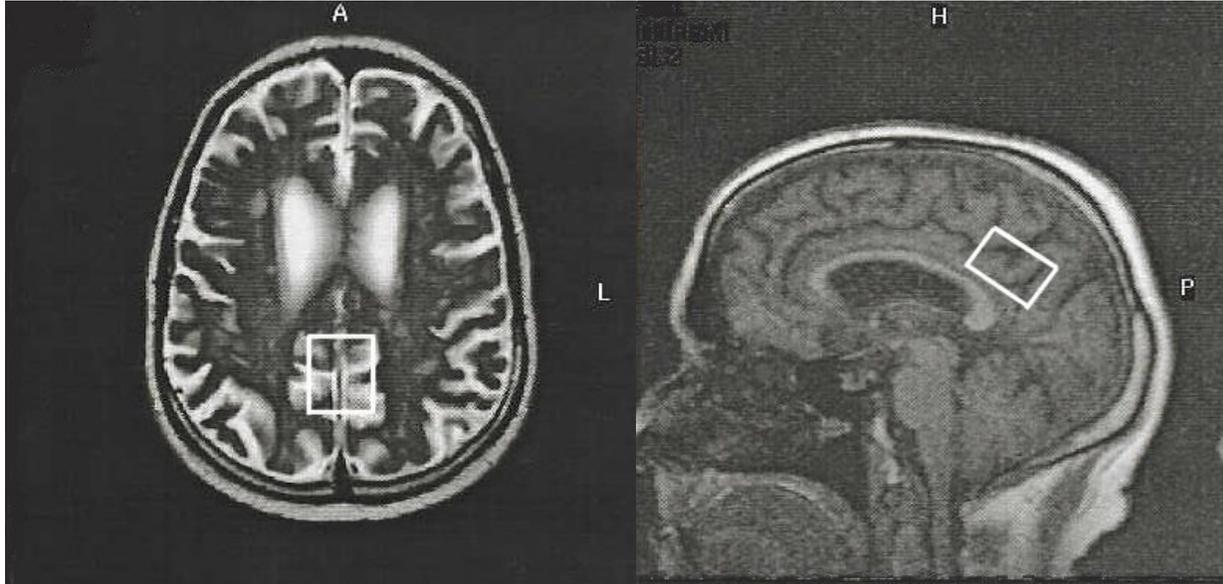


Abb. 4: Lokalisation des Rindenvolumens im Parietallappen (PGM)

### ***Spektroskopische Untersuchung***

Nach der Lokalisierung wurde die Feldhomogenität in dem zu untersuchenden Bereich optimiert. Dieses erfolgte automatisch mittels eines im Gerät implementierten Messprogramms ("automatic shimming").

Sequenzen:

Die Spektren wurden mit einer PRESS-Sequenz mit kurzer Echo-Zeit (TE = 22 ms, TR = 3 s) akquiriert.

Für die Wasserunterdrückung erfolgte eine frequenzselektive Anregung des Wassersignals durch einen HF-Puls mit einer Bandbreite von 60 Hz mit anschließender Dephasierung der transversalen Magnetisierung mittels Gradienten.

Je nach Volumengröße wurden sowohl im Marklager 96-128 als auch im Kortex 64 Akquisitionen durchgeführt. Im Anschluss an die Messungen im Kortex-Volumen (PGM) wurde zur Messung des Liquorgehaltes (cerebrospinal fluid, CSF) jedesmal eine zusätzliche Akquisitionsserie vom gleichen Volumen ohne Wasserunterdrückung bei

schrittweise ansteigenden TE-Zeiten von 30-1500 ms durchgeführt. Infolge der unterschiedlichen T2-Relaxationszeiten für Liquor und Gewebe kann hierdurch der prozentuale Hirngewebeanteil errechnet werden (Ernst et al.1993).

Das MR-Gerät wurde einmal monatlich kalibriert, indem ein "Phantom" (eine mit einer Kreatinlösung bekannter Konzentration gefüllte Kunststoffkugel) gemessen wurde. Hierbei wurde die Transmitterreferenzamplitude (TRAMPPh) als Maß für die Spulenladung ermittelt.

### ***Nachverarbeitung der Rohdaten***

Die Rohdaten wurden zu einer Unix-Workstation (Sun SPARK 20, Sun Microsystems Inc., Mountain View, CA, USA) übermittelt und mit LC-Model analysiert.

Zur Beurteilung der Messgenauigkeit sind die vom Programm für jede Substanz gesondert angegebenen %SD-Werte herangezogen worden.

Diese geben die Streuung aller von LC-Model durchgeführten Einzelberechnungen an und beschreiben in etwa die Genauigkeit der einzelnen Konzentrationsbestimmung.

Kleine, bis etwa 20 % umfassende SD-Werte indizieren zuverlässige

Konzentrationsbestimmungen, höhere Werte weisen auf größere Messungenauigkeiten für die betreffende Substanz hin (Provencher et al., 1997).

Absolute Quantifizierung:

Die Quantifizierung erfolgte nach der "phantom replacement method". Hierfür wurden Größe und Zusammensetzung des VOI (in PGM) sowie Spulenladung und Relaxationszeiten berücksichtigt.

Die Korrekturfaktoren im Einzelnen:

1.) Transmitterreferenzamplitude für die Spulenladung

Für jede *in vivo*-Messung wurde die Spulenladung notiert und durch die bei den Kalibrierungsmessungen ermittelte Spulenladung des "Phantoms" dividiert.

## 2.) Relaxationseffekte T1 und T2:

*In vivo*-T1- und T2-Relaxationszeiten wurden der Literatur entnommen (Henriksen, 1995, Tab. 1):

	<b>T<sub>1</sub> (s)</b>	<b>T<sub>2</sub> (s)</b>
<b>tNAA</b>	1,41	345
<b>tCr</b>	1,5	220
<b>tCho</b>	1,32	348
<b>ml</b>	1,2	200

Tab. 1: Relaxationszeiten für Quantifizierung (Aus: Henriksen 1995)

Für tNAA wurden die *in-vivo*- und *in-vitro*-T1-Relaxationszeiten bei 1,5 T überprüft, T1<sub>iv</sub> war doppelt so lang wie T1<sub>Ph</sub>.

Unter der Annahme, dass dies auch bei den anderen Metaboliten der Fall ist, lassen sich aus obengenannter Formel folgende Korrekturfaktoren für T1 und T2 errechnen (Tab. 2):

<b>tNAA</b>	<b>tCr</b>	<b>tCho</b>	<b>ml</b>	<b>Glx</b>
0,75	0,77	0,78	0,81	0,75

Tab. 2: Metabolitspezifische Korrekturfaktoren für T1 und T2

## 3.) Tissue Fraction (TF):

Die Messwerte im PGM-VOI wurden durch den errechneten Hirngewebe-Anteil (TF) dividiert.

### ***Auswahlkriterien für die Spektren***

Alle Spektren wurden nach Kurvenverlauf, Grundlinie und Amplitude des Rauschens (nach Subtraktion des Modellspektrums vom Rohspektrum) beurteilt. Spektren, deren Grundlinie nicht dem Verlauf des Modellspektrums folgte oder extreme Knickbildungen aufwies, wurden nicht ausgewertet.

Als weiteres Ausschlusskriterium diente ein %SD-Wert für tCr von mehr als 20 % (Provencher 1997).

### 3. Ergebnisse

Die für diese Studie untersuchten MCI-Patienten und Probanden unterschieden sich nicht in der Geschlechtsverteilung. Jedoch war die Gruppe der MCI-Patienten signifikant älter als die Kontrollgruppe (68,1±5 vs. 73,1±5,9 Jahre zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung, s. Tabelle 3).

	Erste Visite				Verlaufskontrolle			
	Probanden (±S.D.)	MCI (±S.D.)	df	t	Probanden (±S.D.)	MCI (±S.D.)	df	t
<b>N</b>	12	15	n.b.	n.b.	12	15	n.b.	n.b.
<b>Alter</b>	64.4 (±5.0)	70.0 (±5.8)	25	2,6*	68.1 (±5.0)	73.1 (±5.9)	25	2,3*
<b>MMSE</b>	29.8 (±0.39)	26.4 (±2.6)	25	-4,9** (-3,91)**	29.5 (±0.8)	23.3 (±4.5)	25	-5,3**
<b>VF</b>	n.b.	-0.47 (±1.2)	22	n.b. (-1,6)	0.26 (±0.9)	-1.3 (±1.2)	22	-3,5**
<b>BNT</b>	n.b.	-0.3 (±1.2)	22	n.b. (-1,5)	0.38 (±1)	-0.64 (±1.7)	22	n.s.
<b>WL Gedächtnis</b>	n.b.	-1.1 (±1.1)	22	n.b. (-2,3)*	-0.08 (±0.1)	-2.3 (±1.6)	22	-4,2**
<b>WL Abrufen</b>	n.b.	-1.5 (±1.2)	22	n.b. (-4,08)**	0.33 (±0.95)	-1.5 (±1.16)	22	-4,3**
<b>WL Savings</b>	n.b.	-1.2 (±1.2)	22	n.b. (-3,7)**	0.33 (±0.8)	-1.0 (±1.0)	22	-3,6**
<b>KP</b>	n.b.	-0.6 (±0.94)	22	n.b. (-3,0)*	0.82 (±0.26)	-0.6 (±1.6)	22	-3,3*
<b>KP Abrufen</b>	n.b.	-1.4 (±1.0)	22	n.b. (-7,9)**	1.2 (±0.28)	-1.1 (±1.7)	22	-4,4**

Tab. 3: Klinische und neuropsychologische Untersuchungen in der initialen und Verlaufsuntersuchung  
 VF: Verbale Flüssigkeit, BNT: Boston Naming Test, WL: Wortliste, KP: Konstruktive Praxis  
 \*: P<0,05, \*\*: P<0,005; df: Freiheitsgrad

Ein Vergleich der Gruppen ließ sich durch Altersadjustierung erzielen, indem die Verlaufsuntersuchung der Kontrollgruppe und die Ausgangsuntersuchung der Patienten in Relation gesetzt wurden. Die F- bzw. t-Verteilung, welche die Berechnung der sogenannten Irrtumswahrscheinlichkeit erlauben, sind in Klammern in der letzten Spalte der Tabellen 3-5 beigefügt.

### **3.1 Ergebnisse der neuropsychologischen Testverfahren**

Bereits in der Erstuntersuchung hatten die MCI-Patienten signifikant niedrigere MMSE-Werte, die auch unter Berücksichtigung des Altersunterschied signifikant blieben ( $29.8 \pm 0.39$  vs.  $26.4 \pm 2.6$ ).

In der Verlaufsuntersuchung war dieser signifikante Unterschied gar progredient. Während die gesunden Probanden in der initialen Untersuchung nicht mit der CERAD-NP-Testbatterie untersucht wurden, konnten in der Verlaufsuntersuchung signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen in verschiedenen Subtests (Verbale Flüssigkeit, Wortliste Gedächtnis, Konstruktive Praxis) eruiert werden. Bei diesen Subtests musste keinerlei Altersanpassung erfolgen, da die berechneten z-Werte der Subtests das Alter des Probanden bereits berücksichtigen.

## 3.2 Ergebnisse der MR-spektroskopischen Untersuchungen

### 3.2.1 MR-spektroskopische Ergebnisse der PGM

In der Erstuntersuchung konnten die größten signifikanten Unterschiede zwischen den MCI-Patienten und der gesunden Kontrollgruppe bei den MR-spektroskopischen Messungen zum Partialvolumens (PV) des Hirngewebes hinsichtlich der parietalen grauen Substanz (PGM) festgestellt werden (auch nach Altersadjustierung, d.h. Vergleich der Erstuntersuchung der Kontrollgruppe mit der Verlaufsuntersuchung der MCI-Patienten).

Das Partialvolumen errechnete sich aus der Differenz  $1 - \text{CSF}_{\text{PGM}}$ .

Signifikante Unterschiede im Vergleich der initialen und der Verlaufsuntersuchung hinsichtlich einer Progredienz des Partialvolumens konnten nicht erhoben werden (siehe Tabelle 4)

Bereits in der initialen Untersuchung war die MR-spektroskopisch gemessene tNAA-Konzentration der MCI-Patienten signifikant niedriger als die der Kontrollgruppe.

Der tNAA-Konzentrationsunterschied bzw. die Signifikanz stieg in der Verlaufsuntersuchung weiter an.

Allerdings konnte dieser signifikante Unterschied nach Einbeziehung der Altersadjustierung nicht aufrechterhalten werden (Vergleich: Erstuntersuchung der Kontrollgruppe vs. Verlaufsuntersuchung der MCI-Patienten).

Signifikante Konzentrationsunterschiede zwischen der Gruppe der MCI-Patienten und der Kontrollgruppe konnten für die übrigen Metaboliten Creatinin (tCr), Cholin (tCho), Myo-Inositol (mI) und Glutamat (Glx) unter der Berücksichtigung der Altersadjustierung nicht erhoben werden.

	Erste Visite				Verlaufskontrolle			
	Probanden (±S.E.)	MCI (±S.E.)	F	df	Probanden (±S.E.)	MCI (±S.E.)	F	df
<b>Partial- volumen</b>	0.84 (±0.02)	0.74 (±0.02)	9.96** (7.99*)	25	0.80 (±0.02)	0.73 (±0.02)	5.29*	25
<b>tNAA (mmol/l)</b>	11.81 (±0.50)	10.21 (±0.45)	5.08* (3.90)	25	11.57 (±0.40)	9.96 (±0.35)	8.28*	25
<b>tCr (mmol/l)</b>	10.16 (±0.57)	9.2 (±0.51)	1.38 (1.49)	25	10.28 (±0.47)	9.01 (±0.41)	3.75	25
<b>tCho (mmol/l)</b>	2.58 (±0.21)	2.37 (±0.19)	0.48 (1.21)	25	2.62 (±0.13)	2.32 (±0.11)	2.9	25
<b>ml (mmol/l)</b>	5.47 (±0.62)	5.11 (±0.54)	0.17 (6.69)	25	6.39 (±0.44)	6.09 (±0.39)	0.24	25
<b>Glx (mmol/l)</b>	15.0 (±1.67)	12.84 (±1.47)	0.37 (0.87)	25	14.32 (±1.61)	12.97 (±1.43)	0.55	25

Tab.4: Partialvolumen und Konzentrationen der MR-spektroskopisch gemessenen Metaboliten für das PGM-Volumen zur initialen und Verlaufsuntersuchung.

Werte entsprechen den Mittelwerten bezogen auf die Kovariablen zeitliches Intervall zwischen den zwei Untersuchungen und dem Alter der Probanden.

\*: P<0,05, \*\*: P<0,005; F-Verteilung in Klammern nach Altersadjustierung.

Standardfehler (S.E.) sind für das Partialvolumen und die Metabolitenkonzentrationen aufgeführt.

df: Freiheitsgrad

### 3.2.2 MR-spektroskopische Ergebnisse der PWM

Die PWM-Voxels erzielten durch ihre verminderte Größe eine geringere Qualität des Signal-to-voice-Verhältnisses (S/N) als die PGM-Voxel.

	Erste Visite				Verlaufskontrolle			
	Probanden (±S.E.)	MCI (±S.E.)	F	df	Probanden (±S.E.)	MCI (±S.E.)	F	df
<b>tNAA (mmol/l)</b>	10.17 (±0.59)	8.33 (±0.50)	5.18* (3.74)	17	9.73 (±0.64)	6.87 (±0.54)	10.85**	17
<b>tCr (mmol/l)</b>	6.69 (±0.47)	5.41 (±0.40)	3.88 (2.89)	17	6.21 (±0.43)	6.91 (±0.36)	1.46	17
<b>tCho (mmol/l)</b>	2.50 (±0.21)	2.11 (±0.18)	1.84 (1.86)	17	2.39 (±0.20)	2.75 (±0.17)	1.73	17
<b>mI (mmol/l)</b>	3.25 (±0.47)	3.73 (±0.40)	0.56 (2.35)	17	4.85 (±0.86)	4.23 (±0.73)	0.29	17
<b>Glx (mmol/l)</b>	7.12 (±1.49)	7.77 (±1.23)	0.10 (1.51)	17	9.71 (±1.36)	7.99 (±1.15)	0.87	17

Tab. 5: MR-spektroskopisch gemessene Konzentrationen der zerebralen Metaboliten für das PWM-Volumen.

Werte entsprechen den Mittelwerten, die sich auf die Kovariablen zeitliches Intervall zwischen den zwei Untersuchungen und Alter der Probanden beziehen.

\*:  $P < 0,05$ , \*\*:  $P < 0,005$ ; F-Verteilung in Klammern nach Altersadjustierung.

Standardfehler (S.E.) sind für das Partialvolumen und die Metabolitenkonzentrationen aufgeführt.

df: Freiheitsgrad

Auch im Messfeld der PWM war die tNAA-Konzentration der MCI-Patienten im Vergleich zu der Konzentration der gesunden Probanden in der initialen MR-spektroskopischen Messung signifikant niedriger; unter Berücksichtigung des Altersunterschieds war jedoch keine Signifikanz mehr nachweisbar (Tab. 5).

In der Verlaufsmessung konnte eine deutlich signifikante tNAA-Reduktion bei der Gruppe der MCI-Patienten beobachtet werden, ohne dass eine Altersanpassung durchgeführt werden konnte. Gemäß den Ausschlusskriterien mussten die erhobenen Daten zweier Kontrollprobanden und fünf Patienten verworfen werden, so dass sich die Probandenpopulation entsprechend reduzierte.

### 3.3 Korrelation MR-spektroskopischer und neuropsychologischer Befunde

Eines der Hauptziele dieser Arbeit war, die Assoziation von dem durch neuropsychologische Testverfahren gemessenen progredienten kognitiven Defizit und der Veränderung der MR-spektroskopisch gemessenen zerebralen Metaboliten zu untersuchen. Eine Korrelation zwischen MMSE-Wert und der tNAA-Konzentration konnte für die MR-spektroskopische Messung im Bereich der PGM erhoben werden, wenn Daten beider Untersuchungszeitpunkte zusammengefasst wurden (Abb. 5).

