

Neuropsychologische und neurofunktionelle Aspekte der sehr frühen Alzheimererkrankung

Inauguraldissertation

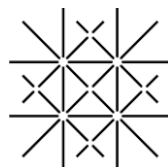
zur Erlangung der Würde einer
Doktorin der Philosophie
vorgelegt der
Fakultät für Psychologie
der Universität Basel

von

Sabine Krumm

aus Basel (BS)

Basel, Februar 2015



UNI
BASEL

Genehmigt von der Fakultät für Psychologie

auf Antrag von

Frau PD Dr. phil. Kirsten I. Taylor

Herr Prof. Dr. phil. Jens Gaab

Basel, den 14. April 2015

Prof. Dr. Roselind Lieb, Dekanin



Supervisorin

Frau PD Dr. phil. Kirsten I. Taylor

Neuroscience, Ophthalmology, and Rare Diseases (NORD), Roche Pharma Research and Early Development, Roche Innovation Center Basel, F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Schweiz; Fakultät für Psychologie, Universität Basel, Basel, Schweiz

Vorsitzender der Promotionskommission

Herr Prof. Dr. phil. Andreas Papassotiropoulos

Fakultät für Psychologie, Abteilung für molekulare Neurowissenschaften, Universität Basel, Basel, Schweiz

Gutachter/in

Frau PD Dr. phil. Kirsten I. Taylor

Neuroscience, Ophthalmology, and Rare Diseases (NORD), Roche Pharma Research and Early Development, Roche Innovation Center Basel, F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Schweiz; Fakultät für Psychologie, Universität Basel, Basel, Schweiz

Herr Prof. Dr. phil. Jens Gaab

Fakultät für Psychologie, Abteilung für Psychotherapie, Universität Basel, Basel, Schweiz

INHALTSVERZEICHNIS

DANKSAGUNG	5
SELBSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	6
ZUSAMMENFASSUNG	7
ABKÜRZUNGEN	8
LISTE DER WISSENSCHAFTLICHEN ORIGINALPUBLIKATIONEN	9
1. HINTERGRUND UND EINFÜHRUNG	10
1.1. Beitrag des anteromedialen Temporallappens an Gedächtnisprozesse	14
1.2. Beitrag des Parietallappens an Gedächtnisprozesse	19
1.3. Neuropathologie der Alzheimerdemenz	22
1.4. Diagnostische Aspekte der milden kognitiven Störung und der Alzheimerdemenz	24
1.5. Hauptziele der in der Promotionschrift vorgestellten Studien	26
2. WISSENSCHAFTLICHE ORIGINALPUBLIKATIONEN	28
2.1. Studie I: Parietal lobe critically supports successful immediate and delayed target recognition memory	29
2.2. Studie II: Cortical thinning of parahippocampal subregions in very early Alzheimer's disease	37
2.3. Studie III: Neuropsychological markers of medial perirhinal and entorhinal cortex functioning are impaired twelve years preceding diagnosis of Alzheimer's dementia	68
2.4. Studie IV: The 12 years preceding MCI due to AD: the temporal emergence of cognitive impairments	87
3. DISKUSSION UND AUSBLICK	115
3.1. Alzheimererkrankung als Modell in der Gedächtnisforschung	115
3.2. Früherkennung der Alzheimererkrankung	121
4. ABSCHLIESSENDE ZUSAMMENFASSUNG	132
5. REFERENZLISTE	134
APPENDIX – ZUSATZMATERIALIEN ZU STUDIE III	146
CURRICULUM VITAE	152

DANKSAGUNG

Der Weg zur Dissertation war eine Lebensschule. Nicht immer verlief alles nach Plan, doch mit Freunden, Familie und Fachpersonen an der Seite liess sich jede Hürde nehmen.

Von ganzem Herzen danke ich meiner Supervisorin und Mentorin Frau PD Dr. Kirsten I. Taylor. Ihr enormes Wissen und vor allem auch ihre Fähigkeit, dieses Wissen weiter zu vermitteln, beeindruckten mich ausserordentlich. Ihre einzigartige Begeisterungsfähigkeit für die Wissenschaft war so ansteckend, dass ich mich auch in Themengebiete vorwagte, die mir sonst mit Sicherheit verschlossen geblieben wären. Ich hätte mir keine bessere Mentorin vorstellen können!

Danken möchte ich auch Prof. Dr. Andreas U. Monsch der mir ermöglichte, meine Dissertation an der Memory Clinic Basel zu verfassen. Er erweiterte meinen Horizont über die Wissenschaft hinaus und ermöglichte mir mit flexiblen Arbeitszeiten meine ausserberufliche Leidenschaft, den Leistungssport, weiterhin auszuüben. Vielen Dank!

Eine grosse Stütze waren zudem alle Arbeitskräfte des Parterres an der Memory Clinic. Erwähnen möchte ich meine Büro- und Arbeitskolleginnen Panagiota, Isabelle und Simone, die mich ermunterten wenn ich zweifelte und sich mit mir freuten wenn ein weiterer Abschnitt geschafft war. Ebenso danken möchte ich meiner Familie, Walter, Elsbeth, Sara und Nina. Sie alle stehen immer hinter mir und unterstützen mich, egal was ich vorhabe. Und natürlich Ari, der viele Stunden auf mich verzichten musste und stets für mich da war. Ich bin unwahrscheinlich froh, dass ich immer auf euch alle zählen kann!

SELBSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich, dass ich meine Dissertation selbständig und nur unter Anleitung der erwähnten Personen erstellt habe. Mitautoren der Originalpublikationen sind auf den entsprechenden Seiten als solche gekennzeichnet. Die Verfassung der Promotionsschrift erfolgte selbständig. Es wurden ausschliesslich jene Hilfsmittel verwendet, die in den Originalpublikationen aufgeführt sind. Zitate sind adäquat ausgewiesen. Diese Promotionsschrift wurde keiner anderen Fakultät zur Begutachtung vorgelegt.

Mit meiner Unterschrift bezeuge ich, dass alle Angaben wahrheitsgemäss und vollständig sind.

Egerkingen, den 17. Februar 2015

Sabine Krumm

ZUSAMMENFASSUNG

Die Pathologie der Alzheimerdemenz (AD) beginnt im anteromedialen Temporallappen (aMTL), spez. im medialen perirhinalen Kortex (mPRK), und breitet sich über den entorhinalen Kortex (ERK) z.B. zum lateralen perirhinalen Kortex (lPRK) und parahippocampalen Kortex (PHK) aus. Neben dem aMTL sind weitere Hirnregion von der Pathologie betroffen, bspw. der Parietallappen (PL). Hauptziel dieser Promotionschrift ist die Ermittlung der PL und aMTL Beteiligung bei Gedächtnisprozessen, die hirnstrukturelle Abbildung des Pathologieverlaufes der AD sowie die Evaluierung von neuroanatomisch begründeten, kognitiven Markern für die Frühdiagnostik der AD.

Bei der Abbildung von Gedächtnisprozessen durch einen visuellen Test fanden wir bei gesunden ($n=56$) und an AD oder einer leichten amnestischen kognitiven Störung (aMCI) erkrankten Personen ($n=56$), dass die Anzahl korrekt beurteilter Stimuli beim sofortigen Abruf mit Atrophie im PL und im aMTL, beim verzögerten Abruf mit PL Atrophie korreliert.

Zur strukturellen Darstellung des Pathologieverlaufs analysierten wir die kortikalen Dicken von manuell segmentierten ERKs, mPRKs, lPRKs und PHKs von aMCI ($n=23$) und AD Patienten ($n=34$) sowie Kontrollpersonen ($n=46$ bzw. $n=31$). Wir fanden signifikante Atrophie im mPRK sowie im ERK in der aMCI, der AD und im direkten Vergleich auch zwischen diesen Gruppen, jedoch keine Atrophie im lPRK und PHK. Zudem lokalisierten wir die Stellen im mPRK und ERK, an denen sich AD Patienten maximal von Gesunden unterscheiden. Daraus resultiert die Frage, ob bei AD auch die Funktionalität des mPRKs und ERKs abgebildet werden kann.

Anhand gängiger neuropsychologischer Tests von gesunden Probanden ($n=31$) und frühen AD Patienten ($n=58$) entwickelten wir Formeln zur Schätzung der mPRK und ERK Dicken um zu sehen, ob das semantische (via mPRK) vor dem episodischen Gedächtnis (via ERK) beeinträchtigt ist. Die Anwendung auf eine Stichprobe von 28 gesunden Personen, die im Langzeitverlauf eine AD entwickelten (NC-AD), und 28 gesund bleibenden Kontrollpersonen ergab, dass die geschätzte Dicke des mPRKs und des ERKs in der NC-AD Gruppe bereits zwölf Jahre vor der AD-Diagnose verringert war und rund 4 Jahre vor der AD-Diagnose (ungefährer Zeitpunkt einer MCI-Diagnose) weiter abnahm. Es stellt sich folglich die Frage, ob beide dieser Marker die allerersten Symptome im neuropsychologischen Setting erfassen können.

Wir analysierten gängige neuropsychologische Testverfahren bei 27 Individuen, die im Langzeitverlauf eine milde kognitive Störung entwickelten (NC-MCI), sowie bei 60 gesund bleibenden Probanden. Die ersten Defizite ließen sich in der NC-MCI Gruppe acht Jahre vor der Diagnose durch episodische Gedächtnistests feststellen. Rund zwei Jahre vor Diagnose konnten Auffälligkeiten mittels Testungen für semantisches Gedächtnis, psychomotorische Geschwindigkeit, Exekutivfunktionen und Fremdanamnese nachgewiesen werden.

Die Resultate zeigen, dass der ERK und mPRK in der AD Pathologie sehr früh betroffen sind und messbare funktionale Beeinträchtigungen aufweisen.

ABKÜRZUNGEN

AD	Alzheimerdemenz
aMCI	amnesic Mild Cognitive Impairment
aMTL	Anteromedialer Temporallappen
AtoM	Attention to Memory
CoBRA	Cortical Binding of Relational Activity
DPK	Dorsaler Parietalkortex
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5
ERK	Entorhinaler Kortex
IQCODE	Informant Questionnaire on Cognitive Decline
IPRK	Lateraler perirhinaler Kortex
MCI	Mild Cognitive Impairment
mPRK	Medialer perirhinaler Kortex
MRT	Magnetresonanztomographie
MTL	Medialer Temporallappen
PHK	Para hippocampaler Kortex
PL	Parietallappen
PRK	Perirhinaler Kortex
VPK	Ventraler Parietalkortex

LISTE DER WISSENSCHAFTLICHEN ORIGINALPUBLIKATIONEN

Diese Promotionsschrift basiert auf den folgenden vier wissenschaftlichen Originalpublikationen, welche jeweils mit römischen Zahlen im Text referenziert werden:

- I Krumm S, Kivisaari SL, Oeksuez F, Reinhardt J, Monsch AU, Stippich C, Ulmer S, Kressig RW, Taylor KI. Parietal lobe critically supports successful immediate and delayed target recognition memory. *Eingereicht.*
- II Krumm S, Kivisaari SL, Probst A, Monsch AU, Reinhardt J, Ulmer S, Stippich C, Kressig RW, Taylor KI. Cortical thinning of parahippocampal subregions in very early Alzheimer's disease. *Eingereicht.*
- III Hirni D, Kivisaari SL, Monsch AU, Krumm S, Berres M, Oeksuez F, Reinhardt J, Ulmer S, Kressig RW, Stippich C, Taylor KI. Neuropsychological markers of medial perirhinal and entorhinal cortex functioning are impaired twelve years preceding diagnosis of Alzheimer's dementia. *Eingereicht.*
- IV Mistridis P, Krumm S, Monsch AU, Berres M, Taylor KI. The 12 years preceding MCI due to AD: the temporal emergence of cognitive impairments. *Eingereicht.*

Alle Originalpublikationen wurden bei „peer-reviewed Journals“ eingereicht.

1. HINTERGRUND UND EINFÜHRUNG

Das menschliche Gehirn fasziniert Wissenschaftler bereits seit Jahrhunderten. Es enthält Milliarden Neuronen mit unzähligen Verschaltungen und ermöglicht durch diese einzigartige neuronale Vernetzung die Aktivierung und die Kooperation von spezialisierten Hirnregionen bei verschiedenen kognitiven Prozessen. Wichtig für die Erforschung von funktionalen Prozessen sind neben Experimenten an Tiermodellen sowie Verhaltenstests und funktioneller Bildgebung beim Menschen auch insbesondere läsionsbedingte Fallanalysen. Eine der bekanntesten derartigen Einzelfallstudien berichtet über den Patienten H.M. (Scoville & Milner, 1957), welcher sich aufgrund von schweren epileptischen Anfällen einer experimentellen, bilateralen Resektion des anteromedialen Temporallappens (aMTL) unterzog. Zwar reduzierte sich nach dem Eingriff die Frequenz der Anfälle, jedoch litt H.M. fortan an verschiedenen Gedächtnisdefiziten. Neben schweren anterograden Gedächtnisstörungen (Speicherschwierigkeiten für Informationen ab dem Zeitpunkt nach der Operation) wies er auch eine leichte retrograde Amnesie (Defizite beim Abrufen von Informationen von vor der Operation) auf, wobei das motorische Lernen sowie die Intelligenz intakt blieben (Corkin, 1984). Der Fall H.M. gehört zu den bedeutsamsten in der Geschichte der Gedächtnisforschung, vornehmlich da durch ihn die Schlüsselrolle des medialen Temporallappens (MTL) für Lern-, Speicher- und Abrufprozesse erkannt wurde.

Um verschiedenste grundlegende Gedächtnisfunktionen auch in grossen Stichproben untersuchen zu können, gilt heutzutage insbesondere die Alzheimerdemenz (AD) als einflussreiches Krankheitsmodell. Hauptmerkmal der Erkrankung sind verschiedene Gedächtnisdefizite, die durch pathologische Veränderungen insbesondere im aMTL

hervorgerufen werden. Gemäss Schätzungen leben in der Schweiz derzeit über 110'000 Menschen mit Demenz (Schweizerische Alzheimervereinigung, 2014), wobei die Alzheimerkrankheit mit ca. 60% die häufigste Ursache darstellt (Wallesch & Förstl, 2012). Es handelt sich dabei um eine neurodegenerative Erkrankung mit langsamer Progredienz. Symptomatisch stehen verschiedene Gedächtnis- und/oder Lerndefizite im Vordergrund. Darüber hinaus müssen für die Diagnose einer neurokognitiven Störung aufgrund einer wahrscheinlichen Alzheimererkrankung nach dem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5 (DSM-5; American Psychiatric Association, 2013) auch Defizite in mindestens einer weiteren kognitiven Domäne (z.B. exekutive Funktionen, Aufmerksamkeit, Sprache, soziale Kognition oder perzeptuell-motorisch) feststellbar sein. Die milde kognitive Störung (mild cognitive impairment [MCI]) gilt als prodromale Vorstufe von Demenzerkrankungen. Leichte Verschlechterung in kognitiven Funktionsbereichen mit weitgehend erhaltener Alltagsfunktionalität sind die Hauptmerkmale des MCIs (Winblad et al., 2004). Der AD geht besonders häufig ein so genanntes amnestisches MCI (aMCI) voraus, welches vornehmlich durch leichte Gedächtnisdefizite gekennzeichnet ist (Petersen et al., 1999). Neben Neurodegeneration können dem MCI aber auch Ursachen wie z.B. vaskuläre Prozesse, Depression, Schlafstörungen und Alkohol- oder Medikamentenabusus zugrunde liegen, welche teilweise sogar reversibel sind. Eine umfassende Differenzialdiagnostik ist daher unablässig. Die Kriterien des National Institute on Aging-Alzheimer's Association (Albert et al., 2011) schätzen bei jedem Patienten mit einer MCI-Diagnose individuell ab, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, dass dem MCI eine AD zugrunde liegt. Neben klinischen Kernkriterien (wie z.B. Defizite des episodischen Gedächtnisses) fliessen hierbei auch die

Werte verschiedener Biomarker mit ein. Diese umfassen unter anderem erniedrigte $A\beta_{1-42}$ und erhöhte Tau Werte (Total-Tau und phosphoryliertes Tau) in der zerebrospinalen Flüssigkeit (Liquor) sowie kortikale Volumenminderung insbesondere in mediotemporalen Regionen.

Zur objektiven Messung der kognitiven Defizite, die im Verlauf der Krankheit immer ausgeprägter werden, dienen in der klinischen Praxis in erster Linie domänenspezifische neuropsychologische Testinstrumente. In einer fundierten Differenzialdiagnostik, sowohl im klinischen Bereich wie auch in der Forschung, werden diese idealerweise nicht nur mit der Erfassung des Somato- und Neurostatus sowie der geriatrischen und psychopathologischen Befunderhebung ergänzt, sondern auch mit struktureller Bildgebung (Magnetresonanztomographie [MRT]) und Liquoranalysen. Dies erlaubt eine möglichst frühzeitige und adäquate Diagnosefindung sowie ein besseres Verständnis der zugrunde liegenden Pathologie der AD, was unablässig für die Entwicklung von neuen, effizienteren Interventionen ist. Zudem bildet die Interpretation kognitiver Defizite unter dem Aspekt verschiedener Biomarker die Basis für die Erforschung von krankheitsunabhängigen, grundlegenden Gedächtnisprozessen. Die vorliegende Promotionsschrift versucht beide dieser Ebenen aufzugreifen und bietet neue und/oder erweiterte Erkenntnisse bezüglich der Pathologiekaskade der AD sowie bezüglich Basismechanismen von Gedächtnisprozessen.

