

Aus dem Zentrum für Neurologie und Psychiatrie der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

Funktionelle Korrelate der gestörten Gedächtniskonsolidierung bei früher Alzheimer- Erkrankung

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der ärztlichen Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Janina Kraus

promoviert am 05.06.2026

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. Ö. A. Onur
2. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. C. B. Schneider

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Univ.-Prof. Dr. med. Juraj Kukolja
Univ.-Prof. Dr. med. Özgür Onur
Priv.-Doz. Dr. med. Nils Richter

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die Betreuung der Studie erfolgte durch Herrn Univ.-Prof. Dr. med. J. Kukolja und Herrn Priv.-Doz. Dr. med. N. Richter. Die Durchführung der folgenden Experimente inklusive Probandenakquirierung, körperliche Untersuchung, neuropsychologische Testung und Betreuung während der Bildgebung erfolgte durch Frau N. Beckers, Frau I. Allendorf und mir unter Anleitung von Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Richter. Die Visiten fanden in der Klinik und Poliklinik für Neurologie sowie dem Max-Planck-Institut für Stoffwechselforschung statt.

Die Auswertung der Daten erfolgte ebenfalls nach entsprechender Anleitung durch Herrn Univ.-Prof. Dr. J. Kukolja, Herrn Univ.-Prof. Dr. Ö. Onur und Priv.-Doz. Dr. med. Richter durch oben genannte Personen und mir. Daten, welche ich nicht selbst erhoben habe, wurden in der Arbeit entsprechend gekennzeichnet.

Die Betreuung meiner Dissertation wurde 2015 nach dem Ausscheiden von Herrn Univ.-Prof. Dr. J. Kukolja durch Herrn Univ.-Prof. Dr. Ö. Onur übernommen.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 30.12.2025

Unterschrift:

Danksagung

Ich danke Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Juraj Kukolja, der mich als Doktorandin angenommen und als Mitglied der Arbeitsgruppe "Kognitives Altern und Demenz" aufgenommen hat. Ich danke ihm für sein Vertrauen, mich von Beginn an dieser Studie teilhaben zu lassen. Die Möglichkeit, an einem Thema mitzuwirken, das mir eine Herzensangelegenheit war, hat die Entscheidung meiner Facharztwahl maßgeblich beeinflusst – eine Entscheidung, die ich bis heute nicht bereut habe.

Ferner danke ich Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Özgür Onur, der mich nach dem Ausscheiden von Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Juraj Kukolja und nach Übernahme der o.g. Arbeitsgruppe als Doktorandin übernommen hat. Ich danke Dir hierfür sowie für Deine fachliche, aber auch menschliche Unterstützung während der Jahre unserer gemeinsamen Arbeit.

Mein größter Dank gilt Herrn Priv-Doz. Dr. med. Nils Richter, der meine Arbeit vornehmlich betreut hat und als konstruktiver und geduldiger Ansprechpartner über all die Zeit für mich zur Verfügung stand.

Auch möchte ich den Probandinnen und Probanden danken, die sich für diese Studie zur Verfügung gestellt haben. Ich danke ihnen für den zeitlichen und organisatorischen Aufwand, den sie betrieben haben, um einen Beitrag zur medizinischen Forschung zu leisten.

Für meine Großeltern Waltraut und Gerhard

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	9
2. EINLEITUNG	11
2.1. Demenz vom Alzheimer Typ	11
2.2. Mild Cognitive Impairment	12
2.3. Funktionelle Magnetresonanztomografie	13
2.4. Resting-State fMRT	14
2.5. Default Mode Netzwerk	15
2.6. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	17
3. MATERIAL UND METHODEN	18
3.1. Die Teilnehmenden	18
3.1.1. Rekrutierung der Teilnehmenden	18
3.1.2. Beschreibung des Studienkollektivs	19
3.2. Neuropsychologische Testung	19
3.3. Studiendesign und klinische Endpunkte	21
3.3.1. Studienaufbau	21
3.3.2. Beschreibung des Gedächtnisparadigmas	22
3.3.3. Experiment 1	22
3.4. MRT-Messung und Auswertung	25
3.4.1. Technische Daten	25
3.4.2. Verarbeitung der fMRT-Daten	25
3.4.3. Independent Component Analysis	27
3.4.4. Konnektivitätsanalyse Basisaktivität und Konsolidierung	27
3.4.5. Konnektivitätsanalyse Kontroll- und MCI-Gruppe	28
3.4.6. Bezugsetzung der Konnektivitätsanalysen zum Gedächtnisparadigma	29

4. ERGEBNISSE	30
4.1. Betrachtung des Studienkollektivs	30
4.1.1. Auswertung der demografischen Daten	30
4.1.2. Auswertung der neuropsychologischen Testung	30
4.2. Auswertung der funktionellen MRT-Daten – Ergebnisse der Konnektivitätsanalysen	32
4.2.1. Darstellung des untersuchten Netzwerks	32
4.2.2. Unterschiede zwischen Basismessung und Konsolidierung	32
4.2.3. Unterschiede zwischen Kontroll- und MCI-Gruppe	34
4.3. Auswertung des Gedächtnisparadigmas	36
4.4. Zusammenfassung der Ergebnisse	38
5. DISKUSSION	40
5.1. Konnektivitätsverhalten des ventrolateralen präfrontalen Kortex	40
5.1.1. Konnektivitätsverhalten des VLPFC und Gedächtnisleistung	41
5.2. Konnektivitätsverhalten des Precuneus	42
5.2.1. Konnektivitätsverhalten des Precuneus und Gedächtnisleistung	43
5.3. Schlussfolgerungen und Interpretation	44
5.4. Limitationen der Methode	45
5.5. Zusammenfassung	46
6. LITERATURVERZEICHNIS	47
7. ANHANG	58
7.1. Abbildungsverzeichnis	58
7.2. Tabellenverzeichnis	60

Abkürzungsverzeichnis

AD:	Alzheimer-Krankheit
APP:	Amyloid Precursor Protein
BADL:	Basic Activities of Daily Living
BDI:	Beck Depression Inventory
BOLD:	Blood Oxygen Level Dependency
BTA:	Brief Test of Attention
DMN:	Default Mode Network
EHI:	Edinburgh Handedness Inventory
EPI:	Echo Planar Imaging
fMRT:	funktionelle Magnetresonanztomographie
FWE:	Family Wise Error Rate
FPN:	Frontoparietal Control Network
ICA:	Independent Component Analysis
LPS:	Leistungsprüfungssystem
MAC-Q:	Memory Assessment Clinic-Q
MCI:	Mild Cognitive Impairment
MMST:	Mini-Mental Status Examination
(11C)MP4A:	N-(11C)Methylpiperidyl-4-acetat

PET: Positronen-Emissions-Tomographie

ROCF: Rey-Osterrieth Complex Figure Test

SPM: Statistical Parametric Mapping

TMT A+B: Trailmaking Test A und B

VBM: Voxel-based Morphometry

VLMT: Verbal Learning Memory Test

1. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit behandelt einen Teilaspekt der Studie „*Memory, Ageing and the Cholinergic System, a combined fMRI und PET study (MACS)*“. Im Rahmen dieser Studie wurde die Gedächtnisleistung eines kognitiv normalen, älteren ProbandInnenkollektivs und einer Gruppe von MCI-ProbandInnen untersucht. Es handelt sich um eine multimodale Studie, in der u.a. via PET-Bildgebung die Aktivität des cholinergen Systems untersucht wurde. Mittels funktioneller Magnetresonanztomografie wurde zudem zum einen die Konnektivität gedächtnisrelevanter Areale während des Lösen eines Gedächtnisparadigmas untersucht. Zum anderen wurde deren Konnektivität in Ruhe, dem sogenannten Resting-State, jeweils vor und nach Lösen eines Gedächtnisparadigmas gemessen. Ferner wurde untersucht, inwiefern die erhobenen Daten mit den Ergebnissen des Gedächtnisparadigmas korrelieren.

Intention der hiesigen Arbeit ist es, die Funktionalität des Resting-State Netzwerks während der Konsolidierungsphase bei Menschen mit Mild Cognitive Impairment [MCI] und kognitiv Normalen gleichen Alters zu beleuchten, woraus letztlich wiederum Rückschlüsse auf die Integrität des episodischen Gedächtnisses gezogen werden können.

Es zeigte sich, dass während der Konsolidierungs-Ruhemessung nach Einspeicherung der Gedächtnisinhalte eine höhere Konnektivität im Vergleich zur Konnektivität während der Ausgangs-Ruhemessung im Bereich des ventrolateralen präfrontalen Kortex [VLPFC], vorlag – ein Effekt, welcher sich über beide Gruppen signifikant zeigte und dem typischen Aktivierungsmuster innerhalb des Resting-State Netzwerks, dem der VLPFC angehört, entspricht.

Im Bereich des rechten Precuneus zeigte sich wiederum über beide Gruppen eine verminderte Konnektivität während der Konsolidierungs-Ruhemessung, was ebenfalls einem typischen Deaktivierungsmuster entspricht (Kukolja et al., 2009; Raichle et al., 2001).

In der vergleichenden Betrachtung beider Gruppen zeigte sich jedoch im linken VLPFC sowie im rechten Precuneus in der Kontrollgruppe eine im Vergleich zur MCI-Gruppe größere Differenz der Konnektivität während der Konsolidierungs-Ruhemessungen. Dies kann als Hinweis darauf gewertet werden, dass bei den MCI-ProbandInnen Defizite darin vorliegen, gedächtnisrelevante Areale zu aktivieren und irrelevante Areale zu deaktivieren (Wermke et al. 2008). Korrelierend dazu konnte in der Analyse der Leistungen im Gedächtnisparadigma in der MCI-Gruppe im Bereich des linken VLPFC ein Trend zur Korrelation von höherer Konnektivität und besserer Gedächtnisleistung nachgewiesen werden. Dieser war in der Kontrollgruppe nicht darstellbar.

Die Ergebnisse liefern somit Hinweise dafür, dass bereits in der Phase kognitiver Störungen, welche per definitionem noch nicht das Vollbild einer Demenz erfüllen, funktionelle Veränderungen hinsichtlich der Integrität des Resting-State Netzwerks vorliegen, die ein

klinisches Korrelat zur Gedächtnisleistung bilden und somit einen wertvollen Baustein im Bereich der Früherkennung und des allgemeinen ätiopathologischen Verständnisses dementieller Erkrankungen ermöglichen.

2. Einleitung

Im Zuge des demografischen Wandels rückt eine Erkrankung zunehmend in das gesellschaftliche und wissenschaftliche Interesse: Die Demenz. Unter einer dementiellen Erkrankung zu leiden, hat weitreichende Auswirkungen auf den/ die Betroffene(n) selbst, Angehörige, die Gesellschaft und letztlich auch die Wirtschaft. Prävalenz und Inzidenz der Demenz steigen exponentiell mit zunehmendem Alter und verdoppeln sich alle fünf Jahre ab einem Alter von 65 Jahren (Hugo et. al. 2014). Im Jahr 2010 wurde die Zahl der dementiell erkrankten Menschen auf 35.6 Millionen geschätzt. Als Konsequenz einer alternden Gesellschaft sowie steigender Lebenserwartung wird bis 2050 ein Anstieg auf 115.4 Millionen weltweit erwartet (Garre Olmo 2018).

2.1. Demenz vom Alzheimer Typ

Die häufigste Form der Demenz ist hier die Alzheimer-Krankheit [AD]. Diese wurde erstmals im Jahr 1907 von Alois Alzheimer beschrieben (Alzheimer, 1907). Die Genese ist noch nicht gänzlich verstanden. Während die meisten Fälle sporadisch auftreten, gibt es gewisse Genmutationen (Amyloid Precursor Protein [APP], Presenilin 1 und 2), die mit dem Auftreten einer Alzheimer-Krankheit assoziiert sind und familiär gehäuft auftreten (Bateman et al., 2010). Ätiopathologisch liegt der AD entsprechend der sogenannten „Amyloid-Hypothese“ eine veränderte Prozessierung des APP zugrunde, welches dann in Form extrazellulärer Beta-Amyloid-Plaques akkumuliert (Hardy et al., 2002).

Aus der Verarbeitung des APP entstehen insbesondere die Peptidformen $A\beta_{1-40}$ und $A\beta_{1-42}$. $A\beta_{1-40}$ ist quantitativ dominierend, zeigt aber eine geringere Tendenz zur Aggregation. Im Gegensatz dazu weist $A\beta_{1-42}$ eine deutlich erhöhte Neigung zur Plaquebildung auf und wird daher als treibender Faktor der extrazellulären Plaqueablagerung angesehen. Es findet sich deshalb in der Liquor-Diagnostik typischerweise erniedrigt (Mehta et al., 2001). In der klinischen Praxis und Forschung wird daher zunehmend nicht nur der absolute Wert von $A\beta_{1-42}$ gemessen, sondern der Quotient $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$, da dieser eine bessere Korrelation mit Bildgebungsergebnissen (bspw. Amyloid-PET) sowie klinischer Betroffenheit zeigt (Baldeiras et al., 2018; Niemantsverdriet et al., 2017).

Zudem kommt es zur intrazellulären Aggregation von hyperphosphoryliertem Tau-Protein, sogenannten Neurofibrillenbündel. Dies wiederum führt zu Inflammation, Zelltod und letztlich der progressiven Neurodegeneration mit Atrophie und Astroglie. Die intrazelluläre Ablagerung von Beta-Amyloid sowie extrazelluläre Akkumulation von Neurofibrillenbündeln führt zu dem charakteristischen Liquorbefund mit erniedrigtem Beta-Amyloid und erhöhtem phospho-Tau-Protein, welchen man sich diagnostisch zu Nutzen macht. Das Ausbreitungsmuster folgt entsprechend der von Braak geprägten 6 Stadien vom enthorinalen über den limbischen Kortex bis in die neurokortikalen Hirnregionen und korreliert mit dem

fortschreitenden kognitiven Funktionsverlust, wobei die Veränderungen auf neuropathologischer Ebene der klinischen Manifestation vorausgehen (Schneider et al., 2009; Braak et al., 1991).

Seit der europäischen Zulassung von Lecanemab im Jahr 2025 steht erstmals ein krankheitsmodifizierender Therapieansatz für die Behandlung der Alzheimer-Krankheit zur Verfügung, der direkt in die Pathophysiologie der Erkrankung eingreift und damit über eine rein symptomatische Behandlung hinausgeht (Yakushev et al., 2025). Die derzeit verfügbaren monoklonalen Antikörper, insbesondere Lecanemab und Donanemab, binden selektiv an unterschiedliche Aggregationsformen des Amyloid- β -Peptids und fördern dessen Elimination über mikrogliavermittelte Phagozytose, wodurch die zerebrale Amyloidlast reduziert wird. Der therapeutische Einsatz beschränkt sich gegenwärtig auf Patientinnen und Patienten mit biomarkergesicherter früher Alzheimer-Erkrankung (leichte kognitive Beeinträchtigung oder leichte Demenz), da in fortgeschrittenen Stadien bislang kein relevanter klinischer Nutzen nachgewiesen werden konnte. Randomisierte Phase-III-Studien zeigten eine signifikante Reduktion der Amyloid-Plaques sowie eine statistisch signifikante, jedoch klinisch moderate Verlangsamung der kognitiven und funktionellen Krankheitsprogression (van Dyck et al., 2023; Sims et al., 2023; Cummings et al., 2023).

Die Anwendung erfordert aufgrund des Risikos amyloidassoziierter Bildgebungsanomalien (Amyloid-Related Imaging Abnormalities, ARIA), einschließlich vasogener Hirnödeme und zerebraler Mikroblutungen, eine sorgfältige Patientenselektion sowie regelmäßige MRT-Kontrollen (Cogswell et al., 2025; Sperling et al., 2011).

2.2. Mild Cognitive Impairment

Von besonderem Interesse ist in diesem Kontext die sogenannte Leichte Kognitive Störung, engl. Mild Cognitive Impairment [MCI], als potentielle Vorstufe einer beginnenden Demenz. Sie ist definiert als ein Zwischenstadium zwischen einem normalen, altersgemäßen kognitiven Status und einer Demenz. In Abgrenzung zur manifesten Demenz liegt bei MCI trotz kognitiver Einschränkungen keine relevante Beeinträchtigung des Alltags vor (Hugo et al 2014; Peterson 2004). MCI ist im Zuge des Bestrebens nach Früherkennung dementieller Entwicklungen zunehmend in das wissenschaftliche Interesse gerückt. Ziel ist es, Frühsymptome bzw. Risikofaktoren zu detektieren, welche eine verlässliche Antwort darauf geben können, wie hoch die Wahrscheinlichkeit zur Progression in eine manifeste Demenz ist. Hat man diese Faktoren identifiziert, besteht die Möglichkeit, diese für einen frühzeitigen Therapieansatz zu nutzen und so die Ausbildung einer Demenz zu verzögern oder gar zu verhindern (Petersen et. al, 2014). Der Begriff MCI beschreibt jedoch eine sehr heterogene Population von Menschen mit häufig interindividuell unterschiedlichen beeinflussbaren und nicht beeinflussbaren Risikofaktoren, welche eine exakte Vorhersage über den weiteren klinischen Verlauf oft schwierig machen (Yuan et al., 2021). Als allgemeine Risikofaktoren für eine

erhöhte Konversionsrate gelten das Vorhandensein eines oder zweier Kopien der E4-Variante des Apolipoprotein E, positive Biomarker in der Liquorpunktion, Atrophie des Hippokampus, des medialen Temporallappens, des enthorinalen Kortex, Depression, Diabetes, arterielle Hypertonie, weibliches Geschlecht und erhöhtes Alter sowie ein niedriger Wert im Minimal Mental Status Exam [MMST]. Die geschätzte jährliche Konversionsrate von MCI zu einer Demenz liegt bei 10 - 15 % (Petersen et al., 2001). Eine exaktere Prognose für den einzelnen Betroffenen können zusätzliche Untersuchungen wie die Magnetresonanztomografie [MRT], Positronen-Emissions-Tomografie (PET) und Liquoruntersuchung bieten (Zhang et al., 2011). Auch der normale Alterungsprozess ist üblicherweise mit einer Abnahme der Gedächtnisleistung assoziiert (Kukolja et al., 2009b; Naveh-Benjamin et al., 2004).

Um die Entwicklung einer Demenz pathophysiologisch zu verstehen und einen möglichen therapeutischen Ansatz zu finden, hat die Demenzforschung es sich ferner zur Aufgabe gemacht, den Ablauf der Gedächtnisbildung auf neuronaler Ebene zu verstehen. Hierfür haben sich insbesondere die oben genannten Bildgebungsverfahren wie die PET sowie die strukturelle und funktionelle MRT bewährt (Herholz et al., 2005; Kukolja et al., 2009a; Shinotoh et al., 2000). Mit ihnen ist es möglich, die Prozesse während der Gedächtnisbildung auf Stoffwechsel- und neuronaler Ebene abzubilden. So detektierte Unterschiede zwischen jungen Menschen, älteren gesunden Menschen und dementiell Erkrankten liefern wichtige Informationen über die Entstehung einer Demenz und bieten Chancen insbesondere im Bereich der Früherkennung und der Differenzierung zwischen einer normalen, altersbedingten Abnahme der Gedächtnisleistung und einer dementiellen Entwicklung (Haense et al., 2012; Richter et al., 2014).

2.3. Funktionelle Magnetresonanztomografie

Die funktionelle Magnetresonanztomographie [fMRT] ist ein bildgebendes Verfahren, welches sich Veränderungen des zerebralen Blutflusses und der daraus resultierenden Blutoxygenierung als Korrelat neuronaler Aktivierung zu Nutzen macht.

Auf diese Weise ist es möglich, selektiv aktivierte Hirnareale zu betrachten und daraus Rückschlüsse auf funktionelle Abläufe im Gehirn zu ziehen. Hierzu bedient sie sich der unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin. Oxygeniertes Hämoglobin ist paramagnetisch, d.h. es hat wenig Einfluss auf magnetische Felder, während desoxygeniertes Hämoglobin diamagnetisch ist, d.h. es interagiert mit magnetischen Feldern. Dieser Effekt wird als Blood-Oxygenation-Level-Dependent-Effekt [BOLD-Effekt] bezeichnet (Ogawa et al., 1990a; Ogawa et al. 1990b).

Kommt es nun im Rahmen neuronaler Aktivierung zu einem initialen Anstieg der relativen Desoxyhämoglobinkonzentration, steigt reaktiv der zerebrale Blutfluss überproportional an, ein Prozess der als neurovaskuläre Kopplung bezeichnet wird. Die folgende Extraktion des angebotenen Blutsauerstoffs durch die Nervenzellen ist trotz der erhöhten

Stoffwechselleistung im Rahmen neuronaler Aktivität geringer als das Angebot an Sauerstoff. Aus diesem Überangebot folgt eine Zunahme der Signalintensität in T2*-gewichteten Aufnahmen, auch genannt BOLD-Signal (Fox et al., 1986; Frostig et al., 1990). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass wenn die proportionale Menge an Hämoglobin in einem Bildvoxel ansteigt, das T2*-Signal abnimmt und der Voxel dunkler - hypointens zur Darstellung kommt. Nimmt wiederum die Menge von Desoxyhämoglobin ab, steigt das BOLD-Signal, der Voxel wird heller - hyperintens (Fink, 2006; Logothetis et al., 2004).

Hieraus können dann wiederum Rückschlüsse auf die Aktivierung gedächtnisrelevanter Hirnareale gezogen werden, welche sich bereits in Studien zu Nutze gemacht wurden. Hierzu gibt es verschiedene experimentelle Ansatzpunkte bzw. mögliche Studiendesigns (Bandettini et al. 1992; Ogawa et al., 1992).

Auf neuronaler Ebene spricht man bei dieser Methode von der Untersuchung der funktionellen Aktivität und Konnektivität. Letztere ist definiert als eine temporäre Korrelation von eigentlich räumlich getrennten Hirnarealen. Bestehen zwischen verschiedenen distinkten Arealen dieselben Schwankungen des BOLD-Signals, sprich eine Synchronisation, über ein gemeinsames Zeitintervall, kann hieraus eine funktionelle Verbindung abgeleitet werden. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von funktionellen Netzwerken (Friston et al., 1993).

Legen einige den Fokus auf eine Visualisierung der Hirnaktivität z.B. während einer aktiven Tätigkeit, konzentrieren sich andere auf die Darstellung von Netzwerken. Ein besonderes Netzwerk lässt sich während des sogenannten Resting-State untersuchen. Studien haben ergeben, dass das Gehirn nicht nur während der Lösung bspw. einer Aufgabe Aktivität und Konnektivität zeigt, sondern spezifische Areale, sog. Resting-State Netzwerke speziell in Ruhe aktiviert werden. Störungen der Resting-State Netzwerke bspw. durch altersbedingten Abbau oder durch externe Störfaktoren wiederum gehen mit einer schlechteren aufgabenbezogenen Leistung einher (Laird et al., 2011; Smith et al., 2009).

2.4. Resting-State fMRT

Die Resting-State fMRT bezeichnet eine Form der Bildgebung, die in Abwesenheit externer Reize oder spezieller Aufgaben durchgeführt wird. Während aufgabenbezogene fMRT-Studien abhängig von der individuellen aktiven Mitarbeit der Probanden sind, wodurch die Objektivität bspw. bei verständnis- oder motivationsbedingten Beeinflussungen der Aufgabenbearbeitung gemindert sein kann, bietet die Resting-State fMRT diesbezüglich eine bessere Reliabilität (Nashiro et al., 2017). Sie erlaubt eine Aufzeichnung neuronaler Konnektivität im Ruhezustand beruhend auf niederfrequenten BOLD-Schwankungen zwischen einzelnen Hirnarealen (Biswal et al., 1995).

Die Alzheimer-Krankheit geht vornehmlich mit einer Beeinträchtigung des episodischen Gedächtnisses einher (Kirova et al., 2015). Zu Beginn der Gedächtnisbildung steht die Verarbeitung externer sensorischer Informationen, das Enkodieren [engl. Encoding]. Hieran

schließt sich die Phase der Konsolidierung [engl. Consolidation] an, während derer die Informationen in das Langzeitgedächtnis überführt werden. Der Prozess selbst ist bislang nicht vollumfänglich verstanden (Dudai, 2004; Dudai et al., 2015; Goto, 2022). Bisherige fMRT-Studien sprechen dem Hippokampus in Bezug auf das Enkodieren eine bedeutsame Rolle zu. Neu aufgenommene Gedächtnisfunktionen werden hier zunächst im Hippokampus enkodiert und nachfolgend in kortikale und neokortikale Areale zur Langzeitspeicherung überführt, wo sie entsprechend in die bisherigen Erfahrungen und gespeicherten Gedächtnisinhalte eingebettet werden (Wiltgen et al., 2004; Goto, 2022; Risius et al., 2019).

Dieser Prozess findet vornehmlich während des Resting-State statt und involviert spezifische Areale, die z.T. auch während des Enkodierens eine vermehrte Konnektivität aufweisen, hinweislich für die enge Beziehung zwischen Enkodieren und Konsolidierung (Kukolja et al., 2016).

Resting-State fMRT und Konnektivitätsanalysen funktioneller Netzwerke haben insbesondere im Hinblick auf die Frühentdeckung klinisch inapparenter Veränderungen kortikaler Netzwerke bei hirnorganischen Krankheiten der Alzheimer-Krankheit einen besonderen Stellenwert bekommen (Sheline et al 2013).

Unterschiede in der Konnektivität zwischen verschiedenen Hirnarealen korrelieren mit zahlreichen klinischen Symptomen wie wir sie bei der Alzheimer-Krankheit finden. Hierzu zählen Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen, aber auch das Arbeits- und das episodische Gedächtnis (Wang et al 2007).

Sowohl PET (Binder et al., 1999, Shulman et al., 1997) als auch fMRT (Biswal et al., 1995; McKiernan et al., 2003) haben nahezu identische, reproduzierbare Areale entdeckt, die erhöhte Aktivität in Ruhe (d.h. Abwesenheit einer Aufgabe) aufweisen.

2.5. Default Mode Netzwerk

In diesem Kontext wird dem sogenannten Default Mode Netzwerk [DMN] ein besonderer Stellenwert zugeschrieben. Es beinhaltet den ventralen und dorsalen medialen präfrontalen Kortex, den inferioren Parietallappen, das posteriore Cingulum, den Precuneus, den Hippokampus sowie den retrosplenialen Kortex (Buckner et al., 2008; Raichle et al., 2001; Raichle 2015). Die Integrität des DMN korreliert mit der Funktion des episodischen Gedächtnisses (Buckner et al., 2008; Lustig et al., 2003; Greicius et al., 2001).

Dieses ist besonders früh und stark bei der häufigsten Form der Demenz, der Alzheimer-Krankheit, betroffen (Desgranges et al., 1996). Doch auch bei MCI finden sich bereits Veränderungen des DMN sowohl auf funktionell-neuronaler als auch auf Stoffwechselebene. Es finden sich hier im Vergleich zu gesunden, älteren Menschen Areale mit erhöhter aber auch verminderter Konnektivität.

So zeigen Menschen mit MCI beispielsweise im Hippokampus eine verminderte Konnektivität im Resting-State, was klinisch mit einer Affektion der Gedächtnisleistung einhergeht (Wang et

al., 2013). Verminderte Konnektivität findet sich u.a. auch im Precuneus, im posterioren Cingulum, dem retrosplenialen Kortex sowie Teilen des medialen Temporallappens (Jin et al., 2012). Verstärkte Konnektivität wurde wiederum im Bereich des präfrontalen Kortex sowie des mittleren Cingulums und inferioren Parietallappen gefunden (Jin et al., 2012; Zhu et al., 2013; Supekar et al., 2008).

Der ventrolaterale präfrontale Kortex (VLPFC), auf den im Folgenden noch eingegangen wird, ist nicht Teil des DMN, sondern gehört funktionell dem Frontoparietal Control Network (FPN) an. Dieses Netzwerk umfasst präfrontale und parietale Regionen, die für kognitive Kontrolle, Inhibition und Aufmerksamkeitslenkung verantwortlich sind (Cole et al., 2013).

Der ventrolaterale präfrontale Cortex (VLPFC) ist bei der Konsolidierung aktiv, indem er neue Informationen strategisch organisiert und in bestehende Wissensstrukturen integriert. Der VLPFC weist im Resting-State ein charakteristisches Konnektivitätsmuster auf.

So zeigt sich derweil eine vermehrte Konnektivität mit anderen Arealen des FPN wie bspw. dem dorsolateralen präfrontalen Kortex oder dem inferioren parietalen Kortex (Zhang et al., 2022). Im Resting-State zeigt der ventrolaterale präfrontale Cortex (VLPFC) typischerweise eine antikorrelierte Konnektivität zum Default Mode Network (DMN). Eine erhöhte Aktivität im VLPFC, einem Kernbereich des kognitiven Kontrollnetzwerks, geht dabei mit einer Abnahme der DMN-Aktivität einher. Während der VLPFC kontrollierte, zielgerichtete Verarbeitung unterstützt, ist das DMN bei internen Gedächtnisprozessen wie spontaner Erinnerungsaktivierung, Integration neuer Informationen und mentaler Wiederholung aktiv, die für die Konsolidierung von Erinnerungen eine zentrale Rolle spielen (Hu et al., 2015; Xu et al., 2025)

Studien zeigen zudem, dass die Stärke dieser funktionellen Antikorrelation zwischen VLPFC/FPN und DMN mit kognitiven Fähigkeiten zusammenhängt. Eine erhöhte FPN-DMN-Entkopplung im Resting-State wird etwa mit besserer kognitiver Kontrolle und geringerer Ablenkbarkeit assoziiert (Christoff et al., 2009; Li et al., 2017).

Alterationen der Konnektivität können sichtbaren Veränderungen der Hirnarchitektur i.S. einer Atrophie vorausgehen. Es wird vermutet, dass die vermehrte Konnektivität einen Kompensationsmechanismus des Gehirns darstellt, um Defizite durch neuronalen Untergang, Amyloidablagerung und Hypometabolismus auszugleichen (Pihlajamäki et al., 2009). Eine andere Hypothese besagt, dass es sich hierbei aufgrund der negativen Korrelation zur Gedächtnisfunktion um eine mögliche unzureichende Fähigkeit zur Deaktivierung dieser Areale handelt (Antisevic et al., 2010).

Auf struktureller Ebene zeigen sich bei MCI in oben genannten Bereichen atrophische Veränderungen, wobei die funktionellen Alterationen den bildmorphologisch darstellbaren Atrophien vorausgehen, woraus sich ein gewisses Früherkennungs- bzw. Forschungspotential ergibt (Wang et al., 2013).

Auch auf Stoffwechselebene finden sich bei MCI Veränderungen. So kann in FDG-PET-Untersuchungen ein Hypometabolismus festgestellt werden. Die Modulationsfähigkeit der Gedächtnisleistung durch die Gabe eines Acetylcholinesterasehemmers untermauert die Hypothese eines cholinergen Mangels bei MCI/ Alzheimer-Krankheit und stellt einen symptomatischen, therapeutischen Ansatz dar (Kukolja et al., 2009a; Richter et al., 2017).

2.6. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Ziel der Studie ist es, durch einen multimodalen Ansatz ein besseres Verständnis der Gedächtnisfunktion zu erlangen. Nur durch ein fundiertes Verständnis der hieran beteiligten Prozesse und Einflussfaktoren ist es möglich, Veränderungen auf diagnostischer Ebene mit dem klinisch beobachteten Bild in Verbindung zu setzen. Insbesondere im Bereich der Früherkennung dementieller Erkrankungen ist hier die Abgrenzung von normalen altersentsprechenden Veränderungen zu MCI-assozierten Pathologien von Bedeutung.

Ziel dieser Arbeit ist es im Konkreten, mittels dieses multimodalen Ansatzes (funktionelle MRT und Gedächtnisparadigma) darzustellen, inwiefern es eine Korrelation zwischen diesen Veränderungen der Konnektivität und der objektivierbaren Testleistung gibt. Da sich diese Arbeit auf das erste Teilexperiment bezieht, welches sich auf das Zeitintervall ohne aktive Testaufgabe konzentriert, liegt der Fokus auf der Betrachtung des Resting-State.

Der Arbeit liegt die Hypothese zu Grunde, dass Alterationen in der Konnektivität gedächtnisassoziierter Areale während des Resting-State auf Störungen des typischen Aktivierungs- und Deaktivierungsverhalten während der Konsolidierung zurückzuführen sind. Hierzu werden ausgewählte Areale jeweils vor und während der Resting-State Phase untersucht. Diese Areale werden nachfolgend über die beiden Gruppen hinweg hinsichtlich ihres (De-)Aktivierungsverhaltens untersucht. Um diese Hypothese in klinischen Bezug zu setzen, werden die Ergebnisse der funktionellen MRT anschließend mit den Ergebnissen des Gedächtnisparadigmas korreliert.

Es wird die Hypothese aufgestellt, dass bei Menschen mit MCI gedächtnisassozierte Areale, die anhand von Vorstudien eigentlich während der Konsolidierung eine verminderte Konnektivität aufweisen sollten, als Korrelat der Konsolidierungsstörung eine vermehrte Konnektivität aufweisen, was als Störung der Fähigkeit, diese Areale entsprechend zu unterdrücken, verstanden werden kann. Umgekehrt wird erwartet, dass bei Menschen mit MCI die physiologische Steigerung der Konnektivität anderer Hirnareale geringer ausfällt.

Eine verminderte Konnektivität sollte demnach eine negative Korrelation zu der Leistung im Gedächtnisparadigma aufweisen. Eine verminderte Konnektivität gedächtnisassoziierter Areale bei Menschen mit MCI, die wiederum während der Konsolidierung eine vermehrte Konnektivität aufweisen sollten, können hingegen als Ausdruck einer verminderten Fähigkeit, diese Areale entsprechend zu rekrutieren, verstanden werden.

3. Material und Methoden

3.1. Die Teilnehmenden

3.1.1. Rekrutierung der Teilnehmenden

Die Rekrutierung der Teilnehmenden erfolgte über die Arbeitsgruppe Kognitives Altern und Demenz. Das Kollektiv umfasste gesunde ältere Teilnehmende zwischen 53-72 Jahren, das Kollektiv der Teilnehmenden mit MCI eine Altersspanne von 54-78 Jahren. Die gesunden Teilnehmenden wurden über Aushänge in der Uniklinik Köln und in der Umgebung auf die Studie aufmerksam gemacht. Die Teilnehmenden mit MCI wurden hauptsächlich über die Gedächtnissprechstunde der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Uniklinik Köln rekrutiert. Die ausführliche Aufklärung durch einen wissenschaftlichen Mitarbeiter über den Inhalt und mögliche Risiken in Zusammenhang mit dieser Studie sowie die Freiwilligkeit zur Teilnahme wurde durch eine schriftliche Einwilligung dokumentiert.

Generelle Einschlusskriterien waren ein unauffälliger neurologischer und körperlicher Befund. Dieser umfasste eine klinische Untersuchung inklusive Auskultation von Lunge und Herz, Palpation des Abdomens und ein unauffälliges Ruhe-EKG. Die Blutdruckwerte sollten systolisch zwischen 100 – 160 mmHg, diastolisch zwischen 50 – 100 mmHg sowie die Herzfrequenz zwischen 50 – 100/ min liegen.

Die folgenden Ausschlusskriterien galten für beide Gruppen gleichermaßen.

Es durften keine instabilen Erkrankungen des Herzens oder der Blutgefäße, der Atmungsorgane, der Leber und des Magen-Darm-Traktes sowie der Niere und deren ableitenden Harnwege vorliegen. Ferner durften keine onkologischen Erkrankungen vorliegen. Ebenfalls zum Ausschluss führten psychiatrische sowie neurologische Grunderkrankungen mit Ausnahme leichter kognitiver Einschränkungen in der MCI-Teilnehmendengruppe.

Ebenfalls durfte kein Abhängigkeits- oder Arbeitsverhältnis zum Sponsor oder Prüfer bestehen oder an weiteren Studien zeitgleich teilgenommen werden, die mit der o.g. interferieren könnten. Für den Einschluss musste MRT- und PET-Kompatibilität der Teilnehmenden gesichert sein und keine Kontraindikationen für die Vergabe eines Acetylcholinesterasehemmers vorliegen.

Alle Teilnehmenden erhielten eine ausführliche neuropsychologische Testung, auf die sich die Zuordnung in die jeweilige Gruppe stützte. Neben den neuropsychologischen Tests wurden zur Differenzierung zudem die Alltagskompetenz via Fremdanamnese (Angehörige) sowie das Verhalten der Teilnehmenden während der einzelnen Visiten mit einbezogen.

3.1.2. Beschreibung des Studienkollektivs

Insgesamt wurden 22 kognitiv normale Teilnehmende als Kontrollgruppe und 20 Teilnehmende mit MCI in die Studie eingeschlossen. In die nachfolgenden Analysen konnten 19 gesunde (männlich: 11, weiblich: 7, Altersspanne: 53 - 77) und 18 Teilnehmende mit MCI (männlich: 10, weiblich: 9, Altersspanne: 54 - 78) einbezogen werden (siehe Tabelle 1). Drei Teilnehmende verließen die Studie vorzeitig oder hatten inakzeptable Bewegungsartefakte im fMRT. Bei allen Teilnehmenden mit MCI war ferner im Rahmen der klinischen Diagnostik mittels Lumbalpunktion eine alzheimertypische Biomarkerpathologie nachgewiesen worden. Der Nachweis dieser Liquorpathologie war Grundlage für den Einschluss in den MCI-Studienarm, die Lumbalpunktion selbst erfolgte jedoch unabhängig von der Studie. Diese wurde definiert als ein erhöhtes Tau-Protein ($> 375\text{pg/ml}$), ein erniedrigtes Beta-Amyloid ($1-42$) ($< 550\text{pg/ml}$) sowie ein erhöhter Tau-Protein/ Beta-Amyloid-Quotient von $> 0,52$ (Richter et al., 2017).

Variable	Kontrollen	MCI
N	18	19
Geschlecht (m/w)	11/7	10/9
Alter (Mittelwert $\pm$ SD (Jahre))	65 $\pm$ 6.67	68 $\pm$ 6.47
Altersspanne	53-77	54-78
Ausbildung (Mittelwert $\pm$ SD (Jahre))	14,75 $\pm$ 3.1	12,41 $\pm$ 2.65
Ausbildungsspanne	11 - 20	8 - 18

Tabelle 1: Übersicht über Geschlechterverteilung, Alter und Ausbildung über beide Gruppen

3.2. Neuropsychologische Testung

Alle Teilnehmenden unterliefen zur Gewährleistung der Interobjektivität eine identische Testbatterie bestehend aus folgenden Tests:

Der Mini-Mental Status Examination (MMSE) ist ein in der Demenzdiagnostik häufig verwendeter Test, um Einschränkungen der kognitiven Leistungsfähigkeit zu detektieren (Folstein et al., 1975). Der Memory Assessment Clinic-Q (Mac-Q) erhebt mit Hilfe von Selbstauskunft eine subjektive Einschätzung der Gedächtnisleistung bzw. deren Abnahme und setzt diese in Bezug zur Schulzeit der Probanden (Crook et al., 1992). Mit dem Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCF) wurde die räumliche Konstruktionsfähigkeit und das visuelle Gedächtnis zu geprüft (Berry et al., 1991). Beim Trailmaking Test A und B (TMT A + B) wurden die visuomotorische Koordination und Konzentrationsfähigkeit geprüft. Beim TMT A ist es das Ziel, die Zahlen zwischen 1 und 25 mit Hilfe eines Bleistiftes in möglichst kurzer

Zeit, beim TMT B sind die Zahlen mit Buchstaben in aufsteigender Reihenfolge zu verbinden (1 mit A, A mit 2, 2 mit B). Die Leistung korrelierte hierbei negativ mit der benötigten Zeit (Tombaugh, 2004; Bowie and Harvey, 2006). Da mehrere Teilnehmende Schwierigkeiten hatten, den TMT B korrekt umzusetzen, wurde dieser in die späteren Analysen nicht mit einbezogen. Beim Leistungsprüfungssystem für 50 - 90 Jährige (LPS) handelt es sich um einen Intelligenztest. Die verwendete Unterform LPS4 zielt hierbei besonders auf das schlussfolgernde Denken ab. Dabei muss der Proband Regelmäßigkeiten bzw. Unregelmäßigkeiten in der Abfolge von Buchstaben und Zahlen erkennen (Horn, 1983). Der Verbal Learning Memory Test von Helmstaedter, Lendt & Lux (VLMT) dient der Erfassung des verbal deklarativen Gedächtnisses (Helmstädter et al., 2001). Hierbei war für die Studie insbesondere der verzögerte Abruf nach 20-30 Minuten, aufgeführt unter VLMT7 (verzögerter Abruf), von Interesse. Der Basic Activities of Daily Living (BADL) erfragt eine Selbst- bzw. falls möglich Fremdeinschätzung der Alltagsfähigkeiten des Teilnehmenden (Hindmarch et al., 1998). Das Beck Depression Inventory (BDI) dient der Erfassung etwaiger depressiver Symptomatik durch Selbstauskunft. Hierbei soll eine konkurrierende Depression als Ursache der kognitiv-mnestischen Einbußen ausgeschlossen werden (Schmitt et al., 2006). Der Brief Test of Attention (BTA) lieferte einen objektiven Hinweis auf die auditive Aufmerksamkeit (Schretlen et al., 1996). Das Edinburgh Handedness Inventory (EHI) wurde verwendet, um ein einheitlich rechtshändiges Studienkollektiv zu gewährleisten (Oldfield, 1971).

Für die Auswertung der Daten wurden folgende Normwerte (Stand 02/2013) zugrunde gelegt:

Test	Alter	Normal	MCI	pathologisch
VLMT verzögerter Abruf, DG7 (Helmstädter et. al, 2001)		>7	< 7	
MMSE (Folstein et. al, 1975)		27-30	24-27	< 24
BDI-V (Schmitt et al., 2006)		0-35	0-35	< 35
BTA (Schretlen et al., 1996)	50-59 J	> 12	> 12	< 12
	60-69 J	> 11	> 11	< 11
	70-80 J	> 10	> 10	< 10

Rey-Osterrieth (Fastenau et. al, 1996)	50-59 J	> 10	> 10	< 10
	60-69 J	> 9	> 9	< 9
	70-80 J	> 8	> 8	< 8
TMT A: nach CERAD+ (Tombaugh 2004)	w < 70 J	< 64 s		> 64 s
	w > 70 J	< 71 s		> 71 s
	m < 70 J	< 65 s		> 65 s
	m > 70 J	< 74 s		> 74 s
LPS-4 (>50 Jahre) (Horn, 1993)		> 12	> 12	< 12
B-ADL (Hinmarch et. al, 1998)		< 5	< 5	> 5

Tabelle 2: Normwerte der neuropsychologischen Tests

3.3. Studiendesign und klinische Endpunkte

Die vorliegende Arbeit betrachtet einen Teilaspekt der klinischen Studie „Memoy, Ageing and the Cholinergic System, a combined fMRI and PET study“ (EudraCT-Nr. 2008-008896-32). Die zugehörigen Versuche fanden im Zeitraum von Mai 2012 bis März 2014 statt und wurden in der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Uniklinik Köln und dem Max-Planck-Institut für Stoffwechselforschung durchgeführt. Sie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Uniklinik Köln (Aktenzeichen Nr. 09-035), dem Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) genehmigt.

3.3.1. Studienaufbau

Die Studie bestand aus zwei Experimenten. Diese Arbeit bezieht sich lediglich auf das erste Experiment, weshalb auf Experiment 2 an dieser Stelle nicht weiter eingegangen wird.

Das erste Experiment ist in 3 Visiten gegliedert. Während Visite 1 wurden die Teilnehmenden aufgeklärt, Ein- und Ausschlusskriterien überprüft und eine neuropsychologische Testung durchgeführt. Visite 2 beinhaltete eine PET-Messung in der mit dem Tracer N-[C-11]-Methylpiperidin-4-yl-acetat [MPA4-] die Aktivität der Acetylcholinesterase gemessen wurde. In Visite 3 wurde eine fMRT-Messung durchgeführt, während derer die Aktivität gedächtnisrelevanter Hirnareale während des Lösen einer Gedächtnisaufgabe und in Ruhe gemessen wurde. Die Visite 3 schloss mit einem anatomischen Scan ab.

3.3.2. Beschreibung des Gedächtnisparadigmas

Für die Gedächtnisaufgabe, welche die Teilnehmenden lösten, wurden insgesamt 120 Bilder von Gegenständen, Tieren und Pflanzen mit der Präsentationssoftware *Presentation* (Neurobehavioral Systems Inc., San Francisco, CA, USA) auf einem LCD-Bildschirm präsentiert.

Diesen sahen die liegend positionierten Teilnehmenden über eine Spiegelvorrichtung. Die Aufgabe gliederte sich in drei Abschnitte, die Enkodierung [engl. Encoding], gefolgt von der Konsolidierung [engl. Consolidation] und der Wiedererkennung [engl. Retrieval]. Dazwischen lagen jeweils sieben Minuten. Vor jeder der MRT-Visiten wurde die Aufgabe außerhalb und innerhalb des Scanners mit den Teilnehmenden geübt. Hierzu wurde jeweils eine Kurzversion des Paradigmas mit anderen Bildern (insgesamt 20 Bilder) präsentiert, um sicherzustellen, dass das Aufgabenverständnis gegeben ist.

3.3.3. Experiment 1

Das erste Experiment bestand aus 3 Visiten.

Visite 1 umfasste das Aufklärungsgespräch, die Anamnese in Bezug auf Ein- und Ausschlusskriterien, die körperliche und neurologische Untersuchung inklusive Messung von Puls und Blutdruck sowie die Durchführung eines Elektrokardiogramms (EKG). Im Anschluss folgte eine neuropsychologische Testung, welche die zuvor aufgeführten Tests beinhaltete.

Visite 2 beinhaltete eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET) der zerebralen Acetylcholinesteraseaktivität. Hierzu wurden den Teilnehmenden MP4A als Bolus intravenös appliziert. Dieser Teil ist nicht Bestandteil der vorliegenden Arbeit.

Visite 3 begann mit einem Testdurchlauf des zu lösenden Gedächtnisparadigmas zunächst außerhalb des Scanners, um etwaige Instruktionsschwierigkeiten zu beheben. Nachdem die Teilnehmenden im Scanner entsprechend gelagert wurden, erfolgte die Einweisung in die Handhabung der Tastatur (fORP response pad (Current Designs Inc.)). Es folgte die erste Ausgangs-Ruhemessung von sieben Minuten Dauer. Die Teilnehmenden wurde gebeten, die Augen hierzu geschlossen zu halten. Hieran schloss sich nun ein Probedurchlauf der Gedächtnisaufgabe mit 12 Bildern präsentiert auf dem LCD-Bildschirm (OptoStim, medres, - medical research GmbH) an. Während der gesamten Zeit bestand über Kopfhörer und Mikrophon die Möglichkeit zur Kontaktaufnahme mit den Teilnehmenden. Nach Abschluss des Testdurchlaufs begann die eigentliche Messung. Über den Beginn wurden die Teilnehmenden via Mikrophon informiert und nochmals darauf hingewiesen, sich möglichst wenig während der Messung im Gerät zu bewegen, um Bewegungsartefakte zu minimieren. Im Kontrollraum konnte über einen Bildschirm nachvollzogen werden, welche Antworten die Teilnehmenden wählten bzw. ob die Tasten genutzt wurden.

Enkodierung der gezeigten Stimuli: Hierbei wurden den Teilnehmenden 80 Bilder in randomisierter Abfolge vor weißen Hintergrund präsentiert, bei denen sie differenzieren sollten, ob diese „natürlich“ (z.B. ein Eichhörnchen) oder „künstlich“ (z.B. ein Dreirad) sind. Jedes Bild erschien für 3,5 Sekunden auf dem Bildschirm, gefolgt von einem 1-sekündigen Interstimulus-Intervall, während dem nur der weiße Hintergrund zu sehen war. Dazwischen lagen 40 Null-Ereignisse, während derer die Teilnehmenden lediglich ein Fixationskreuz sahen. Die Null-Ereignisse wurden in randomisierter Abfolge zwischen die Bilder gesetzt, so dass ein unterschiedlicher Zeitabstand zwischen diesen vorlag. Die Auswahl traf die Teilnehmenden mittels einer Fernbedienung mit zwei Knöpfen für die o.g. genannten Optionen, welche sie mit dem Zeige- und Mittelfinger bedienten. Für „natürliche“ Bilder wurde mit dem Zeige- und für „künstliche“ Bilder mit dem Mittelfinger der rechten Hand gedrückt (siehe Abb. 1). Zudem erhielten die Teilnehmenden die Aufgabe, sich die dargebotenen Objekte nach Möglichkeit einzuprägen.

Dieser Teil der Messung dauerte 10 Minuten. Hierauf folgte die erste Resting-State fMRT-Messung (im Folgenden Ausgangs-Ruhemessung) von 7 Minuten.

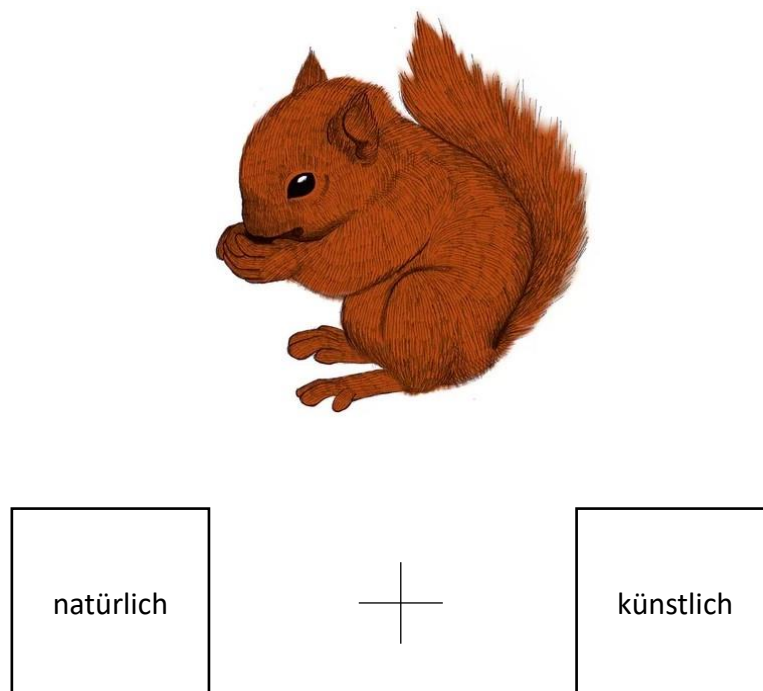


Abbildung 1: Beispielaufgabe der Enkodierung

Daran schloss sich die Phase des **Abrufs** an, in der die Teilnehmenden eine Serie aus insgesamt 120 randomisierten Bildern gezeigt bekamen, welche aus den 80 bereits in der Enkodierungsphase gezeigten und 40 bisher nicht gezeigten Bildern bestand. Jedes Bild wurde für 3,5 Sekunden eingeblendet, gefolgt von einem Inter-Stimulus-Intervall von diesmal 2 Sekunden. Dazwischen wurden 60 Null-Ereignisse in randomisierter Abfolge geschaltet. Die Teilnehmenden wurden instruiert, per Knopfdruck zu entscheiden, ob der dargebotene

Stimulus „alt“, d.h. in der ersten Bilderserie aufgetaucht war, oder „neu“ ist. Für „alt“ drückten die Teilnehmenden mit dem Zeige-, für „neu“ mit dem Mittelfinger der rechten Hand (siehe Abb. 2).

Dieser Durchlauf dauerte 15 Minuten. Hieran schloss sich die zweite Resting-State fMRT-Messung (im Folgenden Konsolidierungs-Ruhemessung) an. Die Visite endete mit einem anatomischen MRT-Scan von sechs Minuten Dauer.



Abbildung 2: Beispielaufgabe des Retrievals

Um etwaige Verfälschungen durch Lerneffekte zu vermeiden, wurden für die beiden Gedächtnistestungen in Experiment 2 andere, bisher nicht präsentierte Bilderserien verwendet.

Alle Teilnehmenden erhielten eine Aufwandsentschädigung sowie ein abschließendes Gespräch mit ausführlicher Erläuterung der Testergebnisse, deren diagnostischer Einordnung sowie den therapeutischen Optionen. Alle in der Studie erhobenen Daten wurden anonymisiert und mit Einverständnis der Teilnehmenden für wissenschaftliche Zwecke gespeichert. Es bestand darüber hinaus die Möglichkeit einer Betreuung in der hiesigen Memory Clinic, falls diese nicht bereits bestand.

3.4. MRT-Messung und Auswertung

3.4.1. Technische Daten

Die MRT-Messungen wurden allesamt mit einem 3-Tesla Trio Scanner (Siemens, Erlangen, Deutschland) durchgeführt.

Es wurden folgende Datensätze erhoben:

Anatomische T1-gewichtete Aufnahmen (MDEFT3D, Repetitionszeit 1930ms, Inversionszeit 650 ms, Echozeit 5,8 ms, Flip Winkel 18°, 128 sagittale Schnittbilder mit einer Auflösung von 1,0 x 1,0 x 125 mm³).

Anatomische T2-gewichtete Aufnahmen (Repetitionszeit 3200 ms, Echozeit 458 ms, 176 sagittale Schnittbilder mit einer Auflösung von 1.0 x 1.0 x 1.0 mm³).

Bilder mit FLAIR – Sequenz (Repetitionszeit 8040 ms, Inversionszeit 2400 ms, Echozeit 121 ms, Flip Winkel 150°, zudem 36 axial Schnittbilder mit einer Dicke von 4 mm und einer Auflösung von 0,46875 x 0,46875 mm²).

Funktionelle MRT-Aufnahmen (Echo Planer Imaging)-Sequenz mit Repetitionszeit 2400 ms, Echozeit 30 ms, Blickfeld 210 mm, 36 Schnittbilder, Matrixgröße 64 x 64, Auflösung 3.3 x 3.3 mm², Schichtdicke 3 mm, Distanzfaktor 10%, Flip Winkel 90°. Hier zeichnen sich die EPI-Sequenzen durch eine besonders schnelle Messsequenz im Millisekundenbereich aus, wodurch Bewegungsartefakte vermieden werden können (Poustchi-Amin et al., 2001).

Während der Enkodierung wurden insgesamt 250 fMRT-Bilder generiert, während des Abrufes 430 fMRT-Bilder (Richter et al., 2018). Bei den Ruhemessungen wurden jeweils 175 EPI-Bilder aufgenommen.

3.4.2. Verarbeitung der fMRT-Daten

Die T1- und EPI-Bilder wurden mittels Matlab2012b (The MathWorks) und Statistical Parametric Mapping (SPM) in Version 8 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk>) sowie der VBM8-Toolbox (VBM8-Toolbox-Manual (2010) <http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm8/vbmmanual.pdf>) analysiert. Neben der genannten Manuale wurde zur Analyse die Einführung von Friston (Friston, 2007) herangezogen.

Zu Beginn einer jeden statistischen Analyse erhobener Bilddatensätze bedarf es einer Vorverarbeitung, Preprocessing, welche erst eine Vergleichbarkeit der einzelnen Bildsequenzen eines einzelnen Teilnehmenden und, in der klinischen Forschung von besonderer Relevanz, einer Teilnehmendengruppe ermöglicht. Ziel ist es, Signalinstabilitäten herauszumitteln um das Signal-zu-Rausch-Verhältnis des BOLD-Signals zu optimieren und somit die Sensitivität gewebespezifischer regionaler Aktivierungen zu erhöhen. Dies ist von besonderer Bedeutung im Hinblick auf die geringe Größe der Areale, welche für die Analyse gedächtnisassoziierter Aktivierungen von Relevanz sind.

Das Preprocessing des von uns erhobenen Bilddatensatzes erfolgte mit SPM 8. Zu Beginn wurden die Bilderserien per DICOM-Import ins „Analyze“-Format konvertiert und die jeweils erste Aufnahme einer EPI-Sequenz verworfen, so dass pro Ausgangs-Ruhemessung 175 Bilder vorlagen.

Voxelbasierte Analysen fußen auf der Annahme, dass die Informationen eines Voxels über die Dauer einer Bildsequenz auch alle von diesem Voxel herrühren. Hierbei bezeichnet ein Voxel ein Volumenelement in einem dreimensionalen Gitter (Ashburner et al., 2000).

Da die Voxelgröße einer EPI-Messung $3 \times 3 \times 4 \text{ mm}^3$ beträgt, führt eine Kopfbewegung von nur 3mm dazu, dass ein Signal, welches von demselben Ort im Gehirn entspringt, zu verschiedenen Zeitpunkten in verschiedenen Voxeln abgebildet wird.

Minimiert wurden diese Bewegungsartefakte durch Realignment. Mit Hilfe der Rigid Body Transformation wurde jedes Bild einer EPI-Sequenz auf das erste Bild der Serie als Referenzbild rotiert und verschoben, dessen Achse zuvor auf die gedachte Linie zwischen vorderer und hinterer Kommissur (AC-PC-Linie) reorientiert wurde.

Auf das Realignment folgte die Koregistrierung [engl. Coregistration] der funktionellen MRT-Daten der Teilnehmenden mit dem jeweiligen anatomischen Scan.

Dem zugrunde liegt der Gedanke, die geringere räumliche Auflösung der funktionellen Aufnahme durch die Hinzunahme der genaueren anatomischen zu optimieren und somit eine spezifische Aktivierung genauer zu lokalisieren sowie durch dessen geringere Verzerrung die Normalisierung der gesamten EPI-Sequenz auf das Standardgehirn zu erleichtern.

Der anatomische Scan wurde hierzu vorab einer Segmentierung [engl. Segmentation] unterzogen, bei der nach grauer und weißer Substanz und Liquor aufgetrennt wird. Diese Notwendigkeit rührt daher, dass die beiden unterschiedlichen Bildgebungsmodalitäten denselben Gewebetyp in unterschiedlichen Bildgrauwerten dargestellt werden. Die per Segmentierung erzeugten Gewebetypkarten können dann im Folgenden genauer per Rotation und Translation aufeinander abgestimmt werden.

Die sich daran anschließende räumliche Normalisierung diene der Optimierung der interindividuellen Vergleichbarkeit identischer anatomischer Strukturen verschiedener Teilnehmendengehirne. Hierzu wurden die Bilder eines jeden Teilnehmenden auf den vom Montreal Neurological Institute (MNI) definierten Standardraum koregistriert.

Im letzten Schritt, der räumlichen Glättung [engl. Smoothing] wurde über die normalisierten Sequenzen ein Gauss'scher Filter, 8mm Kernel, gelegt. Falsch positive Signalintensitäten einzelner Voxel wurden so durch Verrechnung mit den Nachbarvoxeln herausgemittelt, wodurch die Sensitivität der statistischen Analyse verbessert wird.

3.4.3. Independent Component Analysis

Nach dem Preprocessig erfolgte eine Independent Component Analysis [ICA] Unabhängigkeitsanalyse mit der Group ICA fMRI Toolbox [GIFT] (<http://icatb.sourceforge.net/>, Version 2.0, mialab.mrn.org/software/gift/docs/v4.0_gica_manual.pdf).

Es erfolgte zunächst die Datenreduktion mittels Principal Component Analysis [PCA] sowie anschließender ICA per Infomaxalgorithmus. Die hieraus gewonnenen Gruppenkomponenten wurden mittels Group Independent Component Analysis [GICA] (Erhardt et al., 2011; Zhan et al., 2012) unter Einbezug der Ergebnisse des Datenreduktionsschrittes rekonstruiert, um die jeweiligen individuellen Komponenten der einzelnen Teilnehmenden zu erhalten.

Unter Verwendung der ICASSO-Funktion führten wir 20 ICAs durch (Himberg et al., 2004).

Gemäß früheren Studienergebnissen legten wir die Analyse auf 120 Komponenten aus, jede bestehend aus einer räumlichen Aktivitätskarte sowie dem zugehörigen Zeitverlauf des charakteristischen BOLD-Signals während der Resting-State Phase (Kiviniemi et al., 2009; Abou-Elseoud et al., 2010; Ystad et al., 2010; Allen et al., 2011).

Um aus den gewonnenen 120 Komponenten die gedächtnisrelevanten herauszufiltern, führten wir eine räumliche Regressionsanalyse gegen entsprechende Templates gedächtnisassoziierter Areale durch.

Das Template des medialen Temporallappens, bestehend aus Hippokampus und Amygdala, wurde mittels der SPM Anatomy toolbox (Version 1.8, http://www.fz-juelich.de/ime/spm_anatomy_toolbox (Eickhoff et al., 2005)) erstellt. Die übrigen, den ventrolateralen präfrontalen Kortex (VLPFC), den Precuneus sowie das posteriore Zingulum umfassend, wurden mittels WFU PickAtlas Toolbox (Version 3.0.4; <http://fmri.wfubmc.edu/software/PickAtlas>, ANSIR Laboratory, WFU School of Medicine, Winston-Salem, NC, USA) erstellt.

3.4.4. Konnektivitätsanalyse Basisaktivität und Konsolidierung

Im ersten Analyseteil erfolgte die Analyse der Konnektivitätsunterschiede zwischen Basisaktivität = Resting-State Phase 1 [R1] und Konsolidierungsphase = Resting-State Phase 2 [R2] für die im vorigen Teil identifizierten gedächtnisrelevanten Komponenten. Hierfür unterzogen wir die entsprechenden Komponenten der Kontroll- und MCI-Gruppe jeweils einem Paardifferenztest (Paired-T-Test für abhängige Stichproben). Es handelt sich hierbei um einen Vergleich zweier Bedingungen (Basisaktivität und Resting-State Aktivität) über alle Teilnehmenden hinweg (siehe Abb. 3 und 4).

Die Komponenten mit signifikantem Unterschied zwischen der Basisaktivität und Resting-State Phase bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,001$ wurden für die folgenden Analyseschritte gespeichert. Da nach Korrektur für multiples Vergleichen keine signifikanten Ergebnisse übrig blieben, wurde hier eine FWE (Family Wise Error Rate)-unkorrigierte Fehlerwahrscheinlichkeit

gewählt (SPM Anatomy toolbox (Version 1.8, http://www.fz-juelich.de/ime/spm_anatomy_toolbox).

Ferner kann die Anzahl der Vergleiche über die Durchführung einer „small volume“ Korrektur begrenzt werden. Hier wird das Suchvolumen auf eine vordefinierte Region begrenzt, welche bspw. über eine vorgefertigte Maske (WFU Pick Atlas) festgelegt wurde. Dies erlaubt insbesondere atrophiebedingte Ungenauigkeiten bezogen auf spezifische ROI zu minimieren (SPM Anatomy toolbox (Version 1.8, http://www.fz-juelich.de/ime/spm_anatomy_toolbox). Pro Cluster wurde eine Mindestgröße von 25 Voxeln (Größenschwelle) angesetzt.

Hierzu wurden folgende Hypothesen bzw. Kontraste gewählt:

Hypothese 1 bzw. Kontrast 1: Die Aktivität während der Konsolidierungsphase [R2] ist größer als die der Basisaktivität [R1]:

Konsolidierungsaktivität > Basisaktivität (Δ CONS - BASE)

Hypothese 2 bzw. Kontrast 2: Die Basisaktivität [R1] ist größer als die während der Konsolidierungsphase [R2]:

Basisaktivität > Konsolidierungsaktivität (Δ BASE - CONS)

3.4.5. Konnektivitätsanalyse Kontroll- und MCI-Gruppe

Unterschiede zwischen der Kontroll- und MCI-Gruppe bezüglich der Differenz zwischen Basisaktivität und Konsolidierungsaktivität wurden im zweiten Analyseteil mittels Two-Sample-T-Test für unabhängige Stichproben ermittelt. Es handelt sich hierbei um den Vergleich einer Bedingung (Aktivität) zwischen zwei Gruppen (Kontroll- und MCI-Gruppe). Hierzu wurden die Differenzbilder der beiden Gruppen verglichen.

Die Komponenten mit signifikantem Unterschied zwischen der Kontroll- und MCI-Gruppe bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,001$ (unkorrigiert für multiple Vergleiche) wurden für die folgenden Analyseschritte gespeichert.

Pro Cluster wurde ebenfalls eine Mindestgröße von 25 Voxeln (Größenschwelle) angesetzt.

Dementsprechend ergaben sich folgende Kontraste:

Hypothese 1 bzw. Kontrast 1: Die Konsolidierungsaktivität in der Kontrollgruppe ist größer als die Aktivität in der MCI-Gruppe.

Kontrollgruppe > MCI-Gruppe (Δ CONTROLS - MCI)

Hypothese 2 bzw. Kontrast 2: Die Aktivität in der MCI-Gruppe ist größer als die Aktivität in der Kontrollgruppe.

MCI-Gruppe > Kontrollgruppe (Δ MCI - CONTROLS)

3.4.6. Bezugsetzung der Konnektivitätsanalysen zum Gedächtnisparadigma

Zur Beurteilung des Einflusses der funktionellen Konnektivität gedächtnisrelevanter Hirnareale Resting-State auf die Gedächtnisleistung wurden die Ergebnisse des Gedächtnisparadigmas mit den Konnektivitätswerten jener Areale korreliert, in denen ein signifikanter Konsolidierungseffekt nachgewiesen werden konnte.

Als Maß der Gedächtnisleistung wurde der **D'-Wert (D-prime)** herangezogen. Dieser Sensitivitätsindex stammt aus der Signalentdeckungstheorie und quantifiziert die Fähigkeit einer Person, zwischen Zielreizen (z. B. zuvor gelernten Items) und Distraktoren (nicht gelernten Reizen) zu unterscheiden. Höhere D'-Werte spiegeln eine bessere Diskriminationsleistung und somit eine höhere Gedächtnisgenauigkeit wider (Clemens et al., 2015; Papma et al., 2017).

Die **Beta-Werte** dienten als Maß für die Stärke der funktionellen Konnektivität. Sie wurden aus der Auswertung der funktionellen MRT-Daten (fMRT) gewonnen und repräsentieren die Regressionskoeffizienten, die die Stärke der Kopplung zwischen den Zeitreihen der jeweiligen Hirnregionen angeben. Positive Beta-Werte deuten auf eine stärkere funktionelle Konnektivität hin, während negative Beta-Werte auf eine Abschwächung oder Entkopplung zwischen den Regionen hinweisen (Tomasi et al., 2019; Huang et al., 2024).

Zur Analyse wurde die Gedächtnisleistung (D') gegen die Beta-Werte jener Hirnregionen aufgetragen, die während der Konsolidierung signifikante Konnektivitätsänderungen im Vergleich zur Basisaktivität zeigten. Die statistische Auswertung dieser Korrelationsanalyse erfolgte mittels SPSS Statistics 22.

Auf diese Weise konnte der Einfluss der Ruhekonnektivität in konsolidierungsrelevanten Netzwerken auf die individuelle Gedächtnisleistung statistisch überprüft werden.

4. Ergebnisse

4.1. Betrachtung des Studienkollektivs

4.1.1. Auswertung der demografischen Daten

Zur Prüfung der Normalverteilung innerhalb der Teilnehmendengruppen wurde der Shapiro-Wilk-Test angewandt. Dieser zeigte sich für das Alter nicht ($p = 0,27$), für die Ausbildungsdauer jedoch signifikant ($p = 0,01$). Somit konnte für das Alter eine Normalverteilung, nicht jedoch für die Ausbildungsdauer angenommen werden.

Demnach führten wir für das Alter einen Independent-T-Test zwischen den beiden Teilnehmendengruppen durch, in welchem sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Altersverteilung zeigte ($t = -1.358$, $df = 35$, $p = 0.183$).

Da für die Ausbildungszeit keine Normalverteilung zugrunde gelegt werden konnte, führten wir den Mann-Whitney-U-Test durch. Hier ergab sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Ausbildungszeit zwischen den beiden Teilnehmendengruppen (U [MCI/ Controls] (19/18) = 251, $p = 0.015$).

4.1.2. Auswertung der neuropsychologischen Testung

Die Einteilung der Teilnehmenden in die MCI- und gesunde Kontrollgruppe erfolgte anhand des Ergebnisses der Biomarker aus der Liquoranalyse und den Ergebnissen der neuropsychologischen Testung (siehe Tabelle 3). Der BDI diente der Erfassung einer etwaigen klinisch relevanten Depression als Ausschlusskriterien für einen Studieneinschluss. Es zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf die erreichten Punkte in den einzelnen Tests. Ausgenommen hiervon waren der BDI sowie der MAC-Q.

Variable	Kontrollen	MCI	U (19/18)	P-Wert
N	18	19		
Verzögerter Abruf - VLMT (Mittelwert $\pm$ SD; Punkte)	11,11 $\pm$ 2,19	2,26 $\pm$ 1,94	-5,21	$p < 0,001$
Punkteminimum, -Maximum (Punktspanne)	0-6 (6)	7-15 (8)		
MMSE (Mittelwert $\pm$ SD; Punkte)	29,50 $\pm$ 0,62	26,05 $\pm$ 1,55	-4,89	$p < 0,001$
Punkteminimum, -Maximum (Punktspanne)	24-30 (6)	28-30 (2)		

BDI (Mittelwert $\pm$ SD; Punkte)	17,11 $\pm$ 12,30	17,58 $\pm$ 10,44	-0,08	p < 0,05
Punkteminimum, -Maximum (Punktspanne)	2-34 (32)	0-34 (34)		
LPS4 (Mittelwert $\pm$ SD; Punkte)	24,78 $\pm$ 4,01	15,95 $\pm$ 4,31	-4,44	p < 0,001
Punkteminimum, -Maximum (Punktspanne)	12-25 (13)	14-34 (20)		
BTA (Mittelwert $\pm$ SD; Punkte)	17,94 $\pm$ 1,16	14,11 $\pm$ 2,90	-4,04	p < 0,001
Punkteminimum, -Maximum (Punktspanne)	10-19 (9)	16-20 (4)		
RO CF (Mittelwert $\pm$ SD; Punkte)	22,83 $\pm$ 3,67	5,47 $\pm$ 3,20	-5,21	p < 0,001
Punkteminimum, -Maximum (Punktspanne)	1-13 (12)	16-29 (13)		
MAC-Q (Mittelwert $\pm$ SD; Punkte)	21,94 $\pm$ 5,84	26,21 $\pm$ 3,29	-2,14	p < 0,05
Punkteminimum, -Maximum (Punktspanne)	20-33 (13)	10-30 (20)		
BADL (Mittelwert $\pm$ SD; Punkte)	1,44 $\pm$ 0,78	2,26 $\pm$ 1,10	-2,55	p < 0,05
Punkteminimum, -Maximum (Punktspanne)		1-3 (2)		
TMT-A (Mittelwert $\pm$ SD; Punkte)	42,83 $\pm$ 11,10	70,21 $\pm$ 28,44	-3,36	p < 0,001
Punkteminimum, -Maximum (Punktspanne)		25-64 (39)		

Tabelle 3: Ergebnisse der neuropsychologischen Tests für beide Probandengruppen sowie des Mann-Whitney-U-Tests

Zunächst wurde ein Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung für die Ergebnisse der neuropsychologischen Testung durchgeführt. Dieser zeigte sich hochsignifikant ($p < 0.05$). Demnach wurde die Hypothese, dass die Ergebnisse der neuropsychologischen Testung normalverteilt sind, verworfen und anschließend ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

Dieser wiederum ergab einen signifikanten Unterschied in allen durchgeführten Tests mit Ausnahme des BDI.

Im Leistungsprüfungssystem-4 (Prüfung des logischen Denkens), dem Verzögerten Abruf (episodisches Gedächtnis), dem Brief Test of Attention (Aufmerksamkeit) und dem Rey-Osterrieth Complex Figure Test (verzögerter Abruf des visuellen Gedächtnisses) zeigten sich sogar hochsignifikante Unterschiede in den Testergebnissen zwischen beiden Gruppen.

In keiner der beiden Gruppen wurde der Grenzwert von 35 Punkten im BDI erreicht oder gar überschritten, was somit eine schwere Depression ausschließt, die ein schlechtes Abschneiden in den neuropsychologischen Tests bedingen könnte.

Auf Basis dieser Testung konnten die Teilnehmenden in die MCI- sowie gesunde Kontrollgruppe aufgeteilt werden.

4.2. Auswertung der funktionellen MRT-Daten – Ergebnisse der Konnektivitätsanalysen

Wie bereits im Methodenteil beschrieben erfolgte die Analyse unter Maskierung der grauen Substanz mit einer Signifikanzschwelle von $p < 0.001$ unkorrigiert und einer Mindestgröße von 25 Voxeln pro Cluster.

4.2.1. Darstellung des untersuchten Netzwerks

Die Analyse konzentrierte sich auf die während der Ruhemessung aktiven, gedächtnisrelevanten Komponenten. Es konnten zwei Hauptkomponenten detektiert werden:

- Komponente 42: linker ventrolateraler präfrontaler Kortex (VLPFC) als Teil des Frontoparietal Control Network (FPN)
- Komponente 65 und 106: rechter Precuneus als Teil des Default Mode Network (DMN)

Beide Regionen wurden im Rahmen der Independent Component Analysis (ICA) als signifikant bzgl. ihrer Resting-State-Konnektivität während der Konsolidierungsphase assoziiert. Komponente 42 zeigte tendenziell eine Zunahme der funktionellen Konnektivität während der Konsolidierung, während Komponente 106 eine Abnahme der Konnektivität zeigte. Dies bildet die Grundlage für die nachfolgenden Gruppenanalysen.

4.2.2. Unterschiede zwischen Basismessung und Konsolidierung

Im nächsten Schritt wurde die differenzielle Konnektivität zwischen der **Basismessung (R1)** während der Ausgangs-Ruhephase und **Konsolidierungsphase (R2)** innerhalb des identifizierten Netzwerks untersucht. Hierzu wurde ein Paardifferenztest (T-Test) über beide Gruppen hinweg durchgeführt.

- **Kontrast 1 (Δ CONS - BASE) – die Konnektivität während der Konsolidierungsphase ist größer als in der Basismessung**: Die Analyse ergab eine

erhöhte Konnektivität während der Konsolidierungsphase im linken VLPFC (Komponente 42) (siehe Tab. 4 und Abb. 5 und 6).

Areal	Seite	Clustergröße	x	y	z	Effekt
VLPFC (C 42)	links	32	-32	58	14	CONS > BASE

Tabelle 4: Konnektivitätsanalyse Basismessung und Konsolidierung (Kontrast 1) – ventrolateraler präfrontaler Kortex (VLPFC) links

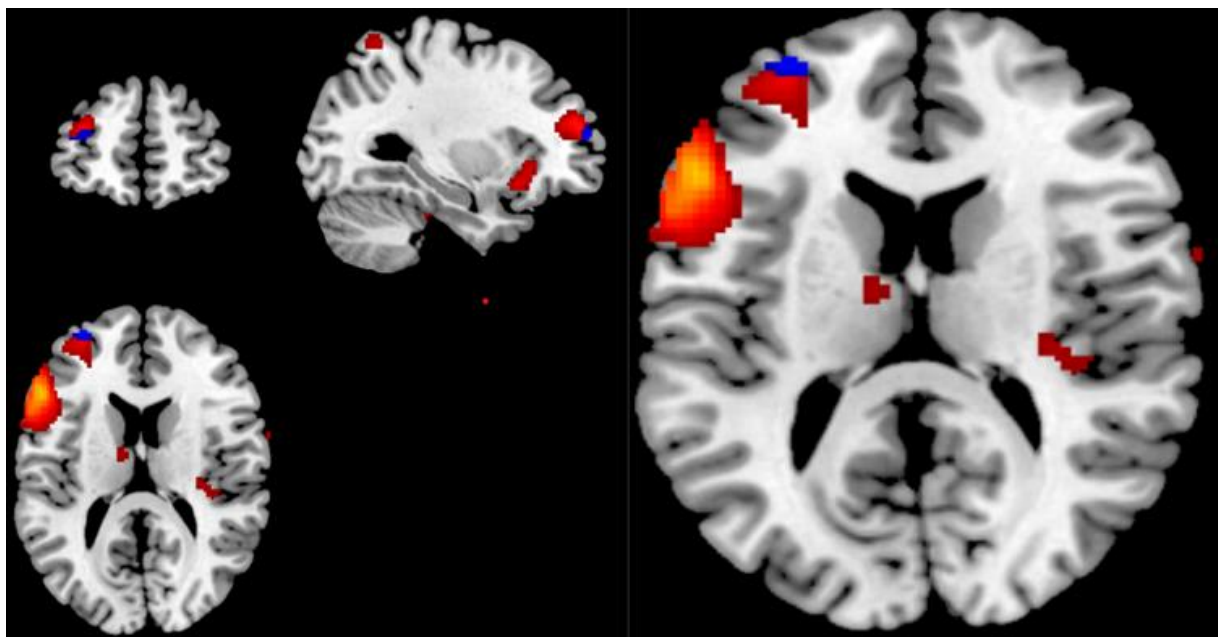


Abbildung 3: Paardifferenztest (T-Test) über beide Gruppen via SPM. Kontrast 2 (Δ CONS - BASE). Innerhalb der Komponente 42 (rot-gelb) zeigte sich eine signifikant größere Konnektivität im Bereich des ventrolateralen präfrontalen Kortex (anatomische Bezeichnung gemäß WFU-PickAtlas) während der Konsolidierungs-Ruhemessung im Vergleich zur Ausgangs-Ruhemessung. Signifikanzschwelle $p < 0.001$, Größenschwelle = 25 Voxel, blau = signifikante Voxel.

- **Kontrast 2 (Δ BASE - CONS):** - die Konnektivität während der Basismessung ist größer als die während der Konsolidierungsphase: Im rechten Precuneus (Komponente 106) zeigte sich eine höhere Konnektivität während der Ausgangs-Ruhephase (**R1**) im Vergleich zur Konsolidierungsphase (**R2**). Dies legt nahe, dass diese Region unter Ruhebedingungen stärker vernetzt ist, während die Konsolidierung eine relative Entkopplung auslöst (siehe Tab. 5 und Abb. 7 + 8).

Areal	Seite	Clustergröße	x	y	z	Effekt
Precuneus (C 106)	rechts	35	4	-68	32	BASE > CONS

Tabelle 5: Konnektivitätsanalyse Basismessung und Konsolidierung (Kontrast 2) – Precuneus rechts

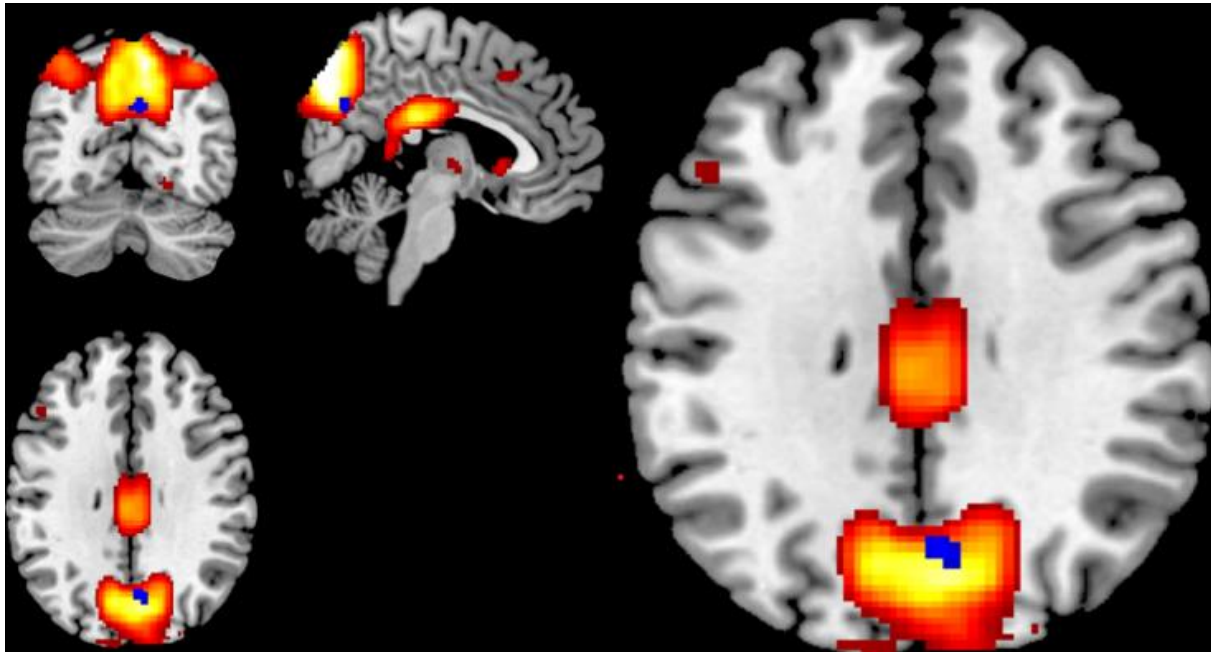


Abbildung 4: Paardifferenztest (T-Test) über beide Gruppen via SPM. Kontrast 2 (Δ CONS - BASE). Innerhalb der Komponente 106 (rot-gelb) zeigte sich eine signifikant größere Konnektivität im Bereich des rechten Precuneus (anatomische Bezeichnung gemäß WFU-PickAtlas) während der Konsolidierungs-Ruhemessung im Vergleich zur Ausgangs-Ruhemessung. Signifikanzschwelle $p < 0.001$, Größenschwelle = 25 Voxel, blau = signifikante Voxel.

4.2.3. Unterschiede zwischen Kontroll- und MCI-Gruppe

Anschließend wurden die Gruppenunterschiede zwischen Kontroll- und MCI-Teilnehmenden untersucht, um mögliche pathophysiologische Veränderungen der Netzwerkdynamik im frühen kognitiven Abbau zu identifizieren. Hierfür wurde ein Two-Sample-T-Test angewendet.

- **Kontrast 1 (Δ CONTROLS - MCI):** Die Kontrollgruppe zeigte im linken VLPFC (Komponente 42) (siehe Tab. 6 und Abb. 9 + 10) sowie im rechten Precuneus (Komponente 65) (siehe Tab. 6 und Abb. 11 + 12) eine signifikant größere Konnektivität im Vergleich zur MCI-Gruppe.
- **Kontrast 2 (Δ MCI - CONTROLS):** Es konnten keine signifikanten Cluster identifiziert werden, was darauf hinweist, dass keine Regionen in der MCI-Gruppe eine größere Konsolidierungsaktivität als die Kontrollgruppe zeigten.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass die Kontrollgruppe die funktionelle Konnektivität in kritischen Netzwerkregionen während der Konsolidierung stärker moduliert als

die MCI-Gruppe. Insbesondere der linke VLPFC und der rechte Precuneus erscheinen hierbei als sensible Marker für alters- und krankheitsbedingte Veränderungen der Netzwerkdynamik.

Areal	Seite	Clustergröße	x	y	z	Effekt
VLPFC (C 42)	links	28	-4	32	28	CONTROLS > MCI
Precuneus (C 65)	rechts	56	32	-60	50	CONTROLS > MCI

Tabelle 6: Konnektivitätsanalyse Kontroll- und MCI-Gruppe (Kontrast 1) – VLPFC links und Precuneus rechts

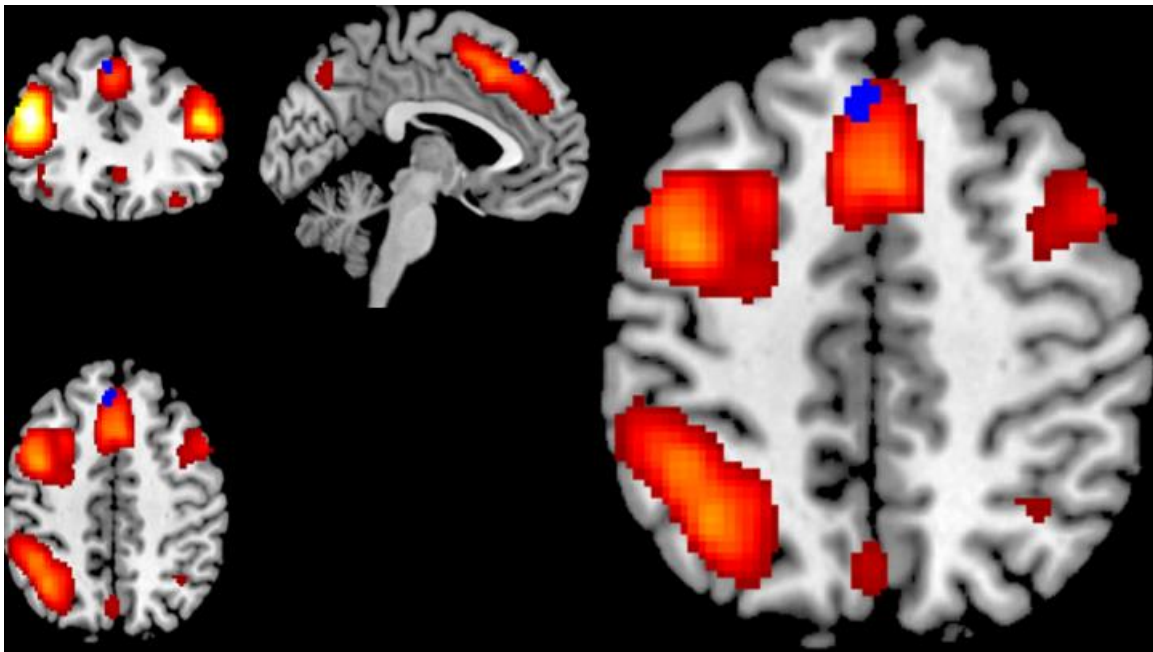


Abbildung 5: SPM. Two-Sample-T-Test. Kontrast 1 (Δ CONTROLS - MCI). Innerhalb der Komponente 42 (rot-gelb) zeigte sich eine signifikant größere Konnektivität im Bereich des ventrolateralen präfrontalen Kortex (anatomische Bezeichnung gemäß WFU-PickAtlas) bei der Kontroll- im Vergleich zur MCI-Gruppe. Signifikanzschwelle $p < 0.001$, Größenschwelle = 25 Voxel, blau = signifikante Voxel.

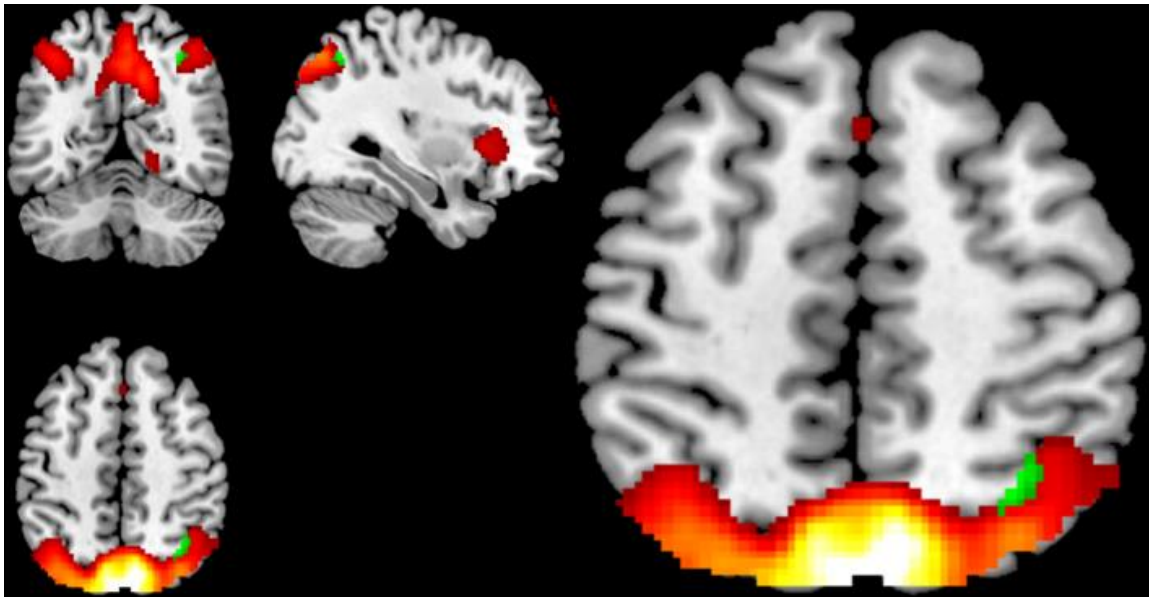


Abbildung 6: SPM. Two-Sample-T-Test. Kontrast 1 (Δ CONTROLS - MCI). Innerhalb der Komponente 65 (rot-gelb) zeigte sich eine signifikant größere Konnektivität im Bereich des rechten Precuneus (anatomische Bezeichnung gemäß WFU-PickAtlas) bei der Kontroll- im Vergleich zur MCI-Gruppe. Signifikanzschwelle $p < 0.001$, Größenschwelle = 25 Voxel, grün = signifikante Voxel.

4.3. Auswertung des Gedächtnisparadigmas

Um den Einfluss des Konnektivitätsverhaltens gedächtnisrelevanter Areale während des Resting-States auf die Gedächtnisleistung zu beurteilen, wurden die Ergebnisse der Gedächtnisaufgabe gegen die Konnektivitätswerte der Areale aufgetragen, in denen eine signifikante Zu- bzw. Abnahme der Konnektivität während der Konsolidierung im Vergleich zur Basisaktivität gemessen werden konnte (siehe Tab. 7 + 8).

Höhere D' -Werte spiegeln eine bessere Diskriminationsleistung und somit eine höhere Gedächtnisgenauigkeit wider (Clemens et al., 2015; Papma et al., 2017).

Die **Beta-Werte** dienen als Maß für die Stärke der funktionellen Konnektivität. Sie wurden aus der Auswertung der funktionellen MRT-Daten (fMRT) gewonnen und repräsentieren die Regressionskoeffizienten, die die Stärke der Kopplung zwischen den Zeitreihen der jeweiligen Hirnregionen angeben. Positive Beta-Werte deuten auf eine stärkere funktionelle Konnektivität hin, während negative Beta-Werte auf eine Abschwächung oder Entkopplung zwischen den Regionen hinweisen (Tomasi et al., 2019; Huang et al., 2024).

Zur Analyse wurde die Gedächtnisleistung (D') gegen die Beta-Werte jener Hirnregionen aufgetragen, die während der Konsolidierung signifikante Konnektivitätsänderungen im Vergleich zur Basismessung zeigten.

Wie vorab beschrieben, konnte dies bei den Komponenten 42 und 106 nachgewiesen werden. In Komponente 42, dem linken ventrolateralen präfrontalen Kortex (VLPFC), konnte während

der Konsolidierung eine Konnektivitätszunahme (siehe Abb. 13), in Komponente 106, dem rechten Precuneus, eine Konnektivitätsabnahme detektiert werden (siehe Abb. 14).

Im linken VLPFC der MCI-Gruppe konnte ein Trend einer positiven Korrelation zwischen höherer Konnektivität während der Konsolidierung und einem besseren Abschneiden im Gedächtnisparadigma nachgewiesen werden. Dies deutet darauf hin, dass eine verstärkte VLPFC-Konnektivität mit einer besseren Gedächtnisleistung assoziiert ist.

Im Gegensatz dazu zeigte der Precuneus keine signifikante Beziehung zur Gedächtnisleistung. In der Kontrollgruppe konnte wiederum für keine der beiden Regionen eine Korrelation zwischen Konsolidierungskonnektivität und Gedächtnisleistung nachgewiesen werden.

C 42 (VLPFC)	Korrelationskoeffizient r	Signifikanzwert p
Gesamtgruppe (N = 37)	0,247	0,141
Kontrollen (N = 18)	-0,015	0,954
MCI (N = 19)	0,433	0,065

Tabelle 7: Korrelationskoeffizient r und Signifikanzwert p für die Komponente 42, dem linken VLPFC, für den Kontrast CONS > BASE aufgetragen gegen D-prime (Spearman-Korrelation). Es zeigt sich ein Trend für eine Korrelation zwischen D-prime und der Konnektivität für den oben genannten Kontrast in der MCI-Gruppe

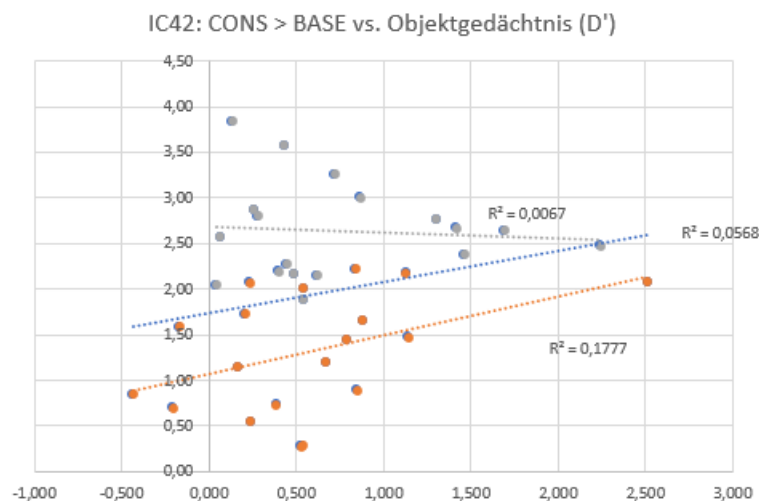


Abbildung 7: D' aufgetragen gegen die Betas als Konnektivitätsmaß in Komponente 42, dem linken VLPFC, in dem eine Konnektivitätszunahme während der Konsolidierung vorlag (blau = Gesamtgruppe, grau = Kontrollgruppe, orange = MCI-Gruppe)

C 106 (Precuneus)	Korrelationskoeffizient r	Signifikanzwert p
Gesamtgruppe (N = 37)	-0,041	0,808
Kontrollen (N = 18)	0,092	0,717
MCI (N = 19)	-0,012	0,963

Tabelle 8: Korrelationskoeffizient r und Signifikanzwert p für die Komponente 106, dem rechten Precuneus, für den Kontrast BASE > CONS aufgetragen gegen D-prime (Spearman-Korrelation)

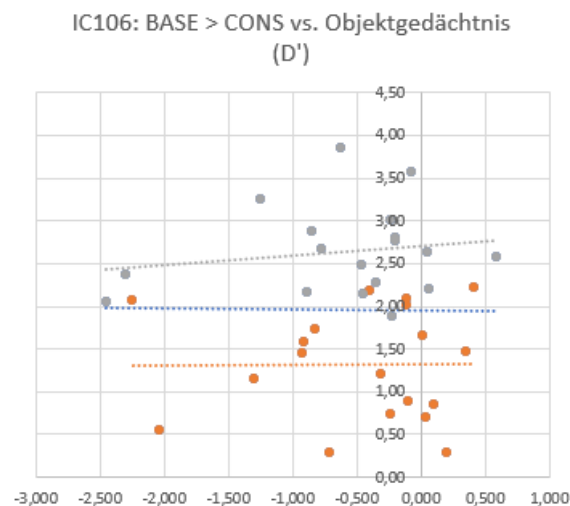


Abbildung 8: D' aufgetragen gegen die Betas als Konnektivitätsmaß in Komponente 106, dem rechten Precuneus, in dem eine Konnektivitätsabnahme während der Konsolidierung vorlag (blau = Gesamtgruppe, grau = Kontrollgruppe, orange = MCI-Gruppe)

4.4. Zusammenfassung der Ergebnisse

Netzwerke: Es konnten zwei Komponenten mit signifikantem intra- und interindividuellem Konnektivitätsverhalten identifiziert werden (linker VLPFC und rechter Precuneus)

Unterschiede zwischen Basisaktivität und Konsolidierung: Über beide Gruppen hinweg zeigte sich im rechten Precuneus eine geringere Konnektivität während der Ausgangs-Ruhemessung im Vergleich zur Konsolidierungs-Ruhemessung. Im linken ventrolateralen präfrontalen Kortex (VLPFC) zeigte sich eine wiederum größere Konnektivität während der Ausgangs-Ruhemessung im Vergleich zur Konsolidierungs-Ruhemessung.

Vereinfacht gesagt nahm die Konnektivität im linken VLPFC zu, während sie im rechten Precuneus abnahm.

Gruppeneffekte: Im Vergleich beider Gruppen zeigte sich im linken VLPFC sowie im rechten Precuneus in der Kontrollgruppe ein im Vergleich zur MCI-Gruppe ein größerer Unterschied in der Konnektivität zwischen Basisaktivität und Konsolidierung.

Verhaltenskorrelation: Im linken VLPFC der MCI-Gruppe zeigte sich ein Trend einer positiven Assoziation zwischen Konnektivität während der Gedächtniskonsolidierung und der

Gedächtnisleistung, während eine stärkere Konnektivität mit besserer Leistung assoziiert war. Für den Precuneus ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge, und in der Kontrollgruppe zeigte sich in keiner der untersuchten Regionen eine Korrelation zwischen Konnektivität und Gedächtnisleistung.

Dies unterstreicht, dass die erhöhte VLPFC-Konnektivität ein gruppenspezifisches Muster bei MCI darstellt, welches auf adaptive bzw. kompensatorische Prozesse im Rahmen eingeschränkter Gedächtnisnetzwerkfunktionen hinweisen könnte.

5. Diskussion

Gegenstand dieser Arbeit ist die Darstellung des Zusammenhanges zwischen der Integrität des Resting-State Netzwerks und der Konsolidierung als Parameter einer erfolgreichen Gedächtnisleistung. Als zugrundeliegende Hypothese wurde eine gestörte Konnektivität gedächtnisassoziierter Areale als Korrelat einer reduzierten Gedächtnisleistung bei Mild Cognitive Impairment angenommen. Die klinische und gesellschaftliche Relevanz ergibt sich aus dem demografischen Wandel sowie zuletzt durch die neuen krankheitsmodifizierenden Therapieoptionen durch die monoklonalen Antikörper. Ein zugrundliegendes Verständnis des Aufbaus des menschlichen Gedächtnisses sowie dessen Alteration im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen ist die Basis der Bemühungen im Rahmen der Demenzforschung.

Zusammenfassend zeigte sich während der Konsolidierungs-Ruhemessung im hiesigen Studienkollektiv eine erhöhte Konnektivität im Bereich des ventrolateralen präfrontalen Kortex (VLPFC) im Vergleich zur Ausgangs-Ruhemessung. Dieser Effekt war innerhalb beider Teilnehmendengruppen signifikant. Die MCI-Gruppe zeigte jedoch im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe einen geringeren Anstieg der Konnektivität während der Konsolidierungsphase. Als behaviorales Korrelat zeigte sich hierbei in Bezug auf die Leistung in der Gedächtnisaufgabe, dass in der MCI-Gruppe im Bereich des linken VLPFC ein Trend zur Korrelation zwischen höherer Konnektivität und besserer Leistung im Gedächtnisparadigma nachgewiesen werden konnte.

Zudem ließ sich eine reduzierte Konnektivität im Bereich des rechten Precuneus in beiden Gruppen während der Konsolidierung nachweisen. Hier wiederum zeigte die MCI-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe eine höhere Konnektivität. Eine Korrelation zur Leistung in der Gedächtnisaufgabe konnte für den Precuneus jedoch nicht nachgewiesen werden.

5.1. Konnektivitätsverhalten des ventrolateralen präfrontalen Kortex

Der ventrolaterale präfrontale Kortex (VLPFC) als Teil des frontoparietalen Netzwerks ist vor allem mit der kognitiven Kontrolle und der Steuerung von Gedächtnisprozessen assoziiert. Er spielt eine zentrale Rolle beim Abruf von Informationen, insbesondere bei der selektiven Aufmerksamkeitssteuerung und der Organisation von Gedächtnisinhalten. Die funktionelle Konnektivität des VLPFC zu anderen Regionen, wie dem posterioren cingulären Kortex oder dem Precuneus, ist dabei entscheidend für die effiziente Verarbeitung und Konsolidierung von Gedächtnisinhalten (Buchsbaum et al., 2005).

Bei MCI-PatientInnen zeigt sich, dass der VLPFC im Ruhezustand veränderte Konnektivitätsmuster aufweist. So berichten Studien bspw. über eine erhöhte Aktivität im rechten VLPFC, was als kompensatorische Hyperaktivität interpretiert wird (Xu et al., 2025). Dies könnte darauf hindeuten, dass der VLPFC bei MCI-PatientInnen verstärkt aktiviert wird,

um die reduzierten Funktionen anderer kognitiver Netzwerke zu kompensieren. In der Literatur finden sich zudem Hinweise auf eine verstärkte Konnektivität frontaler Areale im Ruhezustand bei MCI, welche insbesondere in den frühen Krankheitsstadien nachweisbar sind. Diese Hyperkonnektivität wird als Ausdruck kompensatorischer Netzwerkrekonfiguration interpretiert, bei der der VLPFC verstärkt rekrutiert wird, um die Abnahme der Effizienz medialer und posteriorer Gedächtnisnetzwerke (z. B. Precuneus, posteriores Cingulum, Hippocampus) zu kompensieren (Varela- López et al., 2022; Liang et al., 2011).

Gleichzeitig wird jedoch eine reduzierte Konnektivität zwischen dem VLPFC und anderen kortikalen Regionen, einschließlich des Precuneus, beobachtet (Liang et al., 2021). Diese Abnahme der Konnektivität könnte die Funktion des VLPFC in Bezug auf Koordination und Kommunikation zwischen verschiedenen Gehirnnetzwerken beeinträchtigen und so zu den klinisch apparenten Gedächtnisproblemen führen.

Die Ergebnisse der eigenen Studie lassen sich in diesem Kontext wie folgt einordnen: Dass sowohl die Kontrollgruppe als auch die MCI-Gruppe einen signifikanten Anstieg der VLPFC-Konnektivität während der Konsolidierung zeigten, spricht für einen generellen, aufgabenunabhängigen Konsolidierungsmechanismus, der frontal kontrollierte Gedächtnis- oder Integrationsprozesse im Ruhezustand stärker einbindet. Die weniger ausgeprägte Steigerung in der MCI-Gruppe deutet jedoch darauf hin, dass kompensatorische Mechanismen zwar grundsätzlich initiiert werden, jedoch in ihrer Stärke limitiert sind. Dies legt nahe, dass Personen mit MCI frühzeitig an die Grenzen eines "frontal over recruitment" stoßen. "Frontal over recruitment" bezeichnet hierbei das Phänomen, dass ältere Menschen bei kognitiven Aufgaben kompensatorisch vermehrt die frontalen Hirnareale aktivieren (Clément et al., 2010). Die Limitation dieses Phänomens bei MCI geht konform mit den Modellen einer reduzierten neuralen Reserve und abnehmender Netzwerkeffizienz und stellt gemeinsam mit diesen einen Erklärungsansatz für die klinisch apparente reduzierte Gedächtnisleistung dar (Liang et al., 2011; Penalba-Sánchez et al., 2023).

5.1.1. Konnektivitätsverhalten des VLPFC und Gedächtnisleistung

Neuere Studien haben gezeigt, dass eine stärkere intrinsische Konnektivität im linken VLPFC mit besseren Gedächtnisleistungen assoziiert ist. Dies legt nahe, dass die effiziente Funktion des VLPFC bei der Gedächtniskonsolidierung und -abruf eine Schlüsselrolle spielt, insbesondere im Hinblick auf die Integration neuer Informationen in bestehendes Wissen.

So zeigte eine Studie von Wang et al., dass Personen mit einer stärkeren intrinsischen Konnektivität des linken VLPFC tendenziell bessere Leistungen beim kontrollierten Abruf von semantischen Informationen zeigen. Obwohl nicht im Speziellen an MCI adressiert, unterstreicht dies die Bedeutung des linken VLPFC in Bezug auf die Qualität der Abrufleistung im Ruhezustand (Wang et al., 2020).

Die bisherigen Befunde zeigen ein komplexes Bild der neuronalen Veränderungen bei MCI-PatientInnen. Einerseits wurden sowohl reduzierte als auch erhöhte Konnektivität im VLPFC dokumentiert, was auf eine Mischung aus Degeneration und Kompensationsmechanismen hinweist. Die reduzierte Konnektivität zwischen dem VLPFC und anderen kognitiven Netzwerken wie dem DMN könnte auf eine gestörte Kommunikation zwischen den Gedächtnisnetzwerken hinweisen. Andererseits könnten kompensatorische Mechanismen in Form einer verstärkten Aktivität des VLPFC oder verstärkter Interaktionen mit anderen kortikalen Regionen die Auswirkungen von neuronalen Degenerationen abmildern (Liang et al., 2023; Zhou et al., 2013).

5.2. Konnektivitätsverhalten des Precuneus

Im gesunden Gehirn zeigt der Precuneus eine ausgeprägte funktionelle Konnektivität zu anderen Hirnregionen, insbesondere innerhalb des DMN. Diese Konnektivität umfasst unter anderem Verbindungen zum medialen superioren frontalen Gyrus und den orbitofrontalen Gyri, die gemeinsam an Prozessen der Gedächtnisbildung und Selbstreflexion beteiligt sind (Greicius et al., 2004). Bei MCI-PatientInnen wird jedoch eine signifikante Reduktion der Konnektivität des Precuneus zu anderen DMN-Regionen beobachtet (Zhou et al., 2013). Eine Studie von Zhang et al. (2021) zeigte, dass insbesondere bei MCI die Konnektivität innerhalb der ventralen Subregionen des Precuneus reduziert ist, was auf eine frühe dysfunktionale Veränderung in dieser Region hinweisen könnte, die die Gedächtnisfunktionen beeinträchtigt. Die reduzierte funktionelle Konnektivität des Precuneus bei MCI ist besonders relevant, da sie eine Störung der internen, selbstreferentiellen Gedächtnisprozesse widerspiegeln könnte, die dieser Bereich normalerweise unterstützt. Der Precuneus ist stark in die Verarbeitung autobiografischer Erinnerungen und die Integration von Informationen aus dem Langzeitgedächtnis involviert (Hu et al., 2015). Ein Rückgang der Konnektivität zu anderen Gehirnarealen könnte daher die Fähigkeit beeinträchtigen, diese Erinnerungen zu konsolidieren und abzurufen, was zu den typischen Gedächtnisproblemen bei MCI führen könnte.

Ein besonders relevanter Aspekt der veränderten Konnektivität im Precuneus bei MCI ist die Interaktion mit anderen Netzwerken, insbesondere dem frontoparietalen Kontrollnetzwerk und dem DMN. Studien zeigen, dass bei MCI die Anti-Korrelation zwischen dem Precuneus und Regionen des VLPFC (ventrolateraler präfrontaler Kortex), die für kognitive Kontrolle und Gedächtnisabruf zuständig sind, abgeschwächt ist. Diese Interaktion spielt eine Schlüsselrolle bei der Trennung zwischen spontanen, selbstreferentiellen Gedächtnisprozessen und kontrollierten Abrufprozessen. Eine abgeschwächte Konnektivität zwischen diesen Netzwerken könnte erklären, warum MCI-Patienten Schwierigkeiten beim Abrufen von Informationen aus dem Gedächtnis haben (Buchsbaum et al., 2005).

Interessanterweise deuten einige Studien darauf hin, dass der Precuneus bei MCI nicht nur degenerative Veränderungen aufweist, sondern auch teilweise kompensatorische Anpassungen vornimmt. So kann es sein, dass eine reduzierte Konnektivität innerhalb des Precuneus mit verstärkten Aktivitäten in anderen Hirnarealen einhergeht, um die geschwächten Funktionen des DMN auszugleichen. Diese kompensatorischen Mechanismen könnten teilweise die anfangs beobachteten Gedächtnisdefizite abmildern, jedoch sind sie häufig nicht ausreichend, um die vollständige kognitive Funktionsfähigkeit wiederherzustellen (Liang et al., 2021).

Im hiesigen Studienkollektiv ließ sich eine reduzierte Konnektivität im rechten Precuneus während der Konsolidierungs-Ruhemessung objektivieren, welche in beiden Gruppen auftrat. Die MCI-Gruppe zeigte jedoch – entgegen dem Konnektivitätsmuster des VLPFC – eine höhere Precuneus-Konnektivität als die Kontrollgruppe.

Diese Konstellation lässt sich vor dem Hintergrund der in der Literatur beschriebenen Rolle des Precuneus als zentralen Knoten des Default Mode Networks (DMN) interpretieren. Bei der Alzheimer-Krankheit ist der Precuneus häufig bereits früh von Dysfunktionen betroffen, die sowohl als Hypo- als auch als Hyperkonnektivität sichtbar werden können. Eine erhöhte Precuneus-Konnektivität bei MCI könnte Ausdruck einer kompensatorischen Hyperstabilisierung des DMN sein, die als Reaktion auf eine verringerte Effizienz frontaler Netzwerke auftritt. Alternativ könnte sie einen weniger effektiven Suppressionsmechanismus widerspiegeln, der üblicherweise während Konsolidierungsphasen oder kognitiver Zustandswechsel aktiv wird. Dies kann als Defizit bei MCI in Bezug auf die Fähigkeit, für den Konsolidierungsprozess irrelevante Areale zu unterdrücken gedeutet werden (Eyler et al., 2019; Wermke et al., 2008).

5.2.1. Konnektivitätsverhalten des Precuneus und Gedächtnisleistung

Die Veränderungen der Konnektivität des Precuneus bei MCI haben direkte Implikationen für das Gedächtnisverhalten der Patienten. Da der Precuneus eine zentrale Rolle bei der Konsolidierung und dem Abruf von Gedächtnisinhalten spielt, könnte die reduzierte Konnektivität in dieser Region zu den typischen Gedächtnisproblemen führen, die bei MCI beobachtet werden.

Interessanterweise zeigte der Precuneus keine direkte Korrelation zur Gedächtnisleistung, was darauf hindeutet, dass er bei MCI möglicherweise eine weniger aktive Rolle im Abruf von Informationen spielt (Zhou et al., 2013).

Dies unterstützt die Hypothese, dass der VLPFC, bei dem sich wiederum ein Trend zu einer positiven Korrelation zwischen Konnektivität und Gedächtnisleistung zeigte, nicht nur in der kognitiven Kontrolle, sondern auch in der Gedächtnisintegration und -konsolidierung von zentraler Bedeutung ist (Zhang et al., 2021; Zhang et al., 2023).

5.3. Schlussfolgerungen und Interpretation

Ein zentraler Aspekt der Diskussion über die Veränderungen der Konnektivität im VLPFC und Precuneus bei MCI ist die Frage nach den zugrunde liegenden Mechanismen.

Während einige Studien auf eine kompensatorische Hyperaktivität des VLPFC hinweisen, die die Funktionseinbußen anderer Netzwerke auszugleichen versucht, deuten andere auf eine Degeneration der neuronalen Netzwerke hin. Dabei zeigt sich, dass die verbesserte Konnektivität zwischen dem VLPFC und alternativen kortikalen Regionen den kognitiven Defiziten entgegenwirken könnte (Liang et al. (2021). Doch sind diese Kompensationsmechanismen oft unzureichend bzw. schnell erschöpft, um die klinischen Auswirkungen der degenerativen Prozesse i.S. kognitiver Defizite vollständig zu verhindern (Zhou et al., 2013).

Auch beim Precuneus deutet die reduzierte Konnektivität im DMN bei MCI-PatientInnen nicht zwangsläufig auf eine Degeneration hin, sondern kann auch als Teil eines adaptiven Prozesses verstanden werden, bei dem das Gehirn versucht, Ressourcen neu zu verteilen, um den kognitiven Anforderungen gerecht zu werden. Allerdings könnte die geringe direkte Beziehung zwischen der Konnektivität des Precuneus und der Gedächtnisleistung bei MCI darauf hinweisen, dass der Precuneus bei der Gedächtnisbildung und -speicherung weniger relevant wird, wenn der VLPFC als primäre Kontrollinstanz stärker aktiviert wird (Zhou et al., 2013).

Eine weitere wichtige Beobachtung in Bezug auf den VLPFC bei MCI ist die Abschwächung der klassischen antikorrelativen Beziehung zwischen dem VLPFC als Teil des frontoparietalen Netzwerks (FPN) und dem Default Mode Network (DMN). Diese Beziehung steht in engem Zusammenhang mit der Fähigkeit des VLPFC, kontrollierte kognitive Prozesse zu überwachen und zu regulieren, während das DMN mit spontanen, selbstbezogenen Gedanken und Gedächtnisprozessen assoziiert ist. In Studien, die MCI-PatientInnen untersuchen, wurde eine reduzierte Konnektivität zwischen dem VLPFC und dem DMN festgestellt, was die Effizienz dieser beiden Netzwerke bei der Trennung von kontrollierten und automatischen Gedächtnisprozessen beeinträchtigen könnte. Dies deutet darauf hin, dass der VLPFC bei MCI-PatientInnen möglicherweise nicht mehr in der Lage ist, seine Rolle als „Wächter“ über den kognitiven Abrufprozess effektiv auszuführen, was wiederum zu Gedächtnisproblemen führen kann (Hu et al., 2015; Xu et al., 2025).

Die eigenen Ergebnisse – verminderter frontaler Konnektivitätsanstieg bei gleichsam erhöhter Precuneus-Konnektivität – lassen sich im Kontext dieser Netzwerk-Desintegration interpretieren. Die MCI-Gruppe ist möglicherweise weniger dazu in der Lage, Areale des FPN im Ruhezustand adaptiv zu verstärken und gleichzeitig DMN-Aktivität angemessen zu modulieren. Dieser Mechanismus könnte die Grundlage für die in MCI typischerweise beschriebenen Aufmerksamkeits- und Gedächtnisdefizite bilden.

Der parallele Befund reduzierter Konnektivität im VLPFC und erhöhter Konnektivität im Precuneus im Ruhezustand spricht somit für ein Muster unzureichender Balance zwischen Default Mode und frontoparietalem Netzwerk, bei dem degenerative Einflüsse und unvollständige Kompensation gleichzeitig wirksam sind.

5.4. Limitationen der Methode

Zur Gesamteinordnung der Reliabilität der Ergebnisse seien zuletzt die Limitationen der Methode erwähnt. Einschränkung hinsichtlich einer objektiven Messung der Konsolidierungsaktivität ergeben sich dadurch, dass Konsolidierung von Gedächtnisinhalten anders als die Enkodierung nicht an eine aufgabenbezogene Aktivität gekoppelt ist, sondern fernab des Bewusstseins in Abwesenheit dieser auftritt, bspw. in wachen Ruhephasen oder während des Schlafes. Hier wurde auch eine Assoziation zum Schlaf beschrieben, während dessen die Konsolidierung neuer Gedächtnisinhalte gefestigt wird (Euston et al., 2007; Mc Gaugh, 1996).

Dementsprechend gibt es keine Methode auf neuropsychologischer oder neurophysiologischer Ebene, die ein direktes Maß für die Konsolidierungsaktivität darstellt.

Eine weitere Limitation stellt in diesem Kontext der bislang nicht vollständig erforschte zeitliche Verlauf der Konsolidierung nach der aktiven Enkodierung dar. So wird der Beginn der Konsolidierung einer neuen Gedächtnisinformation unmittelbar nach dem erfolgten Enkodieren mit einer nachfolgenden Dauer von mehreren Stunden bis Tagen beschrieben (Dudai, 2004; Tambini and Davachi, 2019). Die vorliegende Arbeit bezieht sich in Anbetracht des Studiendesigns jedoch nur auf die frühe Phase der Konsolidierung, da die Resting-State-Messung unmittelbar an den Teil der Enkodierung angegliedert ist.

Andere Arbeiten zeigten an dieser Stelle wiederum, dass bspw. während der frühen Konsolidierungsphase Störungen weniger bzw. nicht signifikant waren, wohingegen Störungen in der späteren Phase der Konsolidierung einen deutlicheren Effekt hatten. Hieraus kann somit indirekt angenommen werden, dass die Konnektivität gedächtnis- bzw. konsolidierungsassoziiertter Areale nicht unmittelbar nach der Enkodierung ausgebildet werden, sondern erst im zeitlichen Verlauf (Jacobs et al., 2015). Auch kann hieraus geschlossen werden, dass Störungen der Gedächtnisleistungen nicht allein durch Defizite bereits im Enkodierungsprozess begründet sein können (Dewar et al., 2007, 2021).

Dies stellt eine zeitbezogene Limitation der Methode dar, da Konsolidierung mehrere Tage in Anspruch nehmen kann (Fassbender et al., 2022), die Dauer der fMRT-Resting-State Aufzeichnung jedoch auf jeweils 7 Minuten beschränkt war.

Eine Limitation in Bezug auf die statistische Auswertung besteht darin, dass nach Durchführung der FWE-Korrektur keine signifikanten Effekte mehr nachzuweisen waren.

Das Signifikanzniveau als Fehlerwahrscheinlichkeit einer Hypothese bezieht sich auf das Verhältnis von falsch abgelehnten Tests zu allen durchgeführten Tests. Da multiple Vergleiche

gegen eine (Null-)Hypothese tausende statistische Werte liefern, da diese für jeden Voxel einzeln berechnet werden, besteht demzufolge auch mehrere tausend Mal die Möglichkeit, die (Null-)Hypothese – auch fälschlicherweise – zu verwerfen.

Dieser erhöhten Irrtumswahrscheinlichkeit kann prinzipiell mittels der FWE-Korrektur entgegengewirkt werden. Da diese jedoch vornehmlich für unabhängige Tests ausgelegt ist, kann es sein, dass nach Durchführung multipler Vergleiche einzelne Voxel bezogen auf das Gesamthirn kein signifikantes Ergebnis mehr liefern, wie auch in dieser Studie. Um die Irrtumswahrscheinlichkeit dennoch gering zu halten, wurden hier nur Cluster berichtet, die zusammenhängend mindestens 25 Voxel enthielten, so dass aufgrund des örtlich zusammenhängenden Befundes erwogen werden kann, dass es sich um valide Befunde handelt.

Zuletzt ist kritisch zu hinterfragen, inwiefern altersassoziierte Gedächtnisdefizite sicher durch Defizite des Konsolidierungsprozesses begründet werden können. Craig et. al. beschrieb in diesem Zusammenhang zwei mögliche Mechanismen, denen ein altersassoziierter Rückgang der Gedächtnisleistung zugrunde liegen kann: Zum einen ist hier ein intrinsischer quantitativer oder qualitativer Rückgang der neuronalen Aktivität im Allgemeinen zu diskutieren. Zum anderen könnte diesem eine erhöhte Anfälligkeit für (äußere) Störungen während des Konsolidierungsprozesses zugrunde liegen (Craig et al., 2016b). Dieser vermeintlichen Limitation wurde jedoch durch den Studienaufbau mit einer MCI- und einer altersgleichen Kontrollgruppe entgegengewirkt.

5.5. Zusammenfassung

Die diskutierten Ergebnisse zeigen, dass sowohl gesunde ältere Personen als auch MCI-Betroffene während der frühen Konsolidierungsphase einen Anstieg der VLPFC-Konnektivität aufweisen, dieser Anstieg bei MCI jedoch abgeschwächt ist und damit auf begrenzte kompensatorische Kapazitäten hinweist. Parallel dazu wurde im Precuneus in beiden Gruppen eine reduzierte Konnektivität beobachtet, die bei MCI sogar erhöht ausfiel, was als Ausdruck einer gestörten Balance zwischen Default Mode und frontoparietalem Netzwerk sowie eines unzureichenden Suppressionsmechanismus gedeutet werden kann. Während sich für den VLPFC ein trendhafter Zusammenhang zur Gedächtnisleistung zeigte, blieb dieser für den Precuneus aus, was die zentrale Rolle frontaler Kontrollprozesse gegenüber DMN-basierten Mechanismen unterstreicht. Insgesamt deuten die Befunde auf eine frühe Netzwerk-Desintegration bei MCI hin, deren Interpretation jedoch durch methodische Limitationen – insbesondere die kurze Messdauer, fehlende direkte Messbarkeit der Konsolidierung und statistische Korrekturen – eingeschränkt ist.

6. Literaturverzeichnis

1. Abou Elseoud A, Nissilä J, Liettu A, Remes J, Jokelainen J, Takala T, Aunio A, Starck T, Nikkinen J, Koponen H, Zang YF, Tervonen O, Timonen M, Kiviniemi V. Altered resting-state activity in seasonal affective disorder. *Hum Brain Mapp*. 2014 Jan;**35**(1):161-72
2. Alzheimer A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allg Zeitschrift Psychiatrie*. 1907; **64**: 146–148
3. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage*. 2000 Jun;**11**(6 Pt 1):805-21
4. Baldeiras I, Santana I, Leitão MJ, Gens H, Pascoal R, Tábuas-Pereira M, Beato-Coelho J, Duro D, Almeida MR, Oliveira CR. Addition of the A β 42/40 ratio to the cerebrospinal fluid biomarker profile increases the predictive value for underlying Alzheimer's disease dementia in mild cognitive impairment. *Alzheimers Res Ther*. 2018 Mar;**20**;10(1):33
5. Bandettini PA, Wong EC, Hinks RS, Tikofsky RS, Hyde JS. Time course EPI of human brain function during task activation. *Magn Reson Med*. 1992 Jun;**25**(2):390-7
6. Bateman RJ, Aisen PS, De Strooper B, Fox NC, Lemere CA, Ringman JM, Salloway S, Sperling RA, Windisch M, Xiong C. Autosomal-dominant Alzheimer's disease: a review and proposal for the prevention of Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2011 Jan **6**;3(1):1
7. Berry DTR, Allen RS, Schmitt FA. Rey-Osterrieth Complex Figure: Psychometric characteristics in a geriatric sample. *Clin Neuropsychol*. 1991;**5**(2):143-153
8. Binder JR, Frost JA, Hammeke TA, Bellgowan PS, Rao SM, Cox RW. Conceptual processing during the conscious resting state. A functional MRI study. *J Cogn Neurosci*. 1999 Jan;**11**(1):80-95
9. Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med*. 1995 Oct;**34**(4):537-41
10. Bjerke M, Engelborghs S. Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Early and Differential Alzheimer's Disease Diagnosis. *J Alzheimers Dis*. 2018;**62**(3):1199-120
11. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*. 1991;**82**(4):239-59
12. Buckner RL, Vincent JL. Unrest at rest: default activity and spontaneous network correlations. *Neuroimage*. 2007 Oct 1;**37**(4):1091-6; discussion 1097-9
13. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2008 Mar;**1124**:1-38

14. Christoff K, Gordon AM, Smallwood J, Smith R, Schooler JW. Experience sampling during fMRI reveals default network and executive system contributions to mind wandering. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(21):8719–8724
15. Clemens B, Regenbogen C, Koch K, Backes V, Romanczuk-Seiferth N, Pauly K, Shah NJ, Schneider F, Habel U, Kellermann T. Incidental Memory Encoding Assessed with Signal Detection Theory and Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI). *Front Behav Neurosci*. 2015 Nov **18**;9:305
16. Clément F, Belleville S. Compensation and disease severity on the memory-related activations in mild cognitive impairment. *Biol Psychiatry*. 2010 Nov 15;**68**(10):894-902
17. Craik FI, Rose NS. Memory encoding and aging: a neurocognitive perspective. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012 Aug;**36**(7):1729-39
18. Craig M, Wolbers T, Harris MA, Hauff P, Della Sala S, Dewar M. Comparable rest-related promotion of spatial memory consolidation in younger and older adults. *Neurobiol Aging*. 2016 Dec;**48**:143-152
19. Cogswell PM, Wessels AM, Andrews TJ, Barakos JA, Barkhof F, Bash S, et al. Amyloid-related imaging abnormalities with anti-amyloid monoclonal antibodies for Alzheimer disease: clinical and imaging features. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2025;**46**(1):24–32
20. Cole MW, Reynolds JR, Power JD, Repovs G, Anticevic A, Braver TS. Multi-task connectivity reveals flexible hubs for adaptive task control. *Nat Neurosci*. 2013;**16**(9):1348–1355
21. Crook TH 3rd, Feher EP, Larrabee GJ. Assessment of memory complaint in age-associated memory impairment: the MAC-Q. *Int Psychogeriatr*. 1992 Fall;**4**(2):165-76
22. Cummings J, Aisen P, Apostolova LG, Atri A, Salloway S, Weiner M, et al. Lecanemab: Appropriate Use Recommendations. *J Prev Alzheimers Dis*. 2023;**10**(3):362-377
23. Desgranges B, Eustache F, Rioux P, de La Sayette V, Lechevalier B. Memory disorders in Alzheimer's disease and the organization of human memory. *Cortex*. 1996 Sep;**32**(3):387-412
24. Dewar MT, Cowan N, Sala SD. Forgetting due to retroactive interference: a fusion of Müller and Pilzecker's (1900) early insights into everyday forgetting and recent research on anterograde amnesia. *Cortex*. 2007 Jul;**43**(5):616-34
25. Dewar M, Pesallaccia M, Cowan N, Provinciali L, Della Sala S. Insights into spared memory capacity in amnesic MCI and Alzheimer's Disease via minimal interference. *Brain Cogn*. 2012 Apr;**78**(3):189-99

26. Dudai Y. The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? *Annu Rev Psychol.* 2004;**55**:51-86
27. Dudai Y, Karni A, Born J. The Consolidation and Transformation of Memory. *Neuron.* 2015 Oct 7;**88**(1):20-32
28. Eickhoff SB, Stephan KE, Mohlberg H, Grefkes C, Fink GR, Amunts K, Zilles K. A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage.* 2005 May 1;**25**(4):1325-35
29. Erhardt EB, Rachakonda S, Bedrick EJ, Allen EA, Adali T, Calhoun VD. Comparison of multi-subject ICA methods for analysis of fMRI data. *Hum Brain Mapp.* 2011 Dec;**32**(12):2075-95
30. Euston DR, Tatsuno M, McNaughton BL. Fast-forward playback of recent memory sequences in prefrontal cortex during sleep. *Science.* 2007 Nov 16;**318**(5853):1147-50
31. Eyler LT, Elman JA, Hatton SN, Gough S, Mischel AK, Hagler DJ, Franz CE, Docherty A, Fennema-Notestine C, Gillespie N, Gustavson D, Lyons MJ, Neale MC, Panizzon MS, Dale AM, Kremen WS. Resting State Abnormalities of the Default Mode Network in Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis.* 2019;**70**(1):107-120
32. Faßbender RV, Risius OJ, Dronse J, Richter N, Gramespacher H, Befahr Q, Fink GR, Kukolja J, Onur OA. Decreased Efficiency of Between-Network Dynamics During Early Memory Consolidation With Aging. *Front Aging Neurosci.* 2022 May 16;**14**:780630
33. Fink GR, Schneider F. Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie, 2. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2006
34. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975 Nov;**12**(3):189-98
35. Fox PT, Raichle ME. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986 Feb;**83**(4):1140-4
36. Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Frackowiak RSJ. Functional Connectivity: The Principal-Component Analysis of Large (PET) Data Sets. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism.* 1993;**13**(1):5-14
37. Friston, KJ, Ashburner, JT, Kiebel, SJ, Nicols, TE. Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images, 1. Auflage. London: Academic Press (Elsevier), 2007

38. Frostig RD, Lieke EE, Ts'o DY, Grinvald A. Cortical functional architecture and local coupling between neuronal activity and the microcirculation revealed by in vivo high-resolution optical imaging of intrinsic signals. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990; **87**: 6082-6086
39. Garre-Olmo J. Epidemiologia de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias [Epidemiology of Alzheimer's disease and other dementias]. *Rev Neurol*. 2018 Jun 1;**66**(11):377-386
40. Ge XY, Cui K, Liu L, et al. Screening and predicting progression from high-risk mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Sci Rep*. 2021;**11**(1):17558
41. Goto A. Synaptic plasticity during systems memory consolidation. *Neurosci Res*. 2022 Oct;**183**:1-6
42. Group ICA fMRI Toolbox [GIFT] (Version 2.0) <http://icatb.sourceforge.net/> (letzter Zugriff 22.01.2022).
43. Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;**101**(13):4139-4144
44. Greicius MD, Menon V. Default-mode activity during a passive sensory task: uncoupled from deactivation but impacting activation. *J Cogn Neurosci*. 2004 Nov;**16**(9):1484-92
45. Haense C, Kalbe E, Herholz K, Hohmann C, Neumaier B, Kraus R, Heiss WD. Cholinergic system function and cognition in mild cognitive impairment. *Neurobiology of aging*. 2012;**33**(5): 867-77
46. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. 2002 Jul 19;**297**(5580):353-6
47. Helmstaedter, C., Lendt, M. & Lux, S. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest Göttingen: Hogrefe, 2001
48. Herholz K, Weisenbach S, Kalbe E, Diederich NJ, Heiss WD. Cerebral acetylcholine esterase activity in mild cognitive impairment. *Neuroreport*. 2005;**16**(13): 1431-4
49. Himberg J, Hyvärinen A, Esposito F. Validating the independent components of neuroimaging time series via clustering and visualization. *Neuroimage*. 2004 Jul;**22**(3):1214-22
50. Hindmarch I, Lehfeld H, de Jongh P, Erzigkeit H. The Bayer Activities of Daily Living Scale (B-ADL). *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1998;**9** Suppl 2:20-6
51. Horn W. L-P-S Leistungsprüfsystem, 2. Auflage. Göttingen: Hogrefe, 1983

52. Hu P, et al. Default-Mode Network in Relation to Memory: A Review of Resting-State Functional Connectivity Studies. *Front Hum Neurosci*. 2015;**9**:435
53. Huang S, De Brigard F, Cabeza R, Davis SW. Connectivity analyses for task-based fMRI. *Phys Life Rev*. 2024 Jul;**49**:139-156
54. Hugo J, Ganguli M. Dementia and cognitive impairment: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Clin Geriatr Med*. 2014 Aug;**30**(3):421-42
55. Jacobs HI, Dillen KN, Risius O, Göreci Y, Onur OA, Fink GR, Kukolja J. Consolidation in older adults depends upon competition between resting-state networks. *Front Aging Neurosci*. 2015 Jan 9;**6**:344
56. Jin M, Pelak VS, Cordes D. Aberrant default mode network in subjects with amnesic mild cognitive impairment using resting-state functional MRI. *Magn Reson Imaging*. 2012 Jan;**30**(1):48-61
57. Karch CM, Goate AM. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biol Psychiatry* 2015; **77**: 43–51
58. Kirova AM, Bays RB, Lagalwar S. Working memory and executive function decline across normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Biomed Res Int*. 2015;**2015**:748212
59. Kiviniemi VJ, Kantola JH, Jauhiainen J, Hyvärinen A, Tervonen O. Independent, component analysis of nondeterministic fMRI signal sources. *Neuroimage* 2003;**19**:253–60
60. Kiviniemi V, Starck T, Remes J, Long X, Nikkinen J, Haapea M, Veijola J, Moilanen I, Isohanni M, Zang YF, Tervonen O. Functional segmentation of the brain cortex using high model order group PICA. *Hum Brain Mapp*. 2009 Dec;**30**(12):3865-86
61. Kukolja J, Thiel CM, Fink GR. Cholinergic stimulation enhances neural activity associated with encoding but reduces neural activity associated with retrieval in humans. *J Neurosci*. 2009 Jun 24;**29**(25):8119-28
62. Kukolja J, Thiel CM, Wilms M, Mirzazade S, Fink GR. Ageing related changes of neural activity associated with spatial contextual memory. *Neurobiology of aging*. 2009b;**30**(4): 630-45
63. Kukolja J, Göreci DY, Onur ÖA, Riedl V, Fink GR. Resting-state fMRI evidence for early episodic memory consolidation: effects of age. *Neurobiol Aging*. 2016 Sep;**45**:197-211
64. Laird AR, Fox PM, Eickhoff SB, Turner JA, Ray KL, McKay DR, Fox PT. Behavioral interpretations of intrinsic connectivity networks. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2011;**23**(12):4022–37

65. Li J, Zhang Y, Kong R, Tang Y, Hui L, Li Y, et al. Resting-state functional connectivity of the frontoparietal network and default mode network in major depression. *Neuroimage Clin.* 2017;**15**:102–109
66. Liang P, Wang Z, Yang Y, Jia X, Li K. Functional disconnection and compensation in mild cognitive impairment: evidence from DLPFC connectivity using resting-state fMRI. *PLoS One.* 2011;**6**(7):e22153
67. Liang P, et al. Compensatory functional connectivity changes in prefrontal regions in mild cognitive impairment. *Neuroimage Clin.* 2021;**30**:102624
68. Lo JC, Groeger JA, Cheng GH, Dijk DJ, Chee MW. Self-reported sleep duration and cognitive performance in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med.* 2016 Jan;**17**:87-98
69. Logothetis NK, Pfeuffer J. On the nature of the BOLD fMRI contrast mechanism. *Magn Reson Imaging.* 2004 Dec;**22**(10):1517-31
70. Lustig C, Snyder AZ, Bhakta M, O'Brien KC, McAvoy M, Raichle ME, Morris JC, Buckner RL. Functional deactivations: change with age and dementia of the Alzheimer type. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Nov 25;**100**(24):14504-9
71. McGaugh JL. Time-dependent processes in memory storage. *Science.* 1966 Sep 16;**153**(3742):1351-8
72. McKiernan KA, Kaufman JN, Kucera-Thompson J, Binder JR. A parametric manipulation of factors affecting task-induced deactivation in functional neuroimaging. *J Cogn Neurosci.* 2003 Apr 1;**15**(3):394-408
73. Mehta PD, Pirttila T, Patrick BA, Barshatzky M, Mehta SP. Amyloid beta protein 1-40 and 1-42 levels in matched cerebrospinal fluid and plasma from patients with Alzheimer disease. *Neurosci Lett.* 2001 May 18;**304**(1-2):102-6
74. Miller SL, Celone K, DePeau K, Diamond E, Dickerson BC, Rentz D, Pihlajamäki M, Sperling RA. Age-related memory impairment associated with loss of parietal deactivation but preserved hippocampal activation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Feb 12;**105**(6):2181-6
75. Muecke H, Richter N, von Reutern B, Kukolja J, Fink GR, Onur OA. Differential Effect of Retroactive Interference on Object and Spatial Memory in the Course of Healthy Aging and Neurodegeneration. *Front Aging Neurosci.* 2018 Oct **23**;10:333
76. Naveh-Benjamin M, Guez J, Shulman S. Older adults' associative deficit in episodic memory: assessing the role of decline in attentional resources. *Psychon Bull Rev.* 2004 Dec;**11**(6):1067-73

77. Nashiro K, Sakaki M, Braskie MN, Mather M. Resting-state networks associated with cognitive processing show more age-related decline than those associated with emotional processing. *Neurobiol Aging*. 2017 Jun;**54**:152-162
78. Niemantsverdriet E, Ottoy J, Somers C, De Roeck E, Struyfs H, Soetewey F, Verhaeghe J, Van den Bossche T, Van Mossevelde S, Goeman J, De Deyn PP, Mariën P, Versijpt J, Slegers K, Van Broeckhoven C, Wyffels L, Albert A, Ceysens S, Stroobants S, Staelens S, Bjerke M, Engelborghs S. The Cerebrospinal Fluid A β 1-42/A β 1-40 Ratio Improves Concordance with Amyloid-PET for Diagnosing Alzheimer's Disease in a Clinical Setting. *J Alzheimers Dis*. 2017;**60**(2):561-576
79. Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, Glynn P. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med*. 1990 Apr;**14**(1):68-78
80. Ogawa S, Lee TM. Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: in vivo and in vitro measurements and image simulation. *Magn Reson Med*. 1990 Oct;**16**(1):9-18
81. Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H, Ugurbil K. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992 Jul 1;**89**(13):5951-5
82. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 1971 Mar;**9**(1):97-113
83. Papma, J.M., Smits, M., de Groot, M. et al. The effect of hippocampal function, volume and connectivity on posterior cingulate cortex functioning during episodic memory fMRI in mild cognitive impairment. *Eur Radiol*. 2017;**27**, 3716–3724
84. Penalba-Sánchez L, González-Burgos L, de la Fuente-González J, Reinoso-Suárez F, Martínez-Vicente M, Vázquez-Marrufo M. Increased functional connectivity patterns in mild cognitive impairment. *Front Aging Neurosci*. 2023;**15**:1037347
85. Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current Concepts in Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol*. 2001;**58**(12):1985–1992
86. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004 Sep;**256**(3):183-94
87. Petersen RC, Caracciolo B, Brayne C, Gauthier S, Jelic V, Fratiglioni L. Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *J Intern Med*. 2014 Mar;**275**(3):214-28.
88. Pihlajamäki M, Jauhiainen AM, Soininen H. Structural and functional MRI in mild cognitive impairment. *Curr Alzheimer Res*. 2009 Apr;**6**(2):179-85

89. Poustchi-Amin M, Mirowitz SA, Brown JJ, McKinstry RC, Li T. Principles and applications of echo-planar imaging: a review for the general radiologist. *Radiographics*. 2001 May-Jun;**21**(3):767-79
90. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Jan 16;**98**(2):676-82
91. Raichle ME. The brain's default mode network. *Annu Rev Neurosci*. 2015 Jul 8;**38**:433-47
92. Richter N, Michel A, Onur OA, Kracht L, Dietlein M, Tittgemeyer M, Neumaier B, Fink GR, Kukolja J. White matter lesions and the cholinergic deficit in aging and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*. 2017 May;**53**:27-35
93. Richter N, Beckers N, Onur OA, Dietlein M, Tittgemeyer M, Kracht L, Neumaier B, Fink GR, Kukolja J. Effect of cholinergic treatment depends on cholinergic integrity in early Alzheimer's disease. *Brain*. 2018 Mar 1;**141**(3):903-915
94. Schmitt M, Altstötter-Gleich C, Hinz A, Maes J, Brähler E. Normwerte für das Vereinfachte Beck Depressions-Inventar (BDI-V) in der Allgemeinbevölkerung. *Diagnostica* 2006; **52**: 51–9
95. Schneider JA, Arvanitakis Z, Leurgans SE, Bennett DA. The neuropathology of probable Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 2009; **66**: 200–208
96. Schretlen D, Bobholz JH, Brandt J. Development and psychometric properties of the Brief Test of Attention. *The Clinical Neuropsychologist*. 1996;**10**(1): 80-89
97. Sheline YI, Raichle ME. Resting state functional connectivity in preclinical Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*. 2013 Sep 1;**74**(5):340-7
98. Shinotoh H, Namba H, Fukushi K, Nagatsuka S, Tanaka N, Aotsuka A, Ota T, Tanada S, Irie T. Progressive loss of cortical acetylcholinesterase activity in association with cognitive decline in Alzheimer's disease: a positron emission tomography study. *Ann Neurol*. 2000 Aug;**48**(2):194-200
99. Shulman GL, Fiez JA, Corbetta M, Buckner RL, Miezin FM, Raichle ME, Petersen SE. Common Blood Flow Changes across Visual Tasks: II. Decreases in Cerebral Cortex. *J Cogn Neurosci*. 1997 Fall;**9**(5):648-63
100. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2023;**389**(14):1323-1336
101. Smith SM, Fox PT, Miller KL, Glahn DC, Fox PM, Mackay CE, Beckmann CF. Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009;**106**(31):13040–13045

102. Sperling RA, Jack CR Jr, Black SE, et al. Amyloid-related imaging abnormalities in amyloid-modifying therapeutic trials: recommendations from the Alzheimer's Association. *Alzheimers Dement*. 2011;**7**(4):367–385
103. SPM8 Manual. 2013. http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/doc/spm8_manual.pdf (letzter Zugriff 22.01.2022).
104. SPM Anatomy toolbox (Version 1.8) http://www.fz-juelich.de/ime/spm_anatomy_toolbox (letzter Zugriff 22.01.2022).
105. Supekar K, Menon V, Rubin D, Musen M, Greicius MD. Network analysis of intrinsic functional brain connectivity in Alzheimer's disease. *PLoS Comput Biol*. 2008 Jun 27;**4**(6):e1000100
106. Tambini A, Davachi L. Awake Reactivation of Prior Experiences Consolidates Memories and Biases Cognition. *Trends Cogn Sci*. 2019 Oct;**23**(10):876-890
107. Tomasi D, Volkow ND. Association Between Brain Activation and Functional Connectivity. *Cereb Cortex*. 2019 May 1;**29**(5):1984-1996
108. Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol*. 2004 Mar;**19**(2):203-14
109. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2023;**388**(1):9-21
110. Varela-López B, Zurrón M, Lindín M, Díaz F, Galdo-Álvarez S. Compensation versus deterioration across functional networks in amnesic mild cognitive impairment subtypes: resting-state fMRI evidence. *GeroScience*. 2024;**47**(2):1805–1822
111. VBM8-Toolbox-Manual. 2010. <http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm8/vbmmanual.pdf> (letzter Zugriff 22.01.2022).
112. Wang K, Liang M, Wang L, Tian L, Zhang X, Li K, Jiang T. Altered functional connectivity in early Alzheimer's disease: a resting-state fMRI study. *Hum Brain Mapp*. 2007 Oct;**28**(10):967-78
113. Wang Y, Risacher SL, West JD, McDonald BC, Magee TR, Farlow MR, Gao S, O'Neill DP, Saykin AJ. Altered default mode network connectivity in older adults with cognitive complaints and amnesic mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*. 2013;**35**(4):751-60
114. Wang Y, Wu L, Liu Y, et al. Intrinsic connectivity of left ventrolateral prefrontal cortex predicts individual differences in controlled semantic retrieval. *Neuroimage*. 2020;**207**:116368

115. Wermke M, Sorg C, Wohlschläger AM, Drzezga A. A new integrative model of cerebral activation, deactivation and default mode function in Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 Mar;**35** Suppl 1:S12-24
116. WFU PickAtlas Toolbox (Version 3.0.4; ANSIR Laboratory, WFU School of Medicine, Winston-Salem, NC, USA). <http://fmri.wfubmc.edu/software/PickAtlas> (letzter Zugriff 22.01.2022).
117. Wiltgen BJ, Brown RA, Talton LE, Silva AJ. New circuits for old memories: the role of the neocortex in consolidation. *Neuron*. 2004 Sep 30;**44**(1):101-8
118. Xu T, et al. Default Mode Network connectivity predicts individual differences in long-term forgetting: Evidence for storage degradation, not retrieval failure. *J Neurosci*. 2025;**45**(4):1125-1133
119. Xu Y, Prat C S, Sense F, van Rijn H, Stocco A. Default Mode Network connectivity predicts individual differences in long-term forgetting: Evidence for storage degradation, not retrieval failure. *PLoS Comput Biol*. 2025;**21**(9):e1013485
120. Yakushev I, Verger A, Brendel M, Cecchin D, Aguiar Fernandez P, Fraioli F, et al. Lecanemab approval in EU: what should we be ready for? – the EANM perspective. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2025;**52**(5):1607-1610
121. Ystad M, Eichele T, Lundervold AJ, Lundervold A. Subcortical functional connectivity and verbal episodic memory in healthy elderly--a resting state fMRI study. *Neuroimage*. 2010 Aug 1;**52**(1):379-88
122. Yuan Q, Qi W, Xue C, Ge H, Hu G, Chen S, Xu W, Song Y, Zhang X, Xiao C, Chen J. Convergent Functional Changes of Default Mode Network in Mild Cognitive Impairment Using Activation Likelihood Estimation. *Front Aging Neurosci*. 2021 Oct 5;13:708687
123. Zang ZX, Yan CG, Dong ZY, Huang J, Zang YF. Granger causality analysis implementation on MATLAB: a graphic user interface toolkit for fMRI data processing. *J Neurosci Methods*. 2012 Jan 30;**203**(2):418-26
124. Zhang D, Wang Y, Zhou L, Yuan H, Shen D; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Multimodal classification of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuroimage*. 2011 Apr 1;**55**(3):856-67
125. Zhang M, Ralph MAL, Vasisht S, Jackson RL. Intrinsic connectivity of left ventrolateral prefrontal cortex predicts individual differences in controlled semantic retrieval. *Cereb Cortex*. 2022;**33**(1):124–138

126. Zhang Z, et al. Simultaneous PET/fMRI detects distinctive alterations in functional connectivity and glucose metabolism of precuneus subregions in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2021;**83**(1):283-296
127. Zhang X, Wu H, Li Y, et al. Simultaneous PET/fMRI detects distinctive alterations in functional connectivity and glucose metabolism of precuneus subregions in Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 2021;**41**(11):2639-2651
128. Zhang Y, Chen X, Wang H, et al. Resting-state functional magnetic resonance imaging study on cerebrovascular reactivity changes in the precuneus of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment patients. *Neurobiol Aging.* 2023;**117**:35-43
129. Zhou J, et al. Impaired functional connectivity of the thalamus in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a resting-state fMRI study. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2013;**8**(7):559-567
130. Zhu DC, Majumdar S, Korolev IO, Berger KL, Bozoki AC. Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment weaken connections within the default-mode network: a multi-modal imaging study. *J Alzheimers Dis.* 2013;**34**(4):969-84

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

1. Beispielaufgabe der Enkodierung	23
2. Beispielaufgabe des Retrievals	24
3. SPM: Paardifferenztest (T-Test) über beide Gruppen via SPM. Kontrast 2 (Δ CONS - BASE), Signifikanzschwelle $p < 0.001$, Größenschwelle = 25 Voxel. Innerhalb der Komponente 42 (rot-gelb) zeigte sich eine signifikant größere Konnektivität im Bereich des ventrolateralen präfrontalen Kortex (anatomische Bezeichnung gemäß WFU-PickAtlas) während der Konsolidierungs-Ruhemessung im Vergleich zur Ausgangs-Ruhemessung. Signifikanzschwelle $p < 0.001$, Größenschwelle = 25 Voxel, blau = signifikante Voxel.....	33
4. SPM: Paardifferenztest (T-Test) über beide Gruppen via SPM. Kontrast 2 (Δ CONS - BASE), Signifikanzschwelle $p < 0.001$, Größenschwelle = 25 Voxel. Innerhalb der Komponente 106 (rot-gelb) zeigte sich eine signifikant größere Konnektivität im Bereich des rechten Precuneus (anatomische Bezeichnung gemäß WFU-PickAtlas) während der Konsolidierungs-Ruhemessung im Vergleich zur Ausgangs-Ruhemessung. Signifikanzschwelle $p < 0.001$, Größenschwelle = 25 Voxel, blau = signifikante Voxel.....	34
5. SPM. Two-Sample-T-Test. Kontrast 1 (Δ CONTROLS - MCI), Signifikanzschwelle $p < 0.001$, Größenschwelle = 25 Voxel. Innerhalb der Komponente 65 (rot-gelb) zeigte sich eine signifikant größere Konnektivität im Bereich des rechten Precuneus (anatomische Bezeichnung gemäß WFU-PickAtlas) bei der Kontroll- im Vergleich zur MCI-Gruppe. Signifikanzschwelle $p < 0.001$, Größenschwelle = 25 Voxel, grün = signifikante Voxel.....	35
6. SPM. Two-Sample-T-Test. Kontrast 1 (Δ CONTROLS - MCI), Signifikanzschwelle $p < 0.001$, Größenschwelle = 25 Voxel. Innerhalb der Komponente 65 (rot-gelb) zeigte sich eine signifikant größere Konnektivität im Bereich des rechten Precuneus (anatomische Bezeichnung gemäß WFU-PickAtlas) bei der Kontroll- im Vergleich zur MCI-Gruppe. Signifikanzschwelle $p < 0.001$, Größenschwelle = 25 Voxel, grün = signifikante Voxel.....	36

7. D' aufgetragen gegen die Betas als Konnektivitätsmaß in Komponente 42, dem linken VLPFC, in dem eine Konnektivitätszunahme während der Konsolidierung vorlag (blau = Gesamtgruppe, grau = MCI-Gruppe, orange = Kontrollgruppe)37
8. D' aufgetragen gegen die Betas als Konnektivitätsmaß in Komponente 106, dem rechten Precuneus, in dem eine Konnektivitätsabnahme während der Konsolidierung vorlag (blau = Gesamtgruppe, grau = Kontrollgruppe, orange = MCI-Gruppe)38

7.2. Tabellenverzeichnis

1. Übersicht über Geschlechterverteilung, Alter und Ausbildung über beide Gruppen	19
2. Normwerte der neuropsychologischen Tests	21
3. Ergebnisse der neuropsychologischen Tests für beide Probandengruppen sowie des Mann-Whitney-U-Tests	31
4. Konnektivitätsanalyse Basisaktivität und Konsolidierung (Kontrast 1) –ventrolateraler präfrontaler Kortex (VLPFC)	33
5. Konnektivitätsanalyse Basisaktivität und Konsolidierung (Kontrast 2) – Precuneus rechts	34
6. Konnektivitätsanalyse Kontroll- und MCI-Gruppe (Kontrast 1) – VLPFC links und Precuneus rechts	35
7. Korrelationskoeffizient r und Signifikanzwert p für die Komponente 42, dem linken VLPFC, für den Kontrast CONS > BASE aufgetragen gegen D-prime (Spearman-8Korrelation). Es zeigt sich ein Trend für eine Korrelation zwischen D-prime und der Konnektivität für den oben genannten Kontrast in der MCI-Gruppe	37
8. Korrelationskoeffizient r und Signifikanzwert p für die Komponente 106, dem rechten Precuneus, für den Kontrast BASE > CONS aufgetragen gegen D-prime (Spearman-Korrelation)	38