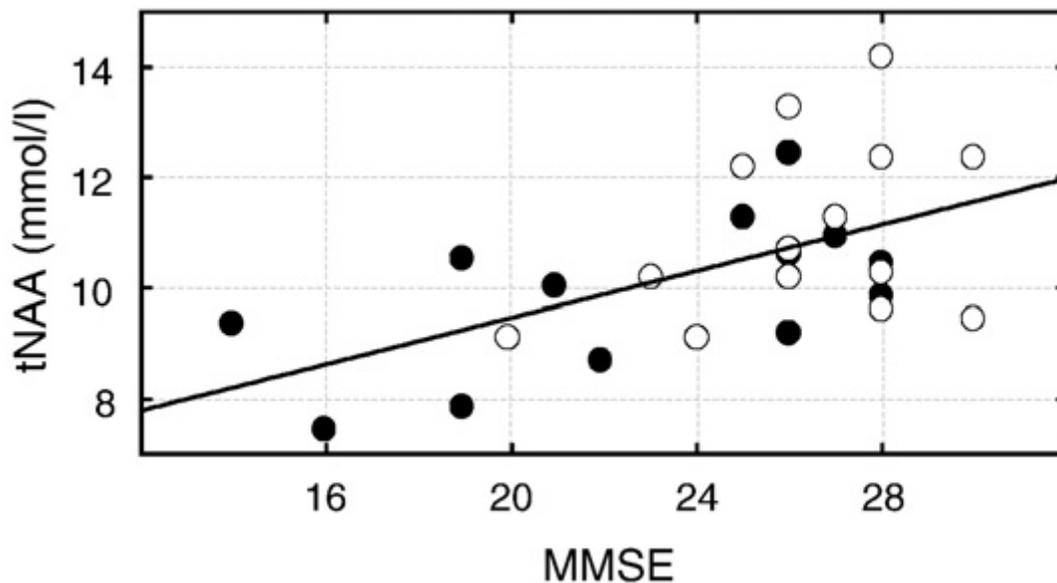


Abb. 5: Plot von MMSE-Werten vs. tNAA-Konzentration der Patienten, die an der Studie teilgenommen hatten.

Offene Kreise stellen die Erstuntersuchung, volle Kreise die Zweituntersuchung dar.

Die Regressionsgerade wurde anhand des kompletten Datensatzes berechnet ( $r=0,55$ ;  $P<0,05$ ).

Zudem zeigte sich eine signifikante Korrelation der Differenzen von tNAA- und tCr-Konzentrationen der Erst- und Zweituntersuchungen mit dem individuellen Abfall der kognitiven Leistungen im zeitlichen Intervall, wie es durch die Differenzen der MMSE-Werte zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten ausgedrückt wird (Abb. 6; tNAA:  $r=0.52$ ; Cr:  $r=0.62$ ;  $P<0.05$ ).

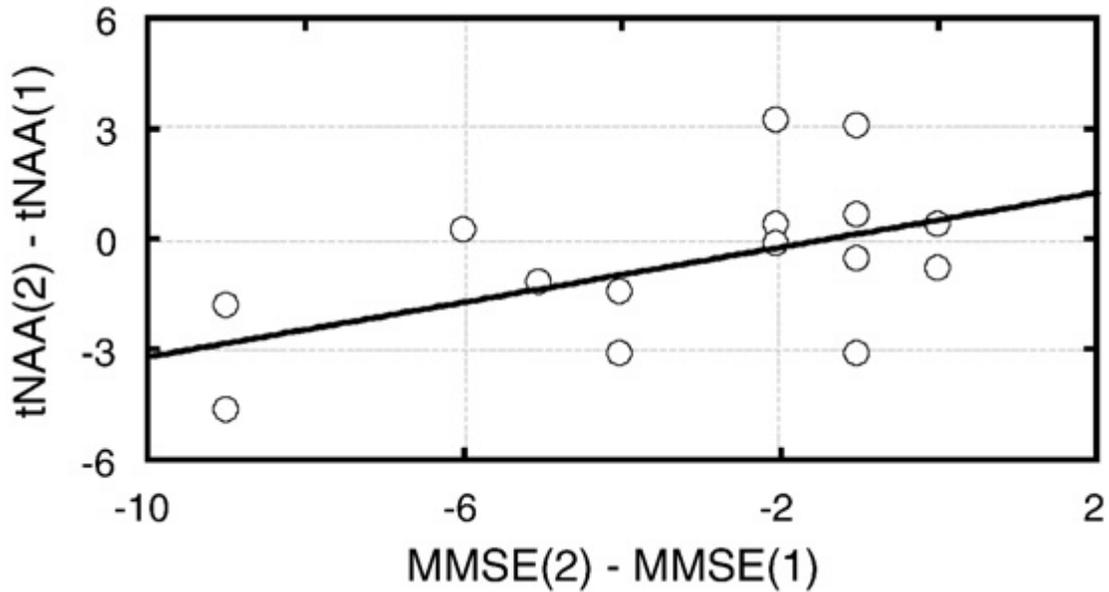


Abb. 6: Individuelle Veränderungen der tNAA-Konzentrationen vs. Differenz der MMSE-Ergebnisse im Verlauf ( $r=0,52$ ,  $P<0,05$ ).

Indem die Ergebnisse der einzelnen CERAD-NP-Subtests berechnet und analysiert wurden, ließ sich eine signifikante Korrelation einiger Subtests mit Veränderungen der Metabolitenkonzentrationen von tNAA und tCr darlegen.

Diese Korrelation ist vor allem für Subtests erhoben worden, welche die Funktion des episodischen Gedächtnisses prüfen – wie z. B. die CERAD-Subtests Verbale Flüssigkeit, Wortliste Gedächtnis und Wortliste Saving:

tNAA x Verbale Flüssigkeit;  $r=0,7$ ;  $p < 0,05$

tNAA x Wortliste Gedächtnis;  $r=0,7$ ;  $p < 0,05$

tNAA x Wortliste Savings;  $r=0,65$ ;  $p < 0,05$

tCr x Verbale Flüssigkeit;  $r=0,58$ ;  $p < 0,05$

tCr x Wortliste Gedächtnis;  $r=0,73$ ;  $p < 0,05$

tCr x Wortliste Saving;  $r=0,63$ ;  $p < 0,05$

Signifikante Ergebnisse konnten hier wiederum nur für tNAA und tCr erhoben werden, nicht aber für andere MR-spektroskopisch messbare Metaboliten.

### 3.4. Unterscheidung der MCI-Subgruppen

Auf der Grundlage der klinischen und neuropsychologischen Untersuchungen wurden Patienten der MCI-Gruppe nach der Verlaufsuntersuchung in die Gruppe der stabilen MCI-Patienten ( $MCI_{stable}$ ) und die der MCI-Konverter ( $MCI_{Konverter}$ ) eingeteilt.

Somit wurden von den ursprünglich 15 MCI-Patienten sechs, deren Beschwerden und Befunde im Verlauf sich derart progredient darstellten, dass sie die Kriterien einer dementiellen Entwicklung erfüllten, der Gruppe  $MCI_{Konverter}$  zugeteilt.

Nachdem die initiale MCI-Population nach der Verlaufsuntersuchung in diese beiden Subgruppen aufgeteilt worden war, zeigte sich der signifikanteste Unterschied der  $MCI_{Konverter}$ -Gruppe im Vergleich zu den  $MCI_{stable}$  in der verminderten tNAA-Konzentration in der Verlaufsmessung (Abb. 7, oberes Bild).

Zwischen diesen beiden Populationen hatte sich in der Erstuntersuchung retrospektiv kein signifikanter Unterschied von tNAA gezeigt.

Mithin ließ sich für die Entwicklung einer Demenz kein positiver prädiktiver Wert der tNAA-Konzentration retrospektiv zur Erstuntersuchung errechnen.

Dieselben Effekte konnten für tCr im VOI des PGM erhoben werden (Graphik 4, zweites Bild), während für die Konzentrationen für Cho, ml und Glx keine signifikanten Ergebnisse berechnet werden konnten (Abb. 7, drittes, viertes und fünftes Bild).

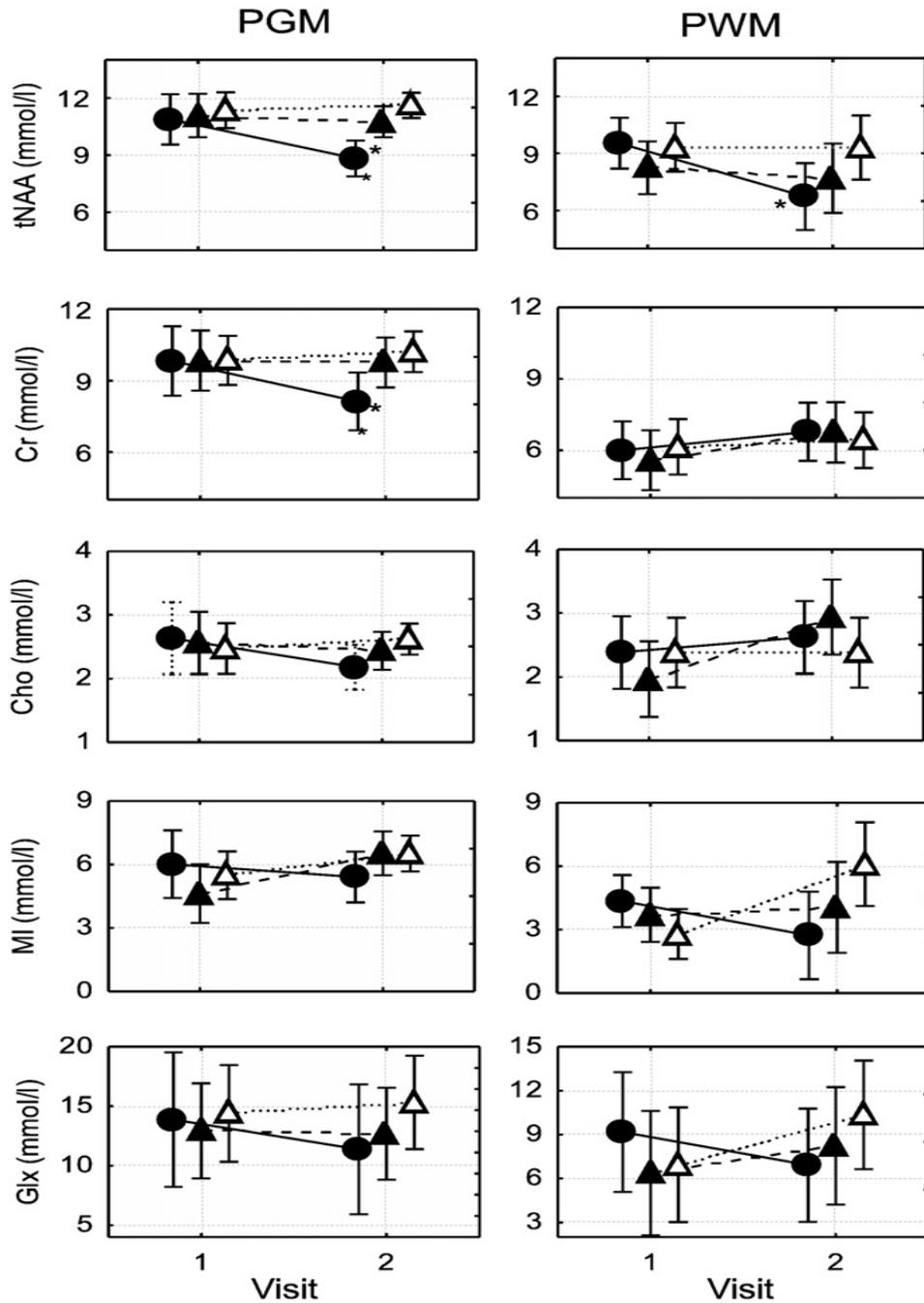


Abb. 7: Metabolitenkonzentrationen der drei Gruppen: Kontrollgruppe (offenes Dreieck), MCI<sub>stable</sub> (ausgefülltes Dreieck), MCI<sub>Konverter</sub> (ausgefüllter Kreis) zur Erst (1)- und Verlaufsuntersuchung (2)  
 \*: signifikanter Unterschied (P<0,05) zwischen Erst- und Verlaufsuntersuchung

Indem die jährliche Veränderungen der MR-spektroskopisch gemessenen zerebralen Metaboliten berechnet wurden, konnte darlegt werden, dass in der Gruppe der MCI<sub>Konverter</sub> der durchschnittliche jährliche tNAA-Abfall im VOI des PGM sich sowohl von den Veränderungen der tNAA-Konzentrationsveränderungen der gesunden Probanden als auch von den Veränderungen der MCI<sub>stable</sub>-Gruppe signifikant unterschied. Dieser Befund ließ sich ebenso in den neuropsychologischen Untersuchungen anhand der MMSE-Werte nachweisenn (s. Tab. 6+7).

	Probanden (n=12)	MCI <sub>stable</sub> (n=9)	MCI <sub>Konverter</sub> (n=6)
<b>MMSE (1/Jahr)</b>	0.09(±0.22)	-0.34(±0.26) <sup>a</sup>	-2.19(±0.86) <sup>a,b</sup>
<b>Partialvolumen (1/Jahr)</b>	-0.01(±0.01)	0.00(±0.02)	-0.02(±0.03)

Tab. 6: Jährliche Änderungen der MMSE-Scores und des Partialvolumens der PGM

a: P<0,05 im Vergleich zur Kontrollgruppe (Probanden)

b: P<0,05 im Vergleich zu MCI<sub>stable</sub> im t-Test

	PGM			PWM		
	Probanden (n=12)	MCI <sub>stable</sub> (n=9)	MCI <sub>Konverte r</sub> (n=6)	Probanden (n=12)	MCI <sub>stable</sub> (n=9)	MCI <sub>Konverter</sub> (n=6)
<b>tNAA (mmol/l)</b>	0.07 (±0.49)	0.07 (±0.53)	-0.62 (±0.56) <sup>a,b</sup>	-0.10 (±0.65)	-0.11 (±0.62)	-0.8 (±0.48) <sup>a</sup>
<b>tCr (mmol/l)</b>	0.10 (±0.65)	0.12 (±0.47)	-0.51 (±0.44) <sup>a</sup>	-0.11 (±0.67)	0.50 (±0.44)	0.61 (±0.68)
<b>tCho (mmol/l)</b>	0.04 (±0.19)	0.02 (±0.19)	-0.10 (±0.30)	-0.03 (0.21)	0.35 (±0.28) <sup>b</sup>	0.12 (±0.13)
<b>ml (mmol/l)</b>	0.28 (±0.59)	0.57 (±0.66)	-0.10 (±0.66)	0.44 (±1.00)	0.44 (±0.54)	0.18 (±1.08)
<b>Glx (mmol/l)</b>	0.15 (±1.3)	-0.14 (±1.63)	0.05 (±4.04)	0.70 (±0.55)	0.63 (±1.75)	-0.24 (±1.58)

Tab.7: Jährliche Änderungen der Metabolitenkonzentrationen in den Messbereichen PWM und PGM

Werte in Klammern entsprechen S.D.

a: P<0,05 gegenüber MCI-stable im t-Test

b: P<0,05 gegenüber Probanden

### 3.5 Metabolitenratios

Weil die meisten bisher veröffentlichten Studien MR-spektroskopisch messbare Metaboliten in Relation zu tCr setzen, ist diese Ratio ebenfalls für tNAA im Bereich der PWM und PGM errechnet worden.

Signifikant erniedrigte tNAA/tCr-Ratios konnten für die Gruppe der MCI<sub>Konverter</sub> im Bereich der PWM in der Verlaufsuntersuchung, nicht aber der PGM erhoben werden (Abb. 7).

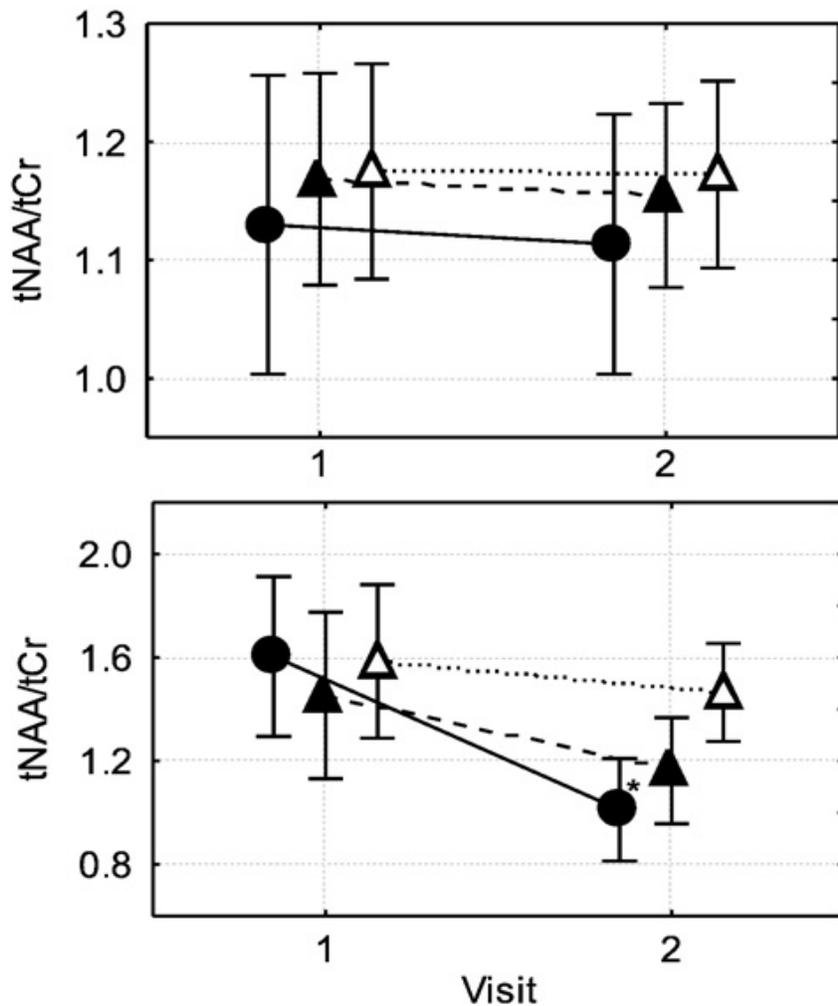


Abb. 7: Metabolitenverhältnisse für tNAA zu tCr für Messbereiche der PGM (oberes Bild) und PWM (unteres Bild).