Die erste von vier wissenschaftlichen Studien dieser Promotionsschrift (Studie I) befasste sich mit dem noch nicht vollständig verstandenen Befund, dass der laterale Parietallappen (PL) neben dem aMTL eine zentrale Rolle bei Gedächtnisaufgaben, insbesondere beim Informationsabruf, einnimmt. Im Fokus stand das parietale

Gedächtnismodell von Shimamura (2011) „Cortical Binding of Relational Activity (CoBRA)“, das wir in Stichproben von gesunden Kontrollpersonen und Patienten untersuchten, die entweder an einer AD oder an einem aMCI erkrankt waren. Das Ziel war die Überprüfung des CoBRA Modells durch einen von uns generierten neurokognitiven Test. In der zweiten Studie (Studie II) fokussierten wir auf die vier bedeutendsten hirnstrukturellen Marker in der Alzheimerfrühdiagnostik um untersuchen zu können, welche Hirnareale im Frühstadium der AD am stärksten betroffen sind. Dafür massen bzw. berechneten wir die kortikalen Dicken der bei AD als erstes betroffenen Strukturen des aMTLs (entorhinaler Kortex [ERK], medialer perirhinaler Kortex [mPRK], lateraler perirhinaler Kortex [lPRK] und parahippocampaler Kortex [PHK]), indem wir ein detailliertes Segmentierungsprotokoll verwendeten, welches anderen Forschern als Vorlage für weitere Fragestellungen dienen kann. Ausserdem beschrieben wir in Studie II die genauen strukturellen Koordinaten, wo sich die kortikalen Dicken von Patienten mit AD maximal von jenen gesunder Kontrollpersonen unterscheiden. Diese Zusammenstellung zielte darauf ab, den Diagnoseprozess der AD für das medizinische und neuropsychologische Fachpersonal zu vereinfachen. In Studie III befassten wir uns schliesslich noch detaillierter mit den zwei als erstes von der AD Pathologie betroffenen Strukturen im aMTL, dem ERK und dem mPRK. Das Ziel dieser Studie war, in Korrelation mit gängigen neuropsychologischen Testverfahren zuerst eine Formel für die Schätzung der kortikalen Dicken des ERKs und mPRKs zu generieren und diese anschliessend auf die Daten einer Langzeitstudie von über zwölf Jahren anzuwenden. ERK und mPRK dienten dabei als Marker für das episodische bzw. semantische Gedächtnis. Untersucht wurden gesunde Kontrollpersonen, die über den gesamten Studienzeitraum hinweg gesund blieben, sowie

Probanden, die zwar zu Studienbeginn kognitiv gesund waren, jedoch im Verlauf eine AD entwickelten. Mit diesem Studiendesign sollte die grundlegende Frage beantwortet werden, ob semantische oder episodische Funktionen in der frühen Alzheimererkrankung zuerst beeinträchtigt sind. Studie IV setzte schlussendlich in einem noch früheren Stadium der AD an und untersuchte über einen Zeitverlauf von zwölf Jahren die prodromale Phase von Patienten mit MCI, welche später eine AD entwickelten. Diese Langzeitstudie verglich verschiedene neuropsychologische Variablen, unter anderem jene für das episodische und das semantische Gedächtnis. Sie suchte nach dem frühestmöglichen Zeitpunkt, ab dem sich diese Variablen zwischen künftigen MCI-Patienten und gesund bleibenden Probanden signifikant unterschieden, um herauszufinden, ab wann und in welchen Bereichen eine künftige Alzheimererkrankung objektiviert werden kann.

Mit diesen vier Studien trägt die vorliegende Arbeit einerseits zum verbesserten grundlegenden Verständnis von Gedächtnisprozessen bei und bietet andererseits wichtige Implikationen für die Früherkennung der AD.

1.1. Beitrag des anteromedialen Temporallappens an Gedächtnisprozesse

Der aMTL hält eine zentrale Rolle bei Gedächtnisprozessen inne und wurde in den letzten Jahrzehnten eingehend untersucht. In der vorliegenden Promotionsarbeit werden mit dem Begriff des aMTLs folgende vier Strukturen bezeichnet: Der ERK, der mPRK, der IPRK sowie der PHK. Abbildung 1 zeigt die Lokalisierung dieser vier aMTL Strukturen.

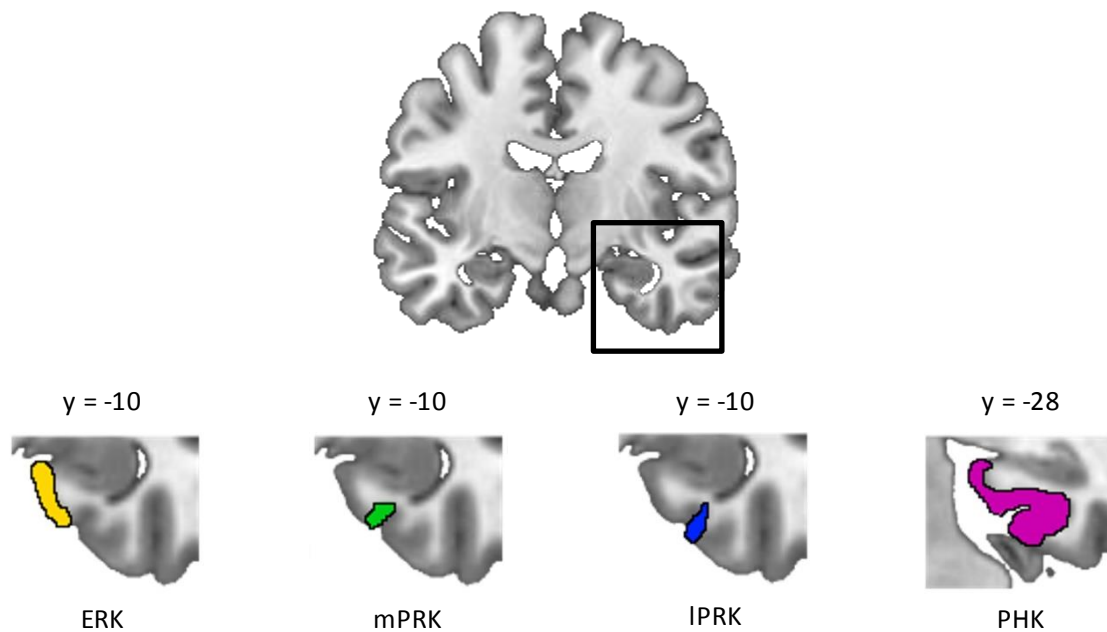


Abbildung 1. Adaptiert aus Studie II. Y-Koordinaten entsprechen dem MNI-Standard.

Aufgrund der Erkenntnisse, welche durch die Fallstudie des Patienten H.M. gewonnen werden konnten, wird dem aMTL zusammen mit dem Hippocampus eine Schlüsselrolle bei deklarativen Gedächtnisprozessen zugeschrieben (Corkin, 1984; Squire, Stark & Clark, 2004; Squire & Zola-Morgan, 1991). Diese umfassen sowohl das episodische Gedächtnis (z.B. persönliche Erinnerungen) als auch das semantische Gedächtnis (z.B. Welt- und Faktenwissen) (Squire & Zola, 1998; Tulving, 1972). Motiviert durch die Ergebnisse diverser läsionsbedingter Tierstudien (Mishkin, 1978; Squire et al., 2004; Squire & Zola-Morgan, 1991) schlugen Squire und Kollegen ein gesamtheitliches Gedächtnismodell vor, in dem alle Strukturen des MTLs wichtig für die Bildung von deklarativen Gedächtnisinhalten sind, d.h. sowohl für episodische wie auch für semantische Gedächtnisinhalte, nicht jedoch für andere kognitive Funktionen (Squire & Wixted, 2011; Squire & Zola, 1998; Zola-Morgan, Squire & Amaral, 1986). Nicht die spezifische Lokalisation beispielsweise einer Läsion innerhalb des

MTLs, sondern deren Ausmass, ist gemäss diesem Modell ausschlaggebend für die Schwere von Gedächtnisdefiziten. Begründet durch Beobachtungen von an semantischer Demenz erkrankten Personen (Lambon Ralph & Patterson, 2008) wurde dieses Modell revidiert. Die revidierte Fassung geht davon aus, dass konzeptionelle Repräsentationen von semantischen Informationen in modalitätsspezifischen Assoziationsarealen kodiert werden. Diese werden anschliessend in einem semantischen Knotenpunkt integriert. Wird jene Hirnregion beschädigt, die diesen Knotenpunkt enthält, entsteht eine multimodale semantische Beeinträchtigung, wie sie oft bei Individuen mit semantischer Demenz auftritt. Studien deuten daraufhin, dass inferiore laterale temporale Regionen sowie der linke temporale Pol besonders stark mit semantischen Gedächtnisprozessen korrelieren, nicht jedoch der im aMTL gelegene perirhinale Kortex (PRK; Levy, Bayley & Squire, 2004; Mummery et al., 2000). Die Schwere von Gedächtnisdefiziten geht demzufolge mit dem Umfang der Schädigung in den anterioren lateralen temporalen Arealen einher (Schmolck, Kensinger, Corkin & Squire, 2002). Zusammengefasst nimmt dieses revidierte Modell an, dass der anteriore laterale Temporallappen besonders wichtig für semantische, und der anteriore mediale Temporallappen besonders wichtig für episodische Gedächtnisleistungen ist (Lambon Ralph & Patterson, 2008; Levy et al., 2004).

Obwohl diese Hypothese die heutige Forschung nach wie vor stark beeinflusst, gehen viele Wissenschaftler jedoch nicht mehr von einer einheitlichen Funktion der MTL Strukturen aus, sondern weisen auf die funktionale Spezialisierung der einzelnen Regionen hin (z.B. Davachi, 2006; Henke, 2010; Lavenex & Amaral, 2000; Mishkin, Suzuki, Gadian & Vargha-Khadem, 1997). Die Theorie der funktionalen Spezialisierung der Gedächtnisleistung postuliert, dass die MTL Strukturen als gesamtheitliches Netzwerk für deklarative

Gedächtnisprozesse verantwortlich sind, jedoch jede einzelne Struktur eine individuelle Aufgabe in diesem Prozess übernimmt (für Zusammenfassungen siehe z.B. Aggleton & Brown, 1999, 2006; Davachi, 2006; Eichenbaum, Dudchenko, Wood, Shapiro & Tanila, 1999; Henke, 2010; Kravitz, Saleem, Baker & Mishkin, 2011; Squire et al., 2004). Derartige Annahmen stützen sich insbesondere auf anatomische Untersuchungen der interregionalen Konnektivität am Tiermodell (Lavenex & Amaral, 2000; Mishkin, Ungerleider & Macko, 1983; Suzuki & Amaral, 1994a). Diese zeigen auf, dass jede Subregion des MTLs Informationen von anderen Hirnarealen erhält und miteinander verknüpft. Daraus entsteht ein hierarchisches Modell, in dem Informationen vom PRK und PHK zum ERK und von dort weiter zum Hippocampus geleitet werden (Lavenex & Amaral, 2000; Mishkin et al., 1997, 1983). Auf jeder hierarchischen Stufe werden dabei weitere Informationen integriert, so dass die Komplexität der repräsentierten Teilaspekte eines Stimulus von Stufe zu Stufe zunimmt.

Der PRK befindet sich an der Spitze des ventralen Stroms, welcher in die visuelle Verarbeitung von Objekten involviert ist, und erhält seine primären Inputs aus dem ventralen Temporallappen (Bussey & Saksida, 2002; Desimone & Ungerleider, 1989). Entlang des ventralen Pfades werden zuerst nur sehr einfache (Teil-) Eigenschaften eines Objektes repräsentiert, welche dann immer schwieriger werden. Dem PRK kommt dabei die wichtige Funktion zu, komplexe Objekte mit vielen gemeinsamen Eigenschaften voneinander zu unterscheiden, wie z.B. ein Hund und eine Katze (Bussey, Saksida & Murray, 2002; Murray & Richmond, 2001). Weitere, etwas weniger prominente neuronale Verbindungen bestehen zudem zum orbitofrontalen Kortex, zur Amygdala oder zum zingulären Kortex (Suzuki & Amaral, 1994a) und zeugen von der Multimodalität des PRKs. Er spielt daher nicht nur bei der visuellen Repräsentation von Objekten eine Rolle, sondern

verarbeitet z.B. auch auditive und somatosensorische Stimuli. Der weiter posterior gelegene PHK erhält vor allem Afferenzen aus dem dorsalen Strom des posterioren Parietallappens (Suzuki & Amaral, 1994b) und ist daher wesentlich in die Prozessierung von visuell-räumlichen Informationen involviert (Kravitz et al., 2011; Lavenex & Amaral, 2000). Sowohl der PRK wie auch der PHK senden Efferenzen zum ERK, welcher ausserdem mit diversen weiteren Regionen verknüpft ist, wie etwa mit olfaktorischen Strukturen, der Insula, dem Frontalkortex oder dem Thalamus (Insausti, Amaral & Cowan, 1987; Suzuki & Amaral, 1994a). Daraus resultiert seine Rolle als assoziativer Kortex, der Objekt- und Kontextinformationen integriert (Lavenex & Amaral, 2000). Der ERK wiederum steht in Verbindung mit dem Hippocampus, der die erhaltenen Informationen weiter integriert (Lavenex & Amaral, 2000) und dem die wichtigste Rolle bei episodischen Gedächtnisprozessen zukommt (Eichenbaum et al., 1999; Lipton & Eichenbaum, 2008). Es wird angenommen, dass der Hippocampus an der Spitze der Prozessierungshierarchie des MTLs für die Integration von multisensorischen, räumlichen, kontextuellen und assoziativen Informationen verantwortlich ist, die letztlich unser semantisches und episodisches Gedächtnis ausmachen (Davachi, 2006; Eichenbaum et al., 1999). Die Wichtigkeit des Hippocampus für das deklarative Gedächtnis wird auch aus vielen Einzelfallstudien deutlich, welche den Zusammenhang zwischen Hippocampuschädigung und verschiedenen Formen von Amnesie aufzeigen (für eine Zusammenfassung siehe Spiers, Maguire & Burgess, 2001).

Der spezifische Beitrag der einzelnen Strukturen des MTLs an Gedächtnisprozessen ist noch nicht vollständig geklärt. Verschiedene Studien haben jedoch gezeigt, dass der ERK eine besonders wichtige Rolle für das episodische Gedächtnis einnimmt (Di Paola et al., 2007; Lipton & Eichenbaum, 2008; Trivedi et al., 2011), während der perirhinale Kortex

(PRK) eher in semantische Gedächtnisprozesse, vorwiegend bei der Aktivierung des semantischen Objektgedächtnisses, involviert ist (Didic et al., 2011; Murray & Richmond, 2001; Taylor, Devereux & Tyler, 2011; Taylor, Moss, Stamatakis & Tyler, 2006; Wang, Lazzara, Ranganath, Knight & Yonelinas, 2010). Der PHK scheint bei jenen kognitiven Prozessen eine zentrale Rolle zu spielen, die eine Verknüpfung von kontextuellen Informationen benötigen, insbesondere solche mit räumlicher Assoziation (siehe z.B. Aminoff, Kveraga & Bar, 2013). Die vorliegende Promotionsarbeit diskutiert sowohl die Annahmen der einheitlichen wie auch jene der spezialisierten aMTL Gedächtnisprozesse und versucht weitere Beiträge zum besseren Verständnis zu leisten.

1.2. Beitrag des Parietallappens an Gedächtnisprozesse

Erst in den letzten Jahrzehnten schenken Gedächtnisforscher ihre Aufmerksamkeit vermehrt der Funktionalität des PLs und stellten fast unmerkliche Gedächtnisdefizite bei medialer und/oder lateraler PL Schädigung fest. Diese manifestierten sich in erster Linie in der Lebendigkeit von spontan erinnerten multimodalen, episodischen Ereignissen. Die neuronale Aktivierung im PL war dann am stärksten, wenn Einzelheiten eines Erlebnisses mit einem überaus lebendigen Gefühl des Erinnerns verknüpft wurden (für eine Zusammenfassung siehe z.B. Skinner & Fernandes, 2007). Patienten mit PL-Läsionen zeigten ausserdem Beeinträchtigungen des autobiographischen Gedächtnisses (Berryhill, Phuong, Picasso, Cabeza & Olson, 2007) sowie der Fähigkeit zu wissen, aus welchem Kontext eine Erinnerung ursprünglich stammt (Simons et al., 2008, 2010).

Viele der neurofunktionellen Erkenntnisse der Gedächtnisforschung beruhen auf

Studien am Tiermodell, insbesondere an Primaten. Bei Makaken senden die kortikalen Parzellen des inferioren PLs Informationen an den PHK (Suzuki & Amaral, 1994a) und indirekt via ERK zum Hippocampus (Ricardo Insausti & Amaral, 2008; Kobayashi & Amaral, 2003; Rockland & Hoesen, 1999). Weitere Befunde suggerieren ausserdem eine Verbindung des superioren PLs und des inferioren PLs mit dem Präfrontallappen (für eine Zusammenfassung siehe z.B. Olson & Berryhill, 2009). Verschiedene hypothetische Modelle versuchen die Befunde aus Patientenstudien mit den Erkenntnissen der Primatenforschung in Einklang zu bringen und zu erklären. Da bei Alzheimerpatienten neben pathologischen Veränderungen beispielsweise im MTL und in frontalen Regionen auch derartige Modifikationen im parietalen Neokortex festgestellt wurden (siehe z.B. Pearson, Esiri, Hiorns, Wilcock & Powell, 1985), ist die AD als Krankheitsmodell geeignet um auch Gedächtnismodelle des PLs zu untersuchen. Im Folgenden wird ein derartiges Modell im Detail diskutiert.

Das CoBRA Modell von Shimamura (2011) basiert auf Konnektivitätshypothesen und sieht den PL als eines von drei Zentren, zusammen mit dem MTL und dem Präfrontallappen, die hauptverantwortlich für das Integrieren und Abrufen von episodischen Merkmalen während Erinnerungsprozessen sind. Der PL dient als Schnittpunkt zu MTL und Präfrontallappen und verfügt über weitere Interkonnektivität zum dorsalen und ventralen visuellen Pfad. Das Zusammenspiel dieser Regionen reichert Abrufinformationen mit semantischem Wissen an. Gemäss CoBRA agiert der ventrale parietale Kortex (VPK) als Knotenpunkt um episodische Charakteristiken einer Information, die in verschiedenen neokortikalen Regionen gespeichert sind, zu verbinden. Der VPK, dargestellt in Abbildung 2, ist insbesondere dann wichtig, wenn intermodale Merkmale erinnert werden sollen, wie z.B.

