

Aus der Klinik für Neurologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Hans-Peter Hartung

**Welche kognitiven Leistungseinschränkungen
korrelieren mit dem Ausmaß kernspintomographisch
detektierbarer zerebraler „*White Matter Lesions*“?
Eine klinische Pilotstudie**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Alexander Cheun Wei Tan

2014

**Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich- Heine- Universität
Düsseldorf**

gez. Univ.-Prof. Dr. med Joachim Windolf

Dekan

Referent: Prof. Dr. med. Mario Siebler

Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Günter Fürst

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Was sind kognitive Funktionsstörungen?.....	1
1.2 Demenz.....	2
1.3 Bedeutung kognitiver Störungen für die Klinik und die Gesellschaft	10
1.4 Therapeutische Optionen.....	11
1.5 Welche Verfahren gibt es zur Messung neuropsychologischer Leistungen?.....	11
1.6 Zerebrale Bildgebungsmethoden	12
1.6.1 Computertomographie (CT)	12
1.6.2 Magnetresonanztomographie (MRT)	14
1.6.3 Positronenemissionstomographie (PET).....	17
1.7 Frage und Zielsetzung der Arbeit.....	19
 2. Materialien und Methoden	 20
2.1 Patientenrekrutierung.....	20
2.2 Neuropsychologische Untersuchungen	22
2.2.1 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)	22
2.2.2 Normwerte des VLMT nach Helmstaedter	24

2.2.3	<i>Visual Design Learning Test (VDLT)</i>	24
2.2.4	<i>Go/ Nogo-Test</i>	25
2.2.5	<i>Alertness-Test</i>	26
2.2.6	Geteilte Aufmerksamkeitstest	27
2.2.7	Alterskorrektur der Rohwerte für die TAP (<i>Alertness-Test, Go/Nogo-Test,</i> Geteilte Aufmerksamkeitstest).....	27
2.2.8	<i>Mini-Mental-Status-Test</i>	28
2.3	Zerebrale Bildgebung.....	29
2.4	Berechnung der MRT-Parameter.....	32
2.5	Statistische Auswertung.....	34
3.	Ergebnisse	36
3.1	Demographische Parameter und Risikostruktur der Patienten	36
3.2	Ergebnisse der Volumetrie.....	37
3.3	Ergebnisse der neuropsychologischen Testungen	40
3.3.1	VLMT	40
3.3.2	<i>VDLT</i>	44
3.3.3	<i>Go/ Nogo-Test</i>	44
3.3.4	<i>Alertness-Test</i>	46
3.3.5	Geteilte Aufmerksamkeitstest	48
3.3.6	<i>Mini-Mental-Status-Test</i>	51

3.4	Korrelationen zwischen den Bildgebungsdaten und den neuropsychologischen Tests.....	51
3.4.1	VLMT	51
3.4.2	VDLT.....	57
3.4.3	Go/ Nogo-Test	62
3.4.4	Alertness-Test.....	63
3.4.5	Geteilte Aufmerksamkeitstest	64
3.4.6	Mini-Mental-Status-Test.....	65
4.	Diskussion	67
4.1	Probanden und Risikofaktoren.....	67
4.2	Reliabilität der Testverfahren	68
4.3	Zerebrale Morphometrie	69
4.4	Der Zusammenhang zwischen Hirnatrophie und <i>White Matter Lesions</i>	70
4.5	<i>White Matter Lesions</i> / Atrophie und kognitive Leistungen	71
4.6	<i>White Matter Lesions</i> und der Einfluss des Ausbildungsgrades	74
4.7	Welche grundsätzlichen Bedingungen muss eine multizentrische Studie zur Bestimmung des Zusammenhangs <i>WML</i> und kognitiver Leistungen erfüllen?.....	75
4.8	Bildauswertung	77
4.9	Einschränkungen der Untersuchungen.....	78

4.10	Klinischer Ausblick	80
4.11	Schlussfolgerung	82
5. Zusammenfassung		83
6. Literaturverzeichnis		84
7. Abkürzungsverzeichnis		101
8. Anhang.....		103
9. Danksagung		
10. Eidesstattliche Versicherung		

1. Einleitung

Die demographische Entwicklung stellt die Gesellschaft vor neue Anforderungen und hat große Auswirkungen auf den allgemeinen Volksgesundheitszustand und deren Folgen. Die soziale Herausforderung liegt zukünftig in der Versorgung betagter Menschen vor allem dann, wenn kognitive Erkrankungen die Selbsthilfefähigkeit einschränken (Reich und Schulz, 2011).

Die wissenschaftliche und pharmazeutische Forschung fokussiert sich daher vermehrt auf die Diagnose und Therapie von höheren Hirnleistungsstörungen (Salmon und Bondi, 2009). Als anerkannte und klinisch etablierte Methoden sind neuropsychologische Testverfahren inzwischen gut standardisiert und weltweit verbreitet (Schellig et al., 2009). Salmon und Bondi (2009) beschreiben, dass es jedoch häufig sehr schwierig ist den Beginn kognitiver Veränderungen genau zu detektieren, was ihrer Meinung nach zum großen Teil durch den schleichenden Verlauf und den unvorhersehbaren Eintritt der kognitiven Funktionsstörungen zu erklären ist. Die Wertigkeit von Biomarkern im Blut und im Liquor gelten derzeit als klinisch nicht befriedigend (Roe et al., 2011). Patel und Markus (2011) sowie Schmand et al. (2011) beschreiben in ihren Arbeiten, dass die zerebrale Bildgebung mittels Kernspintomographie inzwischen eine sehr hohe strukturelle und funktionelle Auflösung erreicht und dass die Bildgebungsdaten zukünftig als Marker zur Ursachenabklärung von Hirnleistungsstörungen sowie präklinischen Strukturveränderungen fungieren könnten. Demzufolge könnten die Bildgebungsdaten nach Meinung der o.g. Autoren ein schnelles und objektives Screeningverfahren zur Früherkennung einer kognitiven Störung bzw. eines Risikoprofiles darstellen.

1.1 Was sind kognitive Funktionsstörungen?

Das Wort Kognition kommt aus dem Lateinischen (cognoscere) und bedeutet übersetzt „anerkennen“ bzw. „wiedererkennen“ (Stowasser et al., 2011). Nach Gauggel (2008) hat sich der Begriff Kognition „als Sammelbegriff für die verschiedenen menschlichen Denkprozesse etabliert. Hierunter fallen (...) Prozesse und Funktionen wie beispielsweise das Gedächtnis, die Wahrnehmung, die Aufmerksamkeit, die Wissenspräsentation, die Sprache, das

Problemlösen und Planen sowie letztlich auch das Bewusstsein.“ Nach Masuhr und Neumann (2005) wird zwischen einer konnatalen oder perinatal erworbenen Intelligenzverminderung (Oligophrenie) und dem demenziellen Abbau unterschieden, welcher erst nach Abschluss der Hirnreifung auftritt. Die Autoren beschreiben weiter, dass Oligophrenien „auf genetischen (z.B. Stoffwechselkrankheiten (...), chromosomal bedingten (z.B. Trisomie 21) oder prä-, peri- und postnatal erworbenen Hirnschädigungen“ beruhen. Erworbene kognitive Störungen können z.B. durch ein Trauma, Hirntumoren, Infektionen, einen Normalhochdruckhydrozephalus, ein subdurales Hämatom oder durch Substanzen (Medikamente) hervorgerufen werden, sind jedoch potenziell reversibel (Clarfield, 1988; Clarfield 2003). Weiter abzugrenzen sind Demenzen, die durch Depressionen verursacht werden (Zahodne et al., 2014). Die o.g. Autoren beschreiben in ihrer Studie, dass depressive Symptome ein früher Indikator für eine beginnende Demenz und für eine generell abnehmende Gedächtnisleistung darstellen könnten. In einer älteren Studie von Clarfield (1988) sind 30% der durch Depressionen verursachten Demenzen vollständig reversibel.

1.2 Demenz

Das Wort Demenz kommt aus dem Lateinischen und bedeutet „ohne Geist“ (Stowasser et al., 2011). Die Demenz ist ein Syndrom, das als Folge einer fortschreitenden kortikalen oder subkortikalen Atrophie des Hirnparenchyms mit Störung vieler höherer kortikaler Funktionen einhergeht (Masuhr und Neumann, 2005). Es muss nach den S3-Leitlinien „Demenzen“ der DGPPN (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde) und der DGN (Deutsche Gesellschaft für Neurologie) von 2009, ein alltagsrelevantes kognitives Defizit in wenigstens zwei neuropsychologischen Teilbereichen vorliegen (z.B. Wortfindungsstörungen oder Wortverwechselungen), welches über mindestens sechs Monate besteht, wobei als Grundvoraussetzung die Sinnesleistungen (Sinnesorgane, Wahrnehmung) weitgehend intakt sein müssen. Zudem wird in den o.g. Leitlinien beschrieben, dass die Demenz durch Veränderungen der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens und der Motivation begleitet werden kann.

Nach Wimo und Prince (2010) lag die Zahl der an Demenz erkrankten Menschen im Jahr 2010 weltweit bei 35,6 Millionen. Die o.g. Autoren erwarten, dass aufgrund der demographischen Entwicklung die Zahl der Demenzerkrankten im Jahr 2050 weltweit auf 115,4 Millionen ansteigen wird. Unter den Demenzen stellt mit 60% die Demenz vom Alzheimer-Typ den Hauptanteil dar (Masuhr und Neumann, 2005). 20% der Demenzen sind vaskulären Ursprungs, darunter auch die Leukenzephalopathie, welche nach bildmorphologischen Kriterien als zerebrale Mikroangiopathie oder subkortikale arteriosklerosierende Enzephalopathie (SAE) bezeichnet wird (Masuhr und Neumann, 2005). Weitere klinisch differenzierte Demenzformen sind die vom Frontalhirntyp, sekundär bedingte Demenzen im Rahmen eines Morbus Parkinson, einer Chorea Huntington, einer entzündlichen Erkrankung wie z.B. dem HIV, sowie durch irreversible toxische Schäden bedingte Demenzen (z.B. Alkohol, Co –Vergiftungen) (Danek et al., 2003). Der Morbus Alzheimer manifestiert sich im Durchschnitt jenseits des 65. Lebensjahres mit langsam progredienten Gedächtnis-, Aufmerksamkeits- und Orientierungsstörungen (Masuhr und Neumann 2005). Nach Masuhr und Neumann (2005) haben 5-10% der Alzheimer Demenzen eine hereditäre Genese, wobei ein autosomal-dominanter Erbgang vorliegt. Hierbei handelt es sich um Gendefekte des Presenilin-1-Gens auf Chromosom 14, seltener des Presenilin-2-Gens auf Chromosom 1 und des Amyloid-Precursor-Proteins auf Chromosom 21 (Masuhr und Neumann, 2005). Der Morbus Alzheimer ist eine mit dem Alter zunehmende degenerative Gehirnerkrankung, welche durch einen Neuronen- und Synapsenverlust sowie durch extrazelluläre Proteinablagerungen insbesondere auf den im Bereich des medialen temporalen Lappen befindlichen limbischen Strukturen gekennzeichnet ist (Braak und Braak, 1991). Darüber hinaus geben Braak und Braak (1991) an, dass auch häufig der Assoziationscortex im Frontal-, Temporal- und Parietallappen mitbetroffen ist. Die extrazellulären Proteineinlagerungen sind vom Beta-A4-Amyloid Typ und bestehen aus TAU-Protein-Konglomeraten (Cummings, 2011). Sowohl das Beta-A4-Amyloid-Protein als auch das Tau-Protein sind im Liquor cerebrospinalis nachweisbar und Indikatoren der Erkrankung (Cummings, 2011). Für den Morbus Alzheimer wurde bereits in den 90er Jahren ein Defizit an cholinergen Neuronen sowie ein Mangel an Cholinacetyltransferase

beschrieben (Becker, 1991; Katzman und Saitoh, 1991) Dieses cholinerge Defizit ist von großer Bedeutung, da es nach Masuhr und Neumann (2005) mit der Zahl der Plaques und dem Grad mnestischer Funktionsstörungen korreliert, welche auf den progredienten kortikalen Synapsenverlust und verringerten Glukosemetabolismus zurückzuführen sind. Die Demenz ist nach Salmon und Bondi (1999) in erster Linie durch eine Amnesie charakterisiert und dadurch, dass die Betroffenen bei Progress der Erkrankung zunehmend Probleme bei gedanklichen Wechseln und neuen Situationen haben. Desweiteren können neben einer Aphasie und Apraxie, Aufmerksamkeitsstörungen sowie Probleme beim logischen und räumlichen Denken imponieren, welche im weiteren Verlauf zu zunehmenden Schwierigkeiten bei der Bewältigung alltäglicher Aufgaben führen (Salmon und Bondi, 1999). Die Patienten werden mit Fortschreiten der Erkrankung immer pflegebedürftiger und sterben häufig bei zunehmender Dysphagie und Kachexie im Rahmen einer Aspirationspneumonie (Sura et al., 2012). Es lassen sich schon mit einfachen Methoden wie dem z.B. dem *Mini-Mental-Status-Test* (Folstein et al., 1975) dem Uhrentest (Mainland et al., 2014) und dem *Demtect* (Kalbe et al., 2004) wesentliche Demenzmerkmale nachweisen. Mit der Computertomographie und der MRT des Schädels lässt sich im fortgeschrittenen Stadium eine diffuse Hirnatrophie nachweisen (Masuhr und Neumann, 2005). Typischerweise zeigen sich im Liquor erniedrigte Amyloid-Beta 42 Werte und eine erhöhte Konzentration an Tau-Protein (Tapiola et al., 2009). Eine kausale Therapie des Morbus Alzheimer ist nicht bekannt, jedoch wirken sich Cholinesterasehemmer positiv auf mnestische Leistungen und die Alltagskompetenz aus (Roman et al., 2010). Weitere Ansatzpunkte zur Verbesserung der Lebensqualität sind die Förderung körperlicher Aktivität (Toulotte et al., 2003), Ergotherapie (Graff et al., 2007) sowie Orientierungshilfen wie z.B. Schilder, Kalender und Warnhinweise (Masuhr und Neumann, 2005). Darüber hinaus sollten pflegende Angehörige hinsichtlich der Demenzerkrankung geschult werden und Möglichkeiten erlernen den Progress der Erkrankung günstig zu beeinflussen (Seike et al., 2014).

Frontotemporale Demenz (M.Pick)

1892 beschrieb Professor Arnold Pick eine Demenzform, welche mit einer frontotemporal fortschreitenden Hirnatrophie einhergeht und klinisch durch eine Aphasie und psychiatrische Manifestationen gekennzeichnet ist (Pick, 1892). Heutzutage wird diese Demenzform als „Demenz vom Frontalhirntyp“ bzw. als „frontotemporale Demenz“ bezeichnet (Masuhr und Neumann, 2005). In einer Studie von Westbury und Bub (1997) wurde errechnet, dass das Durchschnittsalter bei Beginn der Erkrankung bei 59 Jahren liegt. Xiong et al. (2011) und Warren et al. (2013) beschreiben, dass die Prävalenz und Inzidenz der frontotemporalen Demenz im Vergleich zur Alzheimer-Demenz bei neudiagnostizierten Demenzerkrankungen bei Patienten unter 60 Jahren gleich hoch oder sogar höher sein müsste.

Das Leitsymptom des Morbus Pick sind Verhaltensänderungen, welche klinisch an psychiatrische Erkrankungen denken lassen (Neary und Snowden, 1996; Neary et al., 1998; Snowden, 2007) sowie eine langsam zunehmende Aphasie (Mesulam, 1982). Zu diesen Verhaltensänderungen zählen Antriebslosigkeit, Trägheit, Enthemmung (u.a. sexuelle Enthemmung), mangelnde Impulskontrolle, Vernachlässigung der Hygiene, Konzentrationsstörungen, sowie das Missachten gesellschaftlicher Normen und Werte (Neary und Snowden, 1996; Neary et al., 1998, Snowden, 2007). Die kognitiven Funktionen bleiben meistens für mindestens zwei Jahre einigermaßen erhalten, jedoch lässt sich im weiteren Verlauf eine stetige Abnahme der Kognition beobachten (Sonty et al., 2003). Analog zum Morbus Alzheimer verstirbt ein Großteil der Patienten nach zehn Jahren an einer Kachexie und Pneumonie (Masuhr und Neumann, 2005).

Der Morbus Pick ist durch eine kortikale Atrophie der frontalen und temporalen Gebiete gekennzeichnet (Kirshner, 2014) und weist zudem mikroskopisch typischerweise deutlich angeschwollene kortikale Neurone auf (Neary und Snowden, 1996; Snowden, 2007). Diagnostisch hinweisend für die Demenz vom Frontalhirntyp sind das frühe Manifestationsalter (Westbury und Bub, 1997) sowie die oben beschriebenen Verhaltensänderungen. Die

Magnetresonanztomographie (MRT) ist der Goldstandard zur Darstellung einer zerebralen Atrophie und deutlich sensitiver als die Computertomographie (CT) (Kirshner, 2014). Zudem können mittels Positronenemissionstomographie (PET) ausgeprägte Glucosestoffwechselstörungen des frontalen und temporalen Kortex nachgewiesen werden (Diehl et al., 2004). Eine kausale Therapie des Morbus Pick ist nicht bekannt, so dass symptomatisch therapiert wird (Kirshner, 2014).

Vaskuläre Demenz

Vaskuläre Erkrankungen stellen nach dem Morbus Alzheimer (60%) (Masuhr und Neumann, 2005) mit 15-25% den zweithäufigsten Grund für eine Demenz dar (Qiu et al., 2007). Nach Binswanger (1894), dem ursprünglichen Erstbeschreiber der Erkrankung, ist eine vaskuläre Demenz dadurch charakterisiert, dass sie auf Boden einer subkortikalen arteriosklerosierenden Enzephalopathie (SAE) bei Mikroangiopathie mit Demyelinisierung des Marklagers entsteht. Ob die SAE und die vaskuläre Demenz wirklich direkt in Verbindung stehen wurde bereits Ende der 80er Jahren kontrovers diskutiert (Babikian und Ropper, 1987). 1993 schlugen das *NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke)* und die *AIREN (Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences)* unter Berücksichtigung des *DSM IV (Diagnostic and Statistic Manual criteria)* Kriterien vor um eine vaskuläre Demenz zu diagnostizieren (Roman et al., 1993) (Tabelle 60).

Die SAE wird durch pathologische Veränderungen in den kleinen Arterien und Arteriolen hervorgerufen (Chui, 2007). Da die Mikroangiopathien meist mit einer chronischen Hypertonie assoziiert sind (Sierra et al., 2011), vermutet man, dass durch den erhöhten pulsatilen Fluss und Blutdruck eine Schädigung des vaskulären Endothels und der glatten Muskelzellen verursacht wird, welche im weiteren Verlauf zu einer Lipohyalinose und fibrinoiden Nekrosen führen kann (O'Rourke und Safar, 2005). Hieraus könnte wiederum ein reduzierter Blutfluss bzw. eine Sauerstoffunterversorgung der weißen Substanz entstehen, welcher eine Demyelinisierung zur Folge hat (Kato et al., 2008, Roh und Lee 2014). Die

Hypertension (Sierra et al., 2011; van der Lijn et al. 2011) scheint neben dem Alter (Giorgio et al., 2010; Jack et al., 2011) für die Entwicklung einer SAE eine bedeutende Rolle zu spielen. Neben der Hypertension wurde auch die Hypotension und eine sich daraus resultierende Hypoperfusion des Gehirnes als Risikofaktor für die Entstehung weißer Substanzläsionen diskutiert (Ruitenbergh et al., 2001). Das Geschlecht scheint für die Entstehung einer SAE auch von Bedeutung zu sein, da in vielen Studien höhere Prävalenzen und schwerere Ausmaße weißer Substanzläsionen bei Frauen gefunden wurden (de Leeuw et al., 2001). Der Diabetes mellitus (Akmolafe, 2006; Verdelho et al., 2010), die Hypercholesterinämie (Fassbender et al., 2001; Kivipelto et al., 2002) und die Homocysteinämie (Seshadri et al., 2002) zeigen eine positive Korrelation und könnten durch direkte gefäßschädigende Auswirkungen zu einer SAE führen. Andere klinische Risikofaktoren sind körperliches Übergewicht (Park et al., 2007; Bokura et al., 2008) und Nikotinabusus (Rusanen et al., 2011). Permanente kardiogene Thromboembolien bei Herzrhythmusstörungen oder eine periventrikuläre Hypoperfusion im Rahmen einer Herzinsuffizienz sollen zudem Risikofaktoren darstellen (Bunch et al., 2010). Neben den direkten bekannten vaskulären Risikofaktoren können auch entzündliche Prozesse mit einer Schädigung der weißen Substanz einhergehen. Hier sind die progressive multifokale Leukoencephalopathie, welche durch Papovirusinfektionen verursacht wird (Ojeda et al., 2014), und die *CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy)* (Giwa et al., 2012) zu nennen. Unter letztgenannter versteht man eine zerebrale diffuse Erkrankung der weißen Substanz, die autosomal-dominant vererbt wird und mit subkortikalen Infarkten sowie mit einer ausgeprägten Leukoencephalopathie einhergeht (Giwa et al., 2012). Darüber hinaus sind noch differenzialdiagnostisch das Antiphospholipidsyndrom und die Polycythaemia vera zu nennen, welche über pathologische Veränderungen der Blutviskosität zu zerebralen Mikroangiopathien führen können (Di Pollina et al., 2000; Rodrigues et al., 2010).

Die Diagnose einer SAE erfolgt mittels CT oder MRT (Schmidt et al., 2007). Sie stellt sich in der CT in Form einer Marklagerhyperhypodensität dar, welche mit kleinen lakunären Defekten einhergeht und als Leukaraiosis bezeichnet wird (Jokinen et al., 2011). Sie wird bei älteren Patienten bei rund 50% der routinemäßig durchgeführten zerebralen Bilddiagnostik beschrieben (Schmidt et al., 2007) und kann sowohl bei Patienten ohne neurologische Ausfälle (de Leeuw et al., 2000), als auch bei Schlaganfallpatienten (Wisniewska et al., 2000) und Demenzpatienten (Hirono et al., 2000; Capizzianno et al., 2004; Gootjes et al., 2004) auftreten.

Früher und deutlicher als mit der CT gelingt die Darstellung in der T-2 gewichteten MRT oder der FLAIR-Wichtung (Wahlund et al., 2001). Nach Wahlund et al. (2001) ist die MRT deutlich sensitiver als die CT, was insbesondere für die frontalen, parietooccipitalen und infratentoriellen Areale gilt. Aus derselben Studie geht auch hervor, dass die MRT besser dazu geeignet ist kleine weiße Substanzläsionen darzustellen, während für große bis sehr große Läsionen die CT der MRT ebenbürtig ist (Wahlund et al., 2001). Die weißen Substanzläsionen werden im englischen Sprachraum als „*White Matter Lesions*“ (*WML*) bezeichnet und stellen sich bildmorphologisch als band- oder kappenförmigen Herde dar, welche vor allem periventrikulär und im tiefen Marklager lokalisiert sind (van der Lijn et al., 2011). Zu beachten ist jedoch auch, dass auch andere neuropathologische Erkrankungen, wie zum Beispiel die Multiple Sklerose, die Leukodystrophie oder auch die HIV- Enzephalitis als weiße Substanzläsionen imponieren können (Conijn et al., 2011).

Bezüglich der Progression der weißen Substanzläsionen sei anzumerken, dass keine bevorzugte Region besteht, sondern dass sie generell im ganzen Gehirn auftreten, jedoch je nach Lokalisation verschieden ausgeprägt sein können (Sachdev et al., 2007; van der Lijn et al., 2011). So schreiten die *WML* in frontalen Bereichen am meisten und in occipitalen Bereichen am wenigsten fort (Sachdev et al., 2007; van der Lijn et al., 2011). Zudem wurde in der *PROSPER* Studie (van den Heuvel et al., 2006) bei ausschließlich weiblichen Probanden gezeigt, dass die weißen Substanzläsionen im Bereich der tiefen

weißen Substanz schneller fortschreiten als im periventrikulären Bereich. Desweiteren weisen viele Patienten mit einer SAE auch eine Erweiterung der Ventrikel auf, welches durch einen Verlust der periventrikulären weißen Substanz und gleichzeitig vermehrter Absorption von Liquor in das umgebende Gewebe erklärt wird (Inatomi et al., 2008). Differenzialdiagnostisch muss in diesen Fällen wegen des ähnlichen radiologischen Erscheinungsbildes ein Normalhochdruckhydrocephalus ausgeschlossen werden (Moore et al., 2012). Es ist nicht möglich, die SAE nur klinisch festzustellen, da Mikroangiopathien meist nicht symptomatisch werden und ein Großteil der Patienten asymptomatisch bleibt, obschon sich radiologisch eine SAE zeigt (Tomimoto, 2011). Tomimoto (2011) beschreibt, dass sich die SAE langsam-progredient entwickelt und dass das erste Symptom am häufigsten ein zunehmender Gedächtnisverlust ist. Zu den weiteren charakteristischen Symptomen zählen Gang- (de Laat et al., 2012) und Blasenstörungen (Sonohara et al., 2008). Desweiteren werden häufig Apathie, Depressionen, Verwirrtheit, und zunehmende Persönlichkeitsveränderungen beobachtet (Mueller et al., 2010; Kang et al., 2012).

Bei Depressionen sollten gemäß der Leitlinien „Demenzen“ von 2009 psychosoziale Interventionen ausgeschöpft werden, bevor medikamentös behandelt wird. Diese Empfehlung ist in Einklang mit einer Studie von Cohen-Mansfield et al. (2001), welche empfiehlt, dass Patienten, die im Rahmen einer SAE eine Demenz und Verhaltensstörungen entwickelt haben, anstelle einer primären medikamentösen Therapie, zunächst ein kognitives Training durchführen sollten.

Darüber hinaus wird dem Einsatz von Antihypertonika eine wichtige Rolle zugeschrieben (Verhaaren et al., 2013; Sierra, 2014). Ein positiver Effekt einer adäquaten Blutdruckeinstellung hinsichtlich des Fortschreitens der *WML* wurde unter anderem in den groß angelegten Studien von Godin et al. (2011) und Verhaaren et al. (2013) beschrieben.

1.3 Bedeutung kognitiver Störungen für die Klinik und die Gesellschaft

Obschon sich die einzelnen Demenzformen voneinander unterscheiden, führen sie alle früher oder später zum Abbau kognitiver Funktionen und der Alltagskompetenz (Masuhr und Neumann, 2005). Unter der Alltagskompetenz versteht man nach § 45a Abs.2, SGB XI (2008) dreizehn *Items*, nach denen die Alltagskompetenz des Betroffenen bewertet und die Beaufsichtigungs- und die Betreuungsnotwendigkeit des Patienten ermittelt werden kann (Tabelle 59). Die Richtlinien beschreiben, dass sobald zwei der dreizehn Items mit „Ja“ beantwortet werden können, eine erheblich eingeschränkte Alltagskompetenz vorliegt.

Dies hat Relevanz für die medizinische und soziale Versorgung des Patienten. Nach Masuhr und Neumann (2005) ist die Wahrscheinlichkeit an einem Morbus Alzheimer vor dem 65. Lebensjahr zu erkranken mit 0,1% relativ klein. Es wird geschätzt, dass ab dem 65. Lebensjahr sich die Wahrscheinlichkeit eine Demenzerkrankung zu entwickeln alle fünf Jahre verdoppelt (Wimo und Prince, 2010). In Deutschland sind allein rund eine Millionen Menschen von einer Alzheimererkrankung betroffen (Masuhr und Neumann, 2005). Aufgrund der demographischen Entwicklung – also steigender Lebenserwartung und dem daraus resultierendem Anstieg der Anzahl alter Menschen in der Bevölkerung wird sich bis zum Jahr 2050 die Zahl der Demenzkranken mehr als verdreifachen (Wimo und Prince, 2010). Bereits 2010 beschrieben Wimo und Prince, dass die geschätzten weltweiten durch Demenzen verursachten Kosten bei 604 Milliarden US Dollar lagen, und dass dabei allein 70% der Kosten in Europa und Nordamerika entstanden wären.

1.4 Therapeutische Optionen

Die medikamentösen Säulen der Alzheimertherapie stellen die Acetylcholinesterasen-Inhibitoren Donepezil (Aricept®), Rivastigmin (Exelon®), Galantamin (Reminyl®) und der NMDA- Antagonist Memantin (Ebixa®, Axura®) dar (Tan et al., 2014). Es konnte in einigen Studien nachgewiesen werden, dass diese Medikamente in der Anfangs- und mittleren Phase der Erkrankung positive Effekte auf die Kognition, das Verhalten und die Durchführung alltäglicher Aufgaben haben (Atri et al., 2008; Tan et al., 2014). Jedoch ist der Einfluss der Antidementiva auf das Langzeitüberleben noch nicht ganz geklärt und Hauptgegenstand zahlreicher Studien (Hager et al. 2014). Jedoch weisen die o.g. Medikamente im fortgeschrittenen Stadium nur noch bedingt positive Effekte auf (Roman et al. 2010), so dass im fortgeschrittenen Stadium die Versorgung und die Pflege der Betroffenen immer mehr in den Mittelpunkt treten (Masuhr und Neumann, 2005).

1.5 Welche Verfahren gibt es zur Messung neuropsychologischer Leistungen?

Es stehen in der Klinik eine große Auswahl an neuropsychologischen Tests zur Verfügung, die dazu dienen, kognitive Funktionsstörungen aufzudecken (Schellig et al., 2009). Es liegt somit an der wissenschaftlichen Fragestellung welche psychometrischen Verfahren angewendet werden. Einer der weltweit anerkannten *Screeningtests* ist der *MMSE (Mini-Mental Status State Examination)* (Folstein et al., 1975). Er erfasst viele kognitiven Domänen gleichzeitig wie die Orientierung, die Merkfähigkeit, die Kalkulation, die Sprache, die exekutiven Funktionen, die Graphie und die konstruktiven Praxien (Folstein et al., 1975). Hinsichtlich der Aufmerksamkeitsprüfung werden u.a. die Testbatterien zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) (Zimmermann und Fimm, 2002), der *Trail-Making-Test (TMT)* (Reitan, 1958; Reitan 1992), der d2 Test (Brickenkamp, 2002) und das Wiener Testsystem (Schuhfried, 2006) genutzt. Zur Gedächtnisüberprüfung wird im deutschsprachigen Raum häufig auf den Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) (Helmstaedter et al., 2001) oder

auch auf den *Visual Design Learning Test (VDLT)* (Rey, 1968) zurückgegriffen. International sind u.a. die *Wechsler Memory Scale* (Wechsler, 2009) und der *Corsi Block Span Test* (Milner, 1971) weit verbreitet. Im Hinblick auf die exekutiven Funktionen sind der *Wisconsin Card Sorting Test* (Berg, 1948; Grant und Berg, 1948) und der der Regensburger Wortflüssigkeitstest (Aschenbrenner et al., 2000) gängige Testverfahren. Die Visuokonstruktion kann einfach durch den Rey-Osterrieth-Complex-Figure-Test (Rey, 1941; Osterrieth, 1944) geprüft werden. Einer der weltweit bekanntesten Intelligenztests ist der *WAIS IV (Wechsler Adult Intelligence Scale, 4th Edition)* (Wechsler, 2008), welcher die vierte Edition des 1939 von Wechsler entwickelten Intelligenztests darstellt. Die adaptierte deutsche Version wurde 2013 von Petermann veröffentlicht. Zur Analyse der Wahrnehmung werden u. a. die *Visual, Object and Space battery (VOSP)* (Warrington und James, 1991) oder auch der *Cambridge Low Contrast Gratings* (Della Sala et al., 1987) genutzt.

1.6 Zerebrale Bildgebungsmethoden

1.6.1 Computertomographie (CT)

„Die kraniale und spinale Computertomographie ist neben der Magnetresonanztomographie die wichtigste Methode zum direkten Nachweis umschriebener oder diffuser Prozesse des Gehirns und Rückenmarks (Tumor, Blutung, Infarkt, Abzess, Fehlbildung, Atrophie und Ödem)“ (Masuhr und Neumann, 2005; S. 144). Die o.g. Autoren beschreiben weiter, dass die CT ein Röntgenschnittverfahren ist, welches darauf beruht, dass Dichteunterschiede von Gewebsstrukturen gemessen werden, welche international in *Hounsfield*-Einheiten angegeben werden. Je nach Gewebe kann eine unterschiedliche Anzahl von Photonen durch das Gewebe treten, woraus wiederum die Dichteunterschiede entstehen. Die Gewebsdichten werden in Relation zur Hirn- und Rückenmarkssubstanz als isodens, hyperdens (weiß) oder hypodens (schwarz) bezeichnet und erscheinen dementsprechend auf dem Monitor.

Nach Masuhr und Neumann (2005) spielen zudem in der Computertomographie die Kontrastmittelanreicherung und die Angiographie eine wichtige Rolle. Während durch die Kontrastmittelanreicherung pathologische Veränderungen, wie Tumore und Abszesse dargestellt werden können, können durch die CT-Angiographie arterielle und venöse Gefäße in Hinblick auf Pathologien beurteilt werden. Gemäß Masuhr und Neumann (2005) sind die Hauptindikation für die CT der Schlaganfall (Abb. 2) und Hirnblutungen, gefolgt von der Darstellung bzw. Detektion atrophischer Prozesse (Abb. 1), Tumore sowie entzündlicher und epileptischer Prozesse des Gehirns.

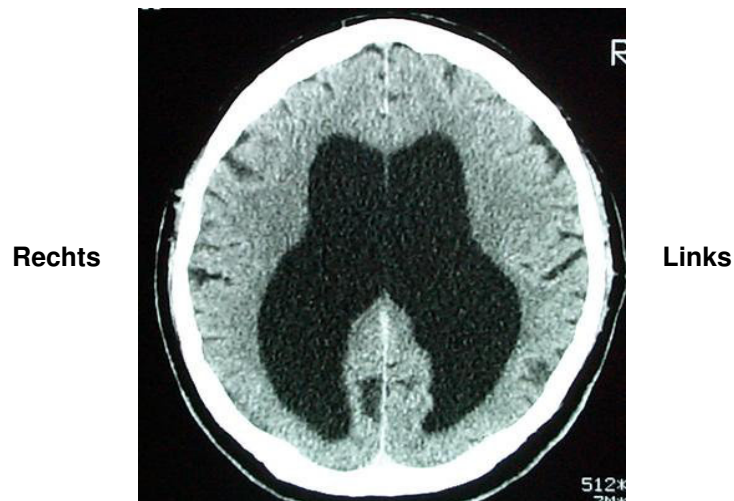


Abb. 1: **Nativ-CT eines Patienten mit einem klinischen und bildtomographischen ausgeprägten Hydrocephalus internus.** Man erkennt die ausgeweiteten inneren Liquorräume des I. und II. Ventrikels im Kontrast zu den Liquorräumen des Cortexreliefs (Institut für Radiologie, Universitätsklinik Düsseldorf, ehemaliger Direktor: Univ.- Prof. em. Dr. med. Ulrich Mödler).

