

Aus dem Bereich
Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar
(Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Faßbender)

**MR-spektroskopische pH-Messungen
bei physiologischem Hirnaltern und Demenz**

*Dissertation zur Erlangung des Grades einer Doktorin der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2015*

vorgelegt von Alexandra Jutta Sehr
geboren am 16.05.1987 in Heidelberg

Dekan der Medizinischen Fakultät: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Klaus Faßbender

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	9
1.1	Deutsche Zusammenfassung	9
1.2	Abstract	10
2	Einleitung	12
2.1	Einführung	12
2.2	Physiologisches Hirnaltern	13
2.2.1	Morphologische und neurophysiologische Veränderungen	14
2.2.2	Veränderungen der Hirnaktivität	16
2.2.3	Zelluläre Mechanismen im Alterungsprozess	17
2.2.4	Genetische Einflüsse	17
2.2.5	Interventionen und präventive Maßnahmen	18
2.3	Demenz	18
2.3.1	Syndromdefinition Demenz und Alzheimer-Demenz	19
2.3.2	Neurobiologie und pathophysiologischer Mechanismus der Alzheimer-Demenz	20
2.3.3	Diagnostik der Demenz	24
2.3.4	Therapiemöglichkeiten und die Problematik einer kausalen Therapie	24
2.4	Lokale Auffälligkeiten in der Bildgebung bei neurodegenerativen Erkrankungen ..	27
2.5	Die Bedeutung der pH-Wert-Bestimmung im Gehirn	30
2.6	Die MR-spektroskopische pH-Wert-Bestimmung	32
2.6.1	Physikalische Grundlagen der MR-Tomographie und -Spektroskopie	32
2.6.2	Messung des pH-Wertes im Gehirn	33
2.7	Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit	37
3	Material und Methodik	38
3.1	Patientenkollektiv	38
3.2	Voraussetzungen zur Durchführung der pH-Wert-Messung	42
3.3	Orale Histidin- und Zinkgabe	42
3.4	Durchführung der MR-Spektroskopie	43
3.5	Berechnung des Gewebe-pH-Wertes	47
3.6	Diagnosestellung	48
3.6.1	Die CERAD-Plus-Testung	50

4	Ergebnisse	55
4.1	Altersabhängigkeit.....	55
4.1.1	Altersverteilung des Patientenkollektivs	55
4.1.2	Altersabhängigkeit der CERAD-Ergebnisse	57
4.1.3	Altersabhängigkeit der pH-Werte	63
	Abhängigkeit vom Geschlecht	71
	Abhängigkeit vom Gerät	74
4.2	Abhängigkeit von der Diagnose	78
4.2.1	CERAD-Werte in den Diagnose-Gruppen	78
4.2.2	pH-Werte in den Diagnose-Gruppen.....	83
4.3	pH-Wert-Korrelation mit CERAD-Werten	92
4.3.1	Mini-Mental Status (MMS).....	93
	pH-Wert gegen rMMS	93
	pH-Wert gegen zMMS	101
4.3.2	Wortliste Lernen Total (WLT).....	109
	pH-Wert gegen zWLT: Trend aller Teilnehmer	109
	pH-Wert gegen zWLT bei $zWLT \leq -2.35$, $zWLT \geq -2.34$	112
	pH-Wert gegen zWLT bei $zWLT \leq -1.04$, $zWLT \geq -1.03$	115
4.3.3	Wortliste abrufen (WA)	118
	pH-Wert gegen zWA: Trend aller Teilnehmer	118
	pH-Wert gegen zWA bei $zWA \leq -2.35$, $zWA \geq -2.34$	120
	pH-Wert gegen zWA bei $zWA \leq -1.04$, $zWA \geq -1.03$	123
5	Diskussion	127
5.1	pH-Wert-Korrelation mit dem Alter.....	127
5.2	pH-Wert-Korrelation mit dem Geschlecht	128
5.3	pH-Wert-Korrelation mit den Diagnosen.....	130
5.4	pH-Wert-Korrelation mit den CERAD-Werten	133
5.5	pH-Werte in Korrelation mit dem Alter und kognitiver Beeinträchtigung	134
5.6	Die CERAD-Plus-Testbatterie	141
5.6.1	Korrelation der CERAD-Ergebnisse mit dem Alter	141
5.6.2	Korrelation der CERAD-Ergebnisse mit den Diagnosen.....	142
5.7	Studienergebnisse betreffend die verschiedenen Lokalisationen im Gehirn.....	143
5.7.1	Das Marklager	144
5.7.2	Der Hippocampus.....	147

5.7.3	Der Temporallappen.....	150
5.7.4	Das Kleinhirn	155
5.8	Hypothetisches Gesamtbild.....	159
5.9	Limitationen	160
5.10	Ausblick	162
6	Literaturverzeichnis.....	164
7	Abbildungsverzeichnis	170
8	Tabellenverzeichnis.....	173

Abkürzungsverzeichnis

A 42	Amyloid-Peptid A 42, A β -Amyloid-Peptids1-42
AD	Alzheimer-Demenz
ApoE4	Apolipoprotein E4
APP	Amyloid-Vorläufer-Protein
BACE1	beta-site APP cleaving enzyme 1
BSF	benign senescent forgetfulness
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
C	Cerebellum
D	Depression
D-MCI-MP	Depressive Patienten + MCI + Morbus-Parkinson-Patienten
DAT	Demenz vom Alzheimerstyp
Demenz	FTD + GT + V + AD
DLK	Demenz von Lewy-Körpern
EEG	Elektroenzephalographie
FD	Frontale Demenz
FDG-PET	¹⁸ F-Fluordesoxyglucose-Positronenemissionstomographie
FTD	Frontotemporale Demenz
GT	Demenz vom Gemischt-Typ
HC	Hippocampus
Jung	Junge Probanden
KH	Kleinhirn
Kort. Demenz	Kortikale Demenz (FTD + GT + AD)
m	männlich
MCI	mild cognitive impairment
ML	Marklager
MMS	Mini-Mental-Score/ Mini-mental State
MP	Morbus Parkinson
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomograph
ms	Millisekunden
MW	Mittelwert
N	Normal-Patienten
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat

pH	negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionen-Aktivität
PHF	paired helical filaments
pTau	Phospho-Tau
r	Rohwert
Spanne	Altersspanne
STABW	Standardabweichung
Subk. Dem.	Subkortikale Demenz
subkort. Dem.	Subkortikale Demenz (MP + V)
TE	time echo (Echozeit)
TL	Temporallappen, temporal lobe
TR	Time of repetition, Repetitionszeit
V	Vaskuläre Demenz
w	weiblich
WA	Wortliste abrufen
WM	White matter
WLT	Wortliste Lernen Total
z	z-Score
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsche Zusammenfassung

In der Arbeit wurden zum einen Veränderungen des Gewebe-pH-Wertes im Gehirn im Rahmen des Alterungsprozesses und zum anderen pH-Wert-Veränderungen in Bezug auf kognitive Beeinträchtigungen und die speziellen Erkrankungen der eingeschlossenen Patienten betrachtet. Gleichzeitig wurde das Verhalten des pH-Wertes in unterschiedlichen Regionen des Gehirns ermittelt: im Marklager (ML), im Hippocampus (HC), im Temporallappen (TL) und im Kleinhirn (KH).

Die Messungen erfolgten mittels ^1H -MR-Spektroskopie in 1,5- und 3-Tesla-MRT-Geräten mit vorheriger oraler Gabe von Histidin.

In die Arbeit wurden insgesamt 175 Personen eingeschlossen. Darunter junge Probanden ($n = 17$, Alter 25 ± 6), eine kognitiv gesunde Referenzgruppe ($n = 19$, Alter 66 ± 8) und Patienten mit kognitiven Erkrankungen ($n = 125$). Zu der Hauptgruppe der Erkrankungen zählten Demenzen: Die Alzheimer-Demenz ($n = 32$, Alter 72 ± 9), die vaskuläre Demenz ($n = 13$, Alter 70 ± 11), die Demenz vom Gemischt-Typ ($n = 15$, Alter 78 ± 6) und die frontotemporale Demenz ($n = 16$, Alter 63 ± 10). Es wurden weitere kognitiv beeinträchtigte Patienten untersucht. Dazu zählten Patienten mit mild cognitive impairment ($n = 17$, Alter 66 ± 10), Demenz bei Morbus Parkinson ($n = 19$, Alter 72 ± 12) und Depression ($n = 13$, Alter 58 ± 11). Die Einteilungen in die Diagnose-Gruppen erfolgten unter Berücksichtigung der Anamnese, des neurologischen Untersuchungsbefundes und der neuropsychologischen Testung mittels CERAD-Plus durch einen in der Demenzbehandlung erfahrenen Arzt.

Die Auswertungen bestätigten in der Literatur bereits beschriebene Daten: Es zeigte sich zum einen mit zunehmendem Alter die Abnahme der kognitiven Leistung. Zum anderen zeigte sich eine Abnahme der kognitiven Leistung in einer aufgestellten Reihenfolge innerhalb der Diagnose-Gruppen: junge Probanden, gesunde Referenzgruppe, Gruppe D-MCI-MP und Gruppe Demenz mit der letzten Diagnose-Gruppe der AD.

In Bezug auf pH-Werte ergab die Arbeit folgende Ergebnisse:

1. Mit zunehmendem Alter zeigt sich ein abnehmender pH-Wert. Im Vergleich der <40 - und >80 -Jährigen war dies für ML und HC signifikant.
2. Bei Frauen zeigte sich eine Signifikanz im pH-Wert-Vergleich der <40 - mit den >80 -Jährigen, bei Männern zeigte sich diese Signifikanz nur im HC. Bei den >80 -Jährigen zeigten sich im Geschlechtervergleich bei Frauen signifikant niedrigere pH-Werte.

3. Innerhalb der aufgestellten Diagnose-Reihenfolge nach kognitiver Leistung zeigte sich von J bis AD ein abnehmender pH-Wert
4. Die Gruppe der jungen Probanden zeigte die höchsten pH-Werte
5. Die Aussagen 1-4 galten für die Lokalisationen ML, HC und TL
6. Mit abnehmenden z-Werten in den CERAD-Untertests, damit mit abnehmender kognitiver Leistung, zeigte sich im Trend ein abnehmender pH-Wert. Diese Aussage galt für den Untertest MMS (Mini-mental Status) fürs ML, HC und KH, in den Untertests WLT (Wortliste Lernen Total) und WA (Wortliste Abrufen) für ML, HC und TL.
7. Im ML zeigten die kognitiv Gesunden signifikant höhere pH-Werte als die Demenzpatienten im Allgemeinen und die AD im Besonderen, im Vergleich der kognitiv Gesunden mit den kortikalen Demenzen lagen diese Signifikanzen im ML, HC und TL vor.
8. Die Lokalisation KH zeigte im pH-Wert keine Abhängigkeit vom Alter und keine Korrelation mit kognitiven Fähigkeiten der Patienten. Es zeigte sich ein konstant niedriger pH-Wert im Kleinhirn, der ebenso bei den jungen Probanden niedrig lag.

1.2 Abstract

“pH measurements with 1H magnetic resonance spectroscopy in the physiological aging process and dementia”

In our study we focused on changes in the pH in the brain tissue and its correlation with the aging process and its possible change in relation to cognitive impairment and neurodegenerative diseases of the included patients. We measured the pH in four different regions of the brain: the white matter (WM, in the periventricular region), the hippocampus (HC), the temporal lobe (TL) and the cerebellum (C).

All measures were performed with 1H magnetic resonance spectroscopy with a 1.5 T and a 3 T MRI scanner.

The study included 175 persons. Among these a young subject group (n = 17, age 25 +/- 6), a healthy reference group (n = 19, age 66 +/- 8) and patients with different diseases of cognitive impairment (n = 125). The main group consisted of patients with dementia: Alzheimer's disease (n = 32, age 72 +/- 9), vascular dementia (n = 13, age 70 +/- 11), mixed dementia (n = 15, age 78 +/- 6) and frontotemporal dementia (n = 16, age 63 +/- 10). Apart from the

group of dementia, were three other groups with cognitive impairment included: mild cognitive impairment (n = 17, age 66 +/- 10), Parkinson's disease dementia (n = 19, age 72 +/- 12) and depression (n = 13, age 58 +/- 11). The validation of each patient was realised with the neuropsychology assessment battery CERAD.

The results of our study confirmed the literature: We showed a decrease of cognitive function with an increase of age. We also showed a decrease of cognitive function following a built order of the different diagnosis groups: young subjects, healthy reference group, group of depression, mild cognitive impairment and Parkinson, group of dementia with at last the Alzheimer's disease.

Related to the pH-value, we found the following results in our study:

1. a decrease of the pH-value with increased age. Comparing the <40- with the >80-years-old subjects this was significant for WM and HC.
2. In female subjects we showed a significance comparing the pH-value of the <40- with the >80-years-old subjects, in men we only showed a significance in HC. In the >80-years-old subjects women showed a significant lower pH-value compared with the male subjects.
3. a decrease of the pH-value following our built order of diagnosis groups going along with an increase of cognitive function
4. the highest pH-values in the group of young subjects
5. points 1-4 were showed in the white matter, hippocampus and temporal lobe.
6. a decrease of pH-value with a decrease of z-score-values of the CERAD subtests with it a decrease of cognitive function. This was found in the subtest mini-mental state examination in the white matter, hippocampus and cerebellum and in the subtests word list memory and word list recall in the white matter, hippocampus and temporal lobe.
7. the cognitive healthy subjects showed higher pH-values compared to subjects with dementia and to subjects with AD in WM. cognitive healthy subjects compared with subjects with cortical dementia showed this significance in WM, HC and TL.
8. the pH-value in the cerebellum was independent from age and the cognitive function of our patients. We showed a constant low pH in the cerebellum, even in young subjects.

2 Einleitung

2.1 Einführung

Das Altern, oder vielmehr das Streben nach Jugend, war in vielen Kulturen und Religionen von jeher Thema: Sei es der Jungbrunnen, der ewige Jugend verleihen soll, seien es die goldenen Äpfel in der griechischen Mythologie oder ein lebenspendendes Kraut, das Gilgamesch bereits 3000 vor Christus erwähnte (1). Bis in die heutige Zeit wird nicht nur in der Medizin das Altern und der Alterungsprozess erforscht, sondern auch literarische Werke wie „Das Bildnis des Dorian Gray“ von Oscar Wilde thematisieren das Alter und den Wunsch nach ewiger Jugend. Das „Altern“ selbst lässt sich nur schwer in einer allgemeinen Definition beschreiben (2). M. Zglinicki definiert das Altern als *„die ständige Abnahme der Überlebenswahrscheinlichkeit bewirkt durch intrinsische Prozesse“*. Dies wird ergänzt durch die Universalität des Alterns innerhalb der menschlichen Spezies, der Bezeichnung des Alternsprozesses als physiologischen Prozess, aber auch der Individualität des Prozesses von Mensch zu Mensch und seiner multifaktoriellen Beeinflussbarkeit (3).

Gleichzeitig steigt mit zunehmendem Alter die Erkrankungsrate, insbesondere nimmt die Multimorbidität der Bevölkerung zu (3). In diesem Zusammenhang ist es von großer Bedeutung, wenn auch oft schwierig, zu unterscheiden, ob es sich um den physiologischen Alternsprozess handelt oder ob ein krankhafter Prozess einem Geschehen zu Grunde liegt (3). Dies betrifft im Falle dieser Dissertation vor allem die Differenzierung von physiologischem Hirnaltern und neurodegenerativen Erkrankungen wie der Demenz. Gerade in unserer älter werdenden Bevölkerung gewinnen der Alternsprozess und die mit ihm ansteigende Zahl von Erkrankungen an Bedeutung.

Als zahlenmäßig bedeutendster Risikofaktor der Demenz gilt das Alter (4). Laut Statistischem Bundesamt wird die Altersgruppe der über 65-Jährigen zwischen dem Jahr 2008 und dem Jahr 2030 um etwa ein Drittel zunehmen und somit auf über 22 Millionen Personen ansteigen (Abbildung 1) (5).

Mit zunehmender Größe dieser Altersgruppe in der Bevölkerung ist auch eine zunehmende Zahl an Alters-Krankheiten zu erwarten. Aus Feldstudien ist bekannt, dass sich die Rate der demenziellen Neuerkrankungen ab dem 60. Lebensjahr in jeder Dekade verdreifacht. Die Gesamtprävalenz schwerer und mittelgradig ausgeprägter Demenzen bei über 65-Jährigen

beträgt 4-8%. Die Anzahl der Patienten mit manifester Demenz in Deutschland wird schon heute auf 1 Million geschätzt (6). Bei diesen Demenzpatienten wird in 70-90% der Fälle von Veränderungen auf Grund einer Alzheimer-Krankheit ausgegangen (7).

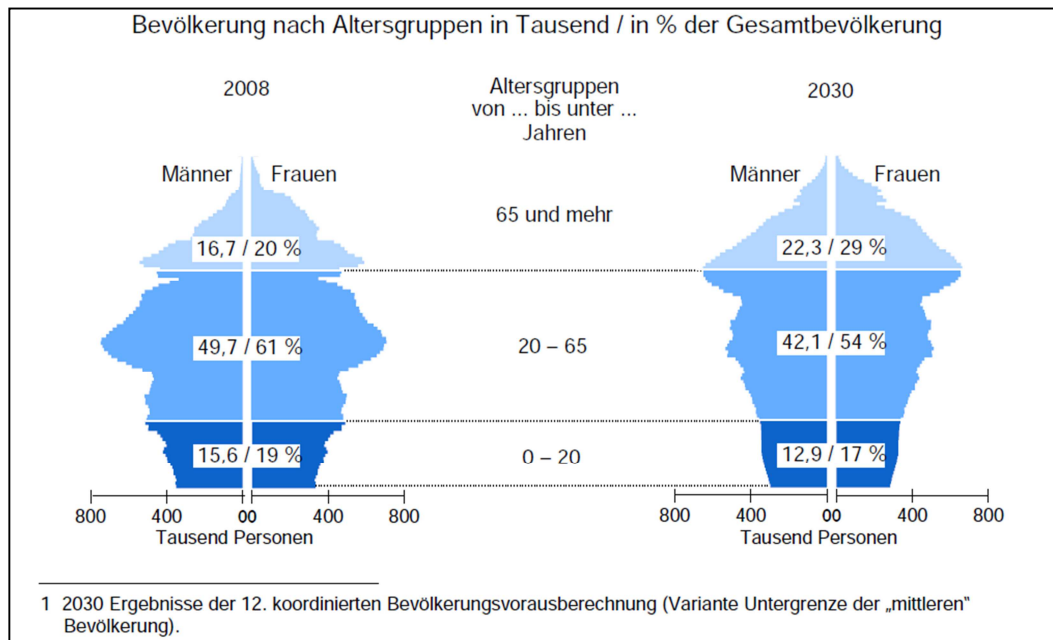


Abbildung 1: Altersaufbau der Bevölkerung in Deutschland ¹ (5)

2.2 Physiologisches Hirnaltern

Die Begrifflichkeiten rund um das „physiologische Hirnaltern“ und seine Abgrenzung zum „pathologischen Hirnaltern“ haben ihre Ursprünge in den 1960er-Jahren.

1958 führte Vojtech Adabert Kral den Begriff „benign senescent forgetfulness“ (BSF) ein. Eben diese Bezeichnung, wie auch der Begriff „normal senility“ von Bleuler oder auch von Kral geprägt „mild senescent memory decline“, bezogen sich auf leichte Veränderungen in der Gedächtnisleistung älterer Patienten. Im Laufe der folgenden Jahre entwickelten sich der Begriff und seine Bedeutung weiter und wurden ab den 1990er Jahren gleichbedeutend mit der Bezeichnung des „mild cognitive impairment“ (MCI) gebraucht (8).

Kral selbst unterschied 1962 bei der „Senescent Forgetfulness“, also der Vergesslichkeit im Alter, in zwei Formen. Eine Form war die erwähnte „benign senescent forgetfulness“. Diese „gutartige Form“ charakterisierte er als die Unfähigkeit des Abrufens relativ unwichtiger Fakten oder Teile eines Ereignisses, die aber gegebenenfalls zu einem anderen Zeitpunkt

reproduzierbar sind. Als eine zweite Form beschrieb er die „böartige Form“, die „malignant senescent forgetfulness“, womit er die Unfähigkeit beschrieb, sich an ganze Ereignisse in der jüngeren Vergangenheit zu erinnern, wobei es sich hier auch um durchaus wichtige Fakten handelte (9).

2.2.1 Morphologische und neurophysiologische Veränderungen

Der genaue Hergang des Alterns und die Veränderungen im Alterungsprozess sind in ihren Einzelheiten noch weitestgehend ungeklärt. Derzeit bestehen über 300 Alterstheorien, die sich unter anderem auf die Beschreibung von Veränderungen, beeinflussende Faktoren und genetische Programmierung beziehen (10).

Im allgemeinen Alterungsprozess des menschlichen Körpers spielt jedoch nicht zuletzt die Schädigung auf molekularer Ebene eine Rolle. Hierzu zählen der oxidative Stress und die mit ihm einhergehende Bildung von reaktiven Sauerstoffverbindungen, die im Endeffekt Makromoleküle schädigen. Damit verbunden ist zum einen die Entstehung von Lipidperoxiden, die zelluläre Membranen beeinflussen und somit gerade im Alter für die abnehmende Transportleistung und Erregbarkeit von Zellen mitverantwortlich sind. Zum anderen kommt es zu einer oxidativen Proteinmodifikation. Modifizierte Proteine müssen größtenteils weiter verstoffwechselt werden und führen somit zu einer Überlastung der Systeme des Proteinabbaus und einem erhöhten Anteil dieser Proteine in der Zelle, was Mitursache des zellulären Alterns ist. Ein weiterer Einfluss des oxidativen Stresses, aber auch von nicht-oxidativer Beeinflussung, ist die Schädigung von DNA, wobei etwa 50% der täglichen DNA-Schädigungen (insgesamt etwa 10^4) auf oxidativen Stress zurückzuführen sind. Trotz der Tatsache, dass die meisten Schäden durch Reparaturmechanismen beseitigt werden können, nimmt im Alter die Anzahl an somatischen Mutationen und somit auch die potentielle Beeinträchtigung der Zellfunktion zu (3).

Ebenso wie beim Alterungsprozess des menschlichen Körpers von der Beeinflussung von freien Sauerstoffradikalen ausgegangen wird, nimmt man an, dass auch das natürliche Altern des Gehirns mit einer erhöhten Zahl von freien Sauerstoffradikalen in Verbindung steht (11). Dorszewska beschreibt die durch freie Sauerstoffradikale entstehenden Schäden von DNA im Gehirn, wozu auch mitochondriale und nukleäre DNA-Schäden gehören. Durch die mitochondrialen DNA-Schäden scheint es zu einem Untergang von Mitochondrien zu

kommen, dadurch zu einer verminderten ATP-Produktion, die unter anderem zur Apoptose führt (11).

Im Allgemeinen vermutet man, dass es durch die Veränderungen des Metabolismus von Neuronen, zu einer verminderten Zahl von Neuronen in der Rinde des Groß- und Kleinhirns kommt, im Hippocampus, im Nucleus basalis, im Locus caeruleus und der Substantia nigra. In gleicher Weise geht man davon aus, dass diese metabolischen Veränderungen zu einer verminderten Zahl von Synapsen und einer gestörten synaptischen Plastizität im alternden Gehirn führen. Durch die Abnahme der Neurogenese wird angenommen, dass es zu einer verminderten Aufrechterhaltung der Gewebe-Integrität kommt und damit auch zu einer verminderten Funktionalität und Regenerierbarkeit. Die Verbesserung der äußeren Einflussfaktoren und der physikalischen Aktivität verstärken hingegen die Neurogenese im Hippocampus und induzieren die neuronale Plastizität (11).

Es konnte nachgewiesen werden, dass die Neuronen während des Alterungsprozesses einem morphologischen Wandel unterliegen. Hierzu gehören die Verminderung der komplexen Verästelung von Dendriten und die Abnahme der Dendritenlänge, wie auch die Abnahme der Dornfortsätze. Durch diese Abnahme wird vermutlich ein negativer Einfluss auf die Dichte von Synapsen ausgeübt und damit auf ihre Funktion. Es besteht eine enge Verbindung zwischen dendritischen Veränderungen und postsynaptischen Effekten von Neurotransmittern. Die Altersveränderungen der Neuronen betreffen unter anderem die Neurofilament-Proteine und weitere Veränderungen wichtiger Parameter des cholinergen, serotonergen, dopaminergen und glutaminergen Systems. Dies macht Neurone für eine gestörte Transmission anfällig (12).

Es wird die Vermutung geäußert, dass sich der Rückgang von Gedächtnisfunktionen im Alter aus einer Vielzahl von Veränderungen ergibt, wobei hierzu die neuronale Dysfunktion gehört, die gegebenenfalls auch auf Rezeptor-Veränderungen, Dendritenverlust, Dornfortsatz- und Myelin-Dystrophie und Veränderung in der Übertragung zwischen Synapsen zurückzuführen ist (12).

Betrachtet man das Hirnvolumen mit steigendem Alter, so konnte in einer longitudinalen Studie durch MRT-Messungen ein signifikanter Rückgang des Volumens der grauen und weißen Substanz festgestellt werden, gleichzeitig zeigte sich eine Zunahme des ventrikulären Volumens. Diese Abnahme des Volumens betraf alle betrachteten Regionen, wobei durchaus Abweichungen zwischen den Regionen zu erkennen waren: Die Frontal- und Parietalregion

zeigte eine stärkere Abnahme im Vergleich zur Temporalregion, Occipitalregion und lobären Regionen (13).

Auch in weiteren Studien wurde die altersabhängige Volumenminderung nachgewiesen. Neben den individuellen Unterschieden zeigte sich eine größere Abnahme im assoziativen Kortex, Striatum und Kleinhirn im Vergleich zum primär sensorischen Kortex. Obwohl die Ursache des Volumenrückgangs ungeklärt bleibt, vermutet man Einflüsse von kardiovaskulären Risikofaktoren (14).

Ebenso konnte eine Abnahme des Volumens in der weißen Substanz der parahippocampalen Region und dem Hippocampus bei gesunden, älteren Patienten festgestellt werden (15).

Vom neuropathologischen Standpunkt aus gesehen, bilden Neuronenverluste, der Untergang von Synapsen, senile Plaques und neurofibrilläre Bündel die Hauptpathologie in Patienten mit Alzheimer-Demenz. Diese Veränderungen lassen sich auch in normalen Altersprozessen des Gehirns nachweisen, jedoch in wesentlich geringerem Maße und in begrenzten Regionen (16-18).

2.2.2 Veränderungen der Hirnaktivität

Grundsätzlich geht man davon aus, dass das Gehirn eine dynamische Struktur besitzt und während des Lebens einem lebenslangen Selbst-Optimierungs-Prozess unterliegt. Das Gedächtnis und seine Reaktionsfähigkeit sind individuell verschieden und werden Schritt für Schritt den Anforderungen angepasst (19).

Im Vergleich der Hirnaktivität von jungen und alten Menschen konnte gezeigt werden, dass in den verschiedenen Altersgruppen je nach Aufgabe verschiedene Hirnregionen unterschiedliche Aktivität beziehungsweise eine Aktivitätsabnahme zeigten (20, 21).

Aufgrund der Annahme, dass sich die unterschiedlichen Regionen im Gehirn gegenseitig beeinflussen und sich diese Einflüsse während einer Aufgabe ändern, stellte Cabeza die Hypothese auf, dass altersabhängige Veränderungen während der Ausführung einer Aufgabe vorliegen. Er äußerte nach der Untermauerung der Hypothese die Vermutung, dass dies möglicherweise mit einer Neuorganisation des neuronalen Systems zusammenhängt (22).

2.2.3 Zelluläre Mechanismen im Alterungsprozess

Neben Radikalfängern und Antioxidanzien, die Teil des antioxidativen Schutzsystems der Zelle darstellen, gibt es sekundäre Schutzmechanismen, die die Alterungsgeschwindigkeit beeinflussen. Geschädigte Proteine werden von Lysosomen und Proteasomen in Form des Proteinabbaus beseitigt. Durch den steigenden Gehalt von geschädigten Proteinen in der Zelle während des Alterungsprozesses kommt es zur Bildung von Lipofuszin, dem Alterspigment. Die ebenfalls steigende Zahl von DNA-Schäden im Alter, wird zum Großteil von Reparaturmechanismen behoben. Gerade die mitochondriale DNA verfügt aber über wenige dieser Reparaturmechanismen und somit kommt es zur Zunahme von Mutationen und zur erhöhten Telomerenverkürzung, was den Alterungsprozess beschleunigt (3).

Der Organismus schränkt bei auftretenden Schäden und zellulärem Stress zelluläre Funktionen ein, um Mutationen und Fehlfunktionen der Zelle zu vermeiden. Hierzu gehört zum einen die Apoptose, also der programmierte Zelltod, zum anderen die Seneszenz. Seneszenz bedeutet, dass die Zelle noch lebensfähig ist, sie aber ihre Fähigkeit sich zu teilen, verloren hat. Diese Zellen werden auch als Zellen im „Winterschlaf“ bezeichnet (3).

Im Rahmen von Adaptationsprozessen greift der Organismus auf verschiedene systemische Regulationsvorgänge zurück, die durch Aktivierung von Schutzmechanismen unter anderem Einfluss auf Alterungsprozesse nehmen. Als an dieser systemischen Regulation mit Beeinflussung des Alterns beteiligte Stoffe werden Insulin, Sirtuine, Target of Rapamycin (TOR), Klotho, ein Korezeptor eines Wachstumsfaktors und das Protein P66shc beschrieben (3).

2.2.4 Genetische Einflüsse

Neben den beschriebenen molekularen, neuropathologischen und allgemein zellulären Einflüssen auf den physiologischen Alterungsprozess, lässt sich der Einfluss der genetischen Disposition nicht von der Hand weisen.

Zu den Genen mit Einflussnahme auf das Alter zählen das im Bereich der Alzheimer-Demenz oft beschriebene Gen Apoe4, aber auch Zytokine und Polymorphismen im Bereich des Signalweges von Insulin/IGF (3).

Man muss davon ausgehen, dass das Zusammenspiel von verschiedenen Genfaktoren und bestehenden Umweltfaktoren, ebenso wie die hieraus resultierende, oft zufällig entstandene Einflussnahme auf Alterungsprozesse, die Lebensspanne bestimmt (3).

2.2.5 Interventionen und präventive Maßnahmen

Zentraler Punkt im Leben vieler Menschen bildet heutzutage die Frage nach der Verlangsamung des Alterns. Einflussnahme auf die Geschwindigkeit nimmt der hohe sozioökonomische Status. Positiv wirken sich die meist damit einhergehende ausgewogene Ernährung und die gute medizinische, auch präventive medizinische Betreuung aus. Auf Grund der Theorie, dass der Alterungsprozess durch zelluläre Stressreaktionen und Schutzmechanismen beeinflusst wird, wird angenommen, dass eine Verbesserung der Lebensqualität das Altern positiv beeinflusst (3).

Die direkte Einflussnahme auf bestimmte Stoffe, wie etwa auf Sauerstoffradikale, geht häufig mit Nebenwirkungen einher, da die meisten auf das Alter Einfluss nehmenden Stoffe viele zusätzliche Funktionen ausüben (3).

Im Gegensatz hierzu zeigte sich jedoch bei verschiedenen niedrigen Organismen, dass eine kalorische Restriktion einen lebensverlängernden Einfluss hat. Des Weiteren wird an genetischer Beeinflussung geforscht. Hierzu gehört die Gen-Inaktivierung von Bereichen des Insulin-Signalweges.

In Studien am Menschen wurde weder die kalorische Restriktion, noch eine Einflussnahme auf Gene in Studien erforscht. Man geht jedoch davon aus, dass sich die Lebensspanne unter diesen Ansätzen nicht über das 120. Lebensjahr steigern ließe. Die oft angewandte „Anti-Aging“-Medizin ist umstritten, da die punktuelle Einflussnahme auf gewissen Hormone fragliche Effekte aufweist und möglicherweise eher durch eine gestörte Adaptation des Systems pathologische Vorgänge induziert (3).

2.3 Demenz

Von dem bereits beschriebenen „physiologischen“ Hirnaltern im Rahmen des Alterungsprozesses wird das „pathologische“ Hirnaltern abgegrenzt. Im Rahmen des „pathologischen“ Hirnalters spielt vor allem die Gruppe der neurodegenerativen Erkrankungen eine bedeutende Rolle. Die größte Gruppe der neurodegenerativen Erkrankungen bilden die Demenzen.

Im Jahre 1906 wurde von Alois Alzheimer erstmals eine Krankheit erwähnt, die später als „Alzheimer-Krankheit“ bezeichnet wurde (23).

Er beschrieb den Fall der 51-jährigen Auguste Deter, deren Krankheitsverlauf er von der ersten ärztlichen Untersuchung in der Frankfurter Nervenlinik 1901 bis zu ihrem Tode im Jahr 1906 verfolgte (24). Bis heute ist der Name der Patientin nicht vergessen und ihre Erkrankung, die Alzheimer-Demenz, gewinnt zunehmend an Bedeutung, was nicht zuletzt auf unsere alternde Bevölkerung zurückzuführen ist.

2.3.1 Syndromdefinition Demenz und Alzheimer-Demenz

Die Bezeichnung Demenz ist die Bezeichnung eines Syndroms, das Folge einer meist fortschreitenden und chronischen Erkrankung des Gehirns ist. Nach der ICD-10-Definition der WHO kommt es zu Beeinträchtigungen höherer kortikaler Funktionen, die wiederum zu Beeinträchtigungen von Alltagsaktivitäten führen. Vor allem die Beeinträchtigung von Gedächtnis, Denken, Orientierung, Sprache und Sprechen, Rechnen und Lernfähigkeit sowie des Urteilsvermögens spielen eine wichtige Rolle. Die kognitiven Beeinträchtigungen werden meist von Veränderungen des Sozialverhaltens, der Motivation und emotionaler Kontrolle begleitet. Alzheimer-Patienten weisen kein getrübtetes Bewusstsein auf. Die Symptome müssen über 6 Monate bestehen, um eine Diagnose stellen zu können. Demenzen liegen Krankheiten zugrunde, die primär oder sekundär das Gehirn oder die Neuronen betreffen (25, 26).

Die Demenz bei Alzheimer-Krankheit (F00.-*) wird nach der ICD-10-GM 2014 als eine primär degenerative zerebrale Krankheit definiert, deren Ätiologie unbekannt ist. Sie weist charakteristische neurochemische und neuropathologische Merkmale auf. Ihr Beginn ist meist schleichend und die Entwicklung verläuft über mehrere Jahre langsam, aber stetig (26).

2.3.2 Neurobiologie und pathophysiologischer Mechanismus der Alzheimer-Demenz

Die Amyloid-Hypothese bildet den Kernpunkt des angenommenen pathophysiologischen Mechanismus der Alzheimer-Demenz. Diese Hypothese findet nicht für alle Abläufe eine Erklärung, sie bildet jedoch seit ihren ersten Ansätzen vor etwa 20 Jahren Grundlage für neue Therapiestrategien. Da noch keine geschlossene Hypothese für alle pathologischen Merkmale gefunden werden konnte, wird die Amyloid-Hypothese immer wieder modifiziert und es wird an neuen Ansatzpunkten geforscht (27, 28).

Die ursprüngliche Amyloid-Hypothese geht von komplexen, pathologischen Kaskaden aus, die zu einer Neurodegeneration führen. Im Mittelpunkt stehen das β -Amyloid-Peptid, das aus seinem Amyloid-Vorläufer-Protein (APP) proteolytisch gespalten wird, und die Bildung von Neurofibrillen (6, 28).

Die eigentliche Bedeutung und Funktion des transmembranären Proteins APP ist weitestgehend unbekannt (29). Unter normalen Bedingungen konnten in in-vitro-Studien als Eigenschaften von APP verschiedene positive Effekte gezeigt werden. Hierzu gehören unter anderem die Stimulation der Neuriten-Aussprossung, Vermittlung und Potenzierung neurotropher Aktivität und eine gesteigerte Lebensfähigkeit von Neuronen (6). Für die Amyloid-Hypothese bedeutend ist, dass APP in Neuronen exprimiert und durch verschiedene Sekretasen in $A\beta_{40}/A\beta_{42}$ gespalten wird (27), siehe Abbildung 2.

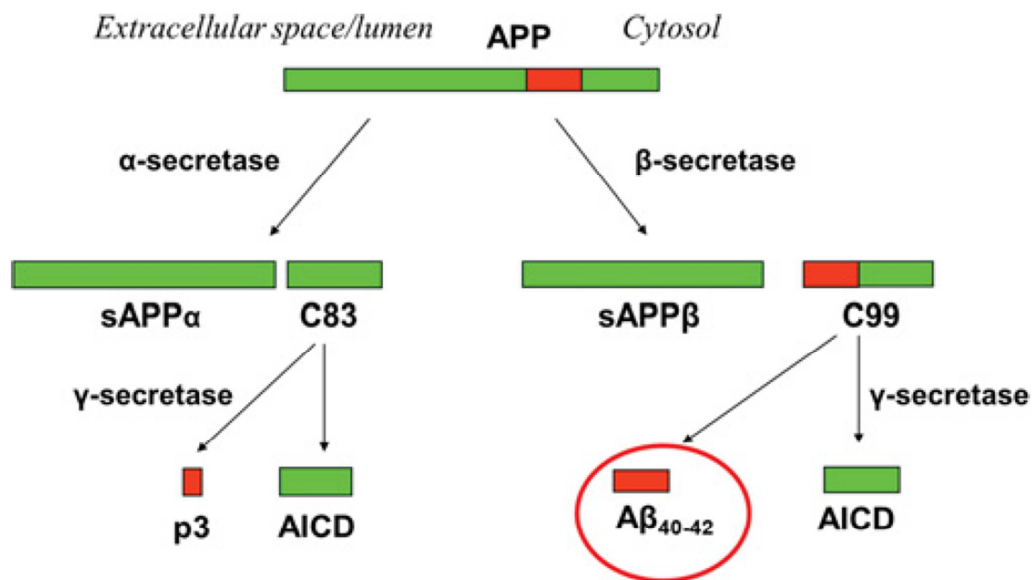


Abbildung 2: APP-Prozessierung (30)

Bei der APP-Prozessierung wird in der Amyloid-Hypothese in die nicht-amyloidogene und die pathologische, amyloidogene Prozessierung unterschieden. Beim nicht-amyloidogenen Weg spaltet die α -Sekretase APP. Es kommt zur Sezernierung der N-terminalen-Domäne des APPs. Das verbleibende C-terminale Fragment wird durch Proteasen abgebaut.

Beim pathogenen Weg wird APP durch die β -Sekretase gespalten. Übrig bleiben ein kürzeres N-terminales Stück und ein längeres, membrangebundenes C-terminales Restprotein. Diese Spaltung wird favorisiert vom Enzym BACE1 (beta-site APP cleaving enzyme 1) vorgenommen. Danach kommt es zu einer weiteren Spaltung durch eine γ -Sekretase und der A β -Peptid-Freisetzung. Diese Peptide haben meistens eine Länge von 40-42 Aminosäuren (29, 30), siehe Abbildung 2.

Alle diese Vorgänge beeinflussenden Mutationen, vor allem Genmutationen, die APP selbst oder die Sekretase-Funktionen beeinflussen, führen zu einer verstärkten Amyloid-Ablagerung, vermehrt von A β_{42} (6, 28). Als negative Eigenschaften von A β_{42} wird von einer schnelleren Aggregation und einer erhöhten Resistenz gegen proteolytischen Abbau ausgegangen (6). Auch in aktuellen Studien wird beschrieben, dass eine geringe Menge an A β_{42} die Synapsen-Plastizität und das Gedächtnis fördert, große Mengen hingegen, die Plastizität erniedrigen, ebenso wie die Gedächtnisleistung (30). Tatsächlich wurde auch in Studien nachgewiesen, dass die in Alzheimer-Patienten gefundenen β -Amyloid-Levels tatsächlich neurotoxisch sind (30).

Zu den bedeutendsten histopathologischen Merkmalen der Alzheimer-Demenz gehören intrazerebrale Ablagerungen von amyloiden Plaques, Neurofibrillenbündeln und neuronale Atrophie. Außerdem zählen zu den typischen pathologischen Befunden auch aktivierte Mikroglia, Nervenzell- und Synapsenverluste und die Amyloidangiopathie (27, 29).

Das bereits erwähnte Plaque bildende β -Amyloid entsteht – laut der Amyloid-Hypothese – also durch pathogene Spaltung des APPs durch β - und γ -Sekretase. Die daraus resultierenden amyloiden Plaques bestehen in ihrem zentralen Kern aus zerfallenen Neuriten und unlöslichem Amyloid. In dieser Zusammensetzung macht 90% hydrophobes Peptid aus, vor allem extrazellulär aggregiertes β -Amyloid, daneben liegen unter anderem Apolipoprotein E und Präsenilin vor.

Im Randbereich bestehen die Plaques aus Astrozyten, aktivierter Mikroglia und Makrophagen. Amyloid lagert sich jedoch auch perivaskulär als sogenannte Gefäßamyloidose ab, was in der Bildgebung in Form von Marklagerveränderungen, einer Leukoaraiose, sichtbar werden kann. In der Umgebung von amyloiden Plaques kommt es außerdem vermehrt zur Neurodegeneration (7, 29).

Ein weiteres histopathologisches Merkmal der Alzheimer-Demenz sind die Neurofibrillen. Neurofibrillen sind paarige, helikale Strukturen, sogenannte PHF (paired helical filaments), die im Besonderen aus hyperphosphoryliertem Tau bestehen.

Hyperphosphoryliertes Tau ist ein pathologisch verändertes mikrotubuläres Transporteiweiß. Physiologisch vorkommendes Tau-Protein wird in zentralen und peripheren neuronalen Axonen exprimiert. Es bindet über gegenseitige Bindungsstellen mit Mikrotubuli. Somit stabilisiert es axonale Mikrotubuli und unterstützt deren Aufbau. Mikrotubuli sind Bestandteile des neuronalen Zytoskeletts, das für die Form und Funktion von Neuronen von großer Bedeutung ist (6, 7, 29).

Durch das Gleichgewicht zwischen Tau-Proteinkinasen, die zur Phosphorylierung von Tau beitragen, und Proteinphosphatasen, die für die Dephosphorylierung von Tau zuständig sind, scheint im physiologischen Zustand die Funktion von Tau aufrecht erhalten zu werden. Dennoch nimmt im physiologischen Altersprozess die Phosphorylierung der Tau-Proteine ab. Aus dieser Balance-Theorie ergibt sich, dass es vermutlich durch ein Ungleichgewicht der Proteinkinasen und Proteinphosphatasen zur Hyperphosphorylierung von Tau kommt, die zu

einem Funktionsverlust der Tau-Proteine und damit zu einer Instabilität der Mikrotubuli führt (6). Dies führt sogar bis hin zum Zerfall axonaler Strukturen (23).

Wie es jedoch ganz genau zur Hyperphosphorylierung bei Patienten mit Alzheimer-Demenz kommt, ist noch weitestgehend unbekannt. Gleiches gilt für die genaue Kausalkette zwischen β -Amyloid, β -amyloiden Plaques, hyperphosphoryliertem Tau und Neurofibrillen, und im Endeffekt für die neuronale Funktion (7, 29).

In der modifizierten Amyloid-Hypothese geht man davon aus, dass die intrazelluläre Akkumulation von A β -Peptiden und die extrazelluläre Plaqueablagerung die entscheidenden Punkte bei Alzheimer-Demenzen darstellen. Den Plaques gehen erhöhte A β -Peptid-Spiegel voraus, diese akkumulieren vermehrt in A β 42. Dieses schlecht sezernierbare, toxische β -Amyloid beeinträchtigt vermutlich intrazelluläre Transportvorgänge, was zu den in der ursprünglichen Amyloid-Hypothese beschriebenen pathologischen Veränderungen führt (28). (Siehe Abbildung 3)

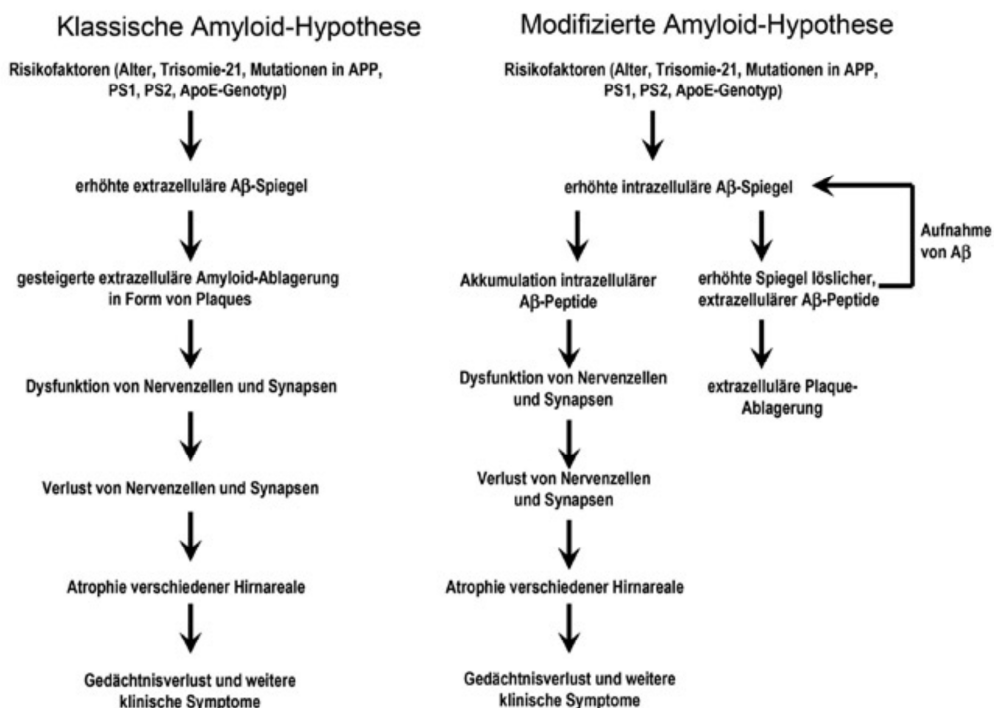


Abbildung 3: Schematische Gegenüberstellung der klassischen und modifizierten Amyloid-Hypothese (28)

Es gibt Überlegungen, die die Theorie stützen, dass oxidativer Stress der Hauptauslöser der Alzheimer-Krankheit ist. Hierbei nimmt man an, dass bei altersentsprechendem Neuronenverlust und Veränderungen in der Plastizität, die Möglichkeit besteht, dass jedes

Individuum mit ansteigendem Alter eine Alzheimer-Demenz (AD) entwickeln könnte. Dies hängt dann von der antioxidativen Reserve ab, der APP-Prozessierung und der neuronalen Anpassungsfähigkeit. In diesem Modell erklärt sich das angeblich pathologische Auftreten von phosphoryliertem Tau und A β -Peptiden als eine physiologische Rolle in der zellulären Anpassungsstrategie auf oxidativen Stress (31).

2.3.3 Diagnostik der Demenz

Grundlage der Diagnosestellung ist die syndromale und ätiologische Zuordnung der Demenz. In der Frühdiagnostik ist der entscheidende Punkt das Minimieren der Gefahr der Stellung einer falsch-positiven Diagnose. Diese beiden Punkte sind für die unterschiedliche Symptomatik, Prognose und therapeutischen Möglichkeiten von Demenzsyndromen und potenziellen Differenzialdiagnosen von zentraler Wichtigkeit.

Die Diagnose ergibt sich aus dem Gesamtbild von anamnestischen, klinischen, testpsychologischen, apparativen und biochemischen Befunden.

(Siehe Kapitel Material und Methodik)

Zur Diagnosestellung gehört jedoch nicht nur die Diagnostik selbst, sondern auch die Aufklärung der Erkrankten und Angehörigen über die Erkrankung. Zusammen mit der Aufklärung stellt die Frage nach der Einwilligungsfähigkeit die Grundlage für Therapie und Betreuung dar (32).

2.3.4 Therapiemöglichkeiten und die Problematik einer kausalen Therapie

Bis heute ist die Ursache der Alzheimer-Demenz nicht bekannt (33).

Es wird von einer multifaktoriellen Genese mit genetischer Komponente ausgegangen (33). Hieraus ergibt sich jedoch als bedeutendstes Problem, dass man über keine kausale Therapie zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit verfügt.

Alle therapeutischen Ansätze stellen lediglich eine symptomatische Therapie dar, die sich als Ziel setzen, den Verlauf der Erkrankung zu verzögern und somit die Lebensqualität der Patienten und ihrer Angehörigen zu verbessern (23, 34). Die symptomatische Therapie der Alzheimer Demenz ist nicht Gegenstand dieser Doktorarbeit, daher wird diesbezüglich auf die einschlägige Fachliteratur verwiesen.

Aus den Therapiemöglichkeiten ergibt sich keine Beeinflussung der zu Grunde liegenden pathophysiologischen Progression der demenziellen Erkrankung (35). In der Forschung wird jedoch derzeit an verschiedenen Ansätzen von kausalen Therapien gearbeitet:

Einen Ansatz zur kausalen Therapie stellen die γ -Sekretase-Inhibitoren dar. Dieser Ansatz basiert auf der β -Amyloid-Hypothese, nach der die γ -Sekretase Schlüsselenzym zur Herstellung von β -Amyloiden ist. An Tiermodellen konnte nach oraler Gabe von γ -Sekretase-Inhibitoren eine erniedrigte Konzentration von β -Amyloid im Gehirn nachgewiesen werden, wobei auch mögliche abnormale Veränderungen im Gastrointestinaltrakt, Thymus und Milz von Nagetieren auf die γ -Sekretase-Inhibitoren zurückzuführen waren (36).

2008 wurde eine klinische Doppelblind-Studie mit Semagacestat (LY450139) begonnen, dem vielversprechendsten γ -Sekretase-Inhibitor. Die Studie wurde jedoch 2010 abgebrochen, weil negative kognitive und funktionelle Effekte der Semagacestat-Probanden gegenüber der Placebo-Gruppe auffielen. Eine weitere Studie mit R-Flurbiprofen, einem vermeintlichen γ -Sekretase-Modulator, fiel ebenfalls negativ aus (37).

Einen weiteren möglichen Ansatzpunkt in der kausalen Therapie sind die Beta-sheet-breaker. Es gibt Hinweise darauf, dass der Schlüssel zu den pathologischen Veränderungen bei der Alzheimer-Demenz, die Umwandlung von normalen, löslichen β -Amyloid-Proteinen zu β -Faltblatt-reichen, oligomeren Strukturen darstellt, die ihrerseits neurotoxisch wirken und die Fähigkeit besitzen, unlösliche β -Amyloid-Ablagerungen zu formen, die im Gehirn akkumulieren. Ziel der Beta-sheet-breaker ist es, die Amyloid-Peptide zu blockieren oder sogar deren Umwandlung zu verhindern (38).

Eine Studie zeigte an zwei verschiedenen transgenen Tier-Modellen mit Alzheimer-Demenz, dass Beta-sheet-breaker-Peptide eine Reduktion der Amyloid-Ablagerungen und des zerebralen Schadens hervorrufen (39).

Als weitere kausale Behandlungsmöglichkeit der Alzheimer-Demenz kam die Idee der Immuntherapie auf.

Ansätze sind verschiedene Arten von A β -Peptid-Immuntherapien bei Alzheimer-Erkrankungen: direkte Immunisierung mit synthetisch intaktem A β 42, aktive Immunisierung

durch Anwendung von A β -Peptid-Fragmenten, an Carrier-Proteine gebunden und passive Anwendungen mit monoklonalen Antikörpern, die sich gegen A β -Peptide richten. In Tier-Versuchen zeigte sich, dass ein Schutz oder sogar ein Rückgang von pathologischen Veränderungen in der Alzheimer-Demenz erzielt werden kann (40).

Die Umsetzung in klinischen Studien stößt jedoch immer wieder an ihre Grenzen. 2002 musste eine große Phase-II-Impfstudie mit synthetisierten β -Amyloiden abgebrochen werden, weil in 18 der 298 mit AN1792-behandelten Patienten eine Meningoenzephalitis auftrat (41).

In einer Phase-II-Studie mit Bapineuzumab, einem monoklonalen Antikörper, konnte kein signifikant besseres Outcome der behandelten Patienten gezeigt werden. Außerdem traten in 12 der 124 Probanden reversible, vasogene Ödeme auf (42).

In neuen Studien werden alternative Pharmaka getestet, wie auch Solanezumab, ein monoklonaler Antikörper gegen A β 13-28. Außerdem wird weiter an den Möglichkeiten der Immunisierung geforscht, da es solide Hinweise in Tier-Modellen gibt, dass eine aktive A β -Immuntherapie tatsächlich krankheitsverändertes Potential aufweist (40).

Neben den bereits erwähnten Möglichkeiten, wurden Studien veröffentlicht, die darauf hindeuten, dass bestimmte Statine möglicherweise das Risiko an Alzheimer zu erkranken vermindern. Es zeigte sich in Zell- und Tier-Versuchen, dass Statine die Bildung von Amyloid-Peptiden aus Amyloid-Vorläufer-Proteinen vermindern. Der Statin-abhängige Abbau von extrazellulärem A β wird großteils von einem Insulin-abbauenden Enzym (insulin degrading enzyme, IDE) über einen neuartigen Pathway ausgeübt. Es konnte nachgewiesen werden, dass unter Lovastatin-Gabe das Insulin-abbauende Enzym anstieg, A β -Proteine jedoch abnahmen. Die Modulation dieses Pathways kann möglicherweise neue Strategien zum Abbau von A β -Proteinen eröffnen (43).

Das Grundproblem bei all den kausalen Therapieansätzen, ist jedoch nicht nur die fehlende Kenntnis über die Ursache der Alzheimer-Demenz, sondern vor allem auch die Tatsache, dass sich die Erkrankung vermutlich schon Jahre vor einer klinischen Manifestation entwickelt (7). Hieraus ergibt sich dann die Frage, ob bei klinischer Manifestation die Neurodegeneration schon so weit vorangeschritten ist, dass selbst eine kausale Therapie nicht mehr greifen würde.

2.4 Lokale Auffälligkeiten in der Bildgebung bei neurodegenerativen Erkrankungen

Neben dem Alterungsprozess und der Alzheimer-Demenz sind neurodegenerative Erkrankungen in unserer Studie von Bedeutung. Dazu gehört die Parkinson-Erkrankung und innerhalb der Großgruppe der Demenzen auch die frontotemporale und vaskuläre Demenz. All diese Erkrankungen gehen mit speziellen Veränderungen einerseits im Gedächtnis und andererseits im Hirnparenchym einher. Neben den allgemeinen Veränderungen innerhalb des Hirnparenchyms, die sich in der Bildgebung zeigen, werden in dieser Dissertation im Besonderen die weiße Substanz des Marklagers, der Temporallappen, der Hippocampus und das Kleinhirn in den Mittelpunkt gerückt.

Die Alzheimer-Demenz wurde bereits thematisiert und stellt eine entscheidende Gruppe in unserer Studie dar.

Neuronenabnahme und neuronaler Verlust sind pathologische Veränderungen, die bei Alzheimer-Demenzen auftreten. Am ausgeprägtesten sind diese Veränderungen im temporoparietalen Neokortex und dem limbischen System erkennbar (44).

Neben den Hinweisen auf spezifische Demenzursachen wie Infarkte und vaskuläre Veränderungen kann man in der Bildgebung bei Demenzen Veränderungen im mesialen Temporallappen erkennen. Für Alzheimer-Demenzen typisch sind ausgeprägte Marklagerveränderungen, die Hippocampus-Atrophie und Temporalhornaufweitungen (7).

Besonders im Frühstadium der Alzheimer-Demenz weisen die Veränderungen in der strukturellen, bildgebenden Diagnostik klare Parallelen zu den klinisch auftretenden Störungen auf. Es zeigen sich Atrophien im Temporallappen, Hippocampus und Gyrus hippocampalis sowie Aufweitungen des Temporalhorns. Daneben wurden auch Substanzminderungen im Zingulum, dem basalen Vorderhirn, im orbitofrontalen Kortex, in Teilen des Thalamus und der Mammillar-Körperchen beschrieben (45).

Die Veränderungen in der Bildgebung können in den verschiedenen Subtypen von Demenzen variieren. Daneben gilt zu beachten, dass auch im physiologischen Alterungsprozess Hirnatrophien, Leukoaraiose, eine leichte zerebrale Hypo- oder Hyperperfusion und ein vermehrter Nachweis von Eisen und Kalk im Hirngewebe auftreten können (46).

Wie auch bei der Alzheimer Demenz tritt bei der frontotemporalen Demenz eine kortikale Atrophie auf (46). Hinzu kommen besonders Atrophien im Frontallappen und vorderen

Temporallappen. Im Unterschied zur Alzheimer-Demenz sind die Gyri der parieto-occipitalen Regionen unverändert (45).

Bei den vaskulären Demenzen steht neben den typischen Veränderungen durch die vaskuläre Komponente wie Mikroangiopathien mit diffusen, ausgedehnten Marklagerveränderungen und Makroangiopathien mit isolierten oder multiplen Infarkten (46) die Hippocampusatrophie im Vordergrund (45).

Bei Demenzen im Zusammenhang mit der Parkinson-Erkrankung kommt es vor allem zu kortikobasalen und frontotemporalen Atrophien (46). Darüber hinaus kann es bei Multisystematrophien zu einem sehr variablen Bild von Degenerationen kommen. Dazu gehören diffuse infra- und supratentorielle Atrophien, striatale Degeneration, Atrophien des Mesencephalons und olivo-ponto-cerebelläre Degenerationen (45).

Der Hippocampus, als wichtige Struktur in dieser Arbeit, wird dem limbischen System, beziehungsweise dem Gedächtnissystem, zugeordnet. Kern- und Fasersysteme verbinden die Hirnstrukturen, die dem limbischen System zugehörig sind, in Form von neuronalen Schaltkreisen. Neben dem Hippocampus und dem entorhinalen Kortex als Teile des medialen Temporallappens ist ein weiterer Bestandteil auch das mediale Diencephalon mit dem medialen Thalamus. Dem limbischen System, und damit auch dem Hippocampus, wird im Zusammenhang mit der Gedächtnisleistung die Funktion der episodischen Neugedächtnisbildung zugerechnet. Der Hippocampus bildet den Konvergenzpunkt für viele Informationen und ist gleichzeitig mit verschiedenen Assoziationskortexen vernetzt. Wie die Hebb-Regel besagt, kommt es durch wiederholte synchrone Aktivierung nach und nach zu einer Verfestigung und langfristigen Implementierung der Informationen. Dies wird durch ständige kortikohippokampale Rückkopplung unterstützt. Im Hippocampus befinden sich demnach schnell auf- und abbaubare Verbindungen, die eine ideale Anpassung des Gehirns an äußere Einflüsse darstellen. Gleichzeitig sind diese Informationen aber auch sehr labil und werden erst nach einer langen Konsolidierungsphase, die zum Teil Jahrzehnte dauert, langfristig gespeichert (47).

Jüngst erworbene Informationen sind noch nicht gefestigt und damit hippocampusabhängig. Dementsprechend bilden Schädigungen des Hippocampus kein Problem für Informationen des Langzeitgedächtnisses, sondern lediglich im Bereich der episodischen Neubildung des Gedächtnisses (47).

Es wird davon ausgegangen, dass bei Alzheimer-Patienten Atrophien in der linkshemisphärischen Hippocampusformation mit verzögertem Abruf von Informationen

assoziiert sind, rechtshemisphärische Atrophien hingegen eher mit non-verbalen Gedächtnisparametern (45).

Der Temporallappen, als wichtige in der Bildgebung unserer Dissertation betrachtete Region, ist unter anderen in Form des Hippocampus am limbischen System, also am Gedächtnis, beteiligt, aber hat auch Funktionen im Bereich von Sprache, Geruch, Gehör und Sehen (48).

Reine Störungen im Altgedächtnis in Form von retrograden Amnesien treten vor allem bei kombinierten Schädigungen des inferolateralen frontalen Kortex und des anterolateralen temporalen Pols auf. Diese beiden Bereiche sind durch Fasern des ventralen Astes des Fasciculus uncinatus miteinander verbunden. Im Abruf von Informationen und in Ebenen des Altgedächtnisses tritt eine Hemisphärenspezialisierung auf. Linkshemisphärische Schädigungen des Frontal- und Temporallappens weisen Wissensdefizite und Defizite im semantischen Altgedächtnis auf. Rechtshemisphärische Schädigungen sind mit Defiziten im episodischen Altgedächtnis assoziiert (47).

In den meisten Studien und Lehrbüchern wird das Kleinhirn, eine der in unserer Studie wichtigen Struktur, im Zusammenhang mit Alzheimer-Demenzen nicht erwähnt. Es gibt jedoch einige wenige Studien, die sich speziell in diesem Zusammenhang mit zerebellären Veränderungen beschäftigt haben.

Eine Studie aus dem Jahr 2001 hat Alzheimer-Patienten mit gesunden Probanden der gleichen Altersgruppe verglichen. Es wurde die Dichte der Purkinje-Zellen im Vermis, den Hemisphären des Kleinhirns und des Nucleus olivaris inferior gemessen. Es konnte gezeigt werden, dass die Anzahl der Purkinje-Zellen im Vermis bei Alzheimer-Patienten im Vergleich zu Gesunden signifikant niedriger ist. In der Olive zeigten sich ebenfalls, wenn auch nicht-signifikant, weniger Purkinje-Zellen. Im Allgemeinen konnte in den strukturellen Veränderungen im Kleinhirn von Alzheimer-Patienten Neuronenverlust, Atrophie und Gliose gezeigt werden, wobei diese vermehrt im Vermis lagen. Bei Alzheimer-Patienten konnte nicht nur eine strukturelle Alterung im Telencephalon, sondern auch im Cerebellum nachgewiesen werden, die sich in Form von regional bedingten Neuronenverlusten und Gliose zeigte (44).

In einer immunohistochemischen Studie aus dem Jahr 1995 wurde die Verteilung von β -Amyloid-assoziierten Proteinen in AD untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass die Verteilung und Expression von β -assoziierten Proteinen in verschiedenen Hirnregionen variiert. So tritt im cerebellären Kortex im Vergleich zum cerebralen Neokortex vor allem der diffuse Typ der Amyloid-Plaques auf. Die Zusammensetzung der verschiedenen Typen von

Plaques variieren, sodass bestimmte Proteine, wie beispielsweise HSPG und ICAM-1, in diesen diffusen Plaques des Kleinhirns bei Alzheimer-Patienten nicht nachgewiesen werden konnten. Über die unterschiedliche Plaquemorphologie im Kleinhirn und Großhirn wird vermutet, dass abgesehen von A β -Peptiden, auch A β -assoziierte Proteine notwendig sind, um sowohl die Amyloid-Plaques-Formation, also auch die neurofibrillären Veränderungen zu induzieren. Als potenzielle Gründe der Unterschiede wurde über spezifische Faktoren der einzelnen Hirnregionen, wie auch den klinischen Status der Patienten spekuliert (49).

In neueren Studien wurde im Vergleich von Alzheimer-Patienten mit Patienten mit subcorticaler vaskulärer Demenz ein, bei vaskulären Demenzpatienten statistisch niedrigeres Volumen des Kleinhirns festgestellt (50).

2009 wurde in einer Studie gezeigt, dass das Volumen des Kleinhirns bei Patienten mit Alzheimer-Demenz im Vergleich zu gesunden Probanden signifikant kleiner ist (51).

Bei einem Vergleich von Alzheimer-Patienten, Patienten mit Down-Syndrom und Nicht-Demenzpatienten konnte im Hinblick auf cerebelläre Pathologien nachgewiesen werden, dass es bei Demenzpatienten zu einer großen Anzahl von Amyloid-Ablagerungen im cerebellären Kortex kam (52).

2.5 Die Bedeutung der pH-Wert-Bestimmung im Gehirn

In Studien zur Bildgebung konnte belegt werden, dass es bei verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen in verschiedenen Hirnregionen zu einem Volumenrückgang und somit zu einer strukturellen Veränderung des Gehirns kommt. Ebenso gehen diese Erkrankungen mit Veränderungen der Hirnaktivität und Einbußen der Gedächtnisleistung einher (Kapitel 2.4). Die Literatur belegt auch, dass es beim physiologischen Hirnaltern zu einem gewissen Maß an Volumenminderung und Metabolismusveränderungen kommt (11, 13). Aus diesen Grundlagen ergibt sich die Frage, welche weiteren Veränderungen im Gehirn sowohl beim physiologischen als auch beim pathologischen Hirnaltern auftreten.

Eine neuere Methode im Rahmen der Magnetresonanztomographie, die nicht nur eine reine Bildgebung erzeugt, ist die Messung des pH-Wertes im Gehirn. In einigen Studien wurde zur pH-Wert-Bestimmung im Gehirn bereits die Methode der ³¹P-Spektroskopie und der ¹H-Spektroskopie verwendet (53-55).

Der pH-Wert ist der negative dekadische Logarithmus der Wasserstoffionen-Aktivität. Er gibt an, ob eine Lösung sauer oder basisch ist. Aus der Messung des pH-Wertes im Gehirn ergibt sich nun die Frage, ob es im Alterungsprozess und bei verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen zu einer Veränderung des Milieus in bestimmten Hirnregionen und somit zu einer Veränderung des pH-Wertes kommt.