\*: signifikanter Unterschied ( $P < 0,05$ ) zwischen Erst- und Verlaufsuntersuchung

## 4. Diskussion

Mehrere Studien haben sich in der jüngeren Vergangenheit mit MR-spektroskopischen Messungen verschiedener Neurometabolitenkonzentrationen bei Patienten mit DAT und MCI beschäftigt.

Ziel unserer Studie war, Veränderungen zerebraler Metaboliten wie tNAA, tCr, ml und Cho in einer Längsschnittstudie im Verlauf bei Patienten mit MCI zu detektieren und zu überprüfen, ob ein Zusammenhang zwischen veränderten kognitiven Leistungen in den neuropsychologischen Untersuchungen und den Konzentrationsunterschieden der Neurometaboliten im Verlauf herzustellen ist.

Die meisten Studien, welche die Anwendbarkeit von MR-Spektroskopien zur Beurteilung dementieller Prozesse durch Messung von Neurometaboliten bis dato überprüft haben, befassen sich mit DAT-Patienten.

MR-spektroskopische Untersuchungen anhand MCI-Patienten waren vor allem Querschnittuntersuchungen und zeigten Unterschiede der zerebralen Metaboliten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose auf.

Die vorliegende Längsschnittstudie hat folgende Ergebnisse gezeigt:

1.) In den bildgebenden Verfahren konnte zum initialen Untersuchungszeitpunkt ein signifikant erniedrigtes Partialvolumen des PGM bei MCI-Patienten im Vergleich zur gesunden Population detektiert werden; die MR-spektroskopisch gemessenen Neurometaboliten zeigten nach Altersadjustierung im Vergleich der beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

2.) In der Verlaufsuntersuchung konnte eine Korrelation zwischen tNAA-Abfall in der PGM und progredientem kognitiven Defiziten in den Testungen, die vor allem das episodische Gedächtnis überprüften, errechnet werden.

Auch für die tCR-Konzentrationen konnte diese Assoziation beobachtet werden.

3.) Nachdem die Gruppe der MCI-Patienten in der Verlaufskontrolle nach klinischen und neuropsychologischen Untersuchungen in zwei Gruppen eingeteilt worden waren ( $MCI_{Konverter}$  bzw.  $MCI_{Stable}$ ), zeigte sich bei den MR-Spektroskopien in der Verlaufsuntersuchung eine signifikant niedrigere tNAA-Konzentration in der PGM für die

Gruppe der  $MCI_{\text{Konverter}}$  im Vergleich zu den gesunden Probanden und der Gruppe der  $MCI_{\text{stable}}$ .

Im Folgenden werden diese Ergebnisse mit denen anderer Studien verglichen und diskutiert. Dazu ist zunächst zu erläutern, warum dieser Studie Untersuchungsmethoden wie z.B. die Wahl des „Volume of interest“ oder die Angaben der Metabolitenkonzentrationen als Absolutkonzentrationen zugrunde gelegt worden sind.

## **4.1. Wahl des Volume of Interest**

### **4.1.1 Volume of Interest im Bereich der PGM**

Nach dem für die Demenz vom Alzheimer-Typ beschriebenen stadienhaft-topographischen Verlauf des zerebralen Atrophiemusters (Braack et Braack, 1993) ist zu erwarten, dass zerebrale Veränderungen initial in Bereichen der transentorhinalen Hirnregionen, u.a. an parahippokampale Strukturen, auftreten, die zum Allokortex gezählt werden. Dennoch werden in diesem Stadium kaum klinische Symptome beobachtet.

Im weiteren Verlauf werden mit Beginn klinischer Symptome auch hippokampale Strukturen und die Amygdala, also Teile des limbischen Systems, von atrophischen Veränderungen erfasst, die auch durch bildgebende volumetrische Verfahren optisch dargestellt werden können (Schröder et al, 2004; Convit et al., 1997; Erkinjuntti et al., 1993).

Erst in späteren Krankheitsstadien sind neokortikale Strukturen, wie frontale und temporale Gyri, durch atrophische Prozesse betroffen.

Studien, die sich mit MR-spektroskopisch gemessenen neurometabolischen Veränderungen bei Patienten mit DAT oder MCI, also einem Patientenkollektiv mit deutlich erhöhten Risikoprofil für die Entwicklung einer dementiellen Erkrankung, befassen, wählten zumeist Hirnregionen als Messort, die nach dem Modell von Braack et al. in der frühesten Phase der Erkrankung betroffen sind.

Daher wurden in den meisten Studien, die charakteristische Veränderungen einzelner zerebraler Metaboliten MR-spektroskopisch aufarbeiten wollten, Regionen wie der mediale Temporallappen als VOI gewählt, die hippokampale Strukturen enthalten oder miterfassen (Ackl et al., 2004; Block et al., 2002; Engelhardt et al, 2001; Jessen et al., 2001; Chantal et al, 2003; Chao et al., 2004; Dixon et al., 2002; Modrego et al, 2005).

Dies scheint auf den ersten Blick vor allem bei Untersuchungen von Patientenkollektiven mit einer MCI eine sinnvolle Wahl zu sein, weil früheste Veränderungen im zerebralen Metabolismus theoretisch in diesen Bereichen zu erwarten sind, wenn, wie bereits

nachgewiesen, die charakteristischen Gewebsatrophien in diesen Bereichen auch primär bildmorphologisch beobachtet werden können (Schröder et al., 2004). Jedoch zeigt sich häufig in Studien, dass sich Messungen in Bereichen, die hippocampale Strukturen eingeschlossen haben, infolge der anatomischen Gegebenheiten des Hippocampus bzw. des medialen Temporallappens sich technisch schwierig gestaltet haben, so dass Messfehler bzw. -ungenauigkeiten häufiger aufgetreten sind. Zudem ist bekannt, dass magnetresonanztomographische Untersuchungen im Bereich des medialen Temporallappens durch verminderte Magnetfeldinhomogenitäten, die aus Lufteinschlüssen und ossären Strukturen der Schädelbasis resultieren, in ihrer qualitativen Aussagekräftigkeit behindert werden.

Erschwerend kommt hinzu, dass der Hippokampus morphologisch sich als eine dünne, längliche Struktur darstellt, so dass bei MR-spektroskopischen Messungen die Gefahr besteht, extrahippokampale Strukturen im Messfeld mit zu erfassen, die folglich zu verfälschten Ergebnissen führen.

Aus diesen Gründen ist für die Längsschnittstudie ein VOI des Parieto-Okzipitallappens gewählt worden, der den Gyrus cinguli einschließt.

In diesem VOI sollten die MR-spektroskopischen Messungen in der grauen (PGM) Substanz zur Beurteilung neurometabolischer Unterschiede zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung und Änderungen im zeitlichen Verlauf zwischen den verschiedenen Probandengruppen durchgeführt werden.

Denn der Gyrus cinguli ist als Teil des limbischen Systems und nach dem Braack'schen Modell „Limbisches Stadium“ von atrophischen Veränderungen bereits in einem frühen Stadium der Demenzerkrankungen betroffen (Braack et Braack, 1993).

Der Begriff „limbisches System“ wurde von Broca 1878 erstmals verwendet, indem er die Hirnwindungen um Balken, Zwischenhirn und Basalkerne als ein „grand lobe limbique“ beschrieb.

Anatomisch umfasst das limbische System neo-, archi- und palaokortikale Bezirke sowie subkortikale Kerngebiete. Infolge seines Umfangs können Informationen zwischen Telencephalon, Diencephalon und Mesencephalon ausgetauscht und integriert werden. Außerdem kann an seiner medialen Hemisphäre ein innerer und äußerer Bogen

unterschieden werden. Diesen äußeren Bogen bildet der Gyrus cinguli mit dem Gyrus parahippokampalis, der Area subcallosa und dem Indusium griseum.

Das limbische System beteiligt sich an der Regulation des Trieb- und Affektverhaltens und ist für Lernen und Gedächtnis von entscheidender Bedeutung.

Histologisch ist der Gyrus cinguli reich an Neuronen (Schünke et al., 2006), was ihn als VOI zur Messung der grauen Substanz prädestiniert.

Er ist Teil des Papez'schen Neuronenkreises, der die entwicklungsgeschichtlich verschiedenen Abschnitte des limbischen Systems miteinander verbindet.

Hierdurch werden im Unbewussten, d.h. in subkortikalen Arealen, gespeicherte Informationen mit bewussten Handlungen verknüpft.

Darüber hinaus bestehen Neuronenverbindungen vom Gyrus cinguli zum Hypothalamus.

Bereits in den 1990er Jahren war in Studien mit MR-volumetrischen Messungen der Gyrus cinguli als geeignetes VOI zur Erfassung atrophischer Veränderungen bei Patienten mit prä- oder dementieller Symptomatik beschrieben worden (Miller et al., 1993; Shonk et al., 1995; Rai et al., 1999).

Kantarci et al. (2000, 2003) erhoben in einer Querschnittsstudie ihre signifikantesten Ergebnisse zur Unterscheidung von DAT- zu MCI-Patienten durch MR-spektroskopische Messungen aus Bereichen des Gyrus cinguli.

Modrego et al. konnten 2005 durch MR-spektroskopische Messungen den genauesten prädiktiven Wert für eine Konversion von MCI zu DAT ebenfalls in dieser Hirnregion errechnen.

Schließlich konnte der Gyrus cinguli durch MR-spektroskopische Untersuchungen von Patienten mit DAT in einer frühen Phase der Erkrankung und MCI als geeigneter VOI für Unterschiede neurometabolischer Marker detektiert werden (Kemppainen et al., 2006; Zhang et al., 2007).

Ein weiterer großer Vorteil des Gyrus cinguli als VOI ist die zu erwartende Untersuchungsdauer. In der Regel bedarf es nicht mehr als fünf Minuten, um infolge weniger Störfaktoren Messungen in dieser Hirnregion durchführen zu können.

Dies sollte gerade im Hinblick auf eine Implementation in den klinischen Alltag als zusätzliches diagnostisches Hilfsmittel berücksichtigt werden.

Signifikante Messergebnisse konnten in dieser Studie nur in dem gerade beschriebenen Bereich des VOI beobachtet werden, welches die parietale graue Substanz (PGM) untersuchte.

#### **4.1.2 Wahl des VOI in der PWM**

Messungen der zerebralen Metaboliten in der weißen Substanz – dem Marklager – erfolgten aus einer dem midparietalen Messbereich naheliegenden parietalen Hirnregion.

Die Messqualität lag in diesem Bereich deutlich niedriger als bei der Messung der PGM. Zum einen war wahrscheinlich die geringere Voxelgröße dafür ausschlaggebend, dass die erhobenen Daten aus dem Bereich des parietalen Marklagers (PWM) nicht die Signifikanz der Daten aus dem Bereich der PGM erzielten.

Zum anderen kam es auch trotz Reduktion der Voxelgröße auf  $4 \text{ mm}^3$  in der PWM zu Partialvolumeneffekten mit grauer Substanz, die zu Messungenauigkeiten und -fehlern führten.

Mithin stellt die Detektion neurometabolischer Veränderungen im Marklager eine größere technische Herausforderung dar, die valide Daten schwerer erheben lässt. Doch die Ergebnisse der vorliegenden Studie stimmen mit anderen Untersuchungen überein (Adalsteinsson et al., 2000, Schuff et al., 2002), die messbare Veränderungen ebenso nur in der grauen Substanz detektiert haben. Dementsprechend scheint das Marklager von neurometabolischen Veränderungen in der initialen Phase dementieller Erkrankungen weniger betroffen zu sein als die graue Substanz, so dass neurometabolische Unterschiede möglicherweise nicht zu erwarten sind.

## **4.2 Messung der Metabolitenkonzentrationen als Ratio vs. Absolutwerte**

Nachdem die Auswahl des VOI auf den Gyrus cinguli gefallen war, stellte sich die Frage, ob die Messungen der Neurometaboliten N-Acetylaspartat, Cholin, Kreatinin, Glutamat und Myoinositol als Absolutwerte oder relative Konzentrationen angegeben werden sollten. Denn in der Literatur bestehen divergierende Meinungen darüber, ob zur Unterscheidung von Patientenkollektiven mit prä-/ dementieller Entwicklungen Konzentrationen verschiedener Neurometaboliten als Absolutwerte oder relative Konzentrationen sinnvoller erscheinen.

Studien, die relative Konzentrationen von Neurometaboliten angaben, setzten zumeist die erhobenen Neurometaboliten-Konzentrationen in Verhältnis zum spektroskopisch gemessenen Kreatinin. MR-spektroskopisch gemessenes Kreatinin unterlag in einigen Studien keinen Konzentrationsänderungen im Verlauf (Jessen et al., 2001; Schuff et al., 1996; Pfefferheim et al., 1999; Kantarci et al., 2000).

Unter der Annahme, dass diese Ergebnisse allgemeine Gültigkeit besäßen, hätte Kreatinin als Konzentration im Nenner des Quotienten keinen Einfluss auf Veränderungen der Messergebnisse in den verschiedenen zeitlichen Untersuchungen nehmen können.

Ferner haben die mit Angaben von Konzentrationsverhältnissen einhergehenden Partialvolumeneffekte, die häufig durch progrediente Gewebsatrophien im zeitlichen Intervall verursacht werden, keinen Einfluss auf die Messergebnisse.

Bei der Messung von Absolutkonzentrationen müssen dagegen Partialvolumeneffekte berücksichtigt werden, weil sonst zu niedrige Konzentrationen einzelner Neurometaboliten durch einen größeren Anteil an CSF gemessen werden.

Da zur Messung von Absolutkonzentrationen durch komplexere Aufnahmetechniken die Untersuchungszeit dreimal länger sei als bei Messung von Konzentrationsverhältnissen, haben Metastasio et al. (2005) die Messung von Konzentrationsverhältnissen vorgenommen.

Die vorliegende Studie hingegen hat die MR-spektroskopische Messung von Neurometaboliten als absolute Konzentrationen den als Ratio ermittelten Konzentrationen vorgezogen. Denn es ist voranzusetzen, dass bei der Bildung von Relationen mögliche Messfehler sich addieren und das Ergebnis weiter verzerren (Schirmer et al., 2000).

Einige neuere Studien (Chao et al., 2005; Chantal et al., 2003; Falini et al., 2005; Dixon et al., 2002) maßen Absolutwerte der verschiedenen Neurometaboliten, indem sie zumeist mehr benutzerunabhängige kommerzielle Softwareprogramme wie LCModel und MRUI als Auswertungsprogramm verwendeten.

Infolge der komplexeren Auswerterroutine liefern diese Programme genauere Ergebnisse als diejenigen, die standardmäßig in klinische MR-Geräte integriert sind (Porvencher et al., 1993). Daher verringern diese Programme die Wahrscheinlichkeit von Messfehlern bzw -ungenauigkeiten und erlauben zugleich die absolute Quantifizierung der verschiedenen Neurometaboliten.

Messungen absoluter Metabolitenkonzentrationen lassen außerdem eine bessere Interpretationsmöglichkeit hinsichtlich pathologischer Vorgänge auf zellulärer Ebene zu, da lediglich die Veränderungen eines Metaboliten zu berücksichtigen sind.

Zudem haben klinischen Studien (Adalsteinsson et al., 2000; Dixon et al., 2002), aber auch in in-vitro Untersuchungen (Urenjak et al., 1993) festgestellt, dass das zunächst größenkonstant gemessene Kreatinin dennoch Schwankungen unterliegt.

Darüber hinaus können mögliche Partialvolumeneffekte durch Gewebsatrophien mit konsekutiv vermehrter zerebrospinaler Flüssigkeit im VOI durch eine T2-gewichtete Messung des CSF korrigiert werden. Folglich stellt die Messung von Metabolitenratios keinen Vorteil gegenüber der absoluten Quantifizierung dar.

Nach ausführlicher Literaturrecherche und aus den genannten Gründen wurde für die Untersuchung entschieden, die Neurometaboliten als Absolutkonzentrationen zu messen. Zur Auswertung der Rohdaten erleichterte die Anwendung der Software LCModell die Messung der Absolutkonzentrationen. Auftretende Partialvolumeneffekte durch veränderte CSF-Volumina im VOI wurden korrigiert, indem der Anteil an CSF aus

der Dekonvolution der T2-Zeiten ermittelt und vom Gesamtvolumen des VOI subtrahiert wurde.

## 4.3 Ergebnisse für N-Acetylaspartat (tNAA)

### 4.3.1 Ergebnisse der tNAA-Konzentrationen zur Erstuntersuchung

#### 4.3.1.1 Ergebnisse für Messungen der PGM

In dieser Studie konnte zum initialen Messzeitpunkt bei Patienten mit MCI eine signifikant niedrigere tNAA-Konzentration in den Messungen des PGM im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe festgestellt werden. Allerdings war dabei zu berücksichtigen, dass die Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant älter waren. In der Verlaufsuntersuchung waren die gesunden Probanden im Durchschnitt so alt wie die Patienten bei der Erstuntersuchung, so dass ein Vergleich der tNAA-Konzentrationen aussagekräftiger erschien, wenn die Messungen der Probanden zur Verlaufsuntersuchung mit denen der MCI-Patienten zur Erstuntersuchung verglichen würden.

Unter dieser Berücksichtigung konnte kein signifikanter Unterschied der tNAA-Konzentrationen mehr festgestellt werden.

Hinsichtlich der tNAA-Konzentrationsunterschiede von MCI-Patienten und gesunden Probanden decken sich diese Ergebnisse mit denen anderer Studien (Kantarci et al., 2000, 2009; Parnetti et al., 1997).

Demgegenüber stellten Chao et al. (2005) in einer Querschnittuntersuchung signifikante Unterschiede der tNAA-Konzentrationen zwischen MCI-Patienten und gesunden Probanden heraus. Wie in der vorliegenden Studie bevorzugten sie ebenfalls Absolutkonzentrationen von tNAA, doch bestimmten sie den Hippocampus als VOI. Ackl et al. (2005) untersuchten Metabolitenratios im Bereich von Hippocampus, PGM und PWM bei DAT-, MCI- und gesunden Probanden. Sie stellten die signifikantesten Unterschiede hinsichtlich der tNAA/tCr-Ratio zwischen MCI-Patienten und der Kontrollgruppe im Bereich des Hippocampus fest, aber keine Unterschiede im Bereich der parietalen Messregionen.

#### 4.3.1.2 Ergebnisse für Messungen der PWM

In den MR-spektroskopischen Messungen des parietalen Marklagers (PWM) konnte ein signifikanter Unterschied der tNAA-Konzentration zwischen MCI-Patienten und gesunden Probanden im Vergleich der MR-spektroskopischen Erstuntersuchungen

beobachtet werden. Doch wie bei der Messung im Bereich des PGM konnte nach Altersadjustierung diese Signifikanz nicht bestätigt werden.

In anderen Studien wurden hingegen signifikante Unterschiede der tNAA-Konzentrationen im Bereich des PWM beschrieben (Falini et al., 2005). Hierzu ist jedoch festzuhalten, dass die Gruppe um Falini im Unterschied zur vorliegenden Studie ein sehr großes VOI gewählt haben, nämlich das gesamte Marklager, so dass Partialvolumeneffekte als sehr wahrscheinlich gelten und somit Messfehler leichter auftreten können.

#### **4.3.2 t-NAA Konzentrationsunterschiede bei MCI<sub>stable</sub> und MCI<sub>Konverter</sub>**

Im Anschluss an die neuropsychologischen und klinischen Zweituntersuchungen wurde die Gruppe der MCI-Patienten, die weiterhin die Kriterien einer leichten kognitiven Beeinträchtigung erfüllte, in MCI<sub>stable</sub> und MCI<sub>Konverter</sub> unterteilt. Letztere waren im Intervall in ihrer kognitiven Störung progredient beeinträchtigt und zeigten somit Kriterien einer dementiellen Entwicklung auf. Im Kohortenvergleich zwischen MCI<sub>stable</sub> und MCI<sub>Konverter</sub> war zum Zeitpunkt der Verlaufsvisite die tNAA-Konzentration signifikant niedriger bei Patienten mit progredientem kognitivem Defizit im Bereich der PGM im Vergleich zu stabilen MCI-Patienten.

Wie die in der vorliegenden Studie erhobenen Befunde mit den vermuteten Funktionsweisen von N-Acetyl-Aspartat im zerebralen Metabolismus in Einklang zu bringen sind, soll im Folgenden detailliert erläutert werden:

#### **4.3.3 Funktion von tNAA als Neurometabolit**

Allgemein wird angenommen, dass tNAA in mehreren elementaren zerebralen Stoffwechselforgängen einbezogen ist. So wird der Aminosäure tNAA eine wichtige Funktion in der zerebralen Osmoregulation und dem zerebralen Säure-Basenhaushalt zugeschrieben. Ferner dient tNAA als Speicherform von Aspartat, es ist ein wichtiger Donor von Acetylgruppen v.a. zur Bildung von Acetylcholin und ein transmembranöser Transporter für Kohlenstoffmoleküle von Pyruvat zu Lipiden in Mitochondrien (Chen et al. 2000).

tNAA konnte bisher nur in Zellen des zentralen Nervensystems nachgewiesen werden und gilt als Marker für neuronale Dichte.

Diese Hypothesen über die Funktionsweise von tNAA stehen in Einklang mit unseren Ergebnissen, da wir eine erniedrigte tNAA-Konzentration bei den Patienten nachweisen, die im zeitlichen Verlauf eine Demenz entwickelt haben und bei denen somit ein progredienter Neuronenverlust im zeitlichen Intervall erwartet werden kann.

Erniedrigte tNAA-Konzentrationen sind bei mehreren zerebralen Funktionsstörungen nachgewiesen worden, bei denen irreversible Neuronenverluste auftreten.

Auch die Demenz vom Alzheimer-Typ geht mit einem irreversiblen Neuronenverlust einher, so dass ein Abfall von tNAA, wie er in mehreren Studien belegt worden ist, erwartet wird (Chantal et al., 2003; Kantarci et al., 2000; Falini et al., 2004; Adalsteinsson et al., 2000; Dixon et al., 2002; Jessen et al., 2001)

Jedoch ist auch bei reversiblen zerebralen Störungen wie zum Beispiel der Temporallappenepilepsie ein erniedrigter tNAA-Spiegel gemessen worden. Dieses Ergebnis führt zu der Annahme, dass tNAA nicht nur ein Marker für neuronale Quantität, sondern auch für neuronale Funktionstüchtigkeit sei (Hugg et al., 1996).

Auch nach akuten zerebralen ischämischen Ereignissen konnten erniedrigte tNAA-Konzentrationen gemessen werden, obgleich die Funktionsstörungen reversibel waren (Demougot et al., 2001).

Diesen klinischen Krankheitsbildern ist gemeinsam, dass sie mit einer Dysfunktion des mitochondrialen Stoffwechsels einhergehen.

In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass eine Inhibierung der mitochondrialen Atmungskette einen Konzentrationsabfall von tNAA zur Folge hat. So konnte ein Abfall der tNAA-Konzentration noch vor dem Zelluntergang festgestellt werden (Grundmann et al., 2004; Heales et al., 1995).

tNAA scheint ein wichtiger Baustein in mitochondrialen Stoffwechselforgängen zu sein. Im sogenannten neuronalen „Mini-Citratsäurezyklus“ entsteht durch die Oxidation von Gluthation in Anwesenheit des Enzyms Aspartataminotransferase ein Produkt aus Ketoglutarat und NAA zur weiteren Energiegewinnung (Madhavarao et al., 2003).

Allerdings könnte bei Patienten mit dementieller Entwicklung oder leichter kognitiver Beeinträchtigung auch das Auftreten von  $\beta$ -Amyloid für eine erniedrigte tNAA-Konzentration ursächlich sein.

.Auch hier konnte durch in-vitro-Untersuchungen bewiesen werden, dass Neurone und Astrozyten, die mit  $\beta$ -Amyloid-Fragmenten inkubiert waren, a.e. durch eine Inhibierung der mitochondrialen Atmungskette, vermindert ATP und Gluthation produzierten. Die Folgen sind ein absoluter Mitochondrienverlust der Zelle und schließlich der Zelltod. Im Vergleich mit Astrozyten sind Neurone weit stärker von diesen Veränderungen betroffen gewesen (Casley et al., 2002).

Dies kann neben den schwierigeren Messbedingungen im Bereich der weißen Substanz als weiteres Argument dienen, dass Messungen im Bereich der PGM deutlichere Ergebnisse als im Bereich der PWM liefern und somit die vorliegenden Messergebnisse in ihrer Validität bestärken.

#### **4.3.4 Vergleich der hier ermittelten Ergebnisse der tNAA-Konzentrationen mit anderen Studienergebnissen**

Andere Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen wie die vorliegende.

Beispielsweise konnten Metastasio et al. in der initialen Visite ebenso keine Unterschiede der tNAA-Konzentration im Vergleich von MCI und gesunden Probanden im Bereich des paratrigonalen Marklager feststellen. Nach einer Verlaufsuntersuchung wurden Patienten, ebenfalls wie in der vorliegenden Studie, in Patienten mit progredienter und stabiler kognitiver Beeinträchtigung eingeteilt. Retrospektiv zeigte sich jedoch, dass Patienten mit progredientem Verlauf bereits initial signifikant niedrigere tNAA-Konzentrationen als Patienten mit stabilem Verlauf und die Kontrollgruppe aufwiesen.

Dies konnte in der vorliegenden Studie nicht beobachtet werden. Hingegen stimmten mit dieser Studie Metastasio et al. überein, dass sich Patienten mit stabilem Verlauf in der tNAA-Konzentration weder initial noch im Verlauf signifikant von der gesunden Kontrollgruppe unterschieden.

Jedoch ist festzuhalten, dass die Gruppe um Metastasio tNAA in Verhältnis zu Cr setzten und das VOI ins Marklager gelegt haben. Die Voxelgröße im Marklager betrug

8 mm<sup>3</sup>, so dass Partialvolumeneffekte mit grauer Substanz wahrscheinlich sind. Wie bereits mehrfach beobachtet, scheinen Veränderungen besser in der grauen Substanz messbar zu sein.

Metastasio et al. kamen aufgrund ihrer Beobachtungen zu dem Fazit, dass tNAA/Cr-Veränderungen vor dem Vollbild einer Demenz festzustellen sind. Da in der vorliegenden Studie retrospektiv in den initialen Untersuchungen keine signifikanten Unterschiede in der tNAA-Konzentration zwischen den Patienten, die sich im Verlauf in ihrer kognitiven Beeinträchtigung deutlich progredient (MCI<sub>konverter</sub>) zeigten, und denen, die im Untersuchungsintervall unbeeinträchtigt erschienen (MCI<sub>stable</sub>), festgestellt werden konnten, ließ sich auch für das Risiko der Entwicklung von Demenzerkrankungen kein positiver prädiktiver Wert anhand der initialen tNAA-Konzentration festlegen. Dies ist möglicherweise zum einen auf die niedrige Anzahl der teilnehmenden Probanden zurückzuführen.

Zum anderen ist zu beachten, dass in der initialen Visite die neuropsychologischen Untersuchungen der MCI-Patienten, bei denen im Verlauf eine dementielle Entwicklung beobachtet worden ist, relativ gute Testergebnisse aufgewiesen und vielleicht deshalb noch keine Unterschiede in den Konzentrationen der Neurometaboliten gezeigt haben, weil zerebrale Veränderungen bei diesen Patienten noch nicht in Gang gesetzt worden sind und sich erst im Untersuchungsintervall von ca. 40 Monaten entwickelten.

Modrego et al. (2005) konnten hingegen einen positiven prädiktiven Wert von 83 % für das Risiko eines deutlich progredienten Verlaufs der kognitiven Defizite durch die Messung von tNAA/Cr im Bereich des Okkzipitallappens erreichen.

Die meisten Studien, die MR-spektroskopisch Unterschiede zwischen gesunden Probanden und Patienten mit dementiellen Symptomen eruierten, waren als Querschnittuntersuchungen angelegt.

Studien, die auch den Verlauf der Metaboliten vergleichen, haben vor allem DAT-Patienten untersucht, so dass diese Unterschiede beim Vergleich mit unserer Studie berücksichtigt werden müssen.

Adalsteinsson et al. (2000) konnten signifikante Unterschiede von tNAA in der grauen Substanz bei Patienten mit DAT im Vergleich zu gesunden Probanden sowohl in der

initialen als auch in der Verlaufsuntersuchung beobachten. Im Verlauf waren die Differenzen in der Signifikanz sogar progredient.

Jessen et al. (2001) kamen während der Initialuntersuchung bei MR-spektroskopischen Verlaufsmessungen im Bereich des medialen Temporallappens zu ähnlichen Ergebnissen. Im Verlauf trat keine weitere Signifikanz des Kohortenvergleichs auf. Allerdings untersuchten auch sie nur Patienten mit DAT im Vergleich zu gesunden Probanden.

Dabei verwendeten beide Studien Konzentrationsverhältnisse aus tNAA und Cr.

Wie in der vorliegenden Studie verwendeten Dixon et al. (2002) in ihren Messungen von tNAA im Bereich der Hippocampi absolute Konzentrationen und konnten bei DAT-Patienten in der initialen Visite einen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe der gesunden Probanden feststellen, der sich im Verlauf über ein Jahr jedoch nicht veränderte.

#### **4.3.5 Assoziation tNAA und kognitive Leistungen**

Um tNAA als einen Surrogatmarker für ein progredientes kognitives Defizit verwenden zu können, ist in der vorliegenden Studie die Korrelation von tNAA-Abfall im Verlauf zu den Differenzen der Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchungen zu den Visitenzeitpunkten 1 und 2 untersucht worden. Dabei zeigte sich, dass ein progredientes kognitives Defizit in den neuropsychologischen Untersuchungen durch einen Abfall von tNAA vorhergesagt werden konnte. Dies betraf die globale kognitive Funktion, wie sie durch den Mini Mental State Examination-Test stichpunktartig überprüft wurde. Diese Beobachtung deckt sich mit Ergebnissen anderer Studien hinsichtlich Patienten mit DAT, bei denen vor allem ein Punktverlust größer als sechs im MMSE-Test mit einer im Vergleich zum initialen Messzeitpunkt signifikant niedrigeren tNAA-Konzentration einhergeht (Jessen et al., 2001; 2006).

Die Auswertung einzelner Subtests der CERAD-Testbatterie hat ferner gezeigt, dass vor allem eine enge Korrelation zwischen progredientem tNAA-Abfall und Subtests besteht, welche die episodische Gedächtnisfunktion überprüfen.

Subtests der CERAD-Testbatterie, die sich mit dem episodischen Gedächtnis befassen, sind Tests der verbalen Flüssigkeit, der prompten Wiedergabe einer Wortliste („Wortliste Gedächtnis“) und der Speicherung einer Wortliste („Wortliste Saving“).

Das episodische Gedächtnis ist Teil des deklarativen Gedächtnisses, das die Funktion des bewussten und aktiven Erinnerns übernimmt. Es ist für die Reproduzierbarkeit von Fakten, Daten und Lebensereignissen verantwortlich. Gerade das episodische Gedächtnis trägt zur lebendigen Erinnerung bei und somit zur eigenen Identitätsbildung. Ein Verlust oder eine Beeinträchtigung dieser Funktion, wie sie bei dementiellen Erkrankungen und Entwicklungen zu beobachten ist, führt zu einem deutlich subjektiven Leidensdruck der Betroffenen.

Studien belegen, dass der Gyrus cinguli in den Prozess des deklarativen bzw. episodischen Gedächtnisses einbezogen ist (Dolan et al., 1997). Seit der Einführung bildgebender Verfahren wie das PET oder die funktionelle Magnetresonanztomographie können zerebrale Vorgänge oder Gedächtnisleistungen einzelnen Hirnarealen zugeordnet werden. An der Speicherung von Inhalten des episodischen oder semantischen Gedächtnisses sind vor allem Bereiche des limbischen Systems beteiligt, unter anderem der Gyrus cinguli. Innerhalb des limbischen Systems werden für die Einspeicherung episodischer oder semantischer Inhalte zwei Schaltkreise verwendet, von denen dem sogenannten Papez'schen Kreis für die Enkodierung sämtlicher Inhalte des episodischen und semantischen Gedächtnisses nach heutiger Kenntnis eminente Bedeutung zukommt.

Diese Erkenntnisse bekräftigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie:

- 1.) Ein Abfall der tNAA-Konzentration konnte hier im Messfeld des Gyrus cinguli mit einem Abfall neuropsychologischer Testergebnissen assoziiert werden.
- 2.) Diese im Verlauf schlechteren Testergebnisse traten ferner in Teilbereichen auf, die das episodische Gedächtnis überprüften. Der Gyrus cinguli zählt anatomisch zu den Strukturen, die für die Funktionsfähigkeit des episodischen Gedächtnisses von besonderer Bedeutung sind.

## 4.4 Ergebnisse für Creatinin (tCr)

Die Messung von tCr hat in der initialen Visite keine Unterschiede zwischen MCI-Patienten und der gesunden Kontrollgruppe gezeigt. Dieses Ergebnis korreliert mit den Resultaten einiger Studien, die suggerieren, dass Kreatinin einen konstanten Wert aufweise, der sich sowohl bei Gesunden als auch Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung oder Patienten mit dem Vollbild einer dementiellen Erkrankung nicht signifikant unterscheidet (Kantarci et al., 2000; Chantal et al., 2004; Valenzuela et al., 2001)

Das MR-spektroskopisch messbare tCr setzt sich aus Kreatinin und zytosolischem Phosphokreatinin zusammen, das sich in ständigem Gleichgewicht befindet. Ferner gilt es als Marker für einen intakten zerebralen Hirnenergismus.

tCr kann in sämtlichen neuronalen Zellen detektiert werden. Allerdings zeigt sich bei in-vitro-Untersuchungen, dass tCr hier mit höheren Konzentrationen in Gliazellen als in Neuronen vorkommt (Urenjak et al., 1993).

Nach zerebralen Traumata werden erhöhte tCr-Konzentrationen gemessen, während zerebrale Ischämien und Hypoxien ebenso wie eine Gliosis mit verminderten tCr-Konzentrationen einhergehen.

Im Rahmen atrophiebedingter zerebraler Veränderungen kommt es bei einer dementiellen Erkrankung auch zu einer Änderung des Verhältnisses von Gliazellen zu Neuronen (Scott et al., 1992, Simmons et al., 1991).

Da nachgewiesen worden ist, dass die Konzentrationsverhältnisse von tCr sich in Gliazellen und Neuronen deutlich unterscheiden (Urenjak et al., 1993), lässt sich daraus folgern, dass sich die tCr-Konzentration in einer Verlaufsuntersuchung bei Patienten mit deutlich erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer Demenzerkrankung unter einem Progress der kognitiven Beeinträchtigung verändern müsste.

Die vorliegende Studie bestätigt dies in der Verlaufskontrolle, in der es zu einem signifikanten Abfall der tCr-Konzentration in der PGM der Patienten gekommen ist, die der Gruppe MCI<sub>Konverter</sub> angehört haben.

Auch dieses Resultat wird von anderen Studien bestätigt (Chantal et al., 2004).

Jessen et al. (2001) haben vermutet, dass ein Anstieg der tNAA/tCr-Ratio bei Patienten mit milder Ausprägung einer kognitiven Beeinträchtigung eher auf das reduzierte tCr als auf einen Abfall der tNAA-Konzentration zurückzuführen sei.

Eine Korrelation konnte zwischen dem in der vorliegenden Studie beschriebenen Konzentrationsabfall von tCr und dem Abbau neuropsychologisch messbarer kognitiver Fähigkeiten errechnet werden.