Stimmen und Gesichter oder Objekte mit räumlicher Positionierung. Die Aktivierung des VPKs beginnt kurz nach der Enkodierung und wird vom MTL gesteuert. Der eigentliche Abruf der episodischen Informationen, die im VPK verbunden werden, wird durch den präfrontalen Kortex initiiert.

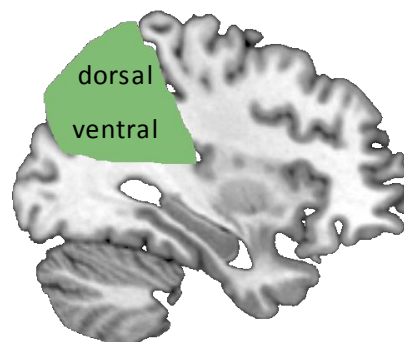


Abbildung 2. Illustration des ventralen und dorsalen parietalen Kortexes.

Gemäss dem CoBRA Modell ist der VPK umso stärker aktiviert, je überzeugter und selbstsicherer ein Erinnerungsurteil gefällt wird, da mehr episodische Merkmale verbunden werden und so ein vielschichtiges, lebendiges Erinnerungsgefühl entsteht. Aktivität im MTL wird insbesondere bei der Erinnerung von erst kürzlich gelernten Stimuli benötigt, da die Repräsentationen im MTL zu diesem Zeitpunkt bereits vollständig gebildet wurden, während die Verbindungen im VPK mit Verzögerung entstehen. Insgesamt geht CoBRA davon aus, dass Informationsverknüpfungen im MTL wichtiger sind als solche im PL und erklärt damit, warum Patienten mit MTL Läsionen in der Regel schwerwiegendere Defizite aufweisen als Patienten mit PLLäsionen. Die Annahmen des CoBRA Modells werden in unserer Studie I mit einem neuen, visuellen Gedächtnistest dargestellt und überprüft. Dabei wurden Bilderpaare in drei Lerndurchgängen präsentiert. Jedem Lerndurchgang folgte eine

unmittelbare Wiedererkennungsaufgabe, bei der sich die Probanden für jedes präsentierte Bilderpaar festlegen mussten, ob sie es in der dargestellten Kombination zuvor gelernt hatten oder nicht. Später folgte dann ein verzögerter Abruf, bei dem die Probanden für einzeln präsentierte Bilder entscheiden sollten, ob sie diese als Teil eines Paares in der Lernaufgabe gelernt hatten oder nicht. Dabei gingen wir davon aus, dass die zuvor gelernten Stimuli grössere Sicherheit in der Entscheidung bewirken würden als die zuvor nicht gelernten Stimuli und dieser Teilaspekt des Tests, gemäss CoBRA, stark mit dem VPK korreliert. Die Unterscheidung zwischen einer sofortigen und einer verzögerten Wiedererkennungsaufgabe trug der Annahme von CoBRA Rechnung, dass MTL Regionen vor allem für die Wiedererkennung von erst kürzlich gelernten Stimuli benötigt werden. Dieses Design ermöglichte somit, die von CoBRA vorgeschlagenen Korrelationen zwischen PL bzw. MTL mit spezifischen Gedächtnisprozessen im Gedächtnismodell der AD abzubilden.

1.3. Neuropathologie der Alzheimerdemenz

Der Grundstein für die Erforschung der Alzheimerkrankheit wurde 1907 von Alois Alzheimer gelegt, als er seine Erkenntnisse über den Fall einer mit 51 Jahren an Demenz erkrankten Patientin veröffentlichte (Alzheimer, 1907). Er beschrieb eine Verdickung und Bündelung der Neurofibrillen sowie ein gleichmässig atrophes Gehirn. Im Laufe der Zeit konnten diese grundlegenden histopathologischen Erkenntnisse dank immer besseren technischen Hilfsmitteln genau analysiert werden. Die markantesten neuropathologischen Veränderungen umfassen die Bildung von extrazellulären Amyloidablagerungen (senile Plaques), Tau-induzierten neurofibrillären Bündeln (Tangles) sowie Veränderungen des

Neuropils. Tangles bestehen hauptsächlich aus hyperphosphorylierten Tau-Proteinen. Die Hyperphosphorylierung reduziert die Bindung zwischen den Mikrotubuli und den stabilisierenden Tau-Proteinen, was letztlich zu einer Ablösung und Akkumulierung des Taus führt (Ballatore, Lee & Trojanowski, 2007). Es bilden sich unlösliche, spiralförmige Filamente, Neuropilveränderungen und schliesslich Tangles (Hof et al., 2003; Mandelkow & Mandelkow, 1998). Dieser Prozess scheint bereits Jahrzehnte vor den frühesten klinischen Symptomen zu beginnen: Studien zeigen erste Anzeichen im PRK und ERK von Individuen unter dreissig Jahren, wobei der Anteil betroffener Personen mit jedem Lebensjahrzehnt zunimmt (Heiko Braak, Thal, Ghebremedhin & Del Tredici, 2011; Price & Morris, 1999). Die Taupathologie wird von weiteren neurobiologischen Prozessen begleitet, die teilweise einen makroskopischen Volumenverlust kompensieren können, wie etwa Gliose (de Calignon et al., 2012). Ab einem gewissen Zeitpunkt können diese Mechanismen den Zellabbau nicht länger ausgleichen, was letzten Endes in zunehmender kortikaler Atrophie resultiert.

Die Entstehung der senilen Plaques erfolgt durch die Spaltung des Amyloid-Precursor-Proteins und Ablagerung von Amyloid- β -Peptiden (Wallesch & Förstl, 2012). Gemäss Braak & Braak (1991) breiten sich die senilen Plaques vom Isokortex her aus. Der Hippocampus ist davon eher spät und meist nur wenig betroffen. Die Ansammlung von neurofibrillären Tangles und Neuropilveränderungen beginnt im medialen Temporallappen (Stufe I: PRK; Stufe II: ERK) und dehnt sich dann via Hippocampus (Stufen III und IV) in den Isokortex (Stufen V und VI) aus. Inwieweit es einen Zusammenhang zwischen Plaques und Tangles gibt, ist derzeit noch unklar (Wallesch & Förstl, 2012). Während bislang keine Korrelation zwischen senilen Plaques und verminderter kognitiver Leistungsfähigkeit aufgezeigt werden konnte, scheint ein Zusammenhang zwischen Tangles und kognitiven

Defiziten zu bestehen (Giannakopoulos et al., 2003). Aus diesem Grunde bietet die Tauopathie den momentan vielversprechendsten neuropathologischen Ansatz in der Erforschung der AD.

Obwohl die beschriebene Pathologiekaskade der AD umfassend untersucht wurde, bleiben dennoch einige Fragen offen. Beispielsweise ist zwar bekannt, dass sich die pathologischen Prozesse ausgehend vom mPRK zum ERK ausbreiten, jedoch ist noch unklar, ob die gängigen bildgebenden Verfahren in der Lage sind, diese Veränderungen im frühesten Stadium, sowohl im mPRK wie auch im ERK, nachzuweisen, da zu diesem Zeitpunkt nur eine Zellschicht im mPRK und zwei Zellschichten im ERK betroffen sind (Braak & Braak, 1991). Zudem ist über das Ausmass der kortikalen Atrophie der einzelnen aMTL Strukturen im Frühstadium der AD noch verhältnismässig wenig bekannt. Es ist denkbar, dass diese aufgrund kompensatorischer Mechanismen in MRT Analysen nicht sichtbar sind. Zudem gibt es derzeit noch keine Angaben der kortikalen Dicken der einzelnen Substrukturen oder prozentuale Volumenminderung in den verschiedenen Stadien der AD. Diese und weitere Fragen werden in den Studien der vorliegenden Promotionsschrift behandelt.

1.4. Diagnostische Aspekte der milden kognitiven Störung und der Alzheimerdemenz

Kognitive Defizite in den frühesten Stadien einer AD betreffen in der Regel das episodische Gedächtnis, bspw. persönliche Erinnerungen mit räumlichem und zeitlichem Bezug, sowie das semantische Gedächtnis, z.B. Welt- und Faktenwissen (Amieva et al., 2008; Grober et

al., 2008; Salmon, 2011). Derartige Defizite werden in der klinischen Praxis mit neuropsychologischen Tests erfasst. Zu den gängigsten Messverfahren gehört die freie, verzögerte Wiedergabe von zuvor gelernten verbalen und non-verbalen Stimuli (episodisches Gedächtnis) sowie die semantische Flüssigkeit, welche z.B. durch das möglichst zahlreiche Aufzählen von Wörtern aus einer bestimmten semantischen Kategorie (wie etwa Tiere oder Werkzeuge) innerhalb eines gewissen Zeitrahmens bestimmt wird (semantisches Gedächtnis). Es besteht ein Disput darüber, welche der beiden Gedächtnissysteme, episodisches oder semantisches Gedächtnis, bei AD zuerst betroffen ist bzw. durch welche gedächtnisspezifischen Marker die allerersten Defizite objektiviert werden können (siehe z.B. Amieva et al., 2008; Grober et al., 2008). Diese Kontroverse wird in mehreren Studien der vorliegenden Promotionsschrift eingehend analysiert und diskutiert. Zweifelsohne gehören neuropsychologische Tests momentan zu den wichtigsten und am meisten verwendeten Diagnostikinstrumenten für die AD und das aMCI. Subtile Veränderungen in der Gedächtnisleistung werden von Patienten und/oder ihren Angehörigen zwar oft sehr früh und mehr oder weniger bewusst wahrgenommen, der effektive Diagnosezeitpunkt einer AD erfolgt jedoch meist erst in einem fortgeschrittenen Stadium. Die Gedächtnisbeeinträchtigungen werden dann vom Patienten und seinem Umfeld deutlich erkannt und das Ausmass der Neurodegeneration kann durch die MRT unverkennbar dargestellt werden. Aus mehreren Gründen ist jedoch eine frühzeitige Diagnose anzustreben: Zum einen können Interventionen (nicht-medikamentöse Ansätze wie z.B. aktive Alltagsgestaltung sowie pharmakologische Therapien wie z.B. Acetylcholinesterase-Hemmer) sofort eingeleitet werden und damit dazu beitragen, die Selbständigkeit des Patienten möglichst lange zu erhalten. Zum anderen ermöglicht eine

frühe Diagnose psychosoziale und physische Entlastung durch professionelle Hilfestellung für die Angehörigen und das Umfeld des Patienten (Monsch et al., 2012).

Forscher sind sich noch nicht einig, ab wann welche Prädiktoren eine AD anzeigen können. Ein in den letzten Jahren stark diskutierter Vorschlag zur Früherkennung von AD bietet das hypothetische Modell von Jack und Kollegen (Jack & Holtzman, 2013; Jack et al., 2010). Gemäss diesem Modell können die ersten Anzeichen eines neurodegenerativen Prozesses mit Biomarkern für Amyloid erfasst werden ($A\beta_{1-42}$ im Liquor erniedrigt), gefolgt von Tau (total-Tau und phosphoryliertes-Tau im Liquor erhöht) und bildgebenden Verfahren (MRT und Fludeoxyglucose Positronen-Emissions-Tomographie). Eine kognitive Beeinträchtigung kann gemäss diesem Modell erst als letztes objektiviert werden und scheint dadurch verhältnismässig unattraktiv für die Verwendung in der Frühdiagnostik. Jedoch bieten neurokognitive Prädiktoren den Vorteil, dass sie auch in kleineren klinischen Zentren zur Verfügung stehen, auf etablierte Normen zurückgreifen können und um einiges kostengünstiger sind als biochemische oder bildgebende Marker. Daher befasst sich die vorliegende Arbeit in erster Linie mit hirnstrukturellen aber auch mit neurokognitiven Aspekten der Frühdiagnostik im Feld der Alzheimererkrankung.

1.5. Hauptziele der in der Promotionsschrift vorgestellten Studien

Wie bereits kurz beschrieben, beschäftigt sich die vorliegende Promotionsschrift auf zwei unterschiedlichen Ebenen mit der AD: Einerseits wird die AD als Krankheitsmodell verwendet, um grundlegende Gedächtnisprozesse besser zu verstehen und abzubilden. Andererseits wird auch versucht, neue Einblicke in die Pathologiekaskade der AD zu gewinnen und daraus Implikationen für die Frühdiagnostik abzuleiten. Diese beiden Ebenen

gehen teilweise fließend ineinander über. Es können jedoch folgende Hauptziele für die vorliegende Promotionsschrift festgehalten werden:

- a) Bestimmung der PL und MTL Beiträge bei der unmittelbaren und verzögerten Identifizierung von zuvor gelernten und nicht gelernten Stimuli (Studie I).
- b) Ermittlung der kortikalen Regionen des aMTLs, welche bei der frühen AD als erstes von strukturellen Veränderungen betroffen sind (Studie II, Studie III).
- c) Evaluierung der kognitiven Marker, insbesondere das episodische und semantische Gedächtnis, die bei zukünftigen an AD erkrankten Patienten die ersten Defizite erfassen können (Studie III, Studie IV).

Aus diesen Hauptzielen folgen weiterführende Fragestellungen und Hypothesen, wie etwa diverse Empfehlungen für die klinische Diagnostik, die in den einzelnen Studien konkret dargestellt werden und darum hier nicht weiter differenziert sind.

2. WISSENSCHAFTLICHE ORIGINALPUBLIKATIONEN

Die folgenden vier Originalarbeiten wurden alle bei „peer-reviewed Journals“ zur Erwägung für Publikation eingereicht. Bei den Manuskripten I und II besteht Erstautorenschaft, bei Dokument III Viertautorenschaft und bei Studie IV Zweitautorenschaft. Genauere Angaben finden sich jeweils auf der ersten Seite der Manuskripte.

2.1. Studie I

**Parietal lobe critically supports successful immediate and delayed target
recognition memory**

Sabine Krumm^{a,b}, Sasa L. Kivisaari^c, Fatma Oeksuez^a, Julia Reinhardt^d, Andreas U. Monsch^{a,b},
Christoph Stippich^{b,d}, Stephan Ulmer^{e,f}, Reto W. Kressig^{a,b}, Kirsten I. Taylor^{a,b,g}

^aMemory Clinic, University Center for Medicine of Aging Basel, Felix-Platter Hospital, Basel, Switzerland;

^bFaculty of Psychology, University of Basel, Basel, Switzerland; ^cBrain Research Unit, O.V. Lounasmaa

Laboratory, Aalto University, FI-00076 Aalto, Finland; ^dDepartment of Radiology, Division of Diagnostic and

Interventional Neuroradiology University of Basel Hospital, Basel, Switzerland; ^eInstitute of Neuroradiology,

University Hospital Schleswig-Holstein, Kiel, Germany; ^fMedical Radiological Institute (MRI), Zurich,

Switzerland; ^gCentre for Speech, Language and the Brain, Department of Experimental Psychology, University
of Cambridge, Cambridge, United Kingdom

Eingereicht

INTRODUCTION

The medial temporal lobe (MTL) is necessary for successful recognition memory. Numerous imaging studies with healthy participants (NCs) additionally show greater parietal lobe (PL) (particularly ventral parietal cortex [VPC]) activity for hits compared to correct rejections (Wheeler & Buckner, 2003). The present study addresses the ensuing, key neurocognitive questions of whether the VPC is necessary for or simply supports target recognition, and what its role in this process may be.

The posterior parietal cortex, including VPC, represents a heteromodal convergence zone linking MTL, prefrontal cortex, and ventral visual with the dorsal pathways (Kravitz, Saleem, Baker & Mishkin, 2011; Schmahmann et al., 2007). Based on this connectivity, the Cortical Binding of Relational Activity (CoBRA) model (Shimamura, 2011) proposed that VPC integrates episodic features of memories stored in disparate neocortical regions. Specifically, during learning, MTL first encodes episodic features before prompting VPC to bind the corresponding multimodal features coded neocortically. Hence, stronger VPC activity for targets than distractors purportedly reflects this integration process. With time (consolidation), recognition memory relies less on MTL and more on VPC. Thus, the CoBRA predicts that both the MTL and VPC support immediate target recognition (learning), while the VPC is relatively more engaged during delayed target recognition.

The few published studies of recognition memory with VPC-lesioned patients investigated delayed recognition (DR) performance and largely reported only subtle impairments (Skinner & Fernandes, 2007), with the notable exception of Davidson et al. (2008), where patients recognized fewer targets than controls. Thus, it remains to be determined to what extent VPC integrity is critical for immediate and delayed target recognition, and what the relative contributions of the MTL and VPC are. We addressed

these questions in individuals with known PL and MTL dysfunction, i.e. early Alzheimer's disease (AD) patients.

METHODS

Participants

56 NCs and 56 patients (PATs) consented to participate under local ethical approval. Twenty-six mild AD patients were diagnosed according to DSM-IV criteria (American Psychiatric Association, 1994; Mini Mental State Examination (MMSE) ≥ 24 ; Folstein, Folstein & McHugh, 1975) and 30 amnesic mild cognitive impairment (aMCI) patients according to DSM-IV and Winblad et al. (2004) criteria. Groups were pairwise matched according to sex, age, education (NC: 30 male; age = 75.07 ± 7.01 years; education = 12.86 ± 2.98 years; PAT: 26 male; age = 75.16 ± 6.86 years; education = 12.64 ± 2.97 years), and task order (see 2.2). NCs had higher MMSE scores than PATs ($t < -5.86$; $p < .001$). Forty-seven NCs (21 male) and 47 demographically matched (all p -values $> .05$) PATs (24 male; 21 AD, 26 aMCI) underwent anatomic magnetic resonance imaging (MRI) and were included in the voxel-based morphometry (VBM) analyses. Two PATs did not perform DR. Their matched NCs were excluded from behavioral and VBM DR analyses.

Task

Nine target pairs of grayscale photographs were presented for 3s, followed by 27 pairs (18 distractor-pairs) in three consecutive immediate recognition (IR) trials. After approximately 35min., one DR trial with 48 single stimuli (24 targets, 24 distractors) was administered. At IR and DR, participants responded per button-press whether or not the stimulus was old or

new. One fruit and one tool version of the task was created. As brain-behavior results were similar across tasks, pooled results are reported.

MRI acquisition

T1-weighted 3D magnetization-prepared rapid acquisition gradient echo images were collected on a 3T MRI head scanner (MAGNETOM Verio, Siemens; inversion time = 1,000ms; repetition time = 2,000ms; echo time = 3.75ms; flip angle = 8°; field of view = 256x256; acquisition matrix = 256x256mm; voxel size = 1mm isotropic).

Analyses

Behavioral data were analyzed with analyses of covariance (factors: group, target/distractor; covariate: age) (IBM SPSS Statistics 21.0). Voxel-based regression analyses on whole-brain gray matter volumes normalized with the DARTEL approach were conducted (SPM8, Wellcome Institute of Cognitive Neurology; Matlab 2010, Mathworks Inc.) (covariates: age, total intracranial volume). All SPMs were thresholded at $p < 0.001$ uncorrected at the voxel-level and clusters surviving a random-field corrected $p < .05$ are reported in MNI space.

RESULTS

Behavior analyses

Target and distractor IR and DR performance in NCs and PATs was significantly better than chance ($> 50\%$; all p -values $< .001$). For both IR and DR, NCs performed better than PATs (all p -values $< .001$) and all participants performed better with targets than distractors (all p -values $< .001$). Participant group did not interact with target/distractor status in either the IR ($F(1,2639) = 0.158, p > .05$) or DR ($F(1,855) = 1.153, p > .05$).

Brain-behavior analyses

Over both targets and distractors, IR performance correlated with bilateral atrophy in MTL (peak voxels: 25, -5, -13; -24, -9, -13) including the hippocampus and posterior parietal cortex including VPC (peak voxel: 30, -48, 43). Poor IR target performance predicted reduced volume in right VPC (peak voxel: 31, -49, 45) but not MTL. Poor IR distractor performance predicted reduced volume in the right-lateralized MTL (peak voxel: 29, 3, -18) including the hippocampus but not VPC.

Over both targets and distractors, DR performance predicted right VPC integrity (peak voxel: 29, -48, 43). Poor DR target performance predicted reduced volume in right VPC (peak voxel: 30, -48, 46) but not MTL. There were no significant clusters for distractors.

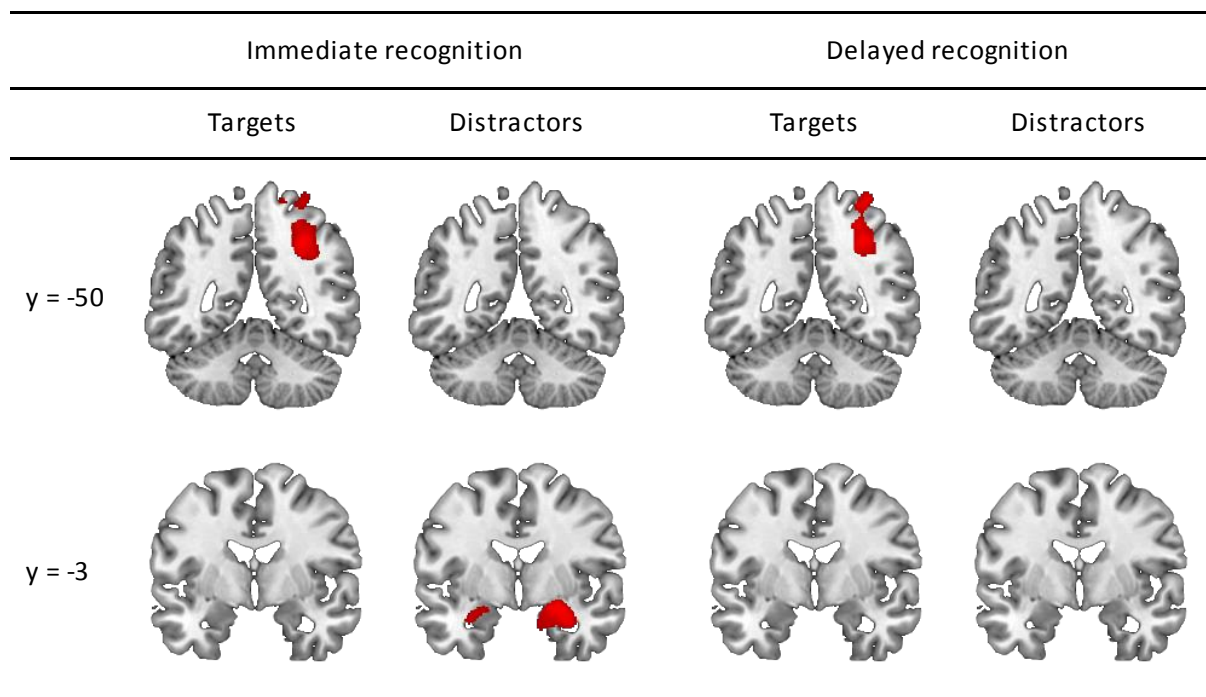


Figure. Significant clusters resulting from the voxel-based regression analyses

DISCUSSION

Right VPC atrophy was associated with poor target recognition performance at both IR and DR, in line with numerous imaging studies (Cabeza, 2008). In contrast, MTL atrophy was predicted by distractor learning performance only. These findings suggest that the VPC critically supports target recognition memory.

The present findings are consistent with the CoBRA model, which proposes that VPC reactivation re-instantiates integrated episodic representations to support target recognition memory (Shimamura, 2011). The CoBRA further proposes that with time, delayed recognition relies increasingly more on VPC than MTL processes. Here, MTL integrity was indeed significantly predicted by performance in the learning but not delayed condition, but this finding was specific to distractors (see also Stark & Okado, 2003).

The present results indicate that the VPC is critically involved in the immediate and delayed recognition of previously encountered stimuli. Future research will determine the functional processes driving this VPC involvement in recognition memory (Wagner, Shannon, Kahn & Buckner, 2005).

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported by grants from the Swiss National Science Foundation (Ambizione fellowship PZ00P1_126493 [K.I.T.] and grant 3200-049107 [A.U.M.]) and Novartis Foundation, Basel (A.U.M.), Switzerland.

LITERATURE

- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington, DC.
- Cabeza, R. (2008). Role of parietal regions in episodic memory retrieval: The dual attentional processes hypothesis. *Neuropsychologia*, *46*(7), 1813–1827.
- Davidson, P. S. R., Anaki, D., Ciaramelli, E., Cohn, M., Kim, A. S. N., Murphy, K. J., ... Levine, B. (2008). Does lateral parietal cortex support episodic memory? *Neuropsychologia*, *46*(7), 1743–1755.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini Mental State" - a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatry Research*, *12*, 189–98.
- Kravitz, D. J., Saleem, K. S., Baker, C. I., & Mishkin, M. (2011). A new neural framework for visuospatial processing. *Nature Reviews. Neuroscience*, *12*(4), 217–230.
- Schmahmann, J. D., Pandya, D. N., Wang, R., Dai, G., D'Arceuil, H. E., de Crespigny, A. J., & Wedeen, V. J. (2007). Association fibre pathways of the brain: parallel observations from diffusion spectrum imaging and autoradiography. *Brain*, *130*(3), 630–653.
- Shimamura, A. P. (2011). Episodic retrieval and the cortical binding of relational activity. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, *11*(3), 277–291.
- Skinner, E. I., & Fernandes, M. A. (2007). Neural correlates of recollection and familiarity: a review of neuroimaging and patient data. *Neuropsychologia*, *45*(10), 2163–2179.
- Stark, C. E. L., & Okado, Y. (2003). Making Memories without Trying: Medial Temporal Lobe Activity Associated with Incidental Memory Formation during Recognition. *The Journal of Neuroscience*, *23*(17), 6748–6753.

Wagner, A. D., Shannon, B. J., Kahn, I., & Buckner, R. L. (2005). Parietal lobe contributions to episodic memory retrieval. *Trends in Cognitive Sciences*, 9(9), 445–453.

Wheeler, M. E., & Buckner, R. L. (2003). Functional Dissociation among Components of Remembering: Control, Perceived Oldness, and Content. *The Journal of Neuroscience*, 23(9), 3869–3880.

Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L.-O., ... Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment - beyond controversies, toward a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine*, 256, 240–2.

2.2. Studie II

Cortical thinning of parahippocampal subregions in very early Alzheimer's disease

Sabine Krumm^{a,b}, Sasa L. Kivisaari^c, Alphonse Probst^{a,d}, Andreas U. Monsch^{a,b}, Julia Reinhardt^e, Stephan Ulmer^{f,g}, Christoph Stippich^{b,e}, Reto W. Kressig^{a,h}, Kirsten I. Taylor^{a,b,i}

^aMemory Clinic, University Center for Medicine of Aging Basel, Felix-Platter Hospital, Schanzenstrasse 55, CH-4031 Basel, Switzerland, ^bFaculty of Psychology, University of Basel, Missionsstrasse 60/62, CH-4055 Basel, Switzerland, ^cDepartment of Neuroscience and Biomedical Engineering, Aalto University School of Science, PO Box 1510, FI-00076 Aalto, Finland, ^dDepartment of Neuropathology, Institute of Pathology, University Hospital Basel, Schönbeinstrasse 55, CH-4031 Basel, Switzerland, ^eDepartment of Radiology, Division of Diagnostic and Interventional Neuroradiology University Hospital Basel, Petersgraben 4, CH-4031 Basel, Switzerland, ^fInstitute of Neuroradiology, University Hospital Schleswig-Holstein, Arnold-Heller-Strasse 3, Haus 41, D-24105 Kiel, Germany, ^gMedical Radiological Institute (MRI), Bahnhofplatz 3, CH-8001 Zurich, Switzerland, ^hFaculty of Medicine, University of Basel, Klingelbergstr. 61, CH-4056 Basel, Switzerland, ⁱCentre for Speech, Language and the Brain, Department of Experimental Psychology, University of Cambridge, Downing Street, Cambridge CB2 3EB UK, United Kingdom

Eingereicht

ABSTRACT

The stereotypical pattern of neurofibrillary tangle (NFT) spreading in the earliest stages of typical Alzheimer's dementia (AD) predicts that medial perirhinal cortex (mPRC) atrophy precedes entorhinal cortex (ERC) atrophy, while the status of the parahippocampal cortex (PHC) remains unclear. Atrophy studies have focused on more advanced rather than early AD patients, and usually segment the entire PRC as opposed to the mPRC subregion. The present study therefore determined the extent of ERC, mPRC, lateral PRC (IPRC) and PHC atrophy in very early AD (mean MMSE=26) patients and its presumed prodrome amnesic mild cognitive impairment (aMCI; mean MMSE=28), compared to demographically-matched controls. PHG structures were manually segmented (blinded rater) and cortical thicknesses extracted. ERC and mPRC, but not IPRC and PHC, were significantly atrophied in both patient groups, and only these structures showed significant thinning in AD compared to aMCI groups. Thus, atrophic changes in very early AD broadly map onto the pattern of NFT spreading, and suggest that mPRC and ERC, but not PHC-associated functional impairments typify very early-stage AD.

INTRODUCTION

The early stages of Alzheimer's dementia (AD) are associated with atrophy of the parahippocampal gyrus (PHG, i.e., entorhinal, perirhinal and parahippocampal cortices) of the medial temporal lobe (MTL). In typical AD, neurofibrillary tau pathology begins in the transentorhinal cortex (i.e., medial perirhinal cortex [mPRC]), from where it spreads to the entorhinal cortex (ERC; transentorhinal stages) and to the hippocampal subfields (limbic stages) before spreading into the lateral perirhinal cortex (lPRC) and isocortical structures (Braak and Braak, 1991; Braak and Del Tredici, 2006; Kordower et al., 2001; Taylor and Probst, 2008). Most investigations of atrophy in AD or its putative prodrome amnesic mild cognitive impairment (aMCI) focus on ERC and hippocampal atrophy, but rarely on that of the perirhinal cortex (PRC), in particular its medial vs. lateral aspects (e.g. Du et al., 2001). Also, it is unclear to what extent the parahippocampal cortex (PHC) is affected in the earliest stages of AD. Finally, it remains unclear whether the brunt of PHG thinning is concentrated in specific anterior-to-posterior levels and, thus, which corresponding coronal levels are optimally clinically informative for distinguishing between healthy normal controls (NCs) and very early AD patients. The present study addresses these questions by manually segmenting the key PHG structures on high-resolution magnetic resonance imaging (MRI) scans according to a cytoarchitectonic-, chemoarchitectonic-, and connectivity-based protocol (Insausti et al., 1998; Kivisaari et al., 2013b; Taylor and Probst, 2008) in a large group of healthy control subjects and very early AD patients.

The progressive accumulation of neurofibrillary tangles (NFTs) is assumed to be causally related to cortical atrophy in AD (Ball, 1978; Gómez-Isla et al., 1997). Pyramidal cells in the mPRC are the first cortical neurons to be affected by NFTs (stage I; Braak and Braak, 1991, 1995; Kordower et al., 2001). Next, superficial cells in layer II of the ERC are affected

followed by deep layer II cells before pathology spreads to the hippocampal formation (stage II) and into layer IV of the ERC (stage III) (Braak and Del Tredici, 2006). The lateral PRC (lPRC) is affected in stage III (Braak and Braak, 1991; Braak and Del Tredici, 2006; Van Hoesen et al., 2000). If atrophy mainly results from tau pathology, this progression of pathology predicts that cortical thinning of the mPRC precedes that of the lateral ERC. However, this pattern may not be apparent on structural MRI, since the involvement of a single cortical layer (e.g. mPRC stages I, II) may not cause sufficient cortical thinning for its detection on structural MRI scans. That is, ERC atrophy may be visible on MRI before mPRC atrophy, because two of the ERC's cortical layers are affected early in the disease process (as opposed to a single mPRC layer). Moreover, it is unclear whether the PHC is affected by the pathological tau accumulation in the earliest stages of AD. This is a critical point, since early PHC atrophy could explain some of the cognitive (e.g. visuospatial: Epstein and Kanwisher, 1998) impairments associated with early AD.

MRI-based studies of regional PHG integrity in mild to moderate AD patients consistently report atrophy of these structures. Juottonen et al. (1998) compared the ERC, entire PRC and temporopolar cortex volumes of 30 AD patients (Mini-Mental-State Examination [MMSE; Folstein et al., 1975] range 14 – 28) with 32 NC participants. They found that each region was significantly atrophied in AD patients, with the ERC significantly more severely affected than the entire PRC. Similarly, Teipel et al. (2006) reported comparable extents of atrophy when analyzing the volumes of the entire PRC, PHC, and ERC of AD patients ($n = 34$; MMSE scores ≥ 10) to NCs ($n = 22$). Measures of cortical thickness may provide a more accurate measure of atrophy than volumes, especially in anatomically highly variable regions such as the PRC, where volumetric measurements are confounded by

the size of this structure which varies widely according to the depth and number of collateral sulci (CS; Insausti et al., 1998). Using mean cortical thickness measurements, Lerch et al. (2005) demonstrated severe cortical thinning of the entire PHG in 19 AD patients (MMSE range 10 – 29) compared to 17 NCs, with a significant group difference in the anterior portion of the left ERC, which was the only cytoarchitectonic field that was individually segmented. Dickerson et al. (2009) segmented each PHG subfield in 29 AD patients (MMSE range 16 – 28) and found significant cortical thinning of the ERC, mPRC (estimated by the medial bank of the collateral sulcus) and PHC compared to 47 NC participants. Taken together, these studies demonstrate significant and comparable extents of atrophy in the ERC, PRC and PHC in the mild to moderate stages of AD.

The comparable degree of PHG atrophy reported in the above studies does not at first blush map onto the progression of NFT pathology as described by Braak and Braak (1995). However, the AD investigated patients were either in mild-to-moderate stages of the disease, or the samples were highly variable with respect to disease stage (MMSE scores range from 10 to 29). Thus, neurofibrillary pathology was presumably more dense and widespread compared to patients in the early stages of the disease. Therefore, very early AD patients who are expected to be in early stages of NFT pathology should be examined (Geddes et al., 1997; Nelson et al., 2012). Second, it is essential to segment the mPRC from the IPRC, as cortical NFT begins in the mPRC (stage I), while the IPRC is only affected by NFT in stage IV. The anatomic borders of the mPRC corresponding to Braak and Braak's "transentorhinal region" were described by Taylor and Probst (2008) and subsequently integrated into an MTL segmentation protocol (Kivisaari et al., 2013b) incorporating aspects of the Insausti et al. (1998) criteria. Given the high anatomic variability of the CS, which

defines mPRC and IPRC boundaries, it is necessary to segment these structures manually to achieve anatomic precision (Hanke, 1997; Pruessner et al., 2002).

The purpose of the present study was to adopt the approach described above to determine the location and extent of cortical thinning in the ERC, mPRC, IPRC and PHC in two groups of patients with very early AD, i.e., a group of aMCI patients presumed to be in the prodromal phases of AD (Petersen et al., 2006), and a group of mildly affected AD patients. All ROIs were manually segmented by an investigator blinded to diagnosis (S.K.) using an anatomical protocol recapitulated here (Kivisaari et al., 2013b). Specifically, we aimed to determine whether, in the very early stages of AD, (1) the mPRC and/or ERC is significantly atrophied (1 vs. 2 layers) and (2) PHC thinning is apparent. The first question tests the hypothesis that cortical thinning maps onto the pattern of neurofibrillary pathology, and the second question addresses the unknown status of the PHC in the earliest stages of AD. Both issues are highly clinically relevant as they advise clinicians of the anatomic structures to focus on during the diagnostic process, and indicate which corresponding cognitive impairments are expected in the early stages of AD (see e.g. Kivisaari et al., 2012). Finally, we asked whether (3) cortical thinning is maximized in specific anterior-to-posterior coronal levels which would reflect the optimal slices on which to clinically detect very early AD.

METHODS

Participants

Data from 121 native Swiss-German or German-speaking adults were included in the present study: 64 healthy control participants (NC) and 57 individuals with very early AD (see below). The healthy control participants had undergone a thorough medical screening and neuropsychological testing to ensure that they were cognitively (i.e., neurologically and psychiatrically) healthy. Specifically, exclusion criteria included: severe auditory, visual or speech deficits; severe sensory or motor deficits; severe systemic disease; continuous mild to intense pain; diseases with severe or probable impact on the central nervous system (e.g. neurologic disorders including cerebral-vascular disease, generalized atherosclerosis and psychiatric problems); and intake of potent psychoactive substances except mild tranquilizers. In addition, all NCs received normal scores on the Mini-Mental-State Examination (MMSE; Folstein et al., 1975), California Verbal Learning Task (CVLT; Delis et al., 1987), Clock Drawing Test (Critchley, 1953), and short version of the Boston Naming Test (Kaplan et al., 1983).

Thirty-four participants (16 male, 18 female) were diagnosed with AD according to NINCDS-ADRDA and DSM-IV criteria (American Psychiatric Association, 1994) and 23 patients (11 male, 12 female) with mild neurocognitive disorder due to AD according to DSM-IV and Winblad et al. criteria (2004; amnesic mild cognitive impairment [aMCI], single or multi domain). All patients had been recruited from the Memory Clinic, University Center for Medicine of Aging in Basel, Switzerland, where they had received neuropsychological testing, MRI scanning, and medical and neurological examinations including blood analyses. As many NC participants as possible were demographically matched to the aMCI group and AD patients with regard to age, gender, and education (all p -values $> .3$; see Table 1). As

expected, mean MMSE scores of the aMCI and the AD groups significantly differed from their respective control groups (NC vs. aMCI: $F(1,67) = 8.55, p < .01$; NC vs. AD: $F(1,63) = 47.19, p < .001$). Critically, the mean MMSE scores of both patients groups indicate that they were mildly affected.

Table 1

Demographic Characteristics and MMSE scores for the demographically matched NC and aMCI and AD samples.

variable	NC vs. aMCI		NC vs. early AD	
	NC (n = 46)	aMCI (n = 23)	NC (n = 31)	early AD (n = 34)
	mean ± SD	mean ± SD	mean ± SD	mean ± SD
age	74.78 ± 7.09	76.08 ± 8.26	78.10 ± 5.58	78.89 ± 5.24
gender ¹	1.41 ± .50	1.52 ± .51	1.42 ± 0.50	1.53 ± 0.51
education	13.41 ± 3.10	14.00 ± 3.66	12.55 ± 2.46	12.24 ± 3.04
MMSE score	29.26 ± 1.10	28.22 ± 1.86**	29.19 ± 1.05	26.32 ± 2.09**

Note. ¹♂ = 1; ♀ = 2; significant difference compared to respective NC group at * $p < .05$, ** $p < .01$ (unpaired, two-tailed t -tests).

MRI measures

MRI acquisition

All participants received MRI scanning conducted on a 3-T head scanner (MAGNETOM Verio, Siemens) at the University Hospital Basel (T1-weighted 3D magnetization-prepared rapid acquisition gradient echo [MPRAGE]; inversion time = 1,000 ms; repetition time = 2,000 ms; echo time = 3.75 ms; flip angle = 8°; field of view = 256 x 256; acquisition matrix = 256 x 256 mm; voxel size = 1 mm isotropic).

Preprocessing of structural MR images

Preprocessing of MRI scans was conducted using FreeSurfer (Massachusetts General Hospital, Boston, MA; <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>; Dale et al., 1999; Fischl et al., 1999). MPRAGE volumes were semi-automatically segmented into grey and white matter and the pial and gray/white matter surfaces were formed (Dale et al., 1999). Tissue next to the anteromedial temporal lobe was removed by hand because it interfered with the cortical surface reconstructions. The cortical thickness is defined as the distance between corresponding vertices on the gray/white matter and pial surfaces. The total intracranial volume (TIV; gray matter + white matter + CSF volumes) per participant was estimated using SPM8 (Wellcome Institute of Cognitive Neurology) implemented in Matlab 2010 (Mathworks Inc., Sherborn, MA; USA).

Regions of interest

MTL regions of interest (ROIs) were manually drawn by a blinded rater (S.K.) on coronal slices of the native space cortical surface reconstructions generated by FreeSurfer according to anatomic landmarks described in Kivisaari et al. (2013b) which was based primarily on Insausti et al. (1998). Left and right hemispheric ROIs were drawn for the mPRC, IPRC, ERC and PHC. The mPRC corresponds to the transentorhinal region, considered as an area of transition between ERC and PRC (Braak and Braak, 1985; Taylor and Probst, 2008). For the purposes of the present study, only portions of the PRC lateral to the ERC were segmented; i.e., the most anterior and posterior aspects of the PRC, which wrap medially around the most anterior and posterior part of the ERC, were not segmented because to our knowledge no cytoarchitectonic data exist to delineate the PRC subregions here (Taylor & Probst, 2008). The detailed manual segmentation protocol is described in Table 2.

Table 2

Segmentation protocol for the mPRC, IPRC, ERC and PHC (CS = collateral sulcus) based on structural MRI scans of 1mm³ resolution.

Structure	Anterior border	Posterior border	Medial border	Lateral border	Comments
ERC	2 mm posterior to the first anterior slice where the white matter of the limen insulae is visible.	1 mm posterior to the last slice still containing the apex of the intralimbic gyrus.	Midpoint of the gyrus ambiens. If not visible, the shoulder of the superomedial bank of parahippocampal gyrus.	Shoulder of the medial bank of the CS.	A CS is typically visibly at the level of the anterior border. However, in the sections where the CS begins but is not yet fully formed, the border is estimated from more posterior slices with an obvious CS.
mPRC	Same coronal level as the anterior border of the ERC, that is 2 mm posterior to the first anterior slice where the white matter of the limen insulae is visible.	1 mm posterior to the last slice still containing the apex of the intralimbic gyrus.	Shoulder of the medial bank of the CS.	Small or regular CS (≤ 1.5 cm): fundus of the CS. Deep CS (> 1.5 cm): midpoint between shoulder of medial bank of CS and midpoint of lateral bank of CS.	If the CS is bifurcated, the criteria apply to the most medial sulcus.
IPRC	Same coronal level as the anterior border of the ERC, that is 2 mm posterior to the first anterior slice where the white matter of the limen insulae is visible.	1 mm posterior to the last slice still containing the apex of the intralimbic gyrus.	Small or regular CS (≤ 1.5 cm): fundus of the CS. Deep CS (> 1.5 cm): midpoint between shoulder of medial bank of CS and midpoint of lateral bank of CS.	Regular CS (1 - 1.5 cm): shoulder of lateral bank of CS. Shallow CS (< 1 cm): midpoint of fusiform gyrus. Deep CS (> 1.5 cm): midpoint between fundus and shoulder of its lateral bank.	If the CS is bifurcated, the criteria apply to the most medial sulcus.
PHC	1 mm posterior to the last slice containing the apex of the intralimbic gyrus.	First posterior slice where the pulvinar is no longer visible.	Medial apex of the parahippocampal gyrus, neighboring the subiculum of the hippocampus.	Regular CS (1 - 1.5 cm): shoulder of lateral bank of CS. Shallow CS (< 1 cm): midpoint of fusiform gyrus. Deep CS (> 1.5 cm): midpoint between fundus and shoulder of lateral bank of CS.	The PHC is considered the posterior gyral continuation of the combined PRC and ERC.

Note. This protocol segments the transentorhinal area of the PRC lateral to the ERC; therefore, the most anterior and posterior portions of the PRC wrapping around the ERC (e.g. 3-4mm posterior to the last slice still containing the apex of the intralimbic gyrus) were not included in the mPRC and IPRC ROIs.

Cortical thickness estimates

Mean cortical thickness values for each ROI were obtained using FreeSurfer (Massachusetts General Hospital, Boston, MA; <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>; Dale et al., 1999; Fischl et al., 1999) and individual cortical thickness values for each vertex were extracted using Matlab 2010 (Mathworks Inc., Sherborn, MA; USA). By default, FreeSurfer sets the cortical thickness maximum to 5 mm because a former study demonstrated that this upper limit included the large majority of cortical thickness estimates (Fischl and Dale, 2000). 2.4% of our thickness values exceeded the 5 mm maximum, resulting in a non-normal distribution. Therefore, we changed this limit to 10 mm and visually inspected the location of each vertex exceeding 5 mm. Two out of 9384 vertices were not lying within our ROIs and were therefore excluded; the remaining vertices were included in the subsequent analyses. The RAS coordinates were converted into MNI coordinates in FreeSurfer. Mean patient cortical thickness values were transformed into standard (z-) scores for graphic visualization according to the following formulae: $[(\text{mean patient cortical thickness value}) - (\text{corresponding mean NC cortical thickness})] / (\text{corresponding NC standard deviation of mean cortical thickness})$. 3D graphical depictions of these vertex-wise mean cortical thickness z-scores representing NC and patient differences in cortical thickness over the cortical surface were plotted in Matlab 2010.

Statistical analyses

Cortical thickness estimates used in the statistical analyses were normalized for head size (TIV; $[(\text{cortical thickness}) / (\text{TIV})] * 100$) and re-transformed into metric values (mm) for tabular reporting to facilitate interpretation. To determine which demographic variables and whether hemisphere should be included as covariates in the statistical analyses of group

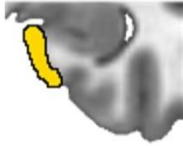
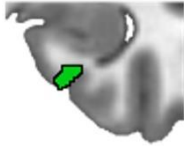
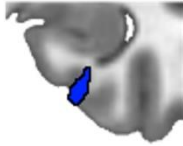

differences, we performed a univariate ANOVA using normalized mean cortical thickness values of the entire NC group ($n = 64$; mean age [\pm SD] = 72.97 [7.15], 40 male, 24 female; mean education [\pm SD] = 13.17 [3.05], mean MMSE score [\pm SD] = 29.19 [1.09]) as the dependent variable, the hemispheres and the four ROIs as independent variables, and sex, education, and age as covariates. Sex and education were significantly related to mean thickness values (female > male; $F(1, 501) = 72.454, p < .001$; $F(1, 501) = 5.908, p < .05$; no consistent education pattern) while age was not ($F(1, 501) = 7.5 \times 10^{-5}, ns$). Hemisphere significantly interacted with ROI ($F(1, 501) = 2.727, p < .05$) although this difference did not survive Bonferroni-correction. Based on these results, and previous reports of a significant association between age and gray matter thickness or volume (Scahill et al., 2002; Seo et al., 2011; Skullerud, 1984), all three demographic variables were included as covariates in all analyses of group differences, and cortical thickness estimates in each ROI were collapsed over the hemispheres. Post-hoc tests were corrected according to the Hochberg GT2 procedure for unequal sample sizes and for multiple comparisons according to Bonferroni. All statistical analyses were performed using SPSS 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

RESULTS

Regional parahippocampal gyrus thinning in aMCI and AD patients

Table 3

Normalized and re-transformed mean cortical thicknesses in each ROI over both hemispheres.

	 y = -10 ERC M (SD)	 y = -10 mPRC M (SD)	 y = -10 IPRC M (SD)	 y = -28 PHC M (SD)
NC vs. aMCI				
NC (n = 46)	3.65 (0.29)	2.98 (0.36)	3.24 (0.43)	2.65 (0.31)
aMCI (n = 23)	3.37 (0.37)	2.71 (0.51)	3.08 (0.39)	2.55 (0.26)
Relative difference (%)	8%	9%	5%	4%
NC vs. AD				
NC (n = 31)	3.61 (0.33)	2.91 (0.35)	3.23 (0.45)	2.61 (0.31)
AD (n = 34)	2.95 (0.44)	2.27 (0.49)	2.90 (0.51)	2.45 (0.34)
Relative difference (%)	18%	22%	10%	6%

Note. M = Mean, SD = Standard Deviation, both values are displayed in mm and were transformed as described in section 2.3. ERC = entorhinal cortex, mPRC = medial perirhinal cortex, IPRC = lateral perirhinal cortex, PHC = parahippocampal cortex.

The mean PHG ROI cortical thickness values for the aMCI and AD and their respective NC groups are displayed in Table 3. ANOVAs with normalized cortical thickness estimates as the dependent variable, the four ROIs, and diagnostic status (NC vs. aMCI and NC vs. AD) as independent variables were conducted. These revealed significant main effects for diagnostic group (the NC groups had thicker ROIs than the corresponding aMCI and AD

groups; $F(1, 265) = 29.308, p < .001$ and $F(1, 249) = 81.573, p < .001$, respectively) and ROI (NC vs. aMCI: $F(3, 265) = 59.618, p < .001$; NC vs. AD: $F(3, 249) = 43.323, p < .001$).

The interaction between NC and aMCI participants and ROI did not reach significance ($F(3, 265) = 0.800, ns$). Given our a priori hypothesis that the mPRC and ERC would be atrophied to a greater extent than the IPRC and potentially PHC, we conducted post-hoc tests. These revealed that the ERC and mPRC, but not the IPRC and PHC, were significantly atrophied in the aMCI group (ERC: $t(67) = 3.334, p < .01$; mPRC: $t(67) = 2.624, p < .05$; IPRC: $t(67) = 1.557, ns$; PHC: $t(67) = 1.272, ns$). A univariate ANOVA with ERC vs. mPRC ROI and diagnostic category revealed that these structures were atrophied to similar extents in the aMCI group (nonsignificant interaction; $F(1, 131) = 0.011, ns$).

NC vs. AD diagnostic status significantly interacted with ROI thickness ($F(3, 249) = 5.140, p < .01$). Post-hoc analyses revealed that this effect was driven by significantly atrophied ERC and mPRC ROIs in the AD group, (ERC: $t(63) = 6.378, p < .001$; mPRC: $t(63) = 5.522, p < .001$), while the AD IPRC and PHC were not significantly atrophied (IPRC: $t(63) = 2.196, p < .05$, did not survive Bonferroni-correction; PHC: $t(63) = 1.385, ns$). As in the aMCI group, the extent of cortical thinning (relative to NCs) in the AD's ERC and mPRC did not differ (no significant interaction of group and ERC vs. mPRC ROI: $F(1, 123) = 0.038, ns$).

Estimated progression of cortical thinning in very early AD

To estimate the progression of regional PHG thinning from aMCI to AD stages, patients' cortical thickness values were transformed into standard (z-) scores based on the mean and standard deviation of their respective control group and compared with two-tailed, unpaired *t*-tests. These analyses revealed that ERC and mPRCs significantly differed between

aMCI and AD patients, while IPRC and PHC did not (ERC: $t(55) = 2.622, p < 0.05$; mPRC: $t(55) = 2.414, p < 0.05$; IPRC: $t(55) = 0.750, ns$; PHC: $t(55) = 0.155, ns$; see Figure 1).

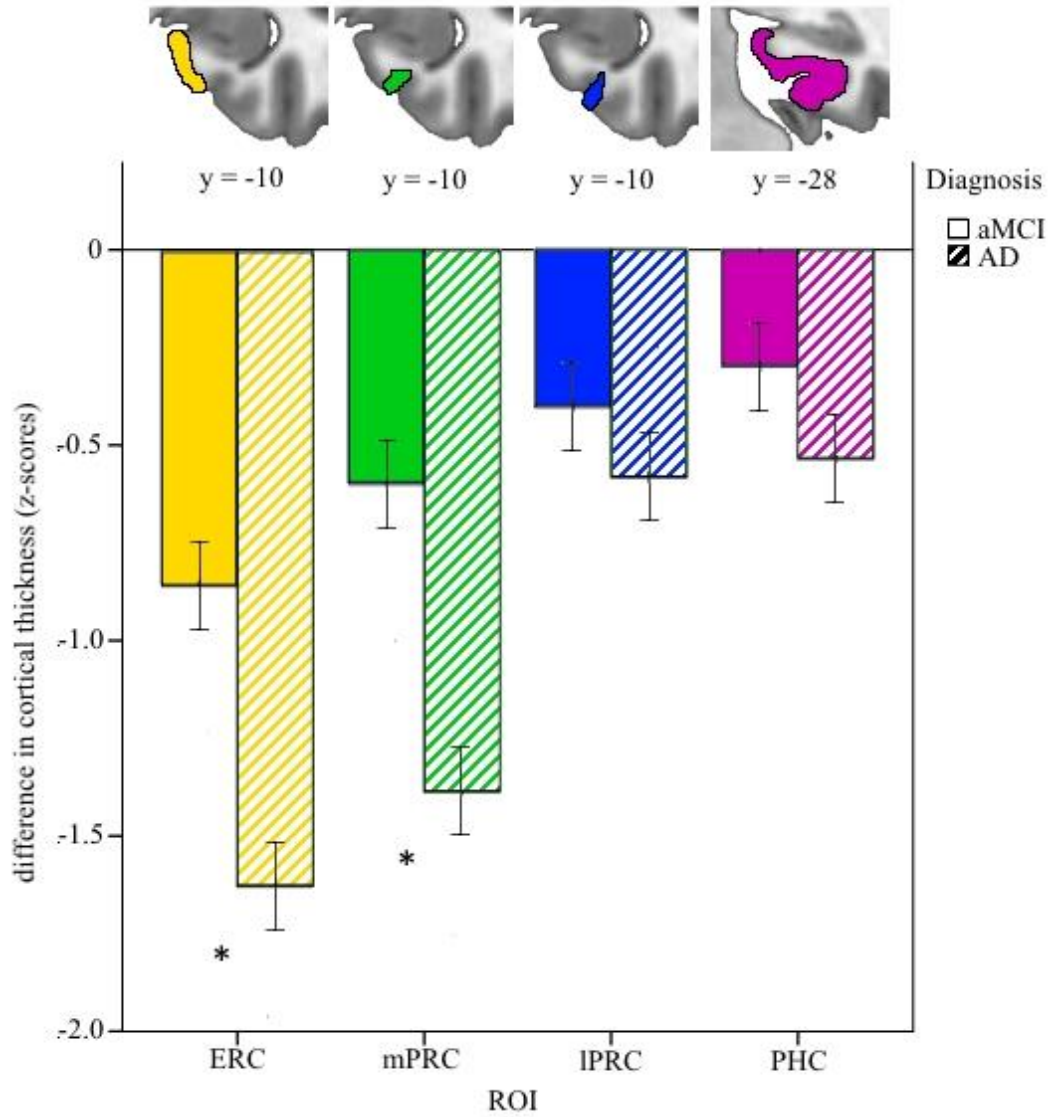


Figure 1. Z-transformed mean thickness values for aMCI and AD participants for each ROI. Significant differences at $p < .05$ (*). Standard error bars are displayed (± 1 SE).

Coronal levels displaying maximal ERC and mPRC thinning in aMCI and AD patients

In the clinical setting, coronal slices of anatomic MRI scans are examined for PHG thinning indicative of AD. The next analysis aimed to determine whether ERC and mPRC thinning was disproportionately manifested in specific coronal (MNI y-coordinate) levels. To address this question, we compared normalized cortical thickness values at each vertex coordinate of the NC vs. AD group. This analysis was conducted on y-levels containing minimally 90-95% of the distribution of datapoints, corresponding to the mid anterior-to-posterior section (MNI y-levels between -22 and -3), to minimize spurious findings.

Two univariate ANOVAs, one for the mPRC and one for the ERC, with mean normalized cortical thickness values at each y-level as the dependent variable, and diagnosis, hemisphere and MNI y-coordinate as independent variables, were conducted to determine whether cortical thinning (i.e., a difference between control and patient thickness) was exacerbated at specific y-levels (i.e., a significant interaction between group and y-level). This was indeed the case: for both the ERC and mPRC, we found a triple interaction between group, y-level, and hemisphere (ERC: $F(19, 31765) = 3.241, p < .001$; mPRC: $F(19, 30533) = 2.703, p < .001$). Table 4 summarizes the results of the post-hoc analyses indicating the MNI y-coordinates where NCs maximally differed from AD patients (i.e., significance $p < .05$ and effect size ≥ 0.3). To illustrate these effects, the distribution of cortical thickness difference between NCs and patients in the ERC and mPRC are plotted in Figure 2.

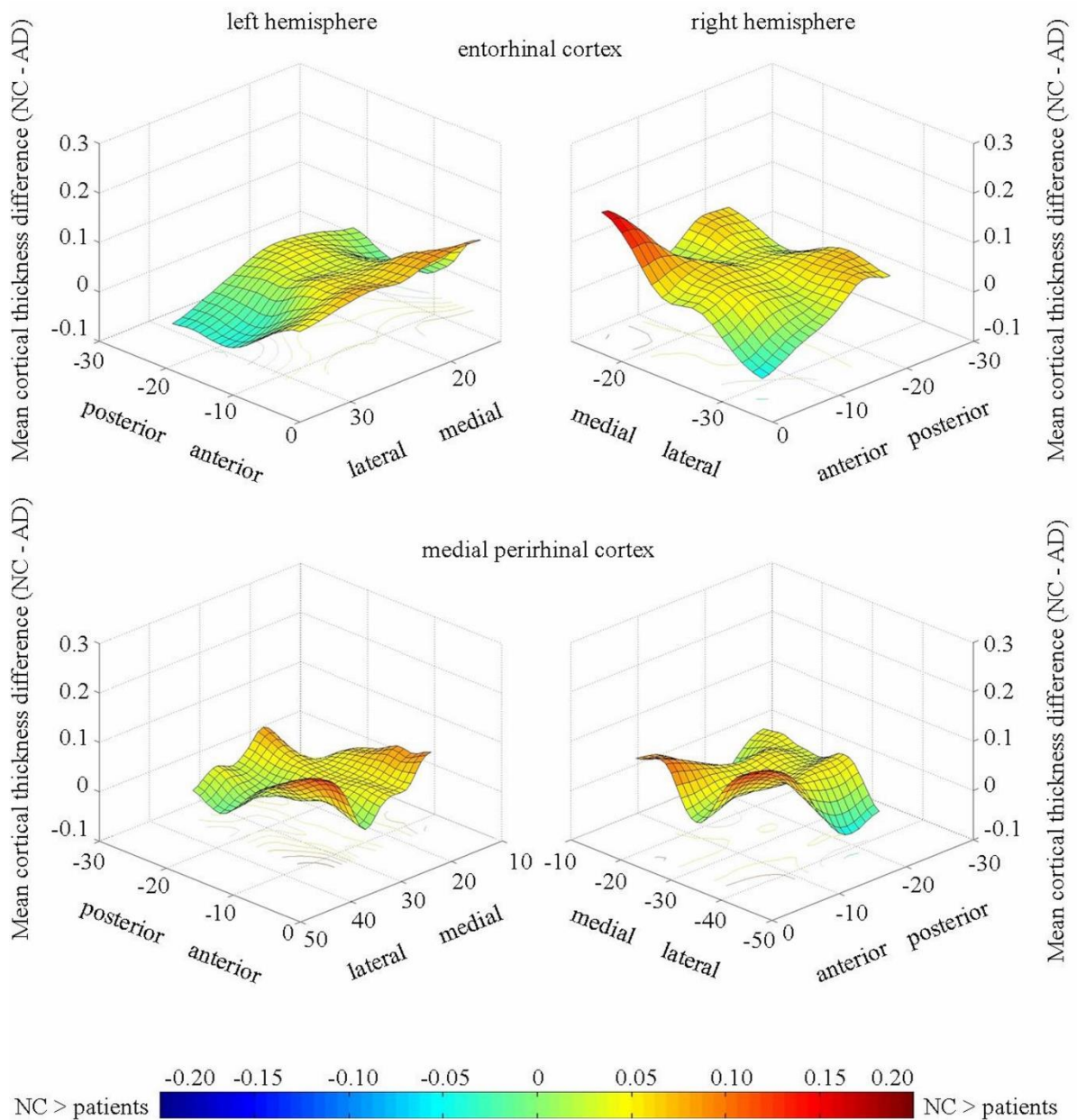


Figure 2. Differences in mean vertex-wise cortical thickness values between NC and AD participants. Red colors display areas where NCs show higher mean cortical thickness values than patients, blue colors represent the opposite.

Table 4

MNI y-coordinates (coronal levels) maximally differentiating NC from very early AD patients.

	NC vs. AD	
	left hemisphere	right hemisphere
	y-level (ES, SD)	y-level (ES, SD)
ERC	-3 (1.26, 0.082)	-5 (1.06, 0.076)
	-4 (1.01, 0.079)	-6 (1.11, 0.074)
	-5 (0.95, 0.082)	-7 (1.08, 0.078)
mPRC	-7 (0.86, 0.060)	-7 (0.90, 0.067)
	-8 (1.01, 0.058)	-8 (0.93, 0.065)

Note. Bold numbers represent vertices where cortical thickness difference between AD patients and healthy controls differed significantly from other vertices.

DISCUSSION

Very early AD patients evidence cortical thinning of the mPRC as well as the ERC but neither the IPRC nor the PHC. With increasing clinical progression at this early stage (aMCI vs. early AD), more impaired patients similarly showed significantly thinner mPRC's and ERC's, but no significant differences with respect to the IPRC or PHC. These findings based on rigorous anatomic segmentation add new aspects to the literature on atrophy in AD by showing that when patients in the earliest stages of AD are investigated, differential thinning can indeed be documented within ROIs of the PHG, in contrast to negative results from previous reports (e.g. Dickerson et al., 2009; Teipel et al., 2006). The present findings are relevant to understanding the relationship between the hierarchical order of cortical progression of NFT pathology and regional cortical thinning, as well as the associated cognitive impairments predicted in the earliest stages of the disease. Finally, the present findings generate recommendations for the reliable and practical clinical identification of early AD-associated thinning on structural MRI scans.

The staging of NFT-related pathology predicts that NFTs occur first in the mPRC followed by the ERC, and much later in the IPRC (Braak and Braak, 1995). This stereotypical pattern of NFT progression is presumed to be accompanied with thinning in the respective regions, although the precise mechanism relating NFT pathology with cortical atrophy (and neuronal functioning) remains to be determined. The present findings are broadly consistent with this hypothesis: both mPRC and ERC demonstrated thinning in both patient groups, while IPRC thickness remained within normal limits, a pattern which is generally consistent with the spread of cortical neurofibrillary pathology as described by Braak and Braak (1991, 1995). However, we found no evidence that the mPRC was atrophied to a greater extent than the ERC, as hypothesized from the anatomic progression of NFT. Similar

negative findings were reported by other research groups (Dickerson et al., 2001; Galton et al., 2001; Jack et al., 1997; Kordower et al., 2001; Scahill et al., 2002; Xu et al., 2000), although these studies did not segment the medial from the lateral PRC and investigated patients in more advanced or variable stages of the disease. It seems that the ERC and mPRC may show comparable relative thinning in the early stages of AD. Because the ERC is thicker than the mPRC (e.g. Dickerson et al., 2009), the ERC would show greater absolute change in thickness than the mPRC (e.g., a 10% reduction in a 4mm cortical thickness is a greater absolute change than a 10% reduction in a 3mm cortical thickness). However, thinning relative to region size is expected to be comparable in both ROIs or greater in mPRC than ERC in the earliest stages of the atrophy since the former structure is affected first (Braak et al. 1991, 1995). Indeed, we found comparable or slightly greater relative decreases in patients' mPRC (9 and 22% for aMCI and AD patients, respectively) than their ERC (8 and 18% for aMCI and AD patients, respectively). We note that the estimates of relative ERC thinning are comparable to those reported by Velayudhan et al. (2013) using the automatic ERC segmentation tool provided by FreeSurfer (NC vs. MCI: 7%; NC vs. AD: 19%; present study: NC vs. aMCI: 8%; NC vs. AD: 18%). The availability of MRI processing software, which automatically and reliably segments the ERC (Desikan et al., 2006; Fischl et al., 2002; Shaker and Soltanian-Zadeh, 2008; Yushkevich et al., 2015) and recently the mPRC (Augustinack et al., 2013), noticeably economizes the segmentation process compared to manual segmentation. However, the validity of the automatic mPRC segmentation remains to be established, especially for complex (e.g. bifurcated) collateral sulci, although very recent effort in this direction has been made (e.g. Yushkevich et al., 2015).

Critically, the present study found no significant PHC thinning in the aMCI and AD groups. This finding contrasts with those reported by Teipel et al. (2006) and Dickerson and

colleagues (2009), both of whom reported significant PHC atrophy in their AD patients. However, the patients investigated in these studies were in more advanced disease stages (mean MMSE score 23.1 [lowest score 10], respectively MMSE range 16-28) compared to the present samples (MMSE range 22-30). Correspondingly, Thangavel et al. (2008) report substantial NFT load in layers III and V of areas TF and TH (corresponding with the PHC) in post-mortem brains of AD patients in presumably severe stages of their disease (9-12 years disease duration). Thus, taken together, the results of these and the present studies indicate that atrophy of the mPRC and ERC occurs prior to atrophy of the PHC. Clearly, individuals in prodromal stages of the disease who are later definitively diagnosed with Alzheimer's disease must be longitudinally studied to determine the first cortical site of atrophy and the longitudinal progression of atrophy in the PHG substructures.

Detailed vertex-wise investigations of cortical thickness values revealed the coronal slices with maximal ERC and mPRC cortical thinning in AD vs. control participants, namely anterior slices ranging from MNI $y = -3$ to -8 , i.e. the region between 4 and 9 mm posterior to the most anterior slice where the amygdala is first visible. These findings can be applied in the clinical setting to reliably detect ERC and mPRC thinning in potential very early AD patients. To our knowledge, this is the first study that provides specific y -MNI coordinates that aim to support the process of AD diagnosis in the clinical as well as the research setting.

The cognitive domains that appear to be affected in the earliest stages of a MCI and AD using standard clinical neuropsychological tests are verbal and visual episodic memory (Salmon, 2011). Indeed, a recent study by Mistridis et al. (unpublished results) demonstrates that verbal memory performance declined already eight years prior to the diagnosis of MCI preceding AD ($n = 27$) compared to 60 participants who remained cognitively healthy. These neurocognitive functions are strongly associated with the hippocampus and the ERC (Lipton

and Eichenbaum, 2008). The PRC, which is affected by NFT prior to the ERC, has been associated with the processing of semantic object memories and object recognition memory (Kivisaari et al., 2013b). While some studies report that these functions, when measured by the semantic fluency test, decline first or concurrently with episodic memory (Amieva et al., 2005, 2008), most studies report that decline in episodic memory precedes semantic memory impairment (Grober et al., 2008; Saxton et al., 2004). However, common clinical tests of semantic memory, such as semantic fluency, may not be sensitive enough to specific kinds of disturbances in semantic object processing associated with PRC dysfunction that have been described in recent years (see e.g. Hirni et al., 2013; Kivisaari et al., 2012, 2013a; Moss et al., 2005; Tyler et al., 2004). More specific cognitive tasks based on cognitive neuroscience models of PRC functioning should be developed to take advantage of the progress made in this domain and translate it to the clinical research setting. Therefore, measures of cortical thickness can be applied most effectively as part of comprehensive multimodal diagnostic assessment for AD including advanced neuropsychological testing and where possible PET and/or MR functional imaging.

The present results demonstrate that the mPRC and ERC are atrophied in very early AD, while the thicknesses of the IPRC and PHC remain within normal limits. Studies investigating more advanced AD patients demonstrate that all PHG substructures – the PRC, ERC and PHC – are comparably atrophic. Thus, the present findings regarding mPRC and ERC thinning broadly map onto the hierarchical progression of neurofibrillary pathology described by Braak and Braak (1991, 1995). Critically, they further suggest that cognitive impairments associated with the PHC (e.g. dysfunctional processing of visuospatial and landmark information) are still not present in the earliest stages of the AD, while those related to the mPRC and ERC represent promising cognitive markers of incipient AD.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported by grants from the Swiss National Science Foundation (Ambizione fellowship PZ00P1_126493 [K.I.T.] and grant 3200-049107 [A.U.M.]) and Novartis Foundation, Basel (A.U.M.), Switzerland.

DISCLOSURE

We have nothing to disclose.

REFERENCES

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington DC: American Psychiatric Press; 1994.
- Amieva H, Jacqmin-Gadda H, Orgogozo J-M, Le Carret N, Helmer C, Letenneur L et al. The 9 year cognitive decline before dementia of the Alzheimer type: a prospective population-based study. *Brain J Neurol* 2005;128(5):1093–1101. doi:10.1093/brain/awh451
- Amieva H, Le Goff M, Millet X, Orgogozo J-M, Pérès K, Barberger-Gateau P et al. Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol* 2008;64(5):492–8. doi:10.1002/ana.21509
- Augustinack JC, Huber KE, Stevens AA, Roy M, Frosch MP, van der Kouwe AJW et al. Predicting the location of human perirhinal cortex, Brodmann's area 35, from MRI. *Neuroimage* 2013;64:32-42. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.08.071
- Ball MJ. Topographic distribution of neurofibrillary tangles and granulovacuolar degeneration in hippocampal cortex of aging and demented patients. A quantitative study. *Acta Neuropathol* 1978;42(2):73–80.
- Berres M, Monsch AU, Bernasconi F, Thalmann B, Stähelin HB. Normal ranges of neuropsychological tests for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Std Health Technol Inf* 2000;77:195-9.
- Braak H, Braak E. On areas of transition between entorhinal allocortex and temporal isocortex in the human brain. Normal morphology and lamina-specific pathology in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 1985;68:325–32.
- Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991;82:239–59.

- Braak H, Braak E. Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiol Aging* 1995;16:271–84.
- Braak H, Del Tredici K. Staging of cortical neurofibrillary inclusions of the Alzheimer's type. In Jucker M, Beyreuther K, Haass C, Nitsch RM, Christen Y, editors, *Alzheimer: 100 Years and Beyond*. Springer Berlin Heidelberg; 2006. p. 97-106.
- Braak H, Thal DR, Ghebremedhin E, Del Tredici K. Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years. *J Neuropathol Exp Neurol* 2011;70(11):960-9. doi: 10.1097/NEN.0b013e318232a379
- Critchley M. *The parietal lobes*. Vol vii. Oxford, England: Williams and Wilkins; 1953.
- Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *NeuroImage* 1999;9(2):179–194. doi:10.1006/nimg.1998.0395
- Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober BA. *California Verbal Learning Test*. San Antonio, Texas: Psychological Corporation; 1987.
- Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage* 2006;31(3):968–80. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.01.021
- Dickerson BC, Sullivan MP, Forchetti C, Wilson RS, Bennett DA, Beckett LA, et al. MRI-derived entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and very mild Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2001;22:747–54.
- Dickerson BC, Feczko E, Augustinack J, Pacheco J, Morris J, Fischl B et al. Differential effects of aging and Alzheimer's disease on medial temporal lobe cortical thickness and surface area. *Neurobiol Aging* 2009;30:432–40.

- Du AT, Schuff N, Amend D, Laakso MP, Hsu YY, Jagust WJ et al. Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71(4):441–7. doi:10.1136/jnnp.71.4.441
- Epstein R, Kanwisher N. A cortical representation of the local visual environment. *Nature* 1998;392(6676):598–601. doi:10.1038/33402
- Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97(20):11050–5. doi:10.1073/pnas.200033797
- Fischl B, Salat DH, Busa E, Albert M, Dieterich M, Haselgrove C et al. Whole Brain Segmentation: Automated Labeling of Neuroanatomical Structures in the Human Brain. *Neuron* 2002;33(3):341–55. doi:10.1016/S0896-6273(02)00569-X
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini Mental State" - a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatry Res* 1975;12:189–98.
- Galton CJ, Patterson K, Graham K, Lambon R, Williams G, Antoun N et al. Differing patterns of temporal atrophy in Alzheimer's disease and semantic dementia. *Neurology* 2001;57:216–25.
- Geddes JW, Tekirian TL, Sultanian NS, Ashford JW, Davis DG, Markesbery WR. Comparison of Neuropathologic Criteria for the Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging* 1997;18(4, Supplement 1):99–105. doi:10.1016/S0197-4580(97)00063-8
- Gómez-Isla T, Hollister R, West H, Mui S, Growdon JH, Petersen RC et al. Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997;41(1):17–24. doi:10.1002/ana.410410106

- Grober E, Hall CB, Lipton RB, Zonderman AB, Resnick SM, Kawas C. Memory impairment, executive dysfunction, and intellectual decline in preclinical Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc JINS* 2008;14(2):266–78. doi:10.1017/S1355617708080302
- Hanke J. Sulcal pattern of the anterior parahippocampal gyrus in the human adult. *Ann Anat* 1997;179:335–9.
- Hilgetag CC, Barbas H. Developmental mechanics of the primate cerebral cortex. *Anat Embryol* 2005;210(5-6):411–7. doi:10.1007/s00429-005-0041-5
- Hirni DI, Monsch AU, Kivisaari SL, Reinhardt J, Ulmer S, Stippich C et al. Impaired medial perirhinal cortex functioning twelve years preceding diagnosis of Alzheimer's disease. Poster Present Annu Meet Soc Neurosci 2013.
- Insausti R, Juottonen K, Soininen H, Insausti AM, Partanen K, Vainio P et al. MR volumetric analysis of the human entorhinal, perirhinal, and temporopolar cortices. *Am J Neuroradiol* 1998;19:659–71.
- Jack CR, Petersen RC, Xu YC, Waring SC, O'Brien PC, Tangalos EG et al. Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology* 1997;49(3):786–94. doi:10.1212/WNL.49.3.786
- Jack CR, Wiste HJ, Weigand SD, Rocca WA, Knopman DS, Mielke MM et al. Age-specific population frequencies of cerebral β -amyloidosis and neurodegeneration among people with normal cognitive function aged 50-89 years: a cross-sectional study. *Lancet Neurol* 2014;13(10):997-1005. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70194-2
- Juottonen K, Laakso MP, Insausti R, Lehtovirta M, Pitkänen A, Partanen K et al. Volumes of the Entorhinal and Perirhinal Cortices in Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging* 1998;19(1):15–22. doi:10.1016/S0197-4580(98)00007-4

Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S, Goodglass H. Boston naming test. Philadelphia: Lea & Febiger; 1983.

Kivisaari SL, Monsch AU, Taylor KI. False positives to confusable objects predict medial temporal lobe atrophy. *Hippocampus* 2013a;9:832-41. doi: 10.1002/hipo.22137

Kivisaari SL, Probst A, Taylor KI. The perirhinal, entorhinal and parahippocampal cortices and hippocampus: An overview of functional anatomy and protocol for their segmentation in MR images. In: Ulmer S, Jansen O, editors. *fMRI: Basics and Clinical Application*. Berlin: Springer; 2013b. p. 239-304.

Kivisaari, S. L., Tyler LK, Monsch AU, Taylor KI. Medial perirhinal cortex disambiguates confusable objects. *Brain* 2012;135(12):3757-69. doi:10.1093/brain/aws277

Kordower JH, Chu Y, Stebbins GT, DeKosky ST, Cochran EJ, Bennett D et al. Loss and atrophy of layer II entorhinal cortex neurons in elderly people with mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 2001;49(2):202–13.

Krimer LS, Hyde TM, Herman MM, Saunders RC. The entorhinal cortex: an examination of cyto- and myeloarchitectonic organization in humans. *Cereb Cortex NYN* 1997;7(8):722–31.

Lerch JP, Pruessner JC, Zijdenbos A, Hampel H, Teipel SJ, Evans AC. Focal decline of cortical thickness in Alzheimer's disease identified by computational neuroanatomy. *Cereb Cortex NYN* 2005;15(7):995–1001. doi:10.1093/cercor/bhh200

Lipton PA, Eichenbaum H. Complementary roles of hippocampus and medial entorhinal cortex in episodic memory. *Neural Plast* 2008;2008:258467. doi:10.1155/2008/258467

Mistridis P, Krumm S, Monsch AU, Berres M, Taylor KI. The 12 years preceding MCI due to AD: the temporal emergence of cognitive impairments. Unpublished results.

- Moss HE, Rodd JM, Stamatakis EA, Bright P, Tyler LK. Anteromedial temporal cortex supports fine-grained differentiation among objects. *Cereb Cortex* 2005;15:616–27.
- Nelson PT, Alafuzoff I, Bigio EH, Bouras C, Braak H, Cairns NJ et al. Correlation of Alzheimer disease neuropathologic changes with cognitive status: a review of the literature. *J Neuropathol Exp Neurol* 2012;71(5):362–81. doi:10.1097/NEN.0b013e31825018f7
- Petersen RC, Parisi JE, Dickson DW, Johnson KA, Knopman DS, Boeve BF et al. Neuropathologic features of amnesic mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2006;63(5):665–72. doi:10.1001/archneur.63.5.665
- Price JL, Morris JC. Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1999;45(3):358–68.
- Pruessner JC, Köhler S, Crane J, Pruessner M, Lord C, Byrne A et al. Volumetry of the temporopolar, perirhinal, entorhinal and parahippocampal cortex from high-resolution MRI images: considering the variability of the collateral sulcus. *Cereb Cortex* 2002;12:1342–53.
- Salmon DP. Neuropsychological Features of Mild Cognitive Impairment and Preclinical Alzheimer's Disease. *Curr Top Behav Neurosci* 2011;10:187–212. doi:10.1007/7854_2011_171
- Saxton J, Lopez OL, Ratcliff G, Dulberg C, Fried LP, Carlson MC et al. Preclinical Alzheimer disease: neuropsychological test performance 1.5 to 8 years prior to onset. *Neurology* 2004;63(12):2341–7.
- Scahill RI, Schott JM, Stevens JM, Rossor MN, Fox NC. Mapping the evolution of regional atrophy in Alzheimer's disease: Unbiased analysis of fluid-registered serial MRI. *Proc Natl Acad Sci* 2002;99:4703–7.

- Seo SW, Im K, Lee J-M, Kim ST, Ahn HJ, Go SM et al. Effects of demographic factors on cortical thickness in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2011;32(2):200–9. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2009.02.004
- Shaker M, Soltanian-Zadeh H. Automatic segmentation of brain structures from MRI integrating atlas-based labeling and level set method. In: *Canadian Conference on Electrical and Computer Engineering. CCECE 2008; 2008.* p. 1755–8. doi:10.1109/CCECE.2008.4564845
- Skullerud K. Variations in the size of the human brain. Influence of age, sex, body length, body mass index, alcoholism, Alzheimer changes, and cerebral atherosclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl* 1984;102:1–94.
- Taylor KI, Probst A. Anatomic localization of the transentorhinal region of the perirhinal cortex. *Neurobiol Aging* 2008;29:1591–6.
- Teipel SJ, Pruessner JC, Faltraco F, Born C, Rocha-Unold M, Evans A et al. Comprehensive dissection of the medial temporal lobe in AD: measurement of hippocampus, amygdala, entorhinal, perirhinal and parahippocampal cortices using MRI. *J Neurol* 2006;253(6):794–800. doi:10.1007/s00415-006-0120-4
- Thangavel R, van Hoesen GW, Zaheer A. Posterior parahippocampal gyrus pathology in Alzheimer's disease. *Neuroscience* 2008;154(2):667–76. doi:10.1016/j.neuroscience.2008.03.077
- Tyler LK, Stamatakis EA, Bright P, Acres K, Abdallah S, Rodd JM et al. Processing objects at different levels of specificity. *J Cogn Neurosci* 2004;16:351–62.
- Van Hoesen GW, Augustinack JC, Dierking J, Redman SJ, Thangavel R. The parahippocampal gyrus in Alzheimer's disease: Clinical and preclinical neuroanatomical correlates. *Ann NY Acad Sci* 2000;911:254–74.

- Velayudhan L, Proitsi P, Westman E, Muehlboeck J-S, Mecocci P, Vellas B et al. Entorhinal cortex thickness predicts cognitive decline in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2013;33(3):755-66. doi: 10.3233/JAD-2012-121408
- Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund L-O et al. Mild cognitive impairment - beyond controversies, toward a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 2004;256:240–6.
- Xu Y, Jack CR, O'Brien PC, Kokmen E, Smith GE, Ivnik RJ et al. Usefulness of MRI measures of entorhinal cortex versus hippocampus in AD. *Neurology* 2000;54(9):1760–7.
- Yushkevich PA, Pluta JB, Wang H, Xie L, Ding S-L, Gertje EC et al. Automated volumetry and regional thickness analysis of hippocampal subfields and medial temporal cortical structures in mild cognitive impairment. *Hum Brain Mapp* 2015;36(1):258–87. doi:10.1002/hbm.22627

2.3. Studie III

Neuropsychological markers of medial perirhinal and entorhinal cortex functioning are impaired twelve years preceding diagnosis of Alzheimer's dementia

Daniela I. Hirni^{a,b}, Sasa L. Kivisaari^c, Andreas U. Monsch^{a,b}, Sabine Krumm^{a,b}, Manfred Berres^d, Fatma Oeksuez^a, Julia Reinhardt^e, Stephan Ulmer^{f,g}, Reto W. Kressig^{a,b}, Christoph Stippich^{b,e}, Kirsten I. Taylor^{a,b,h}

^aMemory Clinic, University Center for Medicine of Aging Basel (UAB), Felix-Platter Hospital, Basel, Switzerland;

^bUniversity of Basel, Basel, Switzerland; ^cDepartment of Neuroscience and Biomedical Engineering, Aalto University, School of Science, P.O. Box 15100, FI-00076 AALTO, Finland; ^dDepartment of Mathematics & Technology, RheinAhrCampus, Remagen, Germany; ^eDepartment of Radiology, Division of Diagnostic and Interventional Neuroradiology University of Basel Hospital, Basel, Switzerland; ^fInstitute of Neuroradiology, University Hospital Schleswig-Holstein, Kiel, Germany; ^gMedical Radiological Institute (MRI), Zurich, Switzerland; ^hCentre for Speech, Language and the Brain, Department of Experimental Psychology, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom

Eingereicht

ABSTRACT

Neurofibrillary pathology in Alzheimer's dementia (AD) is associated with cognitive impairments and cortical thinning, and begins in medial perirhinal cortex (mPRC) before entering entorhinal cortex (ERC). Thus, mPRC dysfunction (e.g. semantic object memory impairments) may predate or accompany ERC (i.e. episodic memory) dysfunction in the preclinical course of typical AD. We developed formulae estimating mPRC and ERC integrity (i.e. cortical thickness) using common neuropsychological tests in 31 healthy individuals and 58 early AD patients. These formulae estimated the longitudinal courses of estimated mPRC and ERC functioning in independent groups of 28 optimally healthy individuals who developed AD (NC-AD) over 2.8-13.4 years and 28 pairwise-matched, stable, healthy individuals (NC-NC). Mixed models demonstrated significantly worse NC-AD than NC-NC estimated mPRC and ERC functioning at the earliest observation, twelve years preceding diagnosis, and a significant decline 4 years preceding the AD diagnosis. These findings demonstrate that specific neuropsychological impairments occur early in the course of preclinical AD and that tasks measuring mPRC functioning may serve as additional, powerful markers of preclinical AD.

INTRODUCTION

The search for cognitive markers of preclinical Alzheimer's dementia (AD) is informed by the pattern of progressive cortical neurofibrillary tangle (NFT) pathology in Alzheimer's disease, as the largely intracellular, abnormally phosphorylated tau proteins are deemed responsible for functional deficits [1]. Episodic memory is commonly impaired first in the preclinical course of typical AD, predating the diagnosis by up to 10 years [see 2 Supplementary Table 1]. These findings are consistent with NFT-induced disruption of neuronal functioning in the entorhinal cortex (ERC) and hippocampus (HP) in the earliest stages of the disease. However, cortical NFT pathology begins in the medial perirhinal cortex (mPRC) before spreading to the ERC and hippocampus [3,4], suggesting that cognitive impairments associated with mPRC dysfunction may precede or accompany episodic memory impairments in the preclinical course of AD [4,5].

PRC functions have traditionally been studied in non-human primates [6], and only more recently in humans [e.g. 7,8]. Human neurocognitive research suggests that the PRC is required for processing semantic memories of individual objects, especially those that are easily confused with other similar objects [8,9]. For example, patients with brain damage including the PRC are significantly impaired at processing semantically confusable vs. semantically less confusable objects during picture naming and audiovisual crossmodal feature integration [10,11] and in early AD patients, the disambiguation of semantically confusable objects specifically depended on mPRC (but not ERC) integrity [12]. Moreover, a delayed match-to-sample task [13] which depends on the PRC [12,13] has a high predictive value for conversion from MCI to AD [5].

Longitudinal data are required to determine the relative temporal appearance of PRC and ERC/HP (i.e. episodic memory impairments) dysfunction in the preclinical course of AD.

However, many well-established clinical neuropsychological tests used in current longitudinal studies are more meta-cognitive in nature, lacking the anatomical specificity to target the PRC. For example, Hirni et al. [14] demonstrated that both clinical tests of episodic memory and semantic object memory significantly predicted ERC/HP and PRC atrophy. However, linear regression analyses differentiated the relationships between PRC integrity and semantic memory functioning, and ERC/HP integrity and episodic memory functioning: when the opposing memory performance was controlled, episodic memory performance was associated with ERC/HP but not PRC integrity, whereas semantic memory was associated with also PRC and ERC/HP integrity [14]. These results indicate that when existing clinical neuropsychological data are used to assess PRC and ERC/HP functions, one way to increase anatomical specificity for the medial temporal lobe would be to control for the opposing memory performance.

This study aimed to determine the optimal combination of common clinical neuropsychological test variables to specifically predict mPRC and ERC functioning (prediction study). In a critical analysis, these formulae were applied to longitudinal samples of initially optimally healthy individuals, some of whom progressed to AD, to determine whether and when mPRC and ERC functioning decline in the prodromal phase of AD (longitudinal study). If also mPRC functions decline in the prodromal phases of AD, corresponding neuropsychological measures may prove powerful diagnostic markers of very early AD.

METHODS

Prediction study: Estimating mPRC and ERC functioning

Participants

Demographically matched groups of 31 normal control (NC), 31 amnesic Mild Cognitive Impairment (aMCI), a putative prodrome of AD, and 27 early AD patients participated (see Table 1). All NC participants were cognitively and neurologically healthy. aMCI patients were diagnosed according to the Winblad et al. [15] criteria and early AD patients according to DSM-IV [16] and McKhann et al. [17]. No participants suffered from depression according to ICD-10 criteria [18].

Neuropsychological Tests

All participants completed the German version of the California Verbal Learning Test (CVLT) [19] and one minute category verbal fluency task (animals) (VF) [20]. The number correct on the long delay free recall of the CVLT and VF were used as measures of episodic and semantic memory, respectively.

MRI

All participants underwent high resolution T1-weighted 3D MPRAGE imaging (12 channel headcoil; inversion time = 1000 ms, repetition time = 2000 ms, echo time = 3.37 ms, flip angle = 8°; acquisition matrix = 256 x 256 mm, voxel size = 1 mm isotropic) on the same 3-T MRI scanner (MAGNETOM Verio, Siemens) at the University Hospital Basel. MRI scanning was conducted within three months of behavioral testing (mean = 52 days, SD = 43 days).

MPRAGEs were preprocessed in FreeSurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>) as described elsewhere [12] and regions of interest (ROIs) for the mPRC and ERC were drawn

by the same, blinded rater on cortical surface reconstructions of segmented T1-weighted images based on anatomical landmarks described elsewhere [21]. Only left hemisphere ROIs were drawn because of the verbal nature of the neuropsychological tasks. Mean cortical thicknesses for each ROI in each participant were normalized by their respective mean cortical thickness of the entire left hemisphere to account for inter-individual differences in the thickness of the cortical mantle. Two linear multiple regression analyses predicted mean mPRC and ERC cortical thickness, respectively, with VF, CVLT and age, thereby generating formulae to estimate mPRC and ERC functioning.

Longitudinal study: Preclinical course of estimated mPRC and ERC functioning

Participants

An independent sample of 28 originally optimally healthy individuals who progressed to AD [16,17] over a mean of 8.7 (range: 2.8 - 13.4) years (NC-AD) were pairwise matched (age, gender, education, observation period) to 28 optimally healthy NC participants who remained healthy within the same timeframe (NC-NC) (Table 1, “longitudinal sample”). Critically, groups were comparable with respect to ApoE Status (see Table 1). All participants were members of a longitudinal study on preclinical cognitive markers of AD [22], for which they fulfilled inclusion criteria (i.e., cognitively normal and native German or Swiss-German speakers) and the following stringent exclusion criteria to ensure optimal cognitive health: no sensory or motor deficit that hinders neuropsychological testing or everyday life, continuous light to intense pain, psychiatric disturbance, potent psychoactive medication (except tranquilizers), or general anesthesia within last three months; history of central nervous system disease, psychiatric disease requiring hospitalization, drug or substance

abuse, cerebrovascular disease, generalized atherosclerosis, insulin-resistant diabetes, or loss of consciousness lasting more than 5 minutes.

Table 1

Characteristics of the Prediction and Longitudinal (Baseline Values) Samples.

Prediction study	NC (n = 31)	aMCI (n = 31)	AD (n = 27)	F (p)
Age (y)	74.806 ± 6.853	74.677 ± 8.276	77.667 ± 5.609	1.618 (.204)
Education (y)	12.548 ± 2.127	13.452 ± 3.075	12.370 ± 2.950	1.339 (.268)
Gender (m:f)	18:13	14:17	11:16	1.924 (.382) ^a
MMSE score	29.290 ± 0.902	28.484 ± 1.610	26.148 ± 2.051	30.732 (<.0001)
VF	23.535 ± 4.748	19.903 ± 4.742	14.815 ± 5.818	24.735 (<.001)
CVLT (long delay free recall)	12.302 ± 2.376	6.548 ± 3.863	2.24 ± 2.587	95.995 (<.001)
Longitudinal Study	NC-NC (n = 28)	NC-AD (n = 28)		T/ χ^2 (p-value)
Age (y)	73.179 ± 5.618	73.393 ± 4.549		0.157 (.876)
Education (y)	12.714 ± 2.651	12.571 ± 2.847		0.194 (.847)
Gender (m:f)	15:13	15:13		n/a ^a
Apoe Status (E2/E3: E3/E3: E3/E4: E4/E4)	3:15:10:0	2:13:12:1		1.525 (.677) ^a
MMSE score	29.036 ± 0.999	28.714 ± 1.182		1.099 (.277)

^a χ^2 -test

Procedure

Participants were assessed with a neuropsychological battery including, among other tests, the Mini-Mental State Examination score (MMSE; Folstein, Folstein & McHugh, 1975), VF and the German version of the CVLT [19]. mPRC and ERC functioning was estimated at each visit using the formulae derived from Study 1. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease – Neuropsychological Assessment Battery (CERAD-NAB) word list [23] was administered in lieu of the CVLT at 89/295 examinations, in which cases validated CERAD-NAB-to-CVLT transformation formulae were first applied to the CERAD-NAB delayed recall score [24,25] before applying the Study 1 formulae.

Statistical Analyses

Linear mixed-effects models fit by REML (restricted maximum likelihood) modelled the course of estimated mPRC and ERC functioning as well as MMSE scores for comparison purposes of the NC-NC and NC-AD groups [26], where participants were modelled as random effects and diagnostic category and time until AD diagnosis (months) as fixed effects. First, common potential changepoints in the course of estimated mPRC and ERC functioning were determined by maximizing the model likelihood on a grid of potential changepoints every .25 years from earliest testing up until diagnosis. The 'changepoint' was defined as a difference in slope of the line fitting behavioral measures prior to and following the modelled changepoints; when a changepoint x was identified (i.e., a difference in slopes prior to and following timepoint x), the significance of the difference in slopes was tested in subsequent models. Three different models were then fitted for each behavioral measure, all of which modelled group (NC-NC vs. NC-AD) as fixed effects and (1) a common NC-NC and NC-AD slope before the changepoint and different slopes after the changepoint, (2) a single

slope for NC-NC (no changepoint) and different slopes before and after the NC-AD changepoint, and (3) a common NC-NC and NC-AD slope prior to the changepoint and a different NC-AD slope after the changepoint.

RESULTS

Prediction study: Estimating mPRC and ERC functioning

The linear regression model predicting mean mPRC thickness with age, VF and CVLT reached significance ($F(3, 83) = 7.8812, p = .00011; R^2 = .222$). Both VF and CVLT significantly predicted mean mPRC thickness ($t = 2.0143, p = .0472$ and $t = 2.0401, p = .0445$, respectively), while age did not ($t = -.7743, p = .4409$), resulting in the following formula: [estimated mPRC thickness] = $1.126829 + [(-2.374 * \text{age}) + (8.476 * \text{VF}) + (10.782 * \text{CVLT})]/1.000$.

The linear regression model predicting mean ERC thickness with age, VF and CVLT was likewise significant ($F(3, 83) = 7.1060, p < .001; R^2 = .204$). However, CVLT was the only significant predictor ($t = 2.3761, p = .0198$; VF: $t = 1.6906, p = 0.0947$; age: $t = .0235, p = .9813$). The final model is: [estimated ERC thickness] = $1.293357 + [(0.069 * \text{age}) + (6.851 * \text{VF}) + (12.092 * \text{CVLT})]/1000$.

Longitudinal study: Preclinical course of estimated mPRC and ERC functioning

The longitudinal courses of estimated mPRC and ERC functioning, as well as MMSE scores, of the NC-NC and NC-AD groups are shown in Figure 1, panels (a) and (b).

Linear mixed effects models testing for changes in the slopes of estimated mPRC and ERC functioning (i.e. changepoints) in the NC-NC and NC-AD revealed no change of slopes for the NC-NC group (mPRC: estimate (SE) = 0.0002 (0.0028), $t = 0.0844, p = 0.9328$; ERC:

estimate (SE) = -0.0005 (0.0026), t = -0.1942, p = 0.8462), but change of slopes for the NC-AD group (mPRC: estimate (SE) = -0.0228 (0.0029), t = -7.8952, p < 0.0001; ERC: estimate (SE) = -0.0218 (0.0027), t = -8.2229, p < 0.0001) corresponding to 4.25 years preceding diagnosis (see figure, black asterisks). The second set of models demonstrated that NC-NC and NC-AD groups had comparable slopes of estimated mPRC and ERC functioning prior to the changepoints (mPRC: estimate (SE) = -0.0018 (0.0021), t = 0.8286, p = 0.4081; ERC: estimate (SE) = 0.0014 (0.0020), t = 0.6937, p = 0.4886). We therefore describe the third set of models in detail below, i.e. those which modelled common NC-NC and NC-AD slopes prior to the changepoint and different NC-AD slopes after the changepoint.

Critically, estimated mPRC and ERC functioning differed significantly between NC-NC and NC-AD individuals at the earliest timepoint, twelve years preceding diagnoses (mPRC intercepts: estimate (SE) = 0.0409 (0.0156), t = 2.6257, p = .01; ERC intercepts: estimate (SE) = 0.0418 (0.0133), t = 3.1293, p < .01) (see Figure, red asterisks). The courses of estimated mPRC and ERC functioning of the NC-NC and NC-AD groups differed significantly following the respective changepoints, 4.25 years preceding diagnosis (change of slope in NC-AD group, mPRC: estimate (SE) = -0.0229 (0.0024), t = -9.6280, p < .0001; ERC: estimate (SE) = -0.0215 (0.0022), t = -9.8356, p < .0001).

Linear mixed models of longitudinal MMSE performance demonstrated that the NC-NC group did not display a change in performance (estimate (SE) = -0.1827 (1.0509), t = -0.1738, p = 0.8622), while the NC-AD group did (estimate (SE) = -6.6474 (1.1361), t = -5.8513, p < .0001). However, the change in NC-AD MMSE performance occurred at the timepoint of the AD diagnosis. The slopes of the NC-NC and NC-AD MMSE performance

prior to diagnoses were comparable (estimate (SE) = 0.0189 (0.0427), $t = 0.4434$, $p = 0.6579$), as were their intercepts (estimate (SE) = 0.3325 (0.2737), $t = 1.2144$, $p = 0.2299$). Thus, NC-NC and NC-AD groups displayed identical courses of MMSE functioning during the 12 years prior to and up until the AD diagnosis (see Figure, right panel), consistent with previous clinical experience [27,28].

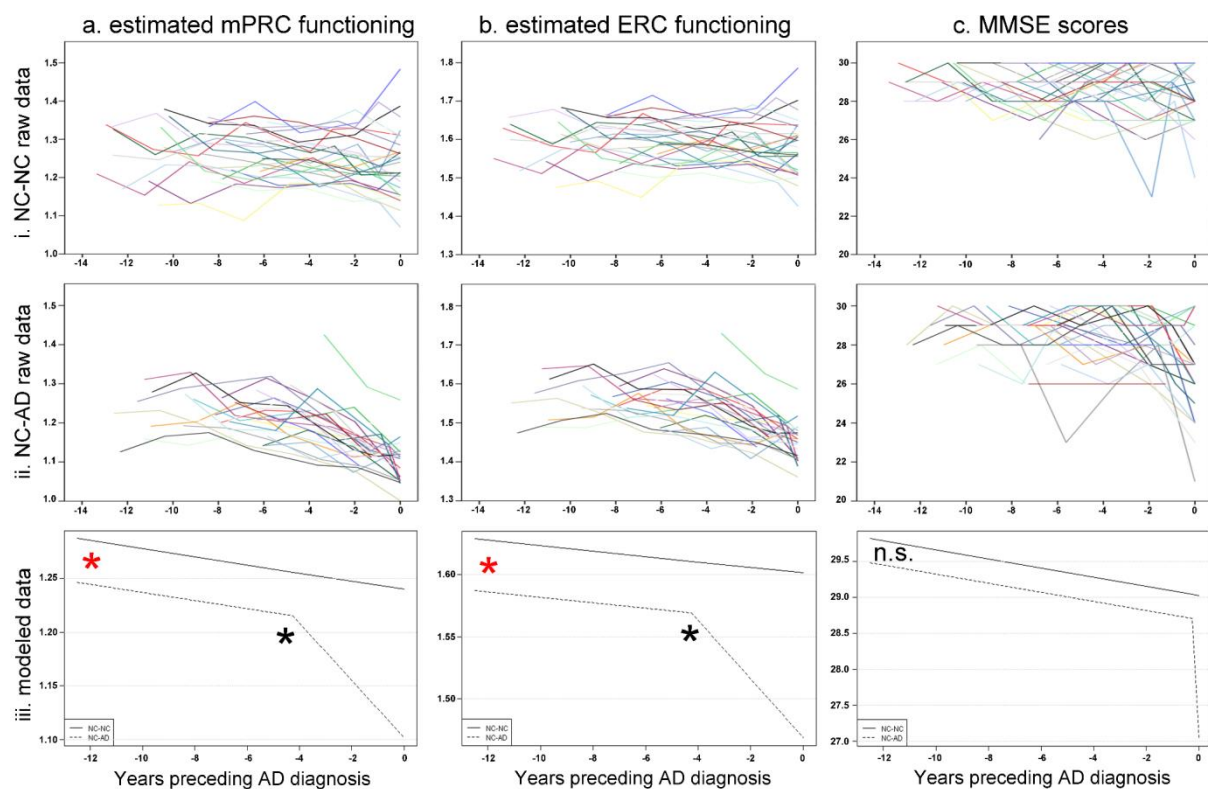


Figure. Longitudinal course of (a) estimated mPRC and (b) ERC and (c) MMSE functioning for (i) raw NC-NC (top panel) and (ii) raw NC-AD (middle panel) data and (iii) linear mixed-effects modelled data (bottom panel). Red asterisks reflect significant group differences and black asterisks significant ‘changepoints’ in the courses of estimated functioning prior to the diagnosis of Alzheimer dementia.

DISCUSSION

Common clinical neuropsychological tests significantly predicted the mean cortical thicknesses of the mPRC and ERC: both semantic and episodic memory measures were significant predictors of mPRC thickness, while only episodic memory significantly predicted

ERC thickness. This approach, and these formulae, may be applied in clinical settings to more specifically assess the integrity of these circumscribed aMTL regions.

These formulae were used here to estimate longitudinal mPRC and ERC functioning in two independent groups of originally optimally healthy older individuals: those that went on to develop AD (NC-AD) and pairwise matched individuals who remained cognitively healthy (NC-NC). We note that stringent inclusion and exclusion criteria ensured that all participants were optimally healthy at baseline. Both the estimated mPRC and ERC functioning of the NC-AD group was significantly inferior to that of the pairwise-matched NC-NC group at the earliest available testing, 12 years preceding diagnosis, and further declined circa 4 years preceding diagnosis, corresponding roughly to the timepoint when MCI is typically diagnosed [29,30]. In contrast, the widely-used MMSE, a measure of global cognitive functioning, did not distinguish the NC-NC and NC-AD groups until immediately prior to the AD diagnosis. These findings are consistent with the earliest cortical deposition of AD neurofibrillary pathology in mPRC and ERC [3,4] and suggest that not only episodic, but also semantic memory, may be early and specific cognitive markers of future AD.

The majority of large-scale longitudinal studies of cognitive functioning in preclinical AD report that episodic memory is the first function to decline, up to ten years preceding the diagnosis of AD, while semantic memory becomes impaired many years later [see 2 Supplementary Table 1]. However, Amieva et al. [28] reported a notable exception to this rule: in the PAQUID study, semantic memory as measured by semantic fluency was significantly impaired at the earliest testing twelve years preceding the diagnosis of AD in their group of 350 NC-AD patients. Episodic memory became impaired three years later, i.e. nine years preceding the diagnosis of AD. Similar findings were reported by Wilson et al. (2011) [31], who showed that an average of 3 semantic memory tests (i.e. verbal fluency,

Boston Naming Test and a measure of reading recognition) was affected earlier than episodic memory performance (76 vs. 63 months, respectively) in a group of 462 NC-AD patients. Since the mPRC presumably codes for semantic object memories [12,14], the findings of Amieva et al. (2008) [28] and Wilson et al. (2011) [31] are in line the pattern of cortical NFT pathology in AD, which affects the mPRC before the ERC in the preclinical course of AD [3].

A commonly cited biomarker model of preclinical AD [32] states that cognitive dysfunction occurs in the last preclinical stages of the disease, i.e. at diagnosis. Specifically, NFT pathology occurs prior to cortical atrophy as measured by MRI, followed by clinical symptoms. Thus, at a given point in time, MR atrophy will be much more abnormal than cognitive functioning [cf. 33, Figure 2A]. However, longitudinal studies demonstrate that significant aMTL atrophy is apparent only circa 3.5 years prior to the AD diagnosis [33–35], i.e. after semantic and episodic memory impairments as shown here. Also NFT pathogenesis supports the initial affectation of function followed by structural atrophy, since the earliest stages of tau pathology are associated with neuronal dysfunction but not yet significant atrophy [36]. For example, experimentally induced abnormal tau hyperphosphorylation in rats resulted in significant learning and memory impairments just months later [37], i.e. before the tissue loss could occur [36]. Thus, NFT-induced functional mPRC impairments appear early in the preclinical course of AD, offering clinicians an inexpensive, early and specific additional AD biomarker. The challenge to future studies will be to develop more specific cognitive measures of mPRC functioning than current clinical neuropsychological tools [12,21,13] by taking advantage of the wealth of primarily non-human primate research on these structures [6].

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was financed by an Ambizione Fellowship from the Swiss National Science Foundation (KIT), grants from the Alzheimer's Association of both Basels and the Foundation for Dementia Research Basel (KIT), grant Nr. 3200-049107 from the Swiss National Science Foundation, the Velux Foundation, and the Novartis Foundation. The funding sources had no involvement in study design, in the collection, analysis and interpretation of data. The Department of Radiology (coauthors: CS, SU, JR), University Hospitals Basel, Switzerland receives financial support from Bayer Healthcare, Bracco and Guerbet and has a research agreement with SIEMENS Medical Solutions. The submitted work is not related to these agreements.

REFERENCES

- [1] Giannakopoulos P, Herrmann FR, Bussière T, Bouras C, Kövari E, Perl DP, Morrison JH, Gold G, Hof PR (2003) Tangle and neuron numbers, but not amyloid load, predict cognitive status in Alzheimer's disease. *Neurology* **60**, 1495–500.
- [2] Schmid NS, Taylor KI, Foldi NS, Berres M, Monsch AU (2012) Neuropsychological Signs of Alzheimer's Disease 8 Years Prior to Diagnosis. *J. Alzheimers Dis.*
- [3] Braak H, Braak E (1991) Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica* **82**, 239–259.
- [4] Taylor KI, Probst A (2008) Anatomic localization of the transentorhinal region of the perirhinal cortex. *Neurobiology of Aging* **29**, 1591–1596.
- [5] Didic M, Barbeau EJ, Felician O, Tramon E, Guedj E, Poncet M, Ceccaldi M (2011) Which Memory System is Impaired First in Alzheimer's Disease? *Journal of Alzheimer's Disease* **27**, 11–22.
- [6] Murray EA, Bussey TJ, Saksida LM (2007) Visual Perception and Memory: A new view of medial temporal lobe function in primates and rodents. *Annual Review of Neuroscience* **30**, 99–122.
- [7] Davies RR, Graham KS, Xuereb JH, Williams GB, Hodges JR (2004) The human perirhinal cortex and semantic memory. *European Journal of Neuroscience* **20**, 2441–6.
- [8] Tyler LK, Stamatakis EA, Bright P, Acres K, Abdallah S, Rodd JM, Moss HE (2004) Processing objects at different levels of specificity. *Journal of Cognitive Neuroscience* **16**, 351–362.

- [9] Taylor KI, Moss HE, Stamatakis EA, Tyler LK (2006) Binding crossmodal object features in perirhinal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **103**, 8239–8244.
- [10] Moss HE, Rodd JM, Stamatakis EA, Bright P, Tyler LK (2005) Anteromedial temporal cortex supports fine-grained differentiation among objects. *Cerebral Cortex* **15**, 616–627.
- [11] Taylor KI, Stamatakis EA, Tyler LK (2009) Crossmodal integration of object features: Voxel-based correlations in brain-damaged patients. *Brain* **132**, 671–683.
- [12] Kivisaari SL, Tyler LK, Monsch AU, Taylor KI (2012) Medial perirhinal cortex disambiguates confusable objects. *Brain* **135**, 3757–3769.
- [13] Barbeau E, Didic M, Tramon E, Felician O, Joubert S, Sontheimer A, Ceccaldi M, Poncet M (2004) Evaluation of visual recognition memory in MCI patients. *Neurology* **62**, 1317–22.
- [14] Hirni DI, Kivisaari SL, Monsch AU, Taylor KI (2013) Distinct neuroanatomical bases of episodic and semantic memory performance in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* **51**, 930–937.
- [15] Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund L-O, Nordberg A, Bäckman L, Albert M, Almkvist O, Arai H, Basun H, Blennow K, De Leon M, DeCarli C, Erkinjuntti T, Giacobini E, Graff C, Hardy J, Jack C, Jorm A, Ritchie K, Van Duijn C, Visser P, Petersen RC (2004) Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: Report of the international working group on mild cognitive impairment. *Journal of Internal Medicine* **256**, 240–246.
- [16] American Psychiatric Association (1994) *DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, American Psychiatric Press, Washington, DC.

- [17] McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM (1984) Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* **34**, 939–44.
- [18] (2011) *ICD-10: International statistical classification of diseases and related health problems.*, World Health Organization, Geneva.
- [19] Delis DC, Kramer JH, Ober BA (1987) *California Verbal Learning Test.*, San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- [20] Lezak MD, Howieson DB, Loring DW, Hannay HJ, Fischer JS (2004) *Neuropsychological Assessment (4th ed.)*, New York, NY: Oxford University Press.
- [21] Kivisaari SL, Probst A, Taylor KI (2013) The perirhinal, entorhinal and parahippocampal cortices and hippocampus: An overview of functional anatomy and protocol for their segmentation in MR images. In *fMRI: Basics and Clