

Abschlussbericht nach Ende des Förderzeitraumes 01.11.2007 – 31.10.2008

Projekt:

Neuronale Repräsentation und klinische Bedeutung von vertrauten Gesichtern und Orten (*familiarity*) bei Patienten mit Demenz vom Alzheimerstyp (DAT) und leichter kognitiver Einbuße (MCI).

Projektmitarbeiter:

Dr. med. Markus Donix¹

Dr. rer. medic. Dipl.-Psych. Katrin Pöttrich¹

Dipl.-Psych. Luisa Jurjanz¹

Prof. Dr. med. Michael Smolka²

Prof. Dr. med. Vjera Holthoff¹

¹Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus der TU Dresden
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden

²Klinische Psychologie und Psychotherapie
Fakultät für Fakultät Mathematik und Naturwissenschaften
Technische Universität Dresden
Chemnitzer Str. 46, 01187 Dresden

Kontakt:

Prof. Dr. med. habil. Vjera Holthoff

Dr. med. Markus Donix

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Zentrum für Seelische
Gesundheit, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus der TU Dresden
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden

Tel: 0351 / 458 2034

Fax: 0351 / 458 5316

vjera.holthoff@uniklinikum-dresden.de

markus.donix@uniklinikum-dresden.de

2. Forschungsansatz und Fragestellungen

2.1 Hintergrund

Patienten mit einer Demenz vom Alzheimerstyp (DAT) leiden an einer neurodegenerativen Erkrankung, die ihren Ursprung in Bereichen des medialen Temporalcortex nimmt (Braak and Braak 1997). Bei Patienten mit leichter kognitiver Einbuße (amnestischer MCI) konnten im medialen Temporalcortex vergleichbare, d.h. alzheimerstypische Veränderungen nachgewiesen werden (Shaw et al. 2004; Bennett, Schneider et al. 2005). Klinisch zeigt sich bei beiden Erkrankungen eine Funktionsstörung der episodischen Gedächtnisleistung. Bei der DAT kommen Störungen weiterer kognitiver Teilbereiche hinzu. Das Krankheitsbild des amnestischen MCI stellt möglicherweise ein Übergangsstadium zwischen physiologischem Alterungsprozess und früher Demenz vom Alzheimerstyp dar (Petersen, 2004).

Das Erkennen bekannter Objekte oder Gesichter, d.h. das Wahrnehmen von Vertrautheit (familiarity) ist eine Grundvoraussetzung für die Planung des eigenen Verhaltens und Verständnis von Alltagssituationen. Die klinische Bedeutung der Fähigkeit, Vertrautheit wahrzunehmen, ist bei Patienten mit Gedächtnisstörungen bislang nur unzureichend untersucht worden, obwohl es Hinweise gibt, dass die Fähigkeit zum Erleben von Vertrautheit im Vergleich zum *Wiedererinnern* relativ erhalten ist (Westerberg et al., 2006; Sugiura, Shah et al., 2005). Ebenso wird der Gebrauch vertrauter Gegenstände und die Vertrautheit von Orten bereits bei Demenzpatienten genutzt, um zur Alltagsstabilisierung, bspw. dem Erhalt basaler Fähigkeiten beizutragen (Feil 2000; Simard, 1999; Giovanetti et al., 2006).

Die für das Erkennen von vertrauten Gesichtern und Orten nachgewiesenen neuronalen Netzwerke bei gesunden Probanden (Shah, Marshall et al. 2001; Sugiura, Shah et al. 2005) schließen jedoch Strukturen ein, die von der Pathologie der DAT betroffen sind (Braak and Braak, 1997). Obwohl klinisch vermutet, fehlen wissenschaftliche Erkenntnisse zu der Frage, inwieweit Patienten mit DAT oder MCI im Vergleich zu gesunden Personen Gesichter oder Orte erkennen und als vertraut wahrnehmen können und welches neuronale Aktivierungsmuster sie dabei aufweisen. Im Gegensatz hierzu werden bereits Techniken kognitiven Trainings bei Patienten mit bestehenden kognitiven Einbußen eingesetzt, die Vertrautheit im Rahmen der Verfahren zu nutzen versuchen (*dyadic training*, Grandmaison and Simard, 2003; *spaced-retrieval*, Cherry et al., 1999; Cherry and Simmons-D'Gerolamo, 2005).