Nach Auswertung der zur CERAD-Testbatterie gehörenden Subtests korreliert – wie bei der tNAA-Konzentration – neben der im MMSE-Test gemessenen globalen kognitiven Leistungsstärke insbesondere das episodische Gedächtnis mit dem tCr-Abfall der Gruppe der MCI<sub>Konverter</sub>.

Dieses Resultat scheint wiederum mit dem gewählten VOI – dem Gyrus cinguli – zusammenzuhängen.

Überrascht hat, dass der tCr-Abfall mit den kognitiven Leistungsabfällen korreliert.

Die Befunde zu interpretieren fällt schwer. Doch lässt sich die These aufstellen, dass der tCr-Abfall Ausdruck der dramatischen Progredienz des kognitiven Verfalls einzelner Patienten ist.

Die Ergebnisse zur tCr-Konzentrationsänderungen haben nochmals die der vorliegenden Studie zugrunde gelegte Annahme bestätigt, dass Messungen absoluter Konzentrationen zerebraler Metaboliten unter Berücksichtigung von Atrophie-bedingten Volumenänderungen des Hirngewebes zu genaueren und besser interpretierbaren Resultaten führen als Angaben von Metabolitenratios.

## 4.5 Ergebnisse für Myo-Inositol (mI)

Die Messungen des Metaboliten Myoinositol (mI) hat in der vorliegenden Untersuchung weder im PGM noch im PWM eine Signifikanz aufgezeigt. Weder in der initialen noch in der Verlaufskontrolle konnte eine Aussage hinsichtlich dieses Metaboliten formuliert werden.

Auch die retrospektiven Untersuchungen der MCI<sub>stable</sub>- und MCI<sub>konverter</sub>-Gruppen haben keine signifikanten Unterschiede gezeigt.

mI gilt in der Literatur als glialer Marker, der vor allem in Astrozyten anzutreffen ist (Ross et al., 1991).

Funktionell scheint mI ein Metabolit für die zerebrale Osmoregulation zu sein.

Erhöhte mI-Konzentrationen gelten als Marker für gliale Veränderungen.

Höchste Konzentrationen von mI sind daher im Bereich des Marklagers zu erwarten, weniger im Bereich der grauen Substanz, die reich an Neuronen ist.

Im Rahmen atropher Umbauprozesse kommt es jedoch zwischen Neuronen und Gliazellen zu einem neuen Verhältnis: Es suggeriert, dass mI-Konzentrationen in diesen Hirnregionen erhöht sein könnten.

Die Alzheimer-Demenz ist histomorphologisch durch einen substantiellen Neuronenverlust, Entstehung intraneuraler Neurofibrillen und Ablagerung extrazellulärer Amyloidplaques gekennzeichnet, die in sämtlichen kortikalen Hirnregionen im Verlauf der Erkrankung auftreten können (Braak et Braak, 1996).

Post mortem-Analysen des Gehirns von Patienten mit Alzheimer-Demenz haben eine starke positive Korrelation zwischen neurofibrillatorischen Veränderungen und dem Anstieg von Astrozyten und Gliazellen nachgewiesen, die reich an mI sind (Klunk et al., 1996).

In weiteren Untersuchungen ist der Zusammenhang zwischen der zunehmenden Gliosis in Gegenwart reaktiver Astrozyten sowie aktivierter Mikroglia und die Entwicklung von Amyloidplaques bei DAT-Patienten bewiesen worden (Akiyama et al., 2000; Meda et al., 2001). Daher verwundert es nicht, dass mehrere Studien erhöhte mI-Konzentrationen bei Patientenkollektiven mit voll ausgeprägtem Bild einer dementiellen Entwicklung beschrieben haben.

Im Vergleich zu MCI und Kontrollgruppe maßen beispielsweise Chantal et al. (2003) bei DAT-Patienten im rechten parietalen Temporallappen signifikant erhöhte ml/H<sub>2</sub>O-Konzentrationen. Patienten mit MCI hatten in dieser Studie im Median eher die Konzentrationen gesunder Kontrollprobanden als die Werte der DAT-Patienten. Auch andere Studien (Herminghaus et al., 2000) konnten keine signifikanten Konzentrationsunterschiede von ml im Vergleich von MCI-Patienten zu gesunden Probanden in der grauen Substanz feststellen.

Allerdings gibt es zwei Studien, die zu divergierenden Ergebnissen hinsichtlich ml bei MCI-Patienten gekommen sind.

Kantarci et al. (2000) maßen signifikant erhöhte ml/Cr-Konzentrationen im Bereich des posterioren Cingulums von MCI- und DAT-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden. Daher schlussfolgerten sie, dass diese Veränderungen gar als früheste MR-spektroskopisch messbare Veränderungen bzw. als Surrogatmarker für ein kognitives Defizit anzusehen seien.

Allerdings zeigte knapp die Hälfte der MCI-Patienten keinen Konzentrationsunterschied zu gesunden Probanden auf.

Wenn die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit denen von Kantarci verglichen werden, lässt sich folgern, dass nicht unbedingt die erhöhte ml-Konzentration zu dem Ergebnis geführt haben könnte, sondern evtl. eine nicht beachtete verminderte tCr-Konzentration.

Auch Catani et al. (2001) konnten signifikant erhöhte ml/tCr-Konzentrationen im paratrigonalen Marklager messen. Zum einen wählte diese Gruppe mit dem paratrigonalen Marklager ein anderes VOI als die vorliegende Studie.

Zum anderen sind ml-Konzentrationsveränderungen tatsächlich früher im Marklager zu erwarten, da es reich an Gliazellen ist, die höhere ml-Konzentrationen aufweisen.

Auch hier muss wieder berücksichtigt werden, dass ml nicht als absolute Konzentration, sondern als Verhältnis zu tCr gemessen wurde.

Festzustellen ist, dass die fehlenden Veränderungen der ml-Konzentration in der PGM in Einklang mit der Studienlage zu bringen ist, weil erst im späteren Verlauf der dementiellen Entwicklung Veränderungen zu erwarten sind. Dass sich keine Veränderungen im Bereich der PWM haben eruieren lassen, liegt unter anderem auch

an der kleinen Größe des VOI von  $4 \text{ mm}^3$ . Denn bereits diese Volumengröße führt bei bildmorphologisch nachweisbaren atrophischen Veränderungen zu Partialvolumeneffekten mit der grauen Substanz. Andererseits ist nach Datenlage nicht sicher zu beurteilen, ob Veränderungen bei früheren Stadien der DAT in diesem Messfeld zu erwarten sind. So muss auch festgehalten werden, dass die sechs  $\text{MCI}_{\text{konverter}}$  eine zu kleine Population für die störanfällige Messung des Metaboliten zu sein scheint.

## 4.6 Ergebnisse für Cholin (Cho)

Wie bei der Messung von ml hat die vorliegende Studie für die Messung von Cholin (Cho) weder in der Querschnitts- noch in der Verlaufsuntersuchung signifikante Veränderungen feststellen können. Auch die MCI-Subgruppenanalyse hat hier keine Veränderungen hinsichtlich dieses Metaboliten aufgezeigt.

Allerdings ist ein Abfall der Cholin-Konzentration v.a. für die Subgruppe der MCI<sub>Konverter</sub> feststellbar, der allerdings keine Signifikanz erreicht hat.

In anderen Studien sind für Cho erhöhte, erniedrigte aber auch unveränderte Konzentrationen bei Patienten mit DAT im Vergleich zu gesunden Probanden befundet worden (Valenzula et al., 2001).

Daher gibt es bisher keinen eindeutigen Nachweis, der für Cho im Rahmen prä- oder gar dementieller Erkrankungen charakteristisch erscheint.

Das MR-spektroskopisch messbare Cho-Signal wird durch mehrere Moleküle erzeugt, die meist an Membranstoffwechselfvorgängen wie das Phosphatidylcholin und inflammatorischen Prozessen beteiligt sind. Das geringe Maß an Beständigkeit für Cho-Signale in wiederholten Messungen kann für die unterschiedlichsten Ergebnisse in den Studien ursächlich sein (Brooks et al., 1999; Rose et al., 1999).

Die diskrepanten Ergebnisse können jedoch auch mit dem VOI und dem Grad der kognitiven Beeinträchtigung zusammenhängen.

Erniedrigte Cho/Cr-Konzentrationen bei DAT-Patienten sind von Chantal et al. (2002) und Jessen et al. (2000) im Bereich des medialen Temporallappens gefunden worden, während die Studiengruppen um Schuff (Schuff et al., 1997,2002) keine Unterschiede detektiert haben.

Erhöhte Cho-Konzentrationen bei Personen mit progredientem kognitivem Defizit könnten aber auch als Folge von zerebralen Zelluntergängen erklärt werden. Während der Zytolyse setzt membranöses Phosphatidylcholin Glycerophosphocholin und Phosphocholin frei. In der MR-Spektroskopie sind diese beiden Produkte das Hauptsignal für Cho.

Andererseits ist vermutet worden, dass Cho-Konzentrationsveränderungen durch einen abnormen Zellreparatismus verursacht werden, der zu einem Synapsenverlust und Amyloidbildungen führen könnte (Pettegrew et al., 2001).

Wenn allerdings eine Vielzahl an Membranphospholipiden zerstört worden sind, müsste im Verlauf eine erniedrigte Cholin-Konzentration nachgewiesen werden können, wie sie in der vorliegenden Studie zwar tendenziell, aber ohne Signifikanz für den Bereich des Gyrus cinguli gemessen worden sind.

## 4.7 Schlussfolgerung und Ausblick

Als Zusammenschau der in dieser Studie gesammelten Befunde ist Folgendes festzuhalten:

- 1.) Die zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung MR-spektroskopisch erhobenen Daten sind mit den Ergebnissen vergleichbarer Querschnittstudien in Einklang zu bringen.
- 2.) Diese Studie kann in den Verlaufsuntersuchungen einen Abfall von tNAA in der PGM bei den Probanden feststellen, die im Untersuchungsintervall eindeutig dementielle Symptome entwickelt haben. tNAA ist allgemein als Marker für neuronale Dichte anerkannt, so dass der beobachtete Abfall bei Patienten mit dementiellem Syndrom logisch erscheint.
- 3.) Eine Assoziation zwischen Abfall der tNAA-Konzentration in der PGM und progredienten Leistungsdefiziten in neuropsychologischen Untersuchungen ist beobachtet worden.
- 4.) Die kognitiven Leistungsabfälle sind vor allem in Subtests eruiert worden, die das episodische Gedächtnis testen. Da das zugrunde gelegte VOI den Gyrus cinguli mit einschließt, decken sich die hier eruierten Befunde mit dem wissenschaftlichen Kenntnisstand über die Funktion des Gyrus cinguli.

Diese Untersuchung ist als Pilotstudie zu betrachten: Bis zu ihrem Abschluss sind andere Studien, die zweimalig MR-Spektroskopien in einem größeren Untersuchungsintervall bei Menschen mit MCI durchführten, nicht veröffentlicht worden. Eine Assoziation von im Verlauf veränderten Neurometaboliten sowie von im Verlauf kognitiven Einbußen bei MCI-Patienten haben andere Studien bis dato nicht publiziert. Diese Ergebnisse sind trotz einer eher niedrigen Probandenzahl detektiert worden.

Diese Studie gibt Hinweise, dass die MR-Spektroskopie als diagnostisches Hilfsmittel bzw. als Surrogatmarker zur Verlaufskontrolle bei Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung eingesetzt werden könnte. Um dies zu überprüfen, sind jedoch weiterführende Untersuchungen an umfangreichen Stichproben erforderlich.

Diese Untersuchungstechnik ist bereits zur Verlaufsbeurteilung bei Patienten eingesetzt worden, um deren kognitive Defizite mit Acetylcholinesteraseinhibitoren im Rahmen einer antidementiellen medikamentösen Therapie zu behandeln (Frederick et al., 2002; Jessen et al., 2006).

Für die Indikationsstellung einer MR-spektroskopischen Untersuchung bei Menschen mit MCI sollten weitere Studien generiert werden, um eine klinische Bedeutung dieser Untersuchungsmethode nicht nur für Gruppenanalysen, sondern auch für den einzelnen Patienten etablieren zu können.

Um diese Untersuchungsmethode zur Primärdiagnostik eines prä- bzw. dementiellen Syndroms verwenden zu können, müssten allerdings die Messmethoden vereinheitlicht und Normwerte für die einzelnen Neurometaboliten in bestimmten Messregionen erhoben werden.

## 5. Zusammenfassung

Die Magnetresonanzspektroskopie (MRS) ist eine nicht-invasive Methode zur Quantifizierung metabolischer Änderungen des Gehirnstoffwechsels. Einige dieser Metaboliten wie N-Acetyl-Aspartat (tNAA), Myo-Inositol (mI), Kreatin (tCr) und Cholin (Cho) können auch als Marker für neurodegenerative Erkrankungen (z.B. Morbus Alzheimer) dienen.

Bislang haben nur wenige Studien MR-spektroskopische Veränderungen bei Patienten mit der Diagnose einer „leichten kognitiven Beeinträchtigung“ (Mild Cognitive Impairment = MCI) untersucht. Entsprechend sollten in dieser Untersuchung MR-spektroskopische Veränderungen bei MCI-Patienten erfasst und in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf in einer Längsschnittstudie analysiert werden.

Fünfzehn MCI-Probanden und zwölf gesunde ältere Kontrollpersonen wurden jeweils zweimal innerhalb eines Zeitraumes von ca. 40 Monaten klinisch, neuropsychologisch sowie MR-spektroskopisch untersucht.

Die MR-Spektroskopie wurde als Einzelvolumenspektroskopie (SVS) mit kurzer Echozeit (TE = 30 ms) durchgeführt.

Als VOI wurde ein Bereich im Parietallappen ausgewählt, der den Gyrus cinguli mit einschloss. Der Anteil an CSF wurde aus der Dekonvolution der T2-Dephasierung des Wassersignals ermittelt.

Die Auswertung der Spektren erfolgte mit dem Programm LCModel, das eine Analyse des Spektrums mittels einer Linearkombination von Modellspektren durchführt.

Die ermittelten Werte für die Signalintensitäten wurden in absolute Metabolitenkonzentrationen (mmol/l) unter Berücksichtigung entsprechender Korrekturen umgerechnet.

Der Mittelwert des MMSE-Scores der MCI-Patienten lag zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung bei 26,4 (Bereich 20 - 30) und fiel im Verlauf auf 23,3 (Bereich 14 - 28) ab.

Sechs der MCI-Patienten entwickelten im zeitlichen Intervall ein dementielles Syndrom ( $MCI_{\text{Konverter}}$ ).

Alle Kontrollpersonen hatten einen MMSE-Score von mehr als 29 in beiden Untersuchungen.

Bei den MRS-Untersuchungen wurde bei Erstuntersuchung ein signifikanter Unterschied für den CSF-Anteil des Messvolumens im Vergleich der Patientengruppe und der Probanden festgestellt.

Für die MR-spektroskopisch erhobenen Metabolitenkonzentrationen ergaben sich bei der Erstuntersuchung keine signifikanten Unterschiede.

Bei der zweiten Untersuchung zeigte sich dagegen eine signifikante Erniedrigung der Konzentrationen von tCr und tNAA der Gruppe der  $MCI_{\text{Konverter}}$  im Vergleich zu den entsprechenden Konzentrationen der anderen Gruppen.

In der MCI-Gruppe war eine Abnahme der tNAA-Konzentration signifikant mit einer Abnahme der kognitiven Leistung korreliert. Dieser Effekt war im Wesentlichen auf metabolische Änderungen in der Gruppe der  $MCI_{\text{Konverter}}$  zurückzuführen.

Für die Metaboliten Cho und ml konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen festgestellt werden.

Diese Pilotstudie zeigt, dass MR-spektroskopisch gemessene Metaboliten (insbesondere tNAA) bei der MCI als Surrogatmarker eines (in Richtung Demenz) fortschreitenden neurodegenerativen Krankheitsprozesses eingesetzt werden können. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind mit anderen Publikationen (Ackl et al., 2005; Adalsteinsson et al, 2000; Chao et al, 2005; Kantarci et al., 2000) in Einklang zu bringen.

Da auch die tCr-Konzentration im Verlauf Schwankungen unterliegt, wird klar, dass eine Quantifizierung in absoluten Konzentrationen einem relativen Vergleich von tNAA zu tCr vorzuziehen ist.

## 6. Summary

The purpose of the present study was to longitudinally track changes of metabolite markers detectable by magnetic resonance spectroscopy (MRS) in subjects with mild cognitive impairment (MCI) and to analyze these changes with respect to the rate of cognitive decline and clinical disease progression.

Fifteen subjects with MCI and 12 healthy elderly controls were investigated longitudinally (average follow-up period: 3.4 years) using absolute quantification of metabolites within the mid-parietal grey matter and the parietal white matter [N-acetylaspartate (NAA), myo-inositol, choline, creatine, glutamine)].

The main findings include that a longitudinal decline in cognitive function (particularly in memory function) within the MCI-group was predicted by a decline in absolute concentrations of the metabolic markers NAA and creatine.

This effect was mainly explained by a significant decrease of NAA and creatine in those MCI subjects who converted to Alzheimer's dementia (AD) during the follow-up period. No differences were found at baseline between MCI converters and stable subjects, indicating that at least in the present study MRS did not provide a predictive discrimination between converters and stable subjects.

The findings support the use of MRS as a tool for objectively monitoring disease progression even during the earliest stages of AD.

## 7. Literaturverzeichnis

Ackl N, Ising M, Schreiber Y, Atiya M, Sonntag A, Auer D  
Hippocampal metabolic abnormalities in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease  
Neurosciences Letters 384 (2005) 23-28

Adalsteinsson E, Sullivan EV, Kleinhans N, Spielmann DM, Pfefferbaum A  
Longitudinal decline of the neuronal marker N-acetylcysteine in Alzheimer's disease.  
The Lancet, (2000); Vol. 355, 1696-1697

Akiyama H, Arai T, Kondo H, Tanno E, Haga C, Ikeda K  
Cell mediators of inflammation in the Alzheimer disease brain  
Alzheimer Dis. Assoc. Disord. 14 (2000); 47-53

Alzheimer A  
Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde.  
Allg Z Psychiat 64 (1907): 146

American Psychiatric Association  
DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorder, fourth edition.  
Washington DC, 1994

Antonuo P, Jones J, Wang Y, Li SJ  
Decreased glutamate + glutamine in Alzheimer's disease detected in vivo with  
<sup>1</sup>H-MRS at 0,5 T.  
Neurology (2001); 56: 737-742

Arendt T  
Pathologische Anatomie der Alzheimer-Krankheit.  
In Förstl (Hrsg.): Alzheimer Demenz: Grundlagen, Klinik und Therapie;  
Heidelberg, Berlin: Springer, pp 87-106; (1999)

Behar KL, den Hollander JA, Stromski ME, Ogino T, Shulman RG, Petroff OA,  
Prichard JW  
High-resolution <sup>1</sup>H nuclear magnetic resonance study of cerebral hypoxia in vivo.  
Proc Natl Acad Sci; 1983; USA 80: 4945-4948

Berres M, Monsch A, Bernasconi F, Thalmann B, Stähelin H  
Normal ranges of neuropsychological tests for the diagnosis of Alzheimer's disease.  
Studies in Health Technology and Informatics, 77, 195-199; (2000)

Bickel H

Demenzen im Alter: Eine populationsbezogene Untersuchung von Verteilung, Versorgung und Risikofaktoren. Abschlußbericht an das Bundesministerium für Forschung und Technologie; 1995

Bickel H

Epidemiologien psychischer Erkrankungen im Alter.  
In Förstl (Hrsg.): Lehrbuch der Gerontopsychiatrie, Stuttgart; 1997

Blackford RC, La Rue A

Criteria for diagnosing age-associated memory impairment: Proposed improvements from the field.

Developmental Neuropsychology (1989); 5 (4): 295-306

Bloch FW, Hansen WW, Packard ME

Nuclear Induction.

Phys Rev 69: 127; (1946)

Block W, Träber F, Kuhl CK, Fric M, Keller E, Lamerichs R, Rink M, Möller HJ, Schild HE

<sup>1</sup>H-MR spectroscopic imaging in patients with clinically diagnosed Alzheimer's Disease  
Rofo 1995, 163: 230-237

Block W, Träber F, Flacke S, Jessen F, Pohl C, Schild H

In-vivo spectroscopy of the human brain: Assessment of N-acetylaspartate (NAA) reduction as a marker for neurodegeneration.

Amino Acids 2002; 23 317-323

Blüml S

Data acquisition in the research mode, in clinical MR spectroscopy; Europrobe training Course.

Edited by Ross. Pasadena, Calif, Huntington Medical Research Institutes, 1996, pp 60-84

Bottomley P

Spatial localization in NMR spectroscopy in vivo.

Ann N Y Acad Sci 508: 333-348; (1987)

Braak H, Braak E

Neuropathological staging of Alzheimer-related changes

Acta Neuropathol; 1991; 82: 239-259

Braak H, Braak E

Staging of Alzheimer's Disease related neurofibrillary changes

Neurobiol Aging 16 (1996); 271-284

Bracco L, Gallato R, Grigoletto F, Lippi A., Lepore V, Bino G, Lazzaro MP, Carella F, Piccolo T, Pozzili C

Factors affecting course and survival in Alzheimer's disease. A 9-year longitudinal study.

Arch Neurol; (1994); 51: 1213-1219

Brand A, Richter-Landsberg C, Leibfritz D

Multinuclear NMR studies on the energy metabolism of glial and neuronal cells.

Dev. Neurosci.; (1993); 15: 289-298

Broca P

Anatomic comparées des circonvolutions cérébrales. Le grand lobe limbique et la scissure limbique dans la série des manières

Revue d'Anthropologie; (1878); Ser. 2, 1: 385-498

Brooks WM, Friedman SD, Stidley CA

Reproducibility of H1-MRS in vivo

Magn. Res. Med. 41 (1999) 193-197

Bruhn H, Stoppe G, Merboldt KD, Michaelis T, Hänicke W, Frahm J

Cerebral metabolic alterations in normal aging and Alzheimer's dementia detected by proton MRS.

Proceedings of the 11th Annual Meeting of the Society of Magnetic Resonance in Medicine, Berlin, 1992, Berkeley, CA, Society of Magnetic Resonance in Medicine, 1992: 752

Burns A, Jacoby R, Luthert P, Levy R

Cause of death in Alzheimer's disease.

Age Ageing; (1990); 19: 341-344

Busse A, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG, Matschinger H

Leichte kognitive Störungen – Hochrisikogruppe für die Entwicklung von Demenzen: Ergebnisse der Leipziger Langzeitstudie in der Altenbevölkerung (LEILA75+) zur Epidemiologie leichter kognitiver Störungen (2004)

Casley CS, Canevari L, Land JB, Clark JM, Sharpe MA

Beta-amyloid inhibits integrated mitochondrial respiration and key enzyme activities

J Neurochem 2002; 80: 91-100

Catani M, Cherubini A, Howard R, Tarducci R, Pelliccioli GP, Piccirilli M, Gobbi G, Senin U, Mecocci P

<sup>1</sup>H-MR spectroscopy differentiates mild cognitive impairment from normal brain aging

NeuroReport 2001, 12: 2315-2317

Capizzano A, Schuff N, Amend D, Tanabe J, Norman D, Maudsley A, Jagust W, Chui H, Fein G, Segal M, Weine M  
Subcortical Ischemic Vascular Dementia: Assessment with Quantitative MR Imaging and <sup>1</sup>H MR spectroscopy.  
AJNR Am J Neuroradiol 2000; 21: 621-630

Chantal S, Labelle M, Bouchard RW, Braun CM, Boulanger Y  
Correlation of regional 1H MRS metabolic changes with cognitive deficits in mild Alzheimer Disease  
Arch. Neurol. 59 (2002) 955-962

Chantal S, Braun CM, Bouchard RW, Labelle M, Boulanger Y  
Similar <sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopic metabolic pattern in the medial temporal lobes of patients with mild cognitive impairment and Alzheimer disease  
Brain Research 2003; 1003, 26-35

Chao LL, Schuff N, Kramer JH, Du AT, Capizzano AA, O'Neill J, Wolkowitz OM, Jagust WJ, Chui AC, Miller BL, Yaffe K, Weiner MW  
Reduced medial temporal lobe N-acetylaspartate in cognitively impaired but nondemented patients.  
Neurology 2005; 64: 282-289

Chen JG, Charles HC, Barboriak DP, Doraiswamy PM  
Magnetic resonance spectroscopy in Alzheimer's disease: Focus on N-Acetylaspartate  
Acta Neurol Scand Suppl 2000; 176:20-6

Christiansen P, Schlosser A, Henriksen O  
Reduced N-Acetylaspartate content in the frontal part of the brain in patients with probable Alzheimer's disease.  
Magn Res Imag; 1995; 13: 457-462

Cooper H, Bickel B  
Prävalenz und Inzidenz von Demenzerkrankungen in der Altenbevölkerung. Ergebnisse einer populationsbezogenen Längsschnittstudie in Mannheim;  
Nervenarzt 60: 472-482; (1989)

Colliot O, Gaël G, Chupin M, Desgranges B, Magnin B, Benali H, Dubois B, Garnero L, Eustache F, Lehéricy S  
Discrimination between Alzheimer Disease, Mild Cognitive Impairment, and Normal Aging by Using Automated Segmentation of the Hippocampus  
Radiology. 2008 Jul;248(1):194-201

Convit A.; De Leon M.J.; Tarshish C.; De Santi S.; Tsui W.; Rusinek H.; George A.  
Specific hippocampal volume reductions in individuals at risk for Alzheimer's disease  
Neurobiol Aging 1997; 18: 131-138

Corrada MM

Prediction of AD by visual memory changes a decade before clinical onset of memory loss (Abstract).

Neurology 45 (1995): 17

Crook T

Age-associated memory impairment: Proposed diagnostic criteria and measures of clinical change - Report of a National Institute of Mental Health work group.

Developmental Neuropsychology 2 (4); 1986: 261-276

Demougeot C, Garnier P, Mossiat C, Bertrand N, Giroud M, Beley A, Marie C

N-Acetylaspartate, a marker of both cellular dysfunction and neuronal loss: its relevance to studies of acute brain injury

J Neurochem 2001; 77: 408-415

Dixon RM, Bradley KM, Budge MM, Styles P, Smith AD

Longitudinal quantitative proton magnetic spectroscopy of the hippocampus in Alzheimer's disease

Brain, 125 (2002): 2332-2341

Dolan RJ.

Human memory systems.

In: Frackowiak R.S.J., Friston K.J., Frith, C.D., Dolan, R.J., Maziotta, J.C. (eds.): Human Brain Function, Academic Press, pp.367-404. (1997)

Eakin RT, Morgan LO, Gregg CT, Matwiyoff NA

Carbon-13 nuclear magnetic resonance spectroscopy of living cells and their metabolism of a specifically labelled <sup>13</sup>C substrate.

FEBS (1972), Lett 28: 259-262

Engelhardt E, Moreira DM, Laks J, Marinho VM, Rozenhal M, Oliveira AC Jr.

Alzheimer's disease and magnetic resonance spectroscopy of the hippocampus

Arq Neuropsiquiatr 2001; 59: 865-870

Erkinjuntti T, Lee DH, Gao F, Steenhuis R, Eliasziw M, Fry R, Merskey H,

Hachinski VC

Temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging in the diagnosis of early Alzheimer's disease.

Arch Neurol 50, 1993: 305-310

Ernst T, Kreis R, Ross BD

Absolute quantification of water and metabolites in the human brain.

I. Compartments and water.

J Magn Reson; Series B 102, 1993: 1-8

Ernst T, Chang L, Melchor R, Mehringer CM  
Frontotemporal Dementia and Early Alzheimer Disease: Differentiation with Frontal Lobe H-1 Spectroscopy.  
Radiology 203, 1997: 829-836

Falini A, Bozzali M, Magnani G, Pero G, Gambini A, Benedetti B, Mossini R, Franceschi M, Comi G, Scotti G, Filippi M  
A whole brain MR spectroscopy study from patient's with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment  
NeuroImage 26 (2005) 1159-1163

Feldman H, Jacova C  
Mild Cognitive Impairment  
Am J Geriatr Psychiatry 13, 2005:645-655

Firbank MJ, Harrison M, O'Brien JT  
A comprehensive review of proton magnetic resonance spectroscopy studies in dementia and Parkinson's disease  
Dement Geriatr Cogn Disord 2002; 14: 64-66

Fisk JD, Merry HR, Rockwood K  
Variations in case definition affect prevalence but not outcomes of mild cognitive impairment  
Neurology 2003; 61: 1179-1184

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR  
"Mini-Mental-State". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician.  
J Psychiatr Res 12, 1975: 189-198

Förstl H, Kurz A, Calabrese P, Hartmann T  
Apolipoprotein E und Alzheimer-Demenz,  
Nervenarzt 65, 1994: 780-786

Frederick BB, Satlin A, Yurgelun-Todd DA, Renshaw PF  
In Vivo Proton Magnetic Resonance Spectroscopy of Alzheimer's Disease in the Parietal and Temporal Lobes.  
Biol Psychiatry 42, (1997): 147-150

Frölich L  
Therapie der Alzheimer-Demenz. Aktueller Stand und Perspektiven.  
MMW Fortschr Med 142, (2000): 30-34

Gadian GD  
NMR and its applications to living systems.

Oxford University Press, Oxford, New York, Tokyo 1995

Ganguli M, Dodge HH, Shen C, DeKosky ST  
Mild cognitive impairment, amnesic type: an epidemiological study  
Neurology 2004; 63: 115-121

García Santos JM, Gavrilá D, Antúnez C, Tormo MJ, Salmerón D, Carles R, Veiga J, Parrilla G, Torres del Río S, Fortuna L, Navarro C  
Magnetic Resonance Spectroscopy Performance for Detection of Dementia, Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment in a Community-Based Survey  
Dement Geriatr Cogn Disord 2008;26:15-2

Gertz HJ  
Morphologische Befunde bei dementiellen Erkrankungen.  
In: Förstl (Hrsg.) Lehrbuch der Gerontopsychiatrie. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 58-70, (1997)

Golomb J, de Leon MJ, Kluger A, George AE, Tarshish C, Ferris SH  
Hippocampal atrophy in normal aging: An association with recent memory impairment.  
Archives of Neurology 50, 1993: 967-973  
Haase A, Frahm J, Matthaei D, Hänicke W, Bomsdorf H, Kunz D, Tischler R  
MR imaging using stimulated echoes (STEAM).  
Radiology, 1986; 106: 787-790

Govindaraju V, Young K, Maudsley AA  
Proton NMR chemical shifts and coupling constants for brain metabolites.  
NMR Biomed, 2000, 13: 129-153

Grundman M, Petersen RC, Ferris SH, Thomas RG, Aisen PS, Bennett DA, Foster NL, Jack CR Jr, Galasko DR, Doody R, Kaye J, Sano M, Mohs R, Gauthier S, Kim HT, Jin S, Schultz AN, Schafer K, Mulnard R, van Dyck CH, Mintzer J, Zamrini EY, Cahn-Weiner D, Thal LJ; Alzheimer's Disease Cooperative Study  
Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer disease and normal aging for clinical trials  
Arch Neurol 2004; 61: 59-66

Hänninen T, Hallikainen M, Koivisto K, Helkala EL, Reinikainen KJ, Soininen H, Mykkänen L, Laakso M, Pyörälä K, Riekkinen PJ Sr  
A follow-up study of age-associated memory impairment: neuropsychological predictors of dementia.  
Journal of the American Geriatrics Society, 1995, 43 (9): 1007-1015

Hanninen T, Koivisto K, Reinikainen KJ, Helkala EL, Soininen H, Mykkänen L, Laakso M, Riekkinen PJ  
Prevalence of ageing-associated cognitive decline in an elderly population.  
Age and Ageing, 1996, 25: 201-205

Hallauer JF, Kurz A  
Epidemiologie und Ökonomie des Morbus Alzheimer in Deutschland.  
Symposium: Fortschritte in der Behandlung des Morbus Alzheimer - Diagnostische und  
therapeutische Interventionen, Zusammenfassung der Beiträge  
Frankfurt 2002

Hattori N, Abe K, Sakoda S, Sawada T  
Proton MR spectroscopic study at 3 Tesla on glutamate/glutamine in Alzheimer's  
disease.  
Neuroreport, 2002, 13: 183-186

Heales R, Davies SEC, Bates TE, Clark JB  
Depletion of brain glutathione is accompanied by impaired mitochondrial function and  
decreased N-acetyl aspartate concentration  
Neurochem Res 1995; 20: 31-38

Henriksen O  
In vivo quantitation of metabolite concentrations in the brain by means of proton MRS.  
MNR Biomed 8: 139-148

Herholz K, Salmon E, Perani D, Baron JC, Holthoff V, Frölich L, Schönknecht P, Ito K,  
Mielke R, Kalbe E, Zündorf G, Delbeuck X, Pelati O, Anchisi D, Fazio F, Kerrouche N,  
Desgranges B, Eustache F, Beuthien-Baumann B, Menzel C, Schröder J, Kato T,  
Arahata Y, Henze M, Heiss WD  
Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of  
multicenter FDG PET.  
Neuroimage 2002, 17: 302-316

Herminghaus S, Frolich L, Gorriz C, Pilatus U, Dierks T, Wittsack H.-J,  
Lanfermann H, Maurer K, Zanella FE  
Brain metabolism in Alzheimer disease and vascular dementia assessed by in vivo  
proton magnetic resonance spectroscopy.  
Psychiatry Res 2003, 30: 183-190

Heyman A, Fillenbaum GG  
Overview: Clinical sites, case material and special studies.  
Neurology 1997, 49, (Suppl. 3), S2-6

Hofman A, Rocca WA, Brayne C, Breteler MM, Clarke M, Cooper B, Copeland JR,  
Dartigues JF, da Silva Droux A, Hagnell O  
The prevalence of dementia in Europe: A collaborative study of 1980-1990 findings.  
International Journal of Epidemiology 1991, 20: 736-748

Huang W, Alexander GE, Chang L, Shetty HU, Krasuski JS, Rapoport SI,  
Schapiro MB

Brain metabolite concentration and dementia severity in Alzheimer disease: A (1)H MRS study.

Neurology 2001; 57: 626-632

Hugg JW, Kuzniecky RI, Gilliam FG, Morawetz RB, Fraught RE, Hetherington HP  
Normalization of contralateral metabolic function following temporal lobectomy

demonstrated by 1H magnetic resonance spectroscopic imaging

Ann Neurol 1996; 40: 236-239

Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC, Waring SC, O'Brien PC, Tangalos EG, Smith GE, Ivnik RJ, Kokmen E

Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease.

Neurology 1997; 49: 786-794

Jagust W, Thisted R, Devous MD Sr, Van Heertum R, Mayberg H, Jobst K, Smith AD, Borys N

SPECT perfusion imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease: a clinical-pathologic study.

Neurology 2001; 56: 950-956

Jakob-Roetne R, Jacobsen H

Alzheimer's disease: from pathology to therapeutic approaches

Angew Chem Int Ed Engl. 2009; 48(17): 3030-59

Jensen M, Schröder J, Blomberg M, Engvall B, Pantel J, Ida N, Basun H, Wahlund LO, Werle E, Jauss M, Beyreuther K, Lannfelt L, Hartmann T

Cerebrospinal fluid A beta42 is increased early in sporadic Alzheimer's disease and declines with disease progression.

Ann Neurol 1999; 45: 504-511

Jessen F, Block W, Träber F, Keller E, Flacke S, Papassotiropoulos A, Lamerichs R, Heun R, Schild HH

Proton MR spectroscopy detects a relative decrease of N-acetylaspartate in the medial temporal lobe of patients with AD.

Neurology 2000; 55: 684-688

Jessen F, Block W, Träber F, Keller E, Flacke S, Lamerichs R, Schild HH, Heun R  
Decrease of N-acetylaspartate in the MTL correlates with cognitive decline of AD

patients

Neurology 2001; 57: 930-932

Jessen F, Gür O, Block W, Ende G, Frölich L, Hammen T, Wiltfang J, Kucinski T, Jahn H, Heun R, Maier W, Kölsch H, Kornhuber J, Träber F

A multicenter <sup>1</sup>H-MRS study of the medial temporal lobe in AD and MCI

Neurology 2009; 72: 1735-1740

Johansson B, Zarit SH

Prevalence and incidence of dementia in the oldest old: A longitudinal study of a population-based sample of 84-90 year olds in Sweden.

International Journal of Geriatric Psychiatry 1995; 10: 359-366

Kanowski S

Vierter Altenbericht.

Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend, Berlin (2002)

Kantarci K, Jack CR Jr, Xu YC, Campeau NG, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, Boeve BF, Kokmen E, Tangalos EG, Petersen RC

Regional metabolic patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A <sup>1</sup>H MRS study.

Neurology, 2000; 55: 210-217

Kantarci K, Reynolds G, Petersen RC, Boeve BF, Knopman DS, Edland SD, Smith GE, Ivnik RJ, Tangalos EG, Jack CR Jr

Proton MR spectroscopy in mild cognitive impairment and Alzheimer disease: comparison of 1.5 and 3 T.

AJNR Am.J.Neuroradiol, 2003; 24, 843-849.

Kemppainen NM, Aalto S, Wilson IA, Nägren K, Helin S, Brück A, Oikonen V, Kailajärvi M, Scheinin M, Viitanen M, Parkkola R, Rinne JO

Voxel-based analysis of PET amyloid ligand [11C]PIB uptake in Alzheimer disease.

Neurology, 2006; 67, 1575-1580.

Kesslak JP, Nalcioglu O, Cotman CW

Quantification of magnetic resonance scans for hippocampal and parahippocampal atrophy in Alzheimer's disease.

Neurology, 1991; 41: 51-54

Klein J

Membrane breakdown in acute and chronic neurodegeneration: focus on choline-containing phospholipids.

J Neural Transm, 2000; 107: 1027-1063

Klunk WE, Xu C, Panchalingam K, McClure RJ, Pettegrew JW

Quantitative <sup>1</sup>H and <sup>31</sup>P MRS of PCA extracts of postmortem Alzheimer's disease brain

Neurobiol Aging, 1996; 17 (1996); 349-357

Kornhuber J, Schmidtke K, Frolich L, Perneczky R, Wolf S, Hampel H, Jessen F, Heuser I, Peters O, Weih M, Jahn H, Luckhaus C, Hüll M, Gertz HJ, Schröder J, Pantel J,

Rienhoff O, Seuchter SA, Rütther E, Henn F, Maier W, Wiltfang J

Early and Differential Diagnosis of Dementia and Mild Cognitive Impairment

Dement Geriatr Cogn Disord. 2009;27(5):404-17

Kral VA

Senescent forgetfulness: Benign and malignant.

Journal of the Canadian Medical Association, 1964; 86: 257-260

- Kratz B, Schröder J, Pantel J, Weimer D, Minnemann E, Lehr E, Sauer H  
Leichte kognitive Beeinträchtigung im Alter.  
Nervenarzt, 1998; 69: 975-982
- Kreis R, Ross BD  
Cerebral metabolic disturbances in patients with sub-acute and chronic diabetes mellitus: detection by proton magnetic resonance spectroscopy.  
Radiology, 1992; 184: 123-130
- Kreis R, Ross BD, Farrow NA, Ackerman Z  
Metabolic Disorders of the Brain in Chronic Hepatic Encephalopathy Detected with H-<sup>1</sup> MR Spectroscopy.  
Radiology, 1992; 182: 19-27
- Kurz A  
Verlauf und Bestätigung der Diagnose.  
In: Förstl, Bickel, Kurz (Hrsg): Alzheimer Demenz. Grundlagen, Klinik und Therapie, 167-176  
Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1999
- Lanfermann H, Herminghaus S, Pilatus U, Raab P, Wagner S, Zanella FE  
Grundlagen der <sup>1</sup>H-MR-Spektroskopie intrakranieller Tumoren.  
Klin Neuroradiol, 2002; 12: 1-17
- Lauterbur PC  
Image formation by induced local interactions. Examples employing NMR.  
Nature, 1973; 242: 190
- Levy R  
Aging-Associated Cognitive Decline.  
International Psychogeriatrics, 1995; 6 (1): 63-68
- Lezak et MD  
Neuropsychological assessment  
New York: Oxford University Press, 1995
- Lopez OL, Jagust WJ, DeKosky ST, Becker JT, Fitzpatrick A, Dulberg C, Breitner J, Lyketsos C, Jones B, Kawas C, Carlson M, Kuller LH  
Classification of mild cognitive impairment in a population study  
Rev Neurol 2003; 37: 140-144
- Madhavarao, CN, Chinopoulos, C, Chandrasekaran, K, Namboodiri MAA  
Characterization of the N-acetylaspartate biosynthetic enzyme from rat brain  
J Neurochem 2003; 86: 824-835
- Masur DM, Sliwinski M, Lipton RB, Blau AD, Crystal HA  
Neuropsychological prediction of dementia and the absence of dementia in healthy persons.  
Neurology, 1994; 44: 1427-1432

McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM  
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, 1985; 34: 939-944

Meda L, Baron P, Scarlato G  
Glial activation in Alzheimer's disease: the role of Abeta and its associated proteins.  
Neurobiol. Aging, 2001; 22; 885-893

Mesnil de Rochemont A  
1H-MR-spektroskopische Bestimmung  
der zerebralen Glutamat- und Glutaminkonzentration bei Patienten mit einer Demenz  
vom Alzheimer-Typ  
Medizinische Dissertationsschrift, 2004

Metastasio A, Rinaldia P, Tarduccib R, Mariania R, Feliziana FT, Cherubinia A,  
Pellicciolic GP, Gobbib G, Senina U, Mecoccia P  
Conversion of MCI to dementia: Role of proton magnetic resonance spectroscopy  
Neurobiology of Aging 2005

Miller BL, Moats RA, Shonk T, Ernst T, Woolley S, Ross BD  
Alzheimer Disease: Depiction of Increased Cerebral Myo-Inositol with Proton MR  
Spectroscopy.  
Radiology, 1993; 187: 433-437

Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE  
Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease.  
Ann Neurol, 1997; 42: 85-94

Moats RA, Ernst T, Shonk TK, Ross BD  
Abnormal Cerebral Metabolite Concentrations in Patients with Probable Alzheimer  
Disease.  
Magn Reson Med 1994; 32: 110-115

Moats RA, Shonk T  
Evaluation of Automated MR Spectroscopy: Applications in Alzheimer Disease.  
AJNR Am J Neuroradiol 1995; 16: 1779-1782

Möller HL, Laux G, Deister A  
Psychiatrie und Psychotherapie  
Thieme-Verlag, 2001, S185-197

Modrego PJ, Fayed N, Pina MA

Conversion from Mild Cognitive Impairment to probable Alzheimer's Disease predicted by brain magnetic resonance spectroscopy  
Am J Psychiatry 2005; 162: 667-675

Monsch AU, Bondi MW, Butters N, Salmon DP, Katzman R, Thal LJ  
Comparisons of verbal fluency tasks in the detection of dementia of the Alzheimer type.  
Archives of Neurology 1992, 49: 1253-1258

Moon RB, Richards JH  
Determination of intracellular pH by <sup>31</sup>P Magnetic-Resonance.  
J Biol Chem 1973; 248:7276-7278

Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, van Belle G, Fillenbaum G, Mellits ED, Clark C  
Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's Disease.  
Psychopharmacology Bulletin 1988, 24: 641-652

Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, van Belle G, Fillenbaum G, Mellits ED, Clark C  
The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD).  
Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease.  
Neurology 1989; 43, 2457-2465

Morris JC, Edland S, Clark C, Galasko D, Koss E, Mohs R, van Belle G, Fillenbaum G, Heyman A  
Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part IV. Rates of cognitive change in longitudinal assessment of probable Alzheimer's Disease.  
Neurology 1993, 43, 2457-2465

O'Brien JT, Desmond J, Ames D, Schweitzer I, Tress B  
Magnetic resonance imaging correlates of memory impairment in the healthy elderly: association with medial temporal lobe atrophy but not white matter lesions.  
International Journal of Geriatric Psychiatry 1997; 12: 369-374

Pantel J, Schröder J, Shad LR, Friedlinger L, Knopp MV, Schmitt R, Geissler M, Blüml S, Essig M, Sauer H  
Quantitative magnetic resonance imaging and neuropsychological functions in dementia of the Alzheimer type.  
Psychol Med 1997; 27: 221-229

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

Pantel J, Schröder J

Zerebrale Korrelate klinischer und neuropsychologischer Veränderungen in den  
Verlaufsstadien der Alzheimer-Demenz  
Steinkopff Verlag Darmstadt: 2006

Parnetti L, Lowenthal D, Presciutti O, Pelliccioli G, Palumbo R, Gobbi G, Chiarini P,  
Palumbo B, Tarducci R, Senin U  
H-MRS, MRI-based hippocampal volumetry, and 99mTc-HMPAO-SPECT in normal  
aging, age-associated memory impairment, and probable Alzheimer's Disease. *Journal  
of the American Geriatrics Society* 1996; 44: 133-138

Parnetti L, Tarducci R, Presciutti O, Lowenthal DT, Pippi M, Palumbo B, Gobbi G,  
Pelliccioli GP, Senin U  
Proton magnetic resonance spectroscopy can differentiate Alzheimer's disease from  
normal aging  
*Mech Ageing Dev* 1997; 97:9-14

Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E  
Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome.  
*Archives of Neurology* 1999; 56: 303-308

Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, Ritchie K, Rossor M,  
Thal L, Winblad B  
Current concepts in mild cognitive impairment.  
*Archives of Neurology* 2001, 58: 1985-1992

Petroff OA, Pleban LA, Spencer DD  
Symbiosis between in vivo and in vitro NMR spectroscopy; the creatine, N-  
acetylaspartate, glutamate and GABA content of the epileptic human brain.  
*Magn Reson Imag* 1995; 13: 1197-1211

Pettegrew JW, Panchalingam K, Hamilton RL, McClure RJ  
Brain membrane phospholipid alterations in Alzheimer's disease  
*Neurochem Res*, 26 (2001); 771-782

Proctor, WG, Yu FC  
The dependence of nuclear magnetic resonance frequency of chemical compound.  
*Phy Rev* 1950; 77: 717

Provencher SW Estimation of metabolite concentration from localized in vivo proton  
NMR spectra.  
*Magn Reson Med* 1993; 30: 672-679

Provencher SW  
LCModel User's Manual (for Version 5.1-7)  
Göttingen 1997

Provencher SW  
Automatic quantitation of localized in vivo <sup>1</sup>H spectra with LCModel.  
*NMR Biomed* 2001, 14: 260-264

Purcell EM, Torrey HC, Pound RV  
Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid.  
Phys Rev 1946, 69: 37-38

Rai GS, McConnell JR, Waldman A, Grant D, Chaudry M  
Brain proton spectroscopy in dementia; an aid to clinical diagnosis (letter)  
Lancet 1999; 353: 1063-1064

Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ;  
Memantine Study Group  
Memantine in Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease.  
N Engl J Med 2003, 348: 1333-1341

Ritchie K, Leibovici B, Ledesert B, Touchon J  
A typology of sub-clinical senescent cognitive disorder.  
British Journal of Psychiatry 1996, 168: 470-476

Ritchie K, Artero S, Touchon J  
Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study.  
Neurology 2001, 56 (1): 37-42

Rose SE, de Zubicaray GI, Wang D, Galloway GJ, Chalk JB, Eagle SC, Semple J,  
Doddrell DM  
A 1H MRS study of probable Alzheimer's disease and normal aging; implications for  
longitudinal monitoring of dementia progression  
Magn. Reson. Imaging 17 (1999); 291-299

Ross BD  
Biochemical considerations in 1H spectroscopy. Glutamate and glutamine; myo-inositol  
and related metabolites.  
NMR Biomed 1991; 4: 59-63

Ross BD, Jacobson S, Villamil F, Korula J, Kreis R, Ernst T, Shonk T, Moats RA  
Subclinical Hepatic Encephalopathy: Proton MR Spectroscopic Abnormalities.  
Radiology 1994; 193: 457-463

Ross BD, Bluml S, Cowan R, Danielsen E, Farrow N, Gruetter R  
In vivo magnetic resonance spectroscopy of human brain: The biophysical basis of  
dementia.  
Biophys Chem 1997; 68: 161-172

Saß H, Wittchen HU, Zaudig M  
Diagnostisches und statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-IV.  
Hogrefe, Göttingen, 1996

Schirmer T, Auer DP

On the reliability of quantitative clinical magnetic resonance spectroscopy of the human brain.

NMR Biomed 2000,13: 28-36

Schönknecht P, Pantel J, Hartmann T, Werle E, Volkmann M, Essig M, Amann M, Zanabili N, Bardenheuer H, Hunta, Schröder J

Cerebrospinal fluid tau levels in Alzheimer's disease are elevated when compared with vascular dementia but do not correlate with measures of cerebral atrophy.

Psychiatry Res 2003, 120: 231-238

Schröder J, Kratz B, Pantel J, Minnemann E, Lehr U, Sauer H

Prevalence of mild cognitive impairment in an elderly community sample.

Journal of Neural Transmission 1998, 54: 51-59

Schröder J, Pantel J, Förstl H

Demenzielle Erkrankungen: Ein Überblick

In: Kruse/ Martin (Hg.) Enzyklopädie der Gerontologie

Zürich: Huber, 2004, 224-239

Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K

Prometheus: Lernatlas Neuroanatomie

Thieme-Verlag (2006), 372 ff.

Schuff N, Haupt CI, Weiner MW, Maudsley AA

Removal of lipid artifacts in 1H spectroscopic imaging by data extrapolation

Magn Reson Med 1996; 35: 678-687

Schuff N, Amend D, Ezekiel F, Steinman SK, Tanabe J, Norman D, Jagust W, Kramer JH, Mastrianni JA, Fein G, Weiner MW

Changes of hippocampal N-acetyl-aspartate and volume in Alzheimer's disease. A proton MR spectroscopic imaging and MRI study.

Neurology 1997; 49: 1513-1521

Schuff N, Amend DL, Knowlton R, Norman D, Fein G, Weiner MW

Age-related metabolite changes and volume loss in the hippocampus by magnetic resonancespectroscopy and imaging.

Neurobiol Aging 1999; 20: 279-285

Schuff N, Capizzano AA, Du AT, Amend DL, O'Neill J, Norman D, Kramer J, Jagust W, Miller B, Wolkowitz OM, Yaffe K, Weiner MW

Selective reduction of N-acetylaspartate in medial temporal and parietal lobes in ADNeurology 58 (2002); 928-935

Scott SA, DeKosky ST, Sparks DL, Knox CA, Scheff SW

Amygdala cell loss and atrophy in Alzheimer's disease  
Ann Neurol 1992; 32: 555-563

Shonk TK, Moats RA, Gifford P, Michaelis T, Mandigo JC, Izumi J, Ross BD Probable Alzheimer Disease: Diagnosis with Proton MR Spectroscopy.  
Radiology 1995, 195: 65-72

Simmons ML, Frondoza CG, Coyle JT  
Immunocytochemical localization of N-acetyl aspartate with monoclonal antibodies  
Neuroscience 1991, 45, 37-45

Sliwinski M, Lipton RB, Buschke H, Stewart W  
The effects of preclinical dementia on estimates of normal cognitive functioning in aging.  
Journal of Gerontology: Psychological Sciences 1996, 51B (4): 217-225

Small GW, Mazziotta JC, Collins MT, Baxter LR, Phelps ME, Mandelkern MA, Kaplan A, La Rue A, Adamson CF, Chang L  
Apolipoprotein E type 4 allele and cerebral glucose metabolism in relatives at risk for familial Alzheimer disease  
JAMA 1995, 273; 942-947

Soher BJ, Doraiswamy PM, Charles HC  
A review of 1H-MR spectroscopy findings in Alzheimer's disease  
Neuroimaging Clin N Am. 2005 Nov; 15(4): 847-52

Soininen HS, Partanen K, Pitkänen A, Vainio P, Hänninen T, Hallikainen M, Koivisto K, Riekkinen PJ  
Volumetric MRI analysis of the amygdala and the hippocampus in subject with Age-Associated Memory Impairment: Correlation to visual and verbal memory.  
Neurology 1994, 44: 1660-1668

Stoppe G, Bruhn H, Pouwels PJ, Hänicke W, Frahm J  
Alzheimer Disease: Absolute Quantification of Cerebral Metabolites In Vivo Using Localized Proton Magnetic Resonance Spectroscopy  
Alzheimer Dis Assoc Disord 2000, 14: 112-119

Torfs K, Feldman H  
12-month decline in cognitive and daily function in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: two randomised, placebo-controlled studies.  
Neurobiol Aging 2000, 21 (suppl 1): S242 (1109).

Unverzagt FW, Gao S, Baiyewu O, Ogunniyi AO, Gureje O, Perkins A, Emsley CL, Dickens J, Evans R, Musick B, Hall KS, Hui SL, Hendrie HC  
Prevalence of cognitive impairment: data from the Indianapolis Study of Health and Aging  
Neurology 2001; 57: 1655-1662

Urenjak J, Williams SR, Gadian DG, Noble M

Proton nuclear magnetic resonance spectroscopy unambiguously identifies different neural cell types.

J Neurosci 1993; 13: 981-98

Valenzuela MJ, Sachdev P

Magnetic resonance spectroscopy in AD

Neurology 56 (2001); 592-598

Wang XP, Ding HL

Alzheimer's disease: epidemiology, genetics, beyond

Neurosci Bull. 2008 Apr; 24(2): 105-9

Welsh KA, Butters N, Hughes JP, Mohs RC, Heyman A

Detection and staging of Dementia in Alzheimer's Disease: Use of the

neuropsychological measures developed for the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease.

Archives of Neurology 1992, 49, 448-452

Welsh KA, Butters N, Mohs RC, Beekly D, Edland S, Fillenbaum G, Heyman A

The Consortium to establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part V. A normative study of the neuropsychological battery.

Neurology 44, 609-614

Wernicke TF, Reischies FM

Prevalence of dementia in old age: clinical diagnoses in subjects aged 95 years and older.

Neurology 1994, 44: 250-253

Winblad B, Poritis N

Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine).

Int J Geriatr Psychiatry 1999, 14: 135-146

Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, Nordberg A, Bäckman L, Albert M, Almkvist O, Arai H, Basun H, Blennow K, de Leon M, DeCarli C, Erkinjuntti T, Giacobini E, Graff C, Hardy J, Jack C, Jorm A, Ritchie K, van Duijn C, Visser P, Petersen RC

Mild cognitive impairment—beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment.

J. Intern. Med. 2004, 256, 240-246.

Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG, Clark AW, Coyle JT, Delon MR

Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in basal forebrain

Science 1982, 215: 1237-1239

Wolter-Henseler DK

Die gerontopsychiatrische Versorgungsrealität in einer westdeutschen Großstadt.

Z Gerontol Geriatr 2000, 33:471-479

World Health Organisation  
Internationale Klassifikation psychischer Störungen  
ICD-10 Kapitel V (F). Verlag Hans Huber, Bern, Göttingen, Toronto, 1991  
World Health Organisation  
Internationale Klassifikation psychischer Störungen  
ICD-10 Kapitel V (F). Forschungskriterien. Verlag Hans Huber, Bern, Göttingen,  
Toronto, Seattle, 1994

Zec RF  
Neuropsychological functioning in Alzheimer's disease.  
Neuropsychology of Alzheimer's disease and other dementias (pp. 3-80)  
New York: Oxford University Press, 1994

Zhang Y, Schuff N, Jahng GH, Bayne W, Mori S, Schad L, Mueller S, Du AT, Kramer  
JH, Yaffe K, Chui H, Jagust WJ, Miller BL, Weiner MW  
Diffusion tensor imaging of cingulum fibers in mild cognitive impairment and Alzheimer  
disease.  
Neurology 2007, 68, 13-19.

## 8. Publikationsverzeichnis

### 8.1 Wissenschaftliche Zeitschriften

- Pilatus U, Lais C, Du Mesnil de Rochmont A, Kratzsch T, Frölich L, Lanfermann H, Zanella F, Pantel J (2009): Conversion to dementia in mild cognitive impairment is associated with decline of N-acetyl aspartate and creatine as revealed by MR-spectroscopy. **Psychiatry Research Neuroimaging** 173: 1-7 (IF: 2,656)
- Pilatus U, Lais C, Du Mesnil de Rochmont A, Kratzsch T, Lanfermann H, Pantel J (2006): MR-spektroskopische Befunde bei der leichten kognitiven Beeinträchtigung im Verlauf: Surrogatmarker eines fortschreitenden Krankheitsprozesses? **Der Nervenarzt** 77 (Suppl. 3): S 221.
- Pantel J, Lais C, Lanfermann H, Maurer K, Frölich L, Zanella F, Pilatus U (2007): Conversion to dementia in mild cognitive impairment is associated with decline of N-Acetyl aspartate and creatine as revealed by MR-spectroscopy. **International Psychogeriatrics** 19 (supl 1): 368

### 8.2 Kongressposter

- Pilatus U, Lais C, Du Mesnil de Rochmont A, Kratzsch T, Lanfermann H, Pantel J: MR-spektroskopische Befunde bei der leichten kognitiven Beeinträchtigung im Verlauf: Surrogatmarker eines fortschreitenden Krankheitsprozesses? Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde, 23. bis 26. November 2006 in Berlin.
- Pantel J, Lais C, Lanfermann H, Maurer K, Frölich L, Zanella F, Pilatus U (2007): Conversion to dementia in mild cognitive impairment is associated with decline of N-Acetyl aspartate and creatine as revealed by MR-spectroscopy. Kongress der International Psychogeriatric Association 14. bis 18. Oktober 2007 in Osaka, Japan

## 9. Anhang

Probanden	Sex	Konv/Stable	Alter t2	MMSE t1	MMSE t2	zVF t1	zVF t2	zBNT t1	zBNT t2
K 1	männlich	.	74	29	30	.	0,15	.	0,99
K 2	weiblich	.	67	30	30	.	0,41	.	0,96
K 3	weiblich	.	62	30	30	.	0,97	.	-0,97
K 4	männlich	.	76	30	29	.	-0,67	.	-0,29
K 5	männlich	.	71	30	28	.	-0,14	.	-1,9
K 6	männlich	.	75	29	28	.	1,73	.	1,02
K 7	männlich	.	63	30	30	.	0,48	.	0,64
K 8	weiblich	.	67	30	30	.	0,41	.	0,96
K 9	männlich	.	62	30	30	.	-0,83	.	0,69
K 10	männlich	.	69	30	30	.	.	.	.
K 11	weiblich	.	67	30	29	.	-1,14	.	0,96
K 12	weiblich	.	64	30	30	.	1,49	.	1,15
P 1	weiblich	MCI-Konverter	74	28	19	-0,93	-2,18	-0,62	-2,59
P 2	weiblich	MCI-stable	80	28	26	-0,9	-1,77	-0,46	1,85
P 3	männlich	MCI-stable	78	28	28	0,53	-0,52	-1,02	1,25
P 4	männlich	MCI-stable	69	30	28	-0,96	-1,21	-0,49	-1,17
P 5	männlich	MCI-stable	68	23	21	-1,81	-2,29	-3,05	-3,4
P 6	weiblich	MCI-Konverter	77	30	26	0,87	-0,54	-0,54	-0,38
P 7	männlich	MCI-stable	76	28	27	1,71	0,68	0	0,1
P 8	männlich	MCI-stable	72	27	26	-1,18	-3,2	0,87	-1,25
P 9	männlich	MCI-stable	80	26	26	.	-0,46	.	-2,45
P 10	männlich	MCI-Konverter	82	25	16	-0,87	-2,28	1,49	1,59
P 11	männlich	MCI-Konverter	63	20	14	-2,33	.	0,56	.
P 12	männlich	MCI-stable	70	26	25	-0,55	-1,22	-1,46	-1,38
P 13	weiblich	MCI-Konverter	70	26	22	-1,04	-2,26	1,15	-0,1
P 14	männlich	MCI-Konverter	75	24	19	.	-2,32	.	-2,43
P 15	weiblich	MCI-stable	63	27	26	1,39	1,13	-0,37	1,19

Tab. 8a: Neuropsychologische Testergebnisse der Probanden

K: gesunder Proband; P: Patient

t1: Zeitpunkt der Erstuntersuchung; t2: Zeitpunkt der Zweituntersuchung;

MMSE: Mini Mental State Evaluation; zVF: z-Wert Verbale Flüssigkeit; zBNT: z-Wert Boston Naming Test

Leere Felder: neuropsychologische Tests nicht durchgeführt

Probanden	Sex	Konv/Stable	zWG t1	zWG t2	zWA t1	zWA t2	zWW t1	zWW t2	zKP t1	zKP t2
K 1	männlich	.	.	0,28	.	0,79	.	0,82	.	0,73
K 2	weiblich	.	.	-0,31	.	1,41	.	1,06	.	0,8
K 3	weiblich	.	.	0,24	.	0,06	.	0,55	.	1,32
K 4	männlich	.	.	-1,76	.	-1,48	.	-1,57	.	0,82
K 5	männlich	.	.	-0,82	.	-0,38	.	-0,03	.	0,69
K 6	männlich	.	.	0,33	.	0,84	.	0,84	.	0,74
K 7	männlich	.	.	2,18	.	1,86	.	0,51	.	0,51
K 8	weiblich	.	.	0,01	.	0,42	.	0,41	.	0,8
K 9	männlich	.	.	-0,33	.	0,25	.	1,37	.	0,56
K 10	männlich	.	.	.	.	.	.	.	.	.
K 11	weiblich	.	.	-0,94	.	-0,77	.	-0,26	.	0,8
K 12	weiblich	.	.	0,17	.	0,64	.	-0,02	.	1,29
P 1	weiblich	MCI-Konverter	-0,71	-4,08	-1,15	-2,5	-0,73	-1,61	-0,2	1,57
P 2	weiblich	MCI-stable	-0,57	-1,42	-1,04	-1,41	-1,02	-1,52	-1	1,55
P 3	männlich	MCI-stable	0,15	-0,64	-0,52	0,09	-0,6	0,23	0,9	0,91
P 4	männlich	MCI-stable	-1,62	-0,79	-3,66	-0,31	-3,13	0,03	-1	0,78
P 5	männlich	MCI-stable	-3,24	-3,41	-2,66	-1,97	-2,45	-0,75	-0,8	-0,71
P 6	weiblich	MCI-Konverter	-0,96	-1,77	-1,09	-0,5	-0,69	0,17	-0,2	-1,48
P 7	männlich	MCI-stable	0,27	-0,48	0,62	-0,63	0,41	-0,56	-0,7	-0,59
P 8	männlich	MCI-stable	-0,61	-1,08	0,03	-0,8	0,7	-0,77	0,7	-2,39
P 9	männlich	MCI-stable	.	-1,51	.	-2,11	.	-2,32	.	-3,53
P 10	männlich	MCI-Konverter	-2,34	-5,29	-2,85	-2,67	-2,68	.	1,1	-0,57
P 11	männlich	MCI-Konverter	0,13	.	-1,88	.	-2,28	.	0,5	.
P 12	männlich	MCI-stable	-1,72	-2,52	-2,04	-1,9	-1,46	-1,39	0,6	0,61
P 13	weiblich	MCI-Konverter	-2,66	-4,1	-2	-4,1	-0,55	-3,21	1,1	-1,91
P 14	männlich	MCI-Konverter	.	-4,06	.	-2,29	.	-2,02	.	-2,59
P 15	weiblich	MCI-stable	-0,56	-0,74	-1,13	-0,52	-1,25	-0,1	-1,8	-0,42

Tab. 8b: Neuropsychologische Testergebnisse der Probanden

K: gesunder Proband; P: Patient

zWG: z-Wert Wortliste Gedächtnis; zWA: z-Wert Wortliste Abrufen; zWW: z-Wert Wortliste Wiederholen;

zKP: z-Wert Konstruktive Praxis

Probanden	Sex	Konv/Stable	Alter t2	PV t1	PV t2	tNAA t1	tNAA t2
K 1	männlich	.	74	0,846	0,813	11,85	10,434
K 2	weiblich	.	67	0,798	0,774	8,96	12,51
K 3	weiblich	.	62	0,93	0,932	11,78	13,149
K 4	männlich	.	76	0,876	0,684	12,54	12,876
K 5	männlich	.	71	0,771	0,745	12,71	11,446
K 6	männlich	.	75	0,85	0,81	10,94	12,336
K 7	männlich	.	63	0,887	0,846	12,63	10,916
K 8	weiblich	.	67	0,938	0,913	11,22	10,957
K 9	männlich	.	62	0,87	0,831	10,61	13,702
K 10	männlich	.	69	0,872	0,879	8,68	10,529
K 11	weiblich	.	67	0,848	0,82	13,23	9,611
K 12	weiblich	.	64	0,884	0,868	11,16	10,841
P 1	weiblich	Konverter	74	0,71	0,638	12,36	10,51
P 2	weiblich	Stable	80	0,5	0,497	10,247	10,566
P 3	männlich	Stable	78	0,82	0,724	9,544	9,857
P 4	männlich	Stable	69	0,85	0,832	7,22	10,383
P 5	männlich	Stable	68	0,66	0,769	10,137	9,974
P 6	weiblich	Konverter	77	0,61	0,711	12,354	9,205
P 7	männlich	Stable	76	0,66	0,635	14,164	10,95
P 8	männlich	Stable	72	0,78	0,775	11,286	10,664
P 9	männlich	Stable	80	0,76	0,759	13,209	12,387
P 10	männlich	Konverter	82	0,66	0,63	12,167	7,418
P 11	männlich	Konverter	63	0,71	0,628	9,093	9,322
P 12	männlich	Stable	70	0,77	0,76	10,691	11,241
P 13	weiblich	Konverter	70	0,77	0,762	10,192	8,672
P 14	männlich	Konverter	75	0,78	0,651	9,093	7,815
P 15	weiblich	Stable	63	0,87	0,883	7,028	10,029

Tab. 9a: MRI- und MRS-Ergebnisse der Probanden

t1: Zeitpunkt der Erstuntersuchung; t2: Zeitpunkt der Zweituntersuchung;

PV: Partialvolumen

Probanden	Sex	Konv/Stable	tCr t1	tCr t2	ml t1	ml t2	Cho t1	Cho t2
K 1	männlich	.	10,39	9,294	5,61	5,921	2,5	2,42
K 2	weiblich	.	8,3	11,401	5,53	6,908	1,51	2,681
K 3	weiblich	.	10,24	12,086	4,86	7,153	2,16	2,669
K 4	männlich	.	10,96	12,553	5,12	8,498	2,41	2,961
K 5	männlich	.	10,61	8,572	4,9	7,057	3,33	2,66
K 6	männlich	.	9,16	10,45	2,51	5,482	1,79	2,86
K 7	männlich	.	12,71	9,11	11,1	6,152	3,34	2,63
K 8	weiblich	.	10,6	8,58	4,27	5,42	3,21	2,609
K 9	männlich	.	8,08	11,485	6,08	6,772	2,17	2,855
K 10	männlich	.	7,64	9,208	4,49	6,333	2,04	2,288
K 11	weiblich	.	10,61	8,428	5,1	5,17	2,96	2,281
K 12	weiblich	.	8,91	11,373	6,35	7,359	2,23	2,494
P 1	weiblich	Konverter	12,582	9,148	6,457	2,642	4,05	2,832
P 2	weiblich	Stable	8,977	10,949	5,704	6,28	3,088	3,492
P 3	männlich	Stable	7,498	8,046	5,165	5,311	1,827	2,329
P 4	männlich	Stable	6,133	8,034	1,652	6,059	2,003	2,107
P 5	männlich	Stable	9,128	7,862	0,701	5,549	1,91	1,966
P 6	weiblich	Konverter	10,841	8,5	7,044	5,036	3,412	1,846
P 7	männlich	Stable	9,949	10,492	4,264	8,476	3,221	2,152
P 8	männlich	Stable	9,731	9,152	5,634	5,831	2,778	2,092
P 9	männlich	Stable	12,652	11,858	6,086	6,097	2,311	2,126
P 10	männlich	Konverter	10,51	7,558	5,328	5,372	2,66	1,846
P 11	männlich	Konverter	8,437	8,4	6,864	9,43	1,958	2,662
P 12	männlich	Stable	12,781	11,679	7,331	8,679	2,74	3,199
P 13	weiblich	Konverter	9,425	7,963	4,891	5,088	1,855	2,02
P 14	männlich	Konverter	7,143	7,167	5,488	4,873	1,842	1,856
P 15	weiblich	Stable	6,073	9,069	3,678	5,07	1,215	2,291

Tab. 9b: MRI- und MRS-Ergebnisse der Probanden

## Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Johannes Pantel für die Überlassung des Themas und die ausgezeichnete Betreuung während der gesamten Zeit der Promotionsarbeit.

Sehr herzlich danke ich Herrn Dr. rer. nat. Ulrich Pilatus für seine Unterstützung bei den spektroskopischen Messungen und der statistischen Auswertung.

Danken möchte ich Frau Dr. Dipl.-Psych. Berger für die Einarbeitung in die neuropsychologischen Untersuchungen

Danken möchte ich allen Mitarbeitern der Gedächtnisambulanz der Klinik für die Überweisung der Patienten und die gute Zusammenarbeit.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Dr. phil. Friedrich Dreves, der mit großem Aufwand und Engagement meine Arbeit redigierte.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken: meiner Tochter Mathilde, weil sie mir in den Monaten meiner Elternzeit während ihrer Schlafphasen die Fertigstellung der Arbeit ermöglichte; bei meiner Freundin Corinna Vetter, meinen Eltern und Großeltern für die jahrelange liebevolle Unterstützung während des Studiums und in den ersten Jahren der Berufstätigkeit.

# Lebenslauf

Name: Christoph Lais

Geb. am: 18.01.1979 in Rastatt

Eltern: Ingrid Lais, geb. Hieronymus  
Norbert Lais

Familienstand: ledig, ein Kind

Nationalität: deutsch

## Schulischer Werdegang:

1985-89 Grundschule Schwieberdingen, Lkr. Ludwigsburg

1989-98 Goethe-Gymnasium in Gaggenau, Lkr. Rastatt

1998-99 Zivildienst in einem Kindergarten für geistig behinderte und lernbedürftige Kinder der Lebenshilfe e.V. Rastatt

## Beruflicher Werdegang:

10/1999-09/2001 Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes in Homburg/Saar

10/2001-12/2006 Studium der Humanmedizin an der Goethe-Universität in Frankfurt a. M.

09/2001 Ärztliche Vorprüfung

09/2003 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

09/2005 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

10/2005-10/2006	Praktisches Jahr, Wahlfach: Psychiatrie
11/2006	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
12/2006	Approbation als Arzt
seit 01/2007	Assistenzarzt der Medizinischen Klinik I der Universitätsklinik Frankfurt am Main, Abteilung für Pneumologie
04/2009-10/2009	Elternzeit

# Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

## **„MR-spektroskopische Untersuchungen zerebraler Metaboliten bei der leichten kognitiven Beeinträchtigung im Verlauf“**

in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main (Komm. Direktor: Prof. Dr. med. J. Pantel) unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. med. Pantel mit Unterstützung durch Dipl.-Phys. Dr. U. Pilatus ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Vorliegende Arbeit wurde in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht: Psychiatry Research: Neuroimaging 173 (2009) 1-7:

Ulrich Pilatus, Anna du Mesnil de Rochemont, Tillmann Kratzsch, Lutz Frölich, Konrad Maurer, Friedhelm E. Zanella, Heinrich Lanfermann, Johannes Pantel

Conversion to dementia in mild cognitive impairment is associated with decline of N-acetylaspartate and creatine as revealed by magnetic resonance spectroscopy

Frankfurt am Main, den 01.10.2009

Christoph Lais