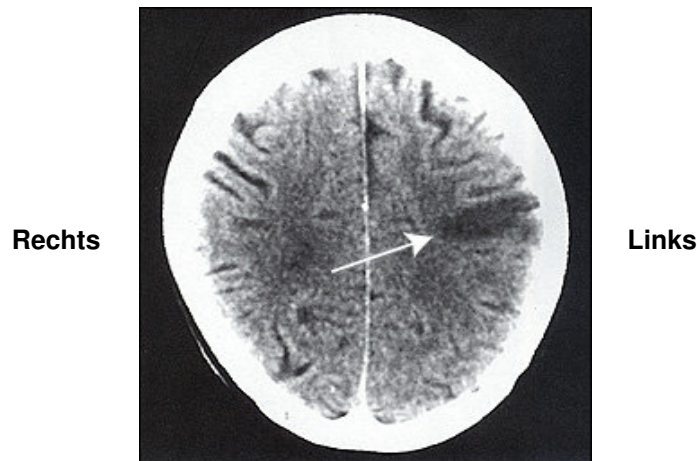


Abb. 2: **CT-Bild eines Patienten, der 3 Tage zuvor einen Schlaganfall in der linken Arteria cerebri media erlitten hatte.** Der Pfeil deutet auf die Lokalisation des Infarktes, der sich erst nach Stunden und Tagen hypodens darstellt (Institut für Radiologie, Universitätsklinik Düsseldorf, ehemaliger Direktor: Univ.- Prof. em. Dr. med. Ulrich Mödder).

1.6.2 Magnetresonanztomographie (MRT)

Nach Masuhr und Neumann (2005) handelt es sich bei der MRT um ein Verfahren, welches darauf beruht, dass das Gewebe aus Protonen besteht, welche nach Einwirkung eines starken Magnetfeldes gemäß ihres Eigendrehimpulses (Kernspin) ausgelenkt werden.

Die meisten Protonen nehmen nach Hünerbein (2011) die energetisch günstigste Stellung „der Längsmagnetisierung“ (M_z) ein und werden nach Aktivierung des Magnetfeldes in eine xy-Ebene ausgelenkt. „Dadurch entsteht eine messbare **Quermagnetisierung M_{xy}** . Gleichzeitig wird die **Präzessionsbewegung** synchronisiert“ (Hünerbein, 2011; S.81). Nach Abschalten des äußeren Magnetfeldes „relaxieren“ die Atomkerne und kehren in ihren Grundzustand der Längsmagnetisierung zurück, was als „Relaxation“ bezeichnet wird. Weiter beschreibt Hünerbein (2011), dass die „Relaxation“ aus zwei Komponenten besteht, nämlich aus der Längsrelaxation mit der Zeitkonstante T_1 (Spin-Gitter Relaxationszeit (300-2000ms)) und zum anderen aus einer Querrelaxation mit der Konstante T_2 (Spin-Spin-Relaxationszeit (30-150ms)).

Nach Masuhr und Neumann (2005) wird die Relaxationszeit durch die physikalischen und chemischen Eigenschaften des Gewebes bestimmt. Darüber hinaus ist die Signalintensität von der Relaxationszeit, der Protonendichte und der Fließgeschwindigkeit abhängig. Die Signalintensitäten werden als heller (hyperintens) oder dunkler (hypointens) bezeichnet. Gemäß der Autoren können durch Anpassung der Repetitionszeit und der Echozeit die MRT-Bilder je nach Fragestellung verschieden gewichtet werden können.

Weiter beschreiben Masuhr und Neumann (2005), dass eine große Stärke der MRT darin besteht, dass sich kleinste Details darstellen lassen, das Verfahren artefaktarm ist (Abb. 3-5) und dass darüber hinaus eine Bildgebung in sagittaler, coronarer und transversaler Schichtebene möglich ist. Die T1-Wichtung hat sich zur Darstellung anatomischer Strukturen und die T2-Wichtung zur Darstellung pathologischer Strukturen bewährt. Gemäß der Autoren sind die Hauptindikationen für die MRT cerebrale Ischämien und die Darstellung von Blutungen, Hirn- und Rückenmarkstumoren.



Abb. 3: **MRT (FLAIR-Wichtung) mit deutlichen WML.** Die weißen Pfeile im Bild zeigen exemplarisch zwei große WML, neben vielen kleinen Läsionen (Institut für Radiologie, Universitätsklinik Düsseldorf, ehemaliger Direktor: Univ.- Prof. em. Dr. med. Ulrich Mödder).

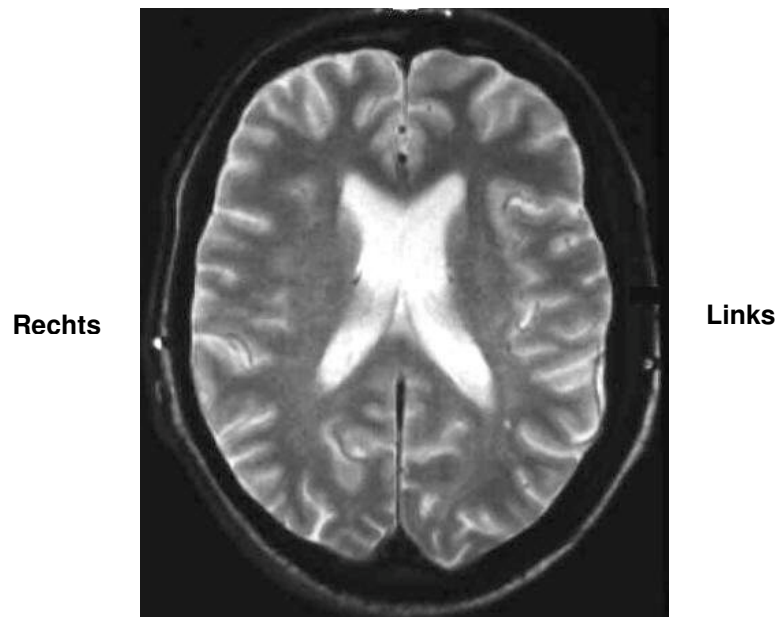


Abb. 4: T1 gewichtetes MRT, in transversaler Schnittebene durch das Gehirn in Höhe der Seitenventrikel. Normalbefund: Symmetrie, Liquorräume normal entfaltet, normaler Kontrast zwischen Marklager und Hirnrinde. Marklager signalintensiver als Hirnrinde (Institut für Radiologie, Universitätsklinik Düsseldorf, ehemaliger Direktor: Univ.- Prof. em. Dr. med. Ulrich Mödder).

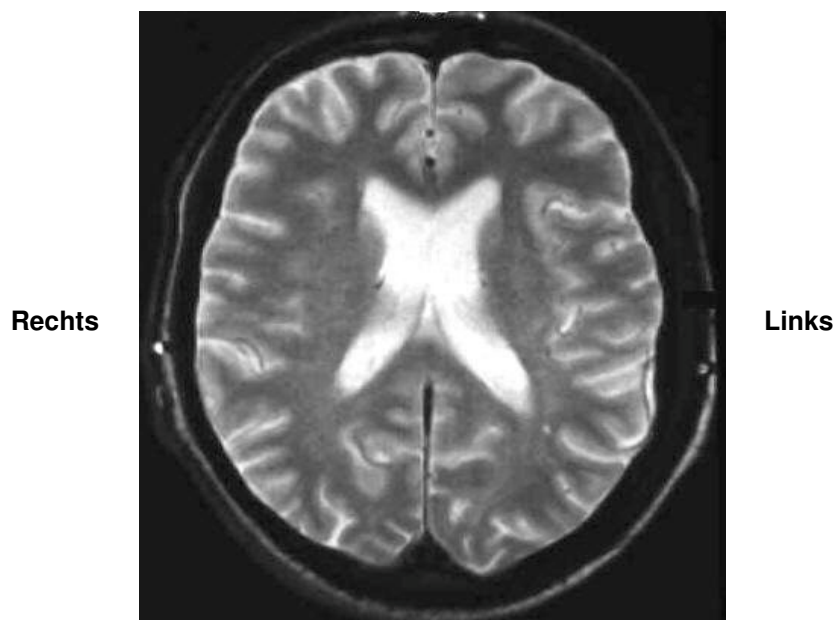


Abb. 5: T2 gewichtetes MRT, in transversaler Schnittebene durch das Gehirn in der Höhe der Seitenventrikel. Normalbefund: Marklager signalärmer als Hirnrinde. (Institut für Radiologie, Universitätsklinik Düsseldorf, ehemaliger Direktor: Univ.- Prof. em. Dr. med. Ulrich Mödder).

1.6.3 Positronenemissionstomographie (PET)

Nach Masuhr und Neumann (2005) handelt es sich bei der Positronenemissionscomputertomographie (PET) und der Single- Photon-Emissionstomographie (*SPECT*) um Isotopenverfahren, welche die Weiterentwicklung der konventionellen Skelett-, Hirn- und Liquorszintigraphie darstellen und dazu dienen hämodynamische und metabolische Funktionsstörungen darzustellen (Abb. 6-7). Hierfür müssen intravenös Nuklide verabreicht werden. Bei der *SPECT* Untersuchung sind dies das ^{99m}Tc und ^{123}I , welche anschließend mit einer rotierenden Gamma- Kamera und Detektoren in CT-Technik gemessen werden. „Für die PET wird ein Zyklotron benötigt, das radioaktive Substanzen mit kurzer Halbwertszeit produziert. Das Verfahren weist Funktionsstörungen des O_2 - Stoffwechsels und mittels ^{18}F Fluor-Deoxyglukose (**FDG**) bzw. ^{11}C Methionin Veränderungen des Glucose- und Proteinstoffwechsels nach“ (Masuhr und Neumann, 2005; S.151). Gemäß der o.g. Autoren sind die Hauptindikationen zur Durchführung einer *SPECT* und einer PET die Detektion von zerebralen Ischämien, Parkinson- und Demenzsyndrome, Hirntumore sowie epileptische Foci.

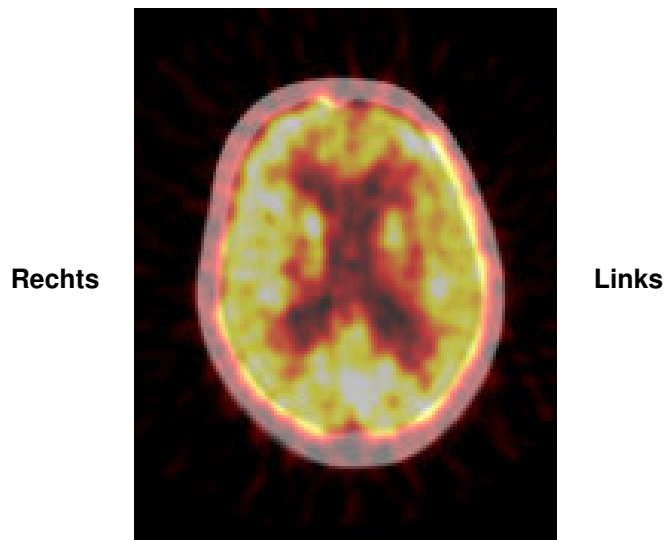


Abb. 6: **PET-Scan (Normalbefund) eines Patienten ohne Morbus Alzheimer.** Es zeigt sich hier eine hohe Signalintensität im gesamten Gehirn, was für einen hohen Metabolismus spricht. (Klinik für Nuklearmedizin, Klinikum Lüdenscheid, Direktor: Prof. Dr. med. Rolf Larisch).

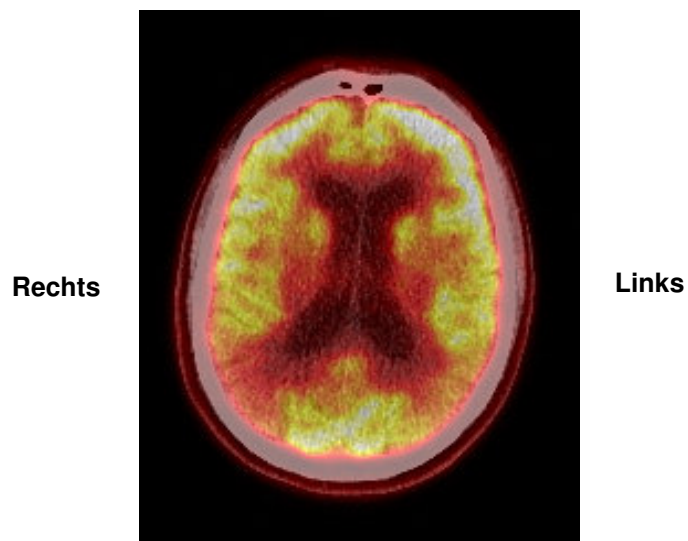


Abb. 7: **PET-Scan eines Patienten mit Morbus Alzheimer.** Es zeigt sich temporoparietal beidseits eine niedrige Signalintensität. Der Metabolismus ist hier deutlich eingeschränkt (Klinik für Nuklearmedizin, Klinikum Lüdenscheid, Direktor: Prof. Dr. med. Rolf Larisch).

1.7 Frage und Zielsetzung der Arbeit

Ziel der Arbeit ist es, in einer klinisch prospektiven Pilotstudie zu klären:

- 1) Ob standardisierte definierte Merkmale in der zerebralen Bildgebung der MRT für die *WML* erarbeitet werden können,
- 2) Welchen Zusammenhang es mit bereits bekannten morphometrischen Auswertungen der Hirnatrophie gibt,
- 3) Inwiefern die morphometrischen Auswertungen mit kognitiven Einschränkungen korrelieren, die sich in standardisierten neuropsychologischen Tests widerspiegeln.

Die Daten sollten dann als Grundlage für die Durchführbarkeit einer klinischen, multizentrischen Studie des Kompetenznetzwerkes Schlaganfall (BMBF-gefördert) dienen.

2. Material und Methoden (Studiennummer 4185)

2.1 Patientenrekrutierung

Die Patienten wurden aus dem Klientel der Klinik für Neurologie und dem Institut für Radiologie der Heinrich-Heine-Universitätsklinik Düsseldorf konsekutiv rekrutiert. Einschlusskriterien waren der klinische Verdacht auf eine kognitive Störung, Alter > 18 Jahre, eine klinisch geplante MRT-Untersuchung des Kopfes und das Einverständnis zur neuropsychologischen Untersuchung. Ausgeschlossen wurden alle Patienten, die nicht einwilligungsfähig waren und bei denen keine ausreichende Bildgebung des Kopfes durchgeführt werden konnte (z.B. Unruhe).

Die Probanden wurden mittels der Anamnese sowie einer neuropsychologischen Untersuchung (VLMT, *VDLT*, *Alertness-Test*, *Go/ Nogo-Test*, Geteilte Aufmerksamkeitstest und dem *MMST*) klinisch evaluiert. Das Gehirn wurde supratentoriell durch MRT-*FLAIR* Aufnahmen dargestellt. Anhand dieser Bilder wurde per Voxelanalyse das Volumen der *WML* (V-WML), der Hirnsubstanz (V-Hirn) sowie der Liquorräume (V-Liquor) bestimmt. Grundvoraussetzung zur Teilnahme an der Studie war, dass die Probanden in ihrer Vorgeschichte keine Hirntumore, Hirnblutungen, Hirnoperationen sowie Demenz- verursachende Grunderkrankungen wie beispielsweise Leberzirrhose, Humanes Immundefizienz-Virus (HIV) oder eine Enzephalopathie vorwiesen. Aus der klinischen Akte wurden die Routineparameter Cholesterin und Homocysteinsäure, der EKG-Befund bezüglich Vorhofflimmern, der aktuelle Blutdruck bzw. Blutdruckmedikation und Begleitdiagnosen entnommen. Zudem wurden die Probanden nach Nikotingewohnheiten befragt.

Die Untersuchung wurde mit den Institutionen Neurologie, Neuropsychologie und Radiologie zusammen abgestimmt und in regelmäßigen Arbeitssitzungen besprochen, die Qualität bewertet und gegebenenfalls adjustiert. Die Studie umfasste 30 Teilnehmer. Es wurden ausschließlich Probanden aus dem stationären Patientengut der Universitätsklinik Düsseldorf rekrutiert. Hierbei

wurden die Probanden in einem Zeitraum von 13 Monaten zwischen dem 06.06.2006 und dem 17.07.2007 untersucht, wobei 87% der Patienten aus der Neurologie stammten und die übrigen Probanden den Abteilungen der Nephrologie, der Endokrinologie und der Gastroenterologie zugeordnet werden konnten.

Rund 67% der Probanden hatten als Aufnahmediagnose eine zerebrale Ischämie. Zudem litten jeweils rund 8% der Probanden an nicht akuten Epilepsien, Polyneuropathien, nicht neuronalen Tumoren oder an einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK). Die übrigen Patienten verteilten sich zu je 3% auf abdominelle Schmerzen und generelle Leistungsminderung (Abb. 8).

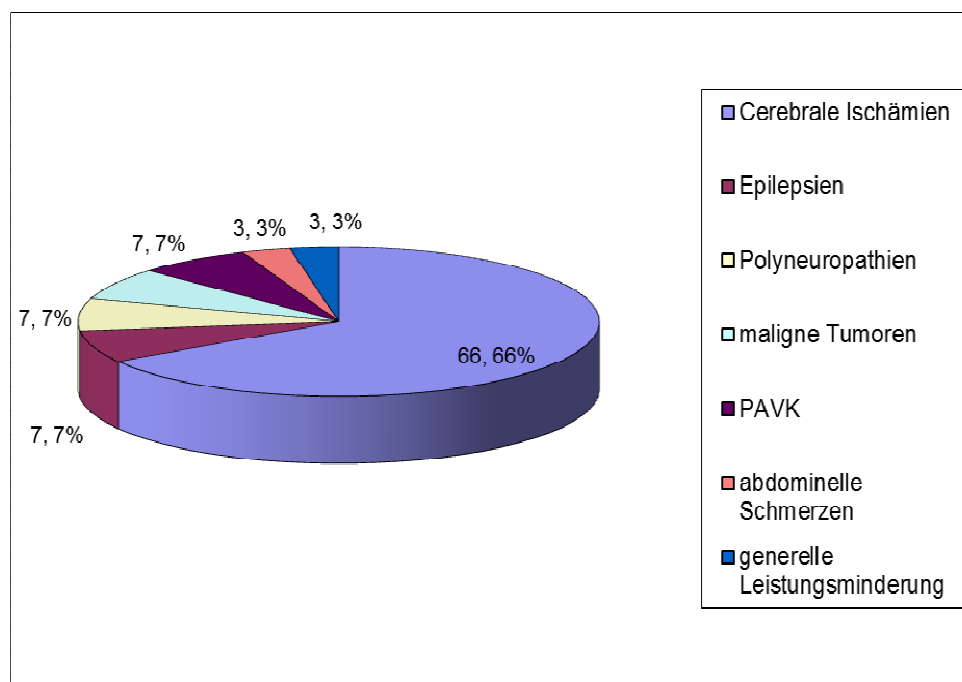


Abb. 8: **Darstellung der Aufnahmediagnosen der Probandengruppe.** Die Angabe der Anteile erfolgt in %.

2.2 Neuropsychologische Untersuchungen

Alle Probanden wurden mit Hilfe standardisierter neuropsychologischer Tests untersucht, die im klinischen Alltag routinemäßig genutzt werden und mehrere kognitive Domänen untersuchen (siehe Schellig et al., 2009). Als Tests wurden der VLMT (Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest) (Helmstaedter et al., 2001) (Abb. 52) und der *VDLT (Visual Design Learning Test)* (Rey, 1968) (Abb. 53-55) eingesetzt, welche das verbale und das visuelle Gedächtnis sowie die Lernleistung bestimmen. Als Untertests der TAP (Zimmermann und Fimm, 2002) kamen der *Alertness-Test* (Abb. 56), der *Go/Nogo-Test* und der Geteilte Aufmerksamkeitstest (Abb. 57) zum Einsatz. Der Alertness-Test ermittelt die Reaktionszeit des Probanden auf einen visuellen Reiz mit und ohne Vorwarnung. Der *Go/ Nogo-Test* ermittelt darüber hinaus nicht nur die Reaktionszeit auf einen bestimmten Reiz, sondern auch die spezifische Fähigkeit bei inadäquaten Reizen eine Reaktion zu unterdrücken. Bei dem Geteilte Aufmerksamkeitstest besteht die Aufgabe des Probanden darin, zwei Aufgaben gleichzeitig durchzuführen. Schließlich wurde der *MMST nach* Folstein et al. (1975), welcher ein international gebräuchliches Verfahren zur Demenz Schweregradeinschätzung ist, bei Probanden verwendet, bei denen die anderen Tests nicht durchführbar waren.

2.2.1 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)

Der VLMT von Helmstaedter et al. (2001) ist ein verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. Schellig (2009) beschreibt, dass durch das Wiederholen der Wortliste nicht nur das verbale Lernen geprüft wird, sondern durch die Abrufe nach einer Interferenzliste und nach einer dreißigminütigen Pause beurteilt werden kann, inwieweit verbale Materialien von dem Probanden behalten und wiedergegeben werden können. Die Ergebnisse der freien Abrufe und des Abrufs nach 30 Minuten können verglichen werden und können Hinweise für Abrufstörungen liefern.

Durchführung und Design des VLMT

Der VLMT besteht gemäß der Testbeschreibung von Schellig (2009) aus einer Lern- und Interferenzliste, welche jeweils aus 15 nicht kategorisierten Wörtern bestehen. Hinzu kommt eine Wiedererkennungsliste, die alle Wörter der Lern- und Interferenzliste beinhaltet und zusätzlich 20 weitere enthält. Von diesen 20 Wörtern besitzen zehn semantische Ähnlichkeit und zehn phonetische Ähnlichkeit zur Lern- und Interferenzliste.

Es wird fünfmal eine Lernliste von 15 Wörtern vom Untersucher vorgelesen. Anschließend wird der Proband nach jedem Mal dazu aufgefordert, die Liste in einer beliebigen Reihenfolge zu wiederholen. Wie Schellig (2009) weiter beschreibt, werden auf einem Auswertungsbogen die richtig reproduzierten Begriffe, die falsch positiv genannten Wörter (Wörter, die nicht aus der dargebotenen Lern- oder Interferenzliste stammen), die Interferenzen und die Perseverationen (Mehrfachnennungen derselben Wörter) eingetragen. Das Ende der fünf Durchgänge stellt auch gleichzeitig den Abschluss der Lernphase dar. Es folgt jetzt eine Interferenzliste, die wie oben erwähnt auch aus 15 anderen Wörtern besteht und nur einmal dargeboten wird. Der Proband wird auch hier dazu aufgefordert diese Liste zu reproduzieren. Anschließend wird der Proband nochmal gebeten die Lernliste zu wiederholen

Es folgt ein mindestens 30 minütiges Abwenden von sprachlichen Testaufgaben. Wir füllten diesen Zeitraum mit der Durchführung des *VDLT*, dem *Alertness-Test*, dem *Go/ Nogo-Test* und dem Geteilten Aufmerksamkeitstest. Nach Absolvieren dieser Tests musste der Proband noch einmal die Lernliste wiederholen. Danach musste der Proband in der Wiedererkennungsliste, welche aus der Lern- und Interferenzliste und 20 zusätzlichen Wörtern (10 semantische Ähnlichkeit und 10 phonetische Ähnlichkeit) besteht, die Wörter angeben, die tatsächlich in der fünfmal dargebotenen Lernliste enthalten waren. Dies führte der Proband so aus, indem er Wörter, die seiner Meinung der Lernliste entstammen, bejahte und die restlichen verneinte.

2.2.2 Normwerte des VLMT nach Helmstaedter

Zur besseren Einordnung der Probandenergebnisse beim VLMT wurden diese mit den dazugehörigen Normwerten verglichen. Die Normwerte wurden von Helmstaedter (2001) an einer Stichprobe von 70 Probanden zwischen 65-90 Jahren erhoben, deren Durchschnittsalter bei 73 Jahren (SD 7,2) lag und somit vergleichbar mit unserer Probandengruppe (Durchschnittsalter: 72,1, SD 9,9) ist. In seiner Liste bezieht sich Helmstaedter (2001) auf die Durchgänge I-V, freier Abruf nach ½ Stunde (Durchgang VII) und W-F (Wiedererkannte-Fehler).

2.2.3 Visual Design Learning Test (VDLT)

Der *VDLT* von Rey (1968) ist ein non-verbaler Lern- und Gedächtnisfunktionstest mit dem durch die wiederholte Darbietung geometrischer Muster das non-verbale bzw. das visuelle Lernen getestet wird. Nach Mayer (2009) wurde der *VDLT* ähnlich wie der VLMT konzipiert und besteht wie der VLMT aus fünf freien Durchgängen, einem Durchgang nach 30 minütiger Pause sowie einem Wiedererkennungsdurchgang.

Durchführung und Design des VDLT

Beim *VDLT* werden gemäß der Testbeschreibung von Mayer (2009) dem Probanden im 2-Sekunden-Takt pro Durchgang 15 Karten mit einfachen Abbildungen präsentiert. Es gibt insgesamt fünf Durchgänge. Die Aufgabe des Probanden besteht darin, unabhängig von der dargebotenen Reihenfolge nach jedem Durchgang so viele Abbildungen wie möglich aufzuzeichnen. Die Anzahl der richtig gezeichneten Abbildungen aus den fünf Durchgängen wird durch einen Summenscore zusammengefasst. Analog zu dem VLMT wird der Proband nach 30 Minuten wieder dazu aufgefordert in einem sechsten Durchgang ohne vorherige Präsentation, die Abbildungen aufzuzeichnen, an die er sich noch erinnern kann. Im siebten und letzten Durchgang werden dem Probanden insgesamt 30 Abbildungen präsentiert, wovon 15 denen aus den ersten fünf Durchgängen entsprechen. Die Aufgabe des Probanden besteht

darin aus den 30 Abbildungen die 15 richtigen zu identifizieren, wobei sich die 15 falschen teilweise nur in relativ kleinen Details unterscheiden.

2.2.4 Go/ Nogo-Test

Der *Go/ Nogo-Test* von Zimmermann und Fimm (2002) soll die spezifische Fähigkeit zur Unterdrückung einer nicht adäquaten Reaktion überprüfen (Bühner, 2009). Nach Bühner (2009) werden neben der Reaktionsunterdrückung bei irrelevanten Reizen (hier interessieren vor allem die Anzahl der Fehler) die Reaktionszeit unter Reizselektionsbedingungen geprüft.

Durchführung und Design des Go/ Nogo-Tests

In unserem Untersuchungsdesign wurde entsprechend der Testbeschreibung von Bühner (2009) die 2. *Go/ Nogo*- Bedingung mit fünf Quadraten mit unterschiedlichen Füllmustern, wobei zwei als kritisch definiert sind, durchgeführt. In dieser Bedingung werden insgesamt 50 Reize dargeboten, von denen 20 kritisch sind. Am Ende des Tests werden automatisch sowohl die Reaktionszeit, die Standardabweichung der Reaktionszeit, die Anzahl der richtigen und der falschen Reaktionen registriert. Darüber hinaus werden auch die Anzahl der Auslassungen (Indikator für Unaufmerksamkeit) und die Ausreißer mitbewertet. Bühner (2009) beschreibt, dass man unter Ausreißern Werte versteht, die definitionsgemäß 2,35-mal über der Standardabweichung des individuellen Mittelwerts liegen. Solche Reaktionen werden automatisch von dem Programm bei der Berechnung des Reaktionsmedians, der mittleren Reaktionszeit und der Standardabweichung nicht mitberücksichtigt.

2.2.5 Alertness-Test

Der *Alertness-Test* von Zimmermann und Fimm (2002) untersucht die Reaktionszeit eines Probanden auf einen Reiz mit und ohne vorangehendes akustisches Signal (Bühner 2009). Das englische Wort „*Alertness*“ entspricht dem deutschen Wort „Aufmerksamkeit“ (Langenscheidt, 2009). Bühner (2009) beschreibt, dass die „*Alertness*“ sowohl aus einer tonischen und einer phasischen Komponente besteht. Die tonische Komponente steht hierbei für die allgemeine Aufmerksamkeit eines Individuums und wird durch die einfache Reaktionszeit ausgedrückt. Die phasische Komponente drückt wiederum die Fähigkeit aus, auf einen Warnreiz hin das Aktivierungsniveau zu erhöhen (phasische Komponente). Als Maß dient gewöhnlich der Quotient aus der Differenz zwischen den Reaktionszeiten (Median) der Durchgänge mit und ohne akustisches Signal und dem Median der Gesamtreaktionszeit.

Durchführung und Design des *Alertness-Tests*

Bei diesem Test wird gemäß der Testbeschreibung von Bühner (2009) dem Probanden ein visueller Reiz (Kreuz auf dem Bildschirm) dargeboten, auf welchen er so schnell wie möglich reagieren soll. In einer zusätzlichen phasischen Bedingung geht dem kritischen Reiz ein Warnton voraus. Die Durchführung erfolgt nach einem ABBA- *Design* (A= Durchführung ohne Warnreiz; B= Durchführung mit Warnreiz). Das bedeutet, dass der Proband beim ersten Durchgang auf die Kreuze ohne Warnreiz reagieren muss, wohingegen er im zweiten und dritten Durchgang durch einen Reiz vorgewarnt wird. Der vierte und somit letzte Durchgang entspricht in der Durchführung dann wiederum dem Ersten. Es werden dem Probanden pro Durchgang 20 Kreuze dargeboten, womit eine Gesamtzahl von 80 Kreuzen bzw. 80 Reaktionszeiten erreicht wird. Bestimmt werden also die einfache Reaktionszeit, welche der tonischen *Alertness* entspricht, sowie die *phasische Alertnessreaktion*, die sich wie oben beschrieben aus dem Quotienten der Differenz zwischen den Reaktionszeiten (Median) der Durchgänge mit und ohne akustisches Signal und dem Median der Gesamtreaktionszeit ergibt.

2.2.6 Geteilte Aufmerksamkeitstest

Der Geteilte Aufmerksamkeitstest von Zimmermann und Fimm (2002) ist eine *Dual-task* bei dem der Proband sowohl eine visuelle als auch eine akustische Aufgabe lösen muss (Bühner, 2009).

Durchführung und Design

Gemäß der Testbeschreibung von Bühner (2009) besteht die visuelle Aufgabe darin zu reagieren, wenn von mehreren abwechselnd aufleuchtenden Kreuzen, vier Kreuze ein Quadrat bilden. Die akustische Aufgabe verlangt von dem Probanden auf zwei verschiedene Töne zu achten (ein hoher und ein tiefer Ton) und dann zu reagieren wenn zwei gleiche Töne hintereinander dargeboten werden (Möglichkeit A= zwei hohe Töne; Möglichkeit B= zwei tiefe Töne). Am Ende dieses Tests erhält man neben dem Gesamtergebnis der richtigen und falschen Reaktionen eine Anzahl der Auslassungen, der Reaktionszeitmediane für Töne und Quadrate und eine separate Darstellung der Ergebnisse für optische und akustische Aufgaben. Darüber hinaus werden die Ausreißer registriert, welche nach Bühner (2009) Werte sind, die definitionsgemäß 2,35-mal über der Standardabweichung des individuellen Mittelwerts liegen. Die Ausreißer werden automatisch bei der Berechnung des Reaktionsmedians, der mittleren Reaktionszeit und der Standardabweichung nicht mitberücksichtigt.

2.2.7 Alterskorrektur der Rohwerte für die TAP

Bei der Darstellung der neuropsychologischen Parameter wurden alle erhobenen Daten der Testbatterie für Aufmerksamkeitsprüfung (TAP), wie es im dazugehörigen *Manual* (Zimmermann und Fimm, 2002) beschrieben ist, alterskorrigiert. Dies betrifft bei unserer Arbeit den *Alertness-Test*, den Geteilte Aufmerksamkeitstest und den *Go/ Nogo-Test*. Die Alterskorrektur dieser Tests ermöglicht eine Verbesserung der Darstellung und Interpretation der Diagramme im Ergebnisteil. Es können folglich Rückschlüsse darüber gemacht werden, welche Probanden normgerecht bzw. eine beeinträchtigte oder gestörte Leistung erbrachten. Definitionsgemäß entspricht eine beeinträchtigte

Leistung einem Prozentrang ≤ 16 und ≥ 2 . Eine gestörte Lernleistung ist durch einen Prozentrang ≤ 2 definiert (Spreen und Strauss, 1998).

2.2.8 Mini-Mental-Status-Test

Der *Mini-Mental-Status-Test* (MMST) wurde 1975 von Folstein et al. als Screeningverfahren für kognitive Defizite entwickelt und ist ein international gebräuchlicher Test zur Verlaufsbeurteilung von kognitiven Veränderungen (Tombaugh und McIntyre, 1992).

Durchführung des Mini-Mental-Status-Tests

Gemäß der Testbeschreibung von Folstein et al. (1975) wird der *Mini-Mental-Status-Tests* als *Interview* durchgeführt und dauert in der Regel 3-10 min. Der Proband wird sowohl aufgefordert Fragen zu beantworten als auch einfache Handlungen durchzuführen. Der Test enthält neun Aufgabenkomplexe, die die kognitiven Funktionen auf zeitliche und örtliche Orientierung, Merk- und Erinnerungsfähigkeit, Aufmerksamkeit, Sprache, Sprachverständnis, Lesen, Schreiben, Zeichnen, Konstruktion und Rechnen überprüfen.

Auswertung und Bewertung

Der Patient erhält für jede bewältigte Aufgabe einen Punkt und kann somit am Ende des Tests maximal 30 und minimal 0 Punkte erreichen (Folstein et al., 1975). Nach Folstein et al. (1975) weist eine Punktzahl von <21 Punkten auf eine Demenz hin. Da dies nur eine grobe Einteilung ist, schlugen Zaudig und Hiller (1996) folgende Einteilung vor: 25-30 Punkte: keine Demenz, 13-24 Punkte: leichte bis mittelschwere Demenz, 0-12 Punkte: schwere Demenz.

2.3 Zerebrale Bildgebung

Die zerebrale Bildgebung wurde mittels MRT mit einem Siemens Magnetom Avanto 1,5 Tesla durchgeführt (Abb. 9). Dieses Gerät bedient sich gemäß des Betreiberhandbuches von Siemens (2004) der *TIM- Technik* (76x32), welche für *Total imaging matrix technology* steht. Sie steht für eine Kombination aus 76 integrierten Matrixspulenelementen und 32 Hochfrequenzkanälen, wodurch ein günstiges Signal-Rausch Verhältnis erreicht wird. Die Gradientenstärke beträgt 45 mT/m und die Magnetlänge misst 125 cm. Die Stärke des Magnetfeldes ist dem Namen zu entnehmen und beträgt 1,5 Tesla. Es ist eine Ganzkörperbildgebung mit bis zu 205 cm Abdeckung möglich. Es ist ein offenes MRT-Gerät und mit einem Maximalgewicht bis zu 200 Kg besonders für adipöse Probanden geeignet. Der Großteil der Sequenzen kommt mit einer Lautstärke von unter 99 dB aus, was die Untersuchung aus Sicht des Patienten angenehmer macht.

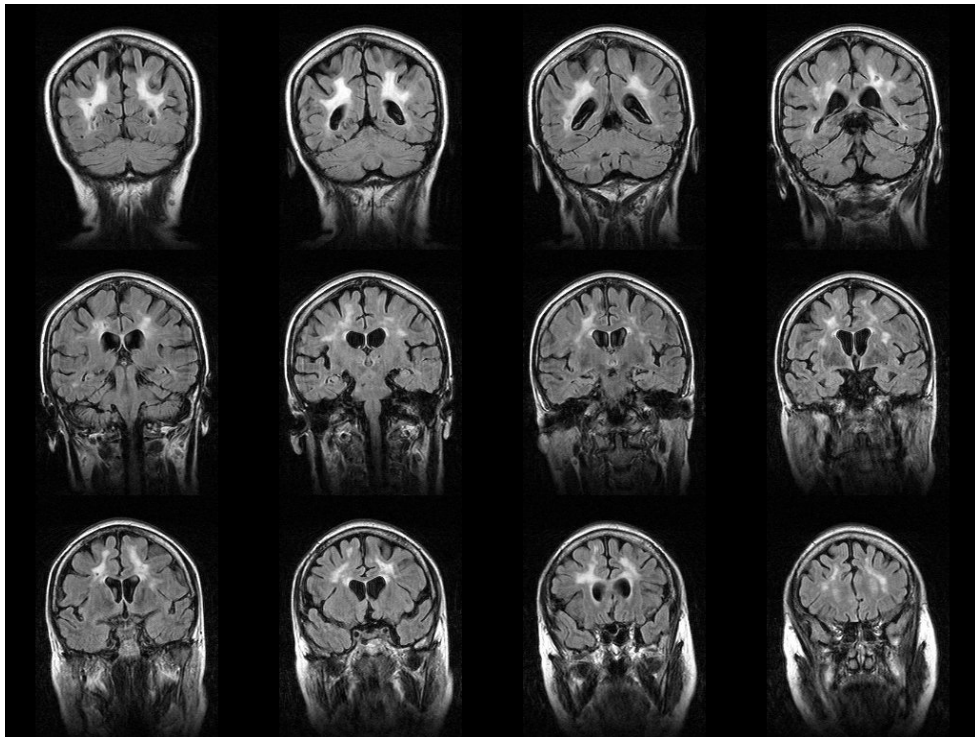


Abb. 9: **Beispiel einer zerebralen Bildgebung mittels MRT (FLAIR-Wichtung, coronare Schnittführung) eines Patienten aus der Studie.** Das Bild zeigt die pathologischen periventrikulären Signalerhöhungen als *WML* auf, welche teils konfluent oder singulär bihemisphärisch auftreten. Aus dem Rohdatensatz wurden dann die Volumina errechnet. (Institut für Radiologie, Universitätsklinik Düsseldorf, ehemaliger Direktor: Univ.- Prof. em. Dr. med. Ulrich Mödder / PD Dr. Wittsack).

Die Standardsequenzen in dieser Studie wurden in coronarer Schichtführung angefertigt. Es handelte sich dabei um *FLAIR* (*Fluid attenuated inversion recovery*) Sequenzen, die die sensitivste Sequenz zur Detektion von *WML* darstellen (Sati et al., 2012). Diese Sequenzen besaßen eine Schichtdicke von 6 mm und einen *Gap* von 30%, woraus sich ein Schichtabstand von 7,8 mm ergab. Es wurde hierdurch ein günstiges Signal-Rausch-Verhältnis erzielt und auf diese Weise 18-20 Schnitte durch das Großhirn angefertigt. Die folgenden Einstellungen am MRT wurden für die Untersuchung benutzt: *MRT-2 Sequence name: tirm7_ild_105b130.wkc, TR = 9000ms, TE = 105ms, TI = 2200ms, flip angle = 180°, 18 slices, slice.thick.= 6.0mm, dist. = 0.1, matrix = 140x256, scan time = 3:09 min.*

Zur Bildbearbeitung diente eine nicht kommerzielle Software, in die die Daten der Patienten importiert und anschließend in mehreren Bearbeitungsschritten Volumendaten ermittelt wurden (PD Dr. Wittsack/ Institut für Diagnostische Radiologie/ Universitätsklinikum Düsseldorf). Die Volumenmessungen wurden individuell, schwellenwertbasiert und semiautomatisch durchgeführt. Sie waren supratentoriell ausgerichtet und bezogen sich auf das Großhirn, die inneren Liquorräume (Abb. 11) und die *WML* (Abb. 12). Im ersten Schritt wurden die beiden Hemisphären elektronisch „isoliert“ (Abb. 10). Dazu wurde ein Schwellwertverfahren für die Grenzflächen benutzt. Die verschiedenen Volumina wurden aus den Pixeldaten sowohl für beide Großhirnhemisphären, als auch für die einzelnen Hirnhälften hochgerechnet.

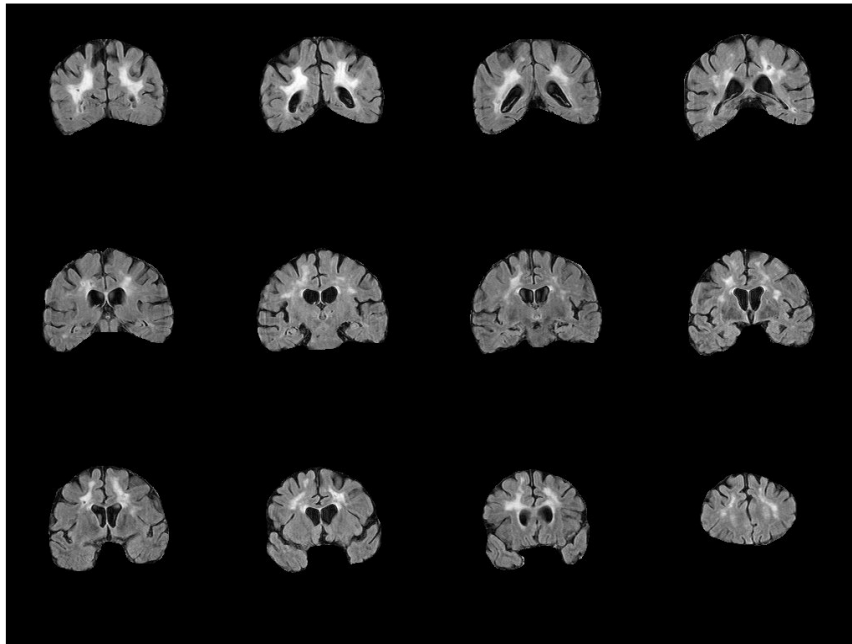


Abb. 10: **Automatische rechnerische „Isolation“ der Hemisphären durch Schwellwertverfahren.** In einem ersten Schritt der Datenaufarbeitung wurde das Parenchym und der Liquorraum herausgerechnet. In der Grenzzone sieht man die Schichten der beiden Hemisphären inklusive Liquorraum. In einem weiteren Schritt wurde das Volumen des Liquorraumes bestimmt und damit auch das Parenchymvolumen. (Institut für Radiologie, Universitätsklinik Düsseldorf, ehemaliger Direktor: Univ.- Prof. em. Dr. med. Ulrich Mödder / PD Dr. Wittsack).



Abb. 11: **Bestimmung des Liquorraumes (Vol-Liq).** Durch einen Ausschnitt und folgender Grenzwertbestimmung ergibt sich die Fläche des Liquorraumes, welche in der Schichtdicke zu dem Gesamtvolumen berechnet wurde. (Institut für Radiologie, Universitätsklinik Düsseldorf, ehemaliger Direktor: Univ.- Prof. em. Dr. med. Ulrich Mödder).

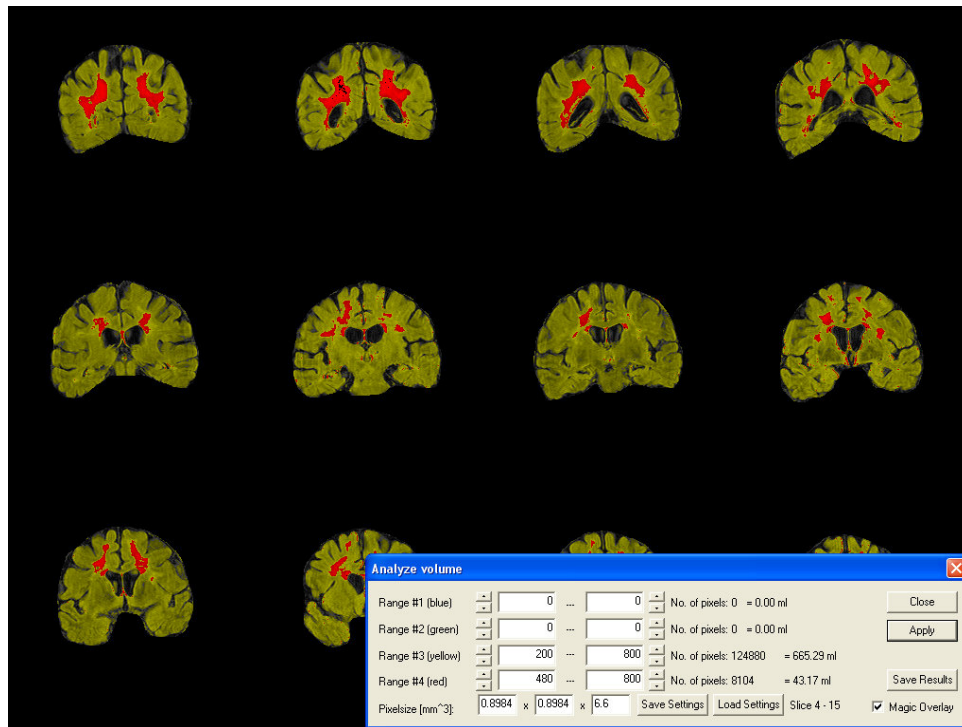


Abb. 12: **Bestimmung des WML-Volumens.** Es erfolgte eine weitere Schwellwertfestlegung und automatische Volumenberechnung. Dies ergab dann das WML-Volumen. (Institut für Radiologie, Universitätsklinik Düsseldorf, ehemaliger Direktor: Univ.- Prof. em. Dr. med. Ulrich Mödder).

2.4 Berechnung der MRT-Parameter

Zur Berechnung der verschiedenen Parameter wurden anhand der *FLAIR* gewichteten MRT Bilder folgende Volumina bestimmt: das supratentorielle Hirnvolumen (V-Hirn), das Volumen der inneren Liquorräume (V-Liquor) und das Volumen der WML (V-WML). Aus den Daten wurden zunächst ein relativer Atrophieindex errechnet, indem die Relation Liquorvolumen zu Hirnvolumen gebildet wurde. Zudem wurden weitere Relativwerte zur Vergleichbarkeit bzw. in einer Art „Normierung“ gebildet und geprüft. Das V-Hirn wurde anhand der Kontrastgrenze zwischen den Liquorräumen automatisch errechnet durch eine eigens entwickelte Software (PD Dr. Wittsack). Ebenso konnten die V-Liquores automatisch aus den Bilddaten extrahiert werden. Für die WML musste eine „virtuelle“ Grauwertgrenze gewählt werden, indem von Hand deutliche WML in einer „Region of Interest“ markiert wurden und die Grauwertgrenzen angezeigt wurden.

Ein Schwellenwert von 30% der Graustufe unterschied die Läsionen von der weißen Substanz sicher, Schwierigkeiten ergaben sich an der Cortexgrenze bzw. an der Liquorgrenze. Die Volumina wurden in ml approximativ berechnet.

Zur Auswertung und Korrelation zu den klinischen Daten wurden besondere Parameter bestimmt und als *Lesion-Brain-Indices* (LBI 1, LBI 2) definiert, welche sich auf das Verhältnis der WML zum Hirnvolumen beziehen. Der Unterschied zwischen den beiden Parametern (*LBI 1 und LBI 2*) besteht darin, dass bei dem *LBI 2* neben dem Hirnvolumen auch das Volumen der inneren Liquorräume miteinbezogen wurde. Der *Lesion-Ventricle-Brain Index* (LVBI) bezieht sich auf die gesamte Läsion des Gehirns, welche sich aus dem Volumen der WML und dem Volumen der Liquorräume zusammensetzt, und beim *LVBI 1* durch das Hirnvolumen und das Volumen der Liquorräume (*LVBI 1*) und beim *LVBI 2* allein durch das Hirnvolumen (*LVBI 2*) geteilt wird. Darüber hinaus wurden der *Ventricle-Brain Index* (VBI) ermittelt, welcher den Anteil der Liquorräume am Hirnvolumen darstellt. Schließlich wurde noch der *Ventricle-Lesion Index* (VLI) berechnet, welcher sich auf das Verhältnis von den inneren Liquorräumen zum Volumen der WML bezieht (Tabelle 13).

Index	Formel
<i>LBI 1</i>	$(V\text{-Hirn} - V\text{-WML}) / V\text{-Hirn} * 100$
<i>LBI 2</i>	$(V\text{-Hirn} + V\text{-Liquor} - V\text{-WML}) / (V\text{-Hirn} + V\text{-Liquor}) * 100$
<i>LVBI 1</i>	$(V\text{-WML} + V\text{-Liquor}) / (V\text{-Hirn} + V\text{-Liquor}) * 100$
<i>LVBI 2</i>	$(V\text{-WML} + V\text{-Liquor}) / V\text{-Hirn} * 100$
<i>VBI</i>	$V\text{-Liquor} / (V\text{-Hirn} + V\text{-Liquor}) * 100$
<i>VLI</i>	$V\text{-Liquor} / V\text{-WML} * 100$
Relativer Atrophieindex	$V\text{-Liquor} / V\text{-Hirn} * 100$

Tabelle 13: **Kalkulation der Volumetrieparameter.**

Überprüfung der Übereinstimmung zwischen 2 Ratern

Um die Vergleichbarkeit der ermittelten Daten aus der Bildgebung zu kontrollieren, wurden die Daten von zwei unabhängigen Untersuchern aus der Neuroradiologie geblindet bewertet und die Werte anschließend verglichen. Bei groben Abweichungen wurde ein Konsens herbeigeführt.

2.5 Statistische Auswertung

Um die in Kapitel 1.7 formulierten Zielsetzungen statistisch zu überprüfen, wurden die im vorherigen Kapitel beschriebenen Variablen Korrelationsberechnungen und einer interferenzstatistischen Überprüfung unterzogen. Da alle Variablen intervallskaliert sind, wurden multiple Produkt-Moment-Korrelationen nach Pearson berechnet, um ein deskriptives Zusammenhangsmaß zweier Variablen zu berechnen. Zusätzlich wurden diskreptive Zusammenhangsmaße nach Spearman berechnet.

Nach Bortz (1989) ist „der Wertebereich [dieses] Korrelationskoeffizienten durch die Grenzen -1 und +1 markiert“ (Seite 254). Die Korrelation ist unabhängig von den Skalen der ursprünglichen Variablen, da er ein Zusammenhangsmaß der zuvor z-transformierten Werte darstellt (Bortz, 1989; S. 251). Ist der statistische lineare Zusammenhang zwischen zwei Variablen gleich Null, sind beide Variablen „stochastisch voneinander unabhängig“ (Bortz, 1989; S. 250). Je höher der absolute Korrelationskoeffizient allerdings ist, umso höher ist auch der stochastische Zusammenhang. Der Korrelationskoeffizient r wird dabei wie folgt interpretiert: $r < 0.2$ sehr geringe Korrelation; $0.2 < r < 0.5$ geringe Korrelation; $0.5 < r < 0.7$ mittlere Korrelation; $0.7 < r < 0.9$ hohe Korrelation; $0.9 < r < 1$ sehr hohe Korrelation (Bühl und Zöfel, 1995).

Ob dieser Zusammenhang statistisch signifikant ist, wurde über eine t-Wert Berechnung mit anschließender Signifikanzprüfung bestimmt (Bortz, 1989; S. 261). Nach Bortz (1989; S.149) geht man dabei ab einem Signifikanzniveau von $<5\%$ von einem signifikanten und ab einem Signifikanzniveau von $<1\%$ von einem sehr signifikanten Ergebnis aus. Alle statistischen Berechnungen wurden

hierbei mit Hilfe des Statistical Package of the Social Sciences (SPSS) in der Version 15.0 vorgenommen.

3. Ergebnisse

3.1 Demographische Parameter und Risikostruktur der Patienten

Das Alter der Patienten lag zwischen 49 und 86 Jahren (Durchschnittsalter 72,1 Jahre, SD 9,9 Jahre). Der Hauptanteil der Probandengruppe kam aus den Jahrgängen 1920-1930 mit 36%, den Jahrgängen 1931-1935 mit 24% und den Jahrgängen 1936-1941 und 1947-1957 mit rund 24% und 16%. Der Männer- (n=15) und Frauenanteil (n=15) lag bei 50%. 93 % der Patienten hatten einen Volksschulabschluss, eine Probandin hatte gar keinen Schulabschluss, eine Probandin hatte das Abitur abgelegt. Als Risikofaktoren für *WML* werden Rauchen, eine arterielle Hypertonie, eine Hypercholesterinämie, eine Hypercysteinämie sowie Vorhofflimmern beschrieben. Es zeigte sich hierbei, dass 83% der Probanden eine arterielle Hypertonie vorwiesen und rund 60% der Probanden Raucher oder ehemalige Raucher waren. Eine Hypercholesterinämie war bei 51% der Probanden bekannt. Die Risikofaktoren Vorhofflimmern mit 3% und die Hypercysteinämie mit 0% spielten bei unserem Probanden keine Rolle (Abb.14).

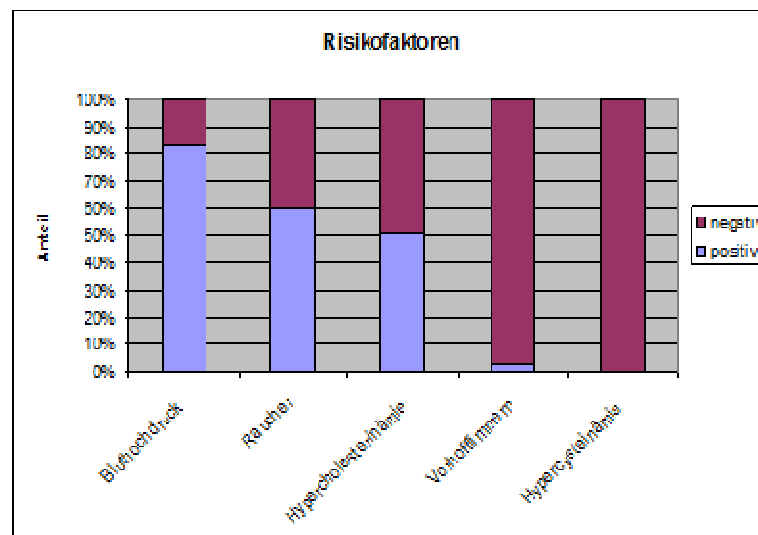


Abb. 14: **Darstellung der für die Entstehung der *WML* möglicherweise relevanten Risikofaktoren.** Die x-Achse repräsentiert die Risikofaktoren, während die y-Achse den Anteil der Probanden in Prozent darstellt, die von diesem Risikofaktor betroffen sind. Der blaue Balken steht für die positiven Probanden (betroffen). Der violette Balken für die negativen Probanden (unbetroffen). Die Abbildung zeigt, dass die arterielle Hypertonie, das Rauchen und die Hypercholesterinämie in absteigender Reihenfolge gehäuft bei den Probanden vorkommen.

3.2 Ergebnisse der Volumetrie

Die Volumetriedaten, welche sich aus den Pixel auf Voxel skalierten und in ml umgerechneten Werten ergeben sind für alle Probanden in Tabelle 15 für alle Probanden dargestellt. Sie zeigen eine große Varianz sowohl der Hirnvolumina als auch des Liquorraumes und der *WML* für die Einzelpersonen. Zusätzlich wurde das Verhältnis des Hirnvolumens und des Liquorraumes berechnet, welches als relative Atrophie definiert wurde.

Patient	V-Hirn (ml)	V-Liquor- (ml)	V-WML (ml)	„rel.Atrophie“ (Liquor-/Hirn- Volumen) (%)
1	1318,42	211,58	162,75	16,05
2	1045,76	89,30	59,54	8,54
3	1038,67	70,78	54,45	6,81
4	1174,19	112,13	86,26	9,55
5	1363,57	94,74	72,88	6,95
6	1218,29	64,56	46,11	5,30
7	918,53	128,59	98,91	14,00
8	907,84	73,09	56,22	8,05
9	1269,73	20,45	15,73	1,61
10	1413,78	161,41	124,16	11,42
11	1004,19	89,77	69,06	8,94
12	1270,75	68,85	52,96	5,42
13	1007,34	191,67	147,44	19,03
14	903,52	126,51	97,31	14,00
15	925,58	81,06	62,35	8,76
16	1034,93	80,58	61,98	7,79
17	1227,87	150,68	115,90	12,27
18	1139,70	89,38	68,75	7,84
19	1212,45	84,95	65,34	7,01
20	1246,45	51,42	39,55	4,13
21	1067,33	175,47	134,98	16,44
22	1330,83	85,65	65,89	6,44
23	1420,45	77,88	64,90	5,48
24	1172,29	125,32	96,40	10,69
25	1214,54	91,73	70,56	7,55
26	1328,03	24,25	18,66	1,83
27	1111,62	54,68	42,10	4,92
28	1088,53	87,69	67,46	8,06
29	1148,35	55,22	42,48	4,81
30	967,90	102,86	79,12	10,63

Tabelle 15: **Auswertung der voxelbasierten Volumetrie.** Die Daten wurden in ml umgerechnet und betreffen das supratentorielle Hirnvolumen (V-Hirn), das Volumen des supratentoriellen Liquorraumes (V-Liquor) und der *WML* (V-WML). Zudem wurde die Relation Gehirnvolumen zu Liquorraum in % angegeben und als „relative Atrophie“ definiert.

In Abbildung 16 wurde die Relation der relativen Atrophie zum Volumen der *WML* aufgetragen. Daraus ergibt sich eine Korrelation zwischen Atrophie und dem *WML-Load* ($p < 0.01$).

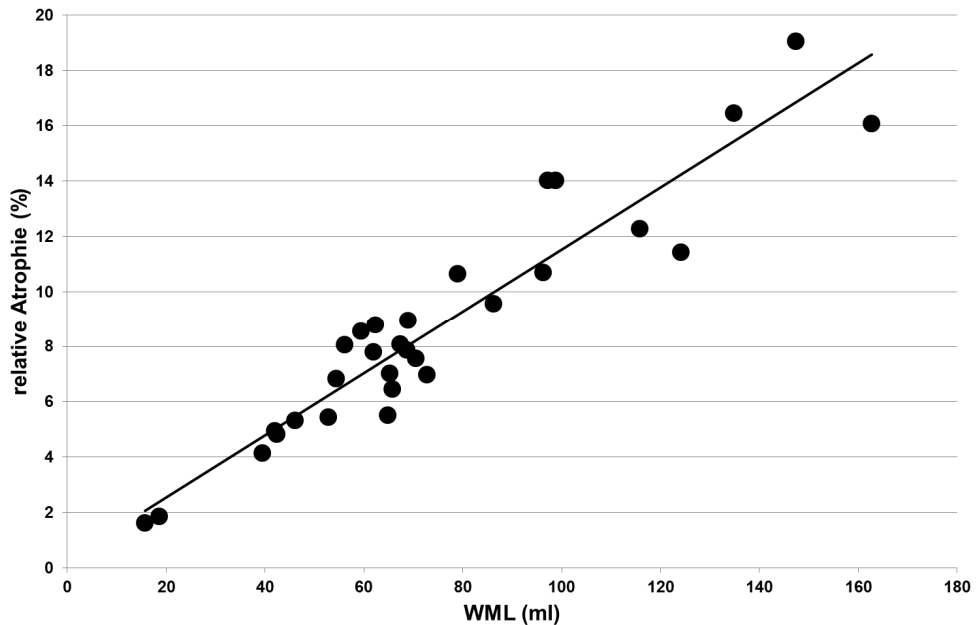


Abb. 16: **Darstellung des *WML*-Volumens (ml) in Bezug zur relativen Atrophie (%).** Die x-Achse repräsentiert das *WML*-Volumen (ml). Die y-Achse stellt die relative Atrophie (%) dar. Die Regressionsgerade deutet auf einen linearen Zusammenhang beider Werte hin und geht fast durch den Nullpunkt ($p < 0,01$).

In der Tabelle 17 sind weitere Indizes zur Beschreibung der Hirnparameter, wie im Methodenbereich beschrieben, aufgelistet. Aus diesen Indizes ergeben sich aufgrund der weiten Streuungen zunächst keine weiteren Aussagen.

Proband	<i>LB1</i> 1 (%)	<i>LB1</i> 2 (%)	<i>VBI</i> (%)	<i>LVBI</i> 1 (%)	<i>LVBI</i> 2 (%)	<i>VLI</i> (%)
1	93,18	93,83	9,53	15,70	17,36	154,47
2	97,55	97,66	4,80	7,13	7,49	205,24
3	96,02	96,20	4,54	8,34	8,74	119,72
4	97,04	97,22	6,02	8,80	9,37	216,72
5	97,12	97,24	4,19	6,95	7,25	151,53
6	96,11	96,24	3,19	6,95	7,18	84,69
7	96,85	97,12	8,58	11,46	12,53	298,12
8	95,47	95,70	4,96	9,27	9,75	115,42
9	98,89	98,90	0,96	2,06	2,08	86,86
10	79,20	80,67	7,06	26,39	28,40	36,52
11	91,81	92,26	5,46	13,20	13,97	70,56
12	95,84	95,98	3,31	7,33	7,58	82,23
13	89,98	91,05	10,66	19,61	21,95	119,03
14	95,75	96,12	8,73	12,61	13,81	225,31
15	99,22	99,27	5,54	6,28	6,65	754,44
16	96,73	96,91	5,27	8,36	8,82	170,14
17	98,91	98,99	7,71	8,72	9,45	764,24
18	95,40	95,63	4,85	9,23	9,70	110,93
19	95,16	95,38	4,44	9,07	9,49	96,07
20	97,78	97,84	2,64	4,81	4,94	122,31
21	92,99	93,56	8,00	14,44	15,70	124,10
22	97,04	97,14	3,43	6,29	6,51	120,12
23	96,80	96,89	2,71	5,82	5,98	87,04
24	92,72	93,18	6,38	13,20	14,10	93,57
25	99,34	99,37	4,76	5,39	5,65	760,12
26	98,17	98,20	1,23	3,04	3,07	68,38
27	99,47	99,49	3,30	3,81	3,94	648,36
28	98,48	98,56	5,02	6,47	6,81	348,40
29	99,69	99,70	3,14	3,44	3,55	1041,70
30	97,02	97,22	6,77	9,55	10,24	243,92
Mittelwert	95,86	96,12	5,24	9,12	9,73	250,68
SD	3,95	3,64	2,37	5,13	5,68	262,20

Tabelle 17: **Übersicht über weitere morphologische Parameter (*LB1*, *LB2*, *VBI*, *LVBI* 1, *LVBI* 2, *VLI*, Angabe in %).** Die vorletzte und letzte Reihe zeigen die dazugehörigen Mittelwerte und Standardabweichungen.

3.3 Ergebnisse der neuropsychologischen Testungen

Von den 30 Probanden waren 23 Probanden in der Lage die gesamte neuropsychologische Untersuchung durchzuführen. Die Probanden 10, 13, 14, 19 konnten die neuropsychologischen Tests aufgrund des Schwierigkeitsgrades nicht bewältigen. Hier wurde der *MMST* durchgeführt. Bei Proband 27 fehlt der VLMT aufgrund mangelnder Deutschkenntnisse. Proband 24 verweigerte den *Go/ Nogo-Test*, während Proband 28 den Geteilten Aufmerksamkeitstest nicht durchführen wollte.

3.3.1 VLMT

Der VLMT wurde mit 25 Testpersonen durchgeführt. In Durchgang I dieses Tests wurden im Durchschnitt 3,92 (SD 2,01) Wörter richtig wiedergegeben, während sich im Durchgang V die Anzahl der richtig genannten Worte mit 8,84 (SD 3,34) mehr als verdoppelte. Die Anzahl der richtig genannten Wörter aus allen fünf Durchgängen lag bei 34,48 (SD 12,20), wobei sich unter unseren Probanden mit 62 und 58 Punkten, deutlich zwei Ausreißer befanden, die im Vergleich zu dem nächstbesten Probanden 10 bzw. 14 Punkte mehr erreichten (Abb.19)

In Durchgang VI, welcher nach Präsentation einer Interferenzliste durchgeführt wurde, lag der Mittelwert bei 5,68 Punkten (SD 4,35), wobei auch hier mit 14 und 0 richtig aufgezählten Begriffen, wiederum eine weite Spannbreite vorlag. Der Durchgang VII (Abb.20), der knapp eine halbe Stunde nach Durchgang I-VI folgte, zeigte eine kleine Verschlechterung im Vergleich zum Durchgang VI, indem er um knapp 0,5 Punkte auf 5,12 (SD 4,08) abfiel. Im Wiedererkennungsdurchgang lag der Mittelwert bei 7,12 (SD 5,61).

Wenn man die Durchgänge I-V (Mittelwert: 44,8, SD 10) betrachtet, zeigt sich, dass 52% der Probanden den Normwert erreichen, 28% eine Standardabweichung und 20% zwei Standardabweichungen unter der Norm liegen. Durchgang VII (Mittelwert: 8,9, SD 3,2) ist vergleichsweise zweigipflig. Während 44% der Probanden sich im Bereich des Normwertes aufhalten,

liegen 36% der Teilnehmer zwei Standardabweichungen und 20% der Probanden eine Standardabweichung unter der Norm (Tabelle 18). Im W-F (Wiedererkannte-Fehler; Mittelwert: 11,5, SD 2,6) zeigt sich erneut ein deutlicher Unterschied zur Norm, zumal nur 32 % der Probanden die Norm erreichen und mit 40 % der Hauptanteil der Probanden zwei Standardabweichungen unter dem Normwert liegt (Abb.21).

VLMT	Dg I	Dg V	Dg I-V	Normwerte Dg I-V	Dg VI	Dg VII	Normwerte Dg VII	W-F	Normwerte W-F
$\bar{x}$ Punktzahl	3,92	8,84	34,48	44,80	5,68	5,12	5,12	7,12	11,5
SD	2,01	3,34	12,20	10,00	4,35	4,35	4,08	5,61	2,6

Tabelle 18: **Darstellung der Durchschnittswerte und der Standardabweichungen für die einzelnen Durchgänge (I, V, I-V, VI, VII, W-F) unserer Probanden für den VLMT.** Hinzugefügt wurden die Normwerte für die Dg I-V, VII und W-F, entsprechend der Daten von Helmstaedter (2001).

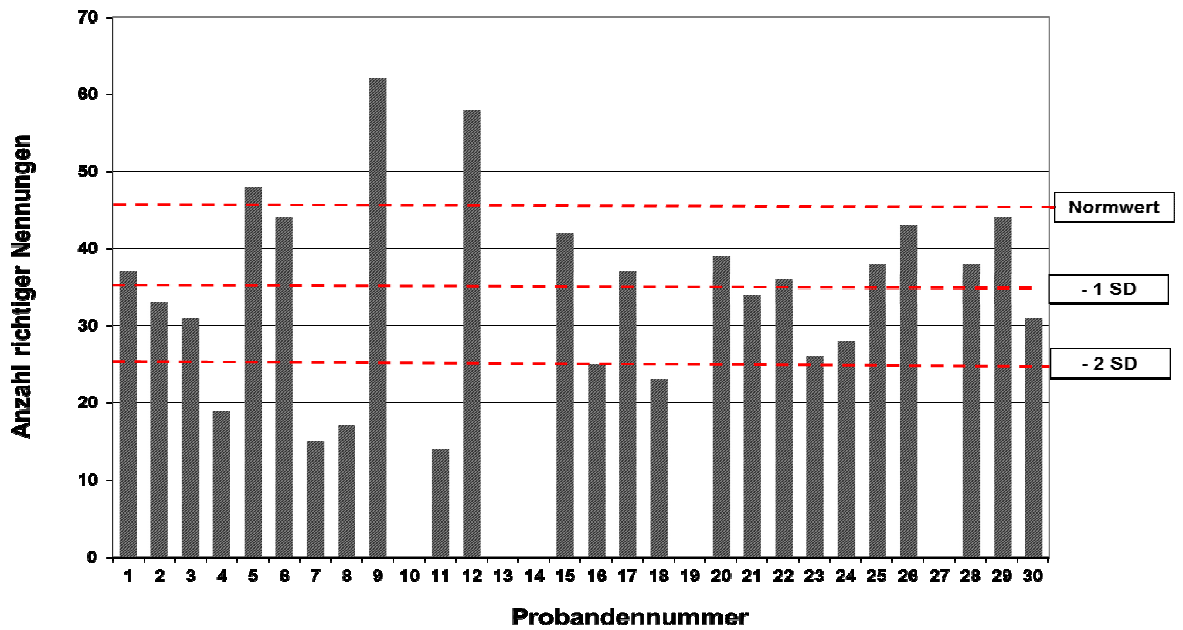


Abb. 19: **Darstellung der einzelnen Probandenleistung für die Durchgänge I-V des VLMT.** Die x-Achse repräsentiert die Probandennummer. Die y-Achse stellt die Anzahl der richtigen Nennungen dar. Der erste rote Strich von oben bezieht sich hierbei auf den Normwert (Mittelwert 44,8, SD 10). Der zweite und der dritte Strich repräsentieren die erste bzw. die zweite Standardabweichung, entsprechend der Daten von Helmstaedter (2001).

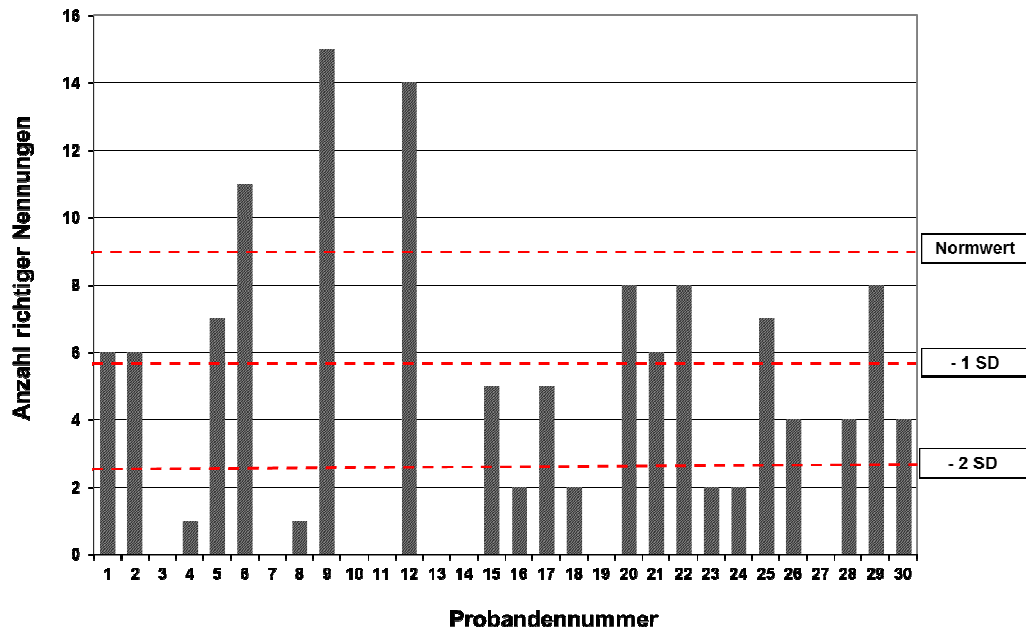


Abb. 20: **Darstellung der Probandenleistung für den Durchgang VII des VLMT.** Die x-Achse repräsentiert die Probandennummer. Die y-Achse stellt die Anzahl der richtigen Nennungen dar. Der erste rote Strich von oben bezieht sich hierbei auf den Normwert (Mittelwert 8,9, SD 3,2). Der zweite und der dritte Strich repräsentieren die erste bzw. die zweite Standardabweichung, entsprechend der Daten von Helmstaedter (2001).

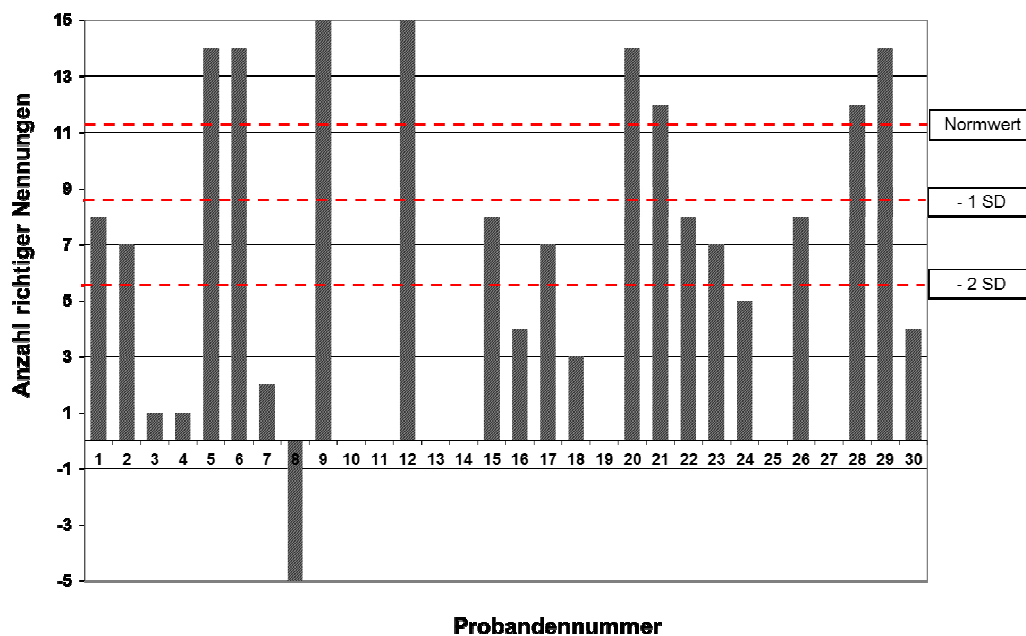


Abb. 21: **Darstellung der Probandenleistung für den Durchgang W-F des VLMT.** Die x-Achse repräsentiert die Probandennummer. Die y-Achse stellt die Anzahl der richtigen Nennungen dar. Der erste rote Strich von oben bezieht sich hierbei auf den Normwert (Mittelwert 11,5, SD 2,6). Der zweite und der dritte Strich repräsentieren die erste bzw. die zweite Standardabweichung, entsprechend der Daten von Helmstaedter (2001).

3.3.2 VDLT

Der *VDLT* wurde von 26 Probanden durchgeführt. Im Durchgang I lag die durchschnittliche Anzahl der richtig gezeichneten Abbildungen bei 2,81 (SD 2,26). Im Durchgang V betrug sie 5,19 (SD 3,64). Die Summe der richtig gezeichneten Abbildungen für die Durchgänge I-V lag bei 21,08 (SD 14,86) (Tabelle 22). Auffällig ist bei näherer Betrachtung, dass die gleichen Personen, beim VLMT die Ausreißergruppe darstellten, auch bei diesem Test mit 61 und 52 Punkten für die Durchgänge I-V, deutlich mehr Punkte erreichten als der Rest der Probanden.

Im Durchgang VII, der ähnlich wie beim VLMT eine halbe Stunde später durchgeführt wurde, wurden 4,88 (SD 3,54) Abbildungen richtig skizziert. Im Wiedererkennungsdurchgang (W) lag der Durchschnitt bei 6,50 (SD 4,57) und es zeigte sich mit 15 bis 0 richtig erkannten Abbildungen wiederum eine weite Spannbreite.

<i>VDLT</i>	Dg I	Dg V	Dg I-V	Dg VII	W
$\bar{x}$ Punktzahl	2,81	5,19	21,08	4,88	6,50
SD	2,26	3,64	14,86	3,54	4,57

Tabelle 22: **Darstellung der Durchschnittswerte und die dazugehörige Standardabweichung für die einzelnen Durchgänge (I, V, I-V, VII, W) der Probanden für den *VDLT*.**

3.3.3 Go/ Nogo-Test

Beim Go/ Nogo-Test stellte sich für die Reaktionszeit ein Mittelwert von 694,48 ms (SD 199,36 ms) ein. Der schnellste Proband kam auf eine Zeit von 298 ms, während der Langsamste mit 1138 ms das Schlusslicht der Probandengruppe darstellte. Die Leistung des *Go/ Nogo-Tests* bestand nicht nur darin schnell zu reagieren, sondern auch darin, zwischen relevanten und irrelevanten Reizen zu unterscheiden und richtig zu reagieren. Falsche Reaktionen wurden als Fehler bewertet. Die durchschnittliche Fehlerzahl betrug 4 (SD 4,58), wobei es jeweils

mit 27, 24 ,16 und 11 Fehlern vier deutliche Ausreißer zu verzeichnen gab (Tabelle 23).

<i>Go/ Nogo</i>	Dg I	SD	Normwert
$\bar{x}$ RT (ms)	694,48	199,36	536,00
$\bar{x}$ Fehler	4	4,58	-----

Tabelle 23: **Darstellung der durchschnittlichen Reaktionszeit (ms) und Fehleranzahl und der dazugehörigen Standardabweichung der Probanden beim Go/ Nogo-Test.** Hinzugefügt wurde der mittlere Normwert für die Reaktionszeit entsprechend der Daten von Zimmermann und Fimm (2002).

Nach Alterskorrektur der Reaktionszeitrohwerte für den *Go/ Nogo-Test* zeigte sich, dass 56% der Probanden im Normbereich (20%) oder besser waren (36%). Für 8% der Probanden ergab sich eine beeinträchtigte Leistung, während 36% eine gestörte Leistung vorwiesen (Abb.24).

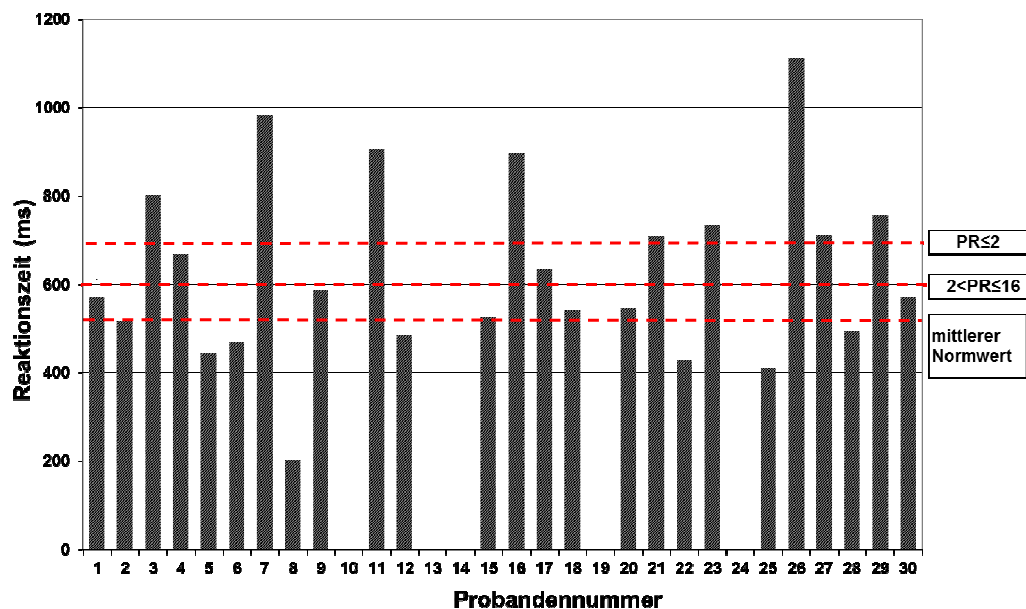


Abb. 24: **Darstellung der Reaktionszeiten (ms) der einzelnen Probanden für den Go/ Nogo-Test nach Alterskorrektur.** Die x-Achse repräsentiert die Probandennummer. Die y-Achse stellt die Reaktionszeiten (ms) dar. Der erste rote Strich von unten gibt hierbei den mittleren Normwert (536 ms) an. Der zweite und dritte Strich stehen für eine beeinträchtigte (≥ 603 ms) bzw. gestörte Leistung (≥ 693 ms), entsprechend der Daten von Zimmermann und Fimm (2002).

3.3.4 Alertness-Test

Für die Durchgänge I+IV, die ohne Warnton durchgeführt wurden betrug die durchschnittliche Reaktionszeit 341,54 ms (SD 159,91ms). In den Durchgängen II+III, die mit Warnton durchgeführt wurden, wurden mit 331,66 ms (SD 129,56 ms) schnellere Reaktionszeiten erreicht (Tabelle 25). In den Durchgängen I+IV wurden als schnellste Reaktionszeit 199 ms gemessen. Diese wurde in den Durchgängen II+III mit 13 ms unterboten und lag bei 186 ms. Die langsamsten Reaktionszeiten für die Durchgänge I+IV und II+III lagen bei 723 ms und 645 ms.

<i>Alertness</i>	RT-Median (ms)	SD (ms)	Normwert (ms)
Dg I+IV	341,54	159,91	233
Dg II+III	331,66	129,56	219

Tabelle 25: **Darstellung der gemittelten Reaktionszeiten (ms) und Standardabweichungen (ms) der Probanden für die Durchgänge I+IV (ohne Warnton) und für die Durchgänge II+III (mit Warnton) des *Alertness-Tests*.** Hinzugefügt wurden die mittleren Normwerte (ms) der Reaktionszeiten für die Durchgänge I+IV und II+III, entsprechend der Daten von Zimmermann und Fimm (2002).

Nach Alterskorrektur der Rohwerte zeigten sich für den *Alertness-Test*, dass in Hinblick auf die Reaktionszeit ohne Warnton rund 42% der Probanden im Normbereich und rund 23% über dem mittleren Normwert lagen. 19% der Probanden wiesen bei diesem Test eine beeinträchtigte Leistung vor. Für 15% der Probanden konnte eine gestörte Leistung ermittelt werden (Abb.26). Das gleiche Bild ergab sich auch für die Durchgänge mit Warnton. Hier lagen wiederum 65% der Probanden im Normwertbereich oder darüber und 15% der Probanden im beeinträchtigten- und 20% im gestörten Leistungsbereich (Abb. 27).

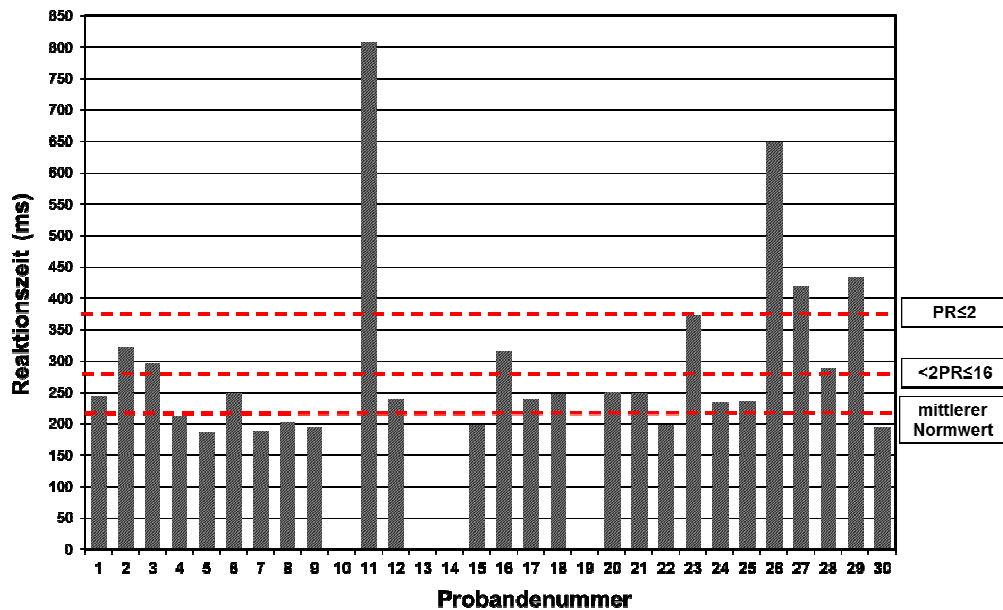


Abb. 26: Darstellung der Reaktionszeiten (ms) der einzelnen Probanden für den **Alertness-Test (Dg I+IV/ ohne Warnton)** nach Alterskorrektur. Die x-Achse repräsentiert die Probandennummer. Die y-Achse stellt die Reaktionszeiten (ms) dar. Der erste rote Strich von unten gibt hierbei den mittleren Normwert (233 ms) an. Der zweite und dritte Strich stehen für eine beeinträchtigte (≥ 279 ms) bzw. gestörte Leistung (≥ 383 ms), entsprechend der Daten von Zimmermann und Fimm (2002).

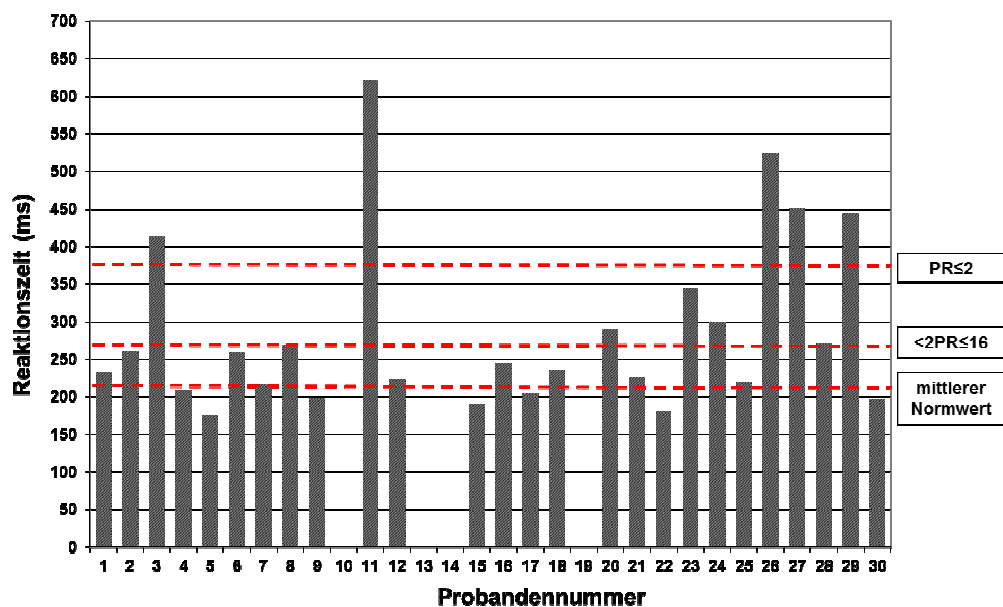


Abb. 27: Darstellung der Reaktionszeiten (ms) der einzelnen Probanden für den **Alertness-Test (Dg II+III/ mit Warnton)** nach Alterskorrektur. Die x-Achse repräsentiert die Probandennummer. Die y-Achse stellt die Reaktionszeiten (ms) dar. Der erste rote Strich von unten gibt hierbei den mittleren Normwert (219 ms) an. Der zweite und dritte Strich stehen für eine beeinträchtigte (≥ 269 ms) bzw. gestörte Leistung (≥ 374 ms), entsprechend der Daten von Zimmermann und Fimm (2002).

3.3.5 Geteilte Aufmerksamkeitstest

Als Mittelwert für die Reaktionszeit erhielten wir 798,60 ms (SD 212,28), wobei die schnellste Reaktionszeit bei 606,5 ms lag und die langsamste mit 1114 ms fast doppelt so lang war. Für den Geteilten Aufmerksamkeitstest sind neben der Reaktionszeit auch die Anzahl der ausgelassenen Reaktionen und die Fehler von Bedeutung. Fehler und Auslassungen können bei diesem Test sowohl visuell als auch auditorisch bedingt sein.

Der Durchschnittswert für die Auslassungen betrug 13 (SD 19,46), während er für die Fehler bei 9,23 (SD 13,81) lag. Rund 65 % der Probanden kamen mit weniger als 10 Auslassungen aus, während etwas weniger als ein Viertel der Patienten 34 bis 66 Auslassungen vorwiesen.

Der Durchschnittswert für die Fehleranzahl lag bei 9,23 (SD 13,81). Die Probanden konnten in Bezug auf ihre Fehleranzahl grob in drei Gruppen eingeteilt werden. Der größte Anteil der Probanden (56%) blieb unter fünf Fehlern, etwas weniger als ein Viertel der Probanden unter 13 Fehlern und ca. 11% der Patienten erlaubten sich 35 oder mehr Fehler (Fehlerzahl: 35,47,51) (Tabelle 28).

Geteilte Aufmerk.	Median RT(ms)	Median SD(ms)	Normwert RT(ms)	Auslassungen	Auslassungen SD	Normwert Auslassungen
Dg I	768,00	212,28	658,00	13,00	19,46	1

Geteilte Aufmerk.	Fehler	Fehler SD	Normwert Fehler
Dg I	9,23	13,81	1

Tabelle 28: **Darstellung der durchschnittlichen Reaktionszeit (ms), Fehlerzahl, Auslassungen und der dazugehörigen Standardabweichungen unseres Probandenkollektivs für den Geteilte Aufmerksamkeitstest.** Hinzugefügt wurden die mittleren Normwerte für die Reaktionszeit, Fehler und Auslassungen, entsprechend der Daten von Zimmermann und Fimm (2002).

Nach Alterskorrektur der Rohwerte für den Geteilte Aufmerksamkeitstest lagen bezogen auf die Reaktionszeit 60% der Probanden im Normbereich oder darüber. Für 12% der Probanden lagen beeinträchtigte- und für 24% der Probanden gestörte Leistungsergebnisse bei diesem Test vor (Abb.29). Alterskorrekturen lagen für den Geteilte Aufmerksamkeitstest auch für die Anzahl der Fehler und Auslassungen vor. Auf der einen Seite erzielten 56% der Probanden Fehlerzahlen im Normbereich (44%) oder besser (12%). Auf der anderen Seite ergaben sich für etwas weniger als die Hälfte der Probanden, eine beeinträchtigte (32%) bzw. gestörte (12%) Leistung bezogen auf die Fehleranzahl (Abb.30). In Hinblick auf die Anzahl der Auslassungen lagen 80% im Normbereich. 12% der Probanden zeigten eine beeinträchtigte- und 8% eine gestörte Leistung (Abb.31).

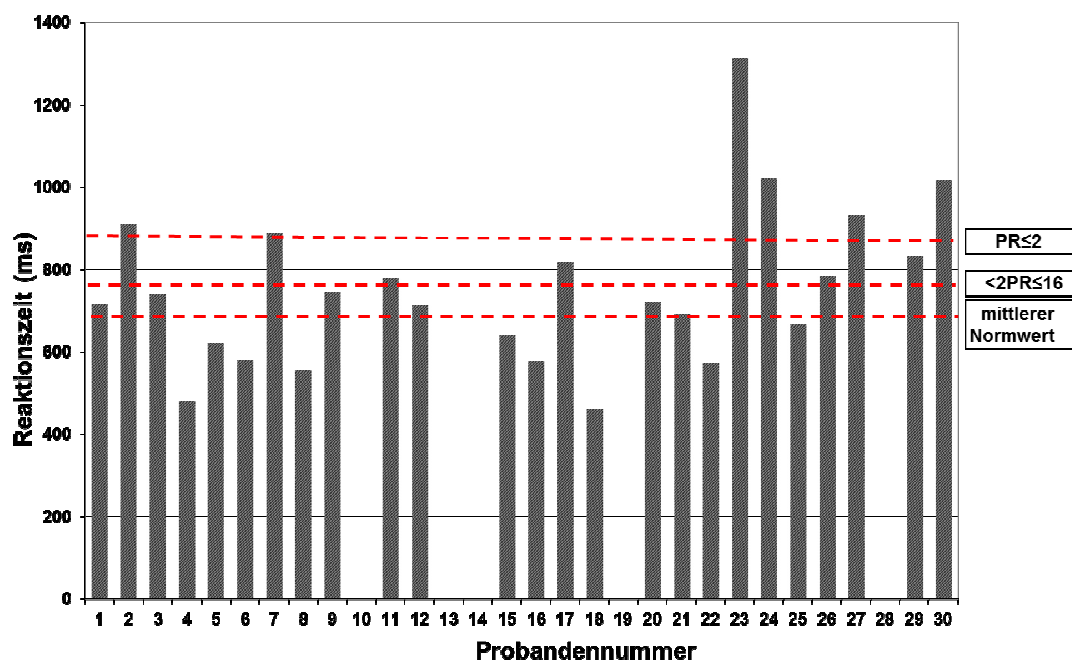


Abb. 29: **Darstellung der Reaktionszeiten (ms) der einzelnen Probanden für den Geteilten Aufmerksamkeitstest nach Alterskorrektur.** Die x-Achse repräsentiert die Probandennummer. Die y-Achse stellt die Reaktionszeiten (ms) dar. Der erste rote Strich von unten gibt hierbei den mittleren Normwert (658 ms) an. Der zweite und dritte Strich stehen für eine beeinträchtigte (≥ 751 ms) bzw. gestörte Leistung (≥ 874 ms), entsprechend dem entsprechend der Daten von Zimmermann und Fimm (2002).

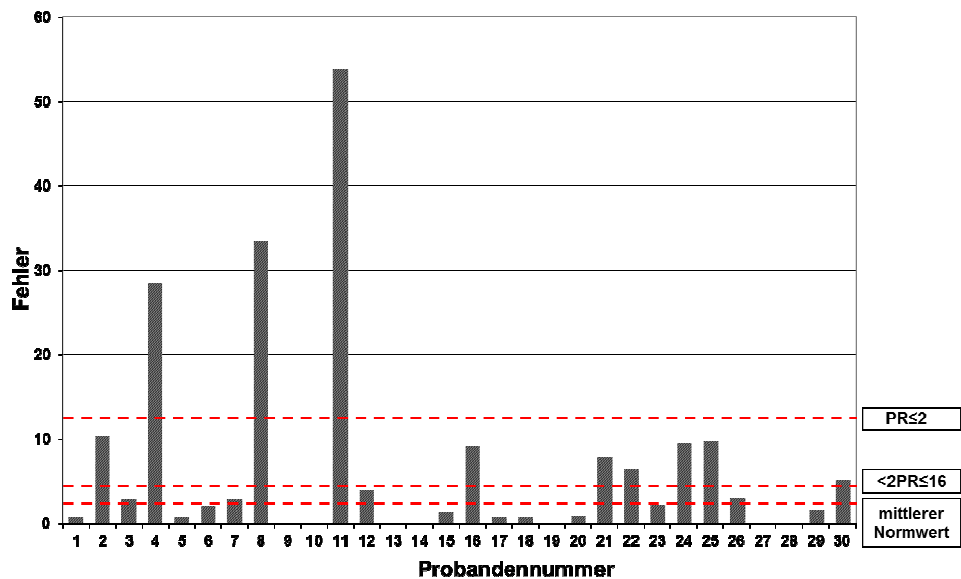


Abb. 30: **Darstellung der Fehlerzahl der einzelnen Probanden für den Geteilte Aufmerksamkeitstest nach Alterskorrektur.** Die x-Achse repräsentiert die Probandennummer. Die y-Achse stellt die Fehlerzahl dar. Der erste rote Strich von unten gibt hierbei den mittleren Normwert (1) an. Der zweite und dritte Strich stehen für eine beeinträchtigte (≥ 3) bzw. gestörte Leistung (≥ 12), entsprechend der Daten von Zimmermann und Fimm (2002).

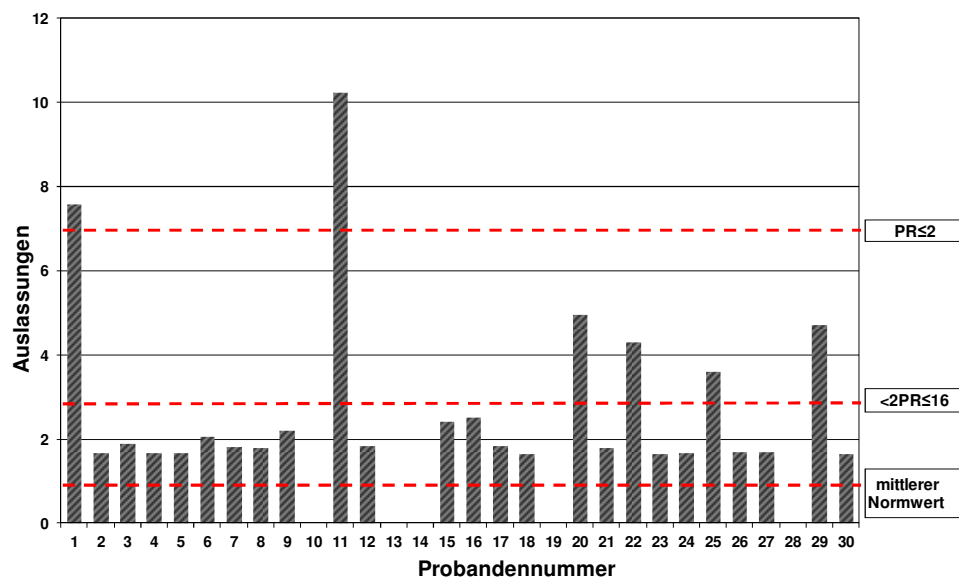


Abb.31: **Darstellung der Auslassungen der einzelnen Probanden für den Geteilte Aufmerksamkeitstest nach Alterskorrektur.** Die x-Achse repräsentiert die Probandennummer. Die y-Achse stellt die Auslassungen dar. Der erste rote Strich von unten gibt hierbei den mittleren Normwert (1) an. Der zweite und dritte Strich stehen für eine beeinträchtigte (≥ 3) bzw. gestörte Leistung (≥ 7), entsprechend der Daten von Zimmermann und Fimm (2002).

3.3.6 Mini-Mental-Status-Test

Der *Mini-Mental-Test* wurde bei den Probanden durchgeführt, die an den neuropsychologischen Untersuchungen nicht teilnehmen konnten. Es ergaben sich für alle vier Probanden niedrige *Mini-Mental Scores* (16,16,14,17), welche definitionsgemäß auf eine mittelschwere Demenz hinweisen.

3.4 Korrelationen zwischen den Bildgebungsdaten und den neuropsychologischen Tests

3.4.1 VLMT

Die Korrelation der VLMT Testergebnisse in Bezug zur Atrophie zeigen den Trend, dass mit zunehmender Atrophie die Anzahl der richtigen Nennungen (Dg I- V) abnimmt (Abb. 32). Da laut Spreen & Strauss (1998) eine Leistung ab einer Standardabweichung unter dem Normmittelwert als beeinträchtigt angesehen werden kann, wäre dieser „Cut-Off-Wert“ nach den Normwerten von Helmstaedter (2001) für die Summe Dg I-V bei einem Punktwert von 34, 8 gegeben. Bei der Betrachtung von Abbildung 32 ist zu erkennen, dass dieser Wert ab einer relativen Atrophie von ca. 6% erreicht ist.

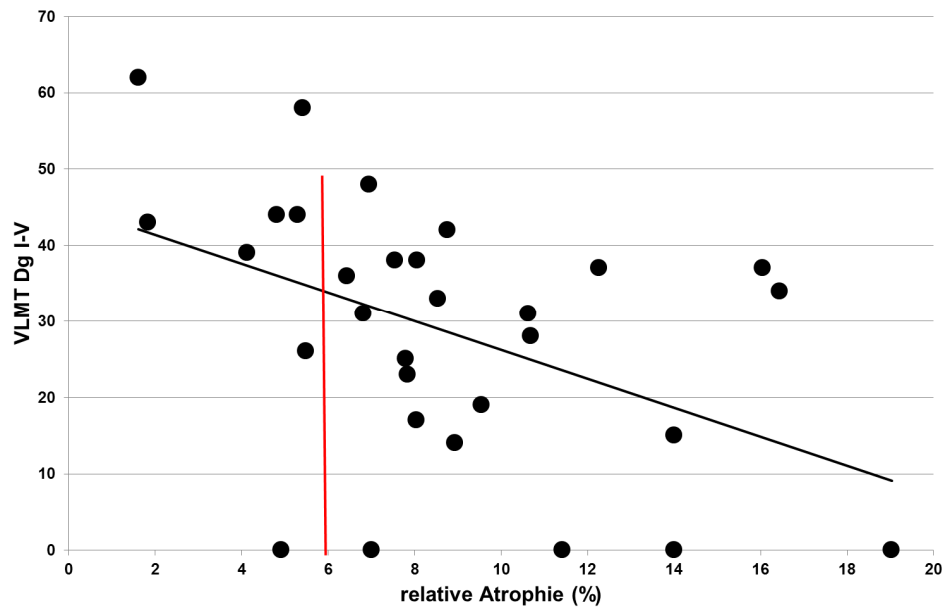


Abb. 32: **Darstellung der richtigen Nennungen im VLMT (Dg I-V) in Bezug zur relativen Atrophie in %.** Die x-Achse repräsentiert die relative Atrophie (%). Die y-Achse stellt die Anzahl der richtigen Nennungen dar. Die Trendlinie gibt Hinweise, dass mit zunehmender Atrophie die Leistungen schlechter werden.

Zu einer ähnlichen Auswertung gelangt man, wenn man die *WML-Volumina* in Beziehung zu den VLMT Leistungen setzt (Abb.33).

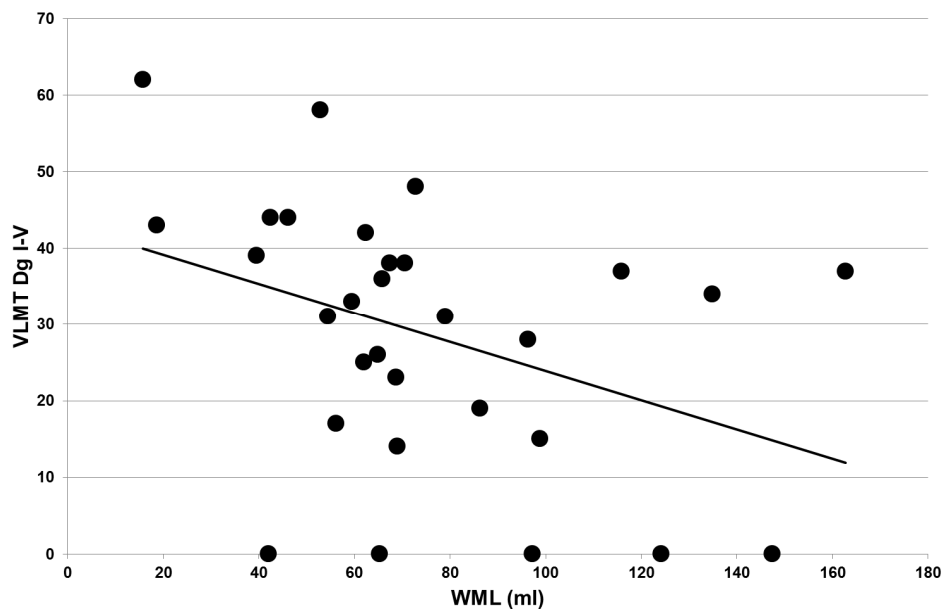


Abb. 33: **Darstellung der richtigen Nennungen im VLMT (Dg I-V) in Bezug zur WML(ml).** Die x-Achse repräsentiert das WML-Volumen (ml). Die y-Achse stellt die Anzahl der richtigen Nennungen dar. Die Trendlinie gibt Hinweise, dass mit zunehmendem *WML-Load* die Leistungen schlechter werden.

Für den VLMT ergaben sich für die Durchgänge I, V, VI, VII und I-V für den *LBI 1* und *LBI 2* fast identische Pearsons Korrelationskoeffizienten. Während die Koeffizienten für den Durchgang I bei 0.25 (*LBI 1*) und 0.24 (*LBI 2*) lagen, waren diese für die Durchgänge V, VI, VII sowohl für den *LBI 1* als auch für den *LBI 2* mit 0.37, 0.35 und 0.31 höher.

Der höchste Korrelationskoeffizient konnte für den *LBI 1* und den *LBI 2* für die Durchgänge I-V ermittelt werden, der bei beiden bei 0.43 lag ($p < 0.05$). Dies bedeutet, dass die relative *WML-load* mit einer schlechten verbalen Lern- und Merkfähigkeitsleistung korrelierte. Für den *VBI* erhielten wir mit Ausnahme des Durchgangs V mit -0.35, mit Koeffizienten zwischen -0.46 bei $p < 0.05$ (Durchgang VII) bis -0.62 bei $p < 0.01$ (Durchgang I) deutlich höhere und ausschließlich negative Korrelationskoeffizienten. Das heißt, dass großes Liquorraumvolumen mit schlechteren Leistungen beim VLMT einherging.

Ähnliches konnte auch für den *LVBI 1* und *LVBI 2* festgestellt werden. Die Werte für den *LVBI 1* und *LVBI 2* unterschieden sich nur minimal und reichten von -0.43 bzw. -0.42 bei $p < 0.05$ für den Durchgang V bis -0.55 und -0.54 bei $p < 0.01$ für die Durchgänge I-V. Somit korrelierten die Summe aus *WML-load* und Liquorraumvolumen auch mit einem schlechteren Abschneiden beim VLMT.

Die Korrelationskoeffizienten für den *VLI* waren mit Abstand am niedrigsten. Während sich im Durchgang I mit -0.11, ein einziger negativer Koeffizient ergab, lagen die anderen mit 0.06 (Durchgang VII) und 0.15 in den Durchgängen I-V im niedrigen positiven Bereich (Tabelle 34).

Ähnlich wie für den Pearson Korrelationskoeffizienten ergaben sich für den Spearmans rho Faktor signifikante mittelstarke negative Korrelationskoeffizienten für den *VBI*, den *LVBI 1* und den *LVBI 2* und vereinzelte signifikante Korrelationskoeffizienten für den *LBI 1* und den *LBI 2*.

Die Koeffizienten für den *LVBI 1* besaßen alle ein Signifikanzniveau von $p < 0,01$ und rangierten zwischen -0.51 (Durchgang V) und -0.66 (Durchgänge I-V). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch für den *LVBI 2*. Hier lagen die Korrelationskoeffizienten zwischen -0.64 (Durchgänge I-V) bei $p < 0.01$ und -0.49 (Durchgang V) bei $p < 0.05$.

Für den *VBI* wurden die höchsten negativen Korrelationskoeffizienten für den Durchgang VI (-0.63), Durchgang I (-0.60) und für die Durchgänge I-V (-0.54) bei $p < 0.01$ ermittelt.

Die höchsten Koeffizienten für den *LBI 1* und den *LBI 2* lagen deutlich unter denen des *VBI*, des *LVBI 1* und des *LVBI 2*. Für die Durchgänge I-V ließen sich für den *LBI 1* und *LBI 2* Werte von 0.54 bei $p < 0.01$ ermitteln. Für den Durchgang V ergab sich ein Korrelationskoeffizient von 0.47 bei $p < 0.05$ (Tabelle 35).

Es konnten somit zusammenfassend für den *VBI*, *LVBI 1* und *LVBI 2* signifikante, mittelstarke negative Pearson Korrelationskoeffizienten und Spearman rho Faktoren ermittelt werden, die einen Trend vorgeben, dass schlechte Leistungen bei verbalen Lern- und Merkfähigkeitsaufgaben gehäuft mit erhöhten *VBI*, *LVBI 1* und *LVBI 2* einhergehen. Dieser Trend lässt sich exemplarisch in den Abbildungen 36-37 erkennen.

VLMT n=24	<i>LBI 1</i>	<i>LBI 2</i>	<i>VBI</i>	<i>LVBI 1</i>	<i>LVBI 2</i>	<i>VLI</i>
Dg I	0.25	0.24	-0.62	-0.51	-0.52	-0.11
Dg V	0.37	0.37	-0.35	-0.43	-0.42	0.13
Dg VI	0.35	0.35	-0.49	-0.47	-0.47	0.10
Dg VII	0.31	0.31	-0.46	-0.46	-0.45	0.06
Dg I-V	0.43	0.43	-0.50	-0.55	-0.54	0.15

Tabelle 34: **Übersicht über die Pearson Korrelationskoeffizienten, welche sich aus den Ergebnissen der einzelnen Durchgänge des VLMT (Dg I, Dg V, Dg VI, Dg VII, Dg I-V) und den radiologischen Parametern (*LBI 1*, *LBI 2*, *VBI*, *LVBI 1*, *LVBI 2*, *VLI*) ergeben.** Für die rotmarkierten Ergebnisse gilt ein Signifikanzniveau von $p < 0.05$, für die gelbmarkierten liegt das Signifikanzniveau bei $p < 0.01$.

VLMT n=24	<i>LBI 1</i>	<i>LBI 2</i>	<i>VBI</i>	<i>LVBI 1</i>	<i>LVBI 2</i>	<i>VLI</i>
Dg I	0.30	0.27	-0.60	-0.58	-0.58	-0.32
Dg V	0.47	0.47	-0.40	-0.51	-0.49	0.032
Dg VI	0.40	0.40	-0.56	-0.52	-0.52	-0.53
Dg VII	0.41	0.41	-0.48	-0.53	-0.52	-0.009
Dg I-V	0.54	0.54	-0.54	-0.66	-0.64	0,00

Tabelle 35: Übersicht über die Spearman rho Faktoren, welche sich aus den Ergebnissen der einzelnen Durchgänge des VLMT (Dg I, Dg V, Dg VI, Dg VII, Dg I-V) und den radiologischen Parametern (*LBI 1*, *LBI 2*, *VBI*, *LVBI 1*, *LVBI 2*, *VLI*) ergeben. Für die rotmarkierten Ergebnisse gilt ein Signifikanzniveau von $p < 0.05$, für die gelbmarkierten liegt das Signifikanzniveau bei $p < 0.01$.

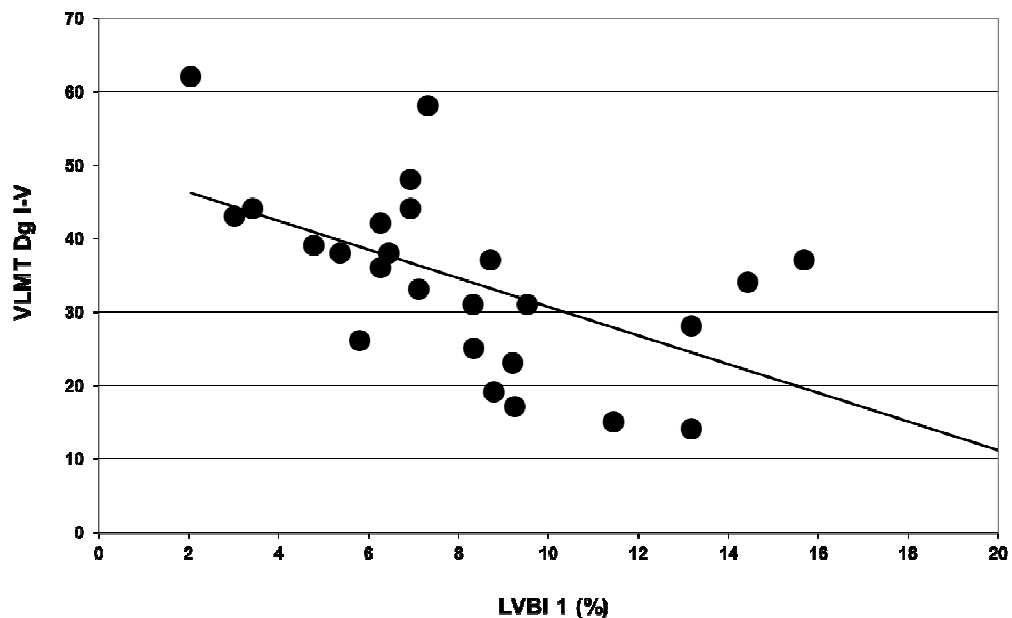


Abb. 36: Graphische Gegenüberstellung des *LVBI 1 (%)* und der Ergebnisse des VLMT (Dg I-V). Die x-Achse repräsentiert den *LVBI 1 (%)*. Die y-Achse stellt die Anzahl der richtigen Nennungen dar.

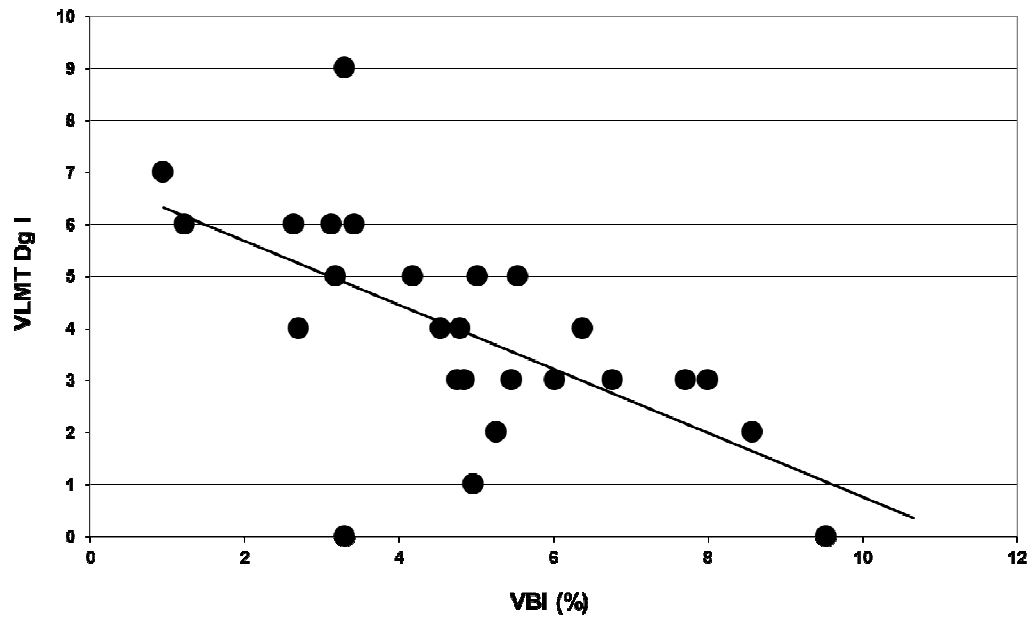


Abb. 37: **Graphische Gegenüberstellung des *VBI* (%) und der Ergebnisse des VLMT (Dg I).** Die x-Achse repräsentiert den *VBI* (%). Die y-Achse stellt die Anzahl der richtigen Nennungen dar.

3.4.2 VDLT

Die Korrelation der *VDLT* Testergebnisse in Bezug zur Atrophie zeigen den Trend, dass mit zunehmender Atrophie die Anzahl der richtigen Zeichnungen (Dg I- V) schlechter werden (Abb. 38).

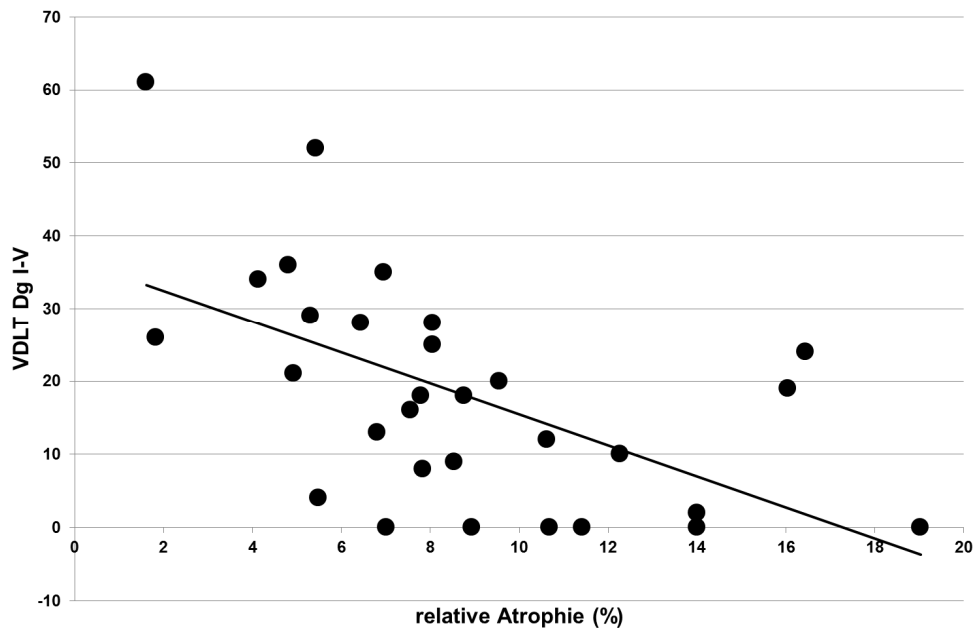


Abb. 38: **Darstellung der richtigen Zeichnungen im *VDLT* (Dg I-V) in Bezug zur relativen Atrophie (%).** Die x-Achse repräsentiert die relative Atrophie (%). Die y-Achse stellt die Anzahl der richtigen Zeichnungen dar. Die Trendlinie gibt Hinweise, dass mit zunehmender Atrophie die Leistungen schlechter werden.

Zu einer ähnlichen Auswertung gelangt man, wenn man die *WML*-Volumina in Beziehung zu den *VDLT*-Leistungen setzt (Abb.39).

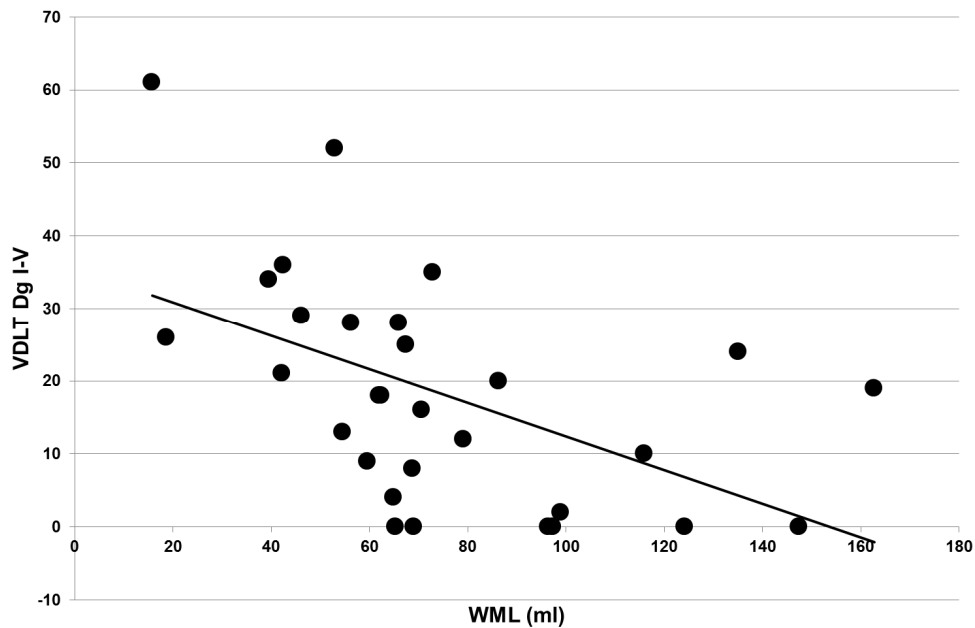


Abb. 39: **Darstellung der richtigen Zeichnungen im VDLT (Dg I-V) in Bezug zur WML(ml).** Die x-Achse repräsentiert das WML-Volumen. Die y-Achse stellt die Anzahl der richtigen Zeichnungen dar. Die Trendlinie gibt Hinweise, dass mit zunehmendem Volumen der WML die Leistungen schlechter werden.

Das Hauptaugenmerk lag bei diesem Test auf den Durchgängen I, V, I-V, VII. Die für die Atrophie und die *LBI 1* und *LBI 2* ermittelten Korrelationskoeffizienten unterschieden sich ähnlich wie beim VLMT nur minimal. Bezogen auf den Pearson Korrelationskoeffizienten rangierten die Werte zwischen 0.22 für den Durchgang I und 0.41 bzw. 0.40 für den Durchgang V.

Interessanterweise waren die Werte für den *VBI* und *LVBI 1* und *LVBI 2* fast identisch. Es ergaben sich allesamt negative Korrelationskoeffizienten. Die Werte für den *VBI* lagen verglichen mit den anderen beiden Parametern (*LVBI 1* und *LVBI 2*) um -0.02 bis -0.03 im höheren negativen Bereich. Die Koeffizienten lagen für diese drei Parameter zwischen -0.37, -0.35 und -0.35 für den Durchgang I und -0.65, -0.62 und -0.62 für den Durchgang VII bei $p < 0.01$

Für den *VLI* ergaben sich mit Werten von 0.001 für den Durchgang V und -0.1 für den Durchgang VII extrem niedrige Korrelationskoeffizienten (Tabelle 40).

Ähnlich wie beim VLMT ließen sich auch für den *VDLT* signifikante mittelstarke negative Spearmans rho Faktoren für den *VBI*, den *LVBI 1* und den *LVBI 2* und vereinzelte signifikante Korrelationskoeffizienten für den *LBI 1* und den *LBI 2* ermitteln.

Die Korrelationskoeffizienten lagen im Durchgang V des *VDLT* für die drei genannten radiologischen Parameter (*VBI*, *LVBI 1*, *LVBI 2*), bei -0.60 bei $p < 0.01$. Bei den Durchgängen I-V und dem Durchgang VII waren die Korrelationskoeffizienten für den *VBI* mit -0.56 und -0.64 bei $p < 0.01$ am höchsten. Auf den *VBI* folgten für dieselben Durchgänge des *VDLT* der *LVBI 2* mit -0.53 und -0.61 und der *LVBI 1* mit -0,52 und -0,59 bei jeweils $p < 0,01$. Die Werte für den *LBI 1* und *LBI 2* waren analog zum VLMT verglichen mit dem *VBI*, *LVBI 1*, *LVBI 2* relativ niedrig und zeigten für den *LBI 1* mit Höchstwerten von 0.41 für die Durchgänge I-V und den Durchgang V bei jeweils $p < 0.05$ deutlich niedrigere Werte. Dies galt auch für den *LBI 2* mit einem maximalen Korrelationskoeffizienten von 0.40 im Durchgang V (Tabelle 41).

Es konnten somit ähnlich wie beim VLMT für den *VBI*, *LVBI 1* und *LVBI 2* signifikante mittelstarke negative Pearson Korrelationskoeffizienten und Spearman rho Faktoren ermittelt werden, die einen Trend vorgeben könnten, dass schlechte Leistungen bei visuellen Lern- und Merkfähigkeitsaufgaben gehäuft mit erhöhten *VBI* (Liquorraumvolumen), *LVBI 1* und *LVBI 2* (Liquorraumvolumen + *WML-load*) einhergehen. Dieser Trend lässt sich exemplarisch in den Abbildungen 42-43 erkennen.

<i>VDLT</i> n=25	<i>LBI 1</i>	<i>LBI 2</i>	<i>VBI</i>	<i>LVBI 1</i>	<i>LVBI 2</i>	<i>VLI</i>
Dg I	0.22	0.22	-0.37	-0.35	-0.35	0.02
Dg V	0.41	0.40	-0.63	-0.61	-0.61	0.001
Dg I-V	0.34	0.33	-0.55	-0.53	-0.52	-0.04
Dg VII	0.40	0.39	-0.65	-0.62	-0.62	-0.10

Tabelle 40: **Übersicht über die Pearsons Korrelationskoeffizienten, welche sich aus den Ergebnissen der einzelnen Durchgänge des *VDLT* (Dg I, Dg V, Dg I-V, Dg VII) und den radiologischen Parametern (*LBI 1*, *LBI 2*, *VBI*, *LVBI 1*, *LVBI 2*, *VLI*) ergeben.** Für die rotmarkierten Ergebnisse gilt ein Signifikanzniveau von $p < 0.05$, für die gelbmarkierten liegt das Signifikanzniveau bei $p < 0.01$.

<i>VDLT</i> n=25	<i>LBI 1</i>	<i>LBI 2</i>	<i>VBI</i>	<i>LVBI 1</i>	<i>LVBI 2</i>	<i>VLI</i>
Dg I	0.21	0.22	-0.37	-0.31	-0.32	0.03
Dg V	0.41	0.40	-0.60	-0.60	-0.60	-0.12
Dg I-V	0.41	0.32	-0.56	-0.52	-0.53	-0.01
Dg VII	0.39	0.39	-0.64	-0.59	-0.61	-0.13

Tabelle 41: Übersicht über die Spearman rho Faktoren, welche sich aus den Ergebnissen der einzelnen Durchgänge des *VDLT* (Dg I, Dg V, Dg I-V, Dg VII) und den radiologischen Parametern (*LBI 1*, *LBI 2*, *VBI*, *LVBI 1*, *LVBI 2*, *VLI*) ergeben. Für die rotmarkierten Ergebnisse gilt ein Signifikanzniveau von $p < 0.05$, für die gelbmarkierten liegt das Signifikanzniveau bei $p < 0.01$.

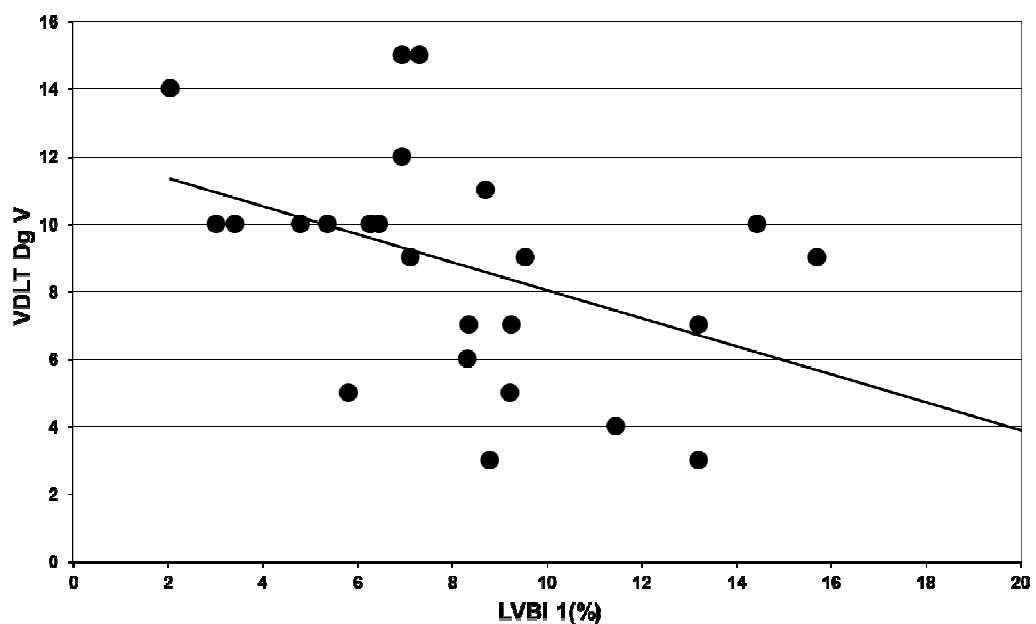


Abb. 42: Graphische Gegenüberstellung des *LVBI 1* (%) und der Ergebnisse des *VDLT* (Dg V). Die x-Achse repräsentiert den *LVBI 1* (%). Die y-Achse stellt die Anzahl der richtigen Zeichnungen dar.

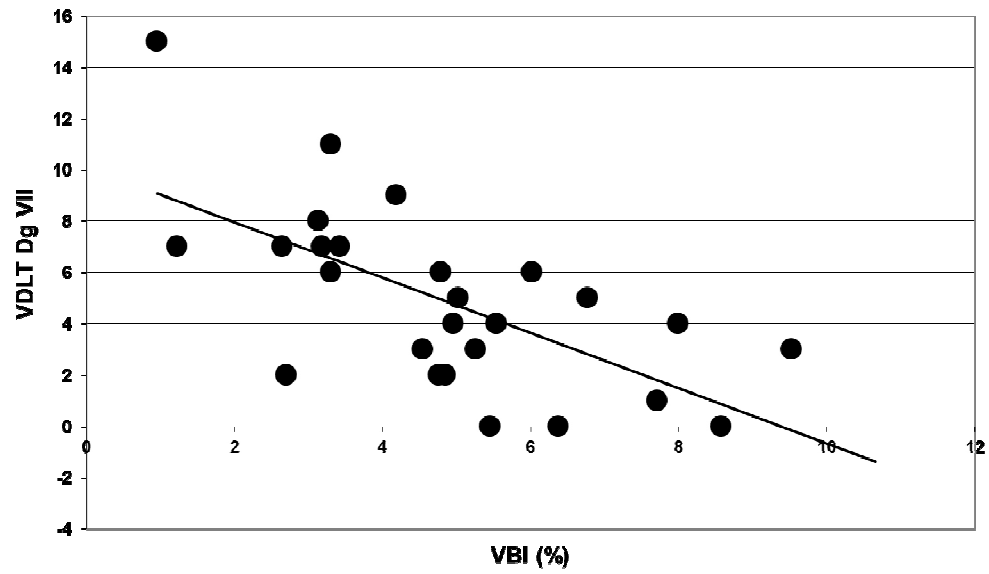


Abb. 43: **Graphische Gegenüberstellung des VBI (%) und der Ergebnisse des VDLT (Dg VII).** Die x-Achse repräsentiert den VBI 1 (%). Die y-Achse stellt die Anzahl der richtigen Zeichnungen dar.

3.4.3 Go/ Nogo-Test

Beim *Go/ Nogo-Test* lag der Fokus auf den Reaktionszeiten und den Fehlern. Die Pearson Korrelationskoeffizienten für die Reaktionszeit reichten von -0.08 (*LBI 1 und LBI 2*) bis zu 0.11 (*LVBI 2*). Ein wenig höher fielen die Korrelationskoeffizienten für die Fehler aus, welche von -0.23 (*LBI 1*), -0.24 (*LBI 2*), -0.26 (*VLI*) bis zu 0.05 (*LVBI 1 und LVBI 2*) reichten (Tabelle 44).

Der Spearman's rho Faktor ergab bei diesem Test auch keine höheren Korrelationskoeffizienten. Während der minimale Koeffizient für die Reaktionszeiten bei -0.09 lag, lag der maximale Koeffizient nur bei 0,17. Ähnliches galt auch für die Fehler, deren Koeffizienten von -0.25 (*LBI 1*) bis zu 0.24 (*VBI*) reichten (Tabelle 45).

Zusammenfassend konnten für den *Go/ Nogo-Test* weder signifikante Pearson Korrelationskoeffizienten noch signifikante Spearman rho Faktoren ermittelt werden.

<i>Go/ Nogo</i> n=25	<i>LBI 1</i>	<i>LBI 2</i>	<i>VBI</i>	<i>LVBI 1</i>	<i>LVBI 2</i>	<i>VLI</i>
RT	-0.08	-0.08	0.09	0.10	0.11	-0.01
Fehler	-0.23	-0.24	-0.12	0.05	0.05	-0.26

Tabelle 44: Übersicht über die Pearson Korrelationskoeffizienten des Go/ Nogo-Tests, welche sich jeweils aus den Ergebnissen der einzelnen Reaktionszeiten, den Fehlern und den radiologischen Parametern (*LBI 1*, *LBI 2*, *VBI*, *LVBI 1*, *LVBI 2*, *VLI*) ergeben.

<i>Go/ Nogo</i> n=25	<i>LBI 1</i>	<i>LBI 2</i>	<i>VBI</i>	<i>LVBI 1</i>	<i>LVBI 2</i>	<i>VLI</i>
RT	-0.09	-0.08	0.17	0.14	0.14	0.10
Fehler	-0.25	-0.23	0.13	0.24	0.24	-0.16

Tabelle 45: Übersicht über die Spearman rho Faktoren des Go/ Nogo-Tests, welche sich jeweils aus den Ergebnissen der einzelnen Reaktionszeiten, den Fehlern und den radiologischen Parametern (*LBI 1*, *LBI 2*, *VBI*, *LVBI 1*, *LVBI 2*, *VLI*) ergeben.

3.4.4 Alertness-Test

Die Pearson Korrelationskoeffizienten für den *Alertness-Test* bezogen sich auf die Reaktionszeiten in den Durchgängen I+IV (ohne Warnton) und den Durchgängen II+III (mit Warnton) und lagen mit Ausnahme des *VLI* alle im negativen Bereich. Letztgenannter wies mit 0.02 bzw. 0.03 für die Durchgänge I+IV und für die Durchgänge II+III die niedrigsten Korrelationskoeffizienten vor. Die höchsten Korrelationskoeffizienten wurden mit -0.28 (Durchgänge I+IV) und mit -0.32 (Durchgänge II+III) für den *VBI* ermittelt (Tabelle 46).

Die Spearman rho Faktoren des *Alertness-Tests* lagen verglichen mit den Pearson Korrelationskoeffizienten im höheren negativen Bereich. Die Höchstwerte für die Durchgänge I+IV lagen hierbei -0.49 (*LBI 2*) und -0.45 (*LBI 1*) bei $p < 0.05$ und für die Durchgänge II+III bei -0.32 (*VBI*). Die niedrigsten Korrelationskoeffizienten ergaben sich für die Durchgänge I+IV mit -0.10 für den *VLI* und für die Durchgänge II+III mit -0.11 für den *LVBI 1* und *LVBI 2* (Tabelle 47).

Zusammenfassend ergaben sich mit Ausnahme der Durchgänge I+IV, für die sich zwei signifikante Spearman rho Faktoren errechnen ließen, keine signifikanten Ergebnisse.

<i>Alertness</i> n=26	<i>LBI 1</i>	<i>LBI 2</i>	<i>VBI</i>	<i>LVBI 1</i>	<i>LVBI 2</i>	<i>VLI</i>
RT I+IV	-0.13	-0.14	-0.28	-0.09	-0.09	0.02
RT II+III	-0.12	0.13	-0.32	-0.12	-0.12	0.03

Tabelle 46: **Übersicht über die Pearson Korrelationskoeffizienten des *Alertness-Tests*, welche sich jeweils aus den Reaktionszeiten der Durchgänge I+IV (ohne Warnton), der Durchgänge II+III (mit Warnton) und den radiologischen Parametern (*LBI 1*, *LBI 2*, *VBI*, *LVBI 1*, *LVBI 2*, *VLI*) ergeben.**

<i>Alertness</i> n=26	<i>LBI 1</i>	<i>LBI 2</i>	<i>VBI</i>	<i>LVBI 1</i>	<i>LVBI 2</i>	<i>VLI</i>
I+IV	-0.45	-0.49	-0.21	-0.12	-0.13	-0.10
II+III	-0.12	-0.12	-0.32	-0.11	-0.11	-0.25

Tabelle 47: Übersicht der Spearman rho Faktoren des *Alertness-Tests*, welche sich jeweils aus den Reaktionszeiten der Durchgänge I+IV (ohne Warnton), der Durchgänge II+III (mit Warnton) und den radiologischen Parametern (*LBI 1*, *LBI 2*, *VBI*, *LVBI 1*, *LVBI 2*, *VLI*) ergeben. Für die rotmarkierten Ergebnisse gilt ein Signifikanzniveau von $p < 0.05$.

3.4.5 Geteilte Aufmerksamkeitstest

Bei dem Geteilte Aufmerksamkeitstest bezogen sich die Korrelationskoeffizienten auf die Reaktionszeit, die Fehler und die Auslassungen. Bezogen auf die Reaktionszeiten wurden Pearson Korrelationskoeffizienten mit Werten zwischen -0.004 (*LVBI 1*) und 0.1 (*VLI*) ermittelt. Für die Fehler lagen die Korrelationskoeffizienten zwischen -0.42 (*LBI 2*) bei $p < 0.05$ und 0.33 (*LVBI 2*). Gleiches galt auch für die Auslassungen, deren Koeffizienten zwischen -0.30 (*LBI 1* und *LBI 2*) und 0.35 (*LVBI 1*) rangierten (Tabelle 48).

Verglichen mit dem *Go/ Nogo-Test* und dem *Alertness-Test* ergaben sich beim Geteilte Aufmerksamkeitstest, die höchsten Spearmans rho Faktoren. Für die Reaktionszeiten wurden Koeffizienten zwischen 0.08 (*VBI*) und 0.51 bei $p < 0.01$ (*LVBI 2*) erreicht. Die Spearman rho Faktoren für die Auslassungen lagen zwischen -0.6 bei $p < 0.01$ (*LVBI 2*) und 0.11 (*LBI 1*), während für die Fehler Werte zwischen -0.56 bei $p < 0.01$ (*VLI*) und 0.39 (*LVBI 1*) ermittelt werden konnten (Tabelle 49).

Es konnten somit vereinzelt signifikante mittelstarke negative Spearman rho Faktoren für den *LVBI 2* für die Auslassungen und Fehler, und für den *VLI* für die Fehler berechnet werden. Geringe signifikante Pearson Korrelationskoeffizienten lagen für die Fehler und den *LBI 1* und *LBI 2* vor.

Geteilte Aufmerk. n=25	<i>LBI 1</i>	<i>LBI 2</i>	<i>VBI</i>	<i>LVBI 1</i>	<i>LVBI 2</i>	<i>VLI</i>
RT	0.03	0.03	0.04	-0.004	0.001	0.10
Fehler	-0.41	-0.42	0.17	0.27	0.33	-0.20
Auslassungen	-0.30	-0.30	0.17	0.35	0.28	0.07

Tabelle 48: **Übersicht der Pearson Korrelationskoeffizienten des Geteilte Aufmerksamkeitstests, welche sich jeweils aus den Reaktionszeiten, den Fehlern, den Auslassungen und den radiologischen Parametern (*LBI 1*, *LBI 2*, *VBI*, *LVBI 1*, *LVBI 2*, *VLI*) ergeben.** Für die rotmarkierten Ergebnisse gilt ein Signifikanzniveau von $p < 0.05$.

Geteilte Aufmerksamkeit n=25	<i>LBI 1</i>	<i>LBI 2</i>	<i>VBI</i>	<i>LVBI 1</i>	<i>LVBI 2</i>	<i>VLI</i>
RT	0.09	0.11	0.08	0.28	0.51	0.15
Auslassungen	0.11	0.01	-0.15	0.40	-0.60	0.08
Fehler	-0.33	-0.33	0.36	0.39	0.36	-0.56

Tabelle 49: **Übersicht der Spearman rho Faktoren des Geteilte Aufmerksamkeitstests, welche sich jeweils aus den Reaktionszeiten, den Fehlern, den Auslassungen und den radiologischen Parametern (*LBI 1*, *LBI 2*, *VBI*, *LVBI 1*, *LVBI 2*, *VLI*) ergeben.** Für die rotmarkierten Ergebnisse gilt ein Signifikanzniveau von $p < 0.05$.

3.4.6 Mini-Mental-Status-Test

Für den *MMST* ergaben sich ähnlich wie bei den neuropsychologischen Tests für den *LBI 1* und den *LBI 2* ähnliche Pearson Korrelationskoeffizienten (-0.22; -0.23). Die höchsten negativen Pearson Korrelationskoeffizienten ließen sich für den *VLI* mit -0.79 bei $p < 0.01$ und für den *VBI* mit -0.53 bei $p < 0.01$ ermitteln. Die kleinsten Koeffizienten ergaben sich für den *LVBI 1* und *LVBI 2* (0.03; 0.01).

Obschon sich für den *VBI* ein signifikanter mittelstarker negativer Korrelationskoeffizient und für den *VLI* ein signifikanter hoher negativer Korrelationskoeffizient ergaben, sind diese Koeffizienten in Hinblick auf eine Beschreibung eines Trends oder einer Korrelation aufgrund der kleinen Probandengruppe und der insgesamt schwachen Testergebnisse nicht verwertbar.

<i>MMST</i> , n=4	<i>LBI 1</i>	<i>LBI 2</i>	<i>VBI</i>	<i>LVBI 1</i>	<i>LVBI 2</i>	<i>VLI</i>
Pearson K.	-0.22	-0.23	-0.53	0.03	0.01	-0.79

Tabelle 50: Übersicht über die Pearson Korrelationskoeffizienten des *MMST*, welche sich aus den Ergebnissen des *MMST* und den radiologischen Parametern (*LBI 1*, *LBI 2*, *VBI*, *LVBI 1*, *LVBI 2*, *VLI*) ergeben. Für die gelbmarkierten Ergebnisse gilt ein Signifikanzniveau von $p < 0.01$.

4. Diskussion

In dieser klinischen Pilotstudie fanden sich folgende Hauptergebnisse:

I) Die MRT -Morphometrie zur Bestimmung des supratentoriellen Hirnvolumens und des Liquorraumes lässt sich mit genügender Qualität automatisch erstellen. Die Messung der *WML* erfordert meist eine manuelle Nachbearbeitung bzw. Schwellenwerteingabe durch den Untersucher.

II) Die relative Hirnatrophie gemessen als relatives Maß des supratentoriellen Liquorraumes im Verhältnis zum supratentoriellen Hirnvolumen korrelierte signifikant mit dem *WML*-Volumen.

III) Das *WML*-Volumen und die relative Hirnatrophie erreichte für den VLMT (Wortlerntest) und den *VDLT*, einem non-verbalen Lern- und Gedächtnisfunktionstest, signifikante Korrelationen in der kleinen Stichprobe.

IV) Für die alleinige absolute Hirnvolumenmessung oder Liquorraummessung ergaben sich keine sicheren Zusammenhänge mit den durchgeführten kognitiven Leistungstests.

V) Für die übrigen neuropsychologischen Tests (insbesondere für den Geteilte Aufmerksamkeitstest und den *Alertness-Test*) und für weitere daraus abgeleitete morphologische Indizes, konnte kein nennenswerter Zusammenhang ermittelt werden.

4.1 Probanden und Risikofaktoren

Die in die Untersuchung eingeschlossen Patienten unterlagen einer Vorselektion, so dass die Studie nicht repräsentativ ist und Selektionseffekte nicht auszuschließen sind. Die Verteilung der Risikofaktoren war entsprechend der Erwartung für Patienten mit Gefäßerkrankungen und der Altersstruktur (Seo et al., 2011) und widerspricht damit nicht der Grundhypothese der vaskulären Erkrankungen. Aufgrund der Stichprobenzahl ist hier eine statistische Aussage für eine klinische Studie nicht sinnvoll und nicht beabsichtigt. Um eine

signifikante Aussage zur Identifikation eines isolierten Faktors, wie z.B. der körperlichen Aktivität, zu erreichen, wäre eine geschätzte Stichprobe von mehr als 600 Patienten erforderlich, wie sie in der *LADIS* Studie (Verdelho et al., 2012) anvisiert wurde. Diese Zahl ergibt sich, wenn man eine Signifikanz von 5% (α -Fehler) in die Stichprobenanalyse einträgt und ein *WML*-Volumen von mindestens 50 ml eingibt.

4.2 Reliabilität der Testverfahren

Aus dem reinen Betrachterwinkel der Neuropsychologie ist die Stichprobe nicht ausreichend differenziert, da viele Kofaktoren die Ergebnisse beeinflussen. Es bleibt jedoch angemessen, da Normwerte der Verfahren vorliegen und damit Grundhypothesen aufgestellt werden können. Die ausgewählten Testverfahren waren zunächst sinnvoll, da es keine akzeptierten und standardisierten Tests gibt, welche in Bezug auf die neuropsychologischen Leistungen bei *WML* ausgetestet sind (Schmidt et al., 2007). Nach Desmond (2002) müssen neuropsychologische Testbatterien auf vaskuläre kognitive Dysfunktionen zugeschnitten sein, welche sich deutlich von denen beim Morbus Alzheimer unterscheiden. 2006 schlug das Canadian Stroke Network (Hachinski et al., 2006) ein optimiertes Testprotokoll vor, welches mit den exekutiven Funktionen, Aufmerksamkeit, Sprache, räumliches Vorstellungsvermögen und dem Gedächtnis, fünf verschiedene kognitive Domänen prüfte.

Während sich zum Beispiel die Studie von van der Flier et al. (2005) zur Untersuchung der globalen Kognition auf den *ADAS (Alzheimer Disease Assessment Scale)* und den *MMST* stützte, untersuchten andere Arbeitsgruppen wie die von Garde et al. (2005) mit ihren Tests viele verschiedene kognitive Domänen, was eher dem Verfahren der vorliegenden Arbeit entspricht. Den *ADAS* und den *MMST* als einziges Messinstrument der globalen kognitiven Funktion zu nutzen ist aufgrund der niedrigen Sensitivität umstritten und zeigt sich auch in der Untersuchung als ungeeignet. Auch ein einzelner Fragebogen, wie er in der Studie von de Groot et al. (2002) zum Feststellen subjektiver Dysfunktionen verwendet wurde, ist zu sehr von den Probanden abhängig und damit störanfällig. Es kann folglich vermutet werden, dass Tests, die einfach

objektivierbar sind und viele kognitive Domänen umfassen am besten dazu geeignet sind, den Zusammenhang zwischen *WML* und kognitiven Leistungen zu erarbeiten.

4.3 Zerebrale Morphometrie

Die Morphometrie des Gehirns besitzt eine lange Tradition schon in den Anfängen der Anatomie (Lanska, 2009). Makroskopische und mikroskopische Analysen wurden immer wieder mit Hirnleistungen assoziiert und es wurde anhand von Läsionen wie zum Beispiel Kriegsverletzungen auf spezifische Eigenschaften der Hirnregion geschlossen (Lanska, 2009). Eine historische bedeutsame Untersuchung wurde von Brodmann (1909) vorgelegt, welcher dadurch Sprachareale identifizieren konnte. Weitere spezifische Zuordnungen zu neuropsychologischen Funktionen sind bisher für die Gedächtnisfunktion im Hippocampus (Hedden und Gabrieli, 2004), dem *Neglect* im Pariatallappen und für die Sehfunktion der Sehrinde im Occipitallappen im Detail bekannt (Barnikol et al., 2006). Durch die zerebrale Bildgebung wurde diese Entwicklung bis hin zu einer Struktur- und Funktionsuntersuchung des Gehirns erweitert, welche in den 90er Jahren die „Decade des Gehirns“ ausriefen ließ (Goldstein, 1990). Durch die hochauflösenden Bildgebungen können Hirnstrukturen sehr gut dargestellt werden und haben so zu Atlanten der Hirnbildgebung geführt (Zilles und Rehkämper, 1998). Die Schwierigkeiten bestanden u. a. in dem sehr hohen Aufwand quasi Pixel für Pixel Strukturen von Hand zu vermessen und zu standardisieren. Nach automatischen Analysen wurden deshalb sehr schnell gefahndet (Takao et al., 2010). Diese Methoden wurden dann so erfolgreich, dass man strukturelle Änderungen nach *remote* Läsionen und nach bestimmten Sprachübungen unter dem Begriff „strukturelle Plastizität“ nachweisen konnte (Schlaug et al., 2009, 2010). Diese konnte auch für das Gehör nachgewiesen werden (Lahav et al., 2005). Zusätzlich wird nach Strukturveränderungen bei psychiatrischen Erkrankungen und Epilepsie geforscht (Chiapparini et al., 2010; Draganski und Bhatia, 2010; Levitt et al., 2010). Die Methodik der zerebralen Strukturanalyse wurde dann konsequent zur Erkennung von demenziellen Prozessen eingesetzt (Kloppel et al., 2009). Die Erkennung relevanter Änderungen stößt im Gegensatz zur Beschreibung von Läsionen wie

Hirntumoren oder Infarkten, in der Volumetrie auf die Schwierigkeit der sehr individuellen Hirnanatomien, ein Problem, dass allen Hirnatlanten noch anhängt (Zilles et al., 2002). Eine Standardisierung des Gehirns ist nicht einfach möglich und erfordert in der Regel eine Datentransformation (Zilles et al., 2002). Zudem verändert sich die Hirnmorphometrie im Alter, so dass hier Änderungskorrekturen empfohlen wurden (Dukart et al., 2011). Die automatische Erkennung von Hirngrenzen oder Tumoren benutzt deshalb Verfahren, welche eine Bildnachbearbeitung mit unterschiedlichen Grauwertbildungen und Schwellwerten zunächst einsetzt (Bonilha et al., 2009). Diese Methode hängt sehr stark von der Bildqualität ab und erlaubt damit nicht wie bei der CT eine absolute Einheitswertgebung wie die *Hounsfield* Einheiten. Zudem sind die Grenzstrukturen sehr kritisch insbesondere dann, wenn nur geringe Volumina nachgewiesen werden sollen. So bestätigen die vorliegenden Daten ebenfalls, dass eine Volumetrie des Gehirns mit relativ großen Messwerten zu guten Ergebnissen führt und die *WML* zwar mit Grenzwerten erkennt, jedoch das Ausmaß durch einen Experten nachbearbeitet werden muss. Die vorliegenden Volumenanalysen zeigen, dass objektive automatische Auswertungen des Hirnvolumens und der Liquorräume sehr stabil möglich sind und damit idealerweise für eine multizentrische Studie benutzt werden können. Der Vergleich mit einer 2011 erschienenen Publikation mit einer größeren Stichprobe zeigt, dass die hier gemessenen Werte exakt der Erwartung bzw. den vorliegenden Messergebnissen entsprechen (Roe et al. 2011).

4.4 Der Zusammenhang zwischen Hirnatrophie und *White Matter Lesions*

Verblüffend ist der Befund, dass die relative Hirnatrophie – gemessen als Relation des supratentoriellen Hirnparenchymvolumens und des Liquorraums - eine hohe Korrelation zur Läsionslast der *WML* aufweist. Die Korrelation ist vermutlich einseitig, das heißt die Atrophie ist abhängig von der *WML* und nicht umgekehrt. Somit geht eine hohe Atrophie nicht zwangsläufig mit einer hohen *WML*-Läsionslast einher. Dieser Befund ist vermutlich hier in der Arbeit mit den Patientenauswahlkriterien zu erklären, zumal insbesondere Patienten mit *WML* als Einschlusskriterium selektiert wurden. Der Befund wird aber auch in anderen pathologischen Hirnerkrankungen, wie der Multiplen Sklerose,

bestätigt (Filippi et al., 2013). Da eine selektive Atrophie des Gehirns auch mit einer nicht vaskulären Demenz korreliert (Spulber, 2012), wäre die Methode nicht sehr hilfreich. Die Bestimmung des *WML*-Volumens als Screeningmethode führt auch zu der Zusatzinformation der möglicherweise zugrundeliegenden Pathologie der Atrophie. Diese Hypothese ist Thema einer Studie mit Patienten, die eine Hirnatrophie mit und ohne *WML* aufweisen (Spulber et al., 2012). Hier stellt sich dann die Frage, ob die Auswahl der neuropsychologischen Testverfahren adaptiert werden müsste. Das bedeutet zumindest, dass alleine durch die Messung der Hirnparenchymstruktur das Ausmaß der Funktionalität bzw. Dysfunktionalität nicht ausreichend ist. So zeigt die *SMART* Studie einen Zusammenhang zwischen Atrophie und *WML* in Bezug auf den *ACE*-Spiegel (Jochimsen et al., 2012).

4.5 White Matter Lesions / Atrophie und kognitive Leistungen

Der Einfluss der *WML* auf die kognitiven Funktionen ist nicht ausreichend erklärt und somit im klinischen Alltag nur bedingt verwertbar (Schmidt et al., 2010). Auffällig ist bei Betrachtung der aktuellen Studienlage, dass die Rolle der *WML* im Hinblick auf die kognitiven Leistungen unterschiedlich interpretiert wird, jedoch die meisten Studien eine Korrelation zwischen erhöhtem *WML-Volumen* und schlechten kognitiven Funktionen erarbeiten konnten (Schmidt et al. 2005, 2010; Jokinen et al. 2012). Nur wenige Studien konnten in der Vergangenheit gar keinen Zusammenhang zwischen *WML* und kognitiven Leistungen ermitteln (Whitman et al., 2001, Cook et al., 2004).

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die relative Hirnatrophie gemessen als relatives Maß des supratentoriellen Liquorraumes im Verhältnis zum supratentoriellen Hirnvolumen, signifikant mit dem *WML-Volumen* korreliert und dass das *WML*-Volumen und die relative Hirnatrophie für den VLMT (Wortlerntest) und den *VDLT*, einem non-verbalen Lern- und Gedächtnisfunktionstest, signifikante Korrelationen bereits in der kleinen Stichprobe ergeben und damit eher einen starken Effekt darstellen. Die hier erarbeiteten Ergebnisse stehen u.a. im Einklang mit Arbeiten von Schmidt et al. (2005, 2010) und Jokinen et al. (2012), die beschrieben dass *WML* signifikant

mit der Hirnatrophie und schlechteren kognitiven Leistungen korrelierten. Bereits 1999 beschrieben Schmidt et al. in ihrer *Austrian Stroke Prevention* Studie, dass den *WML*, nach Einbeziehen der Hirnatrophie, keine singuläre Rolle bei der Verschlechterung von Gedächtnis-, Reaktions- und visuell-praktischen Aufgaben zugeschrieben konnte. Vielmehr waren die *WML* ihrer Meinung nach ein Ausgangspunkt für die zunehmende Hirnatrophie. Sie begründeten dies dadurch, dass Probanden, welche am Anfang der Studie keine Hirnatrophie vorwiesen, jedoch über *WML* verfügten, bei der *Follow-up* Untersuchung drei Jahre später einen größeren Verlust an Hirnvolumen verzeichneten als Probanden ohne *WML* (Schmidt et al., 2003).

Diese Beobachtung wurde 2011 von Venneri et al. bestätigt, die sowohl eine Gruppe mit 25 Probanden mit milden kognitiven Einschränkungen als auch eine gesunde Kontrollgruppe untersuchte. Sie zeigten, dass die Probanden mit milden kognitiven Einschränkungen verglichen mit der Kontrollgruppe ein höheres Ausmaß an Hirnatrophie hatten und dass nach 36 Monaten 44% dieser Probanden eine Demenz vorwiesen. Die These, dass die Hirnatrophie einen wichtigen Einfluss auf die kognitiven Leistungen hat wurde darüber hinaus auch durch die Studien von Mungas et al. (2001) und Koga et al. (2002) unterstützt. Mungas et al. betonten in ihrer Studie, dass nicht primär die *WML*, sondern neben der Hirnatrophie auch die hippocampale Atrophie zu verminderten verbalen Gedächtnisleistungen führe. Diese These wurde sechs Jahre später auch von van de Pol et al. (2007) bestätigt. Darüber hinaus wurde von Jokinen et al. 2011 die wichtige klinische Multizenterstudie (*LADIS = Leukoaraiosis and Disability*) publiziert, welche eine prospektive Untersuchung der neuropsychologischen Veränderungen von Patienten mit *WML* und Lakunen einschloß. Dort wurden Lakunen als zusätzlicher ungünstiger Prognosefaktor für die kognitive Entwicklung gefunden.

Weitere groß angelegte Studien waren die *Rotterdam Scan* Studie (de Groot et al., 2002), die *Cardiovascular Health* Studie (Longstreth et al., 2005) und die *Framingham Heart* Studie (Au et al., 2006) die signifikante Korrelationen für *WML* und kognitiven Leistungen ermitteln konnten. Während bei de Groot et al. (2002) mit Hilfe eines Fragebogens, bei Probanden mit ausgeprägten *WML*,

stärkere subjektive Dysfunktionen im Alltag imponierten, zeigten die Probanden der *Framingham Heart Studie* (2006) vermehrt Probleme bei räumlichen Vorstellungsaufgaben. Longstreth et al. (2005) berichteten in der *Cardiovascular Health Studie* über schlechtere Ergebnisse beim *Digit-Symbol Test*, welcher ein Teil des Wechslers Intelligenztests ist und das Gedächtnis prüft. Gleichzeitig zeigte sich in dieser Studie, dass Probanden mit *WML* global kognitiv schlechtere Werte beim *MMST* vorwiesen. Das gleiche Ergebnis konnten auch van der Flier et al. (2005) in der *LADIS Studie* darstellen, die zur Prüfung der Kognition den *MMST* und den *Alzheimer Disease Assessment Scale* verwendeten. Die Arbeitsgruppen von Kramer et al. (2002), Prins et al. (2005) Bombois et al. (2007) und Geerlings et al. (2009) beschrieben in ihren Studien, dass Probanden mit *WML* Probleme bei Aufgabenstellungen hatten, welche die exekutiven Funktionen (Planen, Problemlösen, Handlungskontrolle, Steuerung von Motivation und Emotionen) überprüften. Die Studie von Garde et al. (2005) stellte eine Abnahme des verbalen IQ bei gleichzeitiger Zunahme der *WML* fest. Außerdem beschrieben Prins et al. (2005) und van den Heuvel et al. (2006) eine Korrelation zwischen reduzierter mentaler Verarbeitungsgeschwindigkeit und *WML*.

Zusammenfassend stützen die oben diskutierten Studien die These, dass das Volumen der *WML* und der relativen Atrophie insgesamt mit schlechteren verbalen und visuellen Gedächtnisleistungen korrelieren und dass das Bestehen von *WML* in keinem Fall als benigne betrachtet werden sollte (Appelman et al., 2010). Die unterschiedlichen Ausprägungen der kognitiven Einbußen bei den Studien sind durch die Patientenselektion und durch die verschiedenen Tests zu erklären.

4.6 White Matter Lesions und der Einfluss des Ausbildungsgrades

Obschon sich viele Studien mit dem Einfluss der *WML* auf die kognitiven Funktionen beschäftigt haben gibt es relativ wenige Studien, die bei ihrer Auswertung die Ausbildung der Probanden mitberücksichtigen. Diese Überlegung führt zurück in das Jahr 1993 in dem Katzman et al. den Begriff der „kognitiven Reserve“ einführten und hierbei dem Grad der Ausbildung eine schützende Funktion hinsichtlich der Entwicklung eines Morbus Alzheimers zuschrieben. Dieses Konstrukt wurde 2011 von Brickman et al. aufgegriffen, die zeigen konnten, dass Probanden mit *WML* und einer hohen „kognitiven Reserve“ bessere Leistungen bei exekutiven Funktionstests und bei sprachlichen Aufgaben vorwiesen als Probanden mit *WML* und einer niedrigen „kognitiven Reserve“. Eine weitere Studie, die diesen Zusammenhang untersucht hat, stammt von Dufouil et al. aus dem Jahr 2003. Hier zeigte sich auf den ersten Blick zwar eine scheinbare Korrelation zwischen *WML* und Aufmerksamkeitsaufgaben und psychomotorischen Aufgaben, jedoch war diese Korrelation nach Ausblenden des Ausbildungsfaktors nicht mehr nachweisbar. Es zeigte sich, dass Probanden mit einem großen Ausmaß an *WML* und einem niedrigen Bildungsgrad signifikant schlechter abschnitten als Probanden mit dem gleichen Ausmaß an *WML* und einem höheren Bildungsniveau. Daraus folgerten Dufouil et al. (2003), dass die Ausbildung einen kompensatorischen Effekt auf die kognitiven Fähigkeiten haben könnte, was auch in anderen Studien zuvor beschrieben wurde (Aervasson und Skoog, 2000; Anstey und Christensen, 2000). Das Modell der „kognitiven Reserve“ könnte in gewisser Weise auch auf unser Probandenkollektiv bezogen werden, bei dem rund 93% der Probanden einen Volksschulabschluss vorwiesen. Hier ergibt sich zufällig eher eine homogene Gruppe in Bezug auf das prämorbid Ausbildungsniveau.

In dem Kontext soll auf vier Probanden kurz eingegangen werden: Bezüglich der verbalen und visuellen Gedächtnis- und Lernleistung sowie der Aufmerksamkeit zeigte eine 53 jährige Hochschulprofessorin mit Abstand die beste Leistung, was die These der „kognitiven Reserve“ auf den ersten Blick bestätigt. Es könnte aber durch das relativ junge Alter ein zusätzlicher wichtiger

Faktor bestehen, wobei in dem Fall jedoch die selektiven und geteilten Aufmerksamkeitsleistungen der Probandin unterdurchschnittlich waren. Ein ehemaliger Instandsetzungsmeister (70 Jahre) und ein ehemaliger Kfz-Mechaniker (72 Jahre) erzielten durchgehend überdurchschnittliche Werte bei den Tests. Abschließend wäre noch eine 85 jährige Frau zu nennen, welche vormals als Anwaltsgehilfin arbeitete und sehr gute Ergebnisse für den *Alertness-Test* und den VLMT erzielen konnte. Alle Probanden gaben an, viele Kontakte zu pflegen und gleichzeitig auch Freizeitbeschäftigungen wie Zeichnen, Kreuzworträtseln und Lesen nachzugehen, wodurch sie sich von den meisten Probanden unterschieden. Entsprechend unserer Ergebnisse scheinen demnach nicht nur der Ausbildungsgrad, sondern auch Faktoren wie die Einbindung und Verantwortung im Alltag und Freizeitbeschäftigungen wichtige Faktoren für die Erhaltung der kognitiven Funktionen darzustellen. Dies wurde u.a. in einer dreijährigen *Follow-up* Studie von Verdelho et al. (2012) im Rahmen der großangelegten *LADIS (Leukoaraiosis and Disability)* Studie bestätigt. Hier zeigte sich nämlich, dass vermehrte körperliche Aktivität das Risiko eines Progresses einer vaskulären Demenz unabhängig von Alter, Ausbildung, medialer temporaler Atrophie, *WML*- Volumen, Diabetes mellitus und Anzahl vorangegangener Schlaganfälle signifikant reduziert.

4.7 Welche grundsätzlichen Bedingungen sollte eine multizentrische Studie zur Bestimmung des Zusammenhangs WML und kognitiver Leistungen erfüllen?

Um dieser Frage auf den Grund zu gehen gilt es, die Auswahlkriterien und die daraus resultierende Anzahl der Probanden zu betrachten. Die Spannbreite reicht hier von 3301 Probanden bei der *Cardiovascular Health* Studie (2005), 1820 Probanden bei der *Framingham Heart* Studie (2006) bis zu drei Probanden bei der Studie von Fein et al. (1990). Die ersten beiden Studien scheinen durch ihre großen Probandenzahlen auf den ersten Blick sehr aussagekräftig zu sein, haben jedoch bezüglich ihrer Aussage gewisse Limitierungen, da bei diesen Studien nur die Demenz und der Schlaganfall (*Framingham Heart* Studie) oder der Schlaganfall und die transischämische Attacke (*Cardiovascular Health* Studie) als Ausschlusskriterien bestimmt

wurden, was wiederum auch die großen Probandenzahlen erklärt. Studien mit einer zu geringen Probandenzahl, wie die Studie von Fein et al. (1990), sind ebenfalls ungeeignet, um Rückschlüsse auf die Rolle der Mikroangiopathie zu ziehen. Hier wurde nämlich festgestellt, dass es bei drei Lehrern mit großen *WML* innerhalb von sieben Jahren zu keinem kognitiven Abbau kam. Diese Studie ist nicht nur aufgrund der kleinen Probandenanzahl problematisch, sondern auch als kritisch zu betrachten, da mit drei Lehrern nur Probanden aus der höheren Bildungsschicht untersucht wurden. Folglich kann dieses Ergebnis nicht auf die Gesamtbevölkerung bezogen werden und sich insbesondere keine Präventionsmaßnahme ableiten. Hier ist auch die Rolle des Alters, der vaskulären Risikofaktoren oder Ausbildung unberücksichtigt. Letztgenannter Punkt wurde unter anderem in einer Studie von Dufouil et al. 2003 berücksichtigt, die nach Stratifizierung nach Ausbildung keinen Zusammenhang mehr zwischen *WML* und kognitiven Leistungen nachweisen konnte. Es wurde zudem in *vielen Follow-up* Studien davon berichtet, dass es eine hohe *Drop-out-Rate* im *Follow-up* gab. So verzeichnete die *Rotterdam Scan* Studie einen Verlust von 38% und die *Austrian Stroke Prevention* Studie und die *Cardiovascular Health* Studie jeweils Verluste von 52% und 42% an Probanden bei der Nachuntersuchung. Dies ist problematisch, da hierdurch der Einfluss der *WML* auf die kognitiven Fähigkeit vielleicht sogar unterschätzt wurde (de Groot et al., 2002; Longstreth et al., 2005; Schmidt et al., 2005). Ferrer et al. (2004) wiesen darauf hin, dass Übungseffekte bei den neuropsychologischen Tests im Rahmen von *Follow-up* Studien zu besseren Testergebnissen geführt haben könnten. Weiter beschrieben sie, dass diese Übungseffekte für Gedächtnistests stärker als bei Reaktionsaufgaben ausgeprägt seien. Es ist ein Intervall von rund sechs Jahren nötig um Übungseffekte zu verhindern (Zelinski und Burnight, 1997). Um einen Ausfall von Probanden in der Nachuntersuchung zu vermindern, wurden in den meisten *Follow-up* Studien in der Regel kürzere Intervalle gewählt (Longstreth et al., 2005; Schmidt et al., 2005).

Die hier vorgestellten Ergebnisse der Pilotstudie legen den Schluß nahe, dass die automatische Hirnatrophiemessung in Kombination mit dem VLMT (Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest) als auch dem *VDLT* (*Visual Design Learning Test*) robuste Einschätzungen mit guten Hinweisen auf die kognitive

Leistungsfähigkeit liefern. Die Bestimmung des *WML* braucht aufwändige, noch manuelle Methoden und hat möglicherweise keine genügende Aussagekraft bzgl. der Kognition. Eine klinische Multizenterstudie nur auf der Basis der *WML* kann daher nicht empfohlen werden, sondern es müsste ein spezifischeres Design gewählt werden.

4.8 Bildauswertung

Ein weiterer wichtiger Punkt, der viele Studien unterscheidet, besteht in der Art und Weise, wie die radiologischen Bilder ausgewertet wurden. Hier unterscheidet man die quantitative und die qualitative Methode. Unter der qualitativen Methode versteht man hauptsächlich drei in der Klinik genutzte Skalen, nämlich die Fazekas und Schmidt Skala (Fazekas et al., 1987, Schmidt et al., 1992) die Scheltens Skala (Scheltens et al., 1993) und die Manolio Skala (Manolio et al., 1994) mit deren Hilfe das Ausmaß der *WML* visuell bestimmt wird. Demgegenüber steht die quantitative bzw. semiquantitative Methode, bei der der Untersucher per Computer und dazugehöriger Software die *WML* ausmisst und berechnet.

Beide Methoden wurden in der Vergangenheit häufig genutzt, jedoch scheint die quantitative Methode der qualitativen Methode überlegen zu sein. Dies beschrieben zum Beispiel Davis et al. (2004), welche in ihrer Arbeit angaben, dass das qualitative Verfahren weniger sensitiv sei. Pantoni et al. (2002) untersuchten verschiedene visuellen Skalen und berichteten darüber hinaus, dass ein großer Nachteil darin bestünde, dass die Ergebnisse nicht miteinander vergleichbar wären. Hiermit widersprachen sie Scheltens et al. (1998), die gerade die Einfachheit und Reproduzierbarkeit der verschiedenen visuellen Skalen betonten. Kapeller et al. (2002, 2003) hoben hervor, dass die visuellen Skalen problematisch seien und weiterer Modifikationen und Systemerweiterungen bedürften. Jack et al. (2001) und Anbeek et al. (2004) schilderten in ihren Arbeiten, dass die semiquantitative Methode trotz des hohen Zeitaufwandes bei den meisten volumetrischen Studien genutzt werde, da sie bessere Informationen bezüglich Lokalisation und Größe von *WML* liefere.

Desweiteren können auch verschiedene Grenzwerte für die *WML* zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt haben. So bedienten sich einige Arbeitsgruppen der Unterteilung in schwache, moderate und schwere Läsionen, was wiederum von Studie zu Studie anders skaliert wurde und damit nicht mehr vergleichbar ist. Außerdem unterteilten manche Arbeitsgruppen die *WML* nochmals nach der Topologie, wie zum Beispiel van den Heuvel et al. (2006), die zwischen periventrikulären und tiefen *WML* unterschieden, während die meisten Arbeitsgruppen, die *WML* global als einen einzelnen Wert betrachteten. Aus radiologischer Sicht müssen die Anzahl und die Erfahrung der Radiologen berücksichtigt werden. Da die Bewertung vor allem bei den visuellen Skalen teilweise recht subjektiv ist, sollten nach Möglichkeit so wenig Untersucher wie möglich an der Auswertung beteiligt sein, umso einheitlichere Bewertungen der Befunde zu erzielen.

Bei der vorliegenden Untersuchung wurden die MRT Bilder semiquantitativ von zwei erfahrenen Radiologen ausgewertet, wobei neben den *WML*, die Gesamtläsion des Gehirns (*Vol-WML*+ *Vol-Liquorräume*), die Größe der Liquorräume und die relative Atrophie (*Vol-Liquorräume*/ *Vol-Hirn*) bestimmt wurden. Hierdurch wurde nicht nur ein hohes Maß an Objektivität erzielt, sondern es konnten auch über die *WML* hinaus andere radiologische Parameter mit den kognitiven Leistungen in Beziehung gesetzt werden.

4.9 Einschränkungen der Untersuchungen

Die Aussage der Pilotstudie ist limitiert, da sie mit 30 Probanden eine recht kleine Probandengruppe darstellt, die zudem noch einer Vorselektion unterlagen. Es fehlt ein *Follow-up*, welches Informationen über die kognitiven Funktionen der Probanden bei gleichbleibenden oder bei Zunahme der *WML* hätte bieten können. Dass Probanden mit sehr großen *WML* und stark ausgeprägten kognitiven Funktionsstörungen unterrepräsentiert waren, könnte dazu geführt haben, dass der Zusammenhang zwischen *WML* und kognitiven Leistungen unterschätzt wurde. Auf der anderen Seite könnte die Annahme der Normalwerte und eine geringe bis nicht vorhandene Läsionslast durch *WML* in den Korrelationen die Ergebnisse noch erheblich in der Aussage verstärken.

Das würde eine gesunde Kontrollgruppe ergeben und die Ergebnisse im Signifikanzniveau noch wesentlich steigern.

Aus bildmorphologischer Sicht besteht eine Einschränkung hinsichtlich der Schichtdicke von 6 mm. Es wurde zwar ein günstiges Signal-Rausch Verhältnis erreicht, jedoch entstand bei einem *Gap* von 30% ein Schichtabstand von 7,8 mm, so dass streng genommen nicht das ganze Gehirn erfasst werden konnte. Somit liegt ein systematischer Messfehler vor.

Aus neuropsychologischer Sicht konnten schon bestehende kognitive Störungen oder auch Depressionen vor der Untersuchung nicht ausgeschlossen- und somit der „prämorbid“ Status nicht ausreichend abgeklärt werden. Inwiefern diese die Leistung bei den neuropsychologischen Tests negativ beeinflussten ist retrospektiv nicht zu beurteilen. Ermüdungseffekte und teilweise auch Frustration während der Untersuchung waren zudem Faktoren, welche die Ergebnisse zum Ende der Untersuchung verschlechtern konnten.

Die Stärke dieser Studie besteht u.a. darin, dass es gelang, unter Berücksichtigung der strengen Ausschlusskriterien 30 Probanden zu rekrutieren, die mit einem Geschlechteranteil von je 50% und einem Alter zwischen 55-85 Jahren eine übersichtliche Gruppe bildeten.

Die Tatsache, dass die freiwilligen Probanden, wahrscheinlich eher zu den körperlich und geistig Gesünderen gehörten, kann auch als ein Vorteil der Studie gesehen werden, da so die Anzahl der Faktoren, die die Untersuchung des Zusammenhangs der *WML* und kognitiven Leistungen hätten beeinträchtigen können, vermindert wurde.

Zur Erfassung der kognitiven Leistungen wurden mit dem *VLMT*, *VDLT*, *Alertness-Test*, *Go/ Nogo-Test*, Geteilte Aufmerksamkeitstest und dem *MMST* viele verschiedene kognitiven Domänen untersucht, welche eine sensitive und differenzierte Beurteilung der kognitiven Leistungen des Probanden

ermöglichten. Zudem wurden der Gesundheitszustand, bestehende Risikofaktoren und Grunderkrankungen des Probanden genau dokumentiert.

4.10 Klinischer Ausblick

WML und ihr Einfluss auf kognitive Funktionen sind umstritten und nicht eindeutig geklärt (Desmond et al., 2002). Während die Mehrzahl der Studien den *WML* einen kognitiv abbauenden Einfluss zuschreibt (Longstreth et al., 2005; Au et al. 2006) konnten einige Studien keinen direkten Zusammenhang ermitteln (Whitman et al., 2001, Cook et al., 2004).

Es ist auf jeden Fall korrekt, dass *WML* einen pathologischen Prozess darstellen, welcher in der Vergangenheit gehäuft bei Schlaganfällen (Wiszniewska et al., 2000), Demenzen (Hirono et al., 2000; Capizianno et al., 2004; Gootjes et al., 2004) und zunehmender Hirnatrophie (Schmidt et al., 2005; Jochensen et al. 2012) festgestellt werden konnte. Es konnte zwar nicht bewiesen werden, ob die *WML* eine Begleiterscheinung oder der Ausgangspunkt dieser Krankheitsbilder waren, jedoch scheint festzustehen, dass *WML* als solche als nicht benigne betrachtet werden können (Appelman et al., 2010).

Die medikamentöse Behandlung zur Verhinderung eines rapiden Progresses der *WML* stützt sich primär auf die adäquate Einstellung der *WML* verursachenden Risikofaktoren wie z.B. der arteriellen Hypertonie (Verhaaren et al. 2013, Sierra et al., 2014). Es konnte unter anderem in den groß angelegten Studien von Godin et al. (2011) und Verhaaren et al. (2013) gezeigt werden, dass Probanden mit vorbestehenden *WML*, bei denen eine adäquate Einstellung des Blutdrucks vorgenommen wurde, einen signifikant geringeren Progress von *WML* vorwiesen als Probanden ohne antihypertensive Therapie. Zudem ist an dieser Stelle eine Studie von 2005 zu erwähnen bei der Dufouil et al. in einer *Follow-up* Studie (*PROGRESS Studie = Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study*), beschrieben, dass Probanden mit einem großen Ausmaß an *WML* nach 36 Monaten Therapie mit einem ACE-Hemmern

(Perindopril) und Diuretika (Indapamide) eine rückläufige Läsionslast vorwiesen. Diese Ergebnisse sind jedoch bisher nicht bestätigt worden.

Gleichzeitig könnte es auch von Nutzen sein, andere Risikofaktoren wie den Diabetes mellitus (Verdelho et al., 2010) und die Hypercholesterinämie (Kivipelto et al., 2002) adäquat einzustellen. Zwar beschrieben Ten Dam et al. (2005) in der *PROSPER Studie (Pravastatin in the Elderly at Risk)*, dass Patienten unter der Behandlung von Pravastatin bezüglich der *WML* keinen Benefit vorweisen konnten, jedoch hat diese Studie Einschränkungen, da die Probanden unabhängig von dem Vorhandensein der *WML* rekrutiert wurden. Darüber hinaus wurde keine Stratifikation für Probanden mit oder ohne *WML* durchgeführt. Demzufolge bietet die Frage der Risikofaktoreneinstellung Ansatzpunkte für zukünftige Untersuchungen, die durch eine vereinfachte Bildgebungsanalyse in den Bereich des Machbaren kommen.

Ein weiterer Ansatzpunkt könnte auch eine effiziente Behandlung der mit den *WML* häufig einhergehenden Depression sein (Mueller et al., 2010). Man könnte hierdurch nicht nur das subjektive Wohlbefinden des Patienten verbessern, sondern ihn auch zu vermehrter körperlichen und geistigen Aktivität animieren. In der Vergangenheit wurde von vielen Arbeitsgruppen (Dufouil et al., 2003; Brickman et al., 2011) ein Zusammenhang zwischen *WML* und der Ausbildung beschrieben, wobei die Ausbildung eine unveränderbare Variable darstellte und als „kognitive Reserve“ bezeichnet wurde, welche den Abbau kognitiver Leistungen verhindern könnte (Katzman, 1993). Es wäre somit interessant im Rahmen von *Follow-up* Studien zu ermitteln, ob Probanden, die über *WML* verfügen, durch vermehrte körperliche (vermehrtes Bewegen oder leichte sportliche Betätigung) und kognitives Training (Denksport, vermehrtes Einbinden im Alltag durch die Familie, Freunde, Angehörige) diese „kognitive Reserve“ zu ihren Gunsten ausbauen bzw. verändern können. Der positive Einfluss von körperlicher Aktivität wurde u.a. 2012 von Verdelho et al. in der groß angelegten *LADIS* Studie beschrieben.

4.11 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse der Untersuchung legen nahe, dass die Bestimmung der *WML* als alleiniger bildgebender Parameter der ZNS Struktur zwar einen Hinweis für eine pathologische Veränderung darstellt, aber keinen sicheren prädiktiven Wert für die Leistungen bei kognitiven Tests haben. Vielmehr ist die (möglicherweise dadurch bedingte) relative Atrophie -das supratentorielle Volumen der Liquorräume im Verhältnis zum Hirnvolumen- entscheidender für die kognitive Leistung. Der Vorteil besteht darin, dass bereits mit konventionellen *MRT-FLAIR* Aufnahmen eine automatische zusätzliche Bildauswertung mit untersucherunabhängigen Parametern zu verwertbaren Ergebnissen führt. Als reliable Tests in der Klinik scheinen der *VLMT* und der *VDLT* am besten geeignet, da sie validiert und robust durchführbar sind und einen Einblick über die kognitive Leistungsfähigkeit ermöglichen.

5. Zusammenfassung

Die zerebrale Bildgebung mittels MRT- FLAIR- Wichtung erlaubt den Nachweis von kortikalen und subkortikalen Signalveränderungen, welche als *White Matter Lesions* (*WML*) definiert sind. Das Ausmaß der *WML* wird in Verbindung mit kognitiven Leistungsdefiziten gebracht und könnte als Risikofaktor zum *Screening* in der Klinik dienen. In der Arbeit wurde untersucht, inwieweit *WML* automatisch aus der Bildgebung zu erfassen sind und ob ein Zusammenhang mit neuropsychologischen Testleistungen besteht. In der prospektiven Pilotstudie wurden 30 Patienten mit *WML* eingeschlossen und umfangreichen standardisierten Testverfahren (*VLMT*, *VDLT*, *Alertness-Test*, *Go/ Nogo-Test*, Geteilte Aufmerksamkeitstest, *MMST*) unterzogen. Ein zerebrales MRT mit *FLAIR* Wichtung (1,5 Tesla Scanner) wurde mithilfe einer semiquantitativen Volumetrie auf Pixelbasis zur Bestimmung der subkortikalen *WML*, der inneren Liquorräume und des supratentoriellen Hirnparenchyms analysiert. Als Ergebnis zeigte sich eine gute Reproduzierbarkeit des Auswertverfahrens für die supratentorielle Hirn- und Liquorvolumetrie, während die *WML* einer Nachbearbeitung bedurften. Die *WML* korrelierten stark mit der relativen Hirnatrophie, welche als Relation des supratentoriellen Liquorraums zum Hirnparenchym berechnet wurde. Es konnten für die verbale und visuelle Lern- und Gedächtnisleistung (*VLMT*, *VDLT*) in Relation zur relativen Hirnatrophie als auch zur *WML* signifikante Korrelationskoeffizienten (*VLMT*:-0.40 bei $p < 0.05$ bis -0.66 bei $p < 0,01$; *VDLT* 0.40 bei $p < 0.05$ bis -0,65 bei $p < 0.01$) gefunden werden. Eine grobe Abschätzung ergibt einen möglichen Schwellenwert bei 6% relative Atrophie bzw. 50 ml *WML*. Die übrigen neuropsychologischen Tests oder Risikofaktoren ergaben in der Stichprobe keine wegweisenden Abhängigkeiten. Die Ergebnisse legen den Schluß nahe, dass die automatische Hirnatrophiemessung in Kombination mit dem *VLMT* (Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest) als auch dem *VDLT* (*Visual Design Learning Test*) robuste Einschätzungen mit guten Hinweisen auf die kognitive Leistungsfähigkeit liefern. Die Bestimmung der *WML* braucht aufwändige, noch manuelle Methoden und hat möglicherweise keine Aussagekraft bzgl. der Kognition. Eine klinische Multizenterstudie auf der Basis der *WML* kann daher nicht empfohlen werden.

6. Literaturverzeichnis

Aevarsson O and Skoog I (2000) A longitudinal population study of the minimal state examination in the very old: relation to dementia and education. *Dement.Geriatr.Cogn Disord.* 11 (3): 166-175.

Akomolafe A (2006) Diabetes mellitus and risk of developing Alzheimer disease: results from the Framingham Study. *Arch Neurol* 63 (11): 1551-1555.

Anbeek P, Vincken KL, van Osch MJ, Bisschops RH, van der Grond J (2004) Probabilistic segmentation of white matter lesions in MR imaging. *Neuroimage.* 21 (3): 1037-1044.

Anstey K, Christensen H (2000) Education, activity, health, blood pressure and apolipoprotein E as predictors of cognitive change in old age: a review. *Gerontology* 46 (3): 163-177.

Appelman AP, Vincken KL, van der Graaf Y, Vlek AL, Witkamp TD, Mali WP, Geerlings MI (2010) White matter lesions and lacunar infarcts are independently and differently associated with brain atrophy: the SMART-MR study. *Cerebrovasc.Dis.* 29 (1): 28-35.

Aschenbrenner A, Tucha O, Lange KW, Hrsg. (2000) RWT Regensburger Wortflüssigkeits-Test. Göttingen [u.a]: Hogrefe Verlag.

Atri A, Shaughnessy LW, Locascio JJ, Growdon JH (2008) Long-term course and effectiveness of combination therapy in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 22 (3): 209–222.

Au R, Massaro JM, Wolf PA, Young ME, Beiser A, Seshadri S, D'Agostino RB, DeCarli C (2006) Association of white matter hyperintensity volume with decreased cognitive functioning: the Framingham Heart Study. *Arch.Neurol.* 63 (2): 246-250.

Babikian V, Ropper AH (1987) Binswanger's disease: a review. *Stroke* 18 (1): 2-12.

Barnikol UB, Amunts K, Dammers J, Mohlberg H, Fieseler T, Malikovic A, Zilles K, Niedeggen M, Tass PA (2006) Pattern reversal visual evoked responses of V1/V2 and V5/MT as revealed by MEG combined with probabilistic cytoarchitectonic maps. *Neuroimage* 31 (1): 86-108.

Becker RE (1991) Therapy of the cognitive deficit in Alzheimer's disease; the cholinergic system. In: Becker RE, Giacobini E, Eds. *Cholinergic Basis of Alzheimer Therapy*. Boston: Berkhauser, 1–22.

Berg EA (1948) A simple objective technique *for* measuring flexibility *in* thinking. *J Gen Psychol.* 39: 15–22.

Binswanger O (**1894**) Die Abgrenzung der allgemeinen progressiven Paralyse. Berl. Klin Wochenschr. 31: 1103-1105,1137-1139,1180-1186.

Blahak C, Ebert A, Schäfer A (**2012**) Zerebrale Mikroangiopathie und vaskuläre Demenz: Pathophysiologie, Klinik und Therapie. Klinikarzt 41 (8): 368-372.

Bombois S, Debette S, Delbeuck X, Bruandet A, Lepoittevin S, Delmaire C, Leys D, Pasquier F (**2007**) Prevalence of subcortical vascular lesions and association with executive function in mild cognitive impairment subtypes. Stroke 38 (9): 2595-2597.

Bokura H, Yamaguchi S, Iijima K, Nagai A , Oguro H (**2008**) Metabolic syndrome is associated with silent ischemic brain lesions. Stroke 39 (5): 1607–1609.

Bonilha L, Halford JJ, Rorden C, Roberts DR, Rumboldt Z, Eckert MA (**2009**) Automated MRI analysis for identification of hippocampal atrophy in temporal lobe epilepsy. Epilepsia 50 (2): 228-233.

Bortz J, Hrsg. (**1989**) Statistik für Sozialwissenschaftler. Dritte Auflage. Berlin: Springer-Verlag, 149-254.

Braak H, Braak E (**1991**) Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol 82 (4): 239–259.

Brickman AM, Siedlecki KL, Muraskin J, Manly JJ, Luchsinger JA, Yeung LK, Brown TR, DeCarli C Stern Y (**2011**) White matter hyperintensities and cognition: testing the reserve hypothesis. Neurobiol Aging. 32 (9): 1588-1598.

Brickenkamp R, Hrsg. (**2002**) Test d2: Aufmerksamkeits-Belastungs-Test. 9. überarbeitete und neu normierte Auflage. Göttingen [u.a]: Hogrefe Verlag.

Brodmann K, Hrsg. (**1909**) Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues. Erste Auflage. Leipzig: Johann Ambrosius Barth Verlag.

Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG, May HT, Bair TL, Osborn JS, Anderson JL, Muhlestein JB, Horne BD, Lappe DL, Day JD (**2010**) Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia. Heart Rhythm 7 (4): 433–437.

Bühl A, Zöfel P, Hrsg. (**1995**) SPSS für Windows Version 6.1 - Praxisorientierte Einführung in die moderne Datenanalyse. Zweite Auflage. Bonn, Paris: Addison-Wesley Publishing Company, 227.

Bühner M (**2009**) Alertness-Test. In: Schellig D, Drechsler R, Heinemann D, Sturm W, Hrsg. Handbuch neuropsychologischer Testverfahren Band 1: Aufmerksamkeit, Gedächtnis, exekutive Funktionen. Erste Auflage. Göttingen [u.a]: Hogrefe Verlag, 59-66.

Bühner M (2009) Geteilte Aufmerksamkeitstest. In: Schellig D, Drechsler R, Heinemann D, Sturm W, Hrsg. Handbuch neuropsychologischer Testverfahren Band 1: Aufmerksamkeit, Gedächtnis, exekutive Funktionen. Erste Auflage. Göttingen [u.a]: Hogrefe Verlag, 265-275.

Bühner M (2009) Go/ Nogo-Test. In: Schellig D, Drechsler R, Heinemann D, Sturm W, Hrsg. Handbuch neuropsychologischer Testverfahren Band 1: Aufmerksamkeit, Gedächtnis, exekutive Funktionen. Erste Auflage. Göttingen [u.a]: Hogrefe Verlag, 224-229.

Capizzano AA, Acion L, Bekinschtein T, Furman M, Gomila H, Martinez A, Mizrahi R, Starkstein SE (2004) White matter hyperintensities are significantly associated with cortical atrophy in Alzheimer's disease. J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry 75 (6): 822-827.

Chiapparini L, Ferraro S, Grazzi L, Bussone G (2010) Neuroimaging in chronic migraine. Neurol.Sci. 31 Suppl 1: S19-S22.

Chui H (2001) Dementia due to subcortical ischemic vascular disease. Clin.Cornerstone 3 (4): 40-51.

Chui H (2007) Subcortical ischemic vascular dementia. Neurol.Clin. 25 (3): 717-740.

Clarfield AM (1988) The reversible dementias: do they reverse? Ann Intern Med. 109 (6): 476–486.

Clarfield AM (2003) The decreasing prevalence of reversible dementias: an updated meta-analysis. Arch Intern Med. 163 (18): 2219–2229.

Cohen-Mansfield J (2001) Nonpharmacologic interventions for inappropriate behaviors in dementia: a review, summary, and critique. Am.J.Geriatr.Psychiatry 9 (4): 361-381.

Conijn MM, Kloppenborg RP, Algra A, Mali WP, Kappelle LJ, Vincken KL, van der Graaf Y, Geerlings MI (2011) Cerebral Small Vessel Disease and Risk of Death, Ischemic Stroke, and Cardiac Complications in Patients with Atherosclerotic Disease: The Second Manifestations of ARterial Disease-Magnetic Resonance (SMART-MR) Study. Stroke 42 (11): 3105-3109.

Cook IA, Leuchter AF, Morgan ML, Dunkin JJ, Witte E, David S, Mickes L, O'Hara R, Simon S, Lufkin R, Abrams M, Rosenberg S (2004) Longitudinal progression of subclinical structural brain disease in normal aging. Am.J.Geriatr.Psychiatry 12 (2): 190-200.

Cummings J (2011) Alzheimer's disease: clinical trials and the amyloid hypothesis. Ann.Acad.Med.Singapore 40 (7): 304-306.

Danek A, Simons M, Hamann GF (2003) Demenz. In: Brandt T, Dichgans J, Diener HC, Hrsg. Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. 4. Auflage. Stuttgart: Kohlhammer Verlag, 293-309.

Davis GK , Cohen RA, Paul RH, Moser DJ, Malloy PF, Shah P, Haque O **(2004)** Computer-mediated measurement and subjective ratings of white matter hyperintensities in vascular dementia: relationships to neuropsychological performance. Clin Neuropsychol. 18 (1): 50–62.

de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, van Gijn J, Hofman A, Jolles J Breteler MM **(2002)** Periventricular cerebral white matter lesions predict rate of cognitive decline. Ann.Neurol. 52 (3): 335-341.

de Laat KF, Reid AT, Grim DC, Evans AC, Kotter R, van Norden AG, de Leeuw FE **(2012)** Cortical thickness is associated with gait disturbances in cerebral small vessel disease. Neuroimage 59 (2): 1478-1484.

de Leeuw FE, de Groot JC, Bots ML, Witteman JC, Oudkerk M, Hofman A, van Gijn J, Breteler MM **(2000)** Carotid atherosclerosis and cerebral white matter lesions in a population based magnetic resonance imaging study. J.Neurol. 247 (4): 291-296.

de Leeuw FE, de Groot JC, Achten E, Oudkerk M, Ramos LM, Heijboer R, Hofman A, Jolles J, van Gijn J, Breteler MM **(2001)** Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry 70 (1): 9-14.

DeCarli C, Murphy DG, Trinh M, Grady CL, Haxby JV, Gillette JA, Salerno JA, Gonzales Aviles A, Horwitz B, Rapoport SI **(1995)** The effect of white matter hyperintensity volume on brain structure, cognitive performance, and cerebral metabolism of glucose in 51 healthy adults. Neurology 45 (11): 2077-2084.

DeCarli C, Massaro J, Harvey D, Hald J, Tullberg M, Au R, Beiser A, D'Agostino R, Wolf PA **(2005)** Measures of brain morphology and infarction in the Framingham Heart Study: establishing what is normal. Neurobiol Aging 26 (4): 491-510.

Della Sala S, Comi G, Martinelli V, Somazzi L, Wilkins AJ **(1987)** The rapid assessment of visual dysfunction in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 50 (7): 840-846.

Desmond DW **(2002)** Cognition and white matter lesions. Cerebrovasc.Dis. 13 Suppl 2: 53-57.

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Hrsg. (2009) S3-Leitlinie „Demenzen“. Langversion (Stand November 2009). Bonn. Online verfügbar unter: [http:// www.alzheimer-bayern.de/pdf_antraege/S3-LeitlinieDemenz.pdf](http://www.alzheimer-bayern.de/pdf_antraege/S3-LeitlinieDemenz.pdf) (aktuell am 09.09.2014).

Di Pollina L, Mulligan R, van der Linden J, Michel JP, Gold G **(2000)** Cognitive impairment in polycythemia vera: partial reversibility upon lowering of the hematocrit. Eur.Neurol. 44 (1): 57-59.

Diehl J, Grimmer T, Drzezga A (2004) Cerebral metabolic patterns at early stages of frontotemporal dementia and semantic dementia. A PET study. *Neurobiol Aging* 25 (8): 1051–1056.

Draganski B, Bhatia KP (2010) Brain structure in movement disorders: a neuroimaging perspective. *Curr.Opin.Neurol.* 23 (4): 413-419.

Dufouil C, Alperovitch A, Tzourio C (2003) Influence of education on the relationship between white matter lesions and cognition. *Neurology* 60 (5): 831-836.

Dufouil C, Chalmers J, Coskun O, Besancon V, Bousser MG, Guillon P, MacMahon S, Mazoyer B, Neal B, Woodward M, Tzourio-Mazoyer N, Tzourio C (2005) Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation* 112 (11): 1644-1650.

Dukart J, Schroeter ML, Mueller K (2011) Age Correction in Dementia - Matching to a Healthy Brain. *PLoS.One.* 6 (7): e22193.

Fassbender K, Simons M, Bergmann C, Stroick M, Lutjohann D, Keller P, Runz H, Kuhl S, Bertsch T, von Bergmann K, Hennerici M, Beyreuther K, Hartmann T (2001) Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease b-amyloid peptides Ab42 and Ab40 in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98 (10): 5856-5861.

Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA (1987) MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol.* 149 (2): 351-356.

Fein G, van Dyke C, Davenport L, Turetsky B, Brant-Zawadzki M, Zatz L, Dillon W, Valk P (1990) Preservation of normal cognitive functioning in elderly subjects with extensive white matter lesions of long duration. *Arch.Gen.Psychiatry* 47 (3): 220-223.

Ferrer E, Salthouse TA, Stewart WF, Schwartz BS (2004) Modeling age and retest processes in longitudinal studies of cognitive abilities. *Psychol.Aging* 19 (2): 243-259.

Filippi M, Preziosa P, Pagani E, Copetti M, Mesaros S, Colombo B, Horsfield MA, Falini A, Comi G, Lassmann H, Rocca MA (2013) Microstructural magnetic resonance imaging of cortical lesions in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 19 (4): 418-426.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J.Psychiatr.Res.* 12 (3): 189-198.

Garde E, Mortensen EL, Krabbe K, Rostrup E, Larsson HB (2000) Relation between age related decline in intelligence and cerebral white-matter hyperintensities in healthy octogenarians: a longitudinal study. *Lancet* 356 (9230): 628-634.

Garde E, Mortensen E, Lykke E, Rostrup E, Paulson OB (2005) Decline in intelligence is associated with progression in white matter hyperintensity volume. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 76 (9): 1289-1291.

Gauggel S (2008) Was ist Kognition? Grundlagen und Methoden. In: Kircher T, Gauggel S, Hrsg. Neuropsychologie der Schizophrenie: Symptome, Kognition Gehirn. Erste Auflage. Heidelberg: Springer Verlag, 13.

Geerlings MI, Appelman AP, Vincken KL, Mali WP, van der Graaf Y (2009) Association of white matter lesions and lacunar infarcts with executive functioning: the SMART-MR study. *Am.J.Epidemiol.* 170 (9): 1147-1155.

Giorgio A, Santelli L, Tomassini V, Bosnell R, Smith S, De Stefano N, Johansen-Berg H (2010) Age-related changes in grey and white matter structure throughout adulthood. *Neuroimage.* 51 (3): 943-951.

Giwa MO, Williams J, Elderfield K, Jiwa NS, Bridges LR, Kalaria RN, Markus HS, Esiri MM, Hainsworth AH (2012) Neuropathologic evidence of endothelial changes in cerebral small vessel disease. *Neurology* 78 (3): 167-174.

Godin O, Tzourio C, Maillard P, Mazoyer B, Dufouil C (2011) Antihypertensive treatment and change in blood pressure are associated with the progression of white matter lesion volumes: the Three-City (3C)-Dijon Magnetic Resonance Imaging Study. *Circulation* 123 (3): 266-273.

Goldstein M (1990) The decade of the brain: challenge and opportunities in stroke research. *Stroke* 21 (3): 373-374.

Gootjes L, Teipel SJ, Zebuhr Y, Schwarz R, Leinsinger G, Scheltens P, Moller HJ, Hampel H (2004) Regional distribution of white matter hyperintensities in vascular dementia, Alzheimer's disease and healthy aging. *Dement.Geriatr.Cogn Disord.* 18 (2): 180-188.

Grant DA, Berg EA (1948): A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card sorting problem. *J Exp Psychol.* 38 (4): 404-411.

Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, Breteler MM, Nyenhuis DL, Black SE, Powers WJ, DeCarli C, Merino JG, Kalaria RN, Vinters HV, Holtzman DM, Rosenberg GA, Wallin A, Dichgans M, Marler JR, Leblanc GG (2006) National Institute of Neurological Disorders and Stroke Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke* 37 (9): 2220-2241.

Hager K, Baseman AS, Nye JS, Brashear HR, Han J, Sano M, Davis B, Richards HM **(2014)** Effects of galantamine in a 2-year, randomized, placebo-controlled study in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat.*10: 391-401.

Helmstaedter C, Lendt M, Lux S, Hrsg. **(2001)**. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT). Göttingen: Beltz Test.

Hirono N, Kitagaki H, Kazui H, Hashimoto M, Mori E **(2000)** Impact of white matter changes on clinical manifestation of Alzheimer's disease: A quantitative study. *Stroke* 31 (9): 2182-2188.

Hünerbein R **(2011)** Magnetresonanztomographie. In: Reiser M, Kuhn FP, Debus J, Hrsg. *Duale Reihe: Radiologie. Dritte Auflage.* Stuttgart: Thieme Verlag, 79-84.

Inatomi Y, Yonehara T, Hashimoto Y, Hirano T, Uchino M **(2008)** Correlation between ventricular enlargement and white matter changes. *J.Neurol.Sci.* 269 (1): 12-17.

Jack CR Jr, O'Brien PC, Rettnan DW, Shiung MM, Xu Y, Muthupillai R, Manduca A, Avula R, Erickson BJ **(2001)** FLAIR histogram segmentation for measurement of leukoaraiosis volume. *J.Magn Reson.Imaging* 14 (6): 668-676.

Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH **(2011)** Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 7 (3): 257–262.

Jochemsen HM, Geerlings MI, Grool AM, Vincken KL, Mali WP, van der Graaf Y, Muller M **(2012)** Angiotensin-Converting Enzyme and Progression of White Matter Lesions and Brain Atrophy. The SMART-MR Study. *J.Alzheimers.Dis.* 29 (1): 39-49.

Jokinen H, Gouw AA, Madureira S, Ylikoski R, van Straaten EC, van der Flier W, Barkhof F, Scheltens P, Fazekas F, Schmidt R, Verdelho A, Ferro JM, Pantoni, Inzitari D, Erkinjuntti T **(2011)** Incident lacunes influence cognitive decline: the LADIS study. *Neurology* 76 (22): 1872-1878.

Jokinen H, Lipsanen J, Schmidt R, Fazekas F, Gouw AA, van der Flier WM, Barkhof F, Madureira S, Verdelho A, Ferro JM, Wallin A, Pantoni L, Inzitari D, Erkinjuntti T **(2012)** Brain atrophy accelerates cognitive decline in cerebral small vessel disease: the LADIS study. *Neurology* 78 (22): 1785-1792.

Kalbe E, Kessler J, Calabrese P, Smith R, Passmore AP, Brand M, Bullock R **(2004)** DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *Int J Geriatr Psychiatr.* 19 (2): 136-143.

Kapeller P, Schmidt R, Enzinger C, Ropele S and Fazekas F **(2002)** CT and MRI rating of white matter changes. *Journal of Neural Transmission* 115 (62): 41-45.

Kapeller P, Barber R, Vermeulen RJ, Ader H, Scheltens P, Freidl W, Almkvist O, Moretti M, Del Ser T, Vaghfeldt P, Enzinger C, Barkhof F, Inzitari D, Erkinjuntti T, Schmidt R, Fazekas F **(2003)** Visual rating of age-related white matter changes on magnetic resonance imaging: scale comparison, interrater agreement, and correlations with quantitative measurements. *Stroke* 34 (2): 441-445.

Kang NR, Kim MD, Lee CI, Kwak YS, Choi KM, Im HJ, Park JH **(2012)** The influence of subcortical ischemic lesions on cognitive function and quality of life in late life depression. *J.Affect.Disord.* 136 (3): 485-490.

Kato H, Yoshikawa T, Oku N, Imaizumi M, Takasawa M, Kimura Y, Kajimoto K, Tanaka M, Kitagawa K, Hori M, Hatazawa J **(2008)** Statistical parametric analysis of cerebral blood flow in vascular dementia with small-vessel disease using Tc-HM-PAO SPECT. *Cerebrovasc Dis.* 26 (5): 556-562.

Katzman R, Saitoh T **(1991)** Advances in Alzheimer's Disease. *FASEB J.* 5 (3): 278–286.

Katzman R **(1993)** Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology* 43 (1): 13-20.

Kivipelto M , Helkala EL , Laakso MP, Hänninen T, Hallikainen M, Alhainen K, Iivonen S, Mannermaa A, Tuomilehto J, Nissinen A, Soininen H **(2002)** Apolipoprotein E ϵ 4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease. *Ann Intern Med* 137 (3): 149-155.

Kirshner HS **(2014)**. Frontotemporal dementia and primary progressive aphasia, a review. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 10: 1045-1055.

Kloppel S **(2009)** Brain morphometry and functional imaging techniques in dementia: methods, findings and relevance in forensic neurology. *Curr.Opin.Neurol.* 22 (6): 612-616.

Koga H, Yuzuriha T, Yao H, Endo K, Hiejima S, Takashima Y, Sadanaga F, Matsumoto T, Uchino A, Ogomori K, Ichimiya A, Uchimura H and Tashiro N **(2002)** Quantitative MRI findings and cognitive impairment among community dwelling elderly subjects. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 72 (6): 737-741.

Koga H, Takashima Y, Murakawa R, Uchino A, Yuzuriha T, Yao H **(2009)** Cognitive consequences of multiple lacunes and leukoariosis as vascular cognitive impairment in community-dwelling elderly individuals. *J.Stroke Cerebrovasc.Dis.* 18 (1): 32-37.

Kramer JH, Reed BR, Mungas D, Weiner MW, Chui HC **(2002)** Executive dysfunction in subcortical ischaemic vascular disease. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 72 (2): 217-220.

Lahav A, Boulanger A, Schlaug G, Saltzman E **(2005)** The power of listening: auditory-motor interactions in musical training. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 1060: 189-194.

Langenscheidt Redaktion, Hrsg. **(2009)** Taschenwörterbuch Englisch. Neubearbeitung 2009. Berlin, München: Langenscheidt Verlag.

Lanska DJ **(2009)** Historical perspective: neurological advances from studies of war injuries and illnesses. *Ann Neurol.* 66 (4): 444-459.

Levitt JJ, Bobrow L, Lucia D, Srinivasan P **(2010)** A selective review of volumetric and morphometric Imaging in schizophrenia. *Current Topics in Behavioural Neurosciences* (4): 243-281.

Longstreth WJ, Arnold A, Beauchamp NJ, Manolio T, Lefkowitz D, Jungreis C, Hirsch C, O'Leary D, Furberg C **(2005)** Incidence, manifestations, and predictors of worsening white matter on serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 36 (1): 56–61.

Mainland BJ, Amodeo S, Shulman KI **(2014)** Multiple clock drawing scoring systems: simpler is better. *Int J Geriatr Psychiatry.* 29 (2): 127-136.

Manolio TA, Kronmal RA, Burke GL, Poirier V, O'Leary DH, Gardin JM, Fried LP, Steinberg EP, Bryan RN **(1994)** Magnetic resonance abnormalities and cardiovascular disease in older adults. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 25 (2): 318-327.

Masuhr KF, Neumann M, Hrsg. **(2005)** Duale Reihe: Neurologie. Fünfte Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag, 102-103, 144-153, 191-198.

Mayer H **(2009)** Rey Visual Design Learning Test. In: Schellig D, Drechsler R, Heinemann D, Sturm W, Hrsg. Handbuch neuropsychologischer Testverfahren Band 1: Aufmerksamkeit, Gedächtnis und exekutive Funktionen. Erste Auflage. Göttingen [u.a]: Hogrefe Verlag, 534-540.

Mesulam MM **(1982)** Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann Neurol* 11(6): 592–598.

Milner B **(1971)**. Interhemispheric differences in the localization of psychological processes in man. *British Medical Bulletin*, 27, 272–277.

Moore DW, Kovanlikaya I, Heier LA, Raj A, Huang C, Chu KW, Relkin NR **(2012)** A pilot study of quantitative MRI measurements of ventricular volume and cortical atrophy for the differential diagnosis of normal pressure hydrocephalus. *Neurol.Res.Int.* 2012: 718150.

Mueller SG, Mack WJ, Mungas D, Kramer JH, Cardenas-Nicolson V, Lavretsky H, Greene M, Schuff N, Chui HC, Weiner MW **(2010)** Influences of lobar gray matter and white matter lesion load on cognition and mood. *Psychiatry Res.* 181 (2): 90-96.

Mungas D, Jagust WJ, Reed BR, Kramer JH, Weiner MW, Schuff N, Norman D, Mack WJ, Willis L and Chui HC (2001) MRI predictors of cognition in subcortical ischemic vascular disease and Alzheimer's disease. *Neurology* 57 (12): 2229-2235.

Neary D, Snowden J (1996) Fronto-temporal dementia: nosology, neuropsychology, and neuropathology. *Brain Cogn* 31 (2): 176–187.

Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, Freedman M, Kertesz A, Robert PH, Albert M, Boone K, Miller BL, Cummings J, Benson DF (1998) Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 51 (6): 1546–1554.

Ojeda C, Assina R, Barry M, Baisre A, Gandhi C (2014) Progressive multifocal leukoencephalopathy: a rare cause of cerebellar edema and atypical mass effect. A case report. *Neuroradiol J.* 27(3): 322-326.

Osterrieth PA, Éditeur (1944) Le test de copie d'une figure complexe. Neuchâtel: Delachaux & Niestlé, 13–14.

O'Rourke MF, Safar ME (2005) Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension* 46 (1): 200–204.

Park K, Yasuda N, Toyonaga S, Yamada SM, Nakabayashi H, Nakasato M, Nakagomi T, Tsubosaki E Shimizu K (2007) Significant association between leukoaraiosis and metabolic syndrome in healthy subjects. *Neurology.* 69 (10): 974–978.

Patel B, Markus HS (2011) Magnetic resonance imaging in cerebral small vessel disease and its use as a surrogate disease marker. *Int.J.Stroke* 6 (1): 47-59.

Pantoni L, Garcia JH (1995) The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after Binswanger's report. A review. *Stroke* 26 (7): 1293-1301.

Pantoni L, Simoni M, Pracucci G, Schmidt R, Barkhof F and Inzitari D (2002) Visual rating scales for age related white matter changes (leukoaraiosis): can the heterogeneity be reduced? *Stroke* 33 (12): 2827-2833.

Petermann F (2013) Wechsler Adult Intelligence Scale – Grundlagen Testauswertung und Interpretation - Deutschsprachige Adaptation der WAIS IV von D. Wechsler. Fourth Edition. Frankfurt: Pearson Assessment.

Pick A, Hrsg. (1892) Ueber die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie. *Prager Medicinische Wochenschrift*, 17. Jahrgang, Nr. 16: 165-167.

Pohjasvaara T, Mantyla R, Ylikoski R, Kaste M, Erkinjuntti T (2003) Clinical features of MRI-defined subcortical vascular disease. *Alzheimer Dis.Assoc.Disord.* 17 (4): 236-242.

Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T, Vermeer SE, Jolles J, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM (2005) Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory. *Brain* 128 (Pt 9): 2034-2041.

Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L (2005) The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol* 4 (8): 487–499.

Qiu C, De Ronchi D, Fratiglioni L (2007) The epidemiology of the dementias: an update. *Curr.Opin.Psychiatry* 20 (4): 380-385.

Reich A, Schulz JB (2011) Neues zur Alzheimer Erkrankung. *Aktuelle Neurologie* 38 (5): 234-241.

Reitan RM (1958) Validity of the Trail Making Test as an indication of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills* 8: 271-276.

Reitan RM, Editor. (1992) Trail Making Test: Manual for administration and scoring. Tucson, AZ: Reitan Neuropsychology Laboratory.

Rey A (1941) Psychological examination of traumatic encephalopathy. *Archives de Psychologie* 28: 286-340.

Rey A, Éditeur. (1968) Épreuves mnésiques et d'apprentissage. Neuchâtel: Delachaux & Niestlé.

Rodrigues CE, Carvalho JF, Shoenfeld Y (2010) Neurological manifestations of antiphospholipid syndrome. *Eur J Clin Invest.* 40 (4): 350-359.

Roe CM, Fagan AM, Grant EA, Marcus DS, Benzinger TL, Mintun MA, Holtzman DM Morris JC (2011) Cerebrospinal fluid biomarkers, education, brain volume, and future cognition. *Arch.Neurol.* 68 (9): 1145-1151.

Roh JH, Lee JH (2014) Recent updates on subcortical ischemic vascular dementia. *J Stroke* 16 (1): 18-26.

Roman GC, Tatemichi TK and Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brun A, Hofman A, et al. (1993) Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies: report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 43: 250–260.

Roman GC, Salloway S, Black SE, Royall DR, Decarli C, Weiner MW, Moline M, Kumar D, Schindler R, Posner H (2010) Randomized, placebo-controlled, clinical trial of donepezil in vascular dementia: differential effects by hippocampal size. *Stroke* 41(6): 1213-1221.

Ruitenbergh A, Skoog I, Ott AM, Aeværsson O, Witteman JC, Lernfelt B, van Harskamp F, Hofman A, Breteler MM. (2001) Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam Study and the Gothenburg H-70 study. *Dementia Geriatr Cog Dis.* 12 (1): 33–39.

Rusanen M, Kivipelto M, Quesenberry CP Jr, Zhou J, Whitmer RA (2011) Heavy smoking in midlife and long-term risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Intern Med* 171 (4): 333–339.

Sachdev P, Wen W, Chen X, and Brodaty H (2007) Progression of white matter hyperintensities in elderly individuals over 3 years. *Neurology* 68 (3): 214-222.

Salmon, DP, Bondi, MW (1999) Neuropsychology of Alzheimer's disease. In: Terry RD, Katzman R, Bick KL, Sisodia SS, Eds. *Alzheimer Disease*. Second Edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkens, 39-56.

Salmon DP, Bondi MW (2009) Neuropsychological Assessment of Dementia *Annu Rev Psychol.* 60: 257–282.

Sati P, George IC, Shea CD, Gaitán MI, Reich DS (2012) FLAIR*: a combined MR contrast technique for visualizing white matter lesions and parenchymal veins. *Radiology.* 265 (3): 926-932.

Seike A, Sumigaki C, Takeda A, Endo H, Sakurai T, Toba K (2014) Developing an interdisciplinary program of educational support for early-stage dementia patients and their family members: an investigation based on learning needs and attitude changes. *Geriatr Gerontol Int.* 14 Suppl 2: 28-34.

Seshadri S, Beiser A, Selhub J et al. (2002) Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 346 (7): 476-483.

Schellig D (2009) Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. In: Schellig D, Drechsler R, Heinemann D, Sturm W, Hrsg. *Handbuch neuropsychologischer Testverfahren Band 1: Aufmerksamkeit, Gedächtnis, exekutive Funktionen*. Erste Auflage. Göttingen [u.a]: Hogrefe Verlag, 496-508.

Schellig D, Drechsler R, Heinemann D, Sturm W, Hrsg. (2009) *Handbuch neuropsychologischer Testverfahren Band 1: Aufmerksamkeit, Gedächtnis, exekutive Funktionen*. Erste Auflage. Göttingen [u.a]: Hogrefe Verlag.

Scheltens P, Barkhof F, Leys D, Pruvo JP, Nauta JJ, Vermersch P, Steinling M, Valk J (1993) A semiquantitative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaging. *J.Neurol.Sci.* 114 (1): 7-12.

Scheltens P, Erkinjuntti T, Leys D, Wahlund LO, Inzitari D, Del Ser T, Pasquier F, Barkhof F, Mantyla R, Bowler J, Wallin A, Ghika J, Fazekas F, Pantoni L (1998) White matter changes on CT and MRI: an overview of visual rating scales. European Task Force on Age Related White Matter Changes. *Eur.Neurol.* 39 (2): 80-89.

Schlaug G, Forgeard M, Zhu L, Norton A, Norton A, Winner E (2009) Training-induced neuroplasticity in young children. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 1169: 205-208.

Schlaug G, Marchina S, Norton A (2009) Evidence for plasticity in white-matter tracts of patients with chronic Broca's aphasia undergoing intense intonation-based speech therapy. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 1169: 385-394.

Schlaug G, Norton A, Marchina S, Zipse L, Wan CY **(2010)** From singing to speaking: facilitating recovery from nonfluent aphasia. *Future.Neurol.* 5 (5): 657-665.

Schmand B, Eikelenboom P, van Gool WA **(2011)** Value of Neuropsychological Tests, Neuroimaging, and Biomarkers for Diagnosing Alzheimer's Disease in Younger and Older Age Cohorts. *J.Am.Geriatr.Soc* 59 (9): 1705-1710.

Schmidt R, Fazekas F, Kleinert G, Offenbacher H, Gindl K, Payer F, Freidl W, Niederkorn K, Lechner H **(1992)** Magnetic resonance imaging signal hyperintensities in the deep and subcortical white matter. A comparative study between stroke patients and normal volunteers. *Arch.Neurol.* 49 (8): 825-827.

Schmidt R, Fazekas F, Kapeller P, Schmidt H, Hartung HP **(1999)** MRI white matter hyperintensities: three - year follow - up of the Austrian Stroke Prevention Study. *Neurology* 53 (1): 132-139.

Schmidt R, Enzinger C, Ropele S, Schmidt H, Fazekas F **(2003)** Progression of cerebral white matter lesions: 6-year results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Lancet* 361 (9374): 2046-2048.

Schmidt R, Ropele S, Enzinger C, Petrovic K, Smith S, Schmidt H, Matthews PM, Fazekas F **(2005)** White matter lesion progression, brain atrophy, and cognitive decline: the Austrian stroke prevention study. *Ann.Neurol.* 58 (4): 610-616.

Schmidt R, Petrovic K, Ropele S, Enzinger C, Fazekas F **(2007)** Progression of leukoaraiosis and cognition. *Stroke* 38 (9): 2619-2625.

Schmidt R, Ropele S, Ferro J, Madureira S, Verdelho A, Petrovic K, Gouw A, van der Flier WM, Enzinger C, Pantoni L, Inzitari D, Erkinjuntti T, Scheltens P, Wahlund LO, Waldemar G, Rostrup E, Wallin A, Barkhof F, Fazekas F **(2010)** Diffusion-weighted imaging and cognition in the leukoaraiosis and disability in the elderly study. *Stroke* 41 (5): e402-e408.

Schuhfried G, Hrsg. **(2006)** Wiener Testsystem. Schuhfried GmbH, Mödling.

Siemens AG, Hrsg. **(2004)** Betreiberhandbuch Magnetom Avanto. München.

Sierra C, Lopez-Soto A, and Coca A **(2011)** Connecting cerebral white matter lesions and hypertensive target organ damage. *J.Aging Res.* 2011: 438978.

Sierra C **(2014)** Essential hypertension, cerebral white matter pathology and ischemic stroke *Curr Med Chem.* 21(19):2156-2164.

Sonohara K, Kozaki K, Akishita M, Nagai K, Hasegawa H, Kuzuya M, Yokote K, Toba K **(2008)** White matter lesions as a feature of cognitive impairment, low vitality and other symptoms of geriatric syndrome in the elderly. *Geriatr.Gerontol.Int.* 8 (2): 93-100.

Sonty SP, Mesulam MM, Thompson CK, Johnson NA, Weintraub S, Parrish TB, Gitelman DR **(2003)** Primary progressive aphasia: PPA and the language network. *Ann Neurol* 53 (1): 35–49.

Snowden J, Neary D, Mann D **(2007)** Frontotemporal lobar degeneration: clinical and pathological relationships. *Acta Neuropathol.* 114 (1): 31–38.

Spreen O, Strauss E, Eds. **(1998)** A Compendium of Neuropsychological Tests. Second Edition. New York: Oxford University Press, 26-27.

Spulber G , Niskanen E, Macdonald S, Kivipelto M, Padilla D, Julkunen V, Hallikainen M , Vanninen R, Wahlund LO Soininen H **(2012)** Evolution of global and local grey matter atrophy on serial MRI scans during the progression from MCI to AD., *Curr Alzheimer Res* 9(4): 516-524.

Stowasser JM, Petschening M, Skutsch F, Hrsg. **(2011)** Stowasser: Lateinisch - deutsches Schulwörterbuch. Nachdruck XXXIV. München: Oldenbourg Schulbuchverlag GmbH.

Sura L, Madhavan A, Carnaby G, Crary MA **(2012)** Dysphagia in the elderly: management and nutritional considerations. *Clin Interv. Aging* 7: 287-298.

Takao H, Abe O and Ohtomo K **(2010)** Computational analysis of cerebral cortex. *Neuroradiology* 52 (8): 691-698.

Tan CC, Yu JT, Wang HF, Tan MS, Meng XF, Wang C, Jiang T, Zhu XC, Tan L **(2014)** Efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 41(2): 615-631.

Tapiola T, Alafuzoff I, Herukka SK, Parkkinen L, Hartikainen P, Soininen H, Pirttilä T **(2009)** Cerebrospinal fluid {beta}-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. *Arch Neurol.* 66 (3): 382-389.

ten Dam VH, Box FM, de Craen AJ, van den Heuvel DM, Bollen EL, Murray HM, van Buchem MA, Westendorp RG, Blauw GJ **(2005)** Lack of effect of pravastatin on cerebral blood flow or parenchymal volume loss in elderly at risk for vascular disease. *Stroke* 36 (8): 1633-1636.

Tombaugh TN, McIntyre NJ **(1992)** The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc.* 40 (9): 922-935.

Tomimoto H **(2011)** Subcortical vascular dementia. *Neurosci.Res.* 71 (3):193-199.

Toulotte C, Fabre C, Dangremont B, Lensel G, Thévenon A **(2003)** Effects of physical training on the physical capacity of frail, demented patients with a history of falling: a randomised controlled trial. *Age Ageing* 32 (1): 67-73.

van de Pol LA, Korf ES, van der Flier WM, Brashear HR, Fox NC, Barkhof F, Scheltens P **(2007)** Magnetic resonance imaging predictors of cognition in mild cognitive impairment. *Arch.Neurol.* 64 (7): 1023-1028.

van den Heuvel DM, ten Dam VH, de Craen AJ, Admiraal-Behloul F, Olofsen H, Bollen EL, Jolles J, Murray HM, Blauw GJ, Westendorp RG, van Buchem MA **(2006)** Increase in periventricular white matter hyperintensities parallels decline in mental processing speed in a non-demented elderly population. *J. Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 77 (2): 149-153.

van der Flier WM, van Straaten EC, Barkhof F, Verdelho A, Madureira S, Pantoni L, Inzitari D, Erkinjuntti T, Crisby M, Waldemar G, Schmidt R, Fazekas F, Scheltens P **(2005)** Small vessel disease and general cognitive function in nondisabled elderly: the LADIS study. *Stroke* 36 (10): 2116-2120.

van der Lijn F, Verhaaren BF, Ikram MA, Klein S, de Bruijne M, Vrooman HA, Vernooij MW, Hammers A, Rueckert D, van der Lugt A, Breteler MM, Niessen WJ **(2011)** Automated measurement of local white matter lesion volume. *Neuroimage.* 59 (4): 3901-3908.

van Straaten EC, Fazekas F, Rostrup E, Scheltens P, Schmidt R, Pantoni L, Inzitari D, Waldemar G, Erkinjuntti T, Mantyla R, Wahlund LO, Barkhof F **(2006)** Impact of white matter hyperintensities scoring method on correlations with clinical data: the LADIS study. *Stroke* 37 (3): 836-840.

Venneri A, Gorgoglione G, Toraci C, Nocetti L, Panzetti P, Nichelli P **(2011)** Combining Neuropsychological and Structural Neuroimaging Indicators of Conversion to Alzheimer's Disease in Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Curr Alzheimer Res.* 8 (7): 789-797.

Verdelho A, Madureira S, Moleiro C, Ferro JM, Santos CO, Erkinjuntti T, Pantoni L, Fazekas F, Visser M, Waldemar G, Wallin A, Hennerici M, Inzitari D **(2010)** White matter changes and diabetes predict cognitive decline in the elderly: the LADIS study. *Neurology* 75 (2): 160-167.

Verdelho A, Madueira S, Ferro JM, Baezner H, Blahak C, Poggesi A, Hennerici M, Pantoni L, Fazekas F, Scheltens P, Waldemar G, Wallin A, Erkinjuntti T, Inzitari D **(2012)** Physical activity prevents progression for cognitive impairment and vascular dementia: results from the LADIS (Leukoaraiosis and Disability) study. *Stroke* 43 (12): 3331-3335.

Verhaaren BF, Vernooij MW, de Boer R, Hofman A, Niessen WJ, van der Lugt A, Ikram MA **(2013)** High blood pressure and cerebral white matter lesion progression in the general population. *Hypertension* 61 (6): 1354-1359.

Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, Bronge L, Augustin M, Sjogren M, Wallin A, Ader H, Leys D, Pantoni L, Pasquier F, Erkinjuntti T, Scheltens P **(2001)** A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke* 32 (6): 1318-1322.

- Warren JD, Rohrer JD, Rossor MN **(2013)** Clinical review. Frontotemporal dementia. *BMJ*. 347: f4827.
- Warrington, EK, James M, Eds. **(1991)**. The Visual Object and Space Perception Battery (VOSP). Bury St. Edmunds, England: Thames Valley Test Company.
- Westbury C, Bub D **(1997)** Primary progressive aphasia: a review of 112 cases. *Brain Lang* 60 (3): 381–406.
- Wechsler, D, Editor. **(1939)** The measurement of adult intelligence. Baltimore: The Williams & Wilkins company, 229.
- Wechsler, D, Editor. **(2008)** Wechsler Adult Intelligence Scale. Fourth Edition. San Antonio, TX: Pearson Assessment.
- Wechsler, D, Editor. **(2009)** Wechsler Memory Scale Manual. Fourth Edition. San Antonio, TX: Pearson Assessment.
- Whitman GT, Tang Y, Lin A, Baloh RW **(2001)** A prospective study of cerebral white matter abnormalities in older people with gait dysfunction. *Neurology* 57 (6): 990-994.
- Wimo A & Prince M **(2010)** World Alzheimer Report 2010: the global economic impact of dementia. London: Alzheimer's Disease International (ADI).
- Wiszniewska M, Devuyst G, Bogousslavsky J, Ghika J, van Melle G **(2000)** What is the significance of leukoaraiosis in patients with acute ischemic stroke? *Arch.Neurol.* 57 (7): 967-973.
- Xiong L, Xuereb JH, Spillantini MG, Patterson K, Hodges JR, Nestor PJ **(2011)** Clinical comparison of progressive aphasia associated with Alzheimer versus FTD-spectrum pathology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82 (3): 254–260.
- Zahodne LB, Stern Y, Manly JJ **(2014)** Depressive Symptoms Precede Memory Decline, but Not Vice Versa, in Non-Demented Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 62 (1) 130-134.
- Zaudig M, Hiller W, Hrsg. **(1996)** SIDAM Handbuch: Strukturiertes Interview für die Diagnose einer Demenz vom Alzheimer Typ, der Multiinfarkt-(oder vaskulären) Demenz und Demenzen anderer Ätiologie nach DSM-III-R, DSM-IV und ICD-10. Erste Auflage. Bern: Hans Huber Verlag.
- Zelinski EM, Burnight KP **(1997)** Sixteen-year longitudinal and time lag changes in memory and cognition in older adults. *Psychol.Aging* 12 (3): 503-513.
- Zilles K, Rehkämper G, Hrsg. **(1998)** Funktionelle Neuroanatomie: Lehrbuch und Atlas. Dritte Auflage. Berlin: Springer Verlag.

Zilles K, Palomero-Gallagher N, Grefkes C, Scheperjans F, Boy C, Amunts K and Schleicher A (2002) Architectonics of the human cerebral cortex and transmitter receptor fingerprints: reconciling functional neuroanatomy and neurochemistry. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 12 (6): 587-599.

Zilles K, Schleicher A, Palomero-Gallagher N, Amunts K (2002) Quantitative analysis of cyto- and receptor architecture of the human brain. In: Mazziotta JC, Toga AW, Eds. *Brain Mapping: The Methods*. Second Edition. San Diego: Academic Press, 573-602.

Zimmermann P, Fimm B, Hrsg. (2002) Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) 2.1. Zweite Auflage. Herzogenrath: Psytest.

7. Abkürzungsverzeichnis

Abs	Absatz
ADAS	<i>Alzheimer Disease Assesmet Scale</i>
AIREN	<i>Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences</i>
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
CADASIL	<i>Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical Infarcts and leucoencephalopathy</i>
12 C Methionin	Radioaktives Kohlenstoff-Isotop mit der Massenzahl 12
CT	Computertomographie
Dg	Durchgang
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DSM IV	<i>Diagnostic and Statistic Manual Criteria</i>
F	Fehler
Flair	<i>Fluid attenuated inversion recovery</i>
¹²³J	Radioaktives Iod-Isotop mit der Massenzahl 123
LADIS	<i>Leukoaraiosis and Disability Study</i>
LBI 1,2	<i>Lesion-Brain Index 1,2</i>
LVBI 1,2	<i>Lesion-Ventricle-Brain Index 1,2</i>
MMST	<i>Mini-Mental-Status-Test</i>
MRT	<i>Magnetresonanztomographie</i>
NINDS	<i>National Institute of Neurological Disorders and Stroke</i>
o.g.	oben genannte
PET	Positronenemissionstomographie
RT	Reaktionszeit
SAE	Subkortikale arteriosklerosierende Enzephalopathie

SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
<i>SPECT</i>	<i>Single-Photon-Emissionstomographie</i>
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
^{99m}Tc	Radioaktives, metastabiles Technetium-Isotop mit der Massenzahl 99
<i>TI</i>	<i>Inversion time</i>
<i>TIM</i>	<i>Total imaging matrix technology</i>
<i>TR</i>	<i>Repition time</i>
<i>TE</i>	<i>Echo time</i>
u.a.	unter anderem
VEP	Visuell evoziertes Potential
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
<i>VDLT</i>	<i>Visual Design Learning Test</i>
<i>VLi</i>	<i>Ventricle Lesion Index</i>
<i>VOSP</i>	<i>Visual Object and Space battery</i>
W	Wiedererkannte

8. Anhang

VLMT

Protokollbogen A

Liste A		Dg1	Dg2	Dg3	Dg4	Dg5	Liste B	I	Dg6	Dg7	W
Trommel	1						Tisch				
Vorhang	2						Förster				
Glocke	3						Vogel				
Kaffee	4						Schuh				
Schule	5						Ofen				
Eltern	6						Berg				
Mond	7						Handluch				
Garten	8						Brille				
Hut	9						Wolke				
Bauer	10						Boot				
Nase	11						Lamm				
Truthahn	12						Gewehr				
Farbe	13						Bleislift				
Haus	14						Kirsche				
Fluß	15						Arm				
	16										
	17										
	18										

Richtige						Richtige				
FP						FP				
P						P				
						In				
Leistungsscores	Σ Dg1-5					$Dg5-Dg6$		$Dg5-Dg7$	$W-F$	
Fehlerscores	Σ FP		Σ P		Σ In					

Abb. 51: Der VLMT-Fragebogen von der Vorderseite. Abgebildet sind die Durchgänge I-V, die Interferenzliste, der Durchgang VI und der Durchgang VII (Helmstaedter et al., 2001).

VLMT

Wiedererkennensliste A

(direkt nach verzögertem Abruf; nur „Ja“-Antworten werden durch Ankreuzen der weißen Felder mit den Auswertungskürzeln protokolliert.)

W	Richtig	In	FP
Vorhang	A		
Sonne			SA
Boot		B	
Vase			PA
Farbe	A		
Glocke	A		
Ofen		B	
Lehrer			SA
Kuh			PB
Hut	A		
Schuh		B	
Schule	A		
Fenster			SA
Förster		B	
Mond	A		
Tisch		B	
Fisch			PB

W	Richtig	In	FP
Kuchen			SA
Lamm		B	
Nase	A		
Garbe			PA
Bleistift		B	
Maus			PA
Wolke		B	
Kaffee	A		
Locke			PA
Jäger			SB
Fluß	A		
Gewehr		B	
Stille			PB
See			SA
Haus	A		
Handtuch		B	
Mul			PA

W	Richtig	In	FP
Mauer			PA
Truthahn	A		
Vogel		B	
Bein			SB
Brille		B	
Schaf			SB
Garten	A		
Warten			PA
Eltern	A		
Pauke			SA
Berg		B	
Trommel	A		
Kinder			SA
Bauer	A		
Arm		B	
Kirsche		B	
			(SA+SB) (PA+PB)
Σ	☐	☐	S P

© by Ditz Text GmbH, Oettingen • Nachdruck

Abb. 52: Die Wiedererkennungsliste des VLMT. Neben den richtigen Wörtern befinden sich in dieser Liste neben Wörtern aus der Lern- und Interferenzliste, 20 zusätzliche Wörter mit semantischer- (10) und phonetischer Ähnlichkeit (10) (Helmstaedter et al., 2001).

Name: _____

Datum: _____

30 Minuten

1)

2)

Item Nr.	1.	2.	3.	4.	5.	verzögert	Wiedererkennen Treffer Nr.	
1 							23	
2 							28	
3 							19	
4 							25	
5 							29	
6 							18	
7 							7	
8 							2	
9 							9	
10 							12	
11 							21	
12 							27	
13 							14	
14 							16	
15 							5	
Σ Richtige							Σ Richtige	
Σ Fehler							Σ Falsch Pos.	
Σ Intrusionen								

Abb. 53: **Der VDLT-Auswertungsbogen.** Die Items 1-15 zeigen die Karten, welche dem Probanden fünfmal hintereinander präsentiert werden. Unter 2) erkennt man die Karten, welche der Proband beim Wiedererkennungsdurchgang erkennen soll (Rey, 1968).

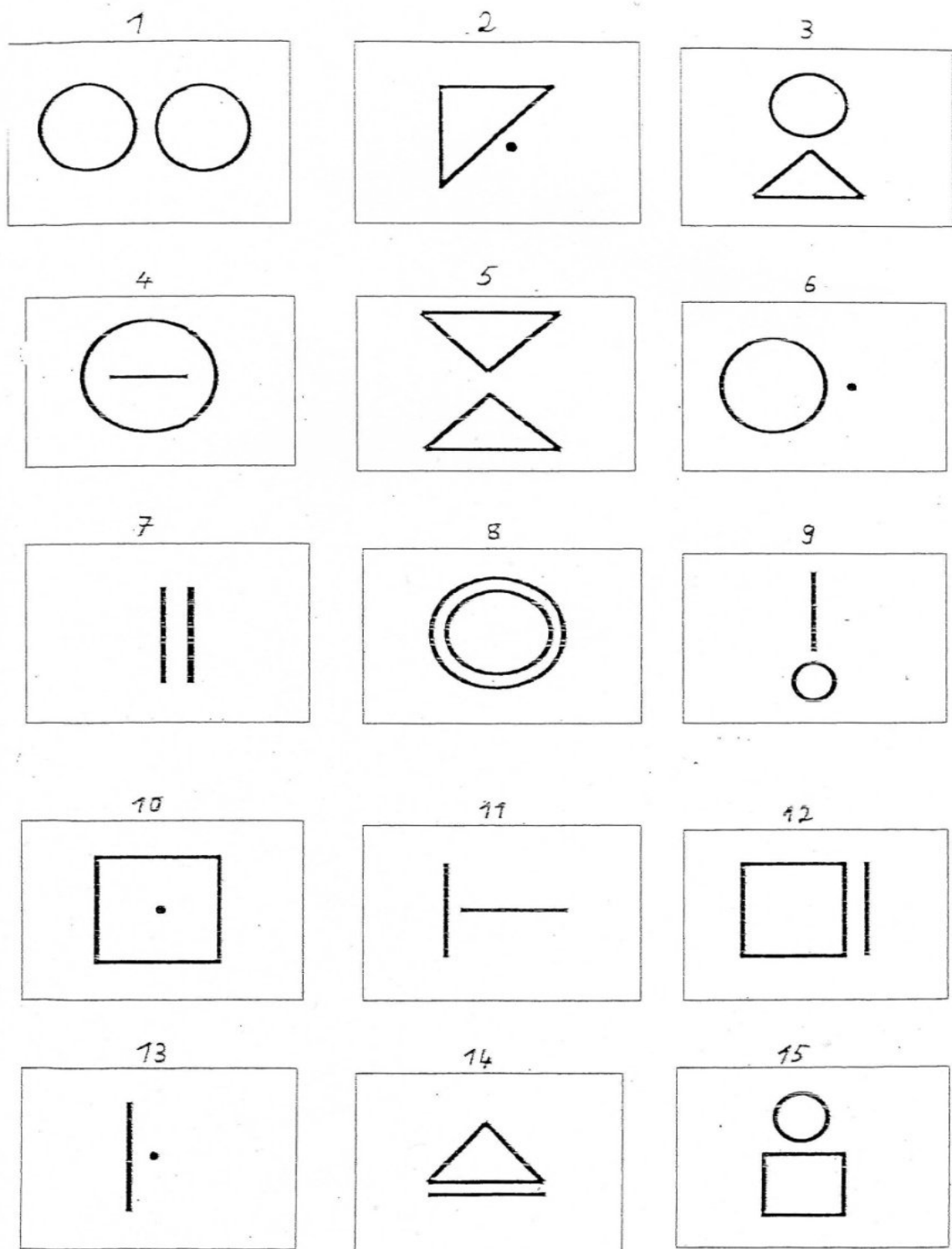


Abb. 54: **Karten-Teil 1 (Item-1-15) beim Wiedererkennungsdurchgang des VDLT.**
 Die Karten 2,5,7,9,12,14,16 entsprechen den Karten, die der Proband erkennen soll (Rey, 1968).

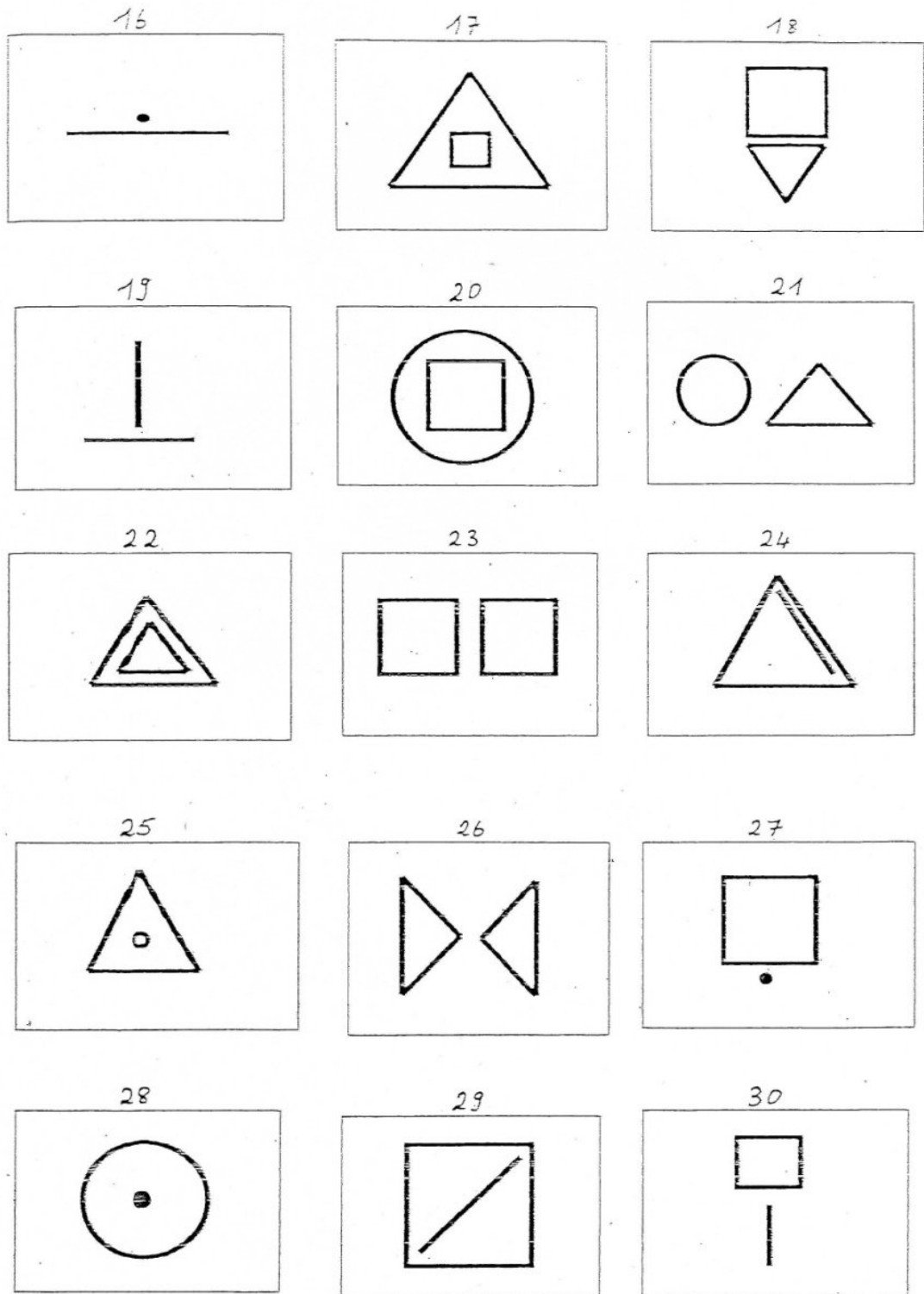


Abb. 55 : **Karten-Teil 2 (Item 16-30) beim Wiedererkennungsdurchgang.** Die Karten 18,19,21,23,25,28,29 entsprechen den Karten, die der Proband erkennen soll (Rey, 1968).

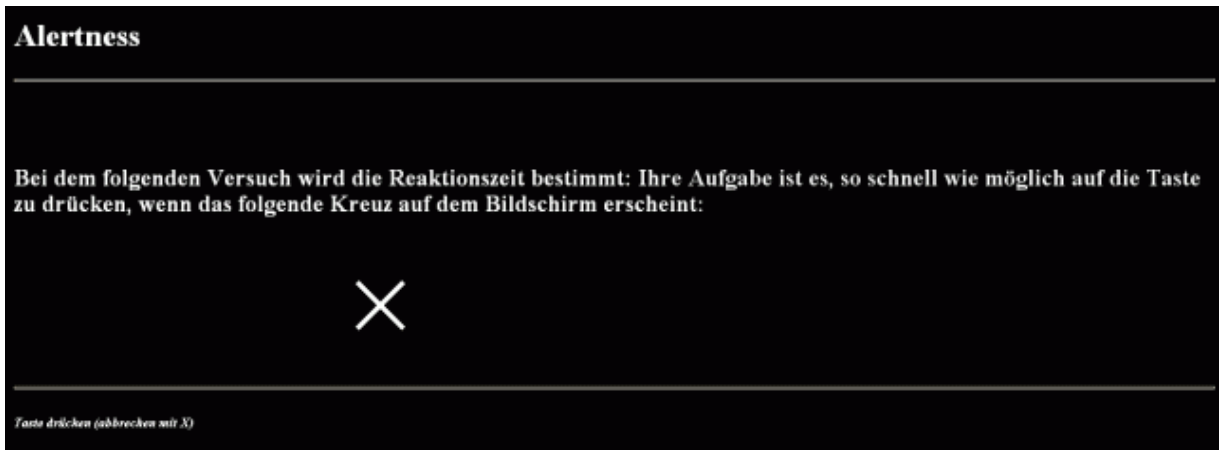


Abb. 56: **Instruktionen zur Durchführung des *Alertness*-Tests vor Beginn des Tests** (Zimmermann und Fimm, 2002).



Abb. 57: **Instruktionen zur Durchführung des Geteilte Aufmerksamkeitstests vor Beginn des Tests** (Zimmermann und Fimm, 2002).

Mini-Mental-Status-Test MMST

Name _____ Alter _____ Jahre

Testdatum _____ Geschlecht: männl. ☐ weibl. ☐

Schulbildung _____ Beruf _____

1. Orientierung

- | | Score |
|------------------------------------|--------------------------|
| 1. Jahr | ☐ |
| 2. Jahreszeit | ☐ |
| 3. Datum | ☐ |
| 4. Wochentag | ☐ |
| 5. Monat | ☐ |
| 6. Bundesland/Kanton | ☐ |
| 7. Land | ☐ |
| 8. Stadt/Ortschaft | ☐ |
| 9. Klinik/Spital/Praxis/Altersheim | ☐ |
| 10. Stockwerk | ☐ |

2. Merkfähigkeit

- | | |
|-------------|--------------------------|
| 11. „Auto“ | ☐ |
| 12. „Blume“ | ☐ |
| 13. „Kerze“ | ☐ |

Anzahl der Versuche bis zur vollständigen Reproduktion der 3 Wörter: ☐

3. Aufmerksamkeit

- | | |
|----------|--------------------------|
| 14. „93“ | ☐ |
| 15. „86“ | ☐ |
| 16. „79“ | ☐ |
| 17. „72“ | ☐ |
| 18. „65“ | ☐ |

In Ausnahmefällen alternativ bei mathematisch ungebildeten Personen:

- | | |
|---------------------------------------|--------------------------|
| 19. o - i - d - a - r (max. 5 Punkte) | ☐ |
|---------------------------------------|--------------------------|

4. Erinnerungsfähigkeit

- | | |
|-------------|--------------------------|
| 20. „Auto“ | ☐ |
| 21. „Blume“ | ☐ |
| 22. „Kerze“ | ☐ |

5. Sprache

- | | |
|---|--------------------------|
| 23. Armbanduhr benennen | ☐ |
| 24. Bleistift benennen | ☐ |
| 25. Nachsprechen des Satzes:
„Sie leiht mir kein Geld mehr“ | ☐ |
| 26. Kommandos befolgen:
-Blatt Papier in die rechte Hand,
-in der Mitte falten,
-auf den Boden legen | ☐ |
| 27. Anweisung auf der Rückseite dieses Blattes
vorlesen und befolgen | ☐ |
| 28. Schreiben eines vollständigen Satzes
(Rückseite) | ☐ |
| 29. Nachzeichnen (s. Rückseite) | ☐ |

Gesamtpunktwert:

Abb. 58: **MMST-Auswertungsbogen**. Es werden fünf verschiedene Domänen getestet und es sind maximal 30 Punkte zu erreichen (Folstein et al, 1975).

Kriteriennr.	Kriterien der Alltagskompetenz
1	Unkontrolliertes Verlassen des Wohnbereiches (Weglauftendenz)
2	Verkennen oder Verursachen gefährdender Situationen
3	Unsachgemäßer Umgang mit gefährlichen Gegenständen oder potenziell gefährdenden Substanzen
4	Tätlich oder verbal aggressives Verhalten in Verkennung der Situation
5	Im situativen Kontext inadäquates Verhalten
6	Unfähigkeit, die eigenen körperlichen und seelischen Gefühle oder Bedürfnisse wahrzunehmen
7	Unfähigkeit zu einer erforderlichen Kooperation bei therapeutischen oder schützenden Maßnahmen als Folge einer therapieresistenten Depression oder Angststörung
8	Störungen der höheren Hirnfunktionen (Beeinträchtigungen des Gedächtnisses Herabgesetztes Urteilsvermögen), die zu Problemen bei der Bewältigung von sozialen Alltagsleistungen geführt haben
9	Störung des Tag/Nacht Rhythmus
10	Unfähigkeit, eigenständig den Tagesablauf zu planen und zu strukturieren
11	Verkennen von Alltagssituationen und inadäquates Reagieren in Alltagssituationen
12	Ausgeprägtes labiles oder unkontrolliert emotionales Verhalten
13	Zeitlich überwiegend Niedergeschlagenheit, Verzagtheit, Hilflosigkeit oder Hoffnungslosigkeit aufgrund einer therapieresistenten Depression

Tabelle 59: **Kriterien der Alltagskompetenz** (siehe § 45a Abs.2, SGB XI (2008))

NINDS-AIREN criteria for the diagnosis of vascular dementia

Probable vascular dementia: all of the following

- *Dementia as defined in the DSM-IV*
- *Cerebrovascular disease defined by the presence of focal signs on neurological examination (hemiparesis, lower facial weakness, Babinski sign, sensory deficit, hemianopia, and dysarthria consistent with stroke) and evidence of relevant changes on brain imaging either on CT or MRI (multiple large vessel infarct, single strategic infarct, lacunar infarcts or extensive white matter lesions either singly or in combination), and*
- *A relationship between the two disorders above manifested or inferred by the presence of one or more of the following:*
 - *Onset of dementia within three-months following a recognized stroke, and*
 - *Abrupt deterioration of cognitive functions or fluctuating, stepwise progression of cognitive deficits.*

Clinical features consistent with the diagnosis of probable vascular dementia include the following:

- *Early presence of gait disturbance*
- *Unsteadiness and frequent unprovoked falls*
- *Urinary symptoms not explained by urologic disease*
- *Pseudobulbar palsy, and*
- *Personality and mood changes including abnormal executive function.*

Features that make the diagnosis of vascular dementia uncertain or unlikely:

- *Early onset of memory deficit and progressive worsening of memory deficit and progressive worsening of memory and other cognitive functions such as language, motor skills, and perception in the absence of corresponding focal lesions on brain imaging*
- *Absence of focal neurological signs other than cognitive disturbance, and*
- *Absence of cerebrovascular lesions on brain imaging.*

Possible vascular dementia

Presence of dementia (DSM-IV) with focal neurological signs in patients in whom:

- *Brain imaging studies to confirm definite cerebrovascular disease are missing*
- *There is absence of a clear temporal relationship between dementia and stroke, and*
- *There is subtle onset and variable course of cognitive deficits and evidence of relevant cerebrovascular disease.*

Definite vascular dementia

Clinical criteria for probable vascular dementia with:

- *Histopathological evidence of cerebrovascular disease obtained on biopsy or autopsy*
- *Absence of neurofibrillary tangles and neuritic plaque exceeding those expected for age, and*

- *Absence of other clinical or pathological disorder capable of producing dementia.*

Tabelle 60: ***NINDS-AIREN*** Kriterien zur Diagnose einer vaskulären Demenz (Roman et al., 1993).

9. Danksagung

Ich möchte an dieser Stelle allen danken, die an dieser Studie mitgearbeitet und sie ermöglicht haben. Mein größter Dank richtet sich hierbei an Herrn Prof. Dr. med. Mario Siebler, der mir vom ersten Tag an sein Vertrauen geschenkt hat und mich bei meiner Arbeit begleitet und unterstützt hat. Ich möchte an dieser Stelle auch recht herzlich Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Hans- Peter Hartung dafür danken, dass ich meine Promotion in seinem Institut ablegen durfte. Für die umfangreiche und zeitintensive praktische Anleitung der neuropsychologischen Untersuchungen und für die Hilfestellungen bei der statischen Auswertung möchte ich mich auch bei den Neuropsychologen, Frau Dr. rer. nat Silke Jörgens und Herrn Dr. rer. med. Axel Eberl bedanken.

Aus radiologischer Sicht gilt mein Dank Herrn Dr. med. Frank Schellhammer und Herrn Dr. med. Martin Julius Brinkmann, die mir sowohl bei der Auswertung der Bilder als auch bei mir bei der Rekrutierung der Probanden geholfen haben.

Für die Entwicklung der Software, ohne die meine Studie nicht durchführbar gewesen wäre, möchte ich auch Herrn PD Dr. rer. nat. Hans-Jörg Wittsack danken.

Ein besonderer Dank richtet sich auch an Frau Rädisch, die bis auf einige Ausnahmen fast alle meiner 30 MRT Untersuchungen durchgeführt hat. Ohne die interessierten und motivierten Probanden hätte diese Arbeit nicht zustande kommen können, auch ihnen gilt an dieser Stelle mein besonderer Dank.

Ich möchte meinen Eltern (Dr.med. Khing Hiong Tan und Dr. med. Hong Gien Tan), meiner Ehefrau (Kanlaya Tan) und meinem Sohn (Philipp Guang Long Tan) diese Arbeit widmen und danke darüber hinaus meinen Freunden (Daniel Otters, Adem Dolas), die mich beim Schreiben meiner Promotion stets motiviert haben.

10. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

....., Alexander Cheun Wei Tan

.....

Unterschrift