Die Übertragung dieser Verfahren in den Alltag von Patienten, d.h. deren Durchführung im häuslichen Umfeld und alltagsrelevantes Nutzen der erreichten Effekte gelang bislang nur unzureichend (Camp, 2001). Ebenso erfolgten die bislang durchgeführten Untersuchungen bei Patienten mit bereits fortgeschrittener Demenzerkrankung, die bereits in Tagespflegeeinrichtungen oder betreuten Wohnformen lebten.

Folgende Ziele und Fragestellungen ergeben sich daher für dieses Projekt:

2.2 Fragestellungen und Ziele

2.2.1 Anwendung eines neuen Paradigma für fMRT (wissenschaftliches Ziel)

Es soll ein von der Arbeitsgruppe entwickeltes Aktivierungsparadigma für das funktionelle MRT angewandt werden. Die Aktivierung erfolgt über individuell angefertigte Bildersammlungen von unbekanntem und vertrauten Gesichtern und Orten. Zunächst soll bei gesunden Probanden die neuronale Grundlage für das Erkennen vertrauter Gesichter und Orte im Vergleich zu unbekanntem Gesichtern und Orten dargestellt werden.

2.2.2 Darstellung des neuronalen Netzwerks für vertraute versus unbekannte Gesichter und Orte bei Patienten mit spezifischen Störungen ihrer Gedächtnisverarbeitung (wissenschaftliches Ziel):

fMRT-Untersuchung bei Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ im Frühstadium oder einer leichten kognitiven Einbuße (amnestischer MCI) im Vergleich zu Kontrollgruppen.

2.2.3 Erarbeitung eines ambulant durchführbaren kognitiven Trainingsprogrammes (therapie-relevantes Ziel)

Im Fokus unseres Interesses stehen ambulant und auch von Angehörigen durchführbare Trainings- und Fördermöglichkeiten für Patienten mit einer sehr frühen Form der DAT oder mit amnestischem MCI. Die Entwicklung von auch ambulant durchführbaren Trainingsmethoden ist unter Einbeziehung der im Rahmen der vorliegenden Studie gewonnenen Erkenntnisse geplant und soll im Rahmen einer Promotionsarbeit durchgeführt werden.

3. Aktueller Stand und bisherige Ergebnisse

Beginnend im November 2007 wurde mit der Rekrutierung der Studienteilnehmer begonnen. Die Rekrutierung der gesunden Kontrollprobanden erfolgte über Aushänge im Universitätsklinikum und die Bekanntmachung der Studie im Intranet des Universitätsklinikums. Die Rekrutierung der Patientengruppen erfolgte und erfolgt über die Universitäts-Gedächtnisambulanz. Zum Ausschluss krankhafter Befunde im Vorfeld der fMRT-Studie wurden folgende studienbedingte Untersuchungen durchgeführt: körperliche und neurologische Untersuchung, ausführliche neuropsychologische Leistungsdiagnostik, strukturelles MRT.

Da die bislang verfügbaren Daten zur neuronalen Repräsentation von Vertrautheit im Wesentlichen an gesunden Probanden jüngerer Alters durchgeführt wurden (Shah, Marshall et al. 2001; Sugiura, Shah et al. 2005) entschlossen wir uns, eine zusätzliche Kontrollgruppe aus jungen gesunden Personen in die Studie mit einzubeziehen, um eventuell auftretende altersbedingte Veränderungen der neuronalen Verschaltungen von pathologischen

Veränderungen abgrenzen und die Ergebnisse besser in den Kontext bestehender Daten integrieren zu können.

Ebenfalls entschieden wir, mit der Rekrutierung und Untersuchung der Kontrollgruppen zu beginnen und die Patientengruppen zeitversetzt zu rekrutieren. Da ein Teil des vorliegenden Projektes die Etablierung eines neuen fMRT-Paradigma beinhaltet und hierbei unerwartete technisch-methodische Schwierigkeiten auftreten können, sollte das Paradigma mit Beginn der Untersuchung der kognitiv beeinträchtigten Teilnehmer stabil durchführbar sein, um zusätzliche Irritationen der Patienten zu vermeiden.

Der Studienzeitraum wurde auf 2 Jahre ausgeweitet.

Bevor wir zu den bisherigen Ergebnissen anhand der o.g. Fragen und Ziele Stellung nehmen, ein Überblick über den aktuellen Stand der Rekrutierung und Auswertung der Daten:

- **junge gesunde Kontrollgruppe (n=15, Alter: 25-35 Jahre)**

Rekrutierung:	abgeschlossen
Voruntersuchungen (körperl./neurol.Untersuchung, strukt. MRT):	abgeschlossen
umfangreiche neuropsychologische Untersuchung:	abgeschlossen
fMRT-Untersuchung:	abgeschlossen
Datenauswertung:	abgeschlossen
Publikation:	in Vorbereitung

- **ältere gesunde Kontrollgruppe (n=15, Alter: 50-75 Jahre)**

Rekrutierung:	abgeschlossen
Voruntersuchungen (körperl./neurol.Untersuchung, strukt. MRT):	abgeschlossen
umfangreiche neuropsychologische Untersuchung:	abgeschlossen
fMRT-Untersuchung:	abgeschlossen
Datenauswertung:	abgeschlossen
Publikation:	in Vorbereitung

- **MCI-Patienten (n=15, Alter: 50-75 Jahre, Kriterien nach Petersen et al., 1999)**

Rekrutierung:	abgeschlossen
Voruntersuchungen(körperl./neurol.Untersuchung, strukt. MRT):	abgeschlossen
umfangreiche neuropsychologische Untersuchung:	abgeschlossen
fMRT-Untersuchung:	fast abgeschlossen (14/15)
Datenauswertung:	laufend
Publikation:	folgt

- **DAT-Patienten (n=15, Alter: 50-75 Jahre, ICD-10, MMSE 21-26)**

Rekrutierung:	laufend
Voruntersuchungen(körperl./neurol.Untersuchung, strukt. MRT):	laufend
umfangreiche neuropsychologische Untersuchung:	laufend
fMRT-Untersuchung:	folgt
Datenauswertung:	folgt
Publikation:	folgt

3.1 Anwendung eines neuen Paradigma für fMRT (wissenschaftliches Ziel)

Das in unserer Arbeitsgruppe entwickelte fMRT-Paradigma konnte erfolgreich etabliert werden. Es wurden zunächst Fotografien vertrauter Personen und Orte für jeden Teilnehmer individuell erstellt. Es wurden jeweils 5 Personen (Partner, Kinder, nähere Verwandte, Freunde) aus je 6 verschiedenen Betrachtungswinkeln und 10 Orte (Bilder von persönlichen Gebrauchs- und Einrichtungsgegenständen) in je drei verschiedenen Ansichten mittels einer Digitalkamera mit hoher Auflösung angefertigt. Der Fotosatz unbekannter Orte und Personen wurde aus Aufnahmen von Familienangehörigen und Bekannten der Mitglieder der Arbeitsgruppe zusammengestellt.

Nach anfänglichen technischen Festlegungen und unterschiedlichen Probeaufnahmen (Wahl des Hintergrundes, Standardisierung des Betrachtungswinkels, Helligkeit usw.) erwies sich vor allem der logistische Aufwand als hoch, da die Probanden in ihren Wohnungen in einem Umkreis von ca. 50 km aufgesucht wurden und Ihrerseits die Anwesenheit von 5 vertrauten Personen zu diesem Zeitpunkt sicherstellen mussten. Insbesondere in den Gruppen der älteren Kontrollen und Patienten kam es hier immer wieder zu Absagen der Teilnahme, da diese Rahmenbedingungen nicht erfüllt werden konnten, so dass sich die Rekrutierungszeit gegenüber der projektierten Laufzeit verlängerte..

Die erstellten Fotos wurden mit Hilfe eines Bildbearbeitungsprogrammes hinsichtlich Hintergrund/Helligkeit vereinheitlicht. Zudem mussten alle Dateien in einer einheitlichen Weise umbenannt und in ein anderes Datenformat überführt werden um sie fuer das verwendete Präsentationsprogramm im Scanner verfügbar zu machen. In Probedurchläufen mit Mitgliedern des Teams wurde das Paradigma erfolgreich erprobt. Die im MRT-Scanner liegenden Probanden wurden während der eigentlichen Messungen dann gebeten, die ihnen mittels aufgesetzter Videobrille vorgeführten Bilder intensiv zu betrachten und Vertrautheit über einfachen Tastendruck zu bewerten (vertraut: Drücken einer Taste mit der rechten Hand, unvertraut: Drücken einer Taste mit der linken Hand). Die Wachheit der Teilnehmer wurde über eine zufällig eingestreute Reaktionszeitmessung kontrolliert. Die reine Untersuchungszeit dauerte etwa 30 Minuten. In einer Nachbefragung wurden die Bilder den Teilnehmern nochmals an einem Computerbildschirm präsentiert und deren Vertrautheit bewertet.

Die technische Umsetzung des neuen fMRT-Paradigmas gelang wie geplant und die Durchführung kann auch von Patienten mit leichten kognitiven Einbußen bewältigt werden. Die Einsetzbarkeit wird somit über diese Studie hinaus für andere Fragestellungen/Probandengruppen und anderes visuell zu präsentierendes Material gegeben sein.

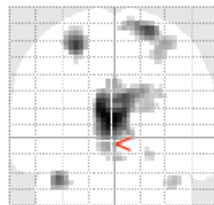
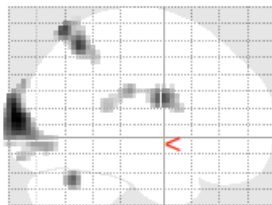
3.2 Darstellung des neuronalen Netzwerks für vertraute versus unbekannte Gesichter und Orte bei Patienten mit spezifischen Störungen ihrer Gedächtnisverarbeitung (wissenschaftliches Ziel):

Aktuell können Daten der Kontrollgruppen präsentiert werden. Altersabhängige Veränderungen der neuronalen Repräsentation vertrauter Gesichter und Orte können erstmals im direkten Vergleich nachgewiesen werden. Eine Publikation befindet sich derzeit in Vorbereitung. Die Ergebnisse werden Einfluss auf die Bewertung der in den nächsten Monaten verfügbaren Patientendaten haben.

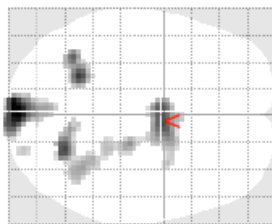
3.2.1 Haupteffekte

Betrachtet man zunächst die Hirnaktivierungen beider bislang untersuchter Probandengruppen in Bezug auf den Effekt jedes untersuchten Faktors unabhängig von den anderen, können drei dieser Haupteffekte angegeben werden (Einfluss des Alters unabhängig von Vertrautheitsgrad oder Stimulusart; Einfluss der Vertrautheit unabhängig von Alter oder Stimulusart; Einfluss der Stimulusart unabhängig von Alter oder Vertrautheit). Die Haupteffekte werden jeweils zweiseitig beschrieben (jung>alt, alt>jung, vertraut>unvertraut, unvertraut>vertraut, Gesichter>Orte, Orte>Gesichter). Hierbei kann überprüft werden, ob für die jeweilige Bedingung (evtl. auch erwartungsgemäße) Hirnaktivierungen gezeigt werden können, d.h. das gewählte Paradigma verwendbar erscheint, um in Folgenden Interaktionen einzelner Faktoren zu beurteilen. In der vorliegenden Untersuchung ist dies der Fall. Beispielhaft einige Haupteffekte:

JUNG > ALT

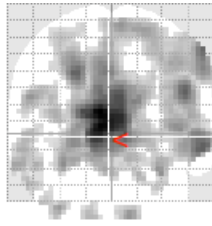
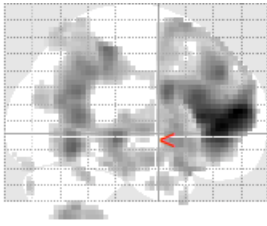


Dargestellt wird die Hirnaktivierung junger im Vergleich zu älteren Probanden unabhängig von Vertrautheit oder Stimulusart. Stärkste Aktivierung findet sich occipital (n.s. für $p < 0,05$ corr.)

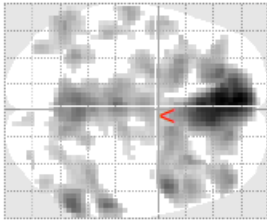


$SPM\{T_{92}\}$

VERTRAUT > UNVERTRAUT

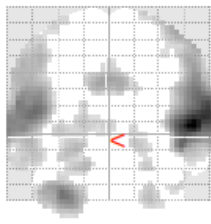
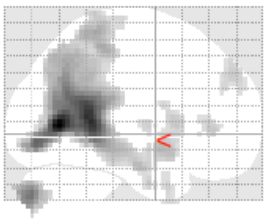


Dargestellt ist, welche Hirnareale bei der Präsentation vertrauter Inhalte unabhängig von Alter oder Art des präsentierten Objektes stärker aktiviert werden. Aktivierungen finden sich frontal (medialer frontaler Gyrus links, $p < 0,001$ corr.) und auch temporal (inf. temp. Gyrus, $p = 0,004$ corr.).

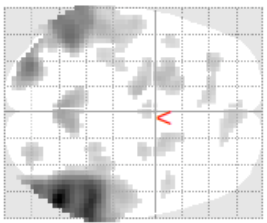


SPM{ T_{92} }

GESICHTER > ORTE



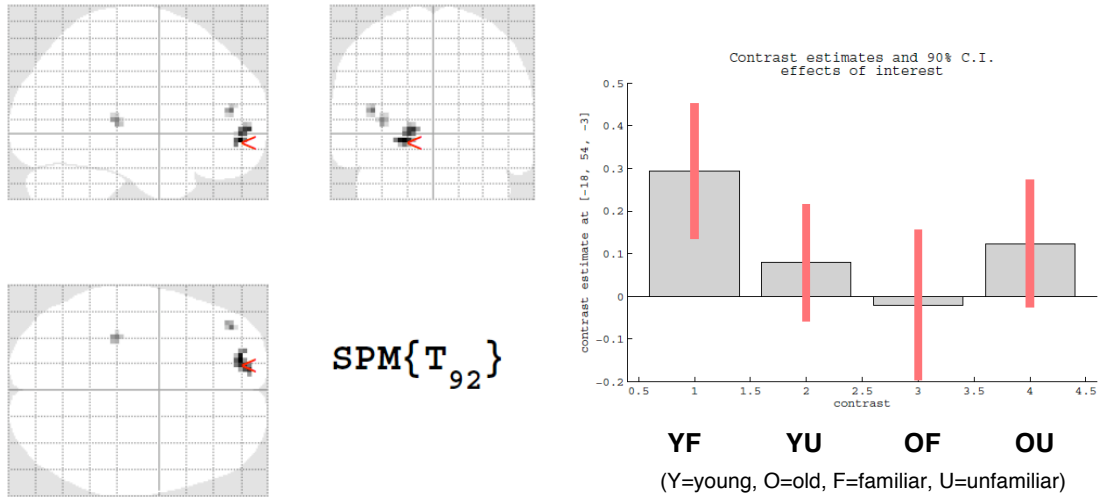
Die Präsentation von Gesichtern im Vergleich zu Orten, unabhängig von Alter der Probanden oder Vertrautheit des Materials führt zur Aktivierung der hier abgebildeten Hirnareale, bspw. mittl. temp. Gyrus li., $p < 0,001$ corr. oder sup. temp. Gyrus re., $p < 0,001$ corr.



SPM{ T_{92} }

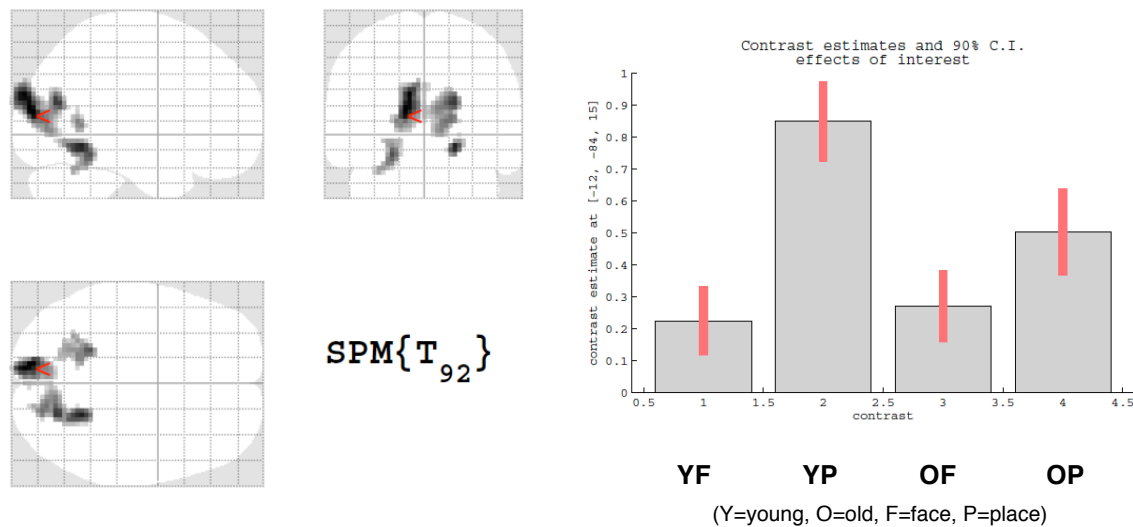
3.2.2 Interaktionen (wechselseitige Beeinflussung von Faktoren)

ALTER - VERTRAUTHEIT



Am Beispiel der Faktoren Alter und Vertrautheit kann gezeigt werden, dass im dargestellten Hirnareal (sup. front. Gyrus links, Brodmann Area 10) eine Interaktion nachgewiesen werden kann. Während die unbekannten Objekte in beiden Altersgruppen ähnlich starke Aktivierungen hervorrufen, aktivieren junge Probanden bei der Präsentation vertrauter Inhalte in diesem Hirnareal stärker als ältere Personen ($p=0,001$ corr., Cluster level)

ALTER - STIMULUSART



Das Beispiel der Faktoren Alter und Stimulus-Art zeigt, dass die Präsentation von Orten im Vergleich zu Gesichtern bei jungen Probanden im Vergleich zu älteren Teilnehmern eine stärkere Aktivierung in den dargestellten Hirnarealen hervorruft (Cuneus links, Brodmann Area 18, $p < 0,001$ corr., Cluster level), während die präsentierten Gesichter keinen solchen Unterschied zwischen beiden Altersgruppen bewirken.

3.3 Erarbeitung eines ambulant durchführbaren kognitiven Trainingsprogrammes (therapierelevantes Ziel)

Dies wird nach Fertigstellung der Auswertung aller Patientendaten geschehen können. Zur Auswahl werden unterschiedliche Stimuli stehen - wie sie in der hier dargestellten Untersuchung gewählt wurden. Das ambulant durchführbare Training für Patienten mit DAT wird im Rahmen einer Promotionsarbeit erarbeitet werden.

Literatur

Bennett, D. A., J. A. Schneider, et al. (2005). "Mild cognitive impairment is related to Alzheimer disease pathology and cerebral infarctions." *Neurology* 64(5): 834-41.

Braak, H. and E. Braak (1997). "Staging of Alzheimer-related cortical destruction." *Int Psychogeriatr* 9 Suppl 1: 257-61; discussion 269-72.

Camp, C. J. (2001). From efficacy to effectiveness to diffusion: Making the transitions in dementia intervention research. *Neuropsychological Rehabilitation*, 11,495–517.

Cherry, K. E., Simmons, S. S., & Camp, C. J. (1999). Spaced-retrieval enhances memory in older adults with probable Alzheimer's disease. *J Clin Geropsychology*, 5, 159–175.

Cherry, K. E. & Simmons-D'Gerolamo, S. S. (2005). Long-term effectiveness of spaced-retrieval memory training for older adults with probable Alzheimer's Disease. *Experimental Aging Research*, 31: 261–289, 2005

Feil, N. (2000). *Validation. Ein Weg zum Verständnis verwirrter alter Menschen*. München, Ernst Reinhard Verlag.

Giovannetti T., N. Sestito N. et al. (2006) The influence of personal familiarity on object naming, knowledge, and use in dementia *Archives of Clinical Neuropsychology* 21 607–614

Grandmaison, E. & Simard, M. (2003). A critical review of memory stimulation programs in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 15, 130–144.

Petersen R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 256(3):183-94

Petersen, R. C., G. E. Smith, et al. (1999). "Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome." *Arch Neurol* 56(3): 303-8.

Shah, N. J., J. C. Marshall, et al. (2001). "The neural correlates of person familiarity. A functional magnetic resonance imaging study with clinical implications." *Brain* 124: 804-815.

Sigura, M., N. J. Shah, et al. (2005). "Cortical representation of personally familiar objects and places: Functional organization of the human posterior cingulate cortex." *Journal of Cognitive Neuroscience* 17(2): 183-198.

Simard J. (1999) Making a positive difference in the lives of nursing home residents with Alzheimer disease: the lifestyle approach. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 13 Suppl 1:S67-72.

Westerberg C.E., K. A. Paller et al. (2006) "When Memory Does Not Fail: Familiarity-Based Recognition in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease" *Neuropsychology* 20 (2), 193–205