In der Literatur gibt es bereits Arbeiten, die einen Hinweis auf Veränderungen des pH-Wertes im Alter geben (55-57), ebenso wurde bei neuronaler Aktivitätszunahme ein pH-Wert-Anstieg verzeichnet (58-60). In einer aktuellen Studie von 2013 wurde die pH-Wert-Abnahme mit einem verminderten Metabolismus im Gehirn assoziiert (61).

Der hier beschriebene verminderte Metabolismus ist einer der interessanten Punkte beim Hirnaltern, die einen möglichen Verbindungspunkt zu Milieu-Änderungen und damit zu veränderten pH-Werten ausmachen könnten. Zusammenfassend beschreiben Studien zu diesem Thema für das zunehmende Alter, das eine pH-Wert-Abnahme aufzeigt, das Einhergehen mit einer Abnahme des Metabolismus (3).

Wie in den vorherigen Kapiteln beschrieben, weisen sowohl der Alterungsprozess, als auch demenzielle Erkrankungen diese Metabolismusveränderung und neuronale Veränderungen auf. In einigen Studien gibt es Ansätze, dass im Zusammenhang mit dem ATP-Verbrauch eine Veränderung des pH-Wertes eintritt (59). Da es im Alter zu einem Untergang von Mitochondrien kommt, die zur verminderten ATP-Produktion führen, gibt es durchaus Hinweise, die eine weitere Forschung durch pH-Wert-Bestimmung im Bereich des physiologischen und pathologischen Hirnalters interessant machen.

Interessant im Bereich des pathologischen Hirnalters, wie der Alzheimer-Demenz, ist die Milieu-Veränderung in so fern, dass im Zentrum der Amyloid-Hypothese das A β -Amyloid-Peptid und die Plaque-Bildung steht. Eine vermehrte Ablagerungen von Plaques, das Vorhandensein von schlecht sezernierbarem, toxischem β -Amyloid und die vermutlich dadurch verursachten veränderten Transportvorgänge, legen eine Veränderung des Milieus und möglicherweise des pH-Wertes durchaus nahe.

2.6 Die MR-spektroskopische pH-Wert-Bestimmung

Voraussetzung der nicht invasiven in-vivo pH-Wert-Bestimmung im Gehirn ist der Magnetresonanztomograph (MRT), der sowohl die Magnetresonanz(MR)-Bildgebung, als auch die Durchführung der Magnetresonanz(MR)-Spektroskopie ermöglicht. Grundlage der Methode zur Bestimmung des pH-Wertes mit Hilfe der H1-MR-Spektroskopie bildet eine Studie aus dem Jahr 2000 von Vermathen (53). Im Folgenden werden wichtige Aspekte zur MR-spektroskopischen pH-Wert-Bestimmung erläutert.

2.6.1 Physikalische Grundlagen der MR-Tomographie und -Spektroskopie

Die MR-Bildgebung und die MR-Spektroskopie basieren auf dem physikalischen Prinzip der Kernspinresonanz (62).

In der Medizin ist vor allem die Protonen-Magnetresonanztomographie von vorrangigem Interesse. Grundlage der so genannten H1-Magnetresonanztomographie ist das einprotonige Wasserstoffatom. Als eines der häufigsten im menschlichen Körper vorkommenden Atome ermöglicht Wasserstoff mit Hilfe der Kernspintomographie eine räumlich hochauflösende Bildgebung von menschlichem Gewebe (62, 63).

Atomkerne vieler Isotope besitzen einen Eigendrehimpuls, der auch als Kernspin bezeichnet wird. Kernspins besitzen ein magnetisches Dipolmoment. Das bedeutet, dass in der Umgebung des rotierenden Kerns ein Magnetfeld ausgebildet wird, das einen Dipol-Charakter aufweist und mit der Symmetrieachse entlang der Drehachse liegt (63).

Diese magnetischen Dipole führen in dem angelegten äußeren Magnetfeld eine Kreiselbewegung (Präzession) um die Achse der Feldrichtung aus, deren Frequenz 63 MHz (1,5 Tesla) bzw. 126 MHz (3 Tesla) beträgt (63).

Das Dipolmoment eines einzelnen Atomkerns ist sehr schwach. Die Dipolmomente vieler Kerne gemeinsam können jedoch mit äußeren Magnetfeldern in Wechselwirkung treten. Der Magnetresonanztomograph erzeugt ein sehr starkes, räumlich und zeitlich möglichst gleichmäßiges statisches Magnetfeld mit einer definierten Feldstärke, in dem sich die magnetischen Dipolmomente ausrichten. Das Resultat ist eine makroskopisch messbare sogenannte Magnetisierung des Gewebes. Zusätzlich zur entstandenen Grundmagnetisierung

sendet der Kernspintomograph einen Hochfrequenz-Impuls aus, der ein Hochfrequenz-Magnetfeld senkrecht zum statischen Magnetfeld erzeugt (63).

Diese Hochfrequenz-Einstrahlung bewirkt eine Veränderung der Kernspin-Ausrichtung und somit eine räumliche Umorientierung der Dipolrichtung, wenn die Frequenz des eingestrahlten Impulses genau gleich der Präzessions-Frequenz des Spins ist (magnetische Resonanz).

Die Magnetisierung hat jedoch das Bestreben, nach der, durch den verwendeten Impuls bedingten, Veränderung wieder in den Gleichgewichtszustand zurückzukehren. Dieses Bestreben wird als Relaxation bezeichnet. Sie setzt ein, sobald der gesendete Hochfrequenz-Impuls endet. In Längs- (T1) - und Querrichtung (T2) laufen diese Relaxationsvorgänge unterschiedlich schnell ab, was vom betreffenden Gewebe abhängig ist und somit in der MR-Bildgebung als kontrastgebende Eigenschaft der unterschiedlichen Gewebe in der Darstellung eingesetzt wird (63).

Im Gegensatz zur Magnetresonanz-Bildgebung wird bei der Magnetresonanz-Spektroskopie, ein Intensitätsspektrum von Frequenzsignalen erzeugt, das sich aus der biochemischen Zusammensetzung des ausgewählten Volumens ergibt (62). Die Protonen-Spektroskopie hat zudem den Vorteil, dass sie ohne Umlagerung des Patienten an eine konventionelle MR-Bildgebung angeschlossen werden kann. Die weitere Durchführung der MR-Spektroskopie wird im Kapitel Material und Methodik 3.4 beschrieben.

2.6.2 Messung des pH-Wertes im Gehirn

Die Messung des pH-Wertes mit Hilfe der Magnetresonanztomographie ist eine nicht-invasive Methode zur Bestimmung des Gewebe-pH-Wertes in verschiedenen Bereichen des Gehirns.

Das Prinzip basiert auf dem Detektieren einer exogenen Base oder Säure, die eine resonante Frequenz hat. Diese bezeichnet man als chemical shift (64). Diese chemische Verschiebung beschreibt den relativen Abstand einer Resonanzlinie der Probe von einem willkürlich gewählten Standard mit einem chemical shift von 0. Die Positionen der chemischen Verschiebung werden in ppm angegeben. Die chemische Verschiebung basiert auf der magnetischen Suszeptibilität der Elektronen, die den jeweiligen Atomkern umgeben. Diese führt zu einer teilweisen Abschirmung des externen Magnetfeldes durch die Elektronen. Ist

das Atom Teil eines Moleküls, so wird die Elektronendichte und damit die Abschirmwirkung durch die Nachbaratome beeinflusst (62, 65, 66).

Die Abschirmkonstante ist also von den Elektronen, die den Kern umgeben, abhängig.

Verschiedene Protonen einer Probe kommen bei unterschiedlichen Frequenzen zur Resonanz. Ausgedrückt wird dies in der chemischen Verschiebung δ , d.h. ob nun ein Kern tieffeld- (hohe δ , starke Entschirmung) oder hochfeldverschoben (niedrige δ , schwache Entschirmung) ist, gemessen gegen eine Referenzsubstanz. Durch die spezifische chemische Verschiebung lassen sich daher in einem Spektrum einzelne Substituenten oder funktionelle Gruppen identifizieren (65-67).

Grundlage der für unsere Arbeit bedeutenden Studie von Vermathen ist, dass verschiedene Resonanzen, die gegenüber Wasser tieffeldverschoben sind, eine pH-abhängige chemische Verschiebung im physiologischen Bereich zeigen. Potenziell interessant für die in vivo pH-Messung sind insbesondere die Metabolite, die einen aromatischen Imidazolring besitzen, dessen zwei Protonen C2 und C4 eine pH-abhängige chemische Verschiebung zeigen, passend zu der Protonierung und Deprotonierung der Amino-Gruppe (53). Es wurde die unmissverständliche Zuordnung der C2, wie auch der C4 Protonenresonanz als Zugehörigkeit zu Histidinresten gezeigt (68).

Die H1-MR-Spektroskopie ist innerhalb relativ kurzer Zeit durchführbar. Es kann die gleiche Hardware verwendet werden, die auch bei der MR-Bildgebung genutzt wird und somit kann die Spektroskopie-Messung im Anschluss an eine Kernspinuntersuchung erfolgen. Die Histidin-Pegel sind leicht erfassbar, jedoch akkumuliert Histidin mit einer Stunde Inkubationszeit in der Zelle (64).

Die Erkenntnisse aus Studien an Ratten, die die Histidin-Aufnahme über die Blut-Hirn-Schranke belegen (69), ebenso wie der an Kaninchen nachgewiesene Anstieg von Histidin im Gehirn nach intravenöser Histidin-Gabe, der einer Sättigung unterlag (70), waren Grundlage der in vivo pH-Messung am Menschen basierend auf oraler Histidin-Gabe. Die Histidin-Gabe ist notwendig, da die Histidin-Konzentration im Gehirn im Allgemeinen zu niedrig ist, um zuverlässige Messungen zu erzielen.

Vermathen veröffentlichte im Jahr 2000 seine Studie zur in-vivo-pH-Messung mit oraler Histidin-Gabe, die die bereits genannten Grundlagen aufgreift und wichtige Voraussetzung für unsere Studie schafft:

Bei einer oralen Histidin-Gabe von 400 mg/kg Körpergewicht, einer Spektroskopie-Messung 400 Minuten nach Histidin-Gabe und einer Echozeit (TE) von 25 ms, wurden zwei klar angestiegene Peaks bei 7,8 und 7,1 ppm gezeigt. Diese Peaks entsprachen exakt den Resonanz-Positionen der chemischen Verschiebung von Histidin Im_C2 und Im_C4. Dies belegte einerseits die genau bestimmbaren Positionen durch Histidin und andererseits den messbaren Anstieg von Histidin im Gehirn nach oraler Histidin-Gabe (53).

Wegen der relativ kurzen Quermagnetisierung (T₂), wurden die meisten Messungen mit der kleinstmöglichen Echozeit (TE) gemessen. Kurven legten dar, dass eine kleine TE eine höhere Signalintensität aufweist (53). Dynamische Messungen zeigten klar erhöhte Peaks 4.5 bis 7 Stunden nach oraler Histidin-Gabe, die sogar nach 10 Stunden noch eine Erhöhung zeigten. Zeitkurven belegten, dass es zu einem raschen Anstieg innerhalb von 4 Stunden bis auf etwa 0.7 mM Histidin kommt, danach bleibt die Kurve etwa 3 Stunden stabil und sinkt dann nur langsam ab. Wobei es in einigen Fällen sogar zu einem Anstieg bis auf 0,8 mM gekommen ist. (siehe Abbildung 6)

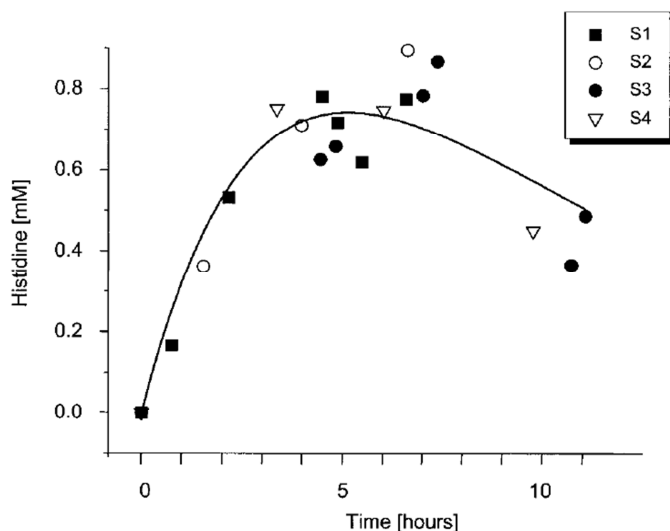


Abbildung 4: Zeitverlauf der Histidinkonzentration nach oraler Histidingabe von 400 mg/kg KG (53)

Die verschiedenen Mengen von oraler Histidin-Gabe von 200, 300 und 400 mg/kg Körpergewicht zeigten einen linearen Zusammenhang zwischen oral gegebener Histidinmenge und Konzentration im Gehirn. Wobei somit die höchste Konzentration bei höchster Histidin-Gabe erzielt wurde, also 400 mg/kg Körpergewicht (53).

Die pH-Abhängigkeit von der Histidin-Resonanz Im_C2 bei physiologischem pH-Wert ist stärker als die Resonanz Im_C4, somit ist diese sensitiver bei Veränderungen des pH-Wertes. Vor allem die Differenz der zwei Histidin-Resonanzen wird zur pH-Messung verwendet. Mit Hilfe der Henderson-Hasselbalch-Gleichung kann der pH-Wert bestimmt werden (53).

Es wurden weitere Gleichungen an Hand von Histidin-Titrationskurven erstellt.

Diese Gleichungen können zum Ermitteln der zu erwartenden Unterschiede in der chemischen Verschiebung bei pH-Veränderungen innerhalb des physiologischen Bereiches genutzt werden.

In gesunden Probanden wurde im Gehirn ein pH-Wert von $6,96 \pm 0,05$ bestimmt (53).

Wenn man den chemical-shift-Unterschied zwischen dem Imidazol-Ring C2-H und C4-H bestimmt, ist es somit möglich, den intrazellulären pH-Wert unabhängig vom standardisierten chemical shift zu errechnen (53).

Bei der pH-Messung mit Histidin muss jedoch auch bedacht werden, dass wegen der Umwandlung von Histidin zu Histamin bei Histidin-Gabe von Histamin ausgelöste Nebenwirkungen möglich sind. Eine Studie bei der 200 Probanden sowohl oral als auch intravenös langsam Histidin verabreicht wurde hat keine solchen Nebenwirkungen gezeigt. Es konnten weder subjektive noch objektive Veränderungen, wie Veränderungen des Blutdrucks, der Herzfrequenz oder Wärmegefühl beobachtet werden. Bei oralen Histidin-Gaben von 5-20 g wurden also keine Nebenwirkungen beschrieben (71).

Histidingaben wurden auch im Rahmen von Studien mit anderen Zielen genutzt, wobei eine Gabe von bis zu 64 g/Tag über mehrere Tage erfolgte. Histidin wurde unter anderem Patienten mit Multipler Sklerose verabreicht, was zu verschiedenen Nebenwirkungen führte. In diesem Zusammenhang wurden ein signifikanter Abfall der Serum-Zink-Konzentration und ein Anstieg der Zink-Exkretion im Urin festgestellt. Die Gabe von Zink ließ alle aufgetretenen Symptome innerhalb von 8-24 Stunden verschwinden, was einen direkten Zusammenhang von Histidin-Gabe und Zink-Abfall vermuten ließ (72). Diese Nebenwirkungen wurden auf den Chelat-bildenden Effekt von Histidin zurückgeführt (53).

2.7 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Im Zentrum der Arbeit stand die Frage, in wie weit sich pH-Werte im Gehirn im Alterungsprozess und davon losgelöst bei neurodegenerativen Erkrankungen verändern.

Speziell interessierte die Frage, in wie weit spezielle Hirnregionen in diesem Zusammenhang eine Rolle spielen.

Vor dem Hintergrund der kognitiven Einbußen und den in der Literatur beschriebenen regionalen Hirnveränderungen bei den ausgewählten neurodegenerativen Erkrankungen und beim Alterungsprozess, wurden vier Regionen ausgewählt: das Marklager als zentrale weiße Substanz, der Hippocampus als Leitstruktur des limbischen Systems, der Temporallappen als eine oft mit Atrophien behaftete Region und das Kleinhirn mit der Fragestellung, ob Veränderungen auch diese Region betreffen.

Aus dieser Fragestellung ergab sich als Ziel der Dissertation pH-Wert-Veränderungen in Bezug zum Alter, Erkrankung und kognitiven Einbußen zu beurteilen und Zusammenhänge aufzuzeigen.

3 Material und Methodik

3.1 Patientenkollektiv

Bei den Patienten handelte es sich ausschließlich um ambulante oder stationäre Patienten des Universitätsklinikums des Saarlandes, Homburg, Klinik für Neurologie. Alle Patienten wurden über das Vorgehen der Studie eingehend informiert und haben der Teilnahme zugestimmt. Es liegt ein positives Votum der Ethikkommission zur Durchführung der Studie vor.

Bei den jungen, gesunden Probanden handelte es sich um freiwillig an der Studie teilnehmende Personen, die ebenfalls eingehend informiert wurden und der Teilnahme zugestimmt haben.

Bei den jungen Probanden wurde nur bei einigen wenigen zur Datenvervollständigung der kognitiven Fähigkeiten die CERAD-Testung angewandt. In der Regel wurde jedoch weder eine CERAD-Testung noch eine sonstige klinische Untersuchung bei jungen Probanden durchgeführt. Sie haben lediglich an der MRT-Messung teilgenommen.

Es wurden Patienten und Probanden über einen Zeitraum von 6 Jahren von 2008 bis 2013 in die Studie eingeschlossen, alle im Alter zwischen 20 und 88 Jahren.

Tabelle 1 gibt einen Überblick über das an der Studie teilnehmende Patientenkollektiv. An der Studie nahmen insgesamt 175 Personen teil; davon 17 junge Probanden mit einem Mittelwert im Alter von 25 Jahren und einer Altersspanne von 20 bis 34 Jahre, wobei ein Proband 42 Jahre alt war. Daraus ergab sich eine Standardabweichung von 6 Jahren. Im Kollektiv befanden sich weiterhin 32 „Normal“-Patienten, die im Patientenpool eingeschlossen waren, jedoch zu einem gesunden Kollektiv ohne Hinweise auf kognitive Defizite gehörten.

Die restlichen 126 Patienten zeigten alle kognitive Defizite und wurden je nach gestellter Diagnose den jeweiligen Diagnose-Gruppen zugeordnet. Die Diagnosestellung erfolgte wie in 3.6 beschrieben. Die Tabelle 1 zeigt die Anzahl der Patienten pro Gruppe, in den Abbildungen 5 und 6 wird die Anzahl des Patientenkollektivs in Bezug auf die Diagnose-Gruppen in Diagrammen visualisiert. Für die jeweilige Diagnose-Gruppe ist die Altersverteilung nach Mittelwert, Standardabweichung und Altersspanne in Tabelle 1 ersichtlich.

Diagnose-Gruppen		Alter		Anzahl			Gerät		Durchgeführte Messungen in der Spektroskopie			
Abkürz.	Diagnose-Gruppen			alle	m	w			nach Lokalisation			
		MW ± STABW	Spanne				1.5 T	3.0 T	ML	KH	TL	HC
Jung	Junge Probanden	25 ± 6	20-34, 42	17	5	12	9	8	17	12	5	14
N	Normal-Patienten	66 ± 8	49-82	32	10	22	6	26	32	24	24	24
D	Depression	58 ± 10	42-74	14	8	6	2	12	14	14	9	11
MCI	Mild cognitive Impairment	66 ± 8	50-84	18	11	7	15	3	18	9	1	17
MP	Morbus Parkinson	72 ± 12	49-86	19	15	4	5	14	18	13	12	14
FTD	Frontotemporale Demenz	63 ± 10	44-83	16	13	3	4	12	16	13	6	12
GT	Gemischt-Typ	78 ± 6	68-88	16	6	10	11	5	16	13	5	11
V	Vaskuläre Demenz	70 ± 11	49-86	13	10	3	4	9	13	9	8	6
AD	Alzheimer-Demenz	70 ± 9	51-86	30	14	16	12	18	28	20	13	19
D-MCI-MP	D + MCI + MP	66 ± 11	42-86	51	34	17	22	29	50	36	22	42
Demenz	FTD + GT + V + AD	70 ± 10	44-88	75	43	32	31	44	73	55	32	48
subkort. Dem.	MP + V	71 ± 10	49-86	32	25	7	9	23	31	22	20	20
kort. Demenz	FTD + GT + AD	70 ± 10	44-88	62	33	29	27	35	60	46	24	42
Summe				175	92	83	68	107	172	127	83	128

Tabelle 1: Aufteilung Patientenkollektiv in Gruppen, Alter und Spektroskopiemessung

In Tabelle 1 wurden die bereits in Diagnose-Gruppen eingeteilten erkrankten Patienten noch zusätzlich in Großgruppen aufgeteilt. Die Gruppe „D-MCI-MP“ schließt die Depression das mild cognitive impairment als milde Erkrankungsform und Parkinsonerkrankungen mit ein. Dabei handelt es sich nicht um Demenzen, jedoch Erkrankungen, die kognitive Defizite mit sich bringen.

Davon abgegrenzt wurde die Großgruppe „Demenz“ zu der die frontotemporale, die gemischte, die vaskuläre und die Alzheimer-Demenz gehört.

Die zwei weiterhin aufgeführten Großgruppen sind die von uns als „subkortikale Demenzen“ bezeichneten Diagnose-Gruppen der vaskulären Demenz und Morbus Parkinson, davon abgegrenzt die „kortikalen Demenzen“ mit der Alzheimer Demenz, der frontotemporalen Demenz und der Demenz vom Gemischt-Typ.

Aus der Tabelle 1 ist ersichtlich, dass bei den jungen Probanden und der gesunden Referenzgruppe etwa ein Drittel der Personen männlich und zwei Drittel weiblich waren, bei den kranken Studienteilnehmern etwas mehr männliche als weibliche Patienten das Patientenkollektiv bildeten. Betrachtet man jedoch die Gesamtzahlen so ergibt sich, dass etwa 53% der Studienteilnehmer männlich und 47% weiblich waren und damit die Geschlechterverteilung ungefähr ausgewogen war.

In Tabelle 1 ist des Weiteren ersichtlich, wie viele Kernspin-Messungen welcher Diagnose-Gruppe am 1,5-Tesla-Gerät und wie viele am 3-Tesla-Gerät durchgeführt wurden.

In Tabelle 1 ist im Bereich „Durchgeführte Messungen in der Spektroskopie“ die Anzahl der gemessenen Patienten pro Lokalisation aufgeführt. Die Messungen in den Lokalisationen waren in folgender Reihenfolge bei der Spektroskopie-Messung durchgeführt worden: Die erste Messung war die Messung im Marklager, danach im Kleinhirn, anschließend im Hippocampus, zum Schluss im Temporallappen. Die lange Dauer der Messungen bei demenziell erkrankten Patienten erklärt die zum Ende der Spektroskopiemessung hin abnehmende Anzahl der durchgeführten Messungen. Durch die Erkrankung und die damit einhergehende Desorientierung und Unruhe kam es zu einer zunehmenden Abbruchrate mit der Dauer der Messung. Hinzu kommt eine oft schlechtere Qualität der Messungen durch die zunehmende Unruhe der Demenzpatienten und damit die schwierigere Auswertbarkeit in den Lokalisationen Hippocampus und Temporallappen.

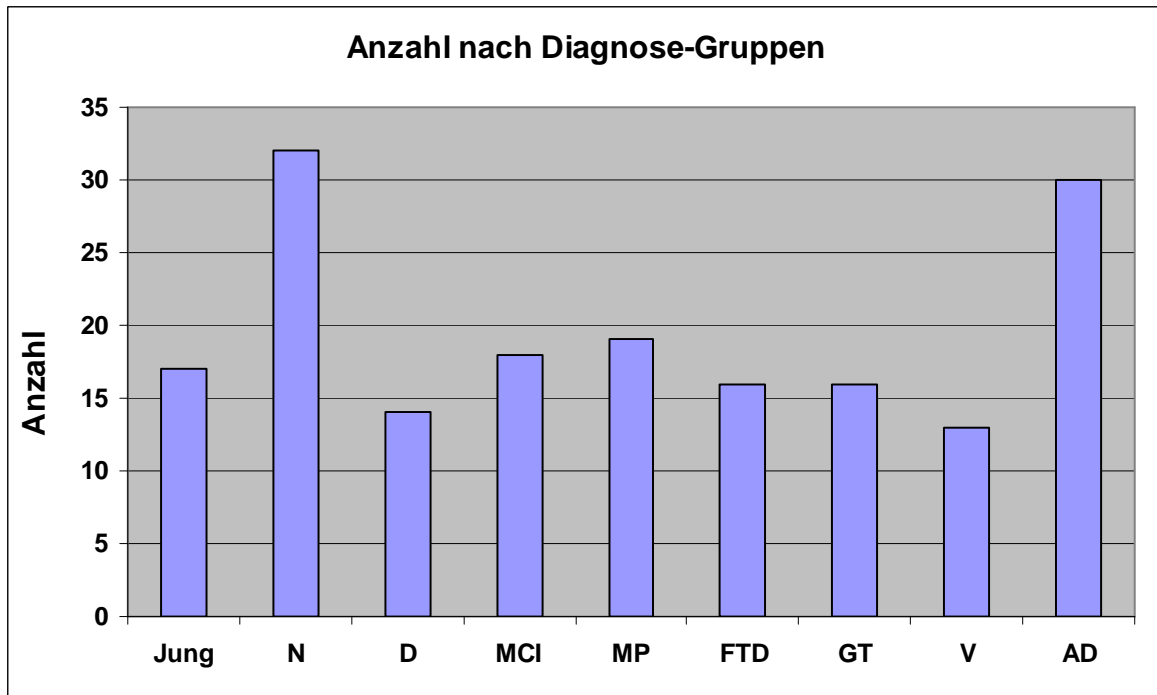


Abbildung 5: Patientenanzahl nach Diagnose-Gruppen

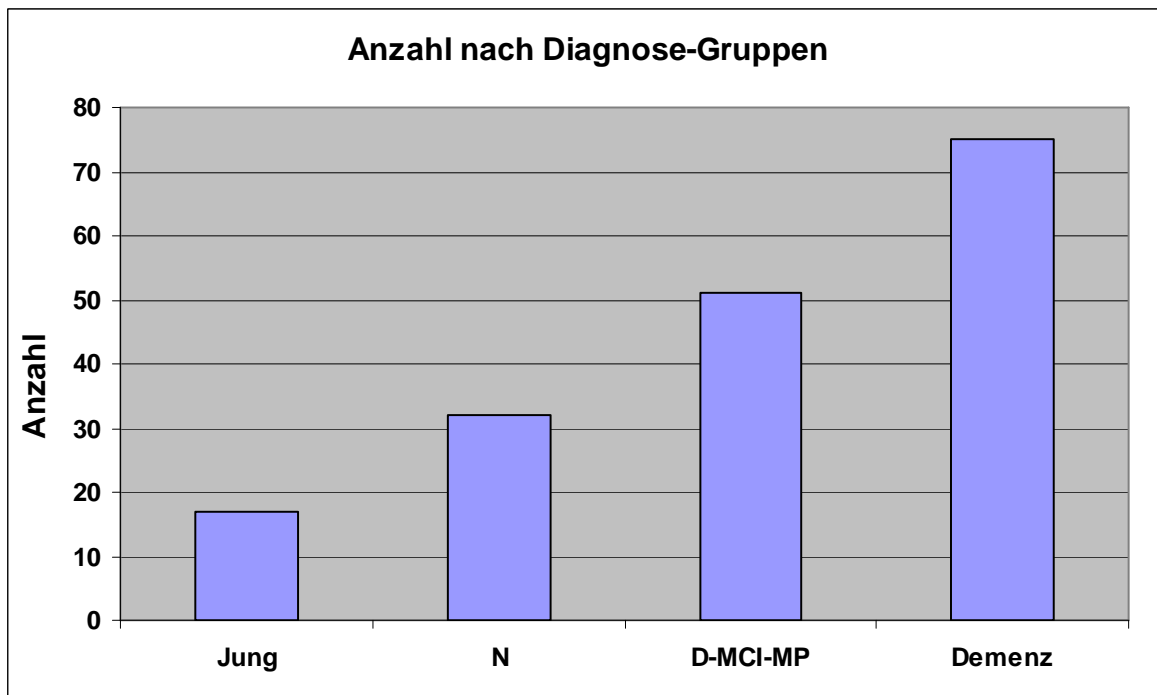


Abbildung 6: Patientenanzahl nach Diagnose-Großgruppen

3.2 Voraussetzungen zur Durchführung der pH-Wert-Messung

Die Grundlagen zur Durchführung der intrazellulären pH-Wert-Messung im Gehirn basieren auf einer Studie von Vermathen, die bereits in der Einleitung in Kapitel 2.6.2 präzisiert wurden.

Bedeutend bei der Durchführung der ^1H -Spektroskopie ist die orale Gabe von Histidin 4-7 Stunden vor der Spektroskopie-Messung.

Es wird nach der Histidin-Gabe eine MR-Bildgebung mit anschließender MR-Spektroskopie-Messung durchgeführt. Im Rahmen der Auswertung werden die ermittelten Histidin-Peaks mit Hilfe der Henderson-Hasselbalch-Gleichung und daran angelehnten Formeln zur Berechnung der pH-Werte herangezogen.

3.3 Orale Histidin- und Zinkgabe

Die verabreichten Konzentrationen von Histidin und Zink, ebenso wie die Dauer bis zur MRT-Messung, basieren auf der bereits in der Einleitung erwähnten Studie aus dem Jahre 2000: „Administration and ^1H MRS Detection of Histidine in Human Brain: Application to In Vivo pH Measurement“, P. Vermathen (53).

Die orale Histidin- und Zinkgabe wurde folgendermaßen durchgeführt:

4-7 Stunden vor der MRT-Messung wurden 400 mg/kg Körpergewicht Histidin (L-Histidin Inf., Histidinum $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$, Hersteller: Fagron) in etwa 1000 ml warmem Tee aufgelöst und den Patienten verabreicht. In diesen 4-7 Stunden nach oraler Histidingabe wird das Maximum der Konzentration erreicht (53).

Um einen Zink-Mangel durch den Chelat-bildenden Effekt von Histidin zu verhindern, wurden den Probanden peroral zusätzlich 2 mg/(100 mg Histidin) Zinkorotat Dihydrat DAC (Hersteller: Fagron) verabreicht. Das Abwiegen erfolgte mit einer Touchscreen Digitalwaage Almasa MT-7. Die Patienten nahmen Histidin und Zink in nicht-nüchternem Zustand zu sich, um der in seltenen Fällen vorkommenden Übelkeit vorzubeugen (53).

3.4 Durchführung der MR-Spektroskopie

Die MR-Untersuchungen wurden in Magnetresonanztomographen der Firma Siemens durchgeführt. Es handelte sich um das Gerät „Magnetom Sonata“ (Software VA21A) mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla, sowie das Gerät „Magnetom Skyra“ (Software D11) mit einer Feldstärke von 3 Tesla. Benutzt wurde die Spule CP Head Array (Sonata) beziehungsweise eine 20-Kanal-Kopf/Halsspule, „HeadNeck20“ (Skyra) der Firma Siemens.

Zur weiteren Datenverarbeitung wurde die Siemens-eigene Spektroskopie-Software „Leonardo Work Station“ verwendet. Die weitere Auswertung der Spektren erfolgte mit Hilfe der Java-basierten jMRUI-Software (magnetic resonance user interface - Software 3.0).

Der erste Schritt nach der Lagerung des Patienten im MRT und Beginn der magnetresonanztomographischen Messung ist die Durchführung einer konventionellen MR-Bildgebung. Zum einen ist die Bildgebung Grundlage für die Beurteilung von Veränderungen im Hirnparenchym, zum anderen ist die Bildgebung notwendig, um die zu analysierenden Volumina im Gehirn auszuwählen.

Zu Beginn der Messung wird ein t2-trufi-localizer mit je 20-30 Schichten von 5 mm Dicke für die axiale, koronare und sagittale Schnittebene durchgeführt, was etwa einer Messzeit von einer Minute entsprach.

Bei räumlich eingegrenzten pathologischen Veränderungen, wie sie bei neurodegenerativen Erkrankungen zu erwarten sind, ist die Einzelvolumenspektroskopie von Vorteil und wurde deshalb bei unseren Messungen angewandt. Diese Methode wird auch als „single voxel spectroscopy“ bezeichnet. Das Voxel ergibt sich aus dem Schnittvolumen dreier orthogonaler Schichten (62).

In vier verschiedenen Lokalisationen im Gehirn wurden Spektroskopie-Messungen durchgeführt: Marklager, Kleinhirn, Temporallappen und Hippocampus.

Das Volumen zur Messung des Marklagers wurde in der linken Hemisphäre lateral der Pars centralis des Ventriculus lateralis, mit möglichst geringer Distanz zum Seitenventrikel und möglichst großer Distanz zum Cortex cerebri und den Sulci positioniert (Abb. 7, a).

Im Kleinhirn wurde das Volumen linksseitig ausgerichtet, sodass der zu messende Bereich möglichst zentral im Hemisphaerium cerebelli lokalisiert wurde (Abb. 7, b).

Da der Hippocampus den medial basalen Abschluss der Großhirnhemisphären bildet, als Teil des Lobus temporalis, wurde das Volumen rechtshemisphärisch im medialen Bereich des Temporallappens positioniert (Abb. 7, c).

Der im Temporallappen zu messende Bereich, wurde in der rechten Hemisphäre in den kranial lateralen Anteil des Lobus temporalis gelegt (Abb. 7, d).

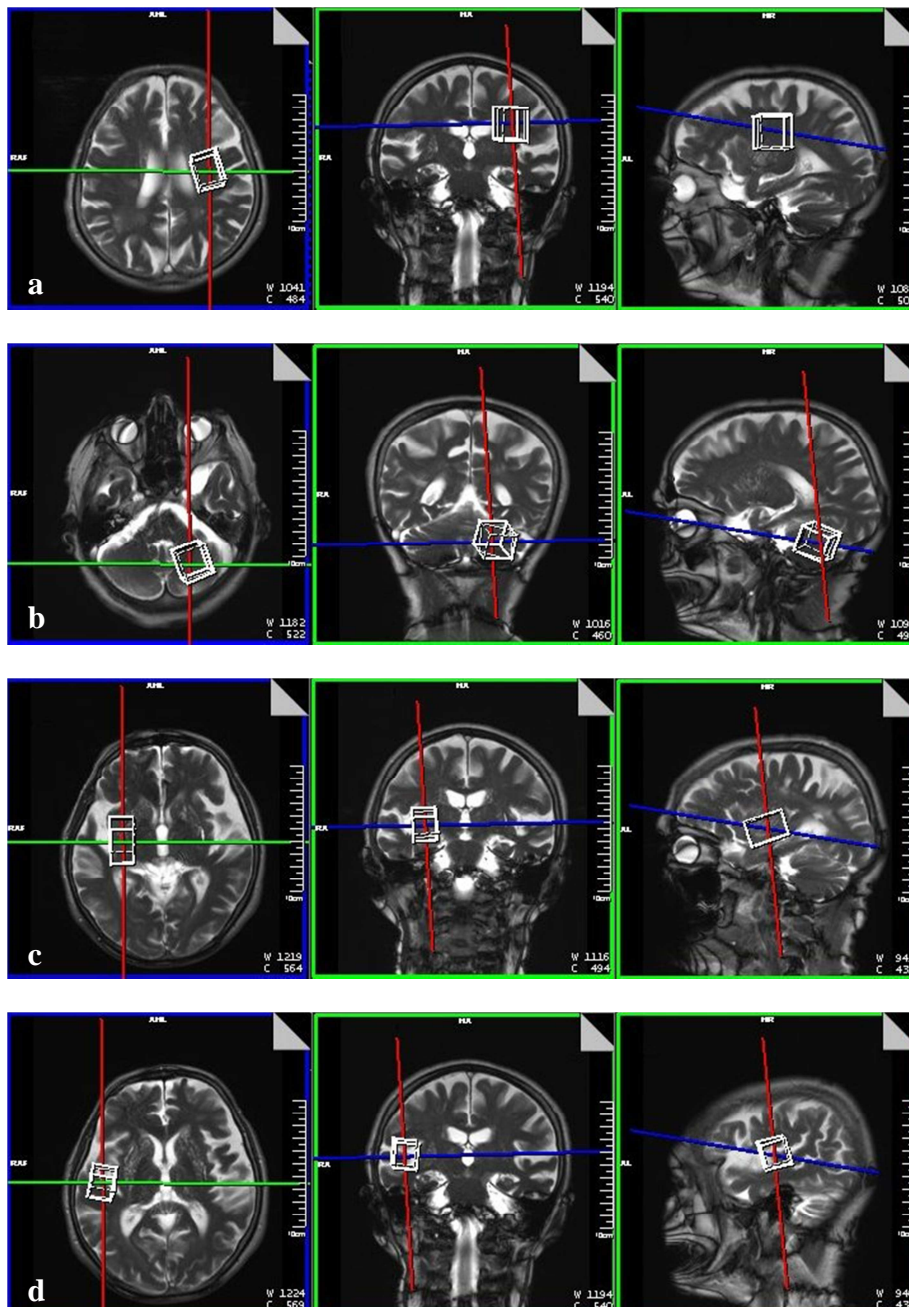


Abbildung 7: Positionierung der Volumina im Gehirn zur Messung folgender Bereiche: Marklager (a), Kleinhirn (b), Hippocampus (c), Temporallappen (d). Ansicht in axialer, koronarer und sagittaler Schnittebene

Im Marklager wurde ein Volumen der Größe 20 mm x 25 mm x 25 mm gemessen, im Kleinhirn 23 mm x 25 mm x 22 mm, im Hippocampus 18 mm x 30 mm x 20 mm und im Temporallappen 18 mm x 20 mm x 20 mm. Die Volumina wurden nach Möglichkeit immer beibehalten und nur in seltenen Fällen, durch Atrophien in den ausgewählten Regionen bedingt, minimal verkleinert. Die Messungen der Bereiche Marklager und Kleinhirn wurden bei allen Patienten in der linken Hemisphäre gemessen, Hippocampus und Temporallappen einheitlich in der rechten Hemisphäre.

Die Größen der Volumina in den vier beschriebenen Bereichen liegen zwischen 7 und 12 ml. Die Volumina wurde so gewählt, um ein möglichst ausdrucksstarkes Signal in einer möglichst genau definierten Region zu erzielen, denn die Histidinpeaks sind im Vergleich zur Standard-Spektroskopie, die hauptsächlich die Metabolite NAA, Cholin und Creatin beurteilt, sehr schwach. Siehe Abbildung 8.

Die Messungen in den Lokalisationen sind immer gleich aufgebaut. In jeder Lokalisation wurde eine Kurzmessung mit 12 Mittelungen akquiriert, um die Lokalisation des Volumens bei schlecht erkennbaren Peaks geringfügig verändern zu können. Danach wurde eine Sequenz dieses Bereiches mit 250 Mittelungen gemessen. Bei allen Lokalisationen wurde bei diesen beiden Sequenzen die Wasser-Unterdrückung aktiviert.

Im Anschluss daran wurde noch eine kurze Sequenz mit 5 Mittelungen ohne Wasser-Unterdrückung gemessen, bei der also nur der Wasser-Peak zu erkennen war. Die Breite des Wasserpeaks ist ein Maß für die Feldhomogenität und kann somit zur Kontrolle der Feldhomogenität herangezogen werden.

Zusätzlich zur Funktion der Wasserunterdrückung, wurde bei jeder Lokalisation eine manuelle Justage, ein manueller Shim durchgeführt, um eine möglichst große Homogenität des Magnetfeldes zu erreichen.

Alle Messungen wurden einheitlich mit einer Echozeit von 30 ms gemessen.

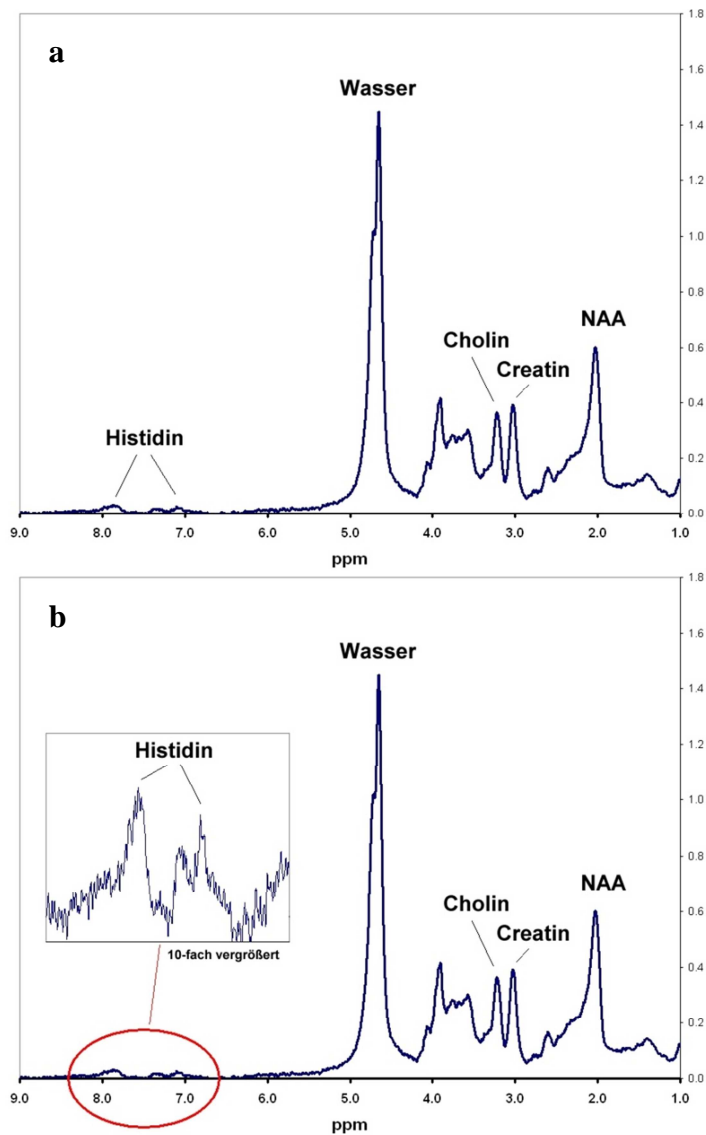


Abbildung 8: Größenverhältnisse der Peaks in der MR-Spektroskopie

Bei allen Patienten wurde die MR-Spektroskopie-Messung als Post-Messung 4–7 Stunden nach Histidin-Gabe durchgeführt. Zusätzlich wurde bei fast allen Patienten eine Prä-Messung akquiriert. Durch die Subtraktion der Spektren von Prä- und Post-Messung erwartet man eine klarere Identifikation der beiden Histidinpeaks.

Die Prä-Messung wurde bei den meisten Patienten morgens vor der Histidin-Gabe durchgeführt, alternativ wurde die Prä-Messung bei stationären Patienten an einem der darauf folgenden Tage realisiert. In einigen Fällen lehnten die Patienten die nochmalige MR-Messung ab.

Nach der MR-Spektroskopie-Messung wurde eine Nachverarbeitung zur qualitativen Interpretation und quantitativen Auswertung der Spektren durchgeführt. Diese Nachverarbeitung dient im Wesentlichen der Optimierung der Spektren. Eine Software zur Auswertung führt eine erste Verarbeitung automatisch durch.

Zuerst wird bei der Nachverarbeitung das Rauschen verringert, indem das MR-Zeitsignal mit einer Hanning-Funktion multipliziert wird. Den zweiten Schritt stellt das „zero-filling“ dar, bei dem das Zeitsignal mit Nullen verlängert wird und somit ein glatteres Aussehen des Spektrums erreicht wird. Daraufhin folgt als Nächstes die Fourier-Transformation zur Umwandlung des Zeitsignals in ein Frequenzspektrum. Mit einer Basislinienkorrektur wird nun die Grundlinie korrigiert. Dies wird durch die Subtraktion einer an die Daten angepassten Polynomkurve vom Spektrum erreicht. Als letzter Schritt dient eine Phasendrehung zur Erzeugung eines reinen Absorptionsspektrums (62).

Als Gesamtdauer der MR-Untersuchung wurde eine Zeit von 55-65 Minuten angesetzt. Die Messungen in den einzelnen Regionen wurden mit einer Repetitionszeit (TR) von 1500 ms durchgeführt. Die gesamte Messdauer ergibt sich jedoch nicht nur aus der reinen Zeit der Messungen, sondern ergibt sich auch aus der Dauer der automatischen und manuellen Justage, die einen nicht zu unterschätzenden Zeitfaktor darstellt.

3.5 Berechnung des Gewebe-pH-Wertes

Grundlage zur Berechnung des pH-Wertes in den in der MR-Spektroskopie gemessenen Lokalisationen im Gehirn bildet die bereits erwähnte Studie von Vermathen (53). In der Einleitung wurde bereits im Kapitel 2.6.2 die Studie erläutert und die Voraussetzung zur Berechnung des pH-Wertes geschildert.

Die Differenz der zwei Peaks wurde zur Ermittlung des pH-Wertes verwendet. Die Berechnung erfolgte mit Hilfe der Henderson-Hasselbalch-Gleichung.

Die Henderson-Hasselbalch-Gleichung wird üblicher Weise für die Berechnung des pH-Wertes von Pufferlösungen verwendet und lautet:

$$pH = pK_a + \lg \frac{[A^-]}{[HA]}$$

An Hand der Grundlage der allgemeinen Gleichung wurden angepasste Gleichungen durch Histidin-Titrationskurven unter physiologischen Bedingungen erstellt. Die Titrationskurven wurden für Im_C2 und Im_C4 angefertigt, eine weitere Titrationskurve für Im_diff aus der Differenz der beiden Imidazol-Resonanzen.

Für Im_C2 wurde dann folgende Gleichung angegeben:

$$pH = 6.114 + \log\left(\frac{8.651 - \sigma}{\sigma - 7.719}\right)$$

Für Im_C4 wurde diese Gleichung erstellt:

$$pH = 6.127 + \log\left(\frac{7.390 - \sigma}{\sigma - 7.029}\right)$$

Ebenso kann die für Im_diff angefertigte Gleichung zur pH-Wert-Bestimmung verwendet werden:

$$pH = 6.106 + \log\left(\frac{1.261 - \sigma}{\sigma - 0.690}\right)$$

Diese drei Gleichungen (53) wurden zur Ermittlung der pH-Werte in den ausgewählten Hirnregionen benutzt, woraus sich die im Ergebnisteil aufgeführten pH-Werte ergaben.

3.6 Diagnosestellung

Die Diagnose der unterschiedlichen Demenzformen wurde durch die Gesamtschau von anamnestischen, klinischen, testpsychologischen, apparativen und biochemischen Befunden durch einen in der Demenzbehandlung erfahrenen Arzt gestellt (Abb. 9). Es galten die Vorgaben der S3-Leitlinie Demenzen und die Klassifikation nach ICD-10.

Die Patienten wurden im Rahmen unserer Studie in die Diagnose-Gruppen gesund, Mild Cognitive Impairment, Depression, Morbus Parkinson, Frontotemporale Demenz, Demenz vom Gemischttyp, vaskuläre Demenz und Alzheimer-Demenz eingestuft.

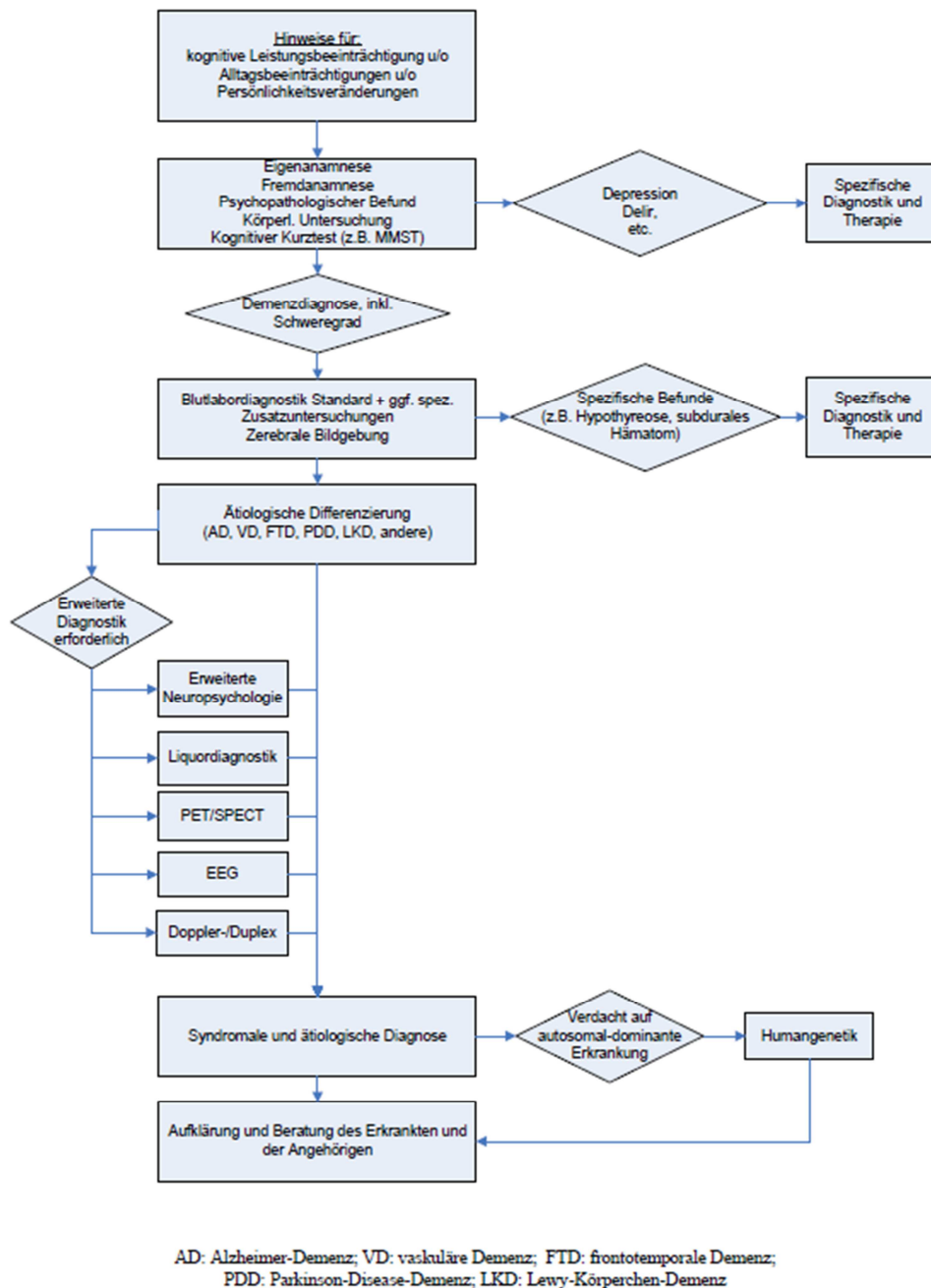


Abbildung 9: Schematische Darstellung des diagnostischen Prozesses (32)

3.6.1 Die CERAD-Plus-Testung

Im Rahmen des 1986 vom „National Institute on Aging“ gegründeten „Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease“ wurde die neuropsychologische Testbatterie CERAD-NP entwickelt. Das Ziel dieser Testbatterie war die Entwicklung einer standardisierten und validierten Messung zur Beurteilung der Alzheimer-Demenz (AD).

Der CERAD-Plus-Test beinhaltet folgende Untertests: Verbale Flüssigkeit (Tiere), Boston Naming Test (15 Items), Mini Mental Status Examination, Wortliste Lernen, Wortliste Abrufen, Wortliste Wiedererkennen, Figuren abzeichnen, Abrufen, wie es im standardisierten CERAD-Test festgelegt ist.

Des Weiteren gibt es hier eine Erweiterung mit Trail Making Test A und B und Phonematische Flüssigkeit (S-Wörter).

Bei der Auswertung gibt es zu jedem Test einen *Rohwert* (*r-Wert*). Dieser Wert ist die von der Testperson erreichte Punktzahl. Je nach Test variiert die maximal zu erreichende Anzahl von Punkten. Es wird neben dem Rohwert ein *z-Wert* (Standardwert) berechnet, der sich an den eingegebenen Patientendaten nach Alter (49-92), Geschlecht und Ausbildungsjahren (7-20) orientiert.

Der *z-Wert* orientiert sich an dem Prinzip der Standardnormalverteilung. Der Wert gibt im Idealfall das Abweichen von der Norm an, wobei der Wert 0 genau der Normalpopulation entspricht. Positive Werte geben das Abweichen über die Norm an, negative Werte geben Abweichungen unter die Norm an (73).

In der Abbildung 10 sind *z-Werte* und die jeweiligen Perzentilen eingezeichnet. Das 10%-Perzentil entspricht einem *z-Wert* von -1,28, das 5%-Perzentil einem *z-Wert* von -1,65 und das 2,5%-Perzentil einem Wert von -1,96 (73).

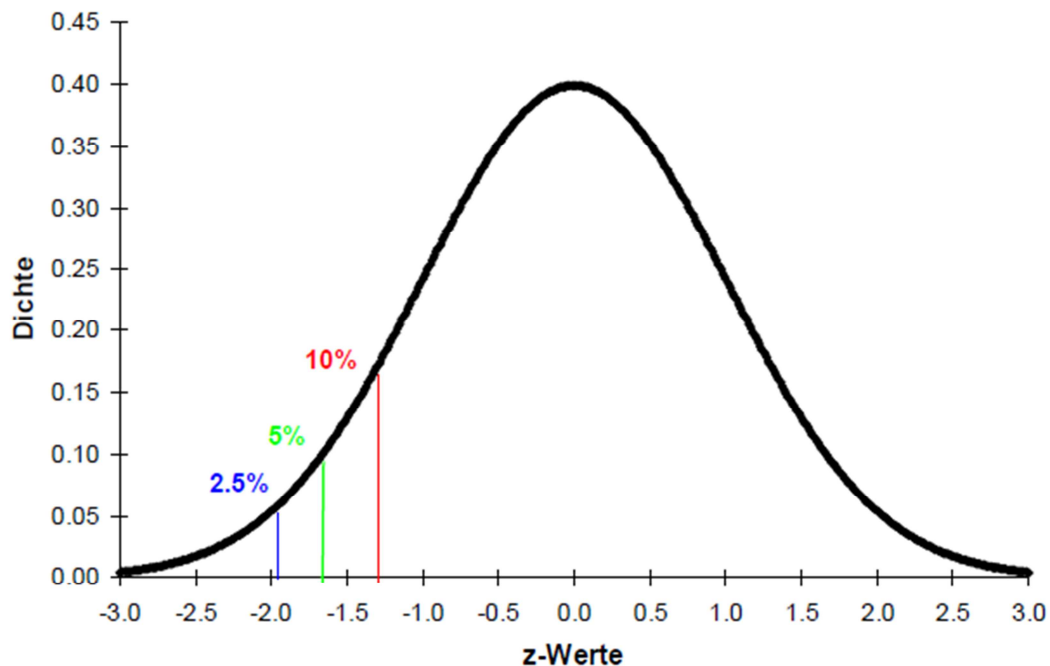


Abbildung 10: Z-score (73)

Die Tabelle 2 beschreibt die in Abbildung 10 bereits dargestellten Grenzen von z-Scores in Relation zu den Perzentilen (74).

Z-score:	Rating
≥ -1.03	: within normal limits ($\geq 15^{\text{th}}$ percentile)
$-1.04 - -1.28$: borderline ($15^{\text{th}} - 10^{\text{th}}$ percentile)
$-1.29 - -1.64$: mild impairment ($10^{\text{th}} - 5^{\text{th}}$ percentile)
$-1.65 - -2.33$: moderate impairment ($5^{\text{th}} - 1^{\text{st}}$ percentile)
≤ -2.34	: severe impairment ($\leq 1^{\text{st}}$ percentile)

Tabelle 2: Z-Score und Perzentilen (74)

Die Errechnung des z-Wertes basiert auf einem Vergleich mit der Normalbevölkerung. Es gibt in der CERAD-Plus-Testbatterie Normtabellen, wie die Tabelle 3, die Veränderungen der verschiedenen Untertests in der Normalbevölkerung zeigen. Anhand dieser Normtabellen ergibt sich die Errechnung des z-Wertes, wobei die Normierung in einer Studie durch eine Stichprobe mit gesunden Schweizern mit CERAD: N = 1100; Plus-Tests: N = 600 erstellt wurde (75).

Mittelwerte und Standardabweichungen der Männer auf allen Skalen, aufgeschlüsselt nach Ausbildungszeit und Alter.

Männer	≤ 12 Jahre Ausbildung						> 12 Jahre Ausbildung					
	≤ 69 J.		70-79 J.		≥ 80 J.		≤ 69 J.		70-79 J.		≥ 80 J.	
Skala	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Verbale Flüssigkeit	21.8	5.8	19.6	4.6	18.0	4.9	23.4	5.4	21.6	5.4	18.5	4.5
Boston Naming Test	14.1	1.0	13.9	1.1	13.4	1.3	14.4	0.7	14.4	0.9	13.7	1.2
Mini-Mental Status	28.9	1.2	28.5	1.2	27.5	1.4	29.2	0.9	28.8	1.1	28.5	1.1
Wortliste lernen Total	19.9	3.3	18.7	3.3	15.8	2.8	20.9	2.8	19.2	3.5	18.5	4.1
Wortliste lernen Durchgang 1	5.0	1.4	4.7	1.4	3.9	1.2	5.5	1.1	5.0	1.4	4.6	1.5
Wortliste lernen Durchgang 2	6.9	1.4	6.5	1.4	5.3	1.2	7.2	1.3	6.7	1.4	6.4	1.5
Wortliste lernen Durchgang 3	7.9	1.3	7.5	1.3	6.6	1.2	8.2	1.1	7.5	1.3	7.5	1.6
Wortliste abrufen	6.8	1.9	5.9	1.9	4.4	1.8	7.2	1.7	6.6	1.8	5.9	2.2
Savings Wortliste	86.4	20.1	79.0	21.7	67.7	25.4	88.3	17.5	87.6	20.0	77.5	20.8
Diskriminabilität	96.5	5.6	95.4	6.0	92.8	6.1	97.4	4.5	96.5	4.7	97.7	3.9
Wortliste Intrusionen	0.8	1.6	0.8	1.4	1.7	2.1	0.7	1.1	0.6	1.2	0.8	1.5
Figuren abzeichnen	10.4	0.8	10.4	0.8	9.8	1.2	10.6	0.6	10.6	0.6	10.5	0.8
Figuren abrufen	9.4	1.7	8.6	2.3	7.6	2.8	9.7	1.4	9.3	1.9	8.9	2.4
Savings Figuren	90.8	17.0	82.6	20.6	77.7	26.6	91.9	13.8	87.7	17.0	85.1	24.2
Phon. Flüssigkeit (S-Wörter)	11.0	4.2	10.9	4.0	9.1	4.0	13.2	4.8	13.0	4.2	12.3	3.9
Trail Making Test A	44.6	13.7	50.1	16.2	62.0	22.1	43.8	17.2	45.8	15.1	59.6	12.2
Trail Making Test B	117.8	50.9	141.0	65.6	190.7	69.6	96.9	34.2	104.7	31.7	124.6	34.2
Trail Making Test B/A	2.7	0.9	2.8	0.9	3.2	1.1	2.3	0.7	2.4	0.7	2.1	0.4

Tabelle 3: Normtabelle der CERAD-Plus-Testung (76)

Im Unterschied zur Grundversion CERAD werden in der in unserer Studie genutzten CERAD-Plus-Testbatterie die einzelnen Durchgänge bei Wortliste lernen zusätzlich dargestellt, die Varianzerweiterung ist korrigiert und beim Trail Making Test wird der Quotient B/A berechnet. Dieser Quotient kann Aussage über exekutive Funktionsstörung liefern.

Bei der Testung mit der Testbatterie CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) werden kognitive Defizite nach Orientierung, Gedächtnis, Sprache und konstruktiver Praxis erfasst. Alle Patienten, mit Ausnahme der jungen Probanden-Gruppe, wurden mit der CERAD-Plus-Testung getestet. Die Durchführung fand innerhalb von 3 Tagen vor oder nach der MR-Messung statt und wurde von erfahrenem Personal durchgeführt. Das Ziel der Testung war eine einheitliche Einschätzung der kognitiven

Fähigkeiten und Defizite der Probanden. Der Test stellte somit ein wichtiges Kriterium bei der Einteilung in die verschiedenen Diagnose-Gruppen dar.

Hierbei geht es vor allem um die Differenzierung zwischen demenzkranken und gesunden Probanden, der Einschätzung des Schweregrades der Alzheimer-Demenz (AD), dem Bestehen eines mild cognitive impairments (MCI), sowie um Hinweise auf andere demenzielle Erkrankungen.

Untertests der CERAD-Plus-Testung

Neben der Bedeutung der CERAD-Testung bei der Diagnosestellung und der Betrachtung des Tests im Ganzen, wurden CERAD-Untertests in dieser Studie aufgegriffen um sie mit möglichen Veränderungen im Altersprozess zu vergleichen. Hierzu gehört der MMS (Mini-Mental-Score), WLT (Wortliste Lernen Total) und WA (Wortliste Abrufen).

Der „*Mini-Mental-Score*“ (MMS) oder Mini-Mental State ist eine vereinfachte Form, die kognitive Leistung einer Person in wenigen Minuten zu erfassen. Es wird sich lediglich auf kognitive Aspekte bezogen und keine Fragen zum Befinden oder zu abweichenden Gedankengängen, gestellt. Somit kann dieser Test routinemäßig und praktisch angewandt werden (77).

Es werden Fragen und Aufgaben bezüglich der Orientierung, Konzentrationsfähigkeit, Merkfähigkeit, Sprache und konstruktiven Praxis gestellt. Es werden maximal 30 Punkte vergeben. Abweichend zum originalen Test wird in der CERAD-Testbatterie ein Wort rückwärts buchstabiert, nicht im Kopf immer „100-7“ gerechnet. Somit stellt der MMS eine allgemeine Orientierung zur kognitiven Leistung dar.

Die Empfehlung der S3-Leitlinien empfiehlt folgende Einteilung (78):

MMST 20-26: leichte Alzheimer-Erkrankung

MMST 10-19: Moderate/mittelschwere Alzheimer-Erkrankung

MMST weniger 10 Punkte: Schwere Alzheimer-Erkrankung

Der Test „*Wortliste Lernen Total*“ wird folgendermaßen durchgeführt: Dem Patienten werden nacheinander im Abstand von wenigen Sekunden 10 Karteikarten vorgelegt, die mit einfachen Worten bedruckt sind. Er soll das entsprechende Wort laut vorlesen, dann wird die nächste Karteikarte gezeigt und dieses Wort liest er ebenfalls laut vor, bis alle 10 Karten gezeigt wurden. Danach wird er gebeten innerhalb von 90 Sekunden alle Worte aus dem

Gedächtnis frei abzurufen, die ihm noch einfallen. Dieses Procedere wird dreimal wiederholt, sodass der Patient dreimal alle Karteikarten gesehen und laut vorgelesen hat und dreimal versucht hat alle Worte aufzuzählen, an die er sich noch erinnern konnte. Der Rohwert dieses Untertests ist die Summe der erinnerten Worte in den 3 Durchgängen, also maximal 30.

Dieser Untertest kann als Aussage über das verbale Gedächtnis dienen (79).

Der Test „*Wortliste abrufen*“ bezieht sich direkt auf das „*Wortliste Lernen Total*“. Das Lernen der Worte wird zu Beginn der Testung durchgeführt. Danach werden andere Untertests gemacht und schließlich wird die Testperson gebeten, die von den Karteikarten zu Beginn des Tests gelernten Worte wiederzugeben. Es kann eine maximale Zahl von 10 erreicht werden. Es wird hierbei das verbale episodische Gedächtnis geprüft, da es sich um das Abrufen von Informationen nach einem längeren Zeitraum handelt.

Die Ergebnisse dieses Tests, in Verbindung mit dem Test „*Wortliste Lernen Total*“ werden sich zum Beispiel im Verlauf der Alzheimer-Demenz zunehmend verschlechtern, da das episodische Gedächtnis im Verlauf der Krankheit abnimmt.

4 Ergebnisse

4.1 Altersabhängigkeit

4.1.1 Altersverteilung des Patientenkollektivs

Die Altersverteilung in Bezug auf das Patientenkollektiv ist aus Tabelle 1 in der Erläuterung zum Patientenkollektiv in Kapitel 3.1 ersichtlich.

Die Abbildung 11 zeigt die Altersverteilung in den einzelnen Diagnose-Gruppen. Die Diagnose-Gruppe „N“ der kognitiv nicht eingeschränkten Patienten hat in etwa den gleichen Altersdurchschnitt wie die Patienten mit kognitiven Defiziten.

Es fiel auf, dass die Gruppe „D“ der depressiven Patienten im Durchschnitt jünger ist als die restlichen Altersdurchschnitte in den Diagnose-Gruppen. Im Vergleich zum Gemischt-Typ bei Demenzen beträgt der Unterschied zum Altersdurchschnitt der depressiven Patienten 20 Jahre.

In der Altersverteilung der frontotemporalen Demenz fällt ebenfalls ein deutlich niedrigerer Altersdurchschnitt auf.

Die Abbildung 12 zeigt die Altersverteilung in den Diagnose-Großgruppen.

Die drei Gruppen der gesunden Patienten, D-MCI-MP und Demenz-Erkrankungen liegen in der Altersverteilung in etwa gleich. Es zeigt sich im Durchschnitt lediglich ein um 4 Jahre höheres Alter bei Demenz-Kranken.

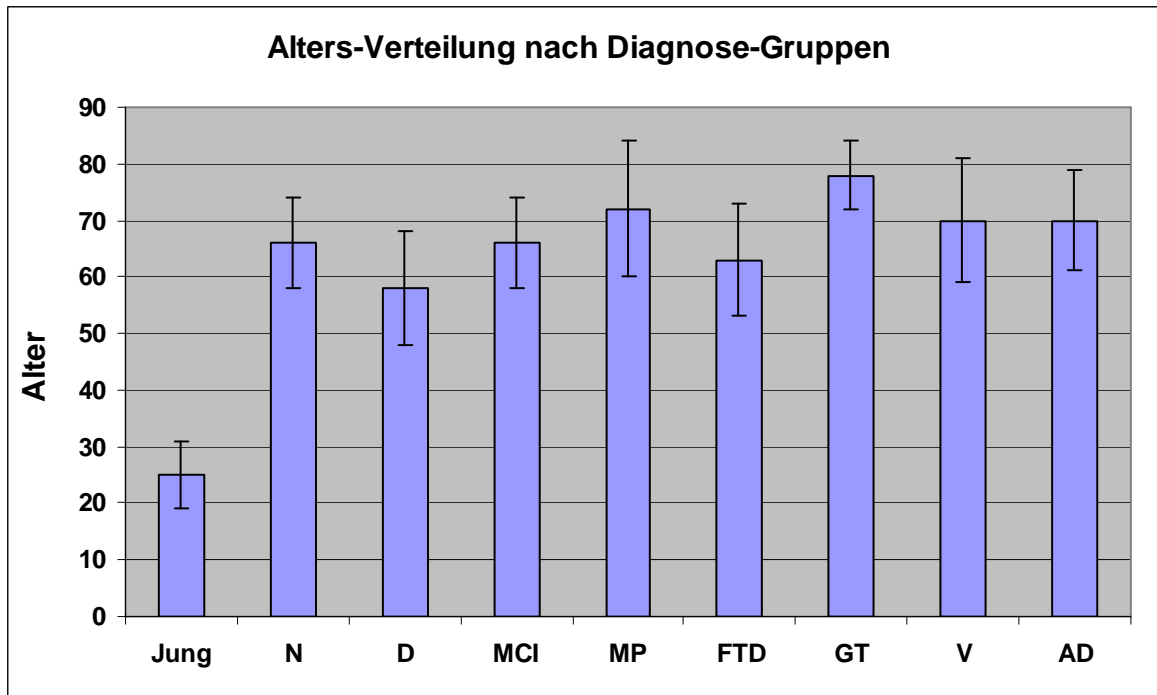


Abbildung 11: Altersverteilung in den Diagnose-Gruppen

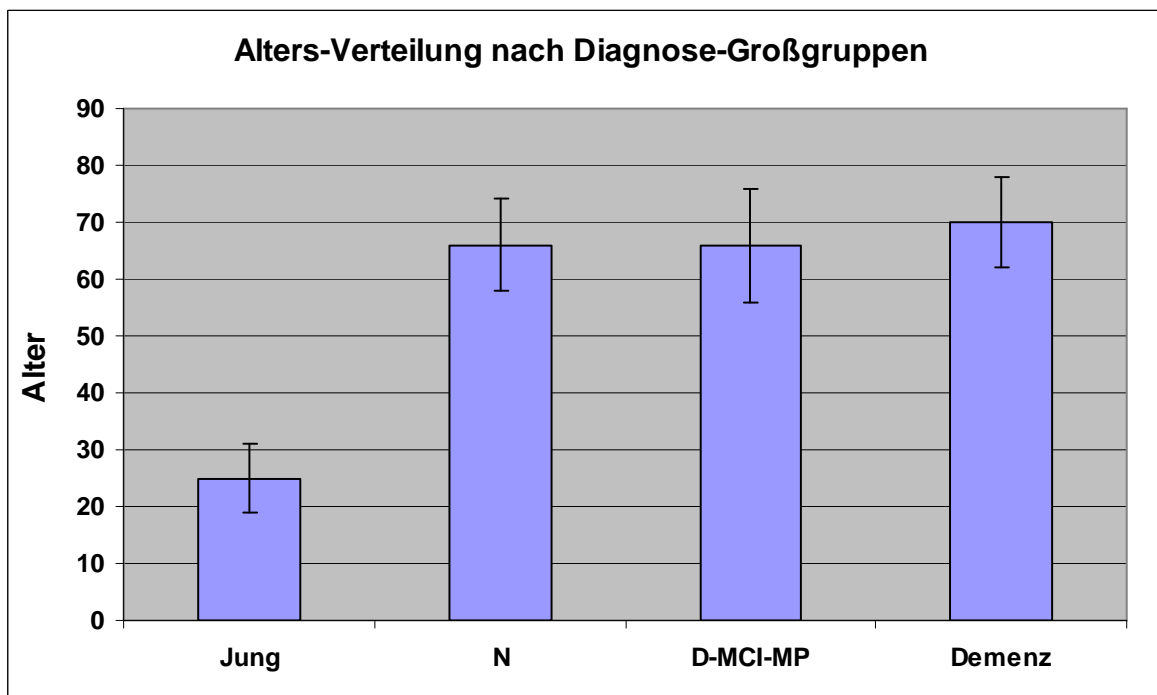


Abbildung 12: Altersverteilung in den Diagnose-Großgruppen

4.1.2 Altersabhängigkeit der CERAD-Ergebnisse

Bei allen Patienten, ausgenommen die jungen Probanden, wurde die CERAD-Testung durchgeführt. Die Testung ist wichtiger Bestandteil der Diagnosestellung und im Kapitel 3.6.1 erläutert. In der Auswertung wurden CERAD-Ergebnisse dem Alter der Patienten gegenübergestellt. Da sich der CERAD-Test aus verschiedenen Untertests zusammensetzt, wurden bei der Auswertung in Bezug zum Alter einzelne Untertests betrachtet.

Zu den Untertests gehörte der „Mini-Mental-Score“ (MMS), das „Wortliste Lernen Total“ (WLT) und das „Wortliste abrufen“ (WA). In Kapitel 3.6.1 werden explizit diese Untertests beschrieben.

Zu jedem Test gibt es einen Rohwert, die erzielte Punktezahl im Test, und einen z-Score, der als Standardwert verwendet wird. Die Erklärung der Werte ist in Kapitel 3.6.1 zu finden.

In Tabelle 4 sind die CERAD-Untertests in Rohwerten im Vergleich zum Alter aufgeführt. Das Alter des getesteten Kollektivs wurde in Altersdekaden eingeteilt. In der Studie waren auch Teilnehmer zwischen 20 und 40 Jahren eingeschlossen, da diese aber zur jungen Referenzgruppe zählen, wurden sie nicht neuropsychologisch getestet. In den jeweiligen Altersdekaden wurden die Mittelwerte aus den in den Untertests erzielten Rohwerten errechnet. Im MMS kann eine Maximalpunktzahl von 30, im WLT ebenfalls von 30 und im WA von 10 erreicht werden.

In allen drei Untertests zeigt sich mit zunehmendem Alter ein abnehmender Rohwert.

Alter	Anzahl	MW ± STABW		
		rMMS	rWLT	rWA
20er	14			
30er	2			
40er	8	28,7 ± 1,3	20,6 ± 3,2	6,9 ± 2,3
50er	31	25,8 ± 5,3	18,2 ± 7,0	5,9 ± 3,1
60er	44	26,3 ± 4,3	17,7 ± 6,9	5,8 ± 3,3
70er	54	24,3 ± 5,2	14,0 ± 5,9	3,9 ± 3,0
80er	22	22,9 ± 5,0	11,5 ± 5,8	2,4 ± 2,8
Gesamt	175			

Tabelle 4: Rohwerte CERAD-Untertests im Vergleich zu Altersdekaden

In der gleichnamigen Abbildung 13 ist der Rückgang der Rohwerte mit zunehmendem Alter graphisch dargestellt. Im Diagramm fällt auf, dass die Rohwerte im Untertest WLT mit

steigendem Alter deutlich steiler abzufallen scheinen, als in den anderen Untertests. Dies betrifft eine Abnahme von 44% beim WLT, jedoch eine noch größere Abnahme im WA von 65% und lediglich eine Abnahme von 20% im MMS.

Der Rückgang der Kapazität Wortlisten abzurufen nimmt mit steigendem Alter am deutlichsten ab.

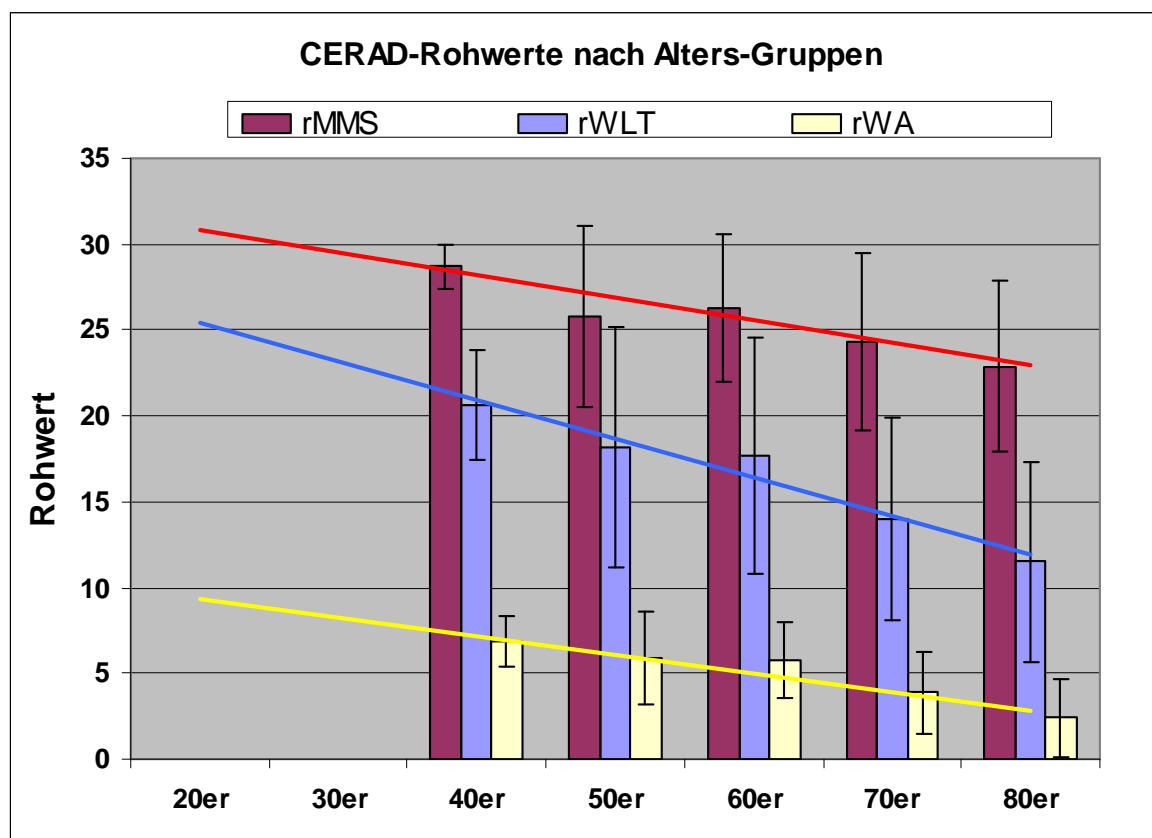


Abbildung 13: Rohwerte CERAD-Untertests im Vergleich zu Altersdekaden

In Tabelle 5 werden die Rohwerte der CERAD-Untertests nach dem Geschlecht der Patienten in der jeweiligen Altersdekade aufgeführt. Die Ergebnisse aus Tabelle 5 sind graphisch in Abbildung 14 dargestellt.

Alter	Anzahl		MW					
			rMMS		rWLT		rWA	
			m	w	m	w	m	w
20er	2	12						
30er	2	0						
40er	5	3	28,3	29,3	19,0	22,7	5,5	8,7
50er	18	13	25,6	26,1	18,7	17,4	6,1	5,8
60er	22	22	25,6	27,0	17,4	18,0	5,2	6,5
70er	32	22	23,9	24,9	13,4	14,9	3,8	4,0
80er	11	11	23,1	22,7	11,0	11,8	2,1	2,5
Gesamt	92	83						

Tabelle 5: Rohwerte CERAD-Untertests im Vergleich zu Altersdekaden und Unterscheidung w / m

Es bestätigt sich in den eingezeichneten Trendkurven, der bereits beschriebene Trend. Es kommt sowohl geschlechterunabhängig, als auch geschlechtergetrennt zu abfallenden Werten in den CERAD-Untertests mit steigendem Alter. Es fällt in Abbildung 14 auf, dass die weiblichen Patienten in nahezu allen Altersgruppen einen leicht höheren Wert in den CERAD-Untertests zeigen, sich jedoch der gleiche Trend im Vergleich der Trendkurven der weiblichen und männlichen Patienten ergibt.

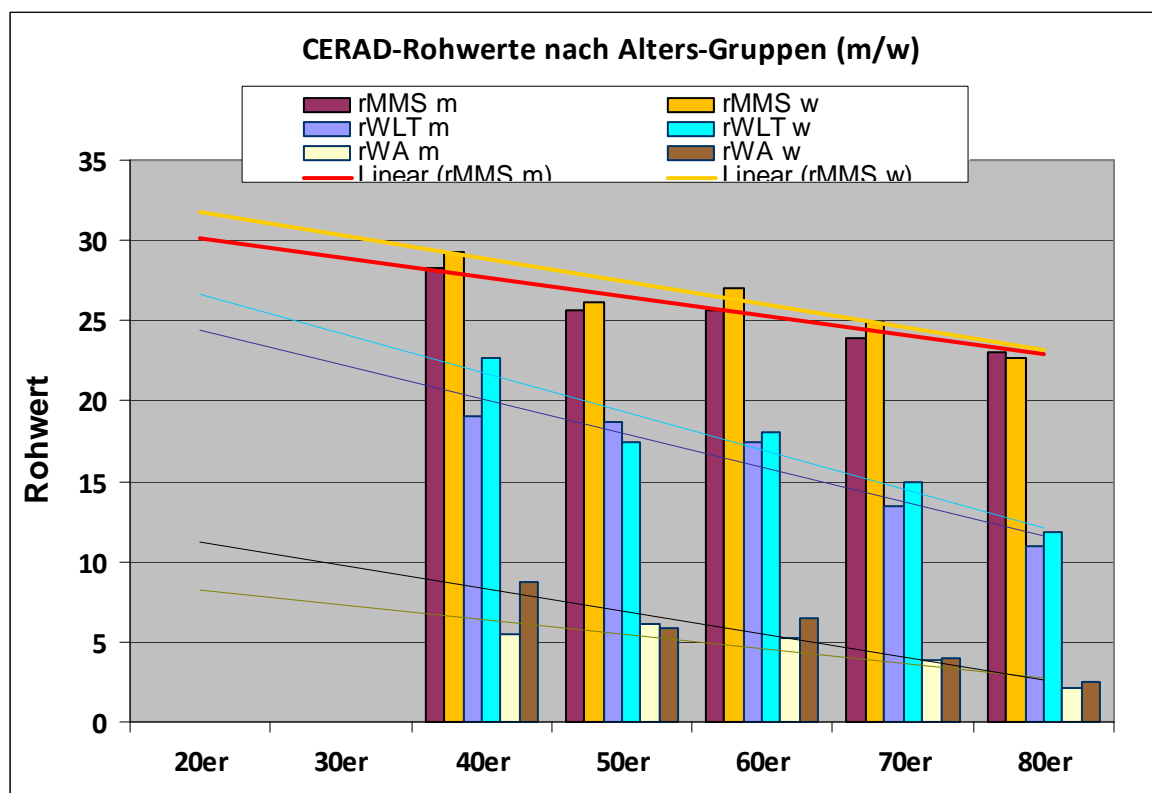


Abbildung 14: Rohwerte CERAD-Untertests im Vergleich zu Altersdekaden und Unterscheidung w / m

In Abbildung 15 sind die Rohwerte der CERAD-Untertests von jedem Teilnehmer als Markierung eingefügt. Es lässt sich in jeder Gruppe die Streuung der einzelnen Werte erkennen. Die jeweils farblich passende Linie zeigt das errechnete Mittel. Auch diese Abbildung untermauert die Aussage, dass mit steigendem Alter die Rohwerte der CERAD-Untertests abfallen.

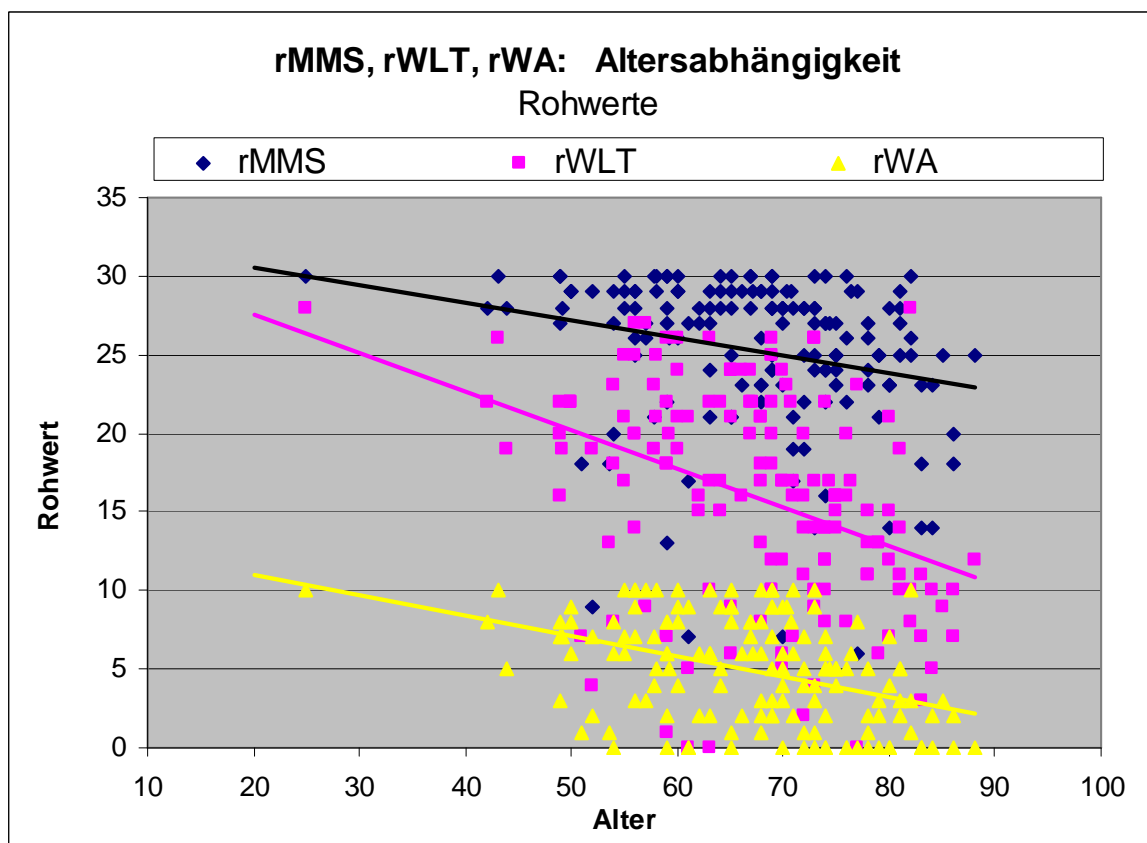


Abbildung 15: Altersabhängigkeit der CERAD-Rohwerte

Die gleichen Ausgangsdaten der CERAD-Untertests wurden als z-Werte in Tabelle 6 und Abbildung 16 verwendet. Da es sich um z-Werte handelt, wurden die Ergebnisse bereits der Normpopulation angepasst. Es zeigt sich ebenfalls die Tendenz einer leichten Abnahme der z-Werte mit zunehmendem Alter.

In der Dekade der 40-jährigen liegen in allen Untertests die z-Scores bei etwa -1 und liegen damit noch im Bereich der Normgrenzen.

In der Dekade der 50-Jährigen fällt in dem Patientenkollektiv ein deutlich niedrigerer MMS-z-Wert auf, der einer schweren Beeinträchtigung entspricht, wohingegen WLT und WA an der Grenze zu einer leichten Beeinträchtigung liegen.

Auch bei den 60-jährigen fällt die Abweichung des MMS-z-Scores auf, der einer mittleren Beeinträchtigung entspricht.

In unserer Patientenklientel liegen alle z-Werte der Untertests der 70-90-Jährigen niedriger als -1,28 und zeigen damit eine klare Beeinträchtigung, bei den 80-90-Jährigen liegt bei allen Untertests sogar eine schwere Beeinträchtigung vor.

In jeder Dekade ist im Vergleich zwischen den CERAD-Untertests auffallend, dass der WA den geringsten negativen Wert hat und damit am wenigstens von der Norm abweicht.

Die Normtabelle der CERAD-Plus-Testung in Tabelle 3, Kapitel 3.6.1 zeigt einen Abfall des WA zwischen der niedrigsten und höchsten Altersgruppe um 35%, der WLT um 21% und der MMS lediglich um 5%.

Trotz der Anpassung an diese Normwerte bleibt immer noch die Tendenz der niedrigeren z-Scores mit zunehmendem Alter bestehen, siehe Abbildung 16 und 17. Betrachtet man die Zusammensetzung unseres Patientenkollektivs in Kapitel 3.1, so zeigt sich, dass nur 18% unseres Patientenkollektivs mit durchgeführtem CERAD-Test zum Normkollektiv gehören und damit nicht kognitiv beeinträchtigt sind.

Alter	Anzahl	MW ± STABW		
		zMMS	zWLT	zWA
20er	14			
30er	2			
40er	8	-1,0 ± 1,3	-1,0 ± 0,8	-1,0 ± 1,1
50er	31	-2,3 ± 2,6	-1,4 ± 2,3	-1,1 ± 1,8
60er	44	-1,7 ± 2,2	-1,1 ± 2,2	-0,7 ± 1,7
70er	54	-2,4 ± 2,3	-1,8 ± 1,8	-1,3 ± 1,6
80er	22	-2,9 ± 2,2	-2,5 ± 1,5	-2,0 ± 1,3
Gesamt	175			

Tabelle 6: z-Werte CERAD-Untertests im Vergleich zu Altersdekaden

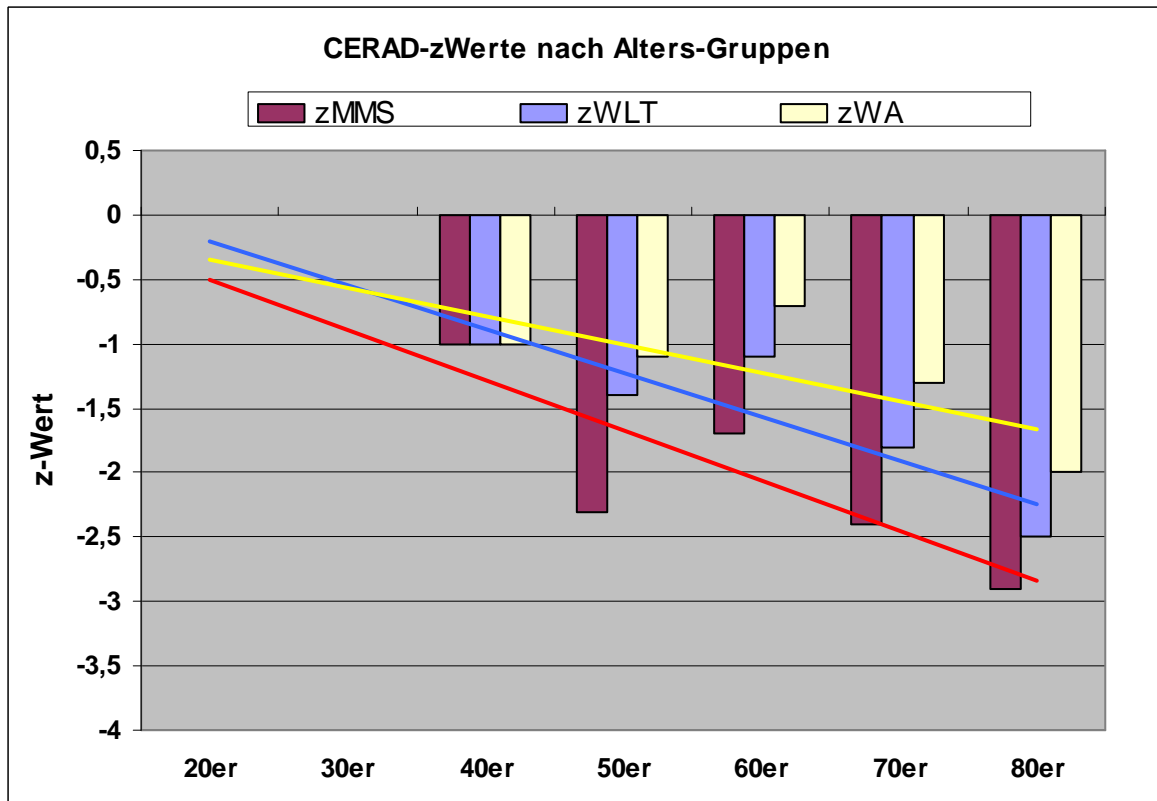


Abbildung 16: z-Werte CERAD-Untertests im Vergleich zu Altersdekaden

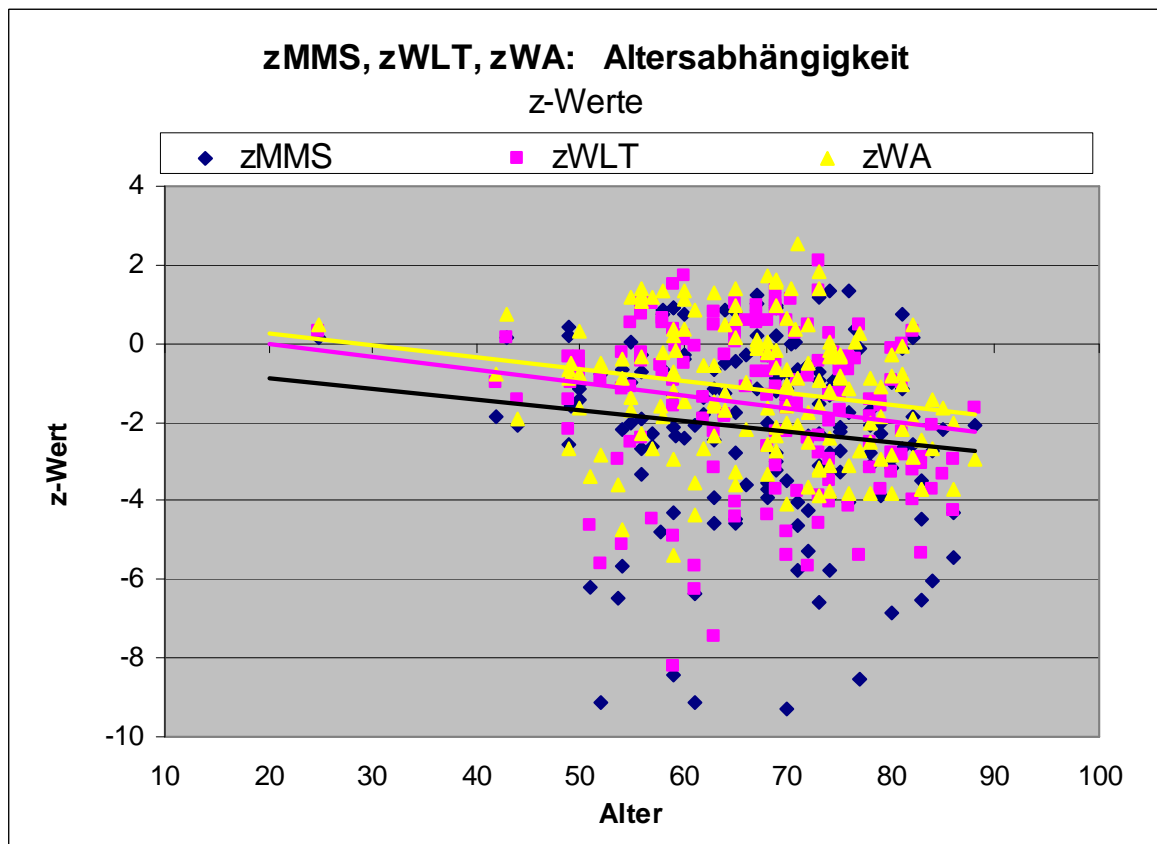


Abbildung 17: Altersabhängigkeit der CERAD-Z-Scores

4.1.3 Altersabhängigkeit der pH-Werte

In den durchgeführten Spektroskopie-Messungen wurde für jede Lokalisation der pH-Wert bestimmt.

In Tabelle 7 wurde der pH-Wert pro Lokalisation eingetragen und dieser pH-Wert für jede Altersdekade errechnet. Die Anzahl der ausgewerteten Messung pro Altersdekade ist ebenfalls ersichtlich.

Es zeigt sich mit zunehmendem Alter ein abnehmender pH-Wert in den Lokalisationen Marklager, Hippocampus und Temporallappen. Im Kleinhirn lässt sich dieser Trend nicht nachweisen. Es zeigt sich im Mittelwert ein weitestgehend unveränderter pH-Wert.

Alter	Anzahl	MW ± STABW			
		pH_ML	pH_HC	pH_TL	pH_KH
20er	14	6,91 ± 0,04	6,90 ± 0,05	6,89 ± 0,06	6,87 ± 0,03
30er	2	6,92 ± 0,04	6,95 ± 0,02		6,87 ± 0,04
40er	8	6,90 ± 0,06	6,91 ± 0,06	6,94 ± 0,03	6,88 ± 0,06
50er	31	6,88 ± 0,06	6,87 ± 0,06	6,89 ± 0,06	6,87 ± 0,07
60er	44	6,89 ± 0,06	6,87 ± 0,06	6,89 ± 0,07	6,85 ± 0,07
70er	54	6,88 ± 0,06	6,89 ± 0,07	6,89 ± 0,07	6,86 ± 0,05
80er	22	6,86 ± 0,06	6,84 ± 0,09	6,84 ± 0,06	6,89 ± 0,06
Gesamt	175				

Tabelle 7: pH-Werte nach Altersdekaden und Lokalisation

Anhand der Daten aus Tabelle 7 wurden die Diagramme in den Abbildungen 18-21 erstellt. In jeder Abbildung wird pro Lokalisation der Mittelwert des pH-Wertes in den verschiedenen Altersdekaden gezeigt.

Abbildung 18 bezieht sich auf die Lokalisation Marklager. In dieser Lokalisation liegen 172 auswertbare Messungen vor. Es ist die Lokalisation mit den meisten Messungen. Der pH-Wert von 98% aller Studienteilnehmer wurde in dieser Lokalisation bestimmt und konnte ausgewertet werden. Die Tabelle 12 zeigt, dass aus allen Diagnose-Gruppen zwischen 13 und 32 Messungen eingeschlossen werden konnten.

Im Diagramm der Abbildung 18 zeigt sich ein Abfall des pH-Wertes mit zunehmendem Alter. In der Altersgruppe der 30-jährigen zeigt sich ein etwas höherer pH-Wert als bei den jungen Probanden. Der Mittelwert der pH-Werte der 30-jährigen wurde aus 2 Probanden ermittelt, in die Gruppe der 20-jährigen sind insgesamt 14 Probanden eingeschlossen.

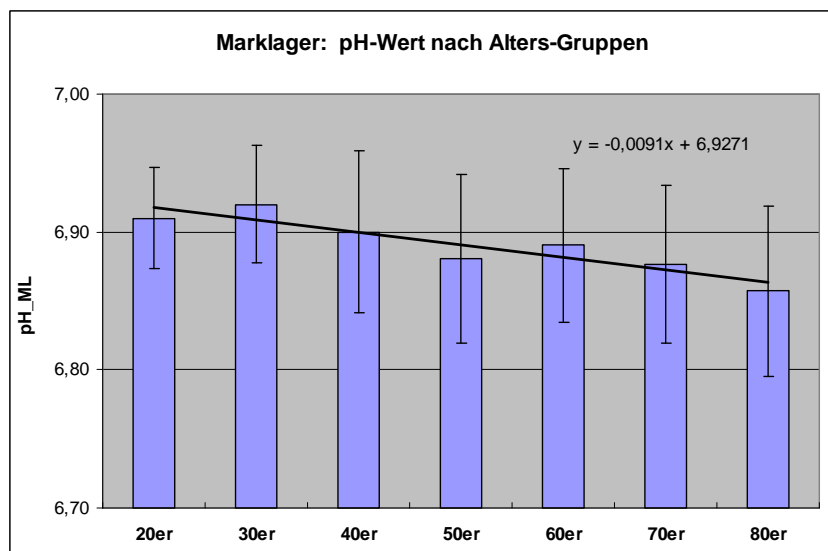


Abbildung 18: pH-Werte nach Altersdekaden im Marklager

Die Abbildung 19 zeigt das Verhalten des pH-Wertes in den verschiedenen Altersdekaden im Hippocampus. Es konnten nur 128 auswertbare Messungen berücksichtigt werden und damit handelt es sich nur um 73% der insgesamt gemessenen Daten, siehe Tabelle 12.

In der Gesamtbetrachtung zeigt sich der Trend des abfallenden pH-Wertes mit zunehmendem Alter.

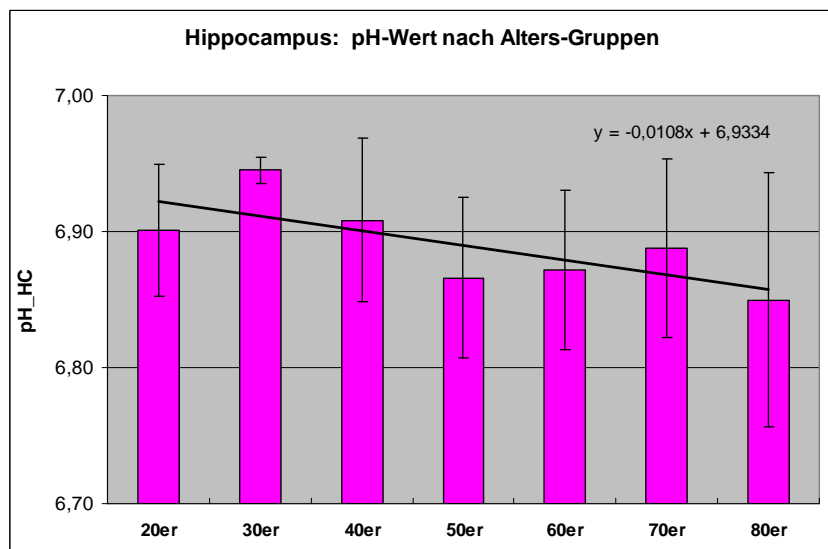


Abbildung 19: pH-Werte nach Altersdekaden im Hippocampus

In Tabelle 12 ist ersichtlich, dass im Temporallappen nur von 47% der Studienteilnehmer auswertbare Ergebnisse vorliegen. Die Altersdekade der 30-jährigen umfasst in der Studie lediglich 2 Probanden, für die im Temporallappen keine Auswertungen vorlagen. Die

Altersgruppe der 40-Jährigen umfasst in der Studie 8 Patienten, siehe Tabelle 7, und bildet damit eine wesentlich kleinere Gruppe als die Altersdekaden 50-80.

In der Gesamtschau der pH-Mittelwerte zeigt sich auch im Temporallappen in Abbildung 20 der Trend der abnehmenden pH-Werte mit zunehmendem Alter.

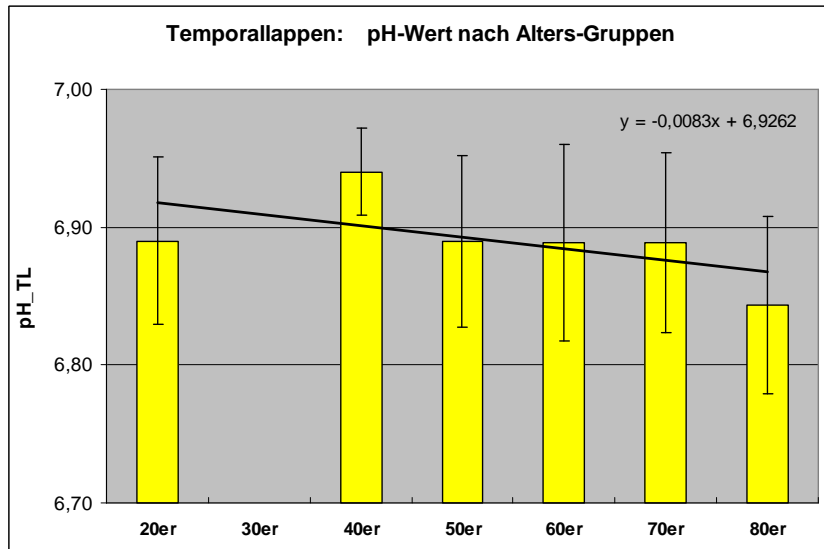


Abbildung 20: pH-Werte nach Altersdekaden im Temporallappen

Im Kleinhirn konnte der abnehmende Trend der pH-Werte mit steigendem Alter der anderen Lokalisationen nicht nachgewiesen werden, siehe Abbildung 21.

Es zeigt sich durchweg in allen Altersdekaden ein nahezu gleichbleibender pH-Mittelwert von 6,87.

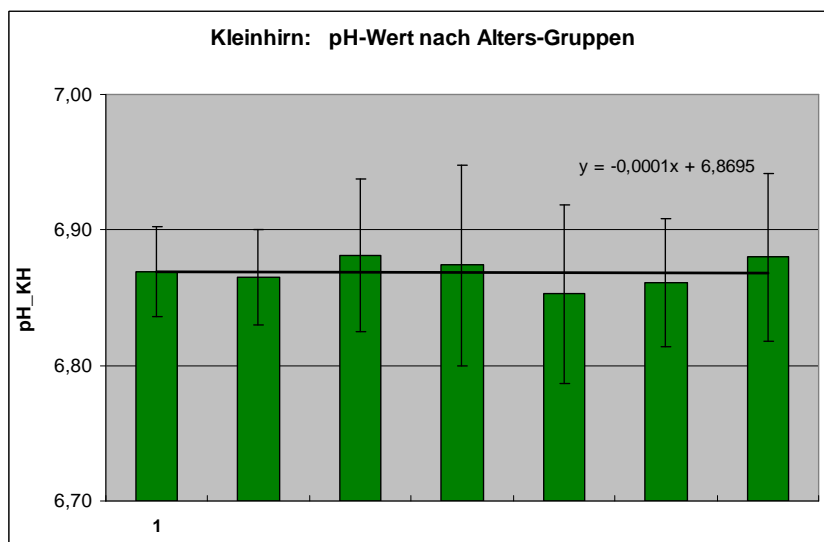


Abbildung 21: pH-Werte nach Altersdekaden im Kleinhirn

In der Betrachtung aller Abbildungen 18-21 und der ihrer Zusammenfassung in Abbildung 22 und dem Vergleich des pH-Wertes in den einzelnen Lokalisationen, zeigt sich die Tendenz der abnehmenden pH-Werte mit zunehmendem Alter in den Lokalisationen ML, HC und TL. Bei einer Abnahme von 0,009 im ML, 0,011 im HC und 0,008 im TL, bedeutet dies etwa einen Abfall von 0,01 im pH-Wert pro Altersdekade im ML, HC und TL. Es zeigt sich ein durchs Alter hinweg etwa gleichbleibender pH-Wert im Kleinhirn.

In den Lokalisationen ML, HC und TL liegt der pH-Wert der 20-jährigen Probanden im Durchschnitt bei 6,90. Im Trend zeigt sich dann der Abfall mit steigendem Alter bis zu der Altersdekade der 80-jährigen mit einem pH-Wert von etwa 6,85.

In der Lokalisation KH liegt der pH-Mittelwert etwa bei 6,87 gleichbleibend. Dies bedeutet, dass der pH-Wert der jungen Probanden im Kleinhirn deutlich geringer ist als in allen anderen gemessenen Lokalisationen.

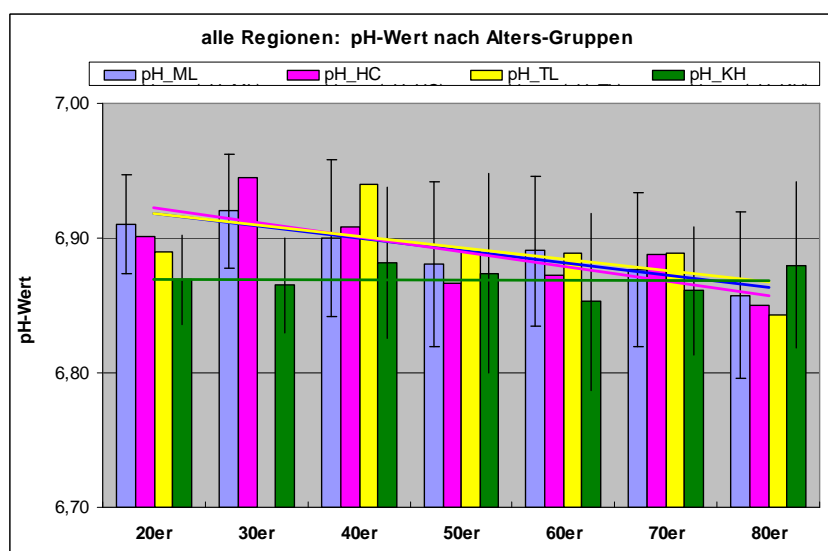


Abbildung 22: pH-Werte nach Altersdekaden in allen Lokalisationen

In Tabelle 8 und 9 wurden die Gruppe der jüngsten Studienteilnehmer, die unter 30-Jährigen, und die Gruppe der ältesten Studienteilnehmer, die über 80-Jährigen, gegenübergestellt. Es zeigt sich in den in Tabelle 8 aufgeführten Mittelwerten, der bereits oben beschriebenen Trend, dass bei den Jüngeren im ML, HC, und TL wesentlich höhere pH-Werte vorliegen, als bei den Älteren. Es kann ebenfalls abgelesen werden, dass im KH ein konstant niedriger pH-Wert von 6,87 beziehungsweise 6,88 vorliegt und sich keine Altersabhängigkeit zeigt.

Alter		Lokalisation			
		ML	HC	TL	KH
<=30	MW ± StABW	6,91 ± 0,04	6,90 ± 0,05	6,89 ± 0,06	6,87 ± 0,03
	Anzahl	14	10	4	9
>=80	MW ± StABW	6,86 ± 0,06	6,85 ± 0,09	6,84 ± 0,06	6,88 ± 0,06
	Anzahl	20	13	6	16

Tabelle 8: Altersvergleich < 30 / > 80 nach Lokalisation

In der Berechnung der Signifikanzen in Tabelle 9 zeigte sich ein signifikant niedrigerer pH-Wert bei den über 80-Jährigen im Vergleich mit den unter 30-Jährigen im Marklager ($p < 0,005$).

Mit einem p-Wert von $p < 0,085$ zeigte sich der gleiche Trend, gerade nicht mehr signifikant, für den Hippocampus.

TTEST Vergleich Alter <30/>80			
ML	HC	TL	KH
0,005	0,085	0,283	0,589

Tabelle 9: Signifikanzen im Altersvergleich < 30 / > 80 nach Lokalisation

Es wurden weitere Berechnungen im Altersvergleich vorgenommen. Bei den unter 40-Jährigen im Vergleich zu den über 80-Jährigen zeigte sich im ML eine pH-Wert-Abnahme von 6,91 auf 6,86, was einen signifikanten Unterschied von $p < 0,003$ ergab, für den HC galt bei einem Abfall des pH-Wertes von 6,91 auf 6,85 ein p-Wert von $p < 0,05$. Tabelle 10 veranschaulicht diese Daten.

Im Vergleich der unter 50-Jährigen mit den über 70-Jährigen zeigen sich ebenfalls Signifikanzen im Marklager und Hippocampus. In Tabelle 11 wurden die Altersvergleiche weiter präzisiert, was auch bereits einen signifikanten Wert im Vergleich der unter 50-Jährigen mit den 50-70-Jährigen im Hippocampus mit $p < 0,01$ zeigte und einem p-Wert von $p < 0,07$ im Marklager.

Alter	Anzahl	MW ± STABW			
		pH_ML	pH_HC	pH_TL	pH_KH
<40 Jahre	16	6,91 ± 0,04	6,91 ± 0,05	6,89 ± 0,06	6,87 ± 0,03
>80 Jahre	22	6,86 ± 0,06	6,85 ± 0,09	6,84 ± 0,06	6,88 ± 0,06
TTEST: p<		0,003	0,05	0,28	0,59
<50 Jahre	24	6,91 ± 0,04	6,91 ± 0,05	6,92 ± 0,05	6,87 ± 0,04
>70 Jahre	76	6,87 ± 0,06	6,88 ± 0,07	6,88 ± 0,07	6,87 ± 0,05
TTEST: p<		0,002	0,05	0,09	0,59

Tabelle 10: pH-Werte und Signifikanzen im Altersvergleich < 40 / > 80 und < 50 / > 70 nach Lokalisationen

Alter	Anzahl	MW ± STABW			
		pH_ML	pH_HC	pH_TL	pH_KH
50 Jahre	24	6,91 ± 0,04	6,91 ± 0,05	6,92 ± 0,05	6,87 ± 0,04
50-70	75	6,89 ± 0,05	6,87 ± 0,06	6,89 ± 0,07	6,86 ± 0,06
>70 Jahre	76	6,87 ± 0,06	6,88 ± 0,07	6,88 ± 0,07	6,87 ± 0,05
<50 / 50-70	TTEST: p<	0,07	0,01	0,17	0,35
50-70 / >70	TTEST: p<	0,12	0,64	0,59	0,62
<50 / >70	TTEST: p<	0,002	0,05	0,09	0,59

Tabelle 11: Signifikanzen im Altersvergleich < 50 / > 70 nach Lokalisationen

Diagnose-Gruppe	Anzahl auswertbarer Spektroskopiemessungen				
	ML	HC	TL	KH	Gesamt
Jung	17	14	5	12	17
N	32	24	24	24	32
D	14	11	9	14	14
MCI	18	17	1	9	18
MP	18	14	12	13	19
FTD	16	12	6	13	16
GT	16	11	5	13	16
V	13	6	8	9	13
AD	28	19	13	20	30
Gesamt	172	128	83	127	175

Tabelle 12: Anzahl auswertbarer Spektroskopiemessungen nach Lokalisation

Die folgenden Abbildungen 23-26 zeigen alle in der jeweiligen Lokalisation ausgewerteten Messungen auf pH-Wert und Alter bezogen. Jeder in der jeweiligen Lokalisation bei einer Person gemessene pH-Wert ist durch eine Markierung eingezeichnet, sodass sich die Streuung

der pH-Werte und der sich aus den Mittelwerten ergebende Trend an Hand der eingezeichneten Linie ablesen lassen.

Zusammenfassend für alle Lokalisationen zeigt dies Abbildung 27.

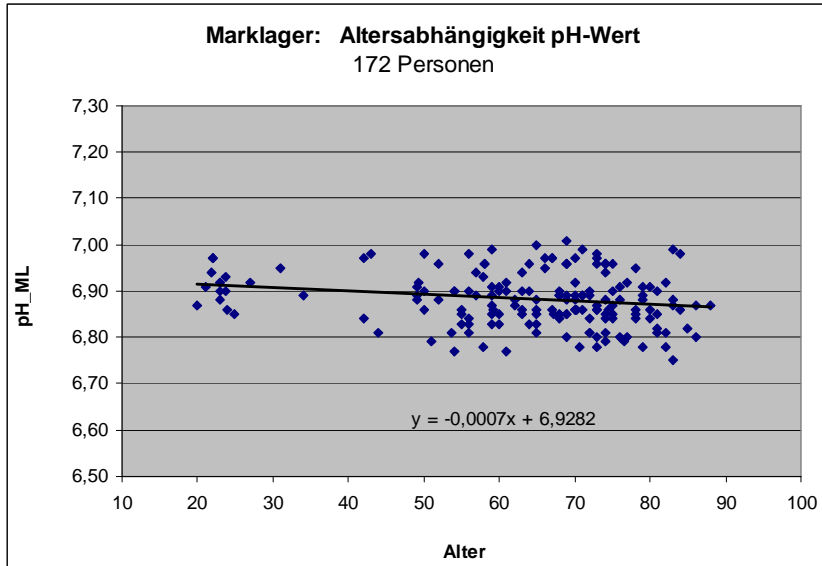


Abbildung 23: Altersabhängigkeit des pH-Wertes im Marklager

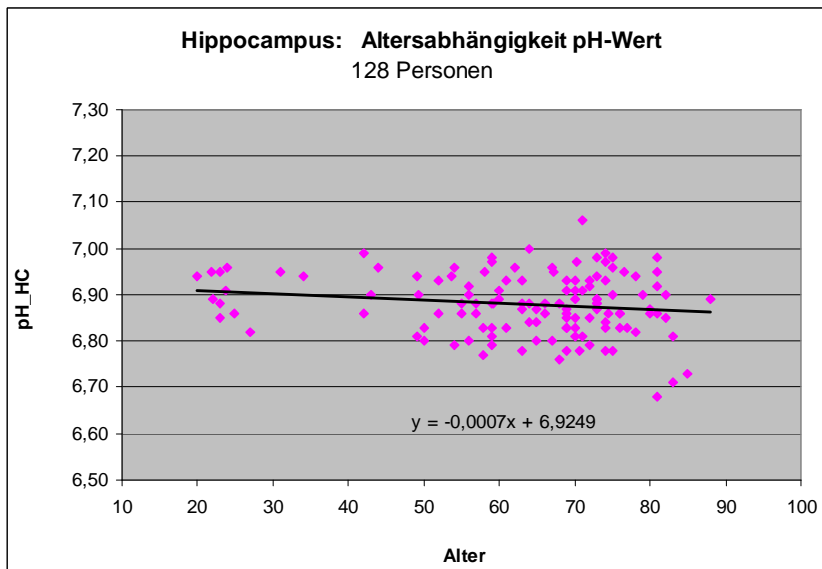


Abbildung 24: Altersabhängigkeit des pH-Wertes im Hippocampus

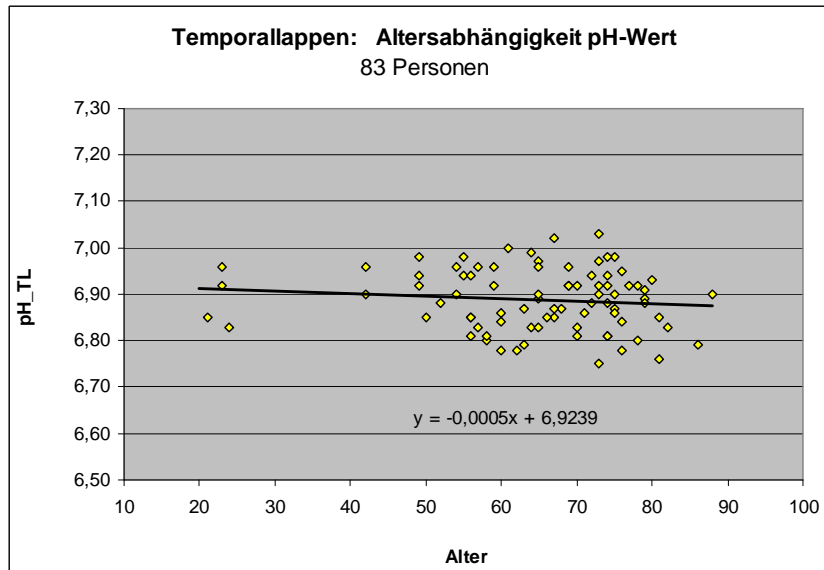


Abbildung 25: Altersabhängigkeit des pH-Wertes im Temporallappen

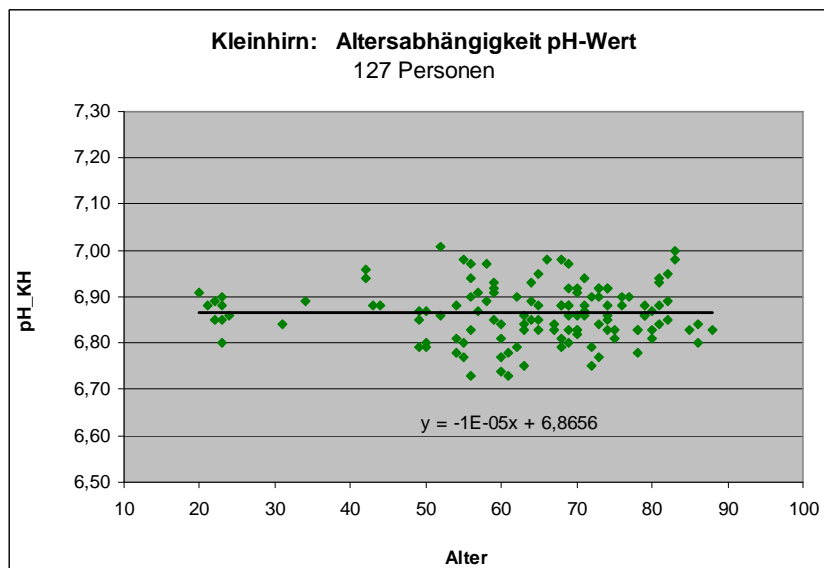


Abbildung 26: Altersabhängigkeit des pH-Wertes im Kleinhirn

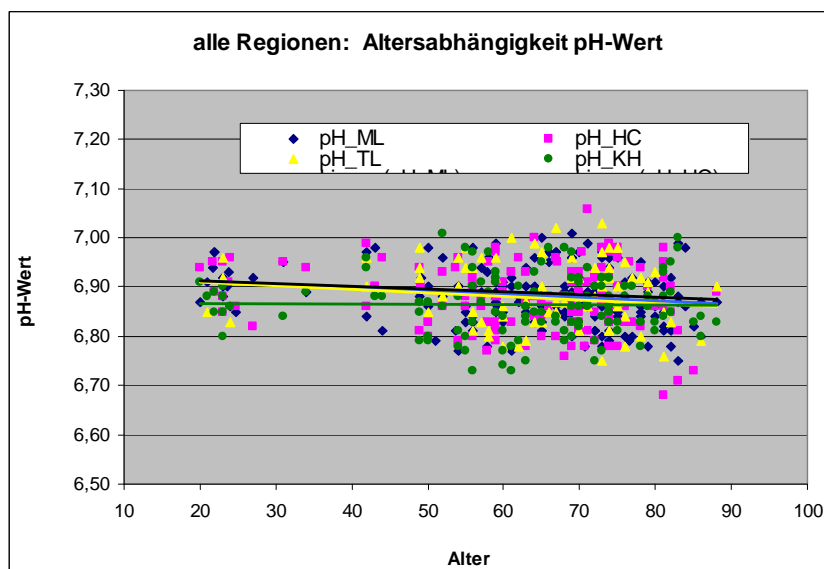


Abbildung 27: Altersabhängigkeit des pH-Wertes in allen Regionen

Abhängigkeit vom Geschlecht

Es wurden in Tabelle 13, wie bereits in Tabelle 7, die pH-Werte nach Altersdekaden und Lokalisationen aufgeführt. Der Unterschied besteht darin, dass in Tabelle 13 alle pH-Werte geschlechtergetrennt nach männlichen und weiblichen Patienten innerhalb der Lokalisationen aufgeführt wurden. In den Abbildungen 28-31 werden die Daten aus Tabelle 7 graphisch dargestellt. Es zeigt sich in allen Lokalisationen der bereits beschriebene Trend von abnehmendem pH-Wert mit zunehmendem Alter.

Es fällt auf, dass sich dieser Trend bei den weiblichen Patienten wesentlich deutlicher abbildet als bei den männlichen Patienten.

Alter	Anzahl		MW							
			m				w			
			m	w	pH_ML	pH_HC	pH_TL	pH_KH	pH_ML	pH_HC
20er	2	12	6,88	6,96	6,88	6,88	6,92	6,89	6,91	6,87
30er	2	0	6,92	6,95		6,87				
40er	5	3	6,89	6,92	6,96	6,87	6,91	6,90	6,91	6,90
50er	18	13	6,89	6,85	6,90	6,87	6,87	6,91	6,88	6,88
60er	22	22	6,89	6,86	6,88	6,82	6,89	6,88	6,90	6,88
70er	32	22	6,87	6,89	6,90	6,85	6,89	6,88	6,87	6,87
80er	11	11	6,90	6,90	6,89	6,91	6,83	6,79	6,79	6,86
Gesamt	92	83								

Tabelle 13: pH-Werte nach Altersdekaden und Lokalisationen nach m / w

Abbildung 28 zeigt in der Trendkurve im Marklager bei den weiblichen Patienten hohe pH-Werte bei jungen Patienten und mit steigendem Alter fallende pH-Werte bis hin zur Altersdekade von den 80-Jährigen. Im Vergleich dazu zeigt sich ein wesentlich schwächerer Trend des gleichen Phänomens bei den männlichen Patienten. In Tabelle 14 wird dies in der Berechnung der Signifikanzen deutlich. Im Marklager zeigt sich sowohl im Vergleich der unter 40-Jährigen mit den über 80-Jährigen ($p < 0,00$), als auch im Vergleich der unter 50-Jährigen mit den über 70-Jährigen ($p < 0,01$) ein signifikant höherer pH-Wert bei den jüngeren Gruppen. Diese Signifikanz zeigt sich jedoch nur bei den Frauen, bei den Männern findet sich keine Signifikanz.

Betrachtet man dieses Phänomen ausschließlich geschlechtergetrennt im hohen Alter der über 80-Jährigen, so zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern, siehe Tabelle 15. Im ML ($p < 0,01$), HC ($p < 0,03$) und TL ($p < 0,03$) liegen die pH-Werte bei den über 80-Jährigen Frauen signifikant niedriger als bei den Männern des gleichen Alters.

Tabelle 16 zeigt das Patientenkollektiv der über 80-Jährigen in Bezug auf das Geschlecht. Es wird deutlich, dass bei den über 80-Jährigen eine gleichmäßige Geschlechterverteilung vorliegt.

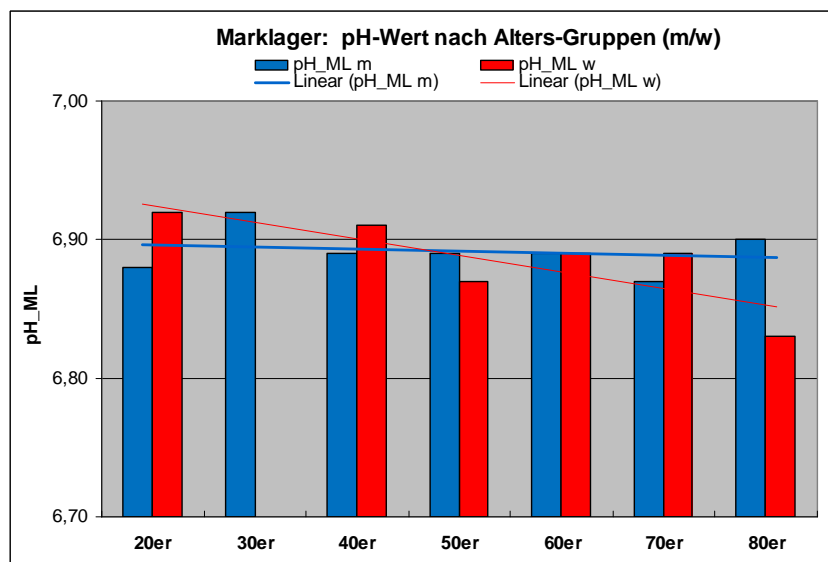


Abbildung 28: pH-Werte nach Altersdekaden und w / m im Marklager

Im Hippocampus, Abbildung 29, zeigt sich bei beiden Geschlechtern der gleiche ansteigende Trend, wobei die weiblichen Patienten im Mittelwert höhere pH-Werte zeigen. In den Berechnungen der Signifikanzen zeigt sich bei den Frauen eine Signifikanz von $p < 0,04$ im HC im Altersgruppen-Vergleich, siehe Tabelle 14. Bei den Männern zeigt sich die Signifikanz im Vergleich der unter 40-Jährigen mit den über 80-Jährigen ($p < 0,05$).

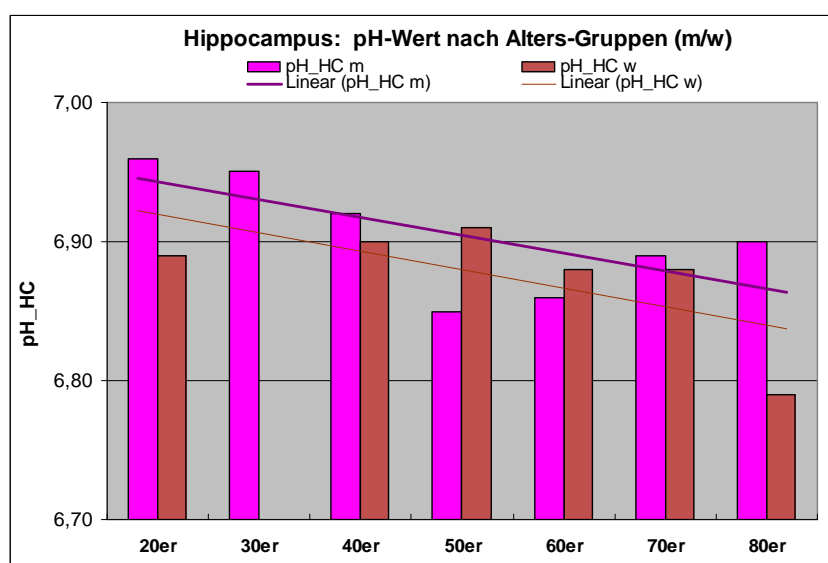


Abbildung 29: pH-Werte nach Altersdekaden und w / m im Hippocampus

Ähnlich wie im Marklager konnte auch im TL, Abbildung 30, ein wesentlich deutlicherer pH-Wert-Abfall von jung zu alt bei den Frauen im Vergleich zu den Männern nachgewiesen werden. Die Trendkurve ist bei den Männern mit zunehmendem Alter kaum abfallend. Signifikanzen zeigen sich hierbei bei den Frauen im Vergleich der unter 40-Jährigen mit den über 80-Jährigen ($p < 0,01$), siehe Tabelle 14.

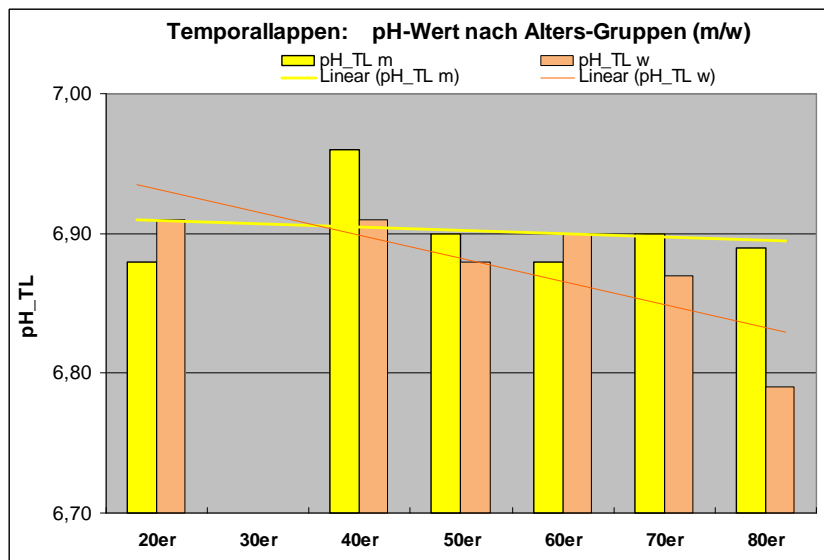


Abbildung 30: pH-Werte nach Altersdekaden und w / m im Temporallappen

Im Kleinhirn, Abbildung 31, sind die pH-Werte bei den Männern konstant unabhängig vom Alter. Auch bei den Frauen zeigt sich nur ein leichter Abfall des pH-Wertes mit zunehmendem Alter. Bei beiden Geschlechtern zeigen sich keine Signifikanzen.

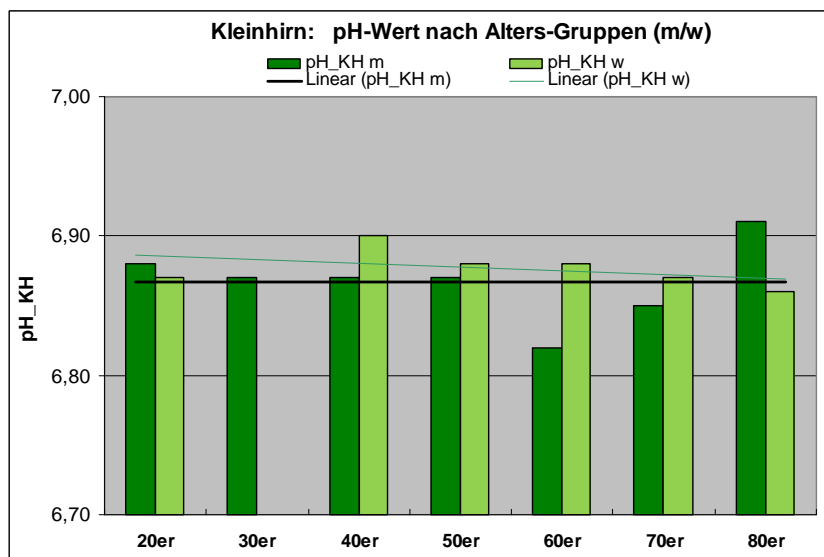


Abbildung 31: pH-Werte nach Altersdekaden und w / m im Kleinhirn

Alter	Anzahl		MW								
			pH_ML	pH_HC	pH_TL	pH_KH		pH_ML	pH_HC	pH_TL	pH_KH
			m				w				
<40 Jahre	4	12	6,90	6,95	6,88	6,88		6,91	6,90	6,91	6,88
>80 Jahre	9	11	6,90	6,90	6,89	6,91		6,83	6,79	6,79	6,86
TTEST: p<			0,87	0,05	0,76	0,28		0,00	0,04	0,01	0,50
<50 Jahre	9	15	6,90	6,93	6,93	6,87		6,91	6,90	6,91	6,88
>70 Jahre	43	33	6,87	6,90	6,90	6,87		6,87	6,90	6,91	6,88
TTEST: p<			0,27	0,21	0,39	0,94		0,01	0,04	0,12	0,50

Tabelle 14: Signifikanzen im Altersvergleich < 40 / > 80 und < 50 / > 70 nach Lokalisationen und w / m

TTEST Vergleich w/m Alter >80			
ML	HC	TL	KH
0,001	0,03	0,03	0,14

Tabelle 15: TTEST Vergleich w / m Alter >80

Alter	Geschlecht	Anzahl			
		ML	HC	TL	KH
>80 Jahre	m	9	7	3	7
>80 Jahre	w	11	6	3	9
Summe		20	13	6	16

Tabelle 16: Anzahl Patienten Alter >80 geschlechtergetrennt

Abhängigkeit vom Gerät

In unserer Studie wurden Messungen an einem 1,5-Tesla- und einem 3-Tesla-Magnetresonanztomographen durchgeführt.

In Tabelle 17 ist die Anzahl der Patienten pro Diagnose-Gruppe nach durchgeführter Messung im 1,5- beziehungsweise 3-Tesla-Gerät aufgeführt, wobei unterschieden wird wie viele Messungen pro Lokalisation stattgefunden haben.

Diagnose-Gruppe	Anzahl auswertbarer Spektroskopiemessungen							
	ML		HC		TL		KH	
	1.5 T	3.0 T	1.5 T	3.0 T	1.5 T	3.0 T	1.5 T	3.0 T
Jung	9	8	9	5	0	5	4	8
N	6	26	5	19	1	23	3	21
D	2	12	2	9	0	9	2	12
MCI	15	3	15	2	0	1	7	2
MP	5	13	5	9	1	11	3	10
FTD	4	12	4	8	0	6	3	10
GT	11	5	8	3	0	5	8	5
V	4	9	1	5	0	8	2	7
AD	11	17	7	12	1	12	8	12
Gesamt	67	105	56	72	3	80	40	87

Tabelle 17: Anzahl auswertbarer Spektroskopiemessungen nach Lokalisation und MR-Gerät

In Tabelle 18 sind die pH-Werte nach Altersdekaden und Lokalisationen aufgeschlüsselt. Es wird noch mal die Anzahl der pro Gerät durchgeführten Messungen pro Altersdekade aufgeführt und die beiden Kernspin-Geräte separat mit allen dort gemessenen pH-Werten in den jeweiligen Regionen aufgezeigt. Im 1,5-Tesla-Gerät wurden etwa ein Drittel weniger Messungen durchgeführt, sodass auch pro Altersdekade im 1,5-Tesla-Gerät deutlich weniger Messungen vorliegen. Von noch größerer Bedeutung sind die in Tabelle 17 aufgeführten Gesamtzahlen in den Lokalisationen, die zeigen, dass beispielsweise im Temporallappen nur 3 Messungen am 1,5-Tesla, jedoch 80 Messungen am 3-Tesla-Gerät vorliegen. Bedeutend ist zudem, dass keine gleichmäßige Verteilung innerhalb der Diagnose-Gruppen auf die beiden Geräte vorliegt.

Alter	Anzahl		MW							
			1.5 T				3.0 T			
	1.5 T	3.0 T	pH_ML	pH_HC	pH_TL	pH_KH	pH_ML	pH_HC	pH_TL	pH_KH
20er	7	7	6,90	6,91		6,88	6,92	6,90	6,89	6,87
30er	2	0	6,92	6,95		6,87				
40er	1	7					6,90	6,91	6,94	6,88
50er	11	20	6,85	6,88		6,90	6,90	6,87	6,89	6,87
60er	17	27	6,89	6,86	6,84	6,85	6,89	6,89	6,89	6,85
70er	18	36	6,87	6,90		6,87	6,88	6,88	6,89	6,86
80er	12	10	6,86	6,84	6,93	6,90	6,86	6,87	6,83	6,85
Gesamt	68	107								

Tabelle 18: pH-Werte nach Altersdekaden und Lokalisationen nach MR-Gerät

Die nachfolgend erscheinenden Abbildungen 32-35 stellen die in Tabelle 18 enthaltenen Daten graphisch dar.

Die in Abbildung 32 dargestellte Lokalisation Marklager stellt die aussagekräftigste Abbildung dar. Im Marklager wurden an beiden Geräten die meisten Messungen durchgeführt. Es zeigt sich im Verhalten des pH-Wertes an beiden Geräten der gleiche Trend. Im Trend fällt der pH-Wert deutlich mit zunehmendem Alter.

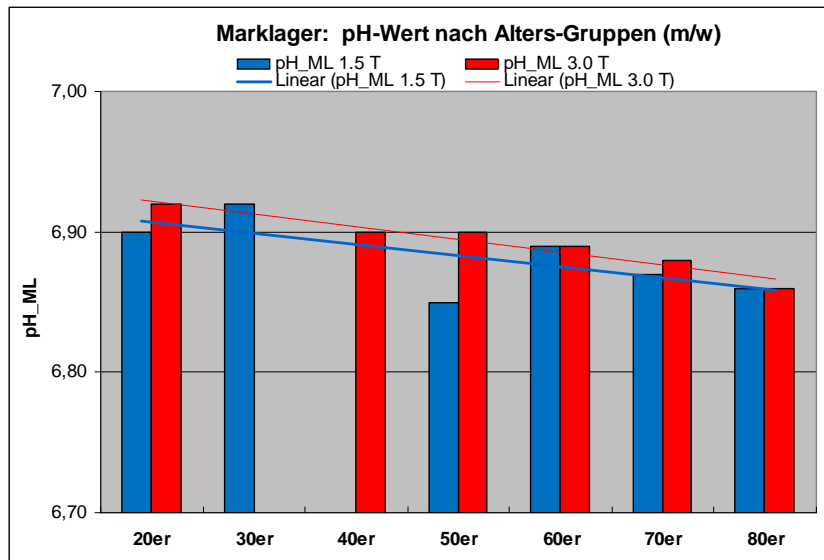


Abbildung 32: pH-Wert nach Altersdekaden und nach MR-Gerät im Marklager

Im Hippocampus, Abbildung 33, zeigt sich ein ähnlicher Trend in beiden Geräten. Da im 1,5-Tesla-Gerät nur gut die Hälfte der Personen in den Altersdekaden 50-70 im Vergleich zum 3-Tesla-Gerät und in den 30er- und 40er-Dekaden gar kein Vergleich vorliegt, ist die absolute Beurteilung dieser Daten schwierig.

Im Temporallappen, Abbildung 34 ist kaum ein Vergleich möglich, da im 1,5-Tesl-Gerät lediglich 3 Messungen vorliegen, im 3-Tesla-MRT hingegen 80 Patienten-Messungen stattgefunden haben.

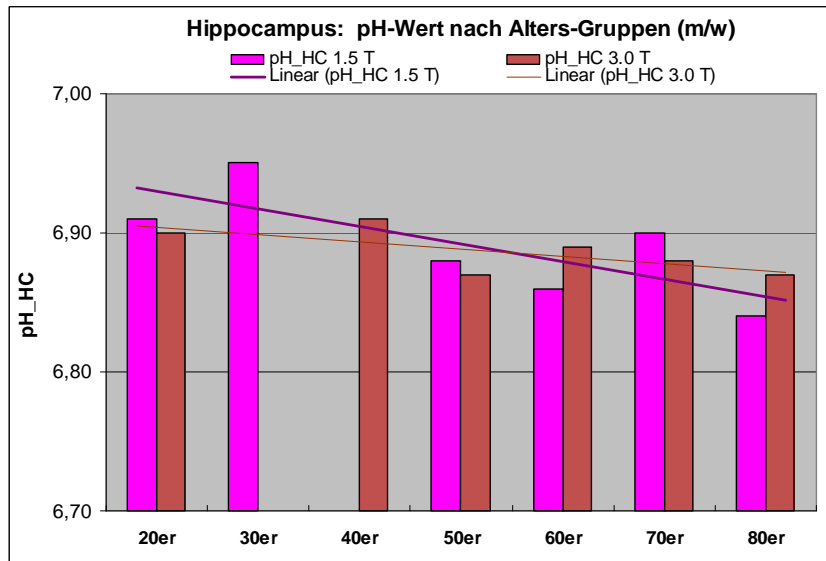


Abbildung 33: pH-Wert nach Altersdekaden und nach MR-Gerät im Hippocampus

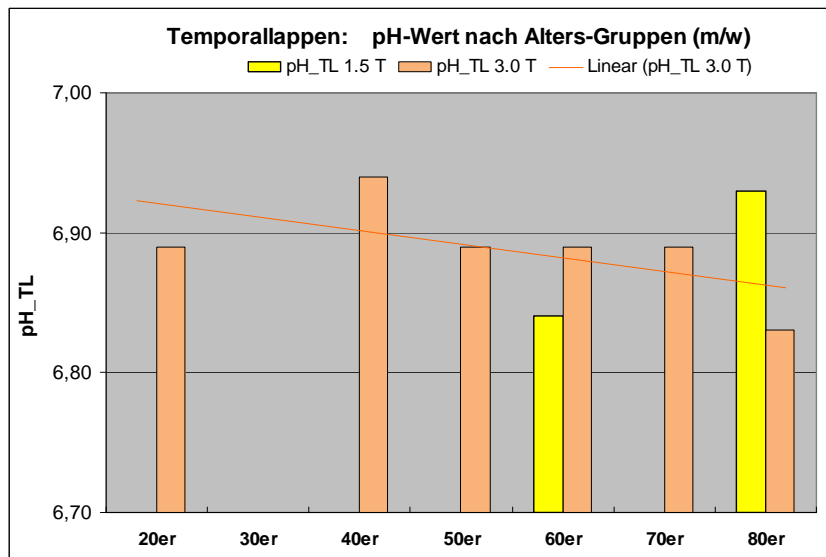


Abbildung 34: pH-Wert nach Altersdekaden und nach MR-Gerät im Temporallappen

Im Kleinhirn, Abbildung 35, liegen nur etwa halb so viele Messungen im 1,5-Tesla- im Vergleich zum 3-Tesla-Gerät vor. Es zeigt sich bei der Betrachtung der pH-Werte beider Messungen ein weitestgehend konstanter Mittelwert.

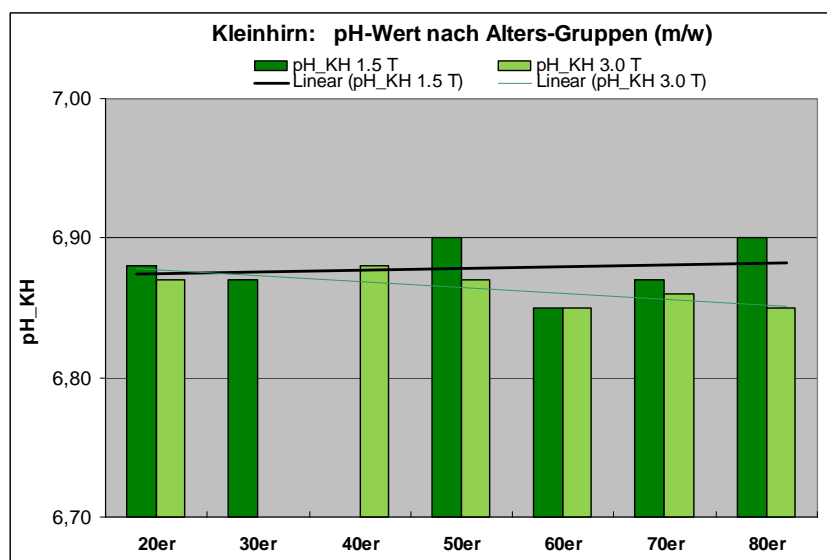


Abbildung 35: pH-Wert nach Altersdekaden und nach MR-Gerät im Kleinhirn

4.2 Abhängigkeit von der Diagnose

Die Aufteilung in die unterschiedlichen Diagnose-Gruppen, die jeweilige Anzahl der Patienten pro Gruppe und die Altersverteilung in den einzelnen Diagnose-Gruppen sind in Tabelle 1 in Kapitel 3.1 ersichtlich.

4.2.1 CERAD-Werte in den Diagnose-Gruppen

Tabelle 19 zeigt die, von den getesteten Personen der jeweiligen Diagnose-Gruppe, in den CERAD-Untertests erreichten Punktzahlen, den sogenannten Rohwert, im Mittelwert.

In der Gruppe N zeigt sich ein MMS-Rohwert von 29, was nahezu der Maximalpunktzahl von 30 entspricht, im WLT wurde ein Mittelwert von 23 von einer Maximalpunktzahl von 30 erreicht und im WA die Punktzahl von 8.

Die Gruppe N entspricht im Altersdurchschnitt etwa dem Altersdurchschnitt der an der Studie teilnehmenden kognitiv beeinträchtigten Personen. In den weiteren Gruppen zeigen sich in den Untertests etwas niedrigere Rohwerte.

Innerhalb dieser kognitiv beeinträchtigten Gruppen wurde in die beiden Großgruppen D-MCI-MP und Demenz unterschieden.

Diagnose-Gruppen	Anzahl	MW ± STABW		
		rMMS	rWLT	rWA
Jung	17			
N	32	29,1 ± 1,1	23,0 ± 2,9	8,4 ± 1,7
D	14	27,0 ± 5,3	19,1 ± 5,6	6,9 ± 2,9
MCI	18	26,4 ± 2,7	18,1 ± 6,3	5,7 ± 2,3
MP	19	24,9 ± 3,8	15,2 ± 4,6	4,7 ± 2,2
FTD	16	23,7 ± 5,5	13,6 ± 6,5	3,5 ± 2,5
GT	16	23,1 ± 6,0	12,6 ± 4,7	2,5 ± 2,8
V	13	23,3 ± 5,7	12,3 ± 6,3	3,1 ± 3,2
AD	30	22,4 ± 5,3	10,3 ± 5,5	2,1 ± 2,4
D-MCI-MP	37	26,1 ± 3,9	17,4 ± 5,7	5,7 ± 2,6
Demenz	75	23,2 ± 5,5	12,2 ± 5,7	2,9 ± 2,6
Subk. D.	32	24,2 ± 4,6	14,1 ± 5,4	4,1 ± 2,7
Kort. D.	62	22,9 ± 5,4	11,7 ± 5,7	2,5 ± 2,6
Gesamt	175			

Tabelle 19: CERAD-Rohwerte und Diagnose-Gruppen

In Abbildung 36 wurden die Diagnose-Gruppen nach abnehmender kognitiver Leistung geordnet. In der aufgeführten Reihenfolge sieht man in allen 3 Untertests einen kontinuierlichen Abfall in den kognitiven Fähigkeiten durch die Abnahme der CERAD-Rohwerte.

Betrachtet man lediglich den MMS, so zeigt sich in der Gruppe N die höchsten Rohwerte.

Daran anschließend sind die Diagnose-Gruppen der Großgruppe D-MCI-MP angeordnet, wobei zwischen den MMS-Rohwerten von mild cognitive impairment und Depressionen ein Unterschied von 0,1 liegt und somit die Beeinträchtigung etwa gleich einzustufen ist. Dann folgt die Gruppe der Morbus Parkinson-Patienten, die im Mittelwert bei einem MMS-Rohwert von 24,9 liegen und damit kognitiv schlechter als die beiden anderen Diagnose-Gruppen der Großgruppe D-MCI-MP. Im Vergleich zu den Demenzerkrankten liegt der Altersdurchschnitt dieser Großgruppe etwa 4 Jahre niedriger.

Als letzter großer Block mit weiter abnehmenden Rohwerten bei den CERAD-Ergebnissen schließen sich die Demenzen an, die wiederum zu einer Großgruppe in Abbildung 37 zusammengefasst sind.

Die Gruppe der Patienten der frontotemporalen Demenz liegt in den MMS-Rohwerten über den Werten der anderen Demenz-Erkrankten. Der Altersdurchschnitt in dieser Gruppe liegt im Mittel bei 63 Jahren und damit um 9 Jahre niedriger als der Altersdurchschnitt der restlichen Demenz-Kranken, siehe Tabelle 1.

Als letzte Diagnose-Gruppen sind die Demenz vom Gemischt-Typ, die vaskuläre Demenz und die Alzheimer-Demenz angefügt. Sie liegen deutlich niedriger in den Rohwerten als alle anderen Diagnose-Gruppen. Unter diesen drei Gruppen liegt der MMS-Rohwert etwa bei 23,1 gleich ($\pm 0,2$), im WLT zeigt sich in der angeordneten Reihenfolge die kontinuierliche Abnahme der Rohwerte bis auf 10,3 bei der AD und die Rohwerte beim Untertest WA sind bei niedrigen Werten zwischen 2,1 und 3,1.

In Tabelle 19 sind zwei weitere Großgruppen aufgeführt. Die eine Gruppe beinhaltet als „subkortikale Demenzen“ die vaskuläre und Parkinson-Demenz. Sie zeigt in allen drei CERAD-Untertests höhere Rohwerte als die andere Großgruppe, die die restlichen Demenzen als „kortikale Demenzen“ mit einschließt: Alzheimer Demenz, Demenz vom Gemischttyp und frontotemporale Demenz.

Die in Abbildung 36 eingefügten Linien zeigen den errechneten Trend in der Veränderung der CERAD-Rohwerte zu den Diagnose-Gruppen. In der angeordneten Reihenfolge der Diagnose-Gruppen zeigt sich in allen drei CERAD-Untertests eine Abnahme der Rohwerte.

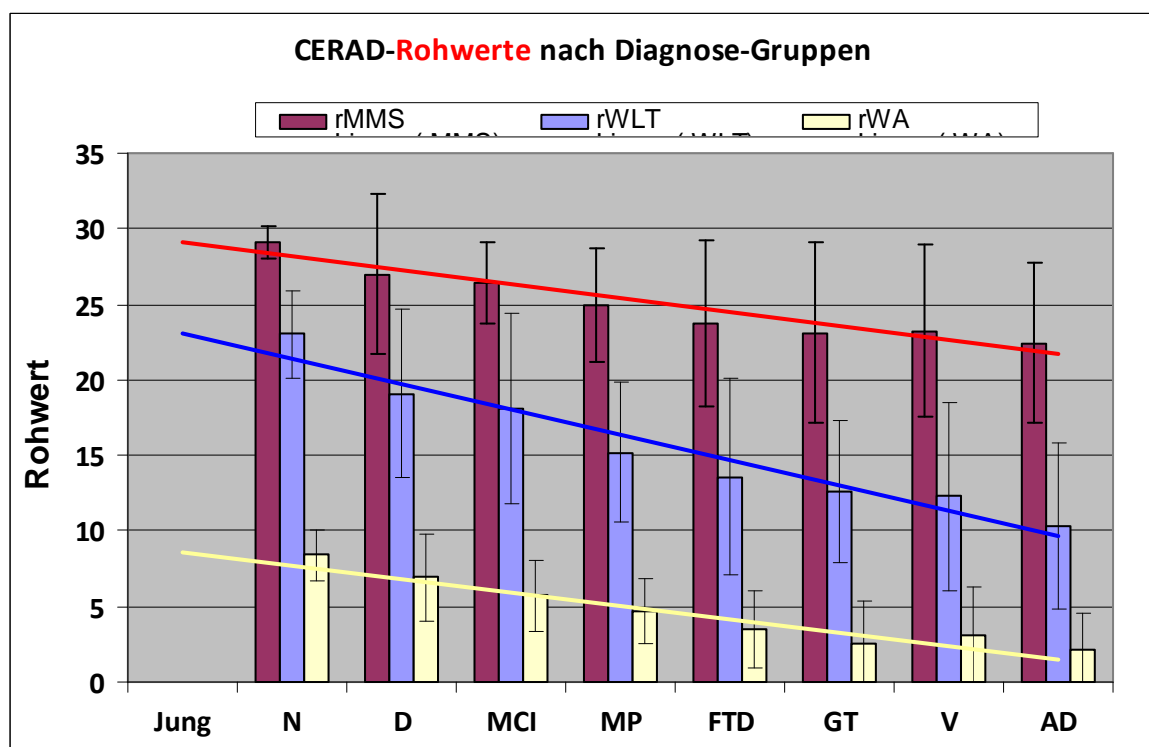


Abbildung 36: CERAD-Rohwerte nach Diagnose-Gruppen

In Abbildung 37 sind die Diagnose-Gruppen der erkrankten Personen nochmals in zwei Großgruppen unterteilt. Es zeigt sich der in Abbildung 36 bereits beschriebene Trend der

Abnahme der Rohwerte in den CERAD-Untertests von der „normalen“ Gruppe, zur Großgruppe D-MCI-MP bis zur Gruppe der Demenz-Erkrankten.

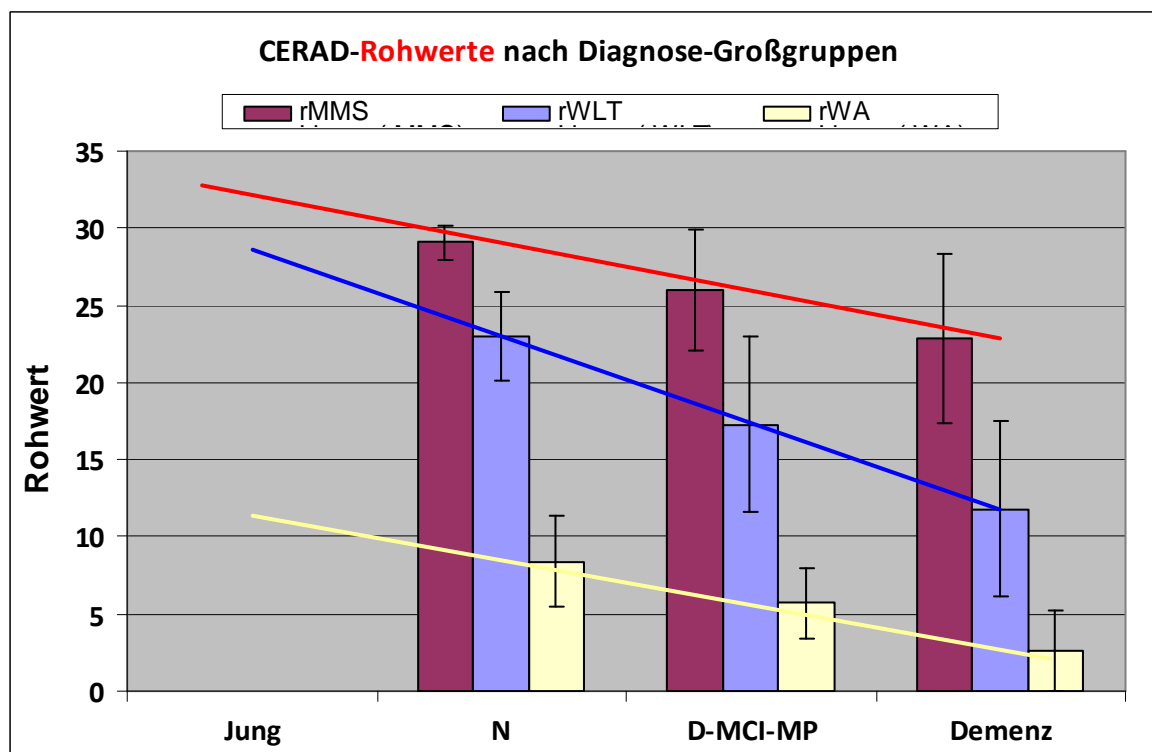


Abbildung 37: CERAD-Rohwerte nach Diagnose-Großgruppen

In Tabelle 20 wurden die z-Scores der jeweiligen CERAD-Untertests aufgeführt. Dies bedeutet, dass die Rohdaten aus Tabelle 19 an die Normpopulation angepasst wurden. Siehe Kapitel 3.6.1.

Diagnose-Gruppen	MW ± STABW		
	zMMS	zWLT	zWA
Jung			
N	-0,1 ± 1,1	0,3 ± 0,7	0,5 ± 1,1
D	-1,6 ± 2,4	-1,0 ± 1,6	-0,5 ± 1,3
MCI	-1,8 ± 1,6	-0,9 ± 2,1	-0,7 ± 1,2
MP	-2,3 ± 1,8	-1,4 ± 1,4	-0,9 ± 1,2
FTD	-3,3 ± 2,2	-2,3 ± 2,0	-1,9 ± 1,2
GT	-3,0 ± 2,5	-2,3 ± 1,5	-2,1 ± 1,4
V	-2,9 ± 2,1	-2,4 ± 1,7	-1,9 ± 1,4
AD	-3,6 ± 2,2	-3,3 ± 1,9	-2,6 ± 1,4
D-MCI-MP	-1,9 ± 1,9	-1,1 ± 1,7	-0,7 ± 1,2
Demenz	-3,3 ± 2,2	-2,7 ± 1,8	-2,2 ± 1,4

Tabelle 20: CERAD z-Scores und Diagnose-Gruppen

Die Ergebnisse der Mittelwerte aus Tabelle 20 sind in den Abbildungen 38 und 39 graphisch dargestellt.

Die CERAD-Ergebnisse der Normal-Gruppe entsprechen der Norm.

Die zMMS-Scores aller erkrankten Patienten liegen unter der Norm. Der zMMS-Score weicht bei all diesen Patienten soweit von der Norm ab, dass alle Werte unter der 5. Perzentile liegen und es sich definitionsgemäß um moderate bis schwere kognitive Beeinträchtigungen handelt. Erläuterungen hierzu siehe Kapitel 3.6.1.

Die z-Werte für den Untertest WLT zeigen bei MCI und Depression noch Werte, die in den Normgrenzen liegen. Alle anderen aufgeführten Diagnose-Gruppen weisen auch im Untertest WLT leichte bis schwerste kognitive Beeinträchtigungen auf.

Eine klare Abgrenzung zwischen den Großgruppen ist im Untertest WA zu erkennen. Während bei der Gruppe D-MCI-MP noch ein z-Wert bis maximal -0,7 vorliegt, damit über der 15. Perzentile liegt und sich im Bereich der Normgrenzen befindet, zeigt sich in der Großgruppe Demenz ein z-Score von -2,2, was einer mittelschweren Beeinträchtigung entspricht.

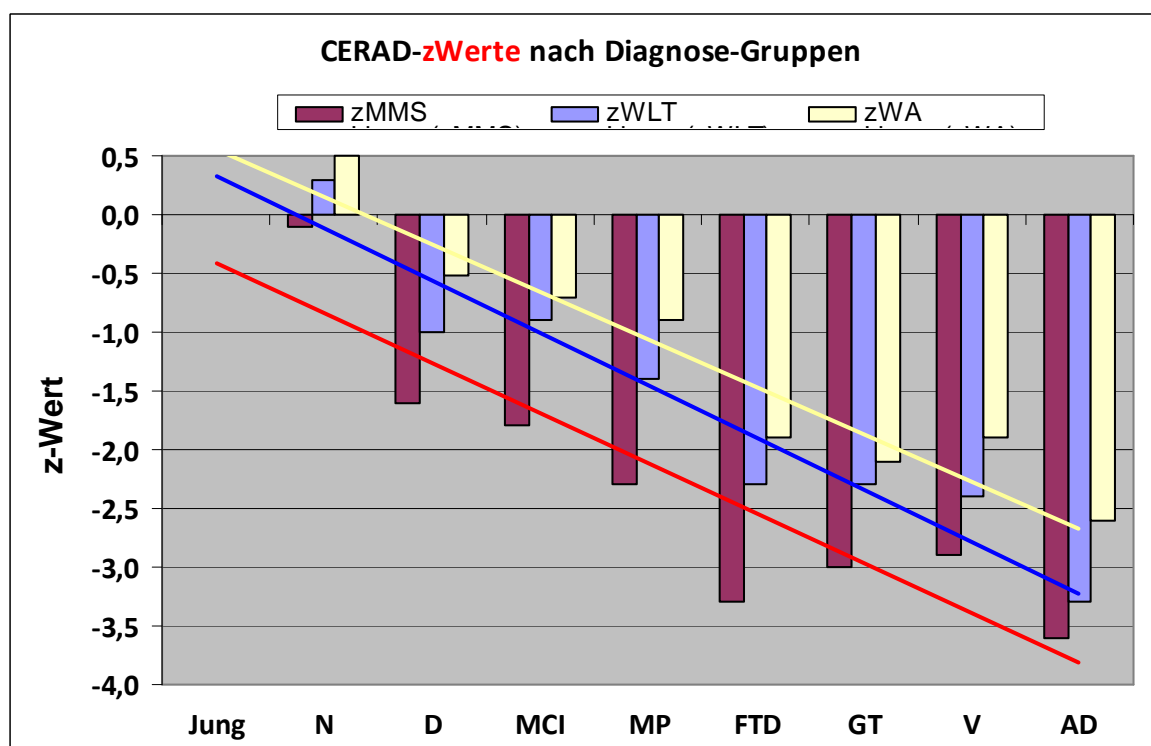


Abbildung 38: CERAD-z-Werte nach Diagnose-Gruppen

In Abbildung 38 und 39 lässt sich der Trend klar erkennen. Trotz Auswertung der z-Werte und damit Anpassung an die Normpopulation zeigt sich in der angeordneten Reihenfolge der Diagnose-Gruppen beziehungsweise der Diagnose-Großgruppen von D-MCI-MP zu Demenz ein deutlicher Abfall der z-Werte.

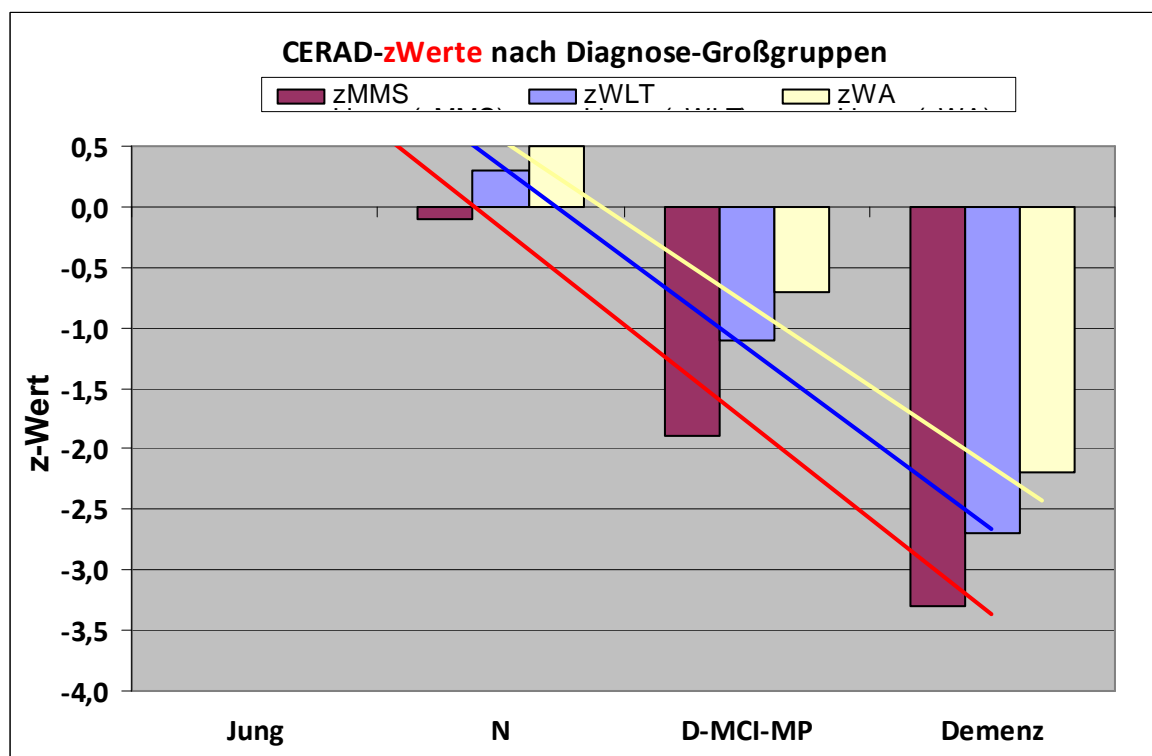


Abbildung 39: CERAD-z-Werte nach Diagnose-Großgruppen

4.2.2 pH-Werte in den Diagnose-Gruppen

In Tabelle 21 sind die in den Diagnose-Gruppen gemessenen pH-Werte ersichtlich. Die Werte sind den Lokalisationen der Spektroskopie-Messungen zugeordnet. In den Abbildungen 40-49 werden die in Tabelle 21 aufgeführten Mittelwerte der pH-Werte graphisch dargestellt.

Diagnose-Gruppen	MW ± STABW			
	pH_ML	pH_HC	pH_TL	pH_KH
Jung	6,91 ± 0,04	6,91 ± 0,05	6,90 ± 0,06	6,87 ± 0,04
N	6,89 ± 0,06	6,88 ± 0,05	6,90 ± 0,06	6,87 ± 0,06
D	6,89 ± 0,06	6,90 ± 0,06	6,91 ± 0,07	6,88 ± 0,08
MCI	6,90 ± 0,07	6,87 ± 0,06	6,86	6,86 ± 0,05
MP	6,88 ± 0,05	6,90 ± 0,06	6,91 ± 0,06	6,85 ± 0,05
FTD	6,89 ± 0,04	6,85 ± 0,07	6,88 ± 0,05	6,84 ± 0,07
GT	6,86 ± 0,04	6,84 ± 0,09	6,85 ± 0,06	6,87 ± 0,06
V	6,89 ± 0,05	6,89 ± 0,07	6,88 ± 0,10	6,86 ± 0,07
AD	6,86 ± 0,07	6,88 ± 0,08	6,86 ± 0,06	6,87 ± 0,06
D-MCI-MP	6,89 ± 0,06	6,89 ± 0,06	6,91 ± 0,06	6,86 ± 0,06
Demenz	6,87 ± 0,06	6,86 ± 0,08	6,87 ± 0,07	6,86 ± 0,06
subk. D.	6,88 ± 0,05	6,90 ± 0,06	6,90 ± 0,07	6,85 ± 0,05
kort. D.	6,87 ± 0,06	6,86 ± 0,08	6,86 ± 0,06	6,86 ± 0,06

Tabelle 21: pH-Werte der Diagnose-Gruppen in verschiedenen Lokalisationen

Die Abbildung 40 bezieht sich auf Messungen im Marklager. Die Reihenfolge der Diagnose-Gruppen ist in allen Diagrammen des Ergebnisteils gleich beibehalten. Es zeigt sich bei jungen Probanden ein pH-Wert von 6,91, der im Diagramm dem höchsten pH-Wert entspricht. Der niedrigste pH-Wert wurde bei Patienten mit Alzheimer-Demenz gemessen und beträgt 6,86. Alle dazwischen liegenden Diagnose-Gruppen liegen im pH-Mittelwert zwischen diesen beiden Werten und zeigen in der aufgeführten Reihenfolge von den jungen Probanden beginnend einen abnehmenden Wert. Die im Diagramm eingefügte Linie zeigt den abnehmenden Trend der pH-Werte.

Deutlicher wird der Trend bei der Einteilung der Patienten in die Diagnose-Großgruppen in Abbildung 41.

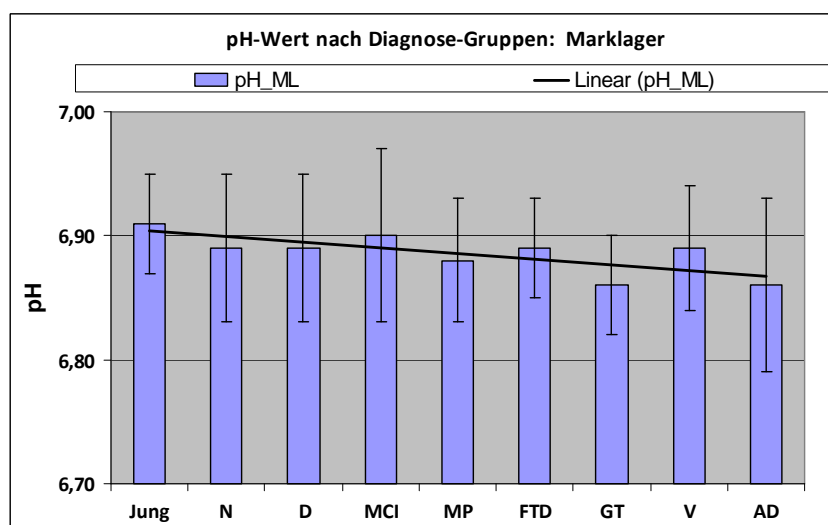


Abbildung 40: pH-Wert nach Diagnose-Gruppe im Marklager

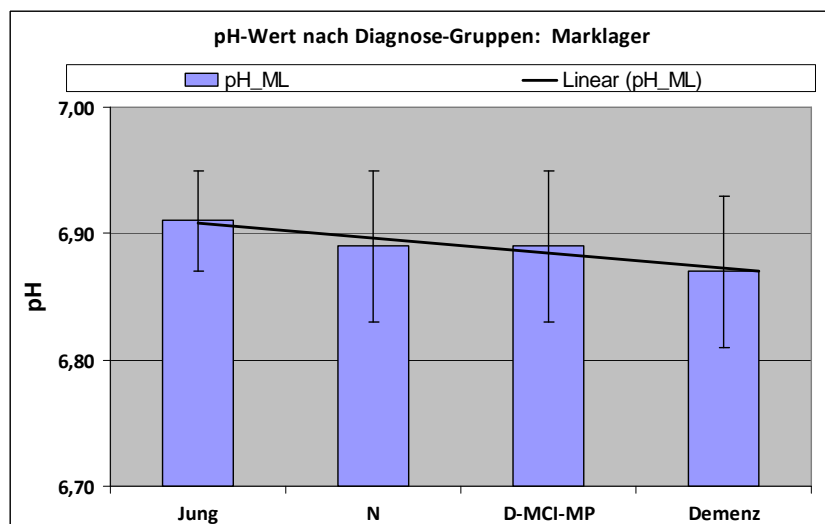


Abbildung 41: pH-Wert nach Diagnose-Großgruppe im Marklager

In Abbildung 42 beziehen sich die pH-Werte auf Messungen im Hippocampus. Analog zur Marklagermessung zeigt die Gruppe der jungen Probanden den höchsten pH-Wert mit 6,91. Die niedrigsten pH-Werte wurden in der Gruppe der frontotemporalen Demenz und Demenz vom Gemischt-Typ gemessen und liegen bei 6,84 beziehungsweise 6,85. Die niedrigsten Messungen liegen somit in der Diagnose-Großgruppe der Demenzen. Wie in der Berechnung der Trend-Entwicklung des pH-Wertes an Hand der Geraden in Abbildung 42 dargestellt, zeigt sich ein abnehmender pH-Wert von der Gruppe der jungen Probanden beginnend.

In Abbildung 43 wurden die Ergebnisse nach der Diagnose-Großgruppe dargestellt. Der Trend wird bestätigt.

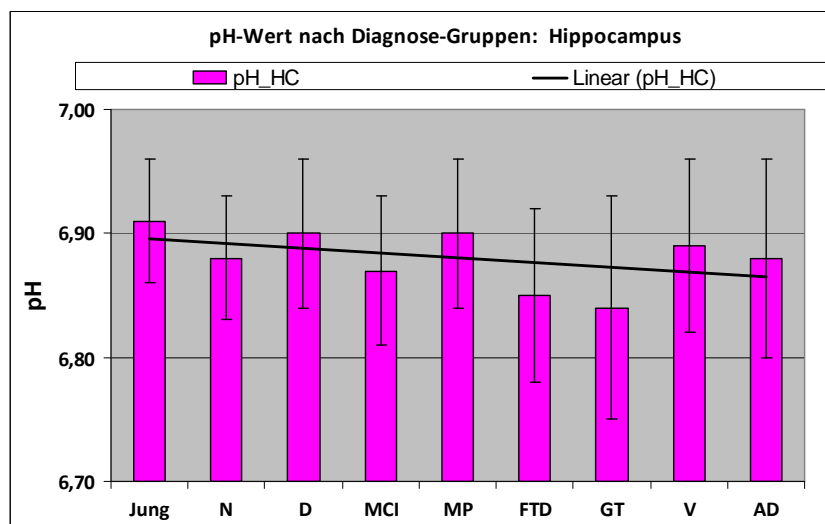


Abbildung 42: pH-Wert nach Diagnose-Gruppe im Hippocampus

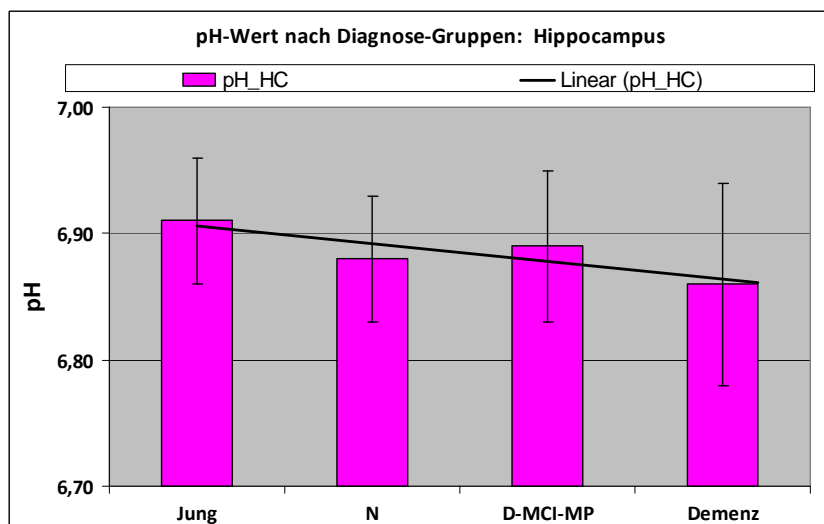


Abbildung 43: pH-Wert nach Diagnose-Großgruppe im Hippocampus

Die Abbildung 44 stellt den pH-Wert in den Diagnose-Gruppen im Temporallappen dar. Den höchsten pH-Wert zeigt die Gruppe der Morbus-Parkinson-Patienten und depressiven Patienten mit 6,91. Auffallend ist, dass die pH-Werte der Gruppe Jung und Normal im Mittelwert bei 6,90 und damit alle bei einem gleichen pH-Wert liegen, der lediglich um 0,01 von pH-Wert der Parkinson-Gruppe und depressiven Gruppe abweicht. Die pH-Werte der Demenz-Patienten liegen deutlich niedriger, die niedrigsten Werte sind mit 6,87 bei GT und AD nachzuweisen.

Der abnehmende Trend der pH-Werte von Jung zu Demenz ist auch hier vorliegend und wird in Abbildung 45, die die Ergebnisse der Großgruppen darstellt, deutlicher.

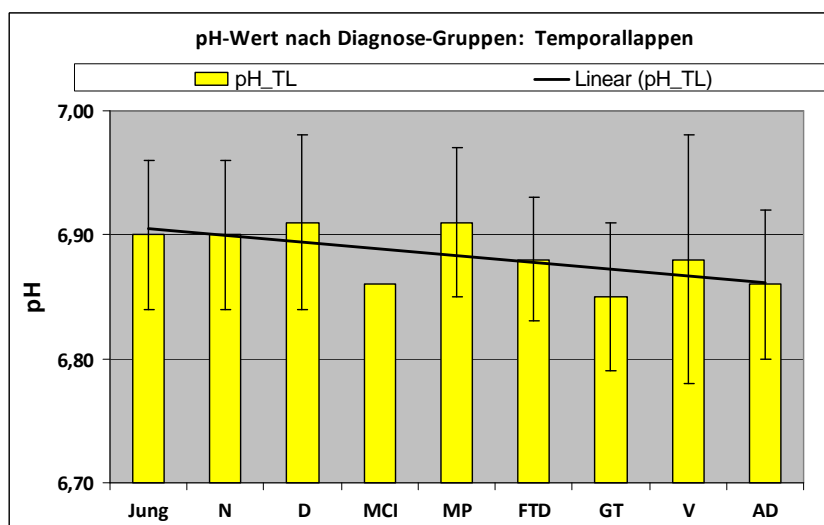


Abbildung 44: pH-Wert nach Diagnose-Gruppe im Temporallappen

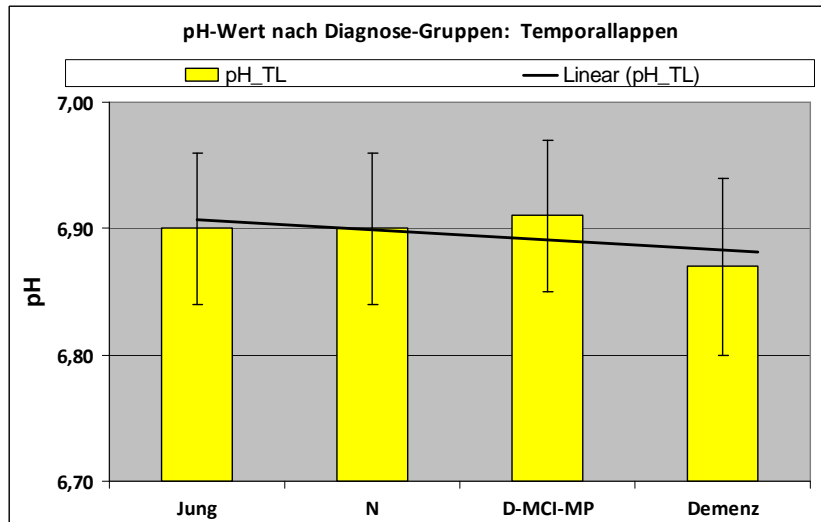


Abbildung 45: pH-Wert nach Diagnose-Großgruppe im Temporallappen

Die Lokalisation Kleinhirn und die dort gemessenen pH-Werte werden in Abbildung 46 dargestellt. Im Unterschied zu den drei vorher dargestellten Lokalisationen ist der abnehmende Trend kaum darstellbar. Die errechnete Trend-Linie zeigt eine geringe Abnahme von jungen Patienten bis zu Demenz-Kranken. In Abbildung 47 wird ebenfalls der geringe abnehmende Trend dargestellt. Die Spanne zwischen dem niedrigsten Wert von 6,84 in der Gruppe der frontotemporalen Demenz und des höchsten Wertes in der Gruppe Depression mit 6,88 liegt bei 0,04.

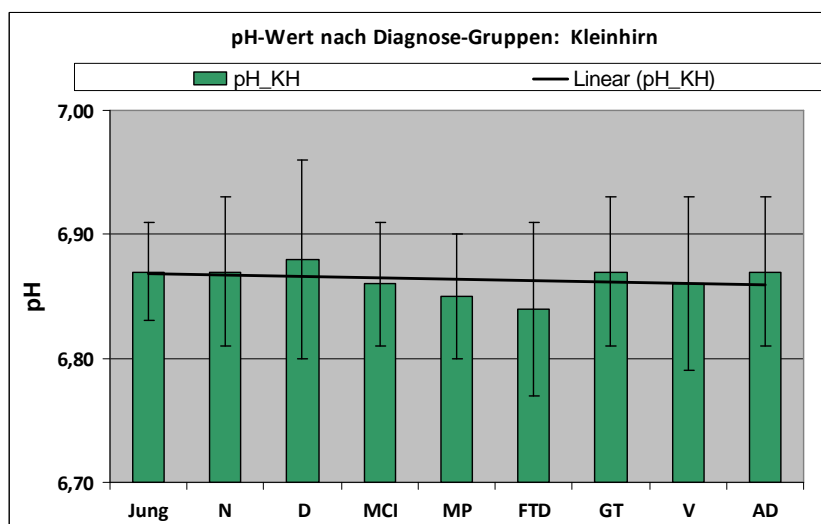


Abbildung 46: pH-Wert nach Diagnose-Gruppe im Kleinhirn

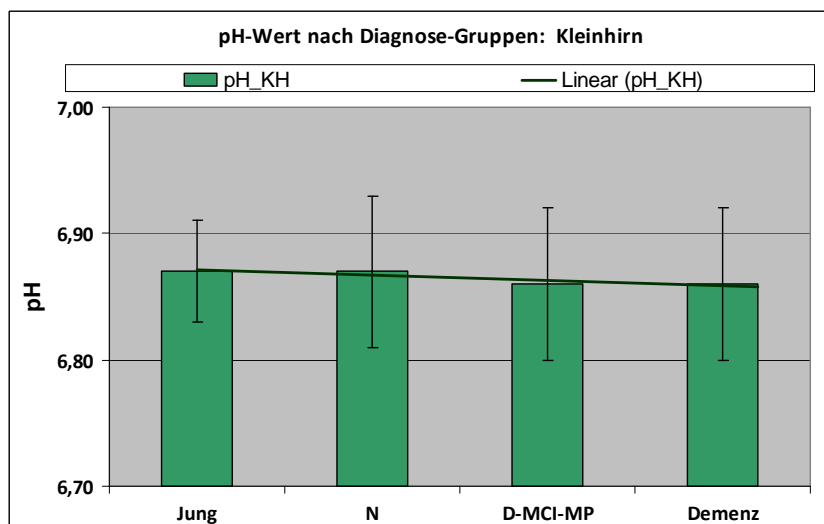


Abbildung 47: pH-Wert nach Diagnose-Großgruppe im Kleinhirn

Die Abbildungen 48 und 49 stellen eine graphische Zusammenfassung der pH-Werte der jeweiligen Diagnose-Gruppen dar. Innerhalb der einzelnen Diagnose-Gruppen wurden die Ergebnisse aller 4 Lokalisationen farblich dargestellt.

In Abbildung 48 wird der abnehmende Trend des pH-Wertes von der in der Abbildung links dargestellten Gruppe Jung und N, weiter Depression, MCI und Parkinson und anschließend den weiter rechts aufgeführten Demenz-Erkrankten FTD, GT, V und AD dargestellt. Wie bereits in den Einzeldarstellungen erläutert liegt in allen Lokalisationen dieser abnehmende Trend vor. Im Kleinhirn ist dieser jedoch kaum noch darstellbar, sodass man von einem konstanten pH-Wert im Kleinhirn sprechen kann.

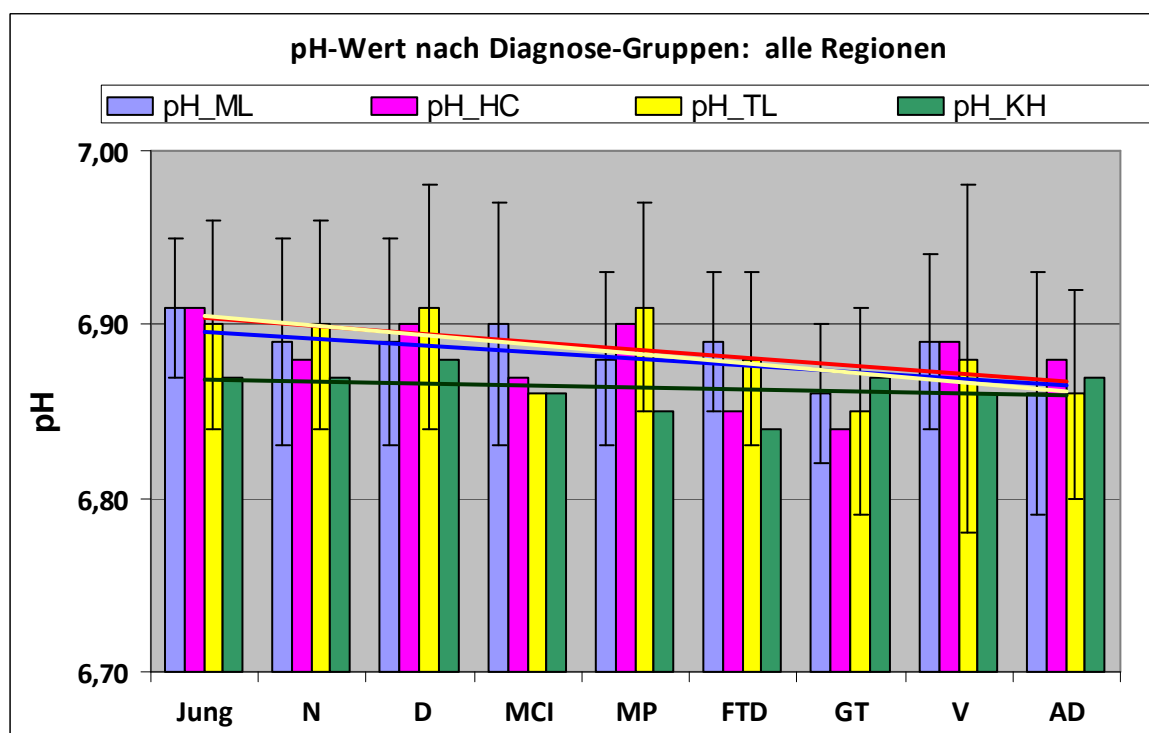


Abbildung 48: pH-Wert nach Diagnose-Gruppe in allen Regionen

In Abbildung 48 zeigt sich besonders in den Lokalisationen ML und HC, dass die pH-Werte der jungen Probanden deutlich höher liegen als die pH-Werte in den anderen Diagnose-Gruppen. In den Lokalisationen ML und HC liegt der pH-Wert der Gruppe Jung bei 6,91, in der Lokalisation TL bei 6,90, also nur um 0,01 niedriger.

Die Abbildung zeigt, dass die niedrigsten pH-Werte in allen Lokalisationen in der Gruppe der Demenz-Kranken liegen. Sie liegen konstant niedrig bei 6,87 (+/- 0,01).

In der Lokalisation Kleinhirn bleiben die pH-Werte auch in der Großgruppe Demenz auf diesem niedrigen Niveau, sie zeigen jedoch auch in den anderen Gruppen sehr niedrige Werte.

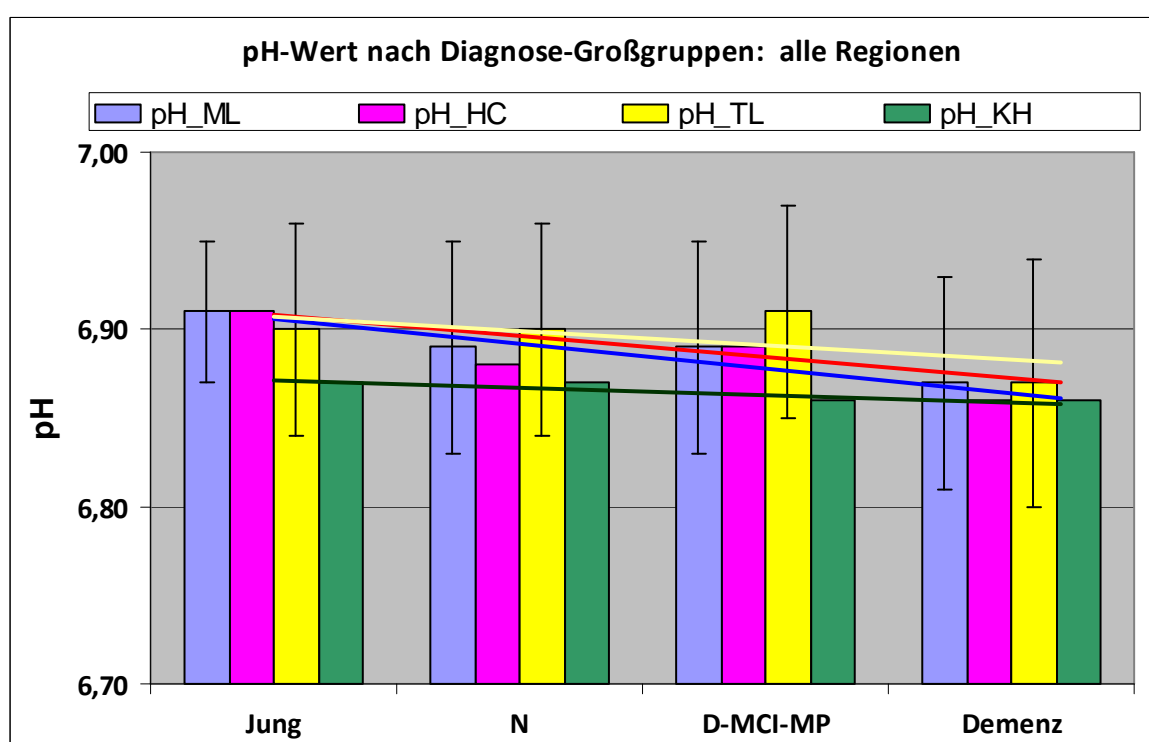


Abbildung 49: pH-Wert nach Diagnose-Großgruppe in allen Regionen

Die Differenz in der jungen Gruppe zwischen den konstant hohen pH-Werten in den Lokalisationen ML, HC und TL und den niedrigen pH-Werten in der Lokalisation KH mit 6,87 ergibt einen Unterschied von 0,04. Dieser Trend lässt sich graphisch darstellen; siehe Abbildung 50. Die Abbildung zeigt die pH-Werte der Gruppe der jungen Probanden in Bezug auf die vier Lokalisationen.

Wählt man die Gruppe der Alzheimer-Patienten und stellt die pH-Werte nach Lokalisationen dar, so zeigt sich, wie bereits oben beschrieben, dass sich die pH-Werte in allen Lokalisationen bei AD auf einem konstant niedrigen Niveau befinden, bei 6,87 (+/- 0,01). Siehe Abbildung 51.

In Tabelle 22 wird mit den pH-Mittelwerten der jeweiligen Lokalisation ein Vergleich angestellt. In der Gruppe Jung zeigt sich ein signifikant niedrigerer pH-Wert im KH im Vergleich zum ML mit $p < 0,008$. Nimmt man die pH-Mittelwerte von ML, HC und TL zusammen und vergleicht diese mit den pH-Mittelwerten des KH so zeigt sich auch hier ein signifikant niedrigerer pH-Wert im KH mit $p < 0,010$.

Tabelle 21 und Abbildung 51 zeigen auch nochmals deutlich, dass in der Gruppe AD keine signifikanten Unterschiede in den pH-Werten innerhalb der Lokalisationen vorliegen.

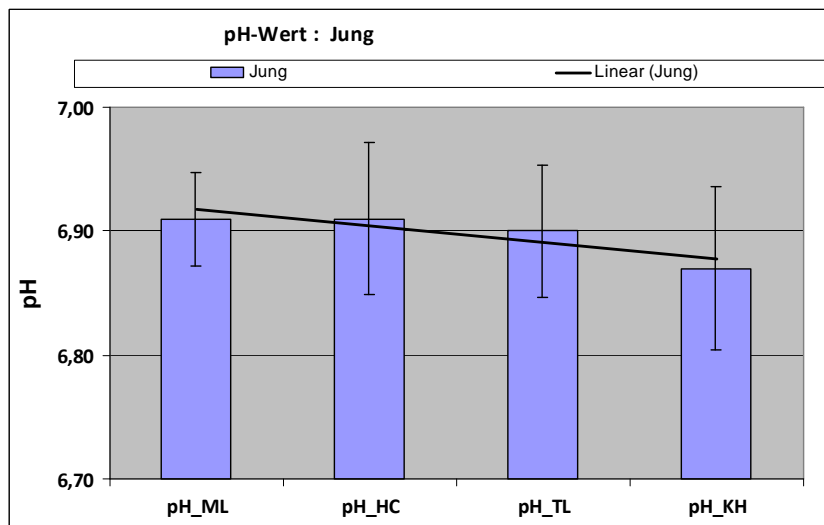


Abbildung 50: pH-Werte Jung in allen Lokalisationen

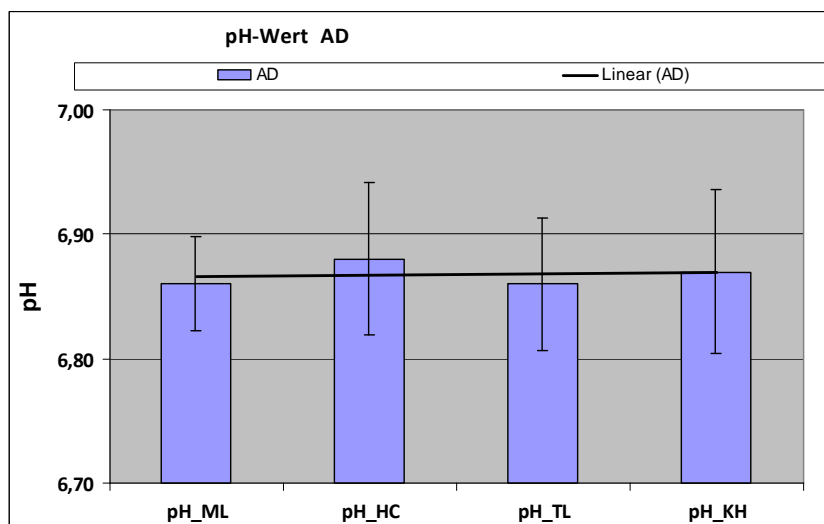


Abbildung 51: pH-Werte AD in allen Lokalisationen

Diagnose-Gruppe	TTEST	Vergleich	pH-Wert nach Lokalisation
Jung	0,008	ML gegen KH	
	0,010	ML+HC+TL gegen KH	
AD	0,616	ML gegen KH	
	0,978	ML+HC+TL gegen KH	

Tabelle 22: T-Test pH-Wert-Vergleich nach Lokalisationen und Diagnose-Gruppe J / AD

Es wurden weitere Berechnungen zur Frage nach Signifikanzen in Bezug auf die jungen Probanden durchgeführt, siehe Tabelle 23. Es zeigt sich bereits im Vergleich der jungen Probanden mit der Referenzgruppe „N“, der älteren Gesunden, ein signifikant höherer pH-Wert im Hippocampus mit $p < 0,03$ in der Gruppe der Jungen. Im weiteren Vergleich gegen kognitiv Erkrankte zeigen sich durchweg signifikant höhere pH-Werte im Marklager bei den jungen Probanden. Im Vergleich jung gegen dement und jung gegen kortikal dement zeigen sich die signifikant höheren pH-Werte der jungen Probanden zusätzlich im Hippocampus mit $p < 0,01$. Am deutlichsten zeigte sich die Signifikanz im Vergleich der Jungen mit den Alzheimer Patientin mit $p < 0,001$.

Vergleichs-Gruppen	Lokalisationen			
	pH_ML	pH_HC	pH_TL	pH_KH
Jung / N TTEST: p<	0,08	0,03	0,84	0,99
Jung / D-MCI-MP TTEST: p<	0,03	0,13	0,92	0,46
Jung / Demenz TTEST: p<	0,000	0,01	0,26	0,35
Jung / subk.Demenz TTEST: p<	0,01	0,44	0,90	0,22
Jung / kort.Demenz TTEST: p<	0,00	0,01	0,20	0,39
Jung / AD TTEST: p<	0,001	0,17	0,19	0,82

Tabelle 23: T-Test: pH-Wert-Vergleich Gruppe J mit Diagnose-Gruppen nach Lokalisationen

Ähnliche Signifikanz-Berechnungen wurden für die kognitiv Gesunden aufgestellt, siehe Tabelle 24. Die jungen Probanden und die Gruppe „N“ wurden als Gruppe zusammengefasst und deren pH-Werte gegen die pH-Wert anderer Diagnose-Gruppen, die kognitive Beeinträchtigungen aufweisen, verglichen. Es zeigten sich klare Signifikanzen mit $p < 0,01$ im Marklager im Vergleich der kognitiv Gesunden mit den Großgruppen Demenz und kortikale Demenz, ebenso mit der Gruppe der Alzheimer Demenz.

Bei der kortikalen Demenz zeigten sich signifikant niedrigere pH-Werte nicht nur im Marklager, sondern auch im Hippocampus und Temporallappen.

Vergleichs-Gruppen	Lokalisationen			
	pH_ML	pH_HC	pH_TL	pH_KH
Jung / N TTEST: p<	0,08	0,03	0,84	0,99
Jung-N / D-MCI-MP TTEST: p<	0,32	0,87	0,62	0,42
Jung-N / Demenz TTEST: p<	0,01	0,06	0,06	0,30
Jung-N / subk.Demenz TTEST: p<	0,15	0,58	0,95	0,18
Jung-N / kort.Demenz TTEST: p<	0,01	0,05	0,03	0,34
Jung-N / AD TTEST: p<	0,01	0,73	0,06	0,82

Tabelle 24: T-Test: pH-Wert-Vergleich kognitiv gesund mit kognitiv beeinträchtigt nach Lokalisationen

4.3 pH-Wert-Korrelation mit CERAD-Werten

Die Beschreibung der Untertests, die Erläuterung der Maximalpunktzahlen und die Bedeutung der Untertests für die kognitive Beeinträchtigung ist in Kapitel 3.6.1 zu finden.

4.3.1 Mini-Mental Status (MMS)

pH-Wert gegen rMMS

pH-Wert gegen rMMS: Trend aller Teilnehmer

Die Abbildungen 52-55 zeigen die Rohwerte des Mini-Mental-Status im Vergleich zum pH-Wert. In den Abbildungen ist jeder eingeschleuste Patient mit einer Markierung versehen. Jede Abbildung bezieht sich auf eine Lokalisation.

In den Lokalisationen ML, HC und KH zeigt sich im errechneten Trend eine leichte Steigung von niedrigen rMMS-Werten bei niedrigeren pH-Werten zu höheren rMMS-Werten und höheren pH-Werten. Die Trendlinie im ML zeigt eine Zunahme von 0,001 des pH-Wertes pro 5 rMMS-Punkte bei einem pH-Mittelwert von 6,85, siehe Abbildung 52. Im HC, Abbildung 53, steigt die Trendlinie mit 0,0005 an. Der pH-Mittelwert liegt bei 6,86. Abbildung 55 zeigt im Kleinhirn einen leichte Steigung von 0,0007 im Trend und ein pH-Mittelwert von 6,84.

Im Temporallappen, Abbildung 54, lagen etwa 50% weniger auswertbare Daten vor. Es ergab sich in den pH-Werten eine nahezu konstante Linie mit einem pH-Wert von 6,90. Bei genauerer Betrachtung liegt eher ein Abfall der Trendlinie um 0,0005 vor.

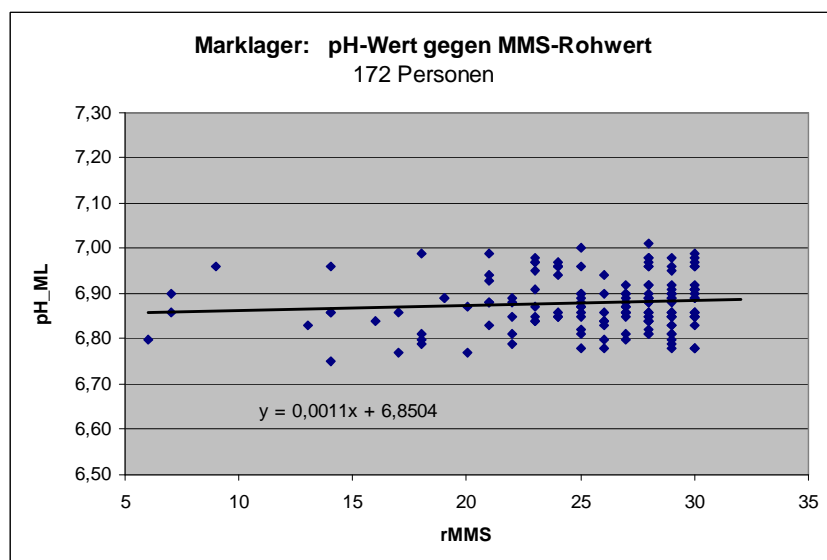


Abbildung 52: pH-Wert gegen MMS-Rohwert im Marklager

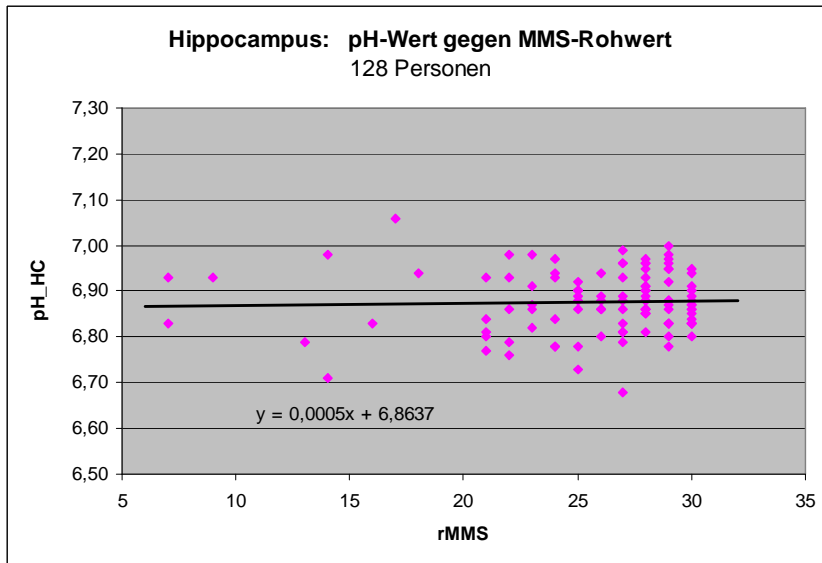


Abbildung 53: pH-Wert gegen MMS-Rohwert im Hippocampus

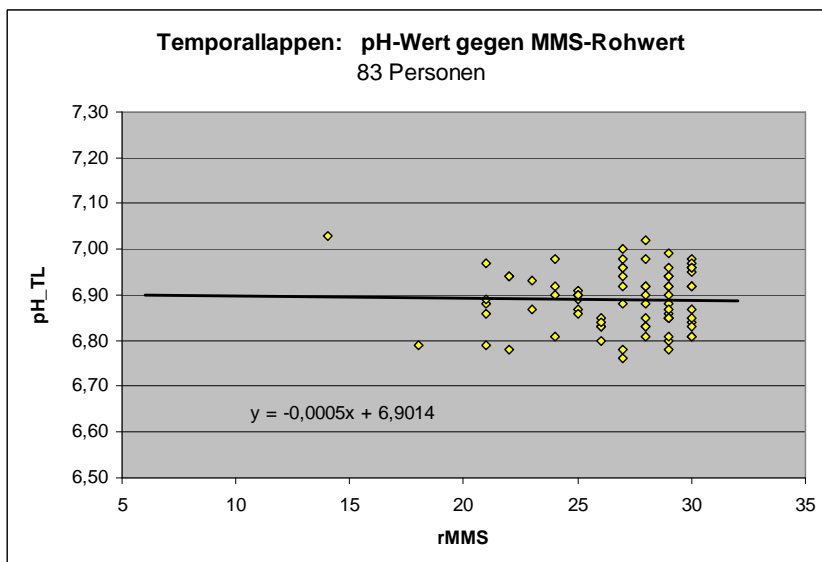


Abbildung 54: pH-Wert gegen MMS-Rohwert im Temporallappen

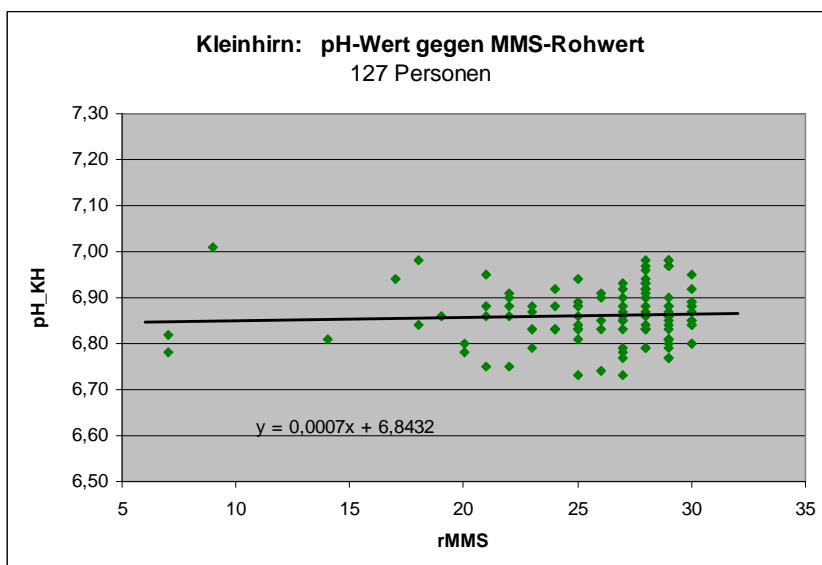


Abbildung 55: pH-Wert gegen MMS-Rohwert im Kleinhirn

pH-Wert gegen rMMS (rMMS ≤ 20, rMMS ≥ 21)

In Tabelle 25 wurden pH-Werte, die in den jeweiligen Lokalisationen gemessen wurden, gegen MMS-Rohwerte aufgeführt.

Die Grenze der Rohwerte wurde bei 20 Punkten festgesetzt. Für jede Diagnose-Gruppe (alle Patienten, demente Patienten und AD-Patienten) wurden jeweils die pH-Werte für alle Patienten mit rMMS-Werten unter 20 und rMMS-Werten über 21 ermittelt.

In der Gruppe der Alzheimer-Patienten zeigt sich in allen Lokalisationen ein niedrigerer pH-Wert bei rMMS unter 20 im Vergleich zu höheren pH-Werten bei Patienten mit einem rMMS über 21. Im Marklager ist dieser Unterschied signifikant mit $p < 0,00$. Der Unterschied in den pH-Mittelwerten liegt im ML bei 0,07, im HC bei 0,04, im TL bei 0,07 und im KH bei 0,02.

In den Lokalisationen HC, TL und KH liegen weniger auswertbare Messungen vor. Es zeigt sich in der Verteilung der Anzahl der Patienten, die in den Abbildungen innerhalb der Diagrammflächen eingezeichnet sind, dass in der Gruppe mit zMMS unter 20 weniger Patientendaten vorliegen. Ein zMMS unter 20 bedeutet eine mittlere bis schwere kognitive Einschränkung.

Diagnose-Gruppen	rMMS	MW ± STABW			
		pH_ML	pH_HC	pH_TL	pH_KH
alle (inclusiv Probanden)	rMMS ≤ 20	6,85 ± 0,07	6,89 ± 0,11	6,91 ± 0,17	6,86 ± 0,08
	rMMS ≥ 21	6,89 ± 0,06	6,88 ± 0,06	6,89 ± 0,06	6,86 ± 0,06
	TTEST: p<	0,01	0,81	0,89	0,96
Demenz	rMMS ≤ 20	6,85 ± 0,07	6,88 ± 0,13	6,91 ± 0,17	6,85 ± 0,07
	rMMS ≥ 21	6,88 ± 0,05	6,86 ± 0,07	6,87 ± 0,06	6,86 ± 0,06
	TTEST: p<	0,07	0,73	0,79	0,77
AD	rMMS ≤ 20	6,81 ± 0,05	6,85 ± 0,18	6,79	6,85 ± 0,08
	rMMS ≥ 21	6,88 ± 0,06	6,89 ± 0,05	6,86 ± 0,06	6,87 ± 0,05
	TTEST: p<	0,00	0,78		0,71

Tabelle 25: pH-Werte nach rMMS-Gruppen (rMMS ≤ 20, rMMS ≥ 21)

In den im Marklager ermittelten pH-Werten, siehe Abbildung 56, zeigt sich in allen Diagnose-Gruppen ein niedriger pH-Wert bei rMMS unter 20 im Vergleich zu pH-Werten bei rMMS über 21.

In der Gruppe des gesamten Studienkollektives lag eine Signifikanz von $p < 0,01$ vor. Der pH-Wert nahm von 6,89 auf 6,85 ab. Eine Signifikanz von $p < 0,00$ lag im Kollektiv der AD-Patienten vor, der pH-Wert nahm von 6,88 auf 6,81 ab. In der Gruppe der Demenzpatienten war $p < 0,07$, der pH-Wert nahm von 6,88 auf 6,85 im Mittelwert ab. Siehe Tabelle 25.

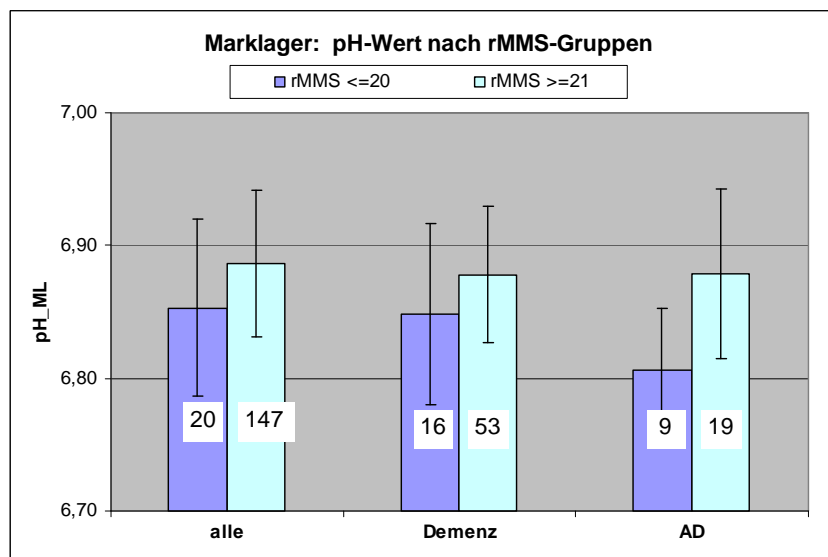


Abbildung 56: pH-Werte nach rMMS-Gruppen (rMMS ≤ 20 , rMMS ≥ 21) im Marklager

Im Hippocampus zeigt sich bei den AD-Patienten der niedrigere pH-Wert einhergehend mit der niedrigeren kognitiven Leistung, also bei Patienten mit einem rMMS unter 20, siehe Abbildung 57.

In der Gruppe des gesamten Kollektives und der Demenzpatienten zeigt sich eine gegensätzliche Tendenz. Im gesamten Kollektiv und bei den Demenzpatienten lag der pH-Wert bei rMMS unter 20 höher als bei über 21, wobei nur 9 Patienten in die Gruppe rMMS unter 20 bei allen und 6 bei den Demenzpatienten eingeschlossen werden konnten.

In den pH-Mittelwerten bei allen und Demenzpatienten lagen die Schwankungen lediglich bei pH-Werten von 6,86 zu 6,88 beziehungsweise von 6,88 zu 6,89, somit nah beieinander.

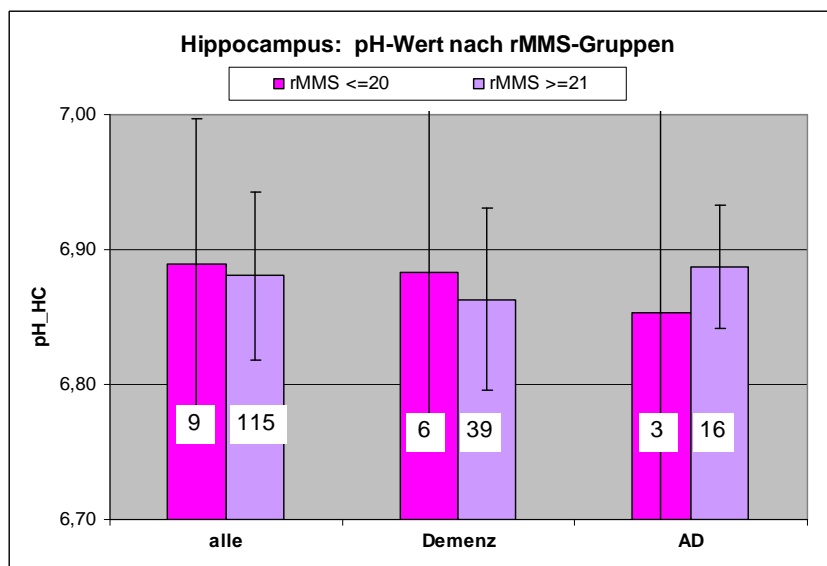


Abbildung 57: pH-Werte nach rMMS-Gruppen (rMMS <= 20, rMMS >= 21) im Hippocampus

Im Temporallappen, Abbildung 58, ist die Graphik wenig aussagekräftig, da bei den Patienten mit einem rMMS unter 20, also einer mittleren bis starken kognitiven Beeinträchtigung, in jeder Gruppe nur 1-2 Probanden eingeschleust werden konnten.

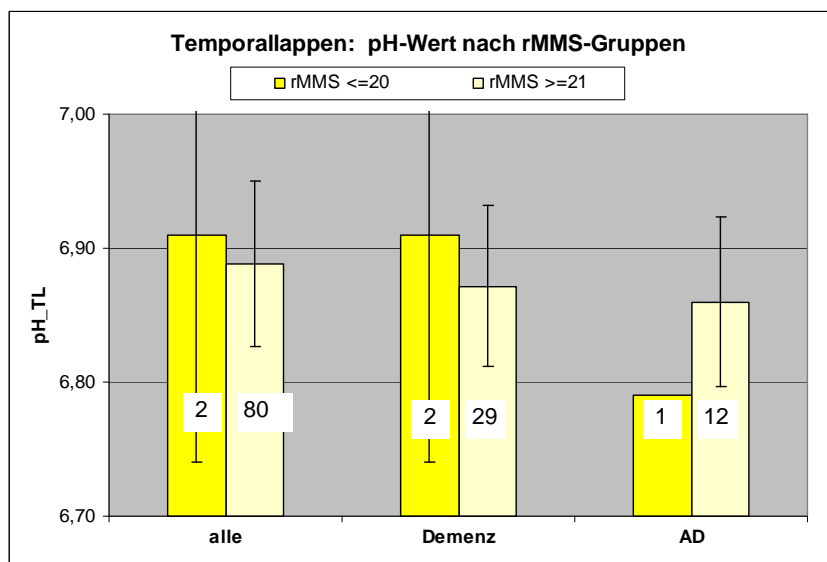


Abbildung 58: pH-Werte nach rMMS-Gruppen (rMMS <= 20, rMMS >= 21) im Temporallappen

In Abbildung 59, den Messungen im Kleinhirn, zeigt sich der Trend, dass die pH-Werte in allen Gruppen bei Patienten mit einem rMMS unter 20 niedriger lagen, als die pH-Werte von Patienten mit einem rMMS über 21.

Alle pH-Werte liegen relativ konstant in den Mittelwerten bei 6,86 (+/- 1).

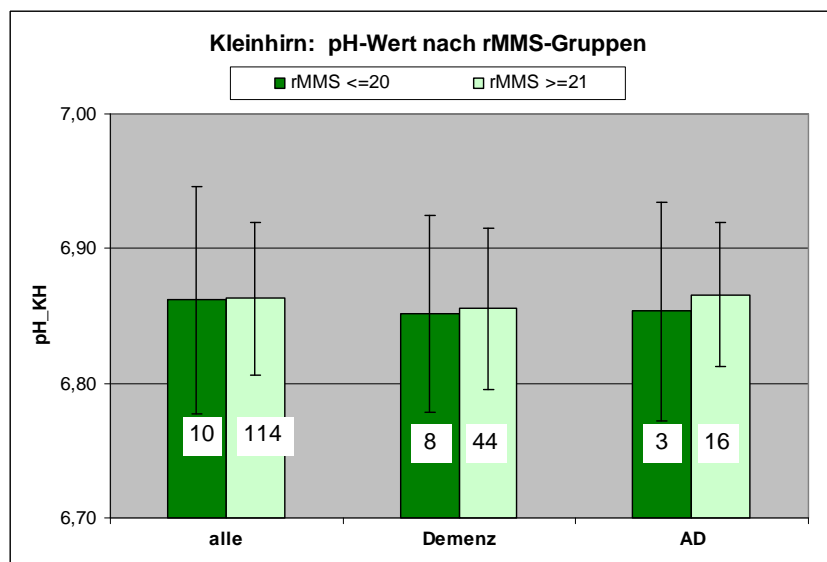


Abbildung 59: pH-Werte nach rMMS-Gruppen (rMMS <= 20, rMMS >= 21) im Kleinhirn

pH-Wert gegen rMMS (rMMS <= 27, rMMS >= 28)

In Tabelle 26 wurden pH-Werte, die in den jeweiligen Lokalisationen gemessen wurden, gegen MMS-Rohwerte aufgeführt.

Die Grenze bei den rMMS-Werten wurde bei 27 gesetzt. Es wurden die Vergleiche in drei Diagnose-Gruppen aufgeführt, mit der jeweiligen Berechnung der Signifikanzen.

Im Marklager zeigten sich in allen drei Diagnose-Gruppen bei niedrigeren rMMS-Werten, niedrigere pH-Werte, wobei sich dies signifikant in der Gruppe der Alzheimer-Patienten mit $p < 0,05$ zeigte. Bei der Gruppe aller Studienteilnehmer war $p < 0,07$. Die graphische Darstellung dieser Werte zeigt sich in Abbildung 60.

Diagnose-Gruppen	rMMS	MW \pm STABW			
		pH_ML	pH_HC	pH_TL	pH_KH
alle (inclusiv Probanden)	rMMS <= 27	6,87 \pm 0,06	6,87 \pm 0,08	6,89 \pm 0,07	6,85 \pm 0,06
	rMMS >= 28	6,89 \pm 0,06	6,89 \pm 0,05	6,89 \pm 0,06	6,87 \pm 0,06
	TTEST: p<	0,07	0,07	0,76	0,03
Demenz	rMMS <= 27	6,87 \pm 0,06	6,86 \pm 0,09	6,88 \pm 0,07	6,85 \pm 0,06
	rMMS >= 28	6,89 \pm 0,05	6,89 \pm 0,05	6,85 \pm 0,06	6,87 \pm 0,07
	TTEST: p<	0,23	0,17	0,34	0,27
AD	rMMS <= 27	6,85 \pm 0,06	6,88 \pm 0,09	6,86 \pm 0,07	6,87 \pm 0,06
	rMMS >= 28	6,91 \pm 0,07	6,91 \pm 0,03	6,83 \pm 0,03	6,88 \pm 0,06
	TTEST: p<	0,05	0,32	0,32	0,52

Tabelle 26: pH-Werte nach rMMS-Gruppen (rMMS <= 27, rMMS >= 28)

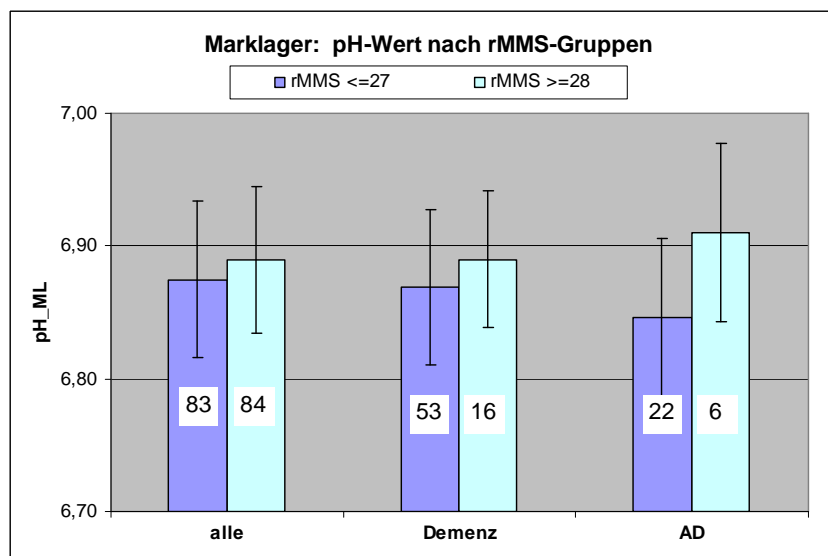


Abbildung 60: pH-Werte nach rMMS-Gruppen (rMMS ≤ 27, rMMS ≥ 28) im Marklager

Im Hippocampus zeigt sich der bereits im Marklager beschriebene Trend mit niedrigeren rMMS-Werten bei niedrigerem pH-Wert. Graphisch zeigt sich dies in Abbildung 61.

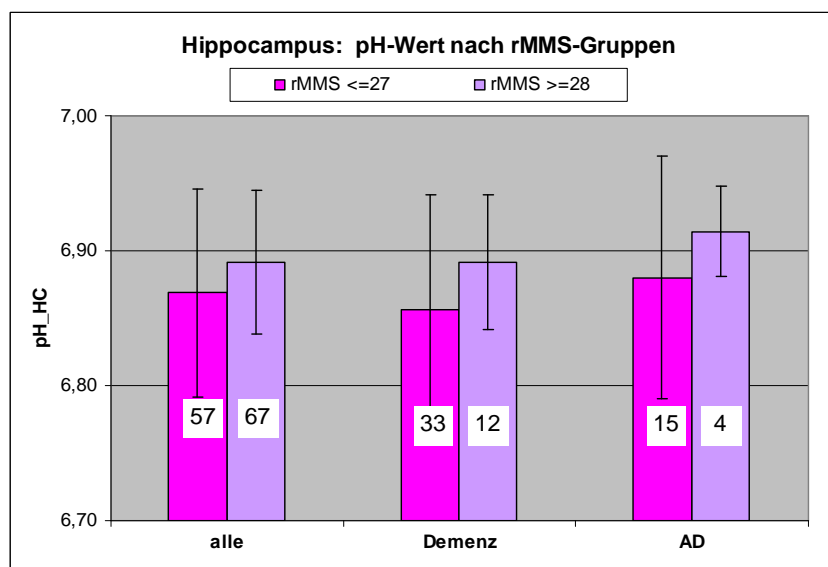


Abbildung 61: pH-Werte nach rMMS-Gruppen (rMMS ≤ 27, rMMS ≥ 28) im Hippocampus

Im Temporallappen zeigt sich in der Gruppe aller Probanden innerhalb der unterschiedlichen rMMS-Ergebnisse kein Unterschied im pH-Wert, wie auch in Abbildung 62 dargestellt. Bei den Demenzpatienten und Alzheimer-Patientin zeigen sich im Vergleich zu den anderen Lokalisationen gegenläufige Trends.

Die Patienten mit niedrigeren rMMS-Ergebnissen, weisen einen höheren pH-Wert auf. Es handelt sich jedoch um eine sehr kleine Personenanzahl von nur 2 Patienten bei rMMS >28

bei AD und ebenfalls um wenige Personen bei den Demenzpatienten mit rMMS >28 mit nur 8 Patienten. Es zeigen sich im TL keine Signifikanzen.

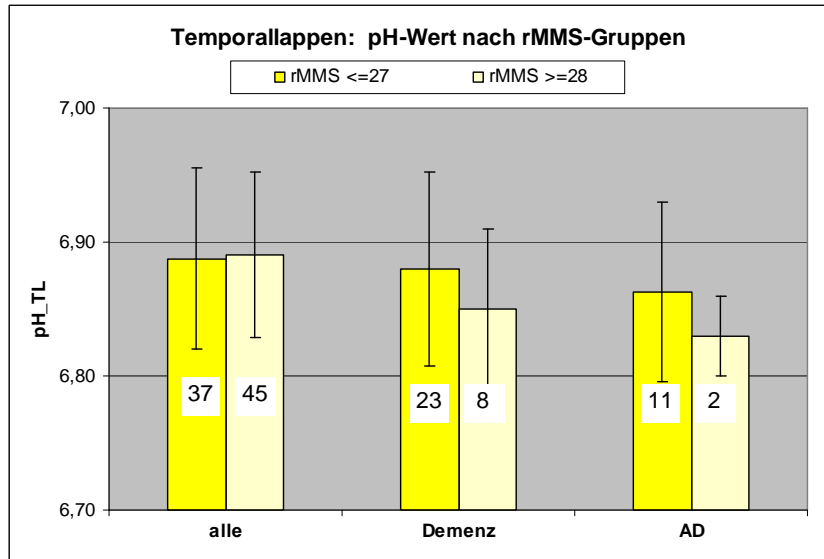


Abbildung 62: pH-Werte nach rMMS-Gruppen (rMMS ≤ 27, rMMS ≥ 28) im Temporallappen

Im Kleinhirn, siehe Abbildung 63, zeigen sich bei allen Diagnose-Gruppen bei rMMS-Werten über 28 höhere pH-Werte im Vergleich zu den niedrigeren rMMS-Werten unter 27. Es zeigt sich in der Gruppe aller Patienten ein signifikanter Wert von $p < 0,03$.

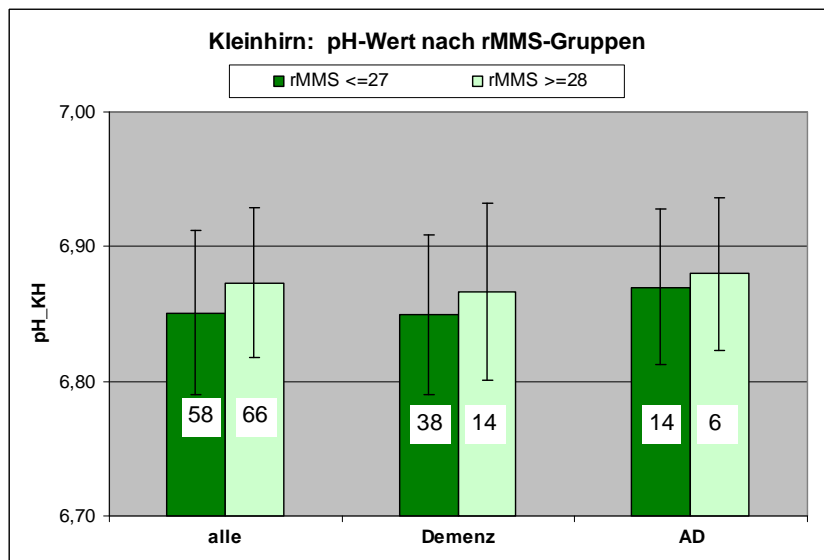


Abbildung 63: pH-Werte nach rMMS-Gruppen (rMMS ≤ 27, rMMS ≥ 28) im Kleinhirn

pH-Wert gegen zMMS

pH-Wert gegen zMMS: Trend aller Teilnehmer

Die Abbildungen 64-67 zeigen als Punkte markiert die pH-Werte und zMMS-Werte aller in der jeweiligen Lokalisation gemessenen Patienten.

Es zeigt sich im ML, HC und KH ein Trend, nach dem mit niedrigen zMMS-Werten auch niedrige pH-Werte einhergehen und diese mit steigendem pH-Wert auch ansteigen. Die Trendlinien beschreiben diese Entwicklung. Im ML zeigt sich ein pH-Wert-Anstieg um 0,002 pro zwei zMMS-Punkte bei einem pH-Mittelwert von 6,88. im Hippocampus zeigt sich ein Abfall von 0,002 bei einem pH-Mittelwert von 6,88 und im KH ein ansteigender Trend von 0,002 bei einem pH-Mittelwert von 6,87.

Dieser Trend kann in der Lokalisation TL nicht gezeigt werden. Der pH-Mittelwert liegt bei 6,89, siehe Abbildung 66.

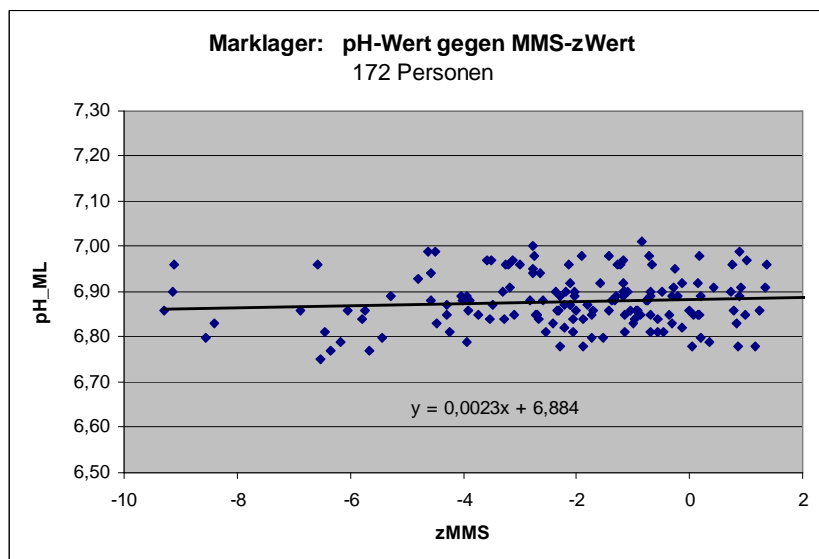


Abbildung 64: pH-Wert gegen MMS-zWert im Marklager

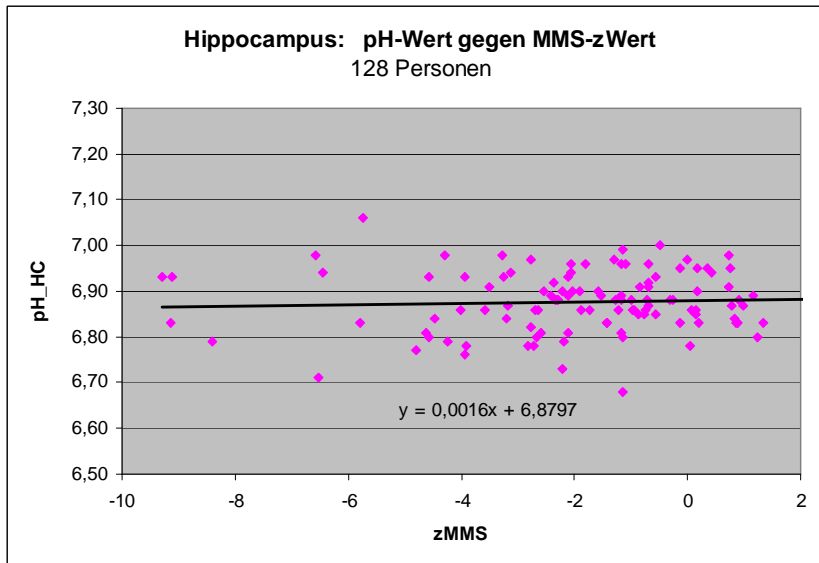


Abbildung 65: pH-Wert gegen MMS-zWert im Hippocampus

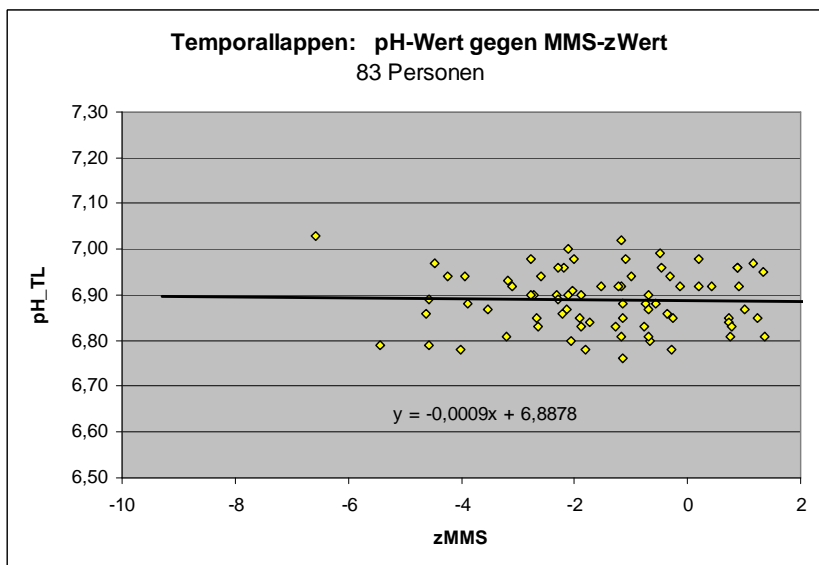


Abbildung 66: pH-Wert gegen MMS-zWert im Temporallappen

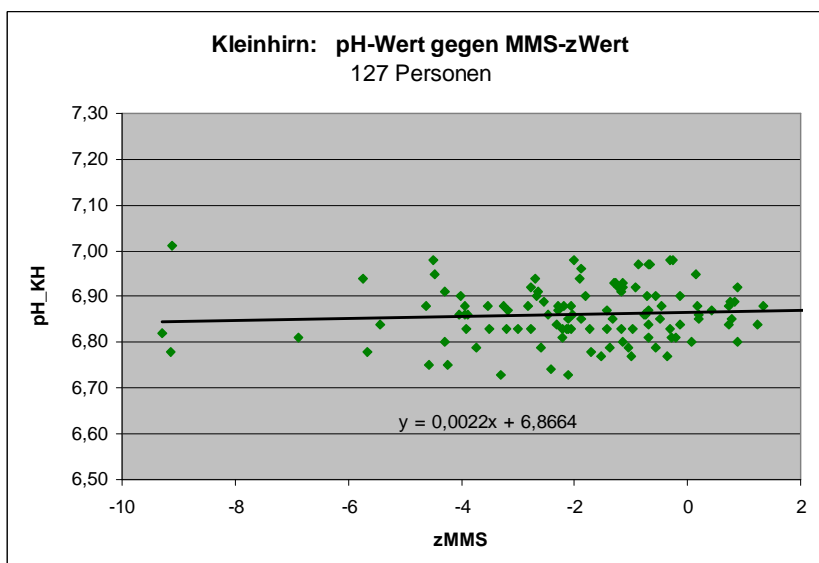


Abbildung 67: pH-Wert gegen MMS-zWert im Kleinhirn

pH-Wert gegen zMMS bei zMMS ≤ -2.35 , zMMS ≥ -2.34

In Tabelle 27 sind pH-Werte, die in den verschiedenen Lokalisationen gemessen wurden, gegen zMMS-Werte aufgetragen. Es wurden z-Werte aus dem Pool aller Studienteilnehmer für die jeweilige Lokalisation ermittelt und unter diesen in zMMS-Werte unter -2,35, die kognitiv schwer beeinträchtigten Patienten, und zMMS-Werte über -2,34, die weniger beeinträchtigten Personen, unterschieden.

Es wurde ein weiterer Pool erstellt, der nur demente Patienten enthält, und ein letzter Pool, der nur Alzheimer-Patienten enthält.

Im Pool aller Patienten zeigten sich in den Lokalisationen HC und KH niedrigere pH-Werte bei kognitiv schwer beeinträchtigten Patienten im Vergleich zu Patienten mit zMMS über -2,34. Eine Signifikanz in diesen Berechnungen zeigte sich nicht.

Im Pool der Demenzpatienten fiel dieser Trend ebenfalls im Kleinhirn auf.

Unter den Alzheimer-Patienten zeigte sich im ML und HC der beschriebene Trend. Die kognitiv schwer beeinträchtigten Patienten zeigten hier die niedrigeren pH-Werte.

Konstante pH-Wert, unabhängig vom zMMS-Wert zeigte sich bei der Gruppe aller Studienteilnehmer im ML mit 6,88, im TL mit 6,89, bei den Demenzpatienten im ML mit 6,87 und bei den Alzheimer-Patienten im TL mit 6,86 und im KH mit 6,87.

Diagnose-Gruppen	zMMS	MW \pm STABW			
		pH_ML	pH_HC	pH_TL	pH_KH
alle (inclusiv Probanden)	zMMS ≤ -2.35	6,88 \pm 0,06	6,87 \pm 0,08	6,89 \pm 0,07	6,86 \pm 0,07
	zMMS ≥ -2.34	6,88 \pm 0,05	6,89 \pm 0,06	6,89 \pm 0,07	6,87 \pm 0,06
	TTEST: p<	0,78	0,19	0,92	0,28
Demenz	zMMS ≤ -2.35	6,87 \pm 0,06	6,87 \pm 0,08	6,89 \pm 0,08	6,85 \pm 0,06
	zMMS ≥ -2.34	6,87 \pm 0,05	6,86 \pm 0,07	6,86 \pm 0,06	6,87 \pm 0,06
	TTEST: p<	0,66	0,72	0,38	0,35
AD	zMMS ≤ -2.35	6,85 \pm 0,07	6,87 \pm 0,09	6,86 \pm 0,08	6,87 \pm 0,06
	zMMS ≥ -2.34	6,88 \pm 0,07	6,90 \pm 0,03	6,86 \pm 0,05	6,87 \pm 0,05
	TTEST: p<	0,35	0,44	0,88	0,82

Tabelle 27: pH-Werte nach zMMS-Gruppen (zMMS ≤ -2.35 , zMMS ≥ -2.34)

Die Abbildungen 68-71 stellen die in Tabelle 27 errechneten Daten graphisch dar. Im Marklager, Abbildung 68, zeigt sich bei den Alzheimer-Patienten mit kognitiv schwerer

Beeinträchtigung ein niedrigerer pH-Wert im Vergleich zu den kognitiv weniger eingeschränkten Patienten. In der Graphik zeigt sich in den beiden anderen Gruppen, bei allen Patienten und Demenzpatienten, ein pH-Wert, der stabil liegt bei 6,88 beziehungsweise 6,87.

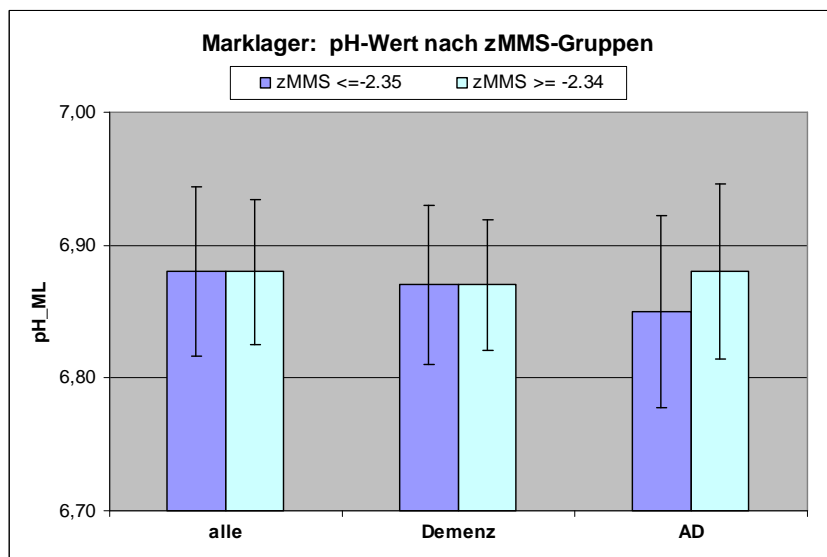


Abbildung 68: pH-Wert nach zMMS-Gruppen (zMMS <= -2.35, zMMS >= -2.34) im Marklager

Im Hippocampus, Abbildung 69, zeigt sich in den Gruppen aller Patienten und den Alzheimer-Patienten ein niedrigerer pH-Wert bei allen mit zMMS unter -2,35 im Vergleich zum Rest mit zMMS über -2,34. In der Gruppe der Demenzpatienten zeigt sich ein leicht gegenläufiger Trend, wobei die Mittelwerte der pH-Werte bei 6,86 und 6,87 liegen und damit nahezu konstant.

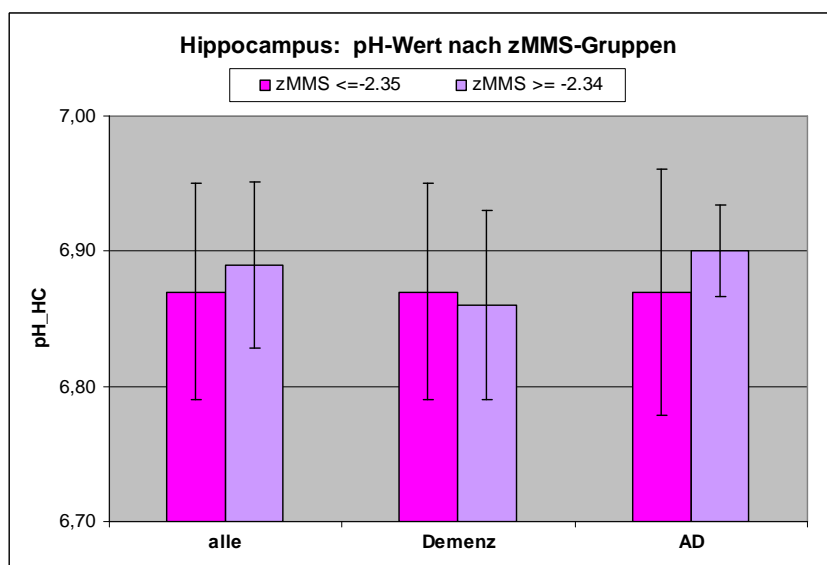


Abbildung 69: pH-Wert nach zMMS-Gruppen (zMMS <= -2.35, zMMS >= -2.34) im Hippocampus

In den pH-Werten des Temporallappens, Abbildung 70, zeigt sich ein etwas höherer pH-Wert im Pool der Demenzpatienten bei einem zMMS unter -2,35 im Vergleich zu denjenigen mit einem zMMS über -2,34.

Die übrigen im Temporallappen gemessenen pH-Werte liegen innerhalb der Diagnose-Gruppen konstant. Bei den Alzheimer-Patienten bei 6,86 und innerhalb der Gruppe aller Studienteilnehmer bei 6,89.

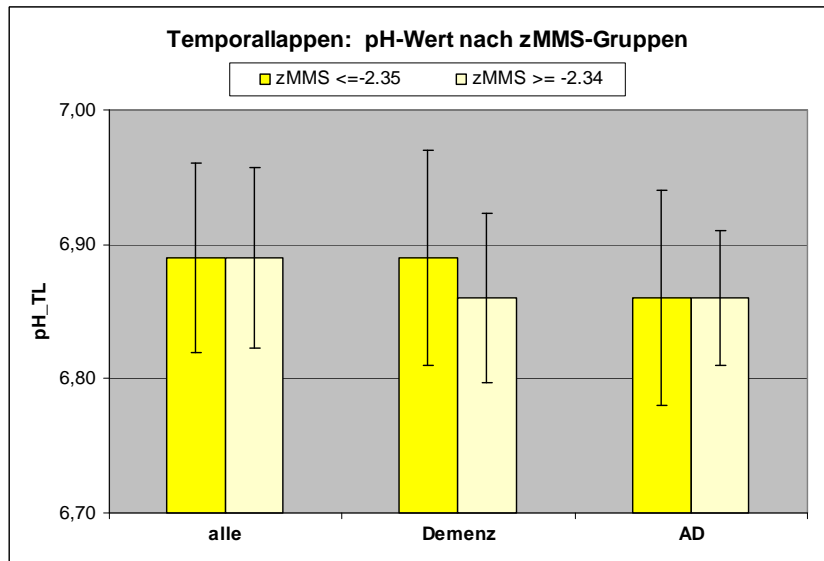


Abbildung 70: pH-Wert nach zMMS-Gruppen (zMMS <= -2.35, zMMS >= -2.34) im Temporallappen

Im Kleinhirn, Abbildung 71, ist graphisch in allen Gruppen etwa der gleiche Trend zu erkennen. Alle pH-Werte, unabhängig von der Einteilung in Diagnose-Gruppen, liegen bei Patienten mit zMMS über -2,34 konstant bei 6,87. Bei AD bleiben diese Werte unabhängig vom zMMS-Ergebnis konstant. Bei allen Patienten und den Demenzpatienten gehen niedrigere zMMS-Werte unter -2,35 auch mit niedrigeren pH-Werten einher im Vergleich zu höheren zMMS-Werten.

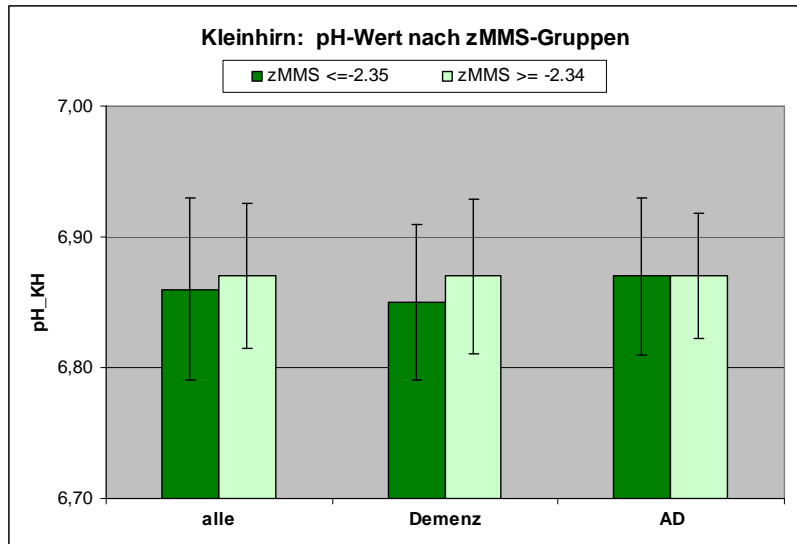


Abbildung 71: pH-Wert nach zMMS-Gruppen (zMMS <= -2.35, zMMS >= -2.34) im Kleinhirn

pH-Wert gegen zMMS bei zMMS <= -1.04, zMMS >= -1.03

In Tabelle 28 sind die pH-Werte nach Lokalisationen nach zMMS-Werten aufgetragen. Es wird in dieser Tabelle unter zMMS über -1,03 und unter -1,04 unterschieden. Die Grenze ist gleichzeitig die Grenze zur Norm. Die Werte zMMS unter -1,04 liegen unter der Norm und stellen somit eine kognitive Beeinträchtigung dar.

In allen Diagnose-Gruppen in der Lokalisation ML und KH zeigt sich ein höherer pH-Wert bei Patienten mit zMMS-Werten im Normbereich im Vergleich zu Patienten mit einem zMMS-Wert unter -1,04. In der Gruppe aller Studienteilnehmer zeigt sich im Hippocampus ein signifikanter Unterschied mit $p < 0,04$ zwischen den zMMS unter -1,04 und zMMS über -1,03.

In den Abbildungen 72-75 werden die pH-Werte nach zMMS-Werten in der jeweiligen Lokalisation dargestellt. Die Daten ergeben sich aus den Berechnungen in Tabelle 28.

In der Lokalisation ML, Abbildung 72, ist ersichtlich, dass die pH-Werte unabhängig von der Diagnose-Gruppe bei Personen mit einem zMMS im Normbereich höher liegen als die pH-Werte bei Personen mit einem zMMS von unter -1,04 und damit kognitiv beeinträchtigten Personen.

Diagnose-Gruppen	zMMS	MW ± STABW			
		pH_ML	pH_HC	pH_TL	pH_KH
alle (inclusiv Probanden)	zMMS ≤ -1.04	6,88 ± 0,06	6,87 ± 0,07	6,89 ± 0,07	6,86 ± 0,06
	zMMS ≥ -1.03	6,89 ± 0,06	6,89 ± 0,05	6,89 ± 0,06	6,87 ± 0,05
	TTEST: p<	0,45	0,09	0,73	0,27
Demenz	zMMS ≤ -1.04	6,87 ± 0,06	6,87 ± 0,08	6,87 ± 0,07	6,86 ± 0,06
	zMMS ≥ -1.03	6,88 ± 0,04	6,86 ± 0,02	6,88 ± 0,06	6,87 ± 0,07
	TTEST: p<	0,49	0,93	0,76	0,56
AD	zMMS ≤ -1.04	6,86 ± 0,07	6,88 ± 0,08	6,86 ± 0,06	6,87 ± 0,06
	zMMS ≥ -1.03	6,89 ± 0,08	6,88	6,94	6,88 ± 0,05
	TTEST: p<	0,54			0,64

Tabelle 28: pH-Werte nach zMMS-Gruppen (zMMS ≤ -1.04, zMMS ≥ -1.03)

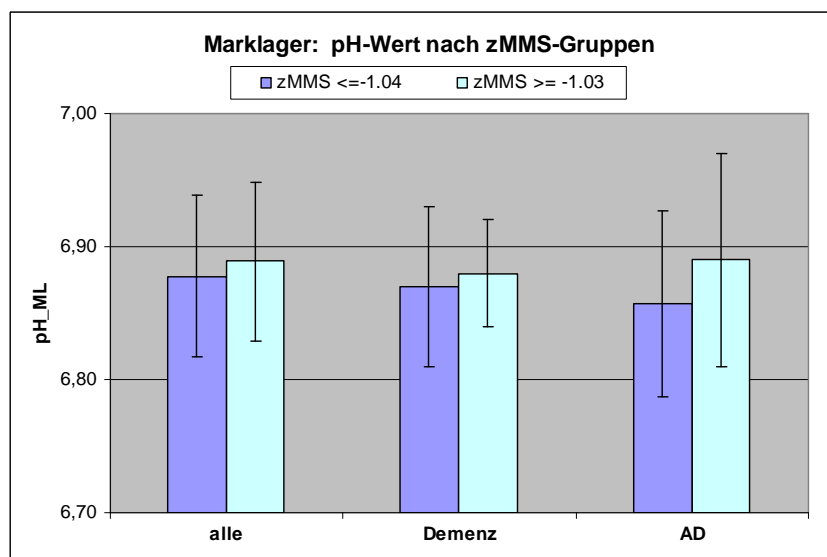


Abbildung 72: pH-Wert nach zMMS-Gruppen (zMMS ≤ -1.04, zMMS ≥ -1.03) im Marklager

In Abbildung 73 sind die Werte für den HC graphisch dargestellt. In der Gruppe aller Teilnehmer fallen höhere pH-Werte bei kognitiv in der Norm liegenden Personen auf im Vergleich zu Patienten mit einem zMMS unter -1,04. Die pH-Werte im HC bei AD liegen stabil bei 6,88, unabhängig von der kognitiven Leistung.

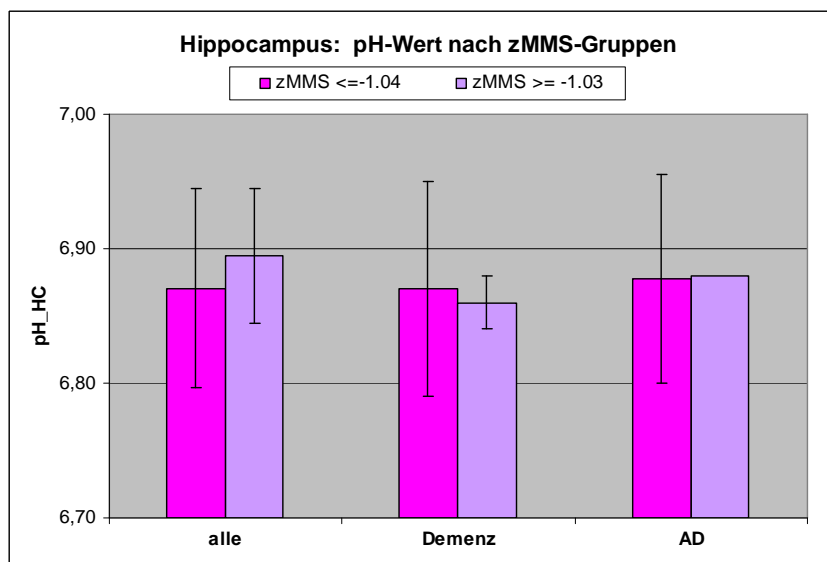


Abbildung 73: pH-Wert nach zMMS-Gruppen (zMMS ≤ -1.04, zMMS ≥ -1.03) im Hippocampus

Im Temporallappen, siehe Abbildung 74, liegen die pH-Werte aller Patienten bei 6,89, unbeeinflusst von der kognitiven Leistung.

In der Gruppe der Demenz- und Alzheimer-Patienten zeigen sich bei Patienten mit einem zMMS im Normbereich höhere pH-Werte im Vergleich zu Personen mit einem zMMS von unter -1,04 und damit kognitiv beeinträchtigten Personen.

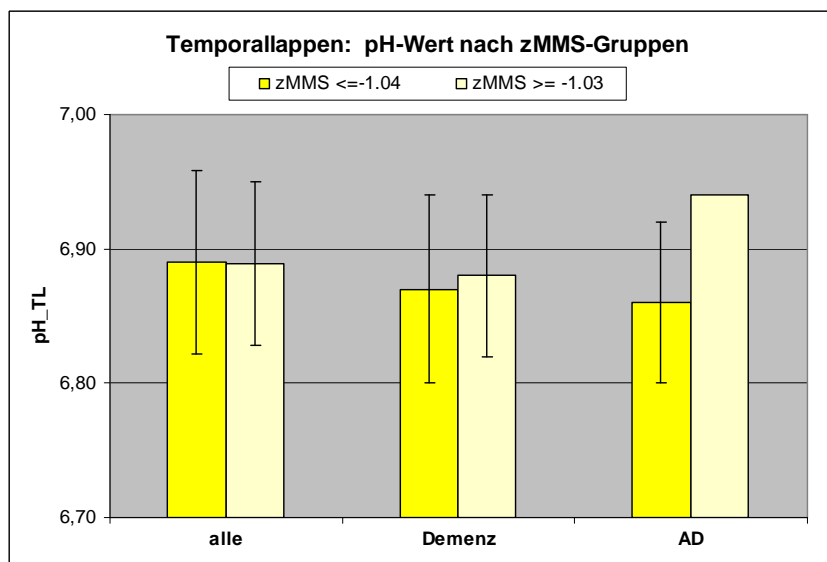


Abbildung 74: pH-Wert nach zMMS-Gruppen (zMMS ≤ -1.04, zMMS ≥ -1.03) im Temporallappen

In Abbildung 75 sind die Berechnung für die Lokalisation Kleinhirn dargestellt. Es zeigt sich unabhängig von den Diagnose-Gruppen bei Probanden mit einer Gedächtnisleistung in der

kognitiven Norm ein höherer pH-Wert im Vergleich zu Patienten, die kognitiv beeinträchtigt sind und einen zMMS unter -1,04 aufweisen.

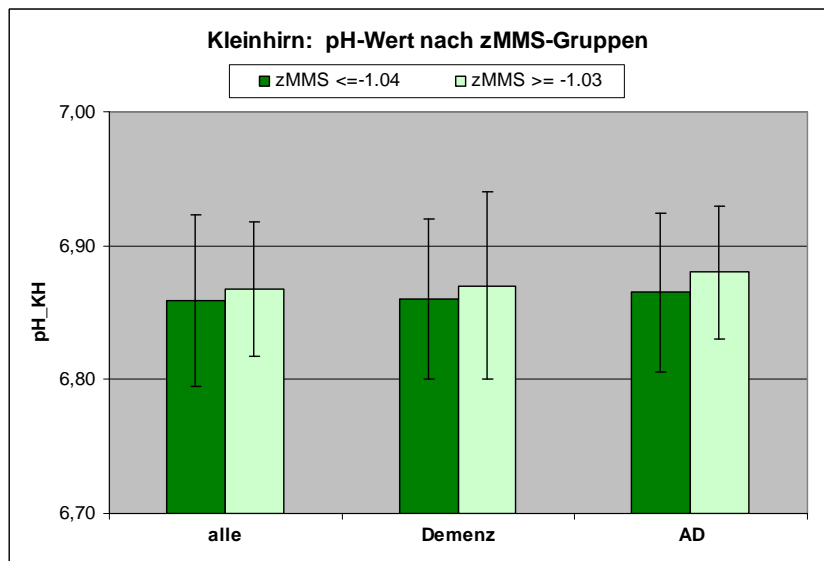


Abbildung 75: pH-Wert nach zMMS-Gruppen (zMMS <= -1.04, zMMS >= -1.03) im Kleinhirn

4.3.2 Wortliste Lernen Total (WLT)

pH-Wert gegen zWLT: Trend aller Teilnehmer

Der pH-Wert, der in der Lokalisation Marklager gemessen wurde, wurde in Abbildung 76 gegen den vom jeweiligen Patienten im Untertest WLT erreichten z-Wert aufgetragen. Alle z-Werte des WLT liegen zwischen 2,12 und -8,23 und weisen pH-Werte zwischen 7,01 und 6,75 auf. Die schwarze Linie stellt die Trendlinie dar. Die Trendlinie steigt um 0,0037 an. Es zeigt sich im Trend bei Patienten mit niedrigem z-Wert im WLT ebenfalls ein niedriger pH-Wert. Der z-Wert im WLT steigt mit zunehmendem pH-Wert an. Der mittlere pH-Wert liegt etwa bei 6,88.

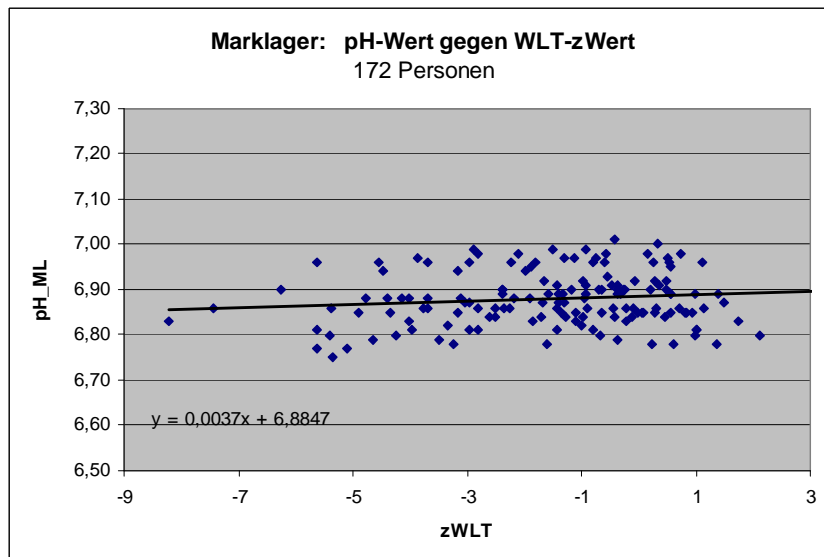


Abbildung 76: pH-Wert und z-Wert WLT im Marklager

Die Abbildung 77 stellt das Verhalten der pH-Werte und z-Werte WLT im Hippocampus graphisch dar. Es lagen im Hippocampus 26% weniger auswertbare Messungen vor. Es zeigte sich ebenfalls ein leichter Trend, die Trendlinie hat eine Steigung von 0,002. Bei niedrigem z-Wert ergibt sich ein niedrigerer pH-Wert, der mit zunehmendem z-Wert steigende Werte zeigt. Der mittlere pH-Wert im Hippocampus liegt bei 6,88.

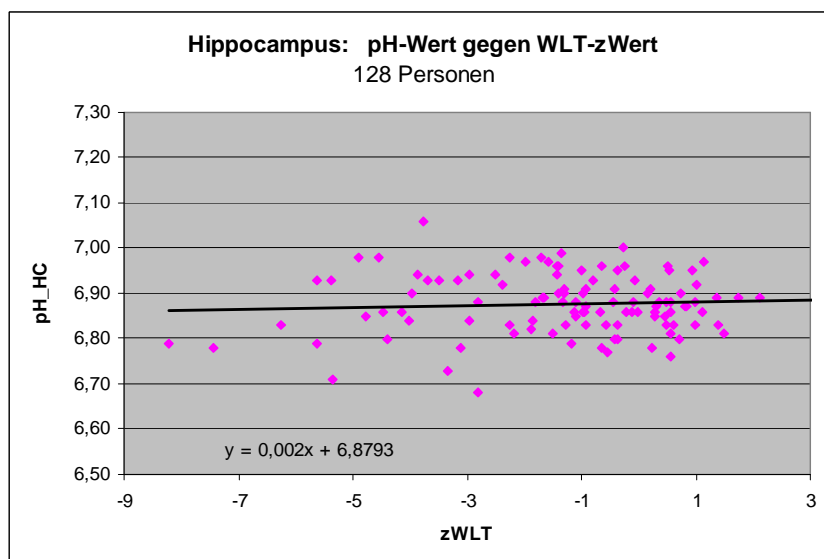


Abbildung 77: pH-Wert und z-Wert WLT im Hippocampus

Die Abbildung 78 bildet das Verhalten des pH-Wertes in Relation zum CERAD-Untertest WLT im Temporallappen ab. Es lagen nur 83 auswertbare Messungen vor. Es zeigt sich der in den Abbildungen 76 und 77 bereits beschriebene Trend. Die Trendlinie ist ebenfalls von niedrigen pH-Werten und niedrigen zWLT-Werten zu hohen pH-Werten und hohen z-WLT-

Werten ansteigend. Es lässt sich eine Steigung im Trend von 0,006 bei einem pH-Mittelwert von 6,90 nachweisen.

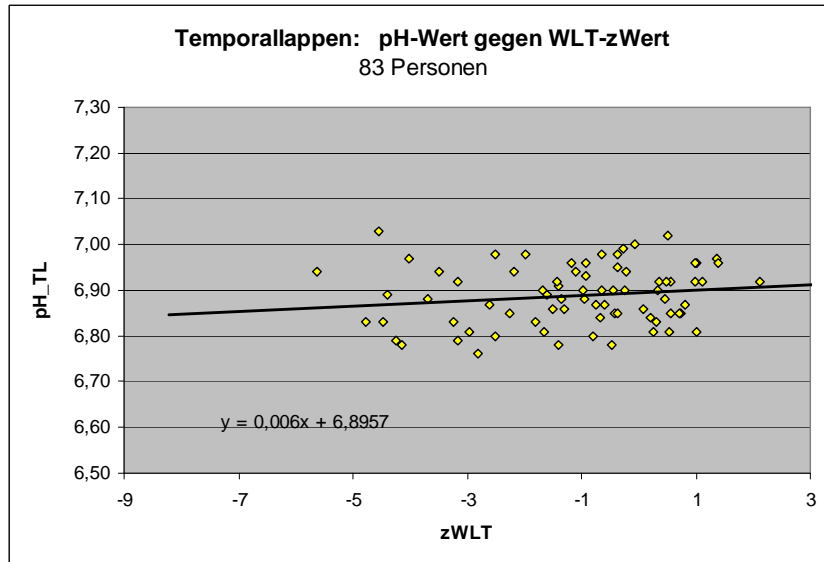


Abbildung 78: pH-Wert und z-Wert WLT im Temporallappen

In Abbildung 79 bezieht sich das Diagramm auf die Messung des pH-Wertes im Kleinhirn, aufgetragen gegen z-Werte im CERAD-Untertest WLT.

Es wurden die Messungen von 127 Studienteilnehmern bei der Auswertung verwendet. Es zeigt sich in der Trendlinie ein gleichbleibender pH-Wert von 6,86 im Mittel.

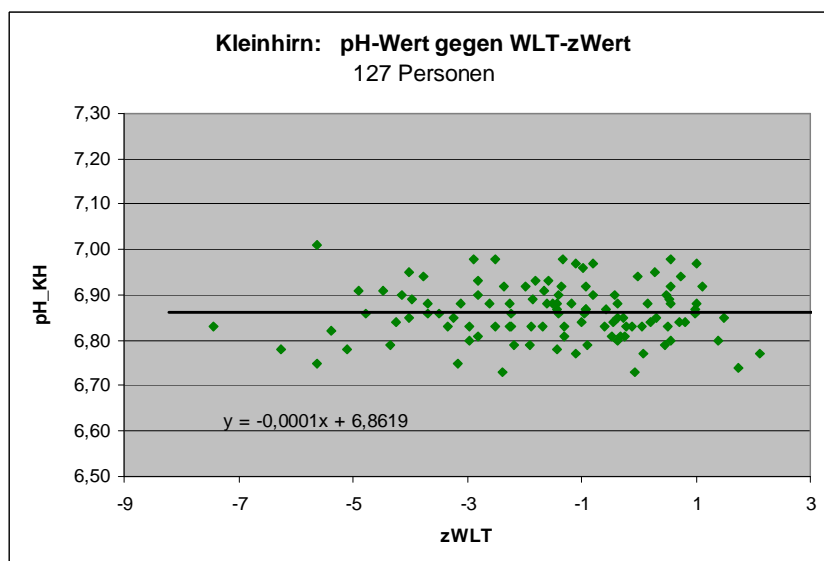


Abbildung 79: pH-Wert und z-Wert WLT im Kleinhirn

pH-Wert gegen zWLT bei $zWLT \leq -2.35$, $zWLT \geq -2.34$

Tabelle 29 stellt pH-Werte der verschiedenen Spektroskopie-Lokalisationen den zWLT-Werten gegenüber. Die Grenzwerte des z-Scores und seine Interpretation ist in Kapitel 3.6.1 beschrieben. Ein z-Wert unter -2,35 entspricht einem schweren kognitiven Defizit.

In Tabelle 29 wurden alle Werte einmal für alle teilnehmenden Personen erstellt, des Weiteren wurden alle Demenzpatienten zusammengefasst und die Werte für diese Gruppe berechnet und am Schluss aus der Gruppe der Demenzpatienten nur die Patienten mit Alzheimer-Demenz betrachtet.

In der Gruppe aller Patienten ergab sich im Vergleich der pH-Werte in der Lokalisation ML ein signifikanter Unterschied mit $p < 0,01$ zwischen den pH-Werten bei Patienten mit einem zWLT über -2,34 und den Patienten mit einem zWLT unter -2,35 und damit einer schwergradigen Beeinträchtigung.

Es zeigte sich somit ein signifikant niedrigerer pH-Wertes bei Patienten mit zWLT unter -2,35, die eine schwere kognitive Beeinträchtigung vorwiesen, gegenüber den restlichen Patienten mit einem zWLT über -2,34.

Für den pH-Wert im ML bedeutet dies eine Abnahme des pH-Wertes von 6,89 auf 6,86.

In Tabelle 29 wurden die gleichen Berechnungen für demente Patienten separat erstellt. Im ML und TL zeigte sich ebenfalls eine Abnahme des pH-Wertes bei kognitiv schwer beeinträchtigten Demenzpatienten, es konnte jedoch keine Signifikanz gezeigt werden.

Aus der Gruppe aller Patienten wurden die Patienten mit Alzheimer-Demenz ebenfalls separat berechnet. In den Lokalisationen ML, und TL zeigte sich jeweils ein niedrigerer pH-Wert bei kognitiv stark beeinträchtigten AD-Patienten im Vergleich zu AD-Patienten mit geringerem kognitivem Defizit. Es konnten jedoch keine Signifikanzen nachgewiesen werden.

Bei allen Berechnungen lag im Kleinhirn ein gleichbleibender pH-Wert vor, im Mittelwert in der Gruppe aller Patienten und der separaten Berechnung der AD-Patienten zeigte sich eher ein Anstieg des pH-Wertes bei hochgradiger kognitiver Beeinträchtigung.

Die Abbildungen 80-83 beziehen sich auf die Daten aus Tabelle 29 und stellen jeweils die pH-Werte gegen den zWLT nach Lokalisationen dar.

In Abbildung 80, die sich aufs Marklager bezieht, ist in allen berechneten Gruppen ein niedrigerer pH-Wert bei Patienten mit schweren kognitiven Defiziten graphisch dargestellt. Lediglich im ML zeigt sich hier eine Signifikanz von $p < 0,01$.

Diagnose-Gruppen	zWLT	MW ± STABW			
		pH_ML	pH_HC	pH_TL	pH_KH
alle (inclusiv Probanden)	zWLT ≤ -2.35	6,86 ± 0,06	6,87 ± 0,09	6,87 ± 0,08	6,86 ± 0,07
	zWLT ≥ -2.34	6,89 ± 0,06	6,88 ± 0,06	6,89 ± 0,06	6,86 ± 0,06
	TTEST: p<	0,01	0,40	0,22	0,91
Demenz	zWLT ≤ -2.35	6,87 ± 0,06	6,87 ± 0,09	6,86 ± 0,08	6,86 ± 0,07
	zWLT ≥ -2.34	6,88 ± 0,05	6,86 ± 0,06	6,89 ± 0,05	6,86 ± 0,06
	TTEST: p<	0,31	0,71	0,31	0,81
AD	zWLT ≤ -2.35	6,85 ± 0,07	6,88 ± 0,09	6,85 ± 0,08	6,87 ± 0,06
	zWLT ≥ -2.34	6,87 ± 0,07	6,88 ± 0,02	6,88 ± 0,05	6,87 ± 0,05
	TTEST: p<	0,50	0,82	0,38	0,87

Tabelle 29: pH-Werte nach zWLT-Gruppen (zWLT ≤ -2.35, zWLT ≥ -2.34)

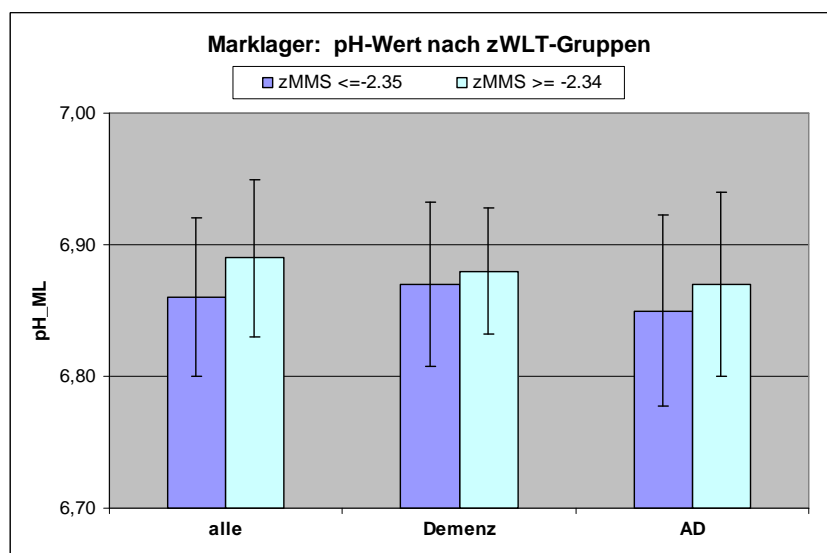


Abbildung 80: pH-Wert nach zWLT-Gruppen (zWLT ≤ -2.35, zWLT ≥ -2.34) im Marklager

Im Hippocampus, in Abbildung 81, zeigen sich die niedrigeren pH-Werte bei einem zWLT unter -2,35 bei der Berechnung aus allen Patienten und den AD-Patienten.

Abbildung 82, die Darstellung der Werte des Temporallappens, stellt graphisch eindeutig in allen Gruppen den niedrigeren pH-Wert bei kognitiv schwer Beeinträchtigten im Vergleich zu Patienten mit einem zWLT über -2,34 dar.

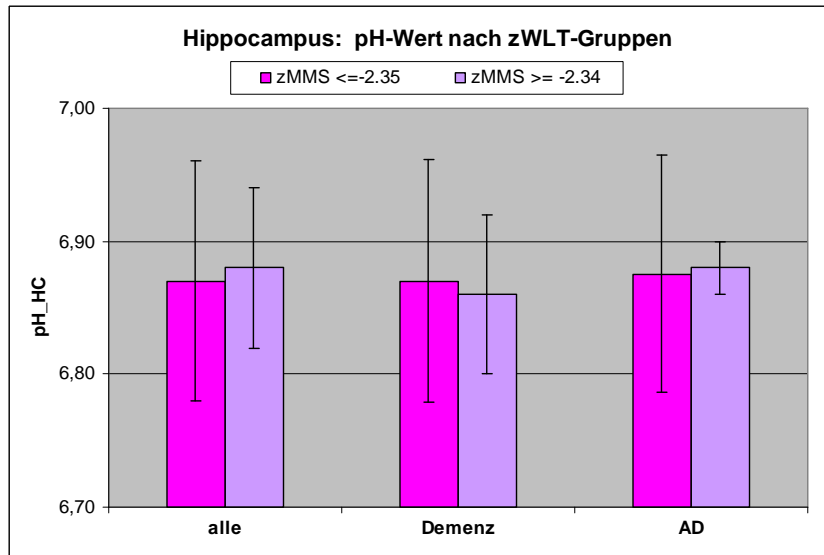


Abbildung 81: pH-Wert nach zWLT-Gruppen (zWLT ≤ -2.35, zWLT ≥ -2.34) im Hippocampus

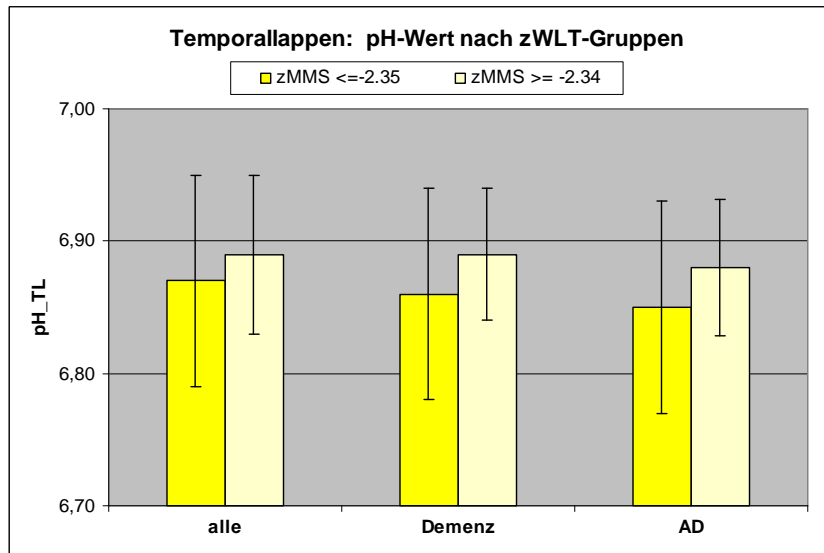


Abbildung 82: pH-Wert nach zWLT-Gruppen (zWLT ≤ -2.35, zWLT ≥ -2.34) im Temporallappen

Die Beobachtungen der drei vorherig beschriebenen Lokalisationen konnte in den pH-Werten des Kleinhirns nicht nachgewiesen werden, siehe Abbildung 83. Es zeigte sich in allen Gruppen ein konstanter pH-Wert unabhängig von der kognitiven Leistung. Alle pH-Werte im KH lagen konstant niedrig bei 6,86 (+/- 0,01).

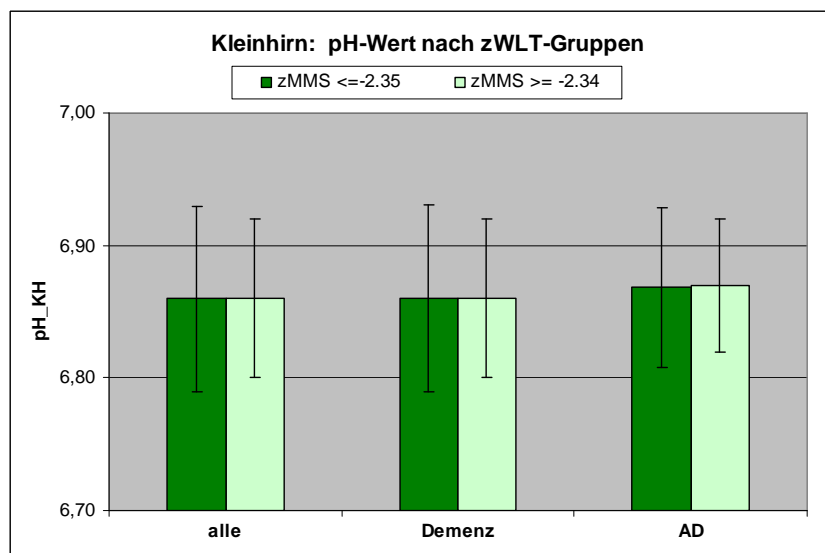


Abbildung 83: pH-Wert nach zWLT-Gruppen ($zWLT \leq -2.35$, $zWLT \geq -2.34$) im Kleinhirn

pH-Wert gegen zWLT bei $zWLT \leq -1.04$, $zWLT \geq -1.03$

In Tabelle 30 wurden die pH-Werte nach dem Prinzip von Tabelle 29 verwendet und in den unterschiedlichen Lokalisationen aufgeführt. Die pH-Werte wurden ebenfalls für alle Patienten, demente Patienten und AD-Patienten berechnet. Im Unterschied zu Tabelle 29 wurden die Grenzwerte für den zWLT bei -1,03 gewählt. Dies entspricht der 15. Perzentile. Alle darüber liegende Werte befinden sich im Rahmen der Norm, Erläuterung siehe Kapitel 3.6.1.

In der Zusammenschau aller Patienten zeigt sich im Marklager und Temporallappen in allen Gruppen mit zWLT-Werten im Normbereich ein höherer pH-Wert im Vergleich zu Patienten, die ins Negative von der Norm abweichen. Mit einer pH-Wert-Abnahme von 6,90 auf 6,87 zeigt sich im Temporallappen $p < 0,06$, was gerade keine Signifikanz mehr bedeutet. Ebenfalls nicht signifikant, aber bei einem $p < 0,09$, zeigt sich im Marklager eine Abnahme von 6,89 auf 6,87 im pH-Wert.

In den Abbildungen 84-87 sind die Daten aus Tabelle 30 nach Lokalisationen geordnet in Diagrammen dargestellt.

In den Lokalisationen ML, HC und TL in den Abbildungen 84-86 zeigt sich in allen drei Gruppen ein niedrigerer pH-Wert bei den Patienten, die unterhalb der kognitiven Norm liegen, im Vergleich zu den Patienten mit einem zWLT über 1,03. Einzige Ausnahme bildet im Hippocampus die Gruppe der Demenz, bei der sich ein gegenläufiger Trend zeigt. Im HC,

Abbildung 85, zeigt sich ohnehin ein nahezu konstanter pH-Wert von 6,88 unabhängig von der kognitiven Beeinträchtigung.

Im ML und TL ist die Differenz der pH-Werte bei den Demenzpatienten in den kognitiven Stadien kaum nachweisbar, mit einem pH-Wert von 6,87 beziehungsweise 6,88.

Es ergeben sich keine Signifikanzen im Vergleich der kognitiven Unterschiede innerhalb der Gruppen und Lokalisationen

Diagnose-Gruppen	zWLT	MW ± STABW			
		pH_ML	pH_HC	pH_TL	pH_KH
alle (inclusiv Probanden)	zWLT ≤ -1.04	6,87 ± 0,06	6,88 ± 0,08	6,87 ± 0,07	6,87 ± 0,06
	zWLT ≥ -1.03	6,89 ± 0,06	6,88 ± 0,06	6,90 ± 0,06	6,86 ± 0,06
	TTEST: p<	0,09	0,95	0,06	0,66
Demenz	zWLT ≤ -1.04	6,87 ± 0,06	6,87 ± 0,08	6,87 ± 0,07	6,86 ± 0,06
	zWLT ≥ -1.03	6,88 ± 0,05	6,85 ± 0,05	6,88 ± 0,06	6,86 ± 0,06
	TTEST: p<	0,44	0,23	0,72	0,98
AD	zWLT ≤ -1.04	6,86 ± 0,07	6,88 ± 0,08	6,85 ± 0,07	6,87 ± 0,06
	zWLT ≥ -1.03	6,88 ± 0,08	6,88 ± 0,02	6,89 ± 0,05	6,88 ± 0,06
	TTEST: p<	0,66	0,70	0,10	0,89

Tabelle 30: pH-Werte nach zWLT-Gruppen (zWLT ≤ -1.04, zWLT ≥ -1.03)

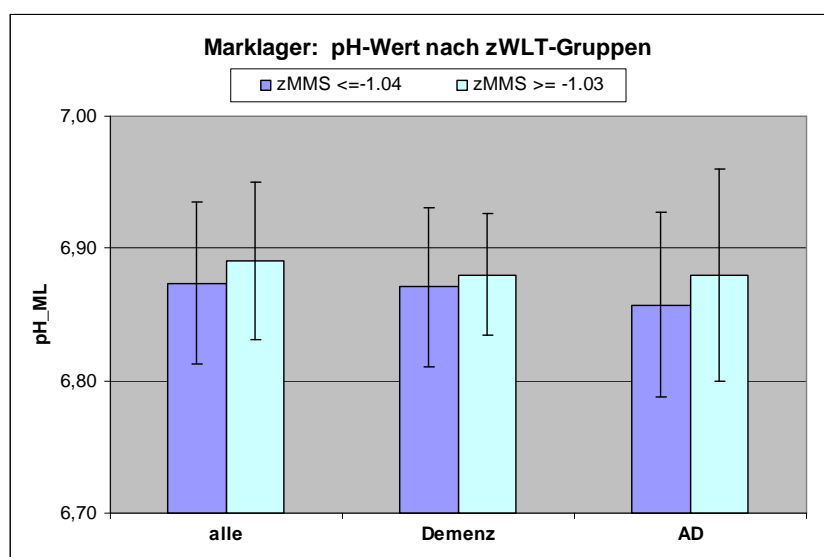


Abbildung 84: pH-Wert nach zWLT-Gruppen (zWLT ≤ -1.04, zWLT ≥ -1.03) im Marklager

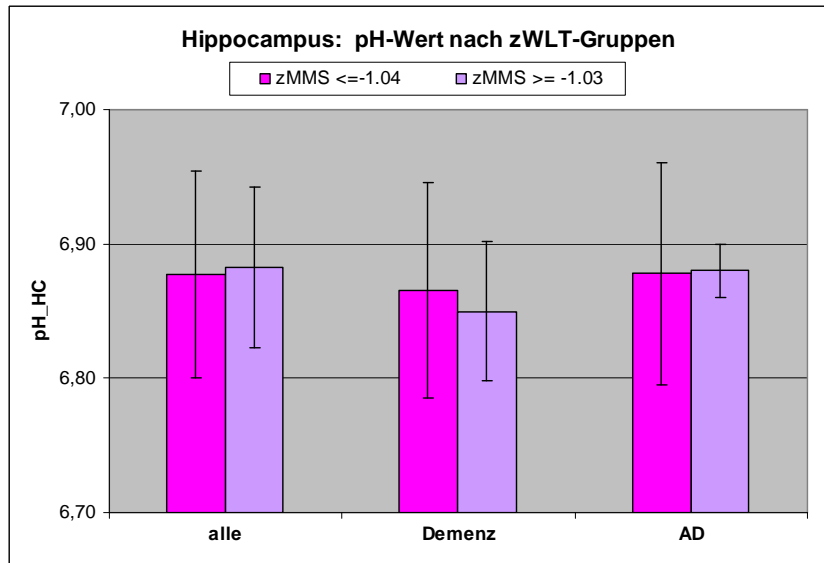


Abbildung 85: pH-Wert nach zWLT-Gruppen (zWLT ≤ -1.04, zWLT ≥ -1.03) im Hippocampus

In Abbildung 86 zeigt sich im Temporallappen graphisch dargestellt der klare Trend, dass in allen Gruppen der pH-Wert bei Patienten, die kognitiv in der Norm liegen, höher ist als bei kognitiv eingeschränkten Patienten.

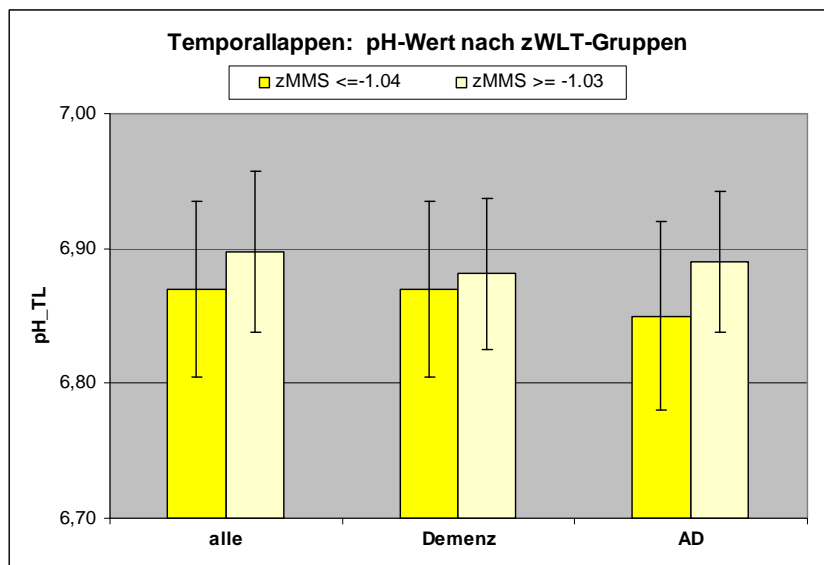


Abbildung 86: pH-Wert nach zWLT-Gruppen (zWLT ≤ -1.04, zWLT ≥ -1.03) im Temporallappen

Im Kleinhirn, siehe Abbildung 87, liegen die pH-Werte aller Gruppen bei 6,86 oder 6,87 im Mittelwert. Es lässt sich kein Trend in der unterschiedlichen kognitiven Beeinträchtigung erkennen.

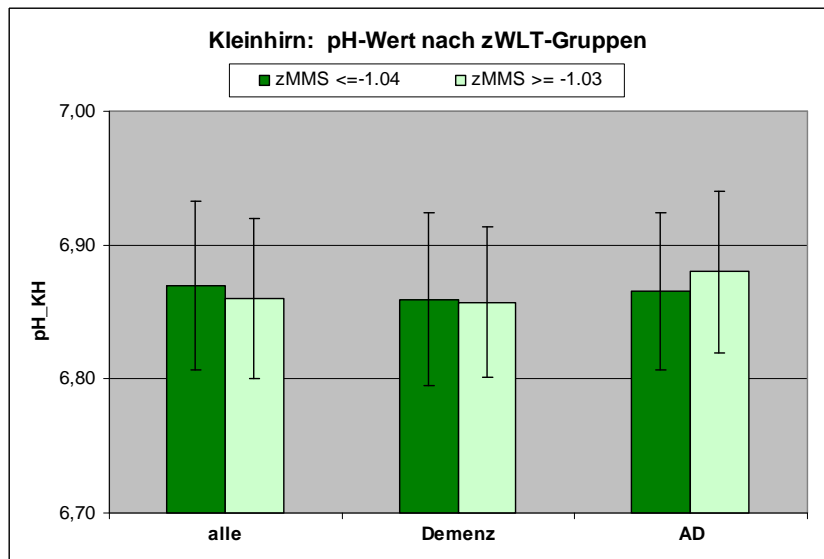


Abbildung 87: pH-Wert nach zWLT-Gruppen (zWLT <= -1.04, zWLT >= -1.03) im Kleinhirn

4.3.3 Wortliste abrufen (WA)

pH-Wert gegen zWA: Trend aller Teilnehmer

In den Abbildungen 88-91 wurden die in der jeweiligen Lokalisation gemessenen pH-Werte gegen den z-Wert des CERAD-Untertests WA aufgetragen.

In den Abbildungen 79-82 zeigt sich in den Lokalisationen ML, HC und TL im Trend ein steigender pH-Wert mit steigendem zWA. Niedrige pH-Werte korrelieren mit niedrigen zWA-Werten. Im Marklager zeigt sich ein Anstieg in der Trendlinie von 0,006 bei einem Mittelwert im pH von 6,89 (Abbildung 88), im Hippocampus ist dieser Trend mit einem etwas geringeren Anstieg von 0,004 und einem pH-Mittelwert von 6,88 beschrieben (Abbildung 89), im Temporallappen zeigt die Trendlinie den größten Anstieg von 0,006 bei einem mittleren pH-Wert von 6,89 (Abbildung 90).

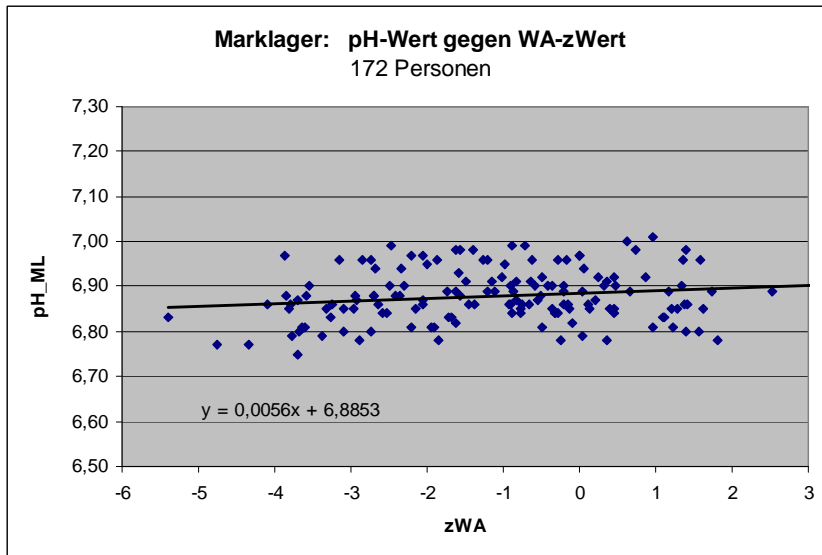


Abbildung 88: pH-Wert gegen zWA im Marklager

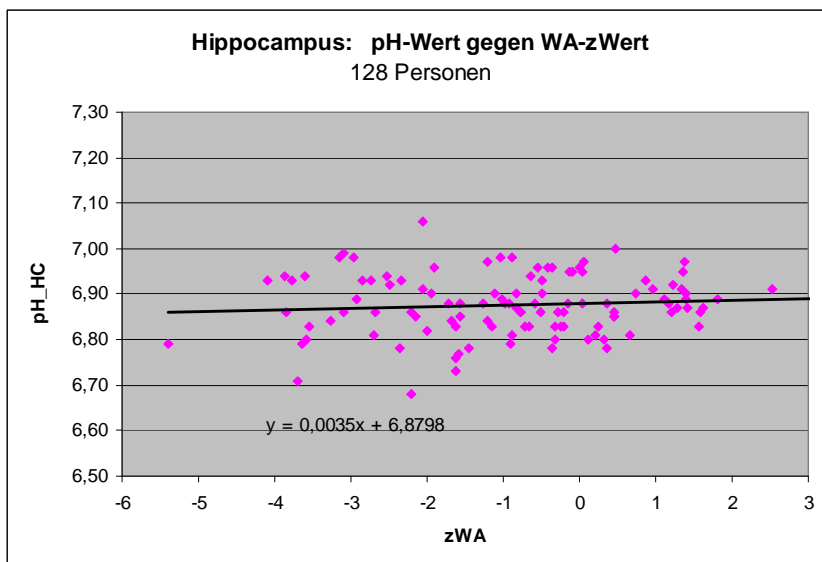


Abbildung 89: pH-Wert gegen zWA im Hippocampus

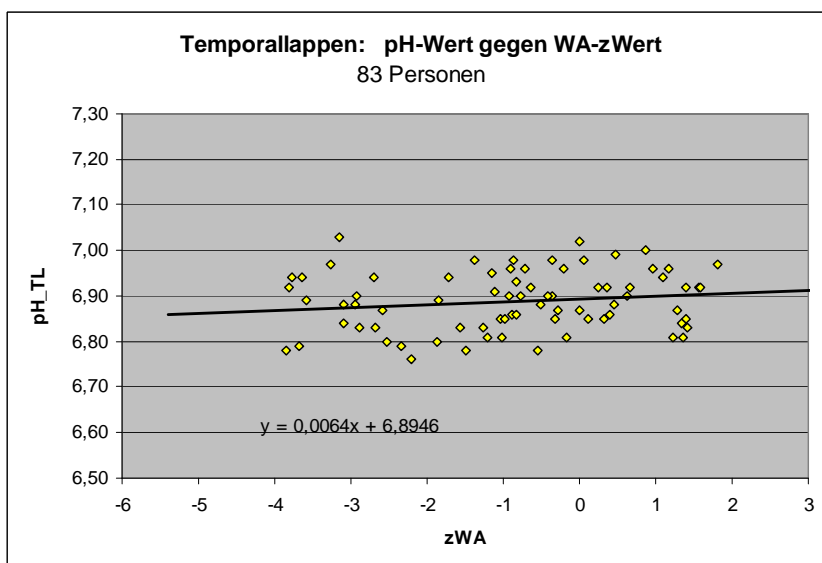


Abbildung 90: pH-Wert gegen zWA im Temporallappen

Der pH-Wert im Kleinhirn zeigt keine Veränderung in Abhängigkeit vom zWA. Es zeigt sich ein konstanter pH-Wert bei 6,86, siehe Abbildung 91.

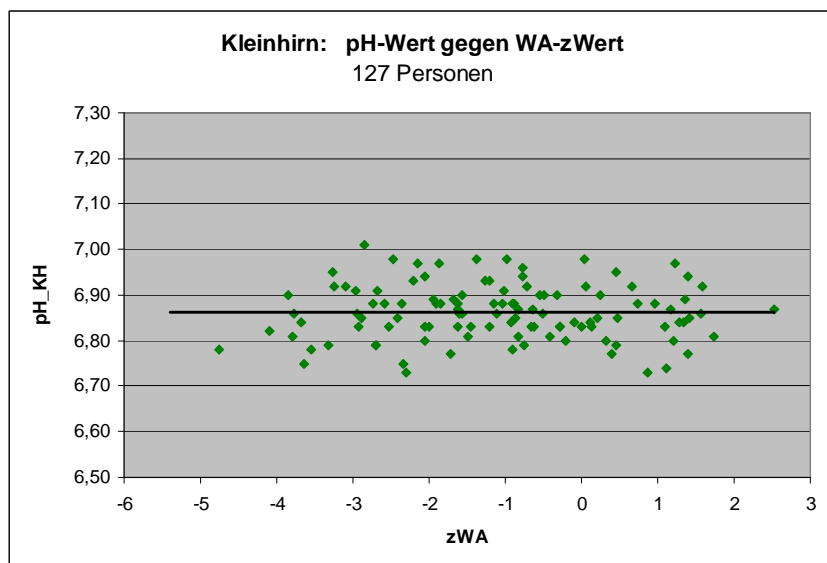


Abbildung 91: pH-Wert gegen zWA im Kleinhirn

pH-Wert gegen zWA bei $zWA \leq -2,35$, $zWA \geq -2,34$

Die Tabelle 31 zeigt pH-Mittelwerte in den verschiedenen Spektroskopie-Lokalisationen gegen die z-Werte des CERAD-Untertests WA. Es wird im aufgeführten Patientenkollektiv in einen zWA unter -2,35, damit in Patienten mit schwerer kognitiver Beeinträchtigung, und einen zWA über -2,34, kognitiv weniger eingeschränkte Patienten, unterschieden.

Es wird verglichen inwieweit die kognitive Beeinträchtigung im pH-Wert einen Unterschied zeigt. Diese Unterscheidung wurde für alle Patienten zusammen, für die Demenz- und AD-Patienten alleine berechnet.

In der Lokalisation Marklager ergaben die Berechnungen einen signifikant niedrigeren pH-Wert bei einem zWA unter -2,35 im Vergleich zum pH-Wert bei Patienten mit einem zWA über -2,34. In allen drei Gruppen zeigt sich im Marklager eine Signifikanz. Beim gesamten Studienkollektiv liegt die Signifikanz bei $p < 0,00$ bei einem pH-Wert von 6,89 bei zWA über -2,34, gegenüber einem pH-Wert von 6,86 bei kognitiv schwer beeinträchtigten Patienten im Gesamtkollektiv.

Aus diesem Kollektiv wurden die Werte nur für die Gruppe der Demenzpatienten errechnet. Es zeigt sich eine Signifikanz von $p < 0,04$ und einem pH-Wert-Abfall von 6,89 auf 6,86.

Werden nur die AD-Patienten betrachtet, ergibt sich ein pH-Wert-Abfall von 6,90 auf 6,84. Die Signifikanz liegt bei $p < 0,03$.

Diagnose-Gruppen	zWA	MW ± STABW			
		pH_ML	pH_HC	pH_TL	pH_KH
alle (inclusiv Probanden)	zWA ≤ -2.35	6,86 ± 0,06	6,88 ± 0,08	6,88 ± 0,07	6,86 ± 0,07
	zWA ≥ -2.34	6,89 ± 0,06	6,88 ± 0,06	6,89 ± 0,07	6,86 ± 0,06
	TTEST: p<	0,00	0,93	0,75	0,75
Demenz	zWA ≤ -2.35	6,86 ± 0,06	6,87 ± 0,07	6,89 ± 0,07	6,85 ± 0,06
	zWA ≥ -2.34	6,89 ± 0,05	6,86 ± 0,08	6,86 ± 0,06	6,87 ± 0,06
	TTEST: p<	0,04	0,57	0,40	0,34
AD	zWA ≤ -2.35	6,84 ± 0,06	6,86 ± 0,08	6,85 ± 0,08	6,86 ± 0,07
	zWA ≥ -2.34	6,90 ± 0,06	6,91 ± 0,07	6,87 ± 0,05	6,88 ± 0,04
	TTEST: p<	0,02	0,26	0,53	0,36

Tabelle 31: pH-Werte nach zWA-Gruppen (zWA ≤ -2.35, zWA ≥ -2.34)

Diese pH-Werte fürs Marklager sind in Abbildung 92 graphisch dargestellt. Es lässt sich in jeder der Gruppen ein signifikant niedrigere pH-Wert bei zWA ≤ -2,35 im Vergleich zu zWA ≥ -2,34 nachweisen.

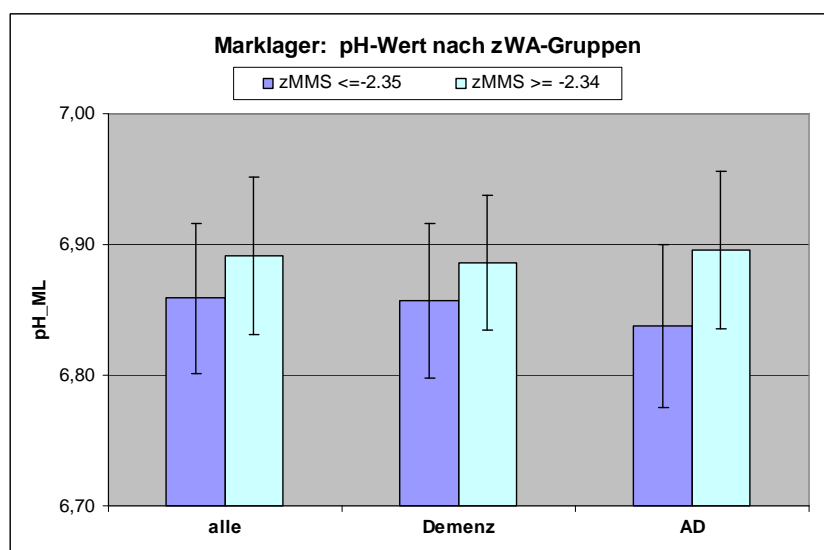


Abbildung 92: pH-Wert nach zWA-Gruppen (zWA ≤ -2.35, zWA ≥ -2.34) im Marklager

Im Hippocampus, Abbildung 93, kann ein solcher Trend nicht nachgewiesen werden. Die Ausgangswerte der pH-Werte in allen drei Gruppen liegen bei zWA über -2,34 konstant bei einem pH-Wert von 6,88.

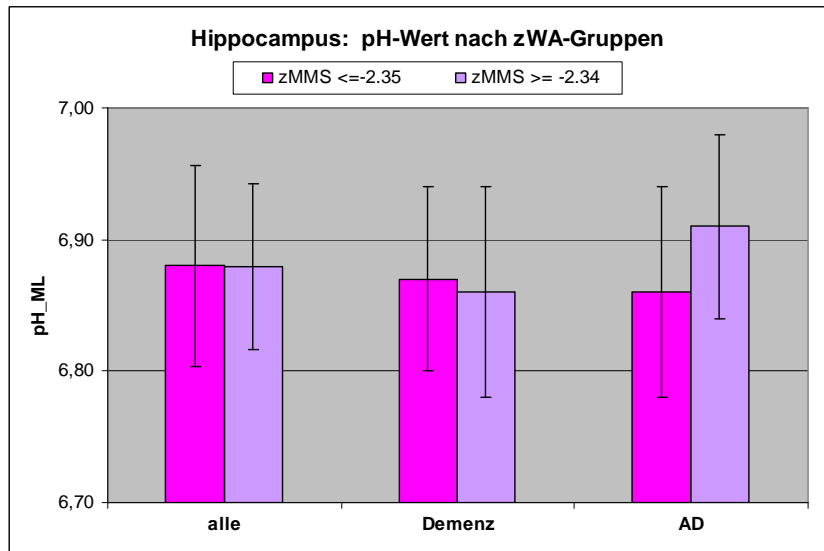


Abbildung 93: pH-Wert nach zWA-Gruppen (zWA <= -2.35, zWA >= -2.34) im Hippocampus

In Abbildung 94, den pH-Werten im Temporallappen, zeigt sich in der Gruppe alle und AD ein niedrigerer pH-Wert bei einem zWA unter -2,35 im Vergleich zum zWA über -2,34. Im Gesamtkollektiv fällt der pH von 6,89 auf 6,88 ab, in der AD-Gruppe von 6,87 auf 6,85 (siehe Tabelle 31).

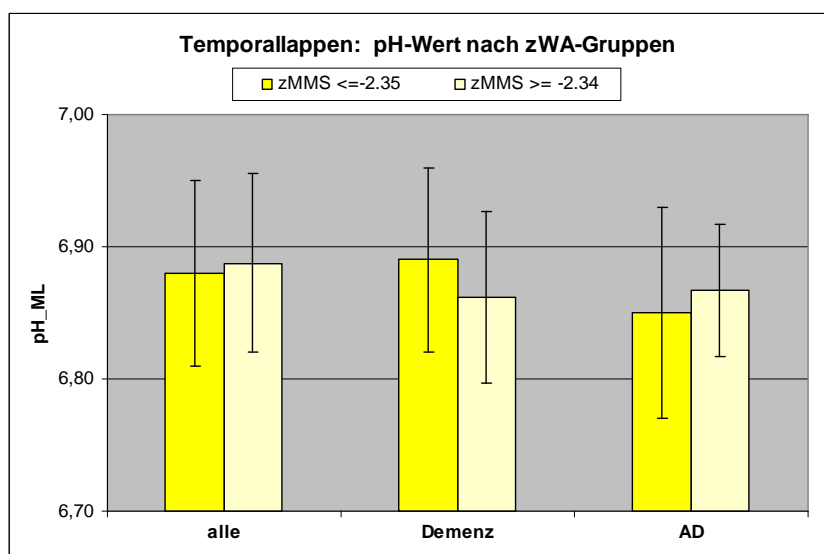


Abbildung 94: pH-Wert nach zWA-Gruppen (zWA <= -2.35, zWA >= -2.34) im Temporallappen

Die pH-Werte im Kleinhirn, Abbildung 95, zeigen den in den anderen Lokalisationen beschriebenen Trend nicht. Alle pH-Mittelwerte liegen bei 6,86 und 6,87.

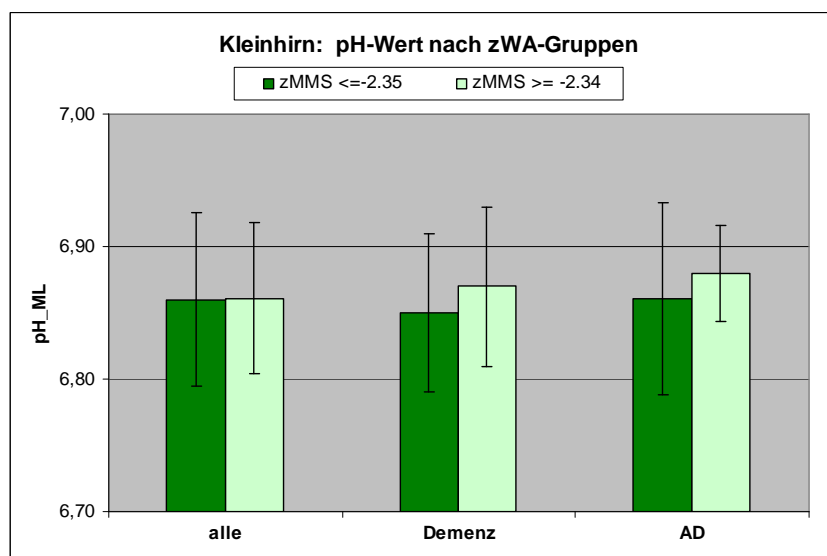


Abbildung 95: pH-Wert nach zWA-Gruppen ($zWA \leq -2.35$, $zWA \geq -2.34$) im Kleinhirn

pH-Wert gegen zWA bei $zWA \leq -1.04$, $zWA \geq -1.03$

In Tabelle 32 sind die gleichen Berechnungen wie in Tabelle 31 aufgeführt. Die Grenze der zWA-Werte liegt hier bei -1,03, was der Grenze zur Norm entspricht.

In allen Berechnungen innerhalb der Diagnose-Gruppen, wie auch in den unterschiedlichen Lokalisationen, zeigt sich bei den Patienten, die innerhalb der Norm liegen, also über -1,03 ein höherer pH-Wert im Vergleich zu denjenigen Patienten mit zWA unter -1,04.

Signifikant ist dieser pH-Wert-Unterschied bei der Gruppe des gesamten Studienkollektivs im Temporallappen mit $p < 0,05$. Im Marklager ergibt sich $p < 0,10$ und liegt somit gerade nicht mehr im signifikanten Bereich. Eine Signifikanz ergibt sich ebenfalls im Temporallappen für demente Patienten mit $p < 0,05$.

In den Abbildungen 96-99 zeigen sich graphisch dargestellt die Berechnungen aus Tabelle 32. In allen Lokalisationen wurde der niedrigere pH-Wert bei zWA unter -1,04 gegenüber dem höher gelegenen pH-Werten bei zWA über -1,03 nachgewiesen.

Einziges Ausnahmefall sind die pH-Werte der Demenzpatienten im Kleinhirn, siehe Abbildung 99. Hierbei zeigt sich vor allem in der graphischen Darstellung, dass die pH-Wert-

Unterschiede im Kleinhirn in allen Patienten-Gruppen gering sind und auf einem niedrigen Niveau liegen.

Diagnose-Gruppen	zWA	MW ± STABW			
		pH_ML	pH_HC	pH_TL	pH_KH
alle (inclusiv Probanden)	zWA ≤ -1.04	6,87 ± 0,06	6,87 ± 0,08	6,87 ± 0,07	6,87 ± 0,06
	zWA ≥ -1.03	6,89 ± 0,05	6,89 ± 0,06	6,90 ± 0,06	6,86 ± 0,06
	TTEST: p<	0,10	0,14	0,05	0,88
Demenz	zWA ≤ -1.04	6,87 ± 0,06	6,86 ± 0,09	6,86 ± 0,07	6,86 ± 0,06
	zWA ≥ -1.03	6,89 ± 0,05	6,87 ± 0,05	6,90 ± 0,05	6,87 ± 0,07
	TTEST: p<	0,32	0,78	0,05	0,73
AD	zWA ≤ -1.04	6,85 ± 0,07	6,88 ± 0,08	6,85 ± 0,07	6,87 ± 0,06
	zWA ≥ -1.03	6,91 ± 0,06	6,89 ± 0,02	6,88 ± 0,06	6,89 ± 0,05
	TTEST: p<	0,11	0,72	0,46	0,47

Tabelle 32: pH-Werte nach zWA-Gruppen (zWA ≤ -1.04, zWA ≥ -1.03)

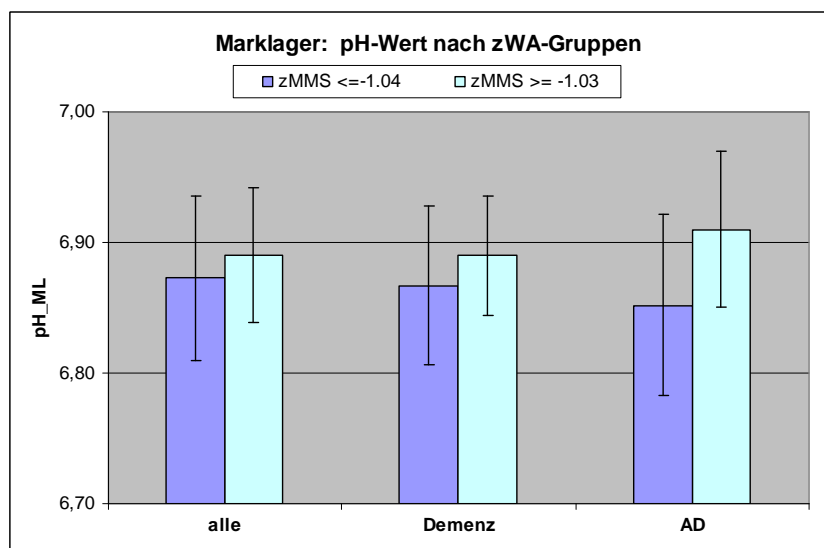


Abbildung 96: pH-Wert nach zWA-Gruppen (zWA ≤ -1,04, zWA ≥ -1,03) im Marklager

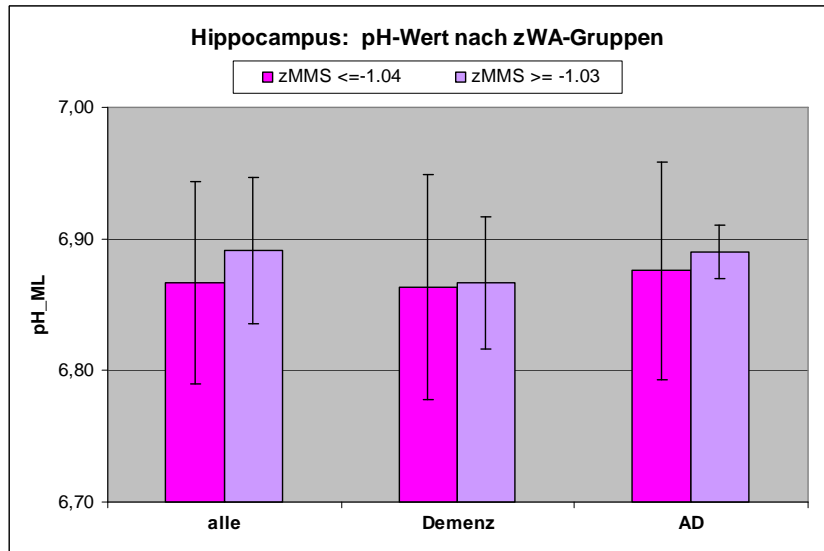


Abbildung 97: pH-Wert nach zWA-Gruppen (zWA ≤ -1,04, zWA ≥ -1,03) im Hippocampus

Beurteilt man den Temporallappen, siehe Abbildung 98, zeigt sich die Signifikanz des pH-Wert-Unterschiedes in der Gruppe aller Patienten mit $p < 0,05$ und einem Abfall des pH-Wertes von 6,90 auf 6,87 und in der Gruppe der Demenzpatienten mit $p < 0,05$ und einem pH-Wert-Abfall von 6,90 auf 6,86.

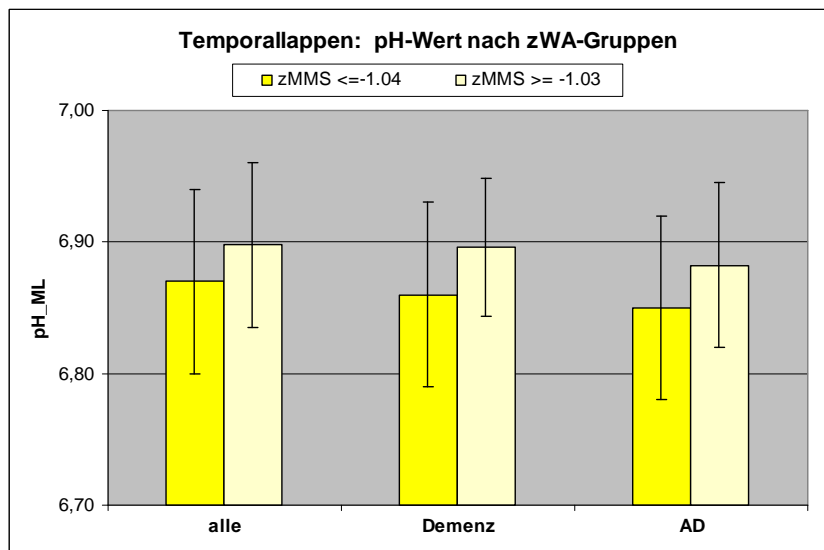


Abbildung 98: pH-Wert nach zWA-Gruppen (zWA ≤ -1,04, zWA ≥ -1,03) im Temporallappen

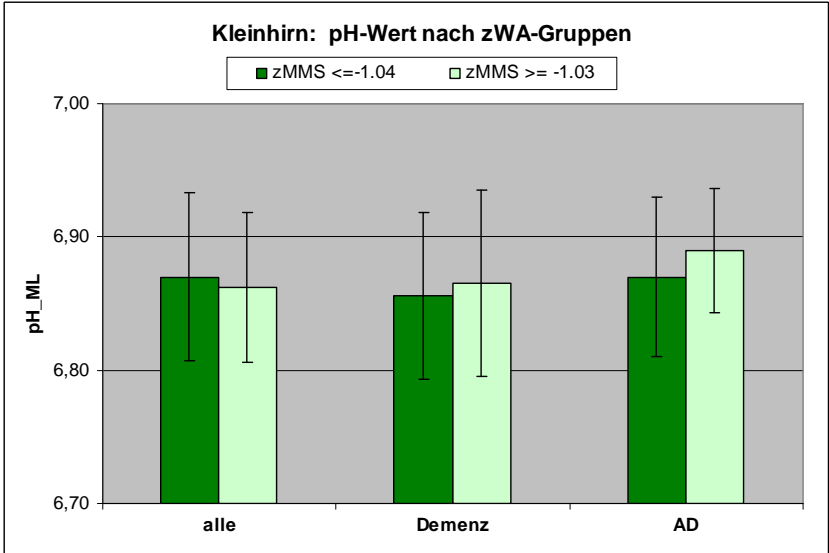


Abbildung 99: pH-Wert nach zWA-Gruppen (zWA <= -1,04, zWA >= -1,03) im Kleinhirn

5 Diskussion

Ziel dieser Studie war es, pH-Werte durch die Methode der pH-Wert-Messung in der MR-Spektroskopie mit Hilfe von oraler Histidinzufuhr in verschiedenen Lokalisationen im Gehirn zu bestimmen. Somit galt die Studie zum einen der Festigung dieser Methode.

Zum anderen war das Ziel, pH-Wert-Veränderungen im Alterungsprozess und innerhalb verschiedener Diagnose-Gruppen mit gesunden und kognitiv beeinträchtigten Personen zu ermitteln. Es galt pH-Wert-Veränderungen in Bezug auf CERAD-Untertests und innerhalb der verschiedenen Lokalisationen im Gehirn festzustellen.

5.1 pH-Wert-Korrelation mit dem Alter

Es zeigte sich in unserer Studie mit zunehmendem Alter ein abnehmender pH-Wert. Dies konnte in den Lokalisationen ML, HC und TL nachgewiesen werden.

Von der Altersdekade der 20-Jährigen bis zur Altersdekade der 80-Jährigen zeigte sich im ML ein Abfall im pH-Wert um 0,05, im HC von 0,06 und im TL von 0,05.

In den Berechnungen wurde ein signifikant niedrigerer pH-Wert bei den über 80-Jährigen im Vergleich mit den unter 30-Jährigen im Marklager nachgewiesen ($p < 0,005$). Diese Signifikanz zeigte sich auch im Vergleich der über 80-Jährigen mit den unter 40-Jährigen mit $p < 0,003$ im Marklager und zusätzlich mit $p < 0,05$ im Hippocampus.

Im weiteren Altersvergleich ergaben sich Signifikanzen im pH-Wert-Unterschied der unter 50-Jährigen im Vergleich mit den über 70-Jährigen im ML ($p < 0,002$) und im HC ($p < 0,05$).

Im HC zeigte sich sogar ein signifikant niedrigerer pH-Wert der 50-70-Jährigen im Vergleich zu den unter 50-Jährigen ($p < 0,01$).

Für den TL konnte im Trend ein abnehmender pH-Wert mit zunehmendem Alter gesehen werden, eine Signifikanz ergab sich hierbei nicht.

Es gibt eine Studie aus dem Jahr 2010, in der altersabhängige Veränderungen im Gehirn verfolgt wurden. In der Studie wurden nur gesunde, nicht-demente und psychisch stabile ältere Personen getestet. In Bezug auf pH-Werte zeigte sich mit steigendem Alter ebenfalls ein abnehmender pH-Wert. Es kam zu einer Abnahme des pH-Wertes von $-2,41 \times 10^{-3}$ pro Altersdekade. Alle Messungen waren in der grauen und weißen Substanz lokalisiert (57).

Die altersabhängigen pH-Wert-Veränderungen wurden in mehreren Studien mit einem abnehmenden pH-Wert bei zunehmendem Alter beschrieben (55-57). Somit konnte in unserer Arbeit die Aussage der vorherigen Studien zur gegenläufigen Abhängigkeit von Alter und pH-Wert reproduziert werden (57).

In unserer Studie wurde bei jungen Probanden in den Lokalisationen ML, HC und TL ein pH-Wert von 6,90 (+/- 0,01) berechnet, der dann mit zunehmendem Alter abfiel und bei den 80-Jährigen etwa bei 6,85 (+/- 0,01) lag. Signifikant zeigte sich die Abnahme im ML und HC, wie oben beschrieben.

Diese altersabhängige Veränderung des pH-Wertes konnte jedoch nicht in der Lokalisation Kleinhirn festgestellt werden. Es zeigte sich ein durchs Alter hinweg etwa konstanter pH-Wert bei 6,87 (+/- 0,02). Dies bedeutet auch, dass bereits der pH-Wert der jungen Probanden bei 6,87 liegt und damit im Schnitt um 0,03 niedriger als in den übrigen Lokalisationen.

5.2 pH-Wert-Korrelation mit dem Geschlecht

Es wurden die Berechnungen, die für die Korrelation des pH-Wertes mit dem Alter erstellt wurden, auch geschlechtergetrennt durchgeführt. Bemerkenswerterweise zeigte sich in den Lokalisationen ein deutlicherer Trend bei den weiblichen Studienteilnehmern im Vergleich zu den männlichen. Im ML, HC und TL zeigte sich ein signifikant höherer pH-Wert bei den weiblichen Teilnehmern im Vergleich der unter 40-Jährigen mit den über 80-Jährigen, bei den männlichen Studienteilnehmern ergab sich diese Signifikanz lediglich im HC, für das ML und TL zeigte sich lediglich ein Trend.

In der alleinigen Betrachtung der Geschlechter bei den über 80-Jährigen zeigte sich ein signifikant niedrigerer pH-Wert bei den weiblichen Teilnehmern im ML, HC und TL. Damit besteht nicht nur ein deutlicherer Abfall des pH-Wertes bei den Frauen mit zunehmendem Alter, sondern auch eine Signifikanz im Unterschied der Geschlechter bei den über 80-Jährigen. Die Frauen weisen im Alter einen saureren pH-Wert auf.

Im KH ergaben sich für beide Geschlechter keine Signifikanzen, im Mittel zeigten sich im KH weitestgehend konstante pH-Werte.

Ein weiterer bedeutender Punkt der bereits aufgeführten Studie von Forester aus dem Jahr 2010 war, dass es in den pH-Wert-Veränderungen keine signifikante Abhängigkeit vom Geschlecht gab (57).

In unserer Studie besteht die Patientenklientel etwa zu gleichen Teilen aus weiblichen und männlichen Patienten. Dennoch ergab sich in der Berechnung der Signifikanzen, ein signifikanter pH-Wert-Abfall mit steigendem Alter für Frauen im ML, HC und TL, bei den Männern lediglich im HC. Somit kann im Vergleich zur Studie von Forester ein Unterschied zwischen den Geschlechtern festgestellt werden. Die Daten in ML, HC und TL folgen bei beiden Geschlechtern dem gleichen Trend.

Dieser signifikante pH-Wert-Abfall supratentoriell mit steigendem Alter mit der Betonung des weiblichen Geschlechtes ist eine Aussage, die in vorherigen Studien noch nicht gezeigt werden konnte und stellt somit ein wichtiges Ergebnis unserer Arbeit dar.

Dies könnte auch damit zusammenhängen, dass die vorherigen Studien in diesem Bereich mit deutlich kleineren Fallzahlen arbeiteten.

In unserer Studie konnte zudem gezeigt werden, dass der pH-Wert bei Frauen über 80 Jahre signifikant niedriger liegt als bei gleichaltrigen Männern. Diese Feststellung ist nicht nur neuartig, sondern lässt auch Raum zur Diskussion.

In einigen epidemiologischen Studien wurde beschrieben, dass die Prävalenz und Inzidenz der Demenz bei Frauen mit zunehmendem Alter steiler ansteigt im Vergleich zu Männern (80). Diese Aussage geht sogar soweit, dass die Inzidenz der Demenz bei beiden Geschlechtern mit dem Alter zunimmt, ab einem Alter von 85 Jahren bei Männern stagniert, bei Frauen jedoch weiter ansteigt (81). Ob der niedrige pH-Wertes im hohen Alter der Frauen und die zunehmende Demenzrate ebenfalls bei Frauen im gleichen Alter in Zusammenhang steht bleibt spekulativ.

Die im Durchschnitt niedrigsten pH-Werte in Bezug auf Diagnose-Gruppen konnten in unserer Studie bei den Demenzen, vorrangig bei der Alzheimer-Demenz gezeigt werden. Somit stellt sich die Frage, ob die nachgewiesene Geschlechterabhängigkeit möglicherweise mit der Erkrankung zusammenhängt.

In einigen Studien wurde ein signifikanter Unterschied beim Auftreten von Alzheimer-Demenz in Bezug auf das Geschlecht festgestellt. Andersen zeigte in seiner Studie, dass im Alter von 90 Jahren AD bei 81,7% der Frauen auftrat und nur bei 24% der Männer (82). Diese Aussage wurde jedoch von Ruitenberg in einer Studie mit großer Fallzahl präzisiert. Es konnte zunächst kein Unterschied innerhalb der Geschlechter in Bezug auf Demenz

festgestellt werden, jedoch zeigte sich ab einem Alter von 90 Jahren eine höhere Inzidenz für Alzheimer-Demenz bei Frauen (83). Betrachtet man die Daten des Statistischen Bundesamtes so beträgt die Lebenserwartung für Männer etwa 77 Jahre, für Frauen knapp 83 Jahre, was eine höhere Lebenserwartung von Frauen um etwa 6 Jahre bedeutet (5). Diese höhere Lebenserwartung bedeutet somit, dass es mehr Frauen in höherem Lebensalter gibt als Männer und somit, dass es bei den über 90-Jährigen potenziell mehr Frauen gibt, die erkranken können. Dass die Prävalenz und Inzidenz tatsächlich bei Frauen mit zunehmendem Alter höher liegt, zeigten die bereits erwähnten epidemiologischen Studien (80, 81). In Diskussionen zu diesem Thema ist festzustellen, dass eine eindeutige Aussage des Auftretens der Demenz nach Geschlecht und Alter dennoch schwierig zu treffen ist. Am ehesten hängt das häufigere Auftreten der AD bei Frauen vom Erkrankungsalter ab. Zu bedenken ist bei diesem Thema zum einen, dass in familiären Fällen keine Geschlechtsunterschiede festgestellt wurden, zum anderen besteht bei postmenopausalen Frauen ein Östrogenmangel, der als Risikofaktor des Auftretens der Demenz diskutiert wird (84).

In unserer Studie kann keine Aussage über das häufigere Auftreten von Demenzen nach Geschlecht getroffen werden, da die Patienten speziell auf Grund Ihrer Erkrankung ausgewählt wurden und somit eine etwa ausgewogene Geschlechterverteilung besteht.

5.3 pH-Wert-Korrelation mit den Diagnosen

In unserer Studie wurden die Diagnose-Gruppen in einer Reihenfolge nach kognitiven Fähigkeiten sortiert.

Es zeigte sich in dieser Reihenfolge von jungen Probanden, kognitiv gesunden Personen, Patienten in der Großgruppe D-MCI-MP bis hin zu den Demenzpatienten im Trend ein abfallender pH-Wert. Etwas deutlicher konnte dies bei der Einteilung in Diagnose-Gruppen gezeigt werden. Die Gruppe der Demenzpatienten wies im Mittelwert niedrigere pH-Werte im Vergleich zur Gruppe D-MCI-MP auf. Diese zeigte im Mittelwert einen niedrigeren pH-Wert verglichen mit den Normalpatienten.

Die niedrigsten pH-Werte lagen bei der letzten Gruppe in unserer Anordnung, bei den Demenzpatienten, mit einem pH-Wert von 6,87 (+/-1) vor.

Diese beschriebenen Veränderungen konnten in den Lokalisationen ML, HC und TL nachgewiesen werden.

Ein signifikant höherer pH-Wert wurde im ML bei den jungen Patientin im Vergleich zur Gruppe „D-MCI-MP“ ($p < 0,03$), zu den Demenzpatienten ($p < 0,000$) und den Alzheimer-Patienten ($p < 0,001$) berechnet. Im Hippocampus zeigte die junge Gruppe im Vergleich zur Gruppe „N“ ($p < 0,03$) und der Gruppe der Demenzpatienten ($p < 0,01$) einen signifikant höheren pH-Wert.

Es wurde bereits in Kapitel 5.1 gezeigt, dass niedrigere pH-Werte mit steigendem Alter auftreten. Auf Grund dessen ist zu bedenken, dass der pH-Wert-Abfall von jung zu dement in der Diagnose-Reihenfolge auch vom Alter mit beeinflusst wird.

Es wurde in unserer Studie ein Vergleich „kognitiv-gesund“, also der jungen Probanden und der Gruppe „N“, mit „kognitiv-beeinträchtigt“ angestellt. Es zeigten sich bei den „kognitiv Gesunden“ signifikant höherer pH-Werte im ML im direkten Vergleich mit den Demenzpatienten ($p < 0,01$) und den Alzheimer-Patienten ($p < 0,01$). Im Vergleich mit den kortikalen Demenzen ergaben sich im ML ($p < 0,01$), im HC ($p < 0,05$) und im TL ($p < 0,03$) Signifikanzen.

Die größte kognitive Beeinträchtigung wurde bei den AD-Patienten gezeigt und diese Gruppe bildet somit die letzte Gruppe in der Gruppe der Demenzpatienten und gleichzeitig auch die letzte Gruppe in der festgelegten Reihenfolge der Diagnose-Gruppen.

In der Gruppe der Demenzpatienten fiel auf, dass neben der AD die Demenz vom Gemischt-Typ (GT) die niedrigsten pH-Werte aufwies. Da der GT die Ätiologie der Alzheimer Demenz und vaskulären Demenz zu Grunde liegt, kann sowohl in kognitiven Defiziten als auch in anderen Faktoren wie beispielsweise dem pH-Wert keine genaue Einstufung gemacht werden (73, 78). In Studien wurde lediglich eine höhere kognitive Beeinträchtigung bei Patienten mit AD im Vergleich zu Patienten mit vaskulärer Demenz nachgewiesen (85, 86). Somit geht man bei der GT von Beeinträchtigungen aus, die im Bereich von vaskulärer und Alzheimer-Demenz liegen. Dies hatte sich auch in unserer Studie gezeigt. Die Werte der CERAD-Untertests liegen zwischen der GT und V fast gleich. Im rMMS und rWA lagen die Werte der GT etwas niedriger, im Untertest WA lagen die Rohwerte der GT etwas höher.

In der Lokalisation Kleinhirn zeigte sich in der Trendberechnung ein nur sehr schwacher Trend, nach dem die pH-Werte in der festgelegten Diagnose-Gruppen-Reihenfolge abfallen. Ein wesentlich deutlicherer Trend hatte sich in den anderen Lokalisationen gezeigt. Bei so

geringem Trend kann man eigentlich von einem konstanten pH-Wert im Kleinhirn innerhalb dieser Reihenfolge sprechen.

Es gibt einige Studien, die sich auf pH-Werte und deren Veränderungen in speziellen Krankheitsbildern beziehen.

Eine Studie erforschte 2006 pH-Wert-Veränderungen bei Morbus-Parkinson-Patienten und normalen Patienten bei der Stimulation mit visuellen Reizen. Es zeigte sich keine signifikante Veränderung des pH-Wertes bei Parkinsonpatienten (87). Zu bedenken ist, dass sich die Tests lediglich auf das Verhalten des pH-Wertes im visuellen Cortex bezogen. Zum anderen wurde in dieser Studie nicht nur der pH-Wert selbst betrachtet, sondern auch das Verhalten bei der Veränderung der neuronalen Aktivität untersucht.

In einer Studie von 1997 wurde der pH-Wert bei Alzheimer-Patienten im Hippocampus beobachtet. Der Hippocampus wurde gewählt, da es eine Region ist, die schon in frühen Stadien der Erkrankung beeinträchtigt wird und stark in Gedächtnisfunktionen eingebunden ist. Die Studie zeigte in Betrachtung des linken und rechten Hippocampus, dass bei Gesunden Personen kein Seitenunterschied vorliegt. Bei Alzheimer-Patienten zeigte sich im Vergleich zum Normalkollektiv im linken Hippocampus ein erhöhter pH-Wert, jedoch im rechten Hippocampus ein erniedrigter pH-Wert (54). Schwachpunkt der Studie ist das eher kleine Patienten- und Kontroll-Kollektiv von insgesamt 18 Personen.

2012 wurde von Mandal der Vergleich der pH-Werte im Gehirn weiter thematisiert. Es wurden pH-Wert-Messungen bei Erkrankten und einer gesunden Referenzgruppe durchgeführt. Es zeigten sich bei AD-Patienten ein erhöhter pH-Wert im linken Hippocampus und ein unveränderter pH-Wert im rechten HC. Bei MCI-Patienten zeigte sich im linken HC ein erhöhter pH-Wert, im rechten HC ein unveränderter pH-Wert. Ein Vergleich innerhalb der Gruppe der MCI-Patienten und AD-Patienten ergab für AD einen niedrigeren pH-Wert (88). Es fällt auf, dass in jeder Studie zu den pH-Werten nur ein sehr kleines Studienkollektiv untersucht wurde und die Ergebnisse zum Teil stark variieren.

In unserer Studie wurde die Lokalisation Hippocampus bei allen Patienten rechtsseitig gemessen. Bei Mandal zeigte sich bei den AD-Patienten kein signifikanter Unterschied auf dieser Seite (n=6), bei Mecheri zeigte sich ein Abfall im pH-Wert (n = 7) (54, 88).

Bei unseren Alzheimer-Patienten (n = 19) zeigte sich im rechten Hippocampus ein leichter Abfall im pH-Wert im Vergleich zum Normalkollektiv. Somit liegt eine Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Mecheri vor.

Des Weiteren zeigte sich in unserer Studie bei MCI-Patienten ($n = 16$) im rechten Hippocampus ein unveränderter pH-Wert im Vergleich zu Normal-Patienten. Dies passt zu den Ergebnissen von Mandal ($n = 5$) (88).

In den anderen Lokalisationen lag der pH-Wert im HC bei AD-Patienten im Vergleich zu Normalpatienten etwas niedriger, der pH-Wert im HC bei MCI-Patienten blieb im ML und TL unverändert.

Zusammenfassend wurde in den Studien gezeigt, dass es keine pH-Wert-Veränderungen bei Morbus-Parkinson-Patienten gab, bei AD-Patienten wurde der pH-Wert im rechten HC erhöht oder unverändert gemessen und in MCI-Patienten zeigte sich auch im rechten HC ein unveränderter pH-Wert.

Bedeutend ist, dass die Fallzahlen der aufgeführten Studien zu pH-Werten deutlich kleiner sind mit n zwischen 5 und 7, im Vergleich zu unserer Studie mit AD-Patientin $n = 19$.

5.4 pH-Wert-Korrelation mit den CERAD-Werten

In der Beurteilung des Mini-Mental Status gibt es nach der S3-Leitlinie Grenzen zur Einstufung einer Demenz, wobei diese Grenzen oft fließend sind (78), siehe Kapitel 3.6.1.

In unserer Studie haben wir die Grenzen bei 27/28 und 20/21 gewählt. Dies entspricht einer leichten Abweichung der beschriebenen Grenzen. Da diese Grenzen bereits in der Definition fließend definiert werden, haben wir die aussagekräftigsten Bereiche gewählt.

Losgelöst von diesen Grenz-MMS-Werten, zeigte sich in unserer Studie ein allgemein errechneter Trend nach dem niedrigere pH-Werte mit niedrigeren rMMS-Werten im ML, HC und KH einhergehen und umgekehrt höhere pH-Werte mit höheren rMMS-Werten. Im TL zeigt sich kein klarer Trend.

Alle Berechnungen mit der definitionsgemäßen Grenze rMMS 26/27 zeigten diesen Trend, jedoch keine Signifikanzen.

Da auch in den Definitionen von fließenden Grenzen gesprochen wird, wurde die Grenze in den rMMS-Werten bei 27/28 festgesetzt, was Signifikanzen bei allen Studienteilnehmer im KH ($p < 0,03$) und für Alzheimer-Patienten im ML ($p < 0,05$) zeigte. Nahe an der Signifikanz liegende Werte für alle Studienteilnehmer zeigten sich im ML und HC. In der Grenzgruppe 20/21 zeigte sich eine Signifikanz im Marklager in der Gruppe aller Studienteilnehmer

($p < 0,01$) und der Gruppe der AD-Patienten ($p < 0,00$), für die Demenzpatienten lag $p < 0,07$ vor und damit ein Wert außerhalb der Signifikanzgrenze.

Die Grenzen für die z-Werte wurden nach bereits bestehenden Grenzwerten gewählt, siehe Kapitel 3.6.1. Die Grenze bei -2,34 bildet die 1. Perzentile und grenzt die niedrigeren Werte als schwere Beeinträchtigung von den darüber gelegenen Werten ab. Die zweite Grenze liegt auf der 15. Perzentile bei einem zMMS von -1,03 und unterscheidet somit diejenigen die darüber liegen als Personen innerhalb der kognitiven Normgrenzen von den darunterliegenden als kognitiv beeinträchtigt (74).

Im Trend zeigte sich ein niedrigerer zMMS bei niedrigeren pH-Werten. Dies gilt für ML, HC und KH. Somit wird der gleiche Trend wie bei den Rohwerten beschrieben, zeigt sich jedoch bei den z-Werten etwas deutlicher, die Werte für den TL sind weitestgehend konstant.

In den z-Werten für den CERAD-Untertest WLT und WA zeigte sich im Trend im ML, HC und TL bei niedrigeren z-Werten auch ein niedrigerer pH-Wert und bei höheren z-Werten auch ein höherer pH-Wert. Für die Auswertungen im KH galten, dass sich ein weitestgehend konstanter pH-Wert bei 6,86 (+0,01) zeigte.

5.5 pH-Werte in Korrelation mit dem Alter und kognitiver Beeinträchtigung

In allen CERAD-Untertests zeigten sich im Trend in allen Lokalisationen ein niedrigerer pH-Wert bei niedrigeren Testwerten und ein höherer pH-Wert bei höheren Testwerten.

Da hohe CERAD-Testergebnisse als Konsequenz mit höherer kognitiver Fähigkeit einhergehen, würde dies bedeuten, dass höhere kognitive Fähigkeiten mit höheren pH-Werten und niedrigere kognitive Fähigkeiten mit niedrigeren pH-Werten einhergehen.

Bereits in der Betrachtung der pH-Wert-Veränderungen im Alterungsprozess, Kapitel 5.1, hatte sich gezeigt, dass mit zunehmendem Alter ein abfallender pH-Wert registriert wird (55-57).

Gleichzeitig wurde gezeigt, dass das zunehmende Alter auch mit der Abnahme von kognitiven Fähigkeiten einhergeht und es somit bei älteren Personen zu kognitiven Einbußen kommt (76, 89-91). Dies wird in Kapitel 5.6.1 diskutiert.

Die Berechnungen innerhalb der CERAD-Untertests mit Grenze von z-Werten bei -1,03 stellt die Grenze zur kognitiven Norm dar, ebenso die Grenze im rMMS von 26/27 beziehungsweise mit fließenden Grenzen 27/28. Damit wird die kognitive Norm, also die kognitiv gesunden Personen, mit kognitiver Beeinträchtigung, also den kranken Patienten, verglichen.

Es zeigen sich in allen Untertests im Trend die höheren pH-Werte bei höheren z-Werten. Somit treten bei kognitiv gesunden Patienten höhere pH-Werte auf im Vergleich zu kognitiv beeinträchtigten Patienten. In Kapitel 5.3 wurde bereits die pH-Wert-Abnahme von jungen und gesunden Probanden in der Diagnosereihenfolge bis hin zu Alzheimer-Patienten beschrieben, die gleichzeitig die Gruppe mit den schwersten kognitiven Defiziten bildet.

Demnach zeigt sich bei kognitiv Erkrankten ein niedrigerer pH-Wert im Vergleich zur Normalbevölkerung.

In der Grenzbewertung (z-Wert: -2,34) zwischen Patienten mit schwerer kognitiver Beeinträchtigung im Vergleich zu kognitiv weniger beeinträchtigten Patienten zeigte sich ebenfalls im Trend der niedrigere pH-Wert mit größerer kognitiver Einschränkung. Dieser Trend konnte klar nur im Marklager nachgewiesen werden und war weniger deutlich in den anderen Lokalisationen.

Die genaue Bedeutung und Funktion des pH-Wertes konnte bis heute nicht eindeutig geklärt werden. Der Konsens in aktuellen Studien ist, dass der pH-Wert von der neuronalen Aktivität beeinflusst wird und umgekehrt. Eine höhere neuronale Aktivität konnte mit höherem pH-Wert in Verbindung gebracht werden.

2011 führte Wemmie eine Studie zu Panikattacken durch. Es erfolgte die Gabe von Laktat und eine CO₂-Inhalation, die wiederum Einfluss auf die pH-Balance nahm und somit eine Azidose erzeugte. Dies hatte Auswirkungen auf die neuronale Funktion, möglicherweise auch durch pH-sensitive Rezeptoren ausgelöst (58).

2013 wurde in einer Studie gezeigt, dass bei Hirnstimulation, die mit einer neuronalen Aktivitätszunahme einhergeht, der pH-Wert anstieg und danach zunächst erhöht blieb. Gleichzeitig zeigten sich Auswirkungen auf Metabolite. Die Autoren gingen davon aus, dass durch die Hirnstimulation in der biochemischen Verschiebung ATP auf zellulärer Ebene verbraucht wird und dies durch die Hydrolyse von Phosphokreatinin über die Kreatin-Kinase-Reaktion zu einem Anstieg des pH-Wertes führt (59).

Diese Theorie der pH-Beeinflussung durch elektrische Aktivität wurde auch schon in früheren Studien beschrieben und mit einer schnellen Veränderung des intra- und extrazellulären pH-Wertes in Verbindung gebracht (60).

Uns stellte sich also die Frage, inwieweit die Beobachtungen von erniedrigtem pH-Wert im Alter, die pH-Wert-Abnahme bei kognitiver Beeinträchtigung und die allgemeine kognitive Abnahme im Alterungsprozess plausibel sind und in logischem Zusammenhang stehen.

Im Prozess des physiologischen Hirnalterns, der in der Einleitung in Kapitel 2.2 beschrieben wird, ist nachgewiesen, dass es durch die Entstehung von Lipidperoxiden zur Beeinflussung zellulärer Membranen kommt und damit im Alter die Transportleistung und Erregbarkeit der Zellen abnimmt. Außerdem kommt es durch die zunehmende Zahl an somatischen Mutationen, da die Reparaturmechanismen abnehmen, zu potentieller Beeinträchtigung der Zellfunktion (3).

Im Alterungsprozess nehmen die freien Sauerstoffradikale zu, die unter anderem zu mitochondrialen Schäden und DNA-Schäden führen. Dadurch kommt es zum Untergang von Mitochondrien, was wiederum eine verminderte ATP-Produktion mit sich bringt und unter anderem zur Apoptose führt (11).

Im Alter kommt es außerdem zu Veränderungen im Metabolismus von Neuronen, unter anderem zur Abnahme der Neurogenese und zu einer verminderten Funktionalität und Regenerierbarkeit (11).

Betrachtet man diese Informationen im Zusammenhang, so erkennt man, dass es im Alter zum Rückgang der neuronalen Funktionalität kommt. Des Weiteren ist bekannt, dass es im Alter zu einem Rückgang des pH-Wertes kommt (55-57). In den oben erwähnten Studien wurde der Zusammenhang von neuronaler und elektrischer Aktivität mit pH-Wert-Veränderungen erläutert. Während der neuronalen Aktivitätszunahme wurde ein pH-Wert-Anstieg beobachtet (58-60). Nimmt die neuronale Aktivität im Alter ab, erklärt dies durchaus die Beziehung zu vermindertem pH-Wert, ebenso wie die neuronale Aktivitätszunahme bei Hirnstimulation einen pH-Wert-Anstieg verzeichnet.

In einer aktuellen Studie von 2013 wurde auch die pH-Wert-Abnahme mit einem verminderten Metabolismus im Gehirn assoziiert (61). Auch das zunehmende Alter, das eine pH-Wert-Abnahme beschreibt, geht mit einer Abnahme des Metabolismus einher (3).

Gleichzeitig zeigte sich im Alter ein Untergang von Mitochondrien, die zur verminderten ATP-Produktion führen. Dies ist ein Punkt, der in der hier aufgebauten Theorie von

Altersveränderungen und pH-Wert-Veränderung im Rahmen von Metabolismus-Einflüssen einige Fragen aufzeigt. In der Studie zur Hirnstimulation wurde die Hypothese geäußert, dass der ATP-Verbrauch zum pH-Wert-Anstieg führt, was im Gegensatz zur Alterungstheorie mit ATP-Abnahme und pH-Abnahme steht. In der gleichen Studie hatten sich jedoch zwei Gruppen gezeigt. Zum einen die bereits erwähnte mit ATP-Verbrauch und ansteigendem pH-Wert über die Kreatin-Kinase-Reaktion und zum anderen dass Phosphokreatinin und ATP anstiegen und mit einem langsamen Anstieg des pH-Wertes einhergingen (59). Diese zweite Gruppe würde somit in unserem Gesamtbild einen plausibleren Teil des Konstruktes bilden.

2014 führte Ruusuvoori eine Studie zu pH-Werten im Gehirn durch, die zum einen Effekte der pH-Wert-Veränderungen mit der neuronalen Erregbarkeit beschrieb und somit die in den vorherigen Studien aufgezeigten Zusammenhänge von neuronaler Aktivität und hohem pH-Wert belegt. Er ging hierbei davon aus, dass dieser Zusammenhang durch komplizierte Mechanismen auf Basis von Ionen- und Ligandenkanälen und Gap-Junctions erzeugt wird. Zum anderen beschrieb er, dass die Hirnfunktion sensibel auf kleinste Schwankungen im pH-Wert reagiert, die am ehesten „extrinsisch“ durch den Säure-Base-Haushalt im gesamten Organismus und „intrinsisch“ durch transmembrane Flüsse beeinflusst werden. Des Weiteren beschrieb er, dass es eine große Verschiedenheit von pH-Wert-Veränderungen gibt, dass es zum einen zu langandauernden globalen Verschiebungen, zum anderen aber auch zu schnellen und hochspezifischen Veränderungen in Mikrodomänen kommen kann. Als Konsequenz beschrieb er, dass Gehirnzellen und Gehirnflüssigkeiten einen starken Effekt auf die dynamischen Verschiebungen von pH-Werten haben und daraus resultiert, dass diese Effekte auch auf die neuronalen Funktionen Einfluss nehmen (92).

Für unsere Arbeit bedeutet dies zum einen, dass die genauen Vorgänge, die zur Verschiebung des pH-Wertes führen, noch in den Anfängen der Forschung stecken und bei weitem nicht detailliert geklärt sind. Zum anderen nehmen Gehirnzellen und ihre Konstitution ebenso Einfluss auf den pH-Wert wie die Flüssigkeiten im Gehirn.

Somit ist die Veränderung der Gehirnzelle im natürlichen Alterungsprozess, aber auch in krankhaften Prozessen für die Veränderungen des pH-Wertes von Bedeutung. Daraus ergibt sich durchaus für die beschriebenen Veränderungen mit zunehmendem Alter, dass der Neuronenrückgang, die Abnahme der Funktionalität der Zellen und neuronalen Aktivität, wie auch die Veränderungen im Metabolismus und der Metabolite selbst, wie die Abnahme von

ATP, im Gesamtbild zu der Veränderung des pH-Wertes beitragen. Im Falle des Alterungsprozesses führt dies zum Abfall des pH-Wertes.

Hierbei ist jedoch auch zu bedenken, dass nicht geklärt ist, welches Maß an Einfluss welcher Faktor bildet und ob überhaupt jeder dieser Faktoren den pH-Wert mit beeinflusst.

Weiterer wichtiger Punkt, der sich aus der Studie von Ruusuvuori ergibt, ist, dass der pH-Wert langandauernde, globale Veränderungen mit sich bringt (92). Von dieser Aussage gehen wir aus, wenn wir pH-Wert-Veränderungen bezogen auf Alter oder CERAD-Ergebnisse im Trend betrachten. Diese Aussage versuchen wir aber auch kritisch zu beleuchten, indem die pH-Werte in vier verschiedenen Lokalisationen gemessen wurden. Je nach Krankheitsbild ist es nur eine logische Konsequenz, dass es zwar zu globalen Veränderungen kommt, jedoch in den Bereichen eine Veränderung im pH-Wert auftritt, in denen Gehirnzellen und Gehirnflüssigkeiten verändert sind. So sind bestimmte Lokalisationen je nach Krankheitsbild mehr oder weniger stark beeinträchtigt, was zu verschiedenen pH-Werten führen kann.

Die Auswertungen und Diskussion zu den Lokalisationen werden in Kapitel 5.7 behandelt.

Hierzu wurden in der Studie im Zusammenhang mit dem allgemein beobachteten Trend, dass der niedrigere pH-Wert mit niedrigeren CERAD-Ergebnissen einhergeht, auch die unterschiedlichen Ergebnisse innerhalb der gemessenen Lokalisationen ausgewertet.

In allen Auswertungen ist natürlich zu bedenken, dass Ruusuvuori auch von schnellen, lokalisierten pH-Wert-Veränderungen in Mikrodomänen spricht (92). Bei den von uns gemessenen pH-Werten gehen wir in erster Linie von globalen oder zumindest von regionalen pH-Wert-Veränderungen aus und nehmen keine Rücksicht auf mögliche Veränderungen der pH-Wert-Ergebnisse durch veränderte pH-Werte in Mikrodomänen. Ebenso können unsere pH-Wert-Ergebnisse auch von der kurzfristigen Zunahme der neuronalen Aktivität durch äußere Einflussfaktoren verändert sein, wenn man davon ausgeht, dass die neuronale Aktivität in direktem Zusammenhang zu pH-Werten steht.

Diese Überlegungen werden auch in einer Studie von Magnotta thematisiert, der von lokalisierten pH-Wert-Fluktuationen während einer normalen Hirnfunktion spricht und diese mit dem Einfluss der verschiedenen neuronalen Aktivität begründet (93).

In all diesen Studien geht es im Grund genommen um eine erklärende Theorie wie es zu pH-Wert-Veränderungen im Gehirn kommen kann und die Frage in wie weit der pH-Wert das Alter und kognitive Leistungsfähigkeit beeinflusst oder umgekehrt.

Diesen Erklärungsversuch kann man jedoch auch umgekehrt betrachten, indem man sich den pH-Wert im Allgemeinen anschaut.

Die Veränderung des pH-Wertes geht rein chemisch betrachtet im Rahmen des Säure-Base-Haushaltes mit weiteren Verschiebungen einher. Ein niedriger pH-Wert bedeutet einen hohen pCO₂-Wert und weitergedacht einen niedrigen pO₂-Wert. Auf dieser Grundlage gibt es verschiedene Studien, wie die Studie von Zhang aus dem Jahr 2013, die sich mit pränataler Hypoxie bei Mäusen beschäftigte (94). Die erzeugte Hypoxie zeigte den Anstieg von β -Amyloid in der betrachteten Generation von Mäusen, ebenso vermehrtes Vorliegen von APP und eine erniedrigte Anzahl an Synapsen und wie schon erwähnt vermehrte A β -Akkumulation. Spekuliert wurde ob dies im Verlauf das vermehrte Auftreten von AD triggert. Eine weitere, aktuelle Studie wurde mit Fischen durchgeführt. Doraden wurden einem erhöhten CO₂-Level ausgesetzt und gleichzeitig erhöhter Temperatur. In dieser Situation war die Mortalität im Vergleich zu reiner Erwärmung erhöht. Somit wurde die Situation durch das erhöhte CO₂-Level verschlechtert, was neben vielen veränderten Pathways auch auf einen erhöhten oxidativen Stress zurückzuführen war (95).

Eine Studie von 2004 griff das Thema der Körpertemperatur bei Menschen im Zusammenhang mit dem pH-Wert auf. Bei erniedrigter Körpertemperatur, nimmt die Löslichkeit des Gases zu, der Gas-Partial-Druck sinkt, was zu erniedrigtem pCO₂ und erhöhtem pH-Wert führt. Bei neutralem pH-Wert liegt eine ideale Situation vor, denn die meisten Stoffwechselmetabolite liegen dissoziiert vor. Damit können diese die Zelle nur schwer verlassen, denn die meisten Transporte von geladenen Teilchen über die Zellmembran erfordert einen aktiven Transport (96). Dueck beschrieb des Weiteren, dass sich Veränderungen im pH-Wert, also Abweichungen vom idealen Puffersystem, unter anderem auf die DNS-Synthese, mitochondriale Funktionen, sowie auf die Endo- und Exozytose auswirken (96).

Dies würde bedeuten, dass ein vom Ideal abweichender pH-Wert das natürliche Gleichgewicht stört und es wie bereits beschrieben zu Metabolismus-Veränderungen kommt. In Bezug auf die Körpertemperatur liegt zwar beim Menschen ein weitestgehend konstanter Wert vor, jedoch kann die Hauttemperatur in der Kälte bis auf 20°C zurückgehen. Bei diesen Temperaturen liegt ein erhöhter pH-Wert vor, der im alkalischeren Bereich liegt (96).

Diese aufgegriffenen Punkte eines erhöhten, also alkalischeren pH-Wertes bei Kälte und eines saureren pH-Wertes bei Hypoxie, wird durch eine Studie belegt, die einen alkalischeren pH-Wert im Gehirn bei Menschen feststellte, die sich lange Zeit in großer Höhe aufhielten (97). Grundsätzlich ist hier natürlich auch die Tatsache der respiratorischen Alkalose des Säure-

Base-Haushaltes zu beachten. In großer Höhe wird der erniedrigte Sauerstoffpartialdruck der Luft durch erhöhtes Atemzeitvolumen ausgeglichen und damit entsteht eine respiratorische Alkalose, die sich nicht nur auf den pH-Wert im Blut, sondern auch auf den pH-Wert im Gehirn bezieht. Somit wäre interessant, ob AD bei Gebirgsbewohnern weniger auftritt, falls ein erhöhter pH-Wert einen protektiven Effekt hat.

Genau dies wurde noch nicht erforscht, es gibt jedoch eine Studie aus dem Jahr 2012, die festgestellt hat, dass Personen aus dem Flachland, die nur kurzfristig im Gebirge sind, eher eine erhöhte Prävalenz für MCI aufwiesen (98). Ob dies jedoch die Theorie des protektiven alkalischen pH-Wertes widerlegt ist zu bezweifeln, denn die Protektion wäre eher bei dauerhafter Höhe und damit dauerhaft erhöhtem pH-Wert zu erwarten, zumal MCI nicht AD bedeutet.

Bei dieser Annahme würde der saure pH-Wert, wie auch schon in Studien belegt, eher für einen negativen Einfluss sprechen. Eine Studie aus dem Jahr 1999 bezieht sich auf die für die AD-Pathologie wichtige β -Sekretase. APP wird von den wenig erforschten β - und γ -Sekretasen proteolytisch gespalten. Eine Überexpression einer Protease namens BACE, die alle Charakteristiken der β -Sekretase aufwies, erhöhte den Anteil der β -Sekretase-Spaltprodukte. Es fiel auf, dass BACE ein Aktivitätsmaximum im Bereich von saurem pH-Wert hat (99). Dies bedeutet, dass diese β -Sekretase, die nach der Hypothese zur AD führt, ihren optimalen Aktivitätsbereich bei niedrigem pH-Wert hat.

Aus diesen Studien lässt sich schließen, dass ein erniedrigter pH-Wert mit erhöhtem oxidativen Stress einhergeht und im Endeffekt durch verschiedene metabolische Veränderungen auch zu vermehrter A β -Akkumulation führt und damit in jedem Falle einen negativen Einfluss hat. Geht man bei unseren Ergebnissen davon aus, dass in erster Linie ein erniedrigter pH-Wert mit dem normalen Alterungsprozess einhergeht, eine genetische Disposition die Prozesse der Amyloidablagerung jedoch zusätzlich begünstigt, so muss man an Hand dieser Studien einen grundsätzlich negativen Einfluss auf Milieu und Kognition durch niedrigen pH-Wert bedenken.

In diesem Fall könnte ein erhöhter pH-Wert einen protektiven Einfluss haben.

5.6 Die CERAD-Plus-Testbatterie

5.6.1 Korrelation der CERAD-Ergebnisse mit dem Alter

Es zeigte sich in der Auswertung der Rohwerte aller drei CERAD-Untertests (MMS, WLT, WA), dass die Rohwerte mit zunehmendem Alter der getesteten Personen abnehmen.

Es gibt von der Basel Memory Clinic zur Auswertung der CERAD-Plus-Testbatterie Normtabellen, an Hand derer die Veränderung der Rohwerte in Bezug auf Alter, Ausbildungsjahre und Geschlecht in der Normbevölkerung ersichtlich sind (76), siehe Kapitel 3.6.1. Diese Tabellen sind auch Grundlage für die Errechnung der z-Werte der einzelnen Untertests (75).

In der Normalbevölkerung zeigen sich ebenfalls abnehmende Rohwerte mit steigendem Alter. Nimmt man die Tabelle für Männer und einer Ausbildung unter 12 Jahren zum Vergleich, so zeigt sich in der Altersgruppe der unter 69-Jährigen bis zur Altersgruppe der über 80-Jährigen eine Abnahme im rMMS von 4%-Punkten, im rWLT von 13%-Punkten und im rWA von 24%-Punkten.

Vergleicht man hiermit die Ergebnisse unserer Studie, so zeigt sich in allen Tests der gleiche Trend, jedoch ein deutlich steilerer Abfall der Rohwerte mit steigendem Alter. Von der Gruppe der unter 70-Jährigen bis zur Gruppe der über 80-Jährigen zeigt sich im rMMS ein Abfall von 12%-Punkten, im rWLT von 35%-Punkten und im rWA von 41%-Punkten.

Betrachtet man die Auswertungen geschlechtergetrennt, so bestätigt sich der Trend bei beiden Geschlechtern. Zudem zeigen sich in allen Untertests etwas höherer Punktwerte bei den Frauen in fast allen Altersdekaden. Dies stimmt mit den Normtabellen, die es auch für Frauen gibt, überein.

In den Auswertungen der z-Werte der Untertests wird diese Aussage der fallenden CERAD-Ergebnisse mit zunehmendem Alter bestätigt, denn es zeigt sich trotz Anpassung an die Norm durch die Berechnung des z-Scores aus den Rohwerten eine Abnahme der z-Werte mit zunehmendem Alter. Die z-Werte in den CERAD-Untertests für Studienteilnehmer unter 40 Jahre zeigen einen z-Wert im Bereich der Norm-Grenzen. Alle zMMS-Werte bei den Studienteilnehmern über 50 Jahre zeigen eine moderate bis schwere kognitive Beeinträchtigung. Bei den 70- bis 90-Jährigen liegt bei allen Untertests ein z-Wert mit leichter bis schwerer kognitiver Beeinträchtigung vor.

Die sich ergebenden niedrigen z-Werte lassen sich durch das Patientenkollektiv der Studie erklären. Im Gesamtkollektiv sind lediglich 18% der Teilnehmer kognitiv nicht eingeschränkt und liegen somit in den Grenzen, die der Normalbevölkerung entsprechen.

Bei den 70- bis 90-Jährigen liegt der Anteil der kognitiv „Gesunden“ nur bei 14%.

Das „gutartige“, oder auch physiologische Hirnaltern, mit der einhergehenden Vergesslichkeit beschrieb Kral bereits 1958, wobei er dies von der krankhaften Vergesslichkeit unterschied (8, 9). Es wurde von Dorszewska 2013 der Alterungsprozess mit einem Rückgang von Neuronen durch einen veränderten Metabolismus, den Rückgang von Synapsen und die Zerstörung der Stimulierung der synaptischen Plastizität beschrieben (11). Belegt durch die Normtabellen der CERAD-Plus-Testbatterie lässt sich somit in der Normalbevölkerung der physiologische Alterungsprozess erkennen (76). Der mit dem Alterungsprozess einhergehende kognitive Rückgang wurde 1999 bereits von Wilson beschrieben, 2011 von Tucker-Drob und unter anderem 2009 von Salthouse, der schon von einem möglichen kognitiven Rückgang ab einem Alter von 20 bis 30 Jahren spricht (89-91).

Die in unserem Studienkollektiv durch die niedrigen z-Werte sichtbaren kognitiven Einbußen, außerhalb der Norm, sind mit dem zu belegen, was Kral als „malignant“ senescent forgetfulness beschreibt, dem krankhaft bedingten Rückgang der kognitiven Leistungsfähigkeit (9).

5.6.2 Korrelation der CERAD-Ergebnisse mit den Diagnosen

Diese Einteilung orientiert sich an den Veränderungen der Ergebnisse der CERAD-Untertests in Bezug auf die jeweiligen Diagnose-Gruppen.

Die Rohwerte aller drei CERAD-Untertests in der Diagnose-Gruppe der jungen Probanden und der Gruppe „N“ liegen laut Normtabelle im Bereich der Norm (76). Dies wird durch die sich ergebenden z-Werte bestätigt.

Dies zeigt, dass die Gruppe „N“ als gesunde Referenzgruppe genutzt werden kann.

Die Diagnose-Gruppen wurden in einer Reihenfolge angeordnet, die sich an der kognitiven Leistungsfähigkeit orientierte. Diese Reihenfolge beginnt mit den kognitiv unauffälligen jungen Probanden und dem Normalklientel, daran anschließend die Gruppen der Depressiven, mild cognitive impairment und Morbus-Parkinson, gefolgt von allen Demenzpatienten, der

frontotemporalen Demenz, der Demenz vom Gemischt-Typ, der vaskulären Demenz und zum Schluss der Alzheimer-Demenz.

Es zeigen sich in allen drei CERAD-Untertests von Jung der Reihenfolge folgend bis zur Alzheimer-Demenz im Trend abfallende Rohwerte.

In zahlreichen Studien werden die kognitiven Einbußen der verschiedenen Diagnose-Gruppen differenziert und der Schweregrad und der Bereich der Leistungsminderung beschrieben (73, 85, 100-107). Hiernach bestätigt sich die Plausibilität der in unserer Studie erstellten Reihenfolge der Diagnose-Gruppen nach der kognitiven Leistung.

In den z-Scores zeigt sich, dass alle kranken Patienten im MMS unter der Norm liegen, wobei sie sogar eine moderate bis schwere kognitive Beeinträchtigung aufweisen. Es bestätigt sich bei allen Patienten eine kognitive Leistungsminderung.

Im zWLT liegen die Werte bei MCI und Depressionen noch in den Normgrenzen.

Vom Grad der depressiven Pseudodemenz abhängig, können die kognitiven Defizite verschieden ausfallen. Hierfür gibt es keine Definition. Die Normwerte im zWLT bestätigen eher die MCI, da keine Demenz vorliegt und die kognitiven Einbußen zwischen denen der Norm und denen der leichten Demenzformen liegen (103).

Für alle anderen kranken Patienten zeigt sich auch im zWLT eine leichte bis schwere kognitive Beeinträchtigung.

Im Untertest WA zeigt sich in der Großgruppe D-MCI-MP der z-Wert innerhalb der Norm, bei Demenzpatienten ergibt sich aus dem zWA eine moderate kognitive Beeinträchtigung.

5.7 Studienergebnisse betreffend die verschiedenen Lokalisationen im Gehirn

In der Einleitung in Kapitel 2.2 werden die Grundlagen des physiologischen Hirnalterns erläutert, in Kapitel 2.4 wird die Bedeutung der Lokalisationen in der Bildgebung in Bezug auf neurodegenerative Erkrankungen beschrieben.

5.7.1 Das Marklager

Eine der in unserer Studie in der MR-Spektroskopie gemessenen Lokalisationen ist das Marklager. Das gemessene Volumen wurde periventrikulär linksseitig im Marklager lokalisiert und befindet sich somit in der zentralen weißen Substanz.

Wertet man isoliert die Daten des Marklagers aus, so zeigt sich der in Kapitel 5.1 beschriebene Trend, dass mit zunehmendem Alter der pH-Wert abnimmt. So nahm der pH-Wert von der jüngsten Gruppe, der 20-Jährigen, bis hin zur ältesten Gruppe, der 80-Jährigen, von 6,91 auf 6,86 signifikant ab, um 0,05.

In der Literatur wird im Zusammenhang mit dem Alter und der Hirnsubstanz ein allgemeiner Rückgang der grauen und weißen Substanz beschrieben und gleichzeitig die ventrikuläre Volumenzunahme (13, 108, 109). Es wird davon ausgegangen, dass der Volumenrückgang der Hirnsubstanz durch Veränderungen im Metabolismus zustande kommt und diese Metabolismusveränderungen auch im Zusammenhang mit einer geänderten Morphologie der Neuronen und ihrer Funktionalität stehen (11, 12).

Zum Alter wurde in Kapitel 5.6.1 bereits der im Alterungsprozess auftretende kognitive Rückgang thematisiert. Dieser kognitive Rückgang zeigt sich jedoch nicht nur im Alter, sondern auch in der in unserer Studie aufgestellten Reihenfolge kognitiver Erkrankungen, Kapitel 5.3. Im Marklager konnte der in Kapitel 5.3 beschriebene Trend der Abnahme des pH-Wertes der Reihenfolge der Erkrankungen und somit dem kognitiven Rückgang folgend gezeigt werden. Die pH-Werte nahmen auch in den Großgruppen von jung zu normal zu D-MCI-MP bis hin zu der Gruppe der Demenzpatienten ab. Dieser Trend war im Marklager gut darstellbar.

Die Resultate aus dem Vergleich der pH-Werte mit den CERAD-Untertests wurden bereits in Kapitel 5.4 betrachtet. Es erfolgte die Berechnung der pH-Werte nach der Einteilung in kognitiv gesund und kognitiv beeinträchtigt und nach einer weiteren Einteilung in schwer kognitiv beeinträchtigt und weniger kognitiv beeinträchtigt. Des Weiteren wurde jede dieser Einteilungen einmal für das gesamte Studienkollektiv betrachtet, dann nur für die Demenzpatienten und schließlich nur für Alzheimer-Patienten. Im Hinblick auf das Marklager im Speziellen zeigten sich im Trend, in allen CERAD-Testungen und Einteilungen, in der Gruppe der Alzheimer-Patienten ein höherer pH-Wert bei höherer kognitiver Leistung und ein niedrigerer pH-Wert bei geringerer kognitiver Leistung. Für die Gruppe aller Studienteilnehmer galt der gleiche Trend in Ausnahme von der Grenze beim zMMS-Wert -

2,35 und konstantem pH-Wert zMMS, der gleiche Trend ergab sich bei der Betrachtung der Demenzpatienten, wobei sich ebenfalls bei zMMS -2,35 einkonstanter Wert zeigte.

Viele dieser Betrachtungen zeigten Signifikanzen. So waren all diese Berechnungen für die Gruppe aller Studienteilnehmer bei den Grenzen rMMS 20/21, zWLT -2,35 und zWA -2,35 signifikant. Für die Demenzpatienten zeigte sich nur eine Signifikanz bei zWA -2,35 und für Alzheimer-Patienten bei rMMS 27/28, rMMS 20/21 und zWA -2,35.

Für die Gruppe der Demenz- und Alzheimer-Patienten kann man daraus fürs Marklager schließen, dass der beschriebene Trend allgemein vorliegt, aber im Besonderen bei der Unterteilung in kognitiv schwer beeinträchtigten zu kognitiv weniger beeinträchtigten Demenzpatienten ein signifikant niedrigerer pH-Wert bei kognitiv schwer beeinträchtigten vorliegt und sich dies auf den Untertest WA bezieht.

Somit kann man in der Gesamtbetrachtung aller Studienteilnehmer von niedrigeren pH-Werten im Marklager bei kognitiv geringeren Leistungen sprechen.

In unserem Studienkollektiv ist natürlich immer zu bedenken, dass weniger als 1/3 des Kollektives zur Gruppe der jungen Probanden und kognitiv gesunden Referenzgruppe gehören, somit sind über 2/3 der Personen Patienten mit einer neurodegenerativen Erkrankung oder zumindest einem kognitiven Defizit.

Stellt man mit diesem Hintergrundwissen Überlegungen zum Marklager an, so gilt zum einen, wie bereits beschrieben, dass es im Alterungsprozess zum Rückgang der weißen Substanz kommt, so gilt zum anderen, dass je nach Erkrankung Veränderungen der weißen Substanz beschrieben werden.

Es wird bei der Alzheimer-Demenz, zu der etwa 20% der Personen unseres Studienkollektives zählen, im Besonderen vom Rückgang der grauen Substanz gesprochen und dem Volumenrückgang bestimmter Regionen. In Bezug auf die weiße Substanz wird eine Hyperintensität im MRT beschrieben, nicht aber ein Volumenrückgang (110, 111). In Patienten mit vaskulärer Demenz zeigte sich ein Rückgang des zerebralen Gewebevolumens, ebenso wie die Zunahme des ventrikulären Volumens (112, 113). In MCI wird wie auch bei der Alzheimer-Demenz von einer Hyperintensität der weißen Substanz gesprochen. Umso ausgeprägter diese Hyperintensität vorlag, umso ein größeres Defizit wurde in der exekutiven Funktion beschrieben (114). Bei der Parkinson-Erkrankung tritt lediglich bei Patienten, die kognitiv beeinträchtigt sind, eine Veränderung in der weißen Substanz auf. Diese Veränderung wird im Zusammenhang mit dem Auftreten einer demenziellen Symptomatik

gesehen und betrifft somit die in unserer Studie eingeschleuste Patientenklientel an Parkinsonpatienten (115). Es wird beim Auftreten von Hyperintensitäten der weißen Substanz bei Parkinsonpatienten von einem Risikofaktor für die Entwicklung der Demenz bei Morbus Parkinson gesprochen (116). Bei depressiven Patienten in fortgeschrittenem Alter, der „late-life depression“, treten Veränderungen in der grauen und weißen Substanz auf (117).

Der Rückgang der weißen Substanz konnte mit einem niedrigen MMS-Score in Verbindung gebracht werden, die periventrikuläre Hyperintensität der weißen Substanz zeigte sich jedoch im Vergleich zwischen Demenzpatienten und Nicht-Demenzpatienten unverändert (118). Smith sah einen Zusammenhang der Hyperintensität mit zunehmendem Alter, ebenso wie Coffrey eine Hyperintensität mit zunehmendem Alter beschrieb (118, 119). Gleichzeitig wurde aber von Stout beschrieben, dass die Hyperintensität ebenfalls mit einem niedrigen MMS-Score gesehen wurde (111).

Es gibt nur wenige Daten zu pH-Werten und die Studienlage in Bezug auf bestimmte Lokalisationen ist sehr überschaubar. Es konnte in gesunden, älteren Personen eine pH-Wert-Abnahme in der grauen und weißen Substanz gezeigt werden (120). In einer weiteren Studie zeigte sich jedoch bei gesunden, älteren Personen kein veränderter pH-Wert in der Region lateral der Ventrikel (57).

Diese Datenlage untermauert grundsätzlich die pH-Wert-Abnahme mit zunehmendem Alter im Marklager, die bereits in Kapitel 5.1 thematisiert wurde.

Für unsere Studie und damit für unser Studienkollektiv gilt somit, dass es im Alter zum Rückgang der weißen Substanz und bei fast allen unserer Erkrankten zu einer Veränderung in der weißen Substanz kommt. Damit ist davon auszugehen, dass die beschriebenen Veränderungen des pH-Wertes im Marklager zum einen vom Alterungsprozess und damit von der Atrophie abhängen, die mit einem Neuronenrückgang und veränderten Metabolismus zusammenhängt. Zum anderen hängen diese Veränderungen des pH-Wertes möglicherweise auch mit der bei Erkrankten auftretenden Veränderungen im Marklager und dem kognitiven Rückgang, der auch mit einem Neuronenrückgang in Verbindung steht, zusammen. In Frage steht hier, ob diese Veränderungen bei den Erkrankten nicht auch altersbedingt auftreten.

5.7.2 Der Hippocampus

Der Hippocampus ist in unserer Studie eine der gemessenen Lokalisationen. Bei allen Patienten wurde der Hippocampus rechtsseitig gemessen.

Im Hippocampus zeigte sich im Trend mit zunehmendem Alter ein abnehmender pH-Wert. Dieser Trend wurde bereits in Kapitel 5.1 beschrieben. Der pH-Wert fiel von der Gruppe der 20-Jährigen, mit einem pH-Wert von 6,90, bis zur Gruppe der 80-Jährigen, mit einem pH-Wert von 6,85, um 0,05 ab.

Eine Abnahme des Volumens des Hippocampus konnte mit zunehmendem Alter bereits in zahlreichen Studien nachgewiesen werden (15, 108, 109, 119). Die bedeutendsten Veränderungen, die mit zunehmendem Alter im Gehirn auftreten, sind im Bereich des Gehirns die metabolischen Veränderungen und der Rückgang und Funktionalitätsverlust der Neuronen, die vermutlich Mitursache für die Atrophien sind (11, 12).

Bedeutend ist innerhalb unserer Studie im Besonderen der Aspekt der kognitiven Leistung. Zum einen zeigt sich mit zunehmendem Alter ein in Kapitel 5.6.1 bereits beschriebener Rückgang der kognitiven Leistungsfähigkeit, zum anderen zeigt sich in den aufgestellten Diagnose-Gruppen je nach Erkrankung in verschiedenem Ausmaß die kognitive Beeinträchtigung. Es wurde eine Reihenfolge der Krankheiten gewählt, in der es zum kognitiven Abfall kommt, beginnend bei jung und normal, dann Depression, MCI und Morbus Parkinson und am Ende die Demenzpatienten mit dem Schlusslicht der Alzheimer-Demenz. In Kapitel 5.3 wird auch für den Hippocampus im Trend der Abfall des pH-Wertes in der angegebenen Reihenfolge belegt.

Die Ergebnisse der Betrachtung der pH-Werte im Vergleich zu den CERAD-Untertests MMS, WLT und WA wurden bereits in Kapitel 5.4 erläutert.

Hierzu erfolgte die nochmalige Einteilung innerhalb der CERAD-Untertests in kognitiv gesund und kognitiv beeinträchtigt und eine weitere Einteilung in kognitiv schwer beeinträchtigt und kognitiv weniger beeinträchtigt. Im Speziellen wurden für diese Einteilungen das pH-Wert-Verhalten aller Studienteilnehmer berechnet, dann separat das der Demenzpatienten und noch mal getrennt das der Alzheimer-Patienten.

Es zeigte sich in allen Einteilungen für die Gruppe der Alzheimer-Patienten ein niedrigerer pH-Wert bei größerer kognitiver Beeinträchtigung im Vergleich zu geringerer kognitiver Beeinträchtigung. Dieser Trend zeigte sich für alle drei Gruppen in rMMS mit der Grenze

27/28, für die Gruppe aller Studienteilnehmer für zMMS, für zWLT mit der Grenze -2,35 und den zWA mit Grenze -1,03 und die Gruppe der Demenzpatienten für rMMS mit Grenze 20/21 und 27/28, zWA mit Grenze -1,03, für die Gruppe der AD bei zMMS und zWA je mit der Grenze -2,35. Darunter signifikant waren diese Trends in keiner Gruppe.

Für den Hippocampus bedeutet das, dass bei allen Alzheimer-Patienten ein niedrigerer pH-Wert bei niedrigerer kognitiver Leistung und umgekehrt ein höherer pH-Wert bei höherer kognitiver Leistung oder sogar bei einer kognitiven Leistung innerhalb der Normgrenzen gemessen wurde.

Die Studienlage zeigt im Hinblick auf die Studienergebnisse im Hippocampus, dass zum einen ein Rückgang des Volumens des Hippocampus mit zunehmendem Alter auftritt, wie bereits oben beschrieben. Des Weiteren werden verschiedene Veränderungen des Hippocampus im Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen in der Literatur beschrieben.

Bei Patienten mit Alzheimer-Demenz wird in der Literatur eine Volumenreduktion des Hippocampus beschrieben (7, 45, 110, 121, 122). Es wird von einer beidseitigen Hippocampusatrophie gesprochen (123). Im Speziellen wird der Hippocampus als eines der kortikalen Systeme beschrieben, die zum einen im neuronalen Prozess des Gedächtnisses von Bedeutung sind, zum anderen aber auch für die degenerativen Vorgänge in der AD sehr anfällig sind (124). Der Rückgang des hippocampalen Volumens zeigte in einer Studie von Horn einen engen Zusammenhang zur AD, denn 95% der AD wurde korrekt identifiziert (125). Von besonderer Bedeutung ist in der Alzheimer-Demenz der Rückgang des episodischen Gedächtnisses (101, 126, 127). Dem Hippocampus wird rechtsseitig eine non-verbale Gedächtnisfunktion und linksseitig die verbale Gedächtnisfunktion zugeschrieben (45). Peterson zeigte den diesbezüglichen Rückgang des episodischen Gedächtnisses bei Alzheimer-Patienten (128).

Bereits bei leichter kognitiver Beeinträchtigung in frühen Formen der AD oder MCI wurde eine Volumenabnahme des Hippocampus verzeichnet, die im Zusammenhang mit der neuroanatomischen Degeneration beschrieben wird. Diese Atrophie zeigte sich in geringerem Ausmaß im Vergleich zu Patienten mit AD (129). Bei Patienten mit MCI, die sich weiter zu einer AD im Verlauf konvertieren, tritt häufig eine unilaterale, wenn auch leichte Hippocampus-Atrophie auf (46).

In der frontotemporalen Demenz wird auch eine leichte Atrophie des Hippocampus beschrieben, wenngleich die Atrophie betont im Frontal- und Temporallappen vorkommt (130). Frisoni wiederum beschreibt zwar die Atrophie der hippocampalen Formation, widerlegt jedoch die Atrophie des medialen Teils des Temporallappens in der frontotemporalen Demenz (131).

Bei der vaskulären Demenz tritt ebenso eine Hippocampus-Atrophie auf (45, 132). Innerhalb der vaskulären Demenz zeigte sich ein inhomogenes Bild was die Hippocampus-Atrophie betrifft. Es konnte von fehlender, zu unilateraler bis hin zur bilateralen Atrophie jede Form nachgewiesen werden (132). Dies ist durchaus plausibel, denn auch die kognitiven Einbußen können variieren, was von der Lokalisation der Läsionen bestimmt wird (78). Es stellte sich zudem auch bei Parkinson-Patienten eine hippocampale Atrophie dar. Die Atrophie bei Patienten mit Demenz bei Morbus Parkinson zeigte sich sogar mit kleineren Endvolumina im Vergleich zur AD. Es trat die Atrophie jedoch auch bei Parkinson-Patienten ohne demenzielle Symptomatik auf, sodass die Hippocampus-Atrophie in dieser Studie nicht als AD-spezifisch postuliert wurde (132).

In den wenigen Studien, die zu pH-Werten und Gehirnregionen vorliegen, ist bei der Alzheimer-Demenz im Vergleich zum Normalklientel der pH-Wert im Hippocampus gemessen worden. Nachteil dieser Studien war das kleine Studienkollektiv. Es zeigte sich im linken Hippocampus eine pH-Wert-Zunahme (54, 88). wohingegen im rechten Hippocampus eine Abnahme des pH-Wertes von Mecheri (54) und ein gleichbleibender pH-Wert von Mandal beschrieben wurde (88).

Mandal beschrieb außerdem eine Abnahme des pH-Wertes im linken Hippocampus bei Patienten mit MCI und einen gleichbleibenden pH-Wert im rechten HC bei Patienten mit MCI. Im Vergleich von Alzheimer-Patienten zu Patienten mit MCI zeigte sich bei AD ein niedrigerer pH-Wert (88).

In der Gesamtschau der Studienlage und der sich aus unserer Studie ergebenden Informationen zum Hippocampus, kann man in erster Linie von einem Rückgang des Volumens im Alter und einem Rückgang des pH-Wertes im Alter sprechen.

Zum zweiten weisen fast alle in unserer Studie betrachteten Erkrankungen eine mehr oder weniger stark ausgeprägte hippocampale Atrophie auf. Hierzu gehören die Demenzpatienten, wobei hier ganz besonders die Atrophie bei der AD im Vordergrund steht. Dazu gehören aber ebenso die Patienten mit MCI und Parkinson.

Somit kann man verallgemeinert sagen, dass unser gesamtes Studienkollektiv auf Grund der Aussagen der Studienlage, ob alt oder krank, eine Volumenreduktion im Hippocampus aufweist. Lediglich die jungen Probanden sind von dieser Aussage ausgenommen.

Wie schon in einigen Studien als Hypothese geäußert und an Hand des Alterungsprozesses vermutet, geht die Atrophie einer Hirnregion vermutlich auf einen veränderten Metabolismus zurück, der unter anderem auch zu einem Verlust der Funktionalität und Regenerierbarkeit von Neuronen führt (11, 12, 129). Dies würde natürlich in das Gesamtkonstrukt passen, denn alle Patienten mit hippocampalen Hirnatrophien weisen gleichsam ein kognitives Defizit auf, was nicht zuletzt durch die einfache Tatsache belegt wird, dass es sich um Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen handelt.

Ergänzend besagt unsere Studie auch, dass der pH-Wert im Hippocampus bei weiter fortgeschrittenen kognitiven Defiziten im Vergleich zu geringerer kognitiver Beeinträchtigung niedriger ist. Da sich diese Aussage am deutlichsten bei Alzheimer-Patienten zeigte, ist dies durchaus ein Zeichen dafür, dass gerade bei AD-Patienten der Hippocampus in besonderem Maße beeinträchtigt ist und sich kognitive Varianzen im pH-Wert eindeutiger niederschlagen.

In diesem Zusammenhang gibt es Studien zum pH-Wert bei Alzheimerpatienten, die für den rechten Hippocampus, der auch in unserer Studie gemessen wurde, einen niedrigeren pH-Wert bei AD im Vergleich zur Norm sahen. Dies stimmt mit unseren Ergebnissen überein und passt auch zur Gesamthypothese des Volumen- und Neuronenrückgangs bei vermindertem pH-Wert.

Trotzdem ist zu bedenken, dass auch eine Studie einen unveränderten pH-Wert rechtsseitig beschrieb. Außerdem wurde eine Seitendifferenz in den Studien gesehen, die im linken HC sogar eine pH-Wert-Zunahme verzeichnen.

5.7.3 Der Temporallappen

Der Temporallappen ist eine der in unserer Studie gemessenen Lokalisationen. Die Messungen wurden im rechten Temporallappen durchgeführt.

Man unterscheidet im Temporallappen in auditorische, olfaktorische, vestibuläre, verbale und linguistische Funktionsbereiche, dazu zählen der primär auditorischen Kortex, das Wernicke-Sprachzentrum, neokortikale assoziative Areale und der medialen Anteil, der den Hippocampus bildet (48, 133).

Im Temporallappen zeigte sich im Trend, der in Kapitel 5.1 beschrieben wurde, ein abnehmender pH-Wert mit zunehmendem Alter. In der jüngsten Gruppe, der Gruppe der 20-Jährigen, liegt ein pH-Wert von 6,89 vor und in der Gruppe der Ältesten, der 80-Jährigen, ein pH-Wert von 6,84, woraus sich eine Abnahme des pH-Wertes um 0,05 ergibt.

In zahlreichen Studien wurde im Alterungsprozess eine Abnahme des Volumens des Temporallappens beschrieben (13, 108, 109, 119). Diese Abnahme wurde als beidseitige Atrophie dokumentiert (134). Es wird davon ausgegangen, wie im physiologischen Hirnalterungsprozess in der Einleitung beschrieben, dass diese Atrophien auf Grund von Veränderungen im Metabolismus entstehen und somit auch mit Einbußen in der Funktionalität und Regenerierbarkeit der Neuronen einhergehen (11, 12).

In diesem Zusammenhang wurde auch thematisiert, dass es im Rahmen des Alterungsprozesses zum Rückgang der kognitiven Fähigkeiten kommt, Kapitel 5.6.1. Zu diesem kognitiven Rückgang kommt es auch bei neurodegenerativen Erkrankungen. Die in Kapitel 5.3 aufgestellte Reihenfolge der Diagnose-Gruppen ist in der Reihenfolge des kognitiven Rückgangs von jungen Probanden und kognitiven Normalen, zu D-MCI-MP, bis hin zur Gruppe der Demenzpatienten mit der letzten Gruppe der Alzheimer-Patienten gestaffelt. Es konnte gezeigt werden, dass es im Temporallappen zu einem pH-Wert-Abfall in dieser Reihenfolge von jung bis zu dement kommt.

Zur weiteren Betrachtung der pH-Werte im Temporallappen erfolgte die Betrachtung in Hinblick auf die CERAD-Untertests. Es wurde eine Einteilung in kognitiv gesund und kognitiv beeinträchtigt und eine zweite Einteilung in kognitiv stark beeinträchtigt und kognitiv weniger beeinträchtigt durchgeführt. Diese kognitiven Grenz-Einteilungen der CERAD-Untertests wurden in Relation zu den pH-Werten berechnet. Dies erfolgte für die Gruppe aller Studienteilnehmer, separat für die Gruppe der Demenzpatienten und gesondert für die Gruppe der Alzheimer-Patienten.

In den Auswertungen zeigte sich im Temporallappen ein allgemeiner Trend, dass niedrigere pH-Werte mit niedrigeren z-Werten einhergehen und höhere pH-Werte mit kognitiv geringerer Beeinträchtigung oder der kognitiven Norm einhergehen.

Dieser Trend zeigte sich für Alzheimer-Patienten in allen Bereichen der CERAD-Untertests, mit einziger Ausnahme der rMMS-Werte und des zMMS -2,34. Für die Gruppe aller Studienteilnehmer zeigte sich dieser Trend in allen CERAD-Untertests mit Ausnahme der rMMS 27/28 und konstanten Werten in den anderen MMS-Werten und in der Gruppe der

Demenzpatienten konnte der Trend nur in den zWLT-Tests, rMMS 27/28, zMMS -1,03 und zWA -1,03 gezeigt werden. Dabei konnten Signifikanzen in der Gruppe aller Studienteilnehmer bei zWLT -1,03 und zWA -1,03 und in der Gruppe der Demenzpatienten bei zWA -1,03 errechnet werden.

Verallgemeinert kann man somit feststellen, dass im Temporallappen die Alzheimer-Patienten, aber auch die Gruppe aller Patienten, im Trend niedrigere pH-Werte bei kognitiver Beeinträchtigung zeigten, im Vergleich zu geringerer kognitiver Beeinträchtigung oder kognitiv gesunder Einstufung. Die beschriebenen Signifikanzen zeigten sich in den CERAD-Untertests zWLT und zWA mit der Unterscheidung zwischen kognitiv normal und leicht kognitiv beeinträchtigt. Daraus lässt sich schließen, dass im Temporallappen signifikante Unterschiede im pH-Wert im Besonderen bei der Abgrenzung der kognitiven Einschränkung zur Norm nachgewiesen werden können.

Geht man davon aus, dass die pH-Wert-Abnahme mit kognitiven Einbußen im Zusammenhang zu sehen ist, so kann man dies zum einen auf den kognitiven Rückgang mit zunehmendem Alter beziehen, zum anderen muss man aber auch den Zusammenhang der degenerativen Erkrankungen unserer Studienpatienten in Bezug auf die Lokalisation Temporallappen betrachten. Die Einteilung der Diagnose-Gruppen abhängig von den jeweiligen kognitiven Einbußen wurde ja bereits in Kapitel 5.6.2 behandelt.

In der Literatur wird die Atrophie des Temporallappens bei Alzheimer-Patienten in vielen Studien beschrieben (110, 124, 135). Beurteilt man den Temporallappen, so ist zu bedenken, dass der mediale Teil des Temporallappens den Hippocampus bildet und separat zu betrachten ist. In den meisten Studien wird der Hippocampus getrennt beschrieben, besonders in einer Studie von Convit wird explizit auch die Reduktion des lateralen Teils des Temporallappens beschrieben (135). Von Geula wurde die Beteiligung des Temporallappens an der Gedächtnisfunktion und im Speziellen dessen Anfälligkeit für die Degeneration in der Alzheimer-Demenz beschrieben (124). Gleichzeitig wird bei Patienten mit Alzheimer-Demenz auch von einer typischen Temporalhornaufweitung in der Bildgebung gesprochen, was ein Zeichen der vorliegenden Atrophie ist (7).

In der frontotemporalen Demenz bildet die Atrophie des Frontal- und Temporallappens ein entscheidendes Kriterium in der Diagnostik. In der Literatur werden diese Atrophien in Studien thematisiert. Es werden ausgeprägte Atrophien des Frontallappens und des anterioren

Temporallappens dargelegt (130, 136). Frisoni beschreibt sogar, dass sich die Frontal- und Temporallappenatrophie in der frontotemporalen Demenz ausgeprägter zeigt als in der Alzheimer-Demenz (131). Es fällt in diesem Zusammenhang auf, dass es sich oft um asymmetrische Atrophien handelt (137). Edwards-Lee beschreibt bei der Hälfte der Patienten mit frontotemporaler Demenz eine Hypoperfusion rechtsseitig, bei der anderen Hälfte linksseitig. Er ging im Allgemeinen davon aus, dass diese Atrophien auf Grund von Dysfunktionen in diesen Regionen auftreten und im gesamten die frontotemporale Demenz ein heterogenes Bild abgibt. Es treten auf beiden Seiten Beeinträchtigungen auf und er beschrieb die Atrophien, wie auch in anderen Studien schon belegt, im anterioren Temporallappen und im inferioren Frontallappen (138). Es wurde die Theorie aufgestellt, dass es durch Konformitätsänderungen und abnorme Proteinablagerungen zu den frontotemporalen Atrophien kommt (136).

In Patienten mit MCI wurde eine Atrophie des Temporallappens festgestellt, wenn auch geringer als bei Patienten mit AD (139).

In der vaskulären Demenz konnte ebenfalls eine Atrophie des Temporallappens gezeigt werden. Die vaskuläre Demenz zeigt in vielen Regionen durch auftretende Atrophien Parallelen zur AD auf (113).

Bei Parkinson-Patienten wird die Atrophie des Frontallappens beschrieben, aber im Bereich des Temporallappens wird nur von einer medialen Atrophie gesprochen (140).

Bei depressiven Patienten konnte nur im Rahmen der „major depression“ eine Temporallappenatrophie belegt werden (141).

Innerhalb der geringen Studienlage zu pH-Werten gibt es eine Studie, die sich auf pH-Werte im Temporallappen bezieht. In der Studie wurden Patienten mit Epilepsie und eine gesunde Kontrollgruppe betrachtet. Es konnte in Bezug auf die Epilepsie keine signifikante Veränderung im pH-Wert verzeichnet werden. Als relevante Aussage für unsere Studie kann man werten, dass auch innerhalb der Normalpatienten keine Seitendifferenz auszumachen war (142).

In Hinblick auf diese Studie ist es somit unerheblich, ob der rechte oder linke Temporallappen gemessen wird. Betrachtet man jedoch die Anatomie, so stellt man fest, dass der inferolaterale frontale Kortex und der anterolaterale Temporallappen miteinander verbunden sind und eine kombinierte Schädigung eine Altgedächtnisstörung hervorruft. Dabei zeigte sich, dass linkshemisphärische Störungen semantische kognitive Defizite aufzeigen und rechtshemisphärische Schädigungen episodische Defizite, im Besonderen des

Altgedächtnisses, hervorrufen (47). Obwohl sowohl das semantische Gedächtnis, als auch das episodische Gedächtnis in Demenzen beeinträchtigt sein kann, ist das episodische Gedächtnis dasjenige, welches in Demenzen und in der dazugehörigen neuropsychologischen Testung vorherrscht. Daraus ergibt sich bei unserer Fragestellung, dass die Messung des Temporallappens rechtshemisphärisch durchaus plausibel gewählt wurde.

Betrachtet man die zusammengetragenen Studienergebnisse und die sich aus unserer Studie ergebenden Informationen, so gilt als ein wichtiger Punkt, dass mit zunehmendem Alter eine Temporallappenatrophie auftritt. Als zweiter bedeutender Punkt ergibt sich, dass es bei einem Großteil der Patienten unserer Studie auf Grund der vorliegenden Erkrankung ebenfalls zu einer Atrophie des Temporallappens kommt. Bei allen Demenzpatienten, knapp der Hälfte unserer Studienteilnehmer, wird diese Atrophie beschrieben, wobei hierunter die frontotemporale Demenz von größter Bedeutung zu sein scheint. Betrachtet man die Studienergebnisse unserer Arbeit, so liegen in der Großgruppe Demenz auch die niedrigsten pH-Werte mit einem Mittelwert von 6,87 vor. Im Gegensatz dazu liegen bei der Großgruppe D-MCI-MP deutlich höhere pH-Werte im Mittelwert von 6,89 vor und damit ähnlich hoch wie bei den kognitiv gesunden Patienten. Zieht man in Betracht, dass bei den depressiven Patienten und den Parkinson-Patienten unseres Studienkollektives keine Atrophie und in MCI nur eine geringe Atrophie vorliegen dürfte, so wird hierdurch der Zusammenhang von Atrophie und pH-Wert untermauert. Daraus würde sich ergeben, dass eine starke Atrophie mit einem niedrigen pH-Wert einhergeht.

Die Atrophie wird, wie im physiologischen Hirnaltern beschrieben und in einigen Hypothesen der Studien in neurodegenerativen Erkrankungen geäußert, durch Veränderungen des Metabolismus hervorgerufen, die wiederum mit einem neuronalen Rückgang, Funktionalitätseinbußen und Dysfunktionen einhergehen (11, 12, 136, 138). Veränderte oder verminderte Neurone, wie auch differenzierte Metabolismus- und Strukturveränderungen bewirken Defizite, die sich ihrerseits auf die kognitive Leistung niederschlagen können. Dazu passt die Hypothese, dass es durch diese Veränderungen der Hirnstruktur und Metabolite auch zur Veränderung des pH-Wertes kommt.

Im Gesamten würde sich daraus ergeben, dass eine starke Atrophie mit starkem kognitivem Rückgang einhergeht und wiederum mit einem niedrigen pH-Wert in Verbindung steht. Ebenso würde dies fürs Alter im Temporallappen bedeuten, dass lediglich eine leichte Temporallappenatrophie vorliegt, es zu einem leichten kognitiven Leistungsrückgang

innerhalb der Normgrenzen kommt und der pH-Wert nur einem leicht abnehmendem Trend folgt.

5.7.4 Das Kleinhirn

Das Kleinhirn bildet eine der in der MR-Spektroskopie unserer Studie gemessenen Lokalisationen. Alle Messungen im Kleinhirn wurden linksseitig durchgeführt.

Das Kleinhirn hat entscheidende Funktionen in der Motorik, dem Gleichgewicht und Muskeltonus. Im Rahmen der Gedächtnisfunktion ist es am nicht-deklarativen Gedächtnis, dem unbewussten Gedächtnis, beteiligt, indem es unter anderem durch die Skelettmuskulatur ins assoziativen Lernen mit eingebunden ist (133, 143).

Das Kleinhirn weist im Vergleich zu den anderen gemessenen Lokalisationen ML, HC und TL in unserer Studie einige entscheidende Differenzen auf.

Wertet man aus allen durchgeführten Messungen isoliert die Ergebnisse der Lokalisation Kleinhirn aus, so ergibt sich, dass der pH-Wert im Kleinhirn keine Korrelation mit dem Alter aufweist, siehe Kapitel 5.1.

Raz beschrieb im Alter eine Kleinhirnatrophie, wenn auch individuell verschieden auftretend. Er beurteilte die Ursache als ungeklärt und vermutete hierfür ursächlich kardiovaskuläre Risikofaktoren (14). In den zahlreichen Studien in Bezug auf Hirnregionen und Alterungsprozess wurde keine Atrophie im Kleinhirn erwähnt, dieses aber auch nicht explizit betrachtet.

In unserer Studie wurde auch der im Alterungsprozess auftretende kognitive Rückgang in Kapitel 5.6.1 thematisiert.

Diese Frage nach kognitiven Beeinträchtigungen, die Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen betreffen, stellten wir uns auch in der aktuellen Studie. So erfolgte innerhalb der Studienteilnehmer die Einteilung in Diagnose-Gruppen. Diese Diagnose-Gruppen sollten nach einer Reihenfolge den kognitiver Leistungseinbußen folgend sortiert werden. Daraus ergab sich eine Reihenfolge von jung zu normal, zu D-MCI-MP und dement, die dieser Aufstellung folgend in ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit abnahmen, siehe Kapitel 5.3.

Es zeigte sich im Kleinhirn in dieser kognitiven Reihenfolge kein deutlicher Trend im pH-Wert. Es konnten leichte Schwankungen innerhalb einzelner Diagnose-Gruppen ausgemacht werden, diese zeigten jedoch keinerlei Zusammenhang zur aufgestellten kognitiven Reihenfolge.

Somit zeigte sich im Kleinhirn im pH-Wert keine Korrelation zur kognitiven Leistungsfähigkeit.

Als weiterer wichtiger Aspekt der Arbeit wurden CERAD-Untertests den pH-Werten gegenübergestellt. Es wurden die pH-Werte für jede Lokalisation getrennt errechnet und ebenso innerhalb der Untertests eine Grenzeinteilung in kognitiv gesund und kognitiv beeinträchtigt und eine weitere Grenzeinteilung in kognitiv schwer beeinträchtigt und kognitiv weniger beeinträchtigt aufgestellt. Diese Berechnungen der pH-Werte erfolgte mit den jeweiligen CERAD-Grenz-Einteilungen für die Gruppe aller Studienteilnehmer, isoliert für die Gruppe der Demenzpatienten und davon separat für die Gruppe der Alzheimer-Patienten.

In der Betrachtung dieser Berechnungen speziell fürs Kleinhirn ergibt sich, dass nur im rMMS und zMMS innerhalb aller drei Gruppen ein Trend gesehen wurde, nach dem niedrigere pH-Werte mit niedrigerer kognitiver Leistung einhergehen und höhere pH-Werte mit einer geringeren oder normalen kognitiven Leistung einhergehen.

Am auffälligsten waren die restlichen Ergebnisse, die keinen Trend des pH-Wertes in Korrelation zur kognitiven Grenzeinteilung und keinen Trend innerhalb der Gruppen zeigten.

Alle pH-Werte im Kleinhirn lagen konstant bei 6,86 (+/- 0,01).

Es fiel als weiterer wichtiger Punkt auf, dass diese pH-Werte nicht nur konstant, sondern konstant niedrig lagen. So wurde auch in der Gruppe der jungen Probanden ein pH-Wert von 6,87 gemessen. Im Vergleich dazu lag der pH-Wert in den anderen Lokalisationen bei den Jungen mit 6,90 (+/-0,01) deutlich höher und zählte zu den höchsten pH-Werten unseres Studienkollektives. Diese Aussagen bestätigte sich im Vergleich ML mit KH mit einer Signifikanz von $p < 0,008$ und ebenso im Vergleich der Lokalisationen ML, HC und TL mit KH mit $p < 0,010$.

Die Studienlage was die cerebelläre Atrophie im Rahmen von neurodegenerativen Erkrankungen angeht ist recht spärlich.

Pantel beschreibt eine zerebrale Hirnatrophie bei Patienten mit vaskulärer Demenz und Alzheimer-Demenz, die in den meisten Regionen bei beiden Gruppen übereinstimmt. Als wesentlicher Unterschied besteht eine cerebelläre Atrophie bei Patienten mit vaskulärer Demenz, die in AD-Patienten nicht nachgewiesen wurde (113). In der Betrachtung des

Alterungsprozesses war in einer Studie auch eine cerebelläre Atrophie gezeigt worden, wobei hier von einer kardiovaskulären Ursache ausgegangen wurde (14).

In Studien zur Alzheimer-Demenz konnte zwar in schweren Formen ein veränderter Metabolismus im Kleinhirn beschrieben werden (144), eine cerebelläre Atrophie wurde jedoch in einer Post-mortem-Studie in keinem der untersuchten AD-Patienten gefunden (145). In Bezug auf die Demenz vom Gemischt-Typ wurde in der gleichen Studie bei 25% der Patienten eine cerebelläre Atrophie gefunden (145).

Klar von anderen Demenzformen abzugrenzen ist das Korsakow-Syndrom, das im Rahmen von Alkoholmissbrauch unter anderem mit kognitiven Defiziten des Kurzzeitgedächtnisses und Störungen zu Orientierung und Zeit einhergeht. Es handelt sich um ein demenzielles Syndrom, das klassischerweise mit einer cerebellären Atrophie einhergeht. Man führt die Atrophie jedoch auf den exzessiven Alkoholabusus zurück, unabhängig von den kognitiven Defiziten (146).

Es existieren Studien mit Parkinson-Patienten in Bezug auf eine cerebelläre Atrophie. Diese Atrophie fällt jedoch nur bei Patienten mit Multisystematrophien auf, bei einem idiopathischen Parkinson-Syndrom konnte keine Atrophie festgestellt werden (147).

Unter Einbeziehung der Studienlage und der in unserer Studie gefundenen Ergebnisse ergeben sich einige zusammenfassende Aussagen.

Das Kleinhirn ist in seiner Funktion nur indirekt am Gedächtnis beteiligt. In unserer Studie konnte im Kleinhirn keine Korrelation des pH-Wertes mit dem Maß der kognitiven Beeinträchtigung gezeigt werden. Es konnte auch mit zunehmendem Alter, das mit kognitiven Einbußen einhergeht, keine pH-Abhängigkeit gezeigt werden.

Daraus kann man fürs Kleinhirn keinen Bezug zwischen Kognition und pH-Wert feststellen.

Zum anderen stellte sich die Frage nach dem Auftreten von cerebellären Atrophien. Einzig bei der vaskulären Demenz zeigte sich die Atrophie des Kleinhirns. Dies erscheint auf Grund der Eigenschaften der vaskulären Demenz mit verschiedenen lokalisierten Läsionen durchaus plausibel. In der Demenz vom Gemischt-Typ zeigte sich in einigen Fällen auch die cerebelläre Atrophie, was jedoch auf Grund der gemischten Ätiologie aus AD und V am wahrscheinlichsten auf die vaskuläre Komponente zurückzuführen ist.

In keiner anderen Diagnose-Gruppe unserer Patienten konnten cerebelläre Atrophien nachgewiesen werden.

Man kann das Gesamtbild so beurteilen, dass die kognitiven Defizite der Patienten nicht in direktem Zusammenhang mit dem Kleinhirn stehen. Es konnten, mit Ausnahme der vaskulären Demenz, keine Atrophien im Kleinhirn bei den Erkrankten unserer Studie in der Literatur gezeigt werden, sodass daraus folgt, dass kein Rückgang der cerebellären Strukturen vorliegt, somit auch keine Einbußen der neuronalen Funktionalität und kein neuronaler Untergang vorliegt.

Wenn diese Theorie weitergedacht wird, bedeutet dies auch, dass ein unveränderter Metabolismus vorliegt und man keine Verschiebung der Metabolite und somit keine Verschiebung des pH-Wertes erwartet. Dazu passt auch der im Kleinhirn weitestgehend konstante pH-Wert.

Dies würde in logischer Konsequenz für den Alterungsprozess bedeuten, dass das Kleinhirn davon weitestgehend unbeeinflusst bleibt. Es zeigt sich keine Atrophie mit zunehmendem Alter, mit Ausnahme derer die ursächlich vaskulär bedingt sind, es zeigt sich demnach keine direkte Verbindung des Gedächtnisrückgangs im Alter und damit auch keine Veränderung im Metabolismus mit der Konsequenz des unveränderten pH-Wertes mit zunehmendem Alter.

Fraglich bleibt jedoch wie der niedrige pH-Wert des Kleinhirns im jungen Alter und im Vergleich zu den anderen Lokalisationen der konstant niedrige pH-Wert beurteilt werden soll.

Eine Studie von Zhan zeigte, dass die Verteilung und Expression von A β -assoziierten Proteinen im cerebellären Kortex im Vergleich zum cerebralen Neokortex variiert. Im Kleinhirn treten in der Mehrheit Amyloid-Plaques vom diffusen Typ auf und bestimmte Proteine, wie HSPG und ICAM-1, konnten in diesen diffusen Plaques des Kleinhirns bei Alzheimer-Patienten nicht nachgewiesen werden. Man vermutete, dass abgesehen von A β -Peptiden, auch A β -assoziierte Proteine notwendig sind, um sowohl die Amyloid-Plaques-Formation, also auch die neurofibrillären Veränderungen zu induzieren. (49)

Aus dieser unterschiedlichen Plaquemorphologie im Kleinhirn und Großhirn stellt sich nun die Frage, in wie weit eine mögliche Beeinflussung der vorhandenen Proteine auf den pH-Wert vorliegt. Bezieht man sich auf die in unserer Studie gemessenen pH-Werte und damit deutlich niedrigere Werte im Kleinhirn im Vergleich zu andere Hirnregionen, so könnte eine mögliche Beeinflussung des pH-Wertes in den sauren Bereich durch diffuse Amyloid-Plaques hervorgerufen werden. Wären diese Plaques unabhängig von Alter und Pathologie, so würde das Auftreten der diffusen Plaques nur eine veränderte Struktur des Kleinhirns im Vergleich zu anderen Hirnregionen repräsentieren.

In umgekehrter Denkweise kann man ebenso annehmen, dass in den diffusen Plaques durch veränderte Proteinzusammensetzung die in anderen Hirnregionen stattfindende Induktion von neurofibrillären Veränderungen ausbleibt und den pH-Wert somit nicht verändert.

5.8 Hypothetisches Gesamtbild

Zusammenfassend ergibt sich, dass der cerebrale pH-Wert gegenläufig mit dem Alter korreliert, es aber nur einen nicht-signifikanten Trend zu niedrigeren pH-Werten im Rahmen demenzieller Erkrankungen gibt. Während supratentorielle Hirnstrukturen durchgehend diesem Trend folgen, weist das Kleinhirn keine entsprechenden Veränderungen auf. Die Erkrankten zeigen in unterschiedlichem Ausmaß kognitive Defizite und eine veränderte oder abnehmende Hirnsubstanz in den betreffenden Regionen.

So ergibt sich ein hypothetisches Gesamtbild nach dem es durch physiologische Altersprozesse bedingt zu einem veränderten Metabolismus in bestimmten Hirnregionen kommt. Ein veränderter Metabolismus führt zu einer eingeschränkten Versorgung der Zellen und somit zu einer eingeschränkten Funktionalität oder sogar dem Untergang von Nervenzellen. Daraus ergibt sich zum einen ein Rückgang der Hirnsubstanz, was sich als leichte Atrophie bemerkbar machen kann, und zum anderen führt der veränderte Metabolismus auch zu einer Verschiebung der Metabolite, die zu einem Absinken des pH-Wertes führen. Grundsätzlich entstehen durch den Untergang von Nervenzellen mehr oder weniger ausgeprägte Funktionseinbußen. Betrifft dies Hirnregionen, die an der Gedächtnisleistung beteiligt sind, so zeigen sich im Rahmen des Alterungsprozesses leichte kognitiven Beeinträchtigungen.

In unserer Studie konnte der pH-Wert-Rückgang am ehesten mit dem physiologischen Alterungseffekt in Verbindung gebracht werden. Ein möglicher Zusammenhang des pH-Wert-Rückgangs mit neurodegenerativen Erkrankungen ist nur im Trend nachweisbar und bleibt somit spekulativ.

Ob nun eine Disposition für demenzielle Erkrankungen vorliegt und das hypothetische Gesamtbild ebenso als Konstrukt für neurodegenerative Erkrankungen gilt oder die Korrelation rein zufällig ist, bleibt offen.

Das Kleinhirn scheint von den hier untersuchten Altersveränderungen und demenziellen Erkrankungen weitestgehend unbeeinflusst zu sein, was sich vielleicht auch damit erklären

ließe, dass in den Krankheitsbildern keine cerebellumtypischen Funktionsausfälle auftreten. Somit würde dies, ebenso wie die sich zum Großhirn unterscheidenden Plaques, auch die unveränderten pH-Werte erklären.

5.9 Limitationen

Eine Limitation der Arbeit ergab sich aus dem Patientenkollektiv.

Zwei Drittel unserer Studienteilnehmer zeigten kognitive Beeinträchtigungen im Rahmen einer demenziellen Symptomatik. Knapp 50% unserer Studienteilnehmer waren darüber hinaus Alzheimer-Patienten. Gerade bei Krankheitsbildern in weiter fortgeschrittenen Stadien zeigen sich die Symptome der Demenz immer ausgeprägter. Im Rahmen des Rückgangs kognitiver Fähigkeiten zeigt sich im Besonderen die Desorientierung in Raum und Zeit.

Zur Durchführung der Spektroskopiemessung in allen Lokalisationen wurden etwa 60 Minuten benötigt. Je länger die Messung dauerte, desto unruhiger wurden die Patienten, was eine schlechtere Qualität des Spektrums nach sich zog. Dies führte bei einigen Patienten zu einem vorzeitigen Abbruch der Messungen.

Daraus ergibt sich für unsere Resultate, dass nicht für alle Patienten die Messung in allen Lokalisationen durchgeführt werden konnte. So liegen fürs Marklager, als erste durchgeführte Messung, Ergebnisse von fast allen Patienten vor, danach nehmen die ausgewerteten Messungen von KH, HC zum TL ab.

In diesem Zusammenhang ist auch zu bedenken, dass die Alzheimer-Patienten an ihre normale Umgebung gewöhnt sind und eine fremde Umgebung oft zu einer weiteren Unsicherheit führt. Nahmen die Patienten an der Studie teil, so begann der Tag früh morgens zunächst nüchtern mit einer Blutentnahme im Krankenhaus, danach, nach einem Frühstück, mit dem Trinken von einem Liter Tee mit Histidin und anschließend folgte die, für die Patienten oft sehr anstrengende, CERAD-Testung, die oft auch den Patienten die eignen Grenzen noch mal deutlich machte. Im Anschluss verbrachten die Patienten weiterhin Zeit in der Klinik mit anstehenden Untersuchungen oder Gesprächen. Um die Mittagszeit erfolgte dann die MR-Spektroskopie, sodass die Patienten erst am Nachmittag wieder nach Hause kamen.

Eine weitere Limitation ergibt sich aus der Methode selbst.

Die Histidin-Spektroskopie erfordert zum einen die orale Histidinaufnahme, was bedeutet einen Liter Histidin-Tee trinken zu müssen und in einigen wenigen Fällen zu Übelkeit führt. Zum anderen stellt sie eine recht neue Methode dar, die die Anfälligkeiten des Spektrums vor Augen führt. Sowohl unruhige Patienten, als auch nicht gut sichtbare Histidin-Peaks erschweren die Auswertungen und machen einige Messungen unbrauchbar.

Es gibt zwar einige Postmortem-Studien, die den pH-Wert im Gehirn gemessen haben, aber die in-vivo-Studien zur pH-Wert-Messung wurden nur durch die genannten Spektroskopie-Messungen durchgeführt. Somit bleibt eine gewisse Maß an Unsicherheit, was die tatsächliche Messung des pH-Wertes angeht und die Frage, ob dieser Wert tatsächlich dem pH-Wert des Gehirn entspricht.

Eine Limitation ergab sich möglicherweise aus den unterschiedlichen MRT-Geräten.

Es wurden Messungen an einem 1,5-Tesla- und einem 3-Tesla-Gerät durchgeführt. In unseren Auswertungen wurden alle Ergebnisse der beiden Geräte verwendet. Bei der Verwendung beider Geräte wurde davon ausgegangen, dass die sich ergebenden Spektren nicht von der Magnetfeldstärke des Gerätes abhängen und sich damit keine Veränderung der Ergebnisse bei der Verwendung von 1,5- oder 3-Tesla-Geräten ergibt. Diese Annahme basiert auf der Tatsache, dass die Position der im Spektrum aufgezeichneten Peaks, die in ppm angegeben wird, bereits einem normierten Signal entspricht. Somit handelt es sich lediglich um eine relative Verschiebung, die unabhängig von der Magnetfeldstärke ist.

In Kapitel 4.1.3 wird die Abhängigkeit von den Geräten aufgeführt. Man kann davon ausgehen, wie im Marklager gezeigt, dass sich keine Beeinflussung durch die Nutzung unterschiedlicher Magnetresonanztomographen ergibt. Ein direkter Vergleich und damit ein sicherer Nachweis dieser Aussage kann im Letzten nicht aufgeführt werden, da die Messungen in der Anzahl der Patienten, ihrem Alter und der Diagnose an den beiden Geräten unterschiedlich waren.

Eine zusätzliche Limitation stellt die Durchführung der CERAD-Tests dar.

Alle CERAD-Testungen wurden von geschultem Personal durchgeführt, jedoch nicht immer von der gleichen Person, sodass sich durchaus innerhalb der Befragung eine leichte Differenz ergeben könnte. Zum anderen hängt das Ergebnis der CERAD-Testung auch vom Gemütszustand des Patienten ab. Gerade bei Patienten mit vaskulärer Demenz oder auch frontotemporaler Demenz werden Fluktuationen in den kognitiven Fähigkeiten beschrieben.

Auch bei anderen Demenzpatienten kommt es je nach Tagesform und Umgebung zu einer Vielzahl von Umweltfaktoren, die das Ergebnis der Testung zum Positiven oder Negativen hin verschieben können.

5.10 Ausblick

Aus dem hypothetischen Gesamtbild unserer Arbeit ergibt sich auch gleichzeitig ein Ausblick in die Zukunft.

Es gilt diese Hypothese zu prüfen, denn aus der Aufstellung einer Hypothese ergibt sich immer auch die grundlegende Frage: Handelt es sich um ein Epiphänomen?

Zentraler Punkt des Gesamtbildes ist der Zusammenhang von Metabolismus und pH-Wert. Dabei stellt sich die Frage, ob es einen belegbaren Zusammenhang der Veränderungen des Metabolismus mit den pH-Wert-Veränderungen gibt und in welchem Ausmaß Metabolismusveränderungen mit dem reinen Alterungsprozess zusammenhängen, oder ob vielmehr ein pathologischer Prozess im Sinne der Neurodegeneration und neurodegenerativen Erkrankungen Ursache oder etwa Folge ist.

Eine weitere Frage ergibt sich aus der Rolle des Kleinhirns. Fraglich ist, ob die abweichenden pH-Werte tatsächlich Ursache der geringen Gedächtnisfunktion und der geringen Atrophie-Entwicklung sind oder ob der Zusammenhang in ganz anderen Bereichen liegt und etwa einen entwicklungsgeschichtlichen Hintergrund hat.

Geht man von dem hypothetischen Gesamtbild unserer Studie aus, so ergeben sich ein interessanter Ausblick und wichtige Ansatzpunkte in der weiteren Forschung.

Aus dem Gedanken des bestehenden pH-Wert-Abfalls bei verschlechterter Kognition, ergibt sich als Ansatz nach Möglichkeiten zu forschen, diese pH-Wert-Veränderungen aufzuhalten und damit in der Konsequenz einen Weg zu finden dem Gedächtnisrückgang entgegenzuwirken.

In der Fortführung des Gedankens resultiert der Ansatz einer Prophylaxe des Gedächtnisrückgangs. Mit dem Ausgleich des pH-Wertes könnte man prophylaktisch zum Erhalt der Kognition beitragen oder zu einer Verzögerung des Einsetzens der kognitiven Beeinträchtigung. Da es sich um pH-Wert-Verschiebungen handelt wäre dies eventuell durch Ernährungsumstellung oder geeigneten Medikamente im Sinne von Radikalfängern möglich.

Hierbei schließt sich in so fern der Kreis, dass freie Radikale und Metabolite auf das Altern und möglicherweise auch auf den kognitiven Abbau der Gedächtnisleistung im Alter Einfluss nehmen.

Aus diesem prophylaktischen Ansatz gehen die Ideen des Therapieansatzes neurodegenerativer Erkrankungen hervor, wo nach Medikamente auf die Zusammensetzung der Metabolite und somit den pH-Wert Einfluss nehmen könnten.

In unserer Studie konnte der Zusammenhang des pH-Wertes mit dem physiologischen Altern gezeigt werden, der Einfluss von neurodegenerativen Erkrankungen auf den pH-Wert bleibt jedoch ungeklärt. Eine Untersuchung an einer größeren Patientenklientel könnte die Frage nach der fehlenden Signifikanz klären.

Geht man davon aus, dass die pH-Wert-Messung durchaus von Bedeutung ist, sollte die Methode der ^1H -, aber auch der Phosphor-Spektroskopie zur pH-Wert-Messung mit weiteren Daten untermauert werden und nach möglichen Ansätzen einer einfacheren und schnelleren Durchführung oder auch Methode geforscht werden. Denn die Durchführung einer ähnlichen Studie mit größerer Fallzahl wäre nach jetzigem Stand mit einem sehr großen apparativen und logistischen Aufwand verbunden.

In dem Gedanken an eine Zukunftsvision gilt es, bei diesen Überlegungen die Genetik im Hinterkopf zu behalten. Gerade bei Demenzen sind die Einflüsse der Gene und bestimmte genetische Mutationen schon zum Teil bekannt. In dieser Überlegung geht es vielmehr darum, dass es auch in der gesunden Referenzgruppe ältere Personen mit schlechtem pH-Wert und guter kognitiver Leistung gibt und sich somit die Frage stellt in wie weit eine Anfälligkeit für den kognitiven Rückgang durch eine genetische Prädisposition und unabhängig von sämtlichen Markern eine Rolle spielt.

6 Literaturverzeichnis

1. Jongebloed, U. 2003. Alterung und Seneszenz des Phloems und des Blattes von *Ricinus communis* L. In *Fakultät für Biologie, Chemie und Geowissenschaften*. Bayreuth: Universität Bayreuth. 1-3.
2. David B. Danner, H.C.S. (1994). Biologie des Alterns (Ontogenese und Evolution). In J.M. Paul B. Baltes, Ursula M- Staudinger. *Alter und Altern: ein interdisziplinärer Studententext zur Gerontologie*. Walter de Gruyter, Berlin. 95-124.
3. Zglinicki, T.v. (2010). Alter und Altern. In F.L. Robert F. Schmidt, Manfred Heckmann. *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg. 877-891.
4. Bickel, H. (2005). Epidemiologie und Gesundheitsökonomie. In C.-W. Wallesch, and H. Förstl. *Demenzen*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
5. Länder, S.Ä.d.B.u.d. (2011). *Bevölkerungs- und Haushaltsentwicklung im Bund und in den Ländern*. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt.
6. (2002). In K. Beyreuther, K.M. Einhäupl, H.Förstl, and A. Kunz. *Demenzen*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
7. Förstl, H., Kurz, A., and Hartmann, T. (2011). Alzheimer-Demenz. In H.Förstl. *Demenzen in Theorie und Praxis*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg. 47-72.
8. Heinik, J. (2010). V.A. Kral and the origins of benign senescent forgetfulness and mild cognitive impairment. *International Psychogeriatrics* 22:395-402.
9. Kral, V.A. (1962). Senescent Forgetfulness: Benign and Malignant. *Le journal de l'association médicale canadienne* 86:257-260.
10. Collatz, K.-G. Altern. In *Spektrum - Der Wissenschaft*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
11. Dorszewska, J. (2013). Cell biology of normal brain: synaptic plasticity- cell death. *Aging Clin Exp Res* 25:25-34.
12. Dara L. Dickstein, D.K., Anne B. Rocher, Jennifer I. Luebke, Susan L. Wearne, Patrick R. Hof. (2007). Changes in the structural complexity of the aged brain. *Aging Cell* 6:275-284.
13. Resnick SM, P.D., Kraut MA, Zonderman AB, Davatzikos C. (2003). Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: a shrinking brain. *J Neurosci* 23:3295-3301.
14. Raz N, R.K., Haacke EM. (2007). Brain aging and its modifiers: insights from in vivo neuromorphometry and susceptibility weighted imaging. *Ann N Y Acad Sci*. 1097:84-93.
15. Stoub TR, B.C., Shah RC, Stebbins GT, Ferrari C, deToledo-Morrell L. (2012). Age-related changes in the mesial temporal lobe: the parahippocampal white matter region. *Neurobiol Aging* 33:1168-1176.
16. Ball, M.J. (1977). Neuronal loss, neurofibrillary tangles and granulovacuolar degeneration in the hippocampus with ageing and dementia. A quantitative study. *Acta Neuropathol.* 37:111-118.
17. Mountjoy CQ, R.M., Evans NJ, Evans HM. (1983). Cortical neuronal counts in normal elderly controls and demented patients. *Neurobiol Aging* 4:1-11.
18. Giannakopoulos P, H.P., Michel JP, Guimon J, Bouras C. (1997). Cerebral cortex pathology in aging and Alzheimer's disease: a quantitative survey of large hospital-based geriatric and psychiatric cohorts. *Brain Research Reviews* 25:217-245.
19. Arendt, T. (2001). Alzheimer's disease as a disorder of mechanisms underlying structural brain self-organization. *Neuroscience* 102:723-765.
20. Cabeza R, G.C., Nyberg L, McIntosh AR, Tulving E, Kapur S, Jennings JM, Houle S, Craik FI. (1997). Age-related differences in neural activity during memory encoding and retrieval: a positron emission tomography study. *J Neurosci* 17:391-400.
21. Grady, C.L. (2000). Functional brain imaging and age-related changes in cognition. *Biol Psychol.* 54:259-281.
22. Cabeza R, M.A., Tulving E, Nyberg L, Grady CL. (1997). Age-related differences in effective neural connectivity during encoding and recall. *Neuroreport* 8:3479-3483.
23. Möller, H.-J. (2009). Organische psychische Störungen. In H.-J. Möller, G. Laux, and A. Deister. *Duale Reihe Psychiatrie und Psychotherapie*. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart. 176-233.
24. Gurwitz, D. (1997). Auguste D and Alzheimer's disease. *Lancet* 350:298.
25. Weltgesundheitsorganisation, H, D., W, M., and MH, S. (2011). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien*. Bern Göttingen Toronto: Huber.
26. Deutsches Institut für Medizinisches Dokumentation und Information, D., editor. 2014. *ICD-10-GM 2014, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme Kapitel V, Psychische und Verhaltensstörungen*. Köln: Deutscher Ärzte Verlag.
27. Schmidtke, K., and Hüll, M. (2005). Alzheimer-Demenz. In C.-W. Wallesch, and H. Förstl. *Demenzen*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 152-175.

28. Wirths, O., and Bayer, T.A. (2009). Die modifizierte Amyloid-Hypothese der Alzheimer-Demenz – intraneuronales Abeta induziert Neurodegeneration. *Neuroforum* 15:76-82.
29. Heun, R., and Kölsch, H. (2005). Neurobiologie und Molekularbiologie der Demenzen. In C.-W. Wallesch, and H. Förstl. *Demenzen*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 16-27.
30. Teich, A.F., and Arancio, O. (2012). Is the Amyloid Hypothesis of Alzheimer's disease therapeutically relevant? *Biochem J* 446:165-177.
31. Anand, R., Kaushal, A., Wani, W.Y., and Gill, K.D. (2012). Road to Alzheimer's disease: the pathomechanism underlying. *Pathobiology* 79:55-71.
32. Fachgesellschaften der Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, P.u.N.D., and (DGN), D.G.f.N. (2010). *S3-Leitlinien Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie, Diagnose- und Behandlungsleitlinien Demenzen*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
33. Masuhr, K.F., and Neumann, M. (2007). *Duale Reihe Neurologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
34. Gutzmann, H., and Mahlberg, R. (2011). Rationelle Therapie. In H.Förstl. *Demenzen in Theorie und Praxis*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg. 299-315.
35. Hampel, H., Graz, C., and Möller, H.-J. (2005). Pharmakotherapie der Demenzen. In C.-W. Wallesch, and H. Förstl. *Demenzen*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 274-291.
36. Imbimbo, B.P. (2008). Therapeutic potential of gamma-secretase inhibitors and modulators. *Curr Top Med Chem* 8:54-61.
37. Imbimbo, B.P., and Giardina, G.A. (2011). gamma-secretase inhibitors and modulators for the treatment of Alzheimer's disease: disappointments and hopes. *Curr Top Med Chem* 11:1555-1570.
38. Soto, C., and Estrada, L. (2005). Amyloid inhibitors and beta-sheet breakers. *Subcell Biochem* 38:351-364.
39. Permanne, B., Adessi, C., Saborio, G.P., Fraga, S., Frossard, M.J., Van Dorpe, J., Dewachter, I., Banks, W.A., Van Leuven, F., and Soto, C. (2002). Reduction of amyloid load and cerebral damage in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease by treatment with a beta-sheet breaker peptide. *FASEB J* 16:860-862.
40. Delrieu, J., Ousset, P.J., Caillaud, C., and Vellas, B. (2012). 'Clinical trials in Alzheimer's disease': immunotherapy approaches. *J Neurochem* 120 Suppl 1:186-193.
41. Orgogozo, J.M., Gilman, S., Dartigues, J.F., Laurent, B., Puel, M., Kirby, L.C., Jouanny, P., Dubois, B., Eisner, L., Flitman, S., et al. (2003). Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization. *Neurology* 61:46-54.
42. Salloway, S., Sperling, R., Gilman, S., Fox, N.C., Blennow, K., Raskind, M., Sabbagh, M., Honig, L.S., Doody, R., van Dyck, C.H., et al. (2009). A phase 2 multiple ascending dose trial of bapineuzumab in mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology* 73:2061-2070.
43. Tamboli, I.Y., Barth, E., Christian, L., Siepmann, M., Kumar, S., Singh, S., Tolksdorf, K., Heneka, M.T., Lutjohann, D., Wunderlich, P., et al. (2010). Statins promote the degradation of extracellular amyloid {beta}-peptide by microglia via stimulation of exosome-associated insulin-degrading enzyme (IDE) secretion. *J Biol Chem* 285:37405-37414.
44. Sjobeck, M., and Englund, E. (2001). Alzheimer's disease and the cerebellum: a morphologic study on neuronal and glial changes. *Dement Geriatr Cogn Disord* 12:211-218.
45. Smekal, U.v., and Mielke, R. (2005). Strukturelle bildgebende Diagnostik. In C.-W. Wallesch, and H. Förstl. *Demenzen*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 117-133.
46. Hentschel, F., and Förstl, H. (2011). Bildgebende Verfahren. In H.Förstl. *Demenzen in Theorie und Praxis*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg. 353-374.
47. Calabrese, P., Lang, C., and Förstl, H. (2011). Gedächtnisfunktionen und Gedächtnisstrukturen. In H.Förstl. *Demenzen in Theorie und Praxis*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg. 11-24.
48. Kiernan, J. (2012). Anatomy of the temporal lobe. *Epilepsy Res Treat*.
49. Zhan, S., Veerhuis, R., Kamphorst, W., and Eikelenboom, P. (1995). Distribution of beta amyloid associated proteins in plaques in Alzheimer's disease and in the non-demented elderly. *Neurodegeneration* 4:291-297.
50. Yoon, C.W., Seo, S.W., Park, J.S., Kwak, K.C., Yoon, U., Suh, M.K., Kim, G.H., Shin, J.S., Kim, C.H., Noh, Y., et al. (2012). Cerebellar Atrophy in Patients with Subcortical-Type Vascular Cognitive Impairment. *Cerebellum*.
51. Kusbeci, O.Y., Bas, O., Gocmen-Mas, N., Karabekir, H.S., Yucel, A., Ertekin, T., and Yazici, A.C. (2009). Evaluation of cerebellar asymmetry in Alzheimer's disease: a stereological study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 28:1-5.
52. Braak, H., Braak, E., Bohl, J., and Lang, W. (1989). Alzheimer's disease: amyloid plaques in the cerebellum. *J Neurol Sci* 93:277-287.
53. Vermathen, P., Capizzano, A.A., and Maudsley, A.A. (2000). Administration and (1)H MRS detection of histidine in human brain: application to in vivo pH measurement. *Magn Reson Med* 43:665-675.

54. Mecheri, G., Marie-Cardine, M., Sappey-Marini, D., Bonmartin, H., Albrand, G., Ferry, G., Coppard-Meyer, N., and Courpron, P. (1997). In vivo hippocampal (31)P NMR metabolites in Alzheimer's disease and ageing. *Eur Psychiatry* 12:140-148.
55. Murashita, J., T, T.K., Shioiri, T., Inubushi, T., and N, N.K. (1999). Age-dependent alteration of metabolic response to photic stimulation in the human brain measured by 31P MR-spectroscopy. *Brain Res* 848:72-76.
56. Longo, R., Ricci, C., Palma, L.D., Vidimari, R., Giorgini, A., Hollander, J.d., and Segebarth, C. (1993). Quantitative 31P MRS of the normal adult human brain. Assessment of interindividual differences and ageing effects. *NMR Biomed* 6:53-57.
57. Forester, B., Berlow, Y., Harper, D., Jensen, J., Lange, N., and Froimowitz, M. (2009). Age-related changes in brain energetics and phospholipid metabolism. *NMR Biomed* 2010 23:242-225.
58. Wemmie, J. (2011). Neurobiology of panic and pH chemosensation in the brain. *Dialogues Clin Neurosci* 13:475-483.
59. Rae, C., Lee, V., Ordidge, R., Alonzo, A., and Loo, C. (2013). Anodal transcranial direct current stimulation increases brain intracellular pH and modulates bioenergetics. *Int J Neuropsychopharmacol* 16:1695-1706.
60. Chesler, M. (2003). Regulation and modulation of pH in the brain. *Physiol Rev* 83:1183-1221.
61. Timofeev, I., Nortje, J., Al-Rawi, P., Hutchinson, P., and Gupta, A. (2013). Extracellular brain pH with or without hypoxia is a marker of profound metabolic derangement and increased mortality after traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 33:422-427.
62. Backens, M. (2010). Grundlagen der MR-Spektroskopie. *Radiologe* 2010 50:767-774.
63. Schick, F. (2004). Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT). *Radiologe* 2005 45:69-88.
64. Gasparovic, C., Barba, I., Born, J., Barton, S., Arus, C., and Mann, P. (1998). A study of imidazole-based nuclear magnetic resonance probes of cellular pH. *Anal Biochem* 261:64-72.
65. Zeeck, A., Grond, S., Papastavrou, I., and Zeeck, S.C. (2010). *Chemie für Mediziner*. München: Urban & Fischer Verlag. 395-405 pp.
66. Bachert, P., and Schröder, L. (2003). Magnetresonanztomographie, Teil 1: Grundlagen. *Radiologe* 2003 43:1113-1128.
67. Reichenbacher, M., and Popp, J. (2007). *Strukturanalytik organischer und anorganischer Verbindungen*. Wiesbaden: B.G. Teubner Verlag.
68. King, G., and Wright, P.E. (1982). A two-dimensional NMR method for assignment of imidazole ring proton resonances of histidine residues in proteins. *Biochem Biophys Res Commun* 106:559-565.
69. Sakurai, E., Watanabe, T., and Yanai, K. (2009). Uptake of L-histidine and histamine biosynthesis at the blood-brain barrier. *Inflamm Res* 58 Suppl 1:34-35.
70. Abou, Y.Z., Adam, H.M., and Stephen, W.R. (1973). Concentration of histamine in different parts of the brain and hypophysis of rabbit: effect of treatment with histidine, certain other amino acids and histamine. *Br J Pharmacol* 48:577-589.
71. Baur, H. (1952). Über den normalen und pathologischen Histidinstoffwechsel des Menschen. *Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin* 119:143-194.
72. Henkin, R.I., Patten, B.M., Re, P.K., and Bronzert, D.A. (1975). A syndrome of acute zinc loss. Cerebellar dysfunction, mental changes, anorexia, and taste and smell dysfunction. *Arch Neurol* 32:745-751.
73. Aebi, C. 2002. Validierung der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP. Basel.
74. Sollberger, M., and Monsch, M.A. 2007. Diagnostic Manual for Dementia. Memory Clinic Basel.
75. clinic, B.m. Memory Clinic. Basel: Memory clinic.
76. Clinic, B.M. Deskriptive statistische Kennwerte der Normpopulation, Normwerte, Berechnungsformeln. Basel memory clinic.
77. Folstein, M., Folstein, S., and McHugh, P. (1975). "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 12:189-198.
78. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, P.u.N.D., and (DGN), D.G.f.N. 2009. S3-Leitlinie "Demenzen" (Langversion).
79. Welsh, K., Buttera, N., and Mohs, R. (1994). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part V. A normative study of the neuropsychological battery. *Neurology* 44:609-614.
80. Ziegler, U., and Doblhammer, G. (2009). Prevalence and incidence of dementia in Germany--a study based on data from the public sick funds in 2002. *Gesundheitswesen* 71:281-290.
81. Fratiglioni, L., Launer, L., Andersen, K., Breteler, M., and Copeland, J. (2000). Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 54:10-15.
82. Andersen, K., Launer, L., Dewey, M., Letenneur, L., and Ott, A. (1999). Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia: The EURODEM Studies. EURODEM Incidence Research Group. *Neurology* 53:1992-1997.

83. Ruitenbergh, A., Ott, A., Swieten, J.v., Hofman, A., and Breteler, M. (2001). Incidence of dementia: does gender make a difference? *Neurobiol Aging* 22:575-580.
84. Krämer, G., and Förstl, H. (2008). Benennung und Einordnung. In *Alzheimer und andere Demenzformen: Antworten auf die häufigsten Fragen*. Georg Thieme Verlag 12-28.
85. Looi, J., and Sachdev, P. (1999). Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. *Neurology* 53:670-678.
86. Hong, Y., Yoon, B., Shim, Y., Han, I., Han, S., and Park, K. (2013). Do Alzheimer's disease (AD) and subcortical ischemic vascular dementia (SIVD) progress differently? *Arch Gerontol Geriatr.*
87. Rango, M., Bonifati, C., and Bresolin, N. (2006). Parkinson's disease and brain mitochondrial dysfunction: a functional phosphorus magnetic resonance spectroscopy study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 26:283-290.
88. Mandal, P., Akolkar, H., and Tripathi, M. (2012). Mapping of hippocampal pH and neurochemicals from in vivo multi-voxel 31P study in healthy normal male/female, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 3:75-86.
89. Salthouse, T. (2009). When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiol Aging.* 30:507-514.
90. Tucker-Drob, E. (2011). Global and domain-specific changes in cognition throughout adulthood. *Dev Psychol.* 47:331-343.
91. Wilson, R., Beckett, L., Bennett, D., Albert, M., and Evans, D. (1999). Change in cognitive function in older persons from a community population: relation to age and Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 56:1274-1279.
92. Ruusuvauro, E., and Kaila, K. (2014). Carbonic Anhydrases and Brain pH in the Control of Neuronal Excitability. *Subcell Biochem.* 75:271-290.
93. Magnotta, V., Heo, H., Dlouhy, B., Dahdaleh, N., Follmer, R., Thedens, D., Welsh, M., and Wemmie, J. (2012). Detecting activity-evoked pH changes in human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 109:8270-8273.
94. Zhang, X., Li, L., Zhang, X., and Xie, W. (2013). Prenatal hypoxia may aggravate the cognitive impairment and Alzheimer's disease neuropathology in APPSwe/PS1A246E transgenic mice. *Neurobiol Aging* 34:663-678.
95. Feidantsis, K., Pörtner, H., Antonopoulou, E., and Michaelidis, B. (2014). Synergistic effects of acute warming and low pH on cellular stress responses of the gilthead seabream *Sparus aurata*. *J Comp Physiol B.*
96. Dueck, M., Paul, M., Wiesner, R., and Boerner, U. (2004). Why does blood have a pH-value of 7.4? The theory of acid-base management. *Anaesthesist* 53:1046-1053.
97. Shi, X., Carlson, P., Kim, T., Sung, Y., and Hellem, T. (2014). Effect of altitude on brain intracellular pH and inorganic phosphate levels. *Psychiatry Res.* 222:149-156.
98. Hota, S., Sharma, V., Hota, K., Das, S., and Dhar, P. (2012). Multi-domain cognitive screening test for neuropsychological assessment for cognitive decline in acclimatized lowlanders staying at high altitude. *Indian J Med Res.* 136:411-420.
99. Vassar, R., Bennett, B., Babu-Khan, S., Kahn, S., and Mendiaz, E. (1999). Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE. *Science* 286:732-741.
100. Welsh, K., Butters, N., Hughes, J., Mohs, R., and Heyman, A. (1991). Detection of abnormal memory decline in mild cases of Alzheimer's disease using CERAD neuropsychological measures. *Arch Neurol.* 48:278-281.
101. Petersen, R., Smith, G., Ivnik, R., Kokmen, E., and Tangalos, E. (1994). Memory function in very early Alzheimer's disease. *Neurology* 44:867-872.
102. Neary, D., Snowden, J., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., and Black, S. (1998). Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 51:1546-1554.
103. Petersen, R., Smith, G., Waring, S., Ivnik, R., Tangalos, E., and Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 56:303-308.
104. Beck, I., Schmid, N., Berres, M., and Monsch, A. (2013). Establishing robust cognitive dimensions for characterization and differentiation of patients with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, frontotemporal dementia and depression. *International Journal of Geriatric Psychiatry.*
105. Ehrensperger, M., Bläsi, S., Hafner, M., Sollberger, M., and Monsch, A. (2012). Neue Diagnosekriterien für die Alzheimer-Krankheit – Bedeutung für die Praxis. *Schweizer Zeitschrift für Psychiatrie und Neurologie* 3:13-17.
106. Richly, P., Abdulhamid, P., and Bustin, J. (2012). Depressive pseudodementia. Differential diagnosis or meeting point? *Vertex* 23:421-427.
107. Paula, J., Miranda, D., Nicolato, R., and Moraes, E. (2013). Verbal learning on depressive pseudodementia: accentuate impairment of free recall, moderate on learning processes, and spared short-term and recognition memory. *Arq Neuropsiquiatr.* 71:596-599.

108. Mueller, E., Moore, M., Kerr, D., Sexton, G., Camicioli, R., Howieson, D., Quinn, J., and Kaye, J. (1998). Brain volume preserved in healthy elderly through the eleventh decade. *Neurology* 51:1555-1562.
109. Scahill, R., Frost, C., Jenkins, R., Whitwell, J., Rossor, M., and Fox, N. (2003). A longitudinal study of brain volume changes in normal aging using serial registered magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 60:989-994.
110. Xanthakos, S., Krishnan, K., Kim, D., and Charles, H. (1996). Magnetic resonance imaging of Alzheimer's disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 20:597-626.
111. Stout, J., Jernigan, T., Archibald, S., and Salmon, D. (1996). Association of dementia severity with cortical gray matter and abnormal white matter volumes in dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol* 53:742-749.
112. Giubilei, F., Bastianello, S., Paolillo, A., Gasperini, C., Tisei, P., Casini, A., Gragnani, A., Bozzao, L., and Fieschi, C. (1997). Quantitative magnetic resonance analysis in vascular dementia. *J Neurol* 244:246-251.
113. Pantel, J., Schröder, J., Essig, M., Jauss, M., Schneider, G., and Eysenbach, K. (1998). In vivo quantification of brain volumes in subcortical vascular dementia and Alzheimer's disease. An MRI-based study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 9:309-316.
114. Yoon, B., Shim, Y., Cheong, H., Hong, Y., Lee, K., and Park, K. (2014). White Matter Hyperintensities in Mild Cognitive Impairment: Clinical Impact of Location and Interaction with Lacunes and Medial Temporal Atrophy. *J Stroke Cerebrovasc Dis*.
115. Agosta, F., Canu, E., Stefanova, E., Sarro, L., Tomić, A., Spica, V., Comi, G., Kostić, V., and Filippi, M. (2013). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease is associated with a distributed pattern of brain white matter damage. *Hum Brain Mapp* .
116. Sławek, J., Roszmann, A., Robowski, P., Dubaniewicz, M., Sitek, E., Honczarenko, K., and Gorzkowska, A. (2013). The impact of MRI white matter hyperintensities on dementia in Parkinson's disease in relation to the homocysteine level and other vascular risk factors. *Neurodegener Dis* 12:1-12.
117. Vu, N., and Aizenstein, H. (2013). Depression in the elderly: brain correlates, neuropsychological findings, and role of vascular lesion load. *Curr Opin Neurol* 26:656-661.
118. Smith, C., Snowden, D., Wang, H., and Markesbery, W. (2000). White matter volumes and periventricular white matter hyperintensities in aging and dementia. *Neurology* 54:838-842.
119. Coffey, C., Wilkinson, W., Parashos, I., Soady, S., Sullivan, R., Patterson, L., and Figiel, G. (1992). Quantitative cerebral anatomy of the aging human brain: a cross-sectional study using magnetic resonance imaging. *Neurology* 42:527-536.
120. Blüml, S., Seymour, K., and Ross, B. (1999). Developmental changes in choline- and ethanolamine-containing compounds measured with proton-decoupled (31)P MRS in in vivo human brain. *Magn Reson Med* 42:643-654.
121. Hirni, D., Kivisaari, S., Monsch, A., and Taylor, K. (2013). Distinct neuroanatomical bases of episodic and semantic memory performance in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 51:930-937.
122. Juottonen, K., Laakso, M., Partanen, K., and Soininen, H. (1999). Comparative MR analysis of the entorhinal cortex and hippocampus in diagnosing Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 20:139-144.
123. Laakso, M., Soininen, H., Partanen, K., Helkala, E., Hartikainen, P., and Vainio, P. (1995). Volumes of hippocampus, amygdala and frontal lobes in the MRI-based diagnosis of early Alzheimer's disease: correlation with memory functions. *Neural Transm Park Dis Dement Sect* 9:73-86.
124. Geula, C. (1998). Abnormalities of neural circuitry in Alzheimer's disease: hippocampus and cortical cholinergic innervation. *Neurology* 51:18-29, 65-67.
125. Horn, R., Ostertun, B., Fric, M., Solymosi, L., Studel, A., and Möller, H. (1996). Atrophy of hippocampus in patients with Alzheimer's disease and other diseases with memory impairment. *Dementia* 7:18-16.
126. Salmon, D. (2012). Neuropsychological features of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease. *Curr Top Behav Neurosci* 10:187-212.
127. Kertesz, A., and Mohs, R. (2007). Cognition. In S. Gauthier. *Clinical Diagnosis and Management of Alzheimer's Disease, Third Edition*. Informa Healthcare, London.
128. Petersen, R., Jack, C.J., Xu, Y., Waring, S., O'Brien, P., Smith, G., Ivnik, R., and Tangalos, E. (2000). Memory and MRI-based hippocampal volumes in aging and AD. *Neurology* 54:581-587.
129. Jack, C.J., Petersen, R., Xu, Y., Waring, S., O'Brien, P., Tangalos, E., Smith, G., Ivnik, R., and Kokmen, E. (1997). Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology* 49:786-794.
130. Mann, D., and South, P. (1993). The topographic distribution of brain atrophy in frontal lobe dementia. *Acta Neuropathol* 85:334-340.
131. Frisoni, G., Beltramello, A., Geroldi, C., Weiss, C., Bianchetti, A., and Trabucchi, M. (1996). Brain atrophy in frontotemporal dementia. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 61:157-165.

132. Laakso, M., Partanen, K., Riekkinen, P., Lehtovirta, M., Helkala, E., and Hallikainen, M. (1996). Hippocampal volumes in Alzheimer's disease, Parkinson's disease with and without dementia, and in vascular dementia: An MRI study. *Neurology* 46:678-681.
133. Mense, S. (2010). ZNS - funktionelle Systeme. In A. Bob, and K. Bob. *Duale Reihe Anatomie*. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart. 1078-1162.
134. Sullivan, E., Marsh, L., Mathalon, D., Lim, K., and Pfefferbaum, A. (1995). Age-related decline in MRI volumes of temporal lobe gray matter but not hippocampus. *Neurobiol Aging* 16:591-606.
135. Convit, A., Leon, M.D., Tarshish, C., Santi, D.D., Tsui, W., Rusinek, H., and George, A. (1997). Specific hippocampal volume reductions in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 18:131-138.
136. Hauser, T., Gerigk, L., Giesel, F., Schuster, L., and Essig, M. (2010). MR- Spektroskopie bei Demenz. *Radiologie* 2010.
137. Miller, B., and Gearhart, R. (1999). Neuroimaging in the diagnosis of frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.*:71-74.
138. Edwards-Lee, T., Miller, B., Benson, D., Cummings, J., Russell, G., Boone, K., and Mena, I. (1997). The temporal variant of frontotemporal dementia. *Brain* 120:1027-1040.
139. Saka, E., Dogan, E., Topcuoglu, M., Senol, U., and Balkan, S. (2007). Linear measures of temporal lobe atrophy on brain magnetic resonance imaging (MRI) but not visual rating of white matter changes can help discrimination of mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's disease (AD). *Arch Gerontol Geriatr.* 44:141-151.
140. Double, K., Halliday, G., McRitchie, D., Reid, W., Heid, M., and Morris, J. (1996). Regional brain atrophy in idiopathic parkinson's disease and diffuse Lewy body disease. *Dementia* 7:304-313.
141. Olesen, P., Gustafson, D., Simoni, M., Pantoni, L., Ostling, S., Guo, X., and Skoog, I. (2010). Temporal lobe atrophy and white matter lesions are related to major depression over 5 years in the elderly. *Neuropsychopharmacology.* 35:2638-2645.
142. Chu, W., Hetherington, H., Kuzniecky, R., Vaughan, J., Twieg, D., Faught, R., and FG Gilliam FG, H.J., Elgavish GA. (1996). Is the intracellular pH different from normal in the epileptic focus of patients with temporal lobe epilepsy? A 31P NMR study. *Neurology* 47:756-760.
143. Buckner, R. (2013). The cerebellum and cognitive function: 25 years of insight from anatomy and neuroimaging. *Neuron.* 80:807-815.
144. Ishii, K., Sasaki, M., Kitagaki, H., Yamaji, S., Sakamoto, S., Matsuda, K., and Mori, E. (1997). Reduction of cerebellar glucose metabolism in advanced Alzheimer's disease. *J Nucl Med.* 38:925-928.
145. Barclay, L., and Brady, P. (1992). Cerebellar atrophy as a CT marker for mixed dementia. *Biol Psychiatry* 31:520-524.
146. Matsui, T., Sakurai, H., Toyama, T., Yoshimura, A., Matsushita, S., and Higuchi, S. (2012). Clinical application of neuroimaging to alcohol-related dementia. *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi* 47:125-134.
147. Schulz, J., Skalej, M., Wedekind, D., Luft, A., Abele, M., Voigt, K., Dichgans, J., and Klockgether, T. (1999). Magnetic resonance imaging-based volumetry differentiates idiopathic Parkinson's syndrome from multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol.* 45:65-74.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersaufbau der Bevölkerung in Deutschland ¹ (5).....	13
Abbildung 2: APP-Prozessierung (30).....	21
Abbildung 3: Schematische Gegenüberstellung der klassischen und modifizierten Amyloid-Hypothese (28)	23
Abbildung 4: Zeitverlauf der Histidinkonzentration nach oraler Histidingabe von 400 mg/kg KG (53).....	35
Abbildung 5: Patientenanzahl nach Diagnose-Gruppen.....	41
Abbildung 6: Patientenanzahl nach Diagnose-Großgruppen	41
Abbildung 7: Positionierung der Volumina im Gehirn zur Messung folgender Bereiche: Marklager (a), Kleinhirn (b), Hippocampus (c), Temporallappen (d). Ansicht in axialer, koronarer und sagittaler Schnittebene	44
Abbildung 8: Größenverhältnisse der Peaks in der MR-Spektroskopie	46
Abbildung 9: Schematische Darstellung des diagnostischen Prozesses (32)	49
Abbildung 10: Z-score (73).....	51
Abbildung 11: Altersverteilung in den Diagnose-Gruppen.....	56
Abbildung 12: Altersverteilung in den Diagnose-Großgruppen	56
Abbildung 13: Rohwerte CERAD-Untertests im Vergleich zu Altersdekaden.....	58
Abbildung 14: Rohwerte CERAD-Untertests im Vergleich zu Altersdekaden und Unterscheidung w / m	59
Abbildung 15: Altersabhängigkeit der CERAD-Rohwerte	60
Abbildung 16: z-Werte CERAD-Untertests im Vergleich zu Altersdekaden	62
Abbildung 17: Altersabhängigkeit der CERAD-Z-Scores	62
Abbildung 18: pH-Werte nach Altersdekaden im Marklager	64
Abbildung 19: pH-Werte nach Altersdekaden im Hippocampus	64
Abbildung 20: pH-Werte nach Altersdekaden im Temporallappen.....	65
Abbildung 21: pH-Werte nach Altersdekaden im Kleinhirn.....	65
Abbildung 22: pH-Werte nach Altersdekaden in allen Lokalisationen.....	66
Abbildung 23: Altersabhängigkeit des pH-Wertes im Marklager.....	69
Abbildung 24: Altersabhängigkeit des pH-Wertes im Hippocampus	69
Abbildung 25: Altersabhängigkeit des pH-Wertes im Temporallappen	70
Abbildung 26: Altersabhängigkeit des pH-Wertes im Kleinhirn	70
Abbildung 27: Altersabhängigkeit des pH-Wertes in allen Regionen	70
Abbildung 28: pH-Werte nach Altersdekaden und w / m im Marklager	72
Abbildung 29: pH-Werte nach Altersdekaden und w / m im Hippocampus	72
Abbildung 30: pH-Werte nach Altersdekaden und w / m im Temporallappen.....	73
Abbildung 31: pH-Werte nach Altersdekaden und w / m im Kleinhirn.....	73
Abbildung 32: pH-Wert nach Altersdekaden und nach MR-Gerät im Marklager	76
Abbildung 33: pH-Wert nach Altersdekaden und nach MR-Gerät im Hippocampus.....	77
Abbildung 34: pH-Wert nach Altersdekaden und nach MR-Gerät im Temporallappen.....	77
Abbildung 35: pH-Wert nach Altersdekaden und nach MR-Gerät im Kleinhirn.....	78
Abbildung 36: CERAD-Rohwerte nach Diagnose-Gruppen	80
Abbildung 37: CERAD-Rohwerte nach Diagnose-Großgruppen	81

Abbildung 38: CERAD-z-Werte nach Diagnose-Gruppen	82
Abbildung 39: CERAD-z-Werte nach Diagnose-Großgruppen	83
Abbildung 40: pH-Wert nach Diagnose-Gruppe im Marklager	84
Abbildung 41: pH-Wert nach Diagnose-Großgruppe im Marklager.....	85
Abbildung 42: pH-Wert nach Diagnose-Gruppe im Hippocampus	85
Abbildung 43: pH-Wert nach Diagnose-Großgruppe im Hippocampus	86
Abbildung 44: pH-Wert nach Diagnose-Gruppe im Temporallappen	86
Abbildung 45: pH-Wert nach Diagnose-Großgruppe im Temporallappen	87
Abbildung 46: pH-Wert nach Diagnose-Gruppe im Kleinhirn	87
Abbildung 47: pH-Wert nach Diagnose-Großgruppe im Kleinhirn	88
Abbildung 48: pH-Wert nach Diagnose-Gruppe in allen Regionen.....	88
Abbildung 49: pH-Wert nach Diagnose-Großgruppe in allen Regionen	89
Abbildung 50: pH-Werte Jung in allen Lokalisationen.....	90
Abbildung 51: pH-Werte AD in allen Lokalisationen	90
Abbildung 52: pH-Wert gegen MMS-Rohwert im Marklager	93
Abbildung 53: pH-Wert gegen MMS-Rohwert im Hippocampus	94
Abbildung 54: pH-Wert gegen MMS-Rohwert im Temporallappen	94
Abbildung 55: pH-Wert gegen MMS-Rohwert im Kleinhirn	94
Abbildung 56: pH-Werte nach rMMS-Gruppen (rMMS \leq 20, rMMS \geq 21) im Marklager.....	96
Abbildung 57: pH-Werte nach rMMS-Gruppen (rMMS \leq 20, rMMS \geq 21) im Hippocampus	97
Abbildung 58: pH-Werte nach rMMS-Gruppen (rMMS \leq 20, rMMS \geq 21) im Temporallappen	97
Abbildung 59: pH-Werte nach rMMS-Gruppen (rMMS \leq 20, rMMS \geq 21) im Kleinhirn	98
Abbildung 60: pH-Werte nach rMMS-Gruppen (rMMS \leq 27, rMMS \geq 28) im Marklager.....	99
Abbildung 61: pH-Werte nach rMMS-Gruppen (rMMS \leq 27, rMMS \geq 28) im Hippocampus	99
Abbildung 62: pH-Werte nach rMMS-Gruppen (rMMS \leq 27, rMMS \geq 28) im Temporallappen	100
Abbildung 63: pH-Werte nach rMMS-Gruppen (rMMS \leq 27, rMMS \geq 28) im Kleinhirn	100
Abbildung 64: pH-Wert gegen MMS-zWert im Marklager.....	101
Abbildung 65: pH-Wert gegen MMS-zWert im Hippocampus	102
Abbildung 66: pH-Wert gegen MMS-zWert im Temporallappen	102
Abbildung 67: pH-Wert gegen MMS-zWert im Kleinhirn	102
Abbildung 68: pH-Wert nach zMMS-Gruppen (zMMS \leq -2.35, zMMS \geq -2.34) im Marklager.....	104
Abbildung 69: pH-Wert nach zMMS-Gruppen (zMMS \leq -2.35, zMMS \geq -2.34) im Hippocampus	104
Abbildung 70: pH-Wert nach zMMS-Gruppen (zMMS \leq -2.35, zMMS \geq -2.34) im Temporallappen	105
Abbildung 71: pH-Wert nach zMMS-Gruppen (zMMS \leq -2.35, zMMS \geq -2.34) im Kleinhirn	106
Abbildung 72: pH-Wert nach zMMS-Gruppen (zMMS \leq -1.04, zMMS \geq -1.03) im Marklager.....	107
Abbildung 73: pH-Wert nach zMMS-Gruppen (zMMS \leq -1.04, zMMS \geq -1.03) im Hippocampus	108
Abbildung 74: pH-Wert nach zMMS-Gruppen (zMMS \leq -1.04, zMMS \geq -1.03) im Temporallappen	108
Abbildung 75: pH-Wert nach zMMS-Gruppen (zMMS \leq -1.04, zMMS \geq -1.03) im Kleinhirn	109
Abbildung 76: pH-Wert und z-Wert WLT im Marklager	110
Abbildung 77: pH-Wert und z-Wert WLT im Hippocampus	110
Abbildung 78: pH-Wert und z-Wert WLT im Temporallappen	111

Abbildung 79: pH-Wert und z-Wert WLT im Kleinhirn	111
Abbildung 80: pH-Wert nach zWLT-Gruppen ($zWLT \leq -2.35$, $zWLT \geq -2.34$) im Marklager	113
Abbildung 81: pH-Wert nach zWLT-Gruppen ($zWLT \leq -2.35$, $zWLT \geq -2.34$) im Hippocampus	114
Abbildung 82: pH-Wert nach zWLT-Gruppen ($zWLT \leq -2.35$, $zWLT \geq -2.34$) im Temporallappen	114
Abbildung 83: pH-Wert nach zWLT-Gruppen ($zWLT \leq -2.35$, $zWLT \geq -2.34$) im Kleinhirn	115
Abbildung 84: pH-Wert nach zWLT-Gruppen ($zWLT \leq -1.04$, $zWLT \geq -1.03$) im Marklager	116
Abbildung 85: pH-Wert nach zWLT-Gruppen ($zWLT \leq -1.04$, $zWLT \geq -1.03$) im Hippocampus	117
Abbildung 86: pH-Wert nach zWLT-Gruppen ($zWLT \leq -1.04$, $zWLT \geq -1.03$) im Temporallappen	117
Abbildung 87: pH-Wert nach zWLT-Gruppen ($zWLT \leq -1.04$, $zWLT \geq -1.03$) im Kleinhirn	118
Abbildung 88: pH-Wert gegen zWA im Marklager	119
Abbildung 89: pH-Wert gegen zWA im Hippocampus	119
Abbildung 90: pH-Wert gegen zWA im Temporallappen	119
Abbildung 91: pH-Wert gegen zWA im Kleinhirn	120
Abbildung 92: pH-Wert nach zWA-Gruppen ($zWA \leq -2.35$, $zWA \geq -2.34$) im Marklager	121
Abbildung 93: pH-Wert nach zWA-Gruppen ($zWA \leq -2.35$, $zWA \geq -2.34$) im Hippocampus	122
Abbildung 94: pH-Wert nach zWA-Gruppen ($zWA \leq -2.35$, $zWA \geq -2.34$) im Temporallappen	122
Abbildung 95: pH-Wert nach zWA-Gruppen ($zWA \leq -2.35$, $zWA \geq -2.34$) im Kleinhirn	123
Abbildung 96: pH-Wert nach zWA-Gruppen ($zWA \leq -1,04$, $zWA \geq -1,03$) im Marklager	124
Abbildung 97: pH-Wert nach zWA-Gruppen ($zWA \leq -1,04$, $zWA \geq -1,03$) im Hippocampus	125
Abbildung 98: pH-Wert nach zWA-Gruppen ($zWA \leq -1,04$, $zWA \geq -1,03$) im Temporallappen	125
Abbildung 99: pH-Wert nach zWA-Gruppen ($zWA \leq -1,04$, $zWA \geq -1,03$) im Kleinhirn	126

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Aufteilung Patientenkollektiv in Gruppen, Alter und Spektroskopiemessung.....	39
Tabelle 2: Z-Score und Perzentilen (74)	51
Tabelle 3: Normtabelle der CERAD-Plus-Testung (76)	52
Tabelle 4: Rohwerte CERAD-Untertests im Vergleich zu Altersdekaden.....	57
Tabelle 5: Rohwerte CERAD-Untertests im Vergleich zu Altersdekaden und Unterscheidung w / m.....	59
Tabelle 6: z-Werte CERAD-Untertests im Vergleich zu Altersdekaden	61
Tabelle 7: pH-Werte nach Altersdekaden und Lokalisation	63
Tabelle 8: Altersvergleich < 30 / > 80 nach Lokalisation	67
Tabelle 9: Signifikanzen im Altersvergleich < 30 / > 80 nach Lokalisation	67
Tabelle 10: pH-Werte und Signifikanzen im Altersvergleich < 40 / > 80 und < 50 / > 70 nach Lokalisationen..	68
Tabelle 11: Signifikanzen im Altersvergleich < 50 / > 70 nach Lokalisationen	68
Tabelle 12: Anzahl auswertbarer Spektroskopiemessungen nach Lokalisation.....	68
Tabelle 13: pH-Werte nach Altersdekaden und Lokalisationen nach m / w	71
Tabelle 14: Signifikanzen im Altersvergleich < 40 / > 80 und < 50 / > 70 nach Lokalisationen und w / m.....	74
Tabelle 15: TTEST Vergleich w / m Alter >80.....	74
Tabelle 16: Anzahl Patienten Alter >80 geschlechtergetrennt	74
Tabelle 17: Anzahl auswertbarer Spektroskopiemessungen nach Lokalisation und MR-Gerät.....	75
Tabelle 18: pH-Werte nach Altersdekaden und Lokalisationen nach MR-Gerät	75
Tabelle 19: CERAD-Rohwerte und Diagnose-Gruppen	79
Tabelle 20: CERAD z-Scores und Diagnose-Gruppen	81
Tabelle 21: pH-Werte der Diagnose-Gruppen in verschiedenen Lokalisationen	84
Tabelle 22: T-Test pH-Wert-Vergleich nach Lokalisationen und Diagnose-Gruppe J / AD	91
Tabelle 23: T-Test: pH-Wert-Vergleich Gruppe J mit Diagnose-Gruppen nach Lokalisationen.....	91
Tabelle 24: T-Test: pH-Wert-Vergleich kognitiv gesund mit kognitiv beeinträchtigt nach Lokalisationen.....	92
Tabelle 25: pH-Werte nach rMMS-Gruppen (rMMS <= 20, rMMS >= 21).....	95
Tabelle 26: pH-Werte nach rMMS-Gruppen (rMMS <= 27, rMMS >= 28).....	98
Tabelle 27: pH-Werte nach zMMS-Gruppen (zMMS <= -2.35, zMMS >= -2.34).....	103
Tabelle 28: pH-Werte nach zMMS-Gruppen (zMMS <= -1.04, zMMS >= -1.03).....	107
Tabelle 29: pH-Werte nach zWLT-Gruppen (zWLT <= -2.35, zWLT >= -2.34).....	113
Tabelle 30: pH-Werte nach zWLT-Gruppen (zWLT <= -1.04, zWLT >= -1.03).....	116
Tabelle 31: pH-Werte nach zWA-Gruppen (zWA <= -2.35, zWA >= -2.34).....	121
Tabelle 32: pH-Werte nach zWA-Gruppen (zWA <= -1.04, zWA >= -1.03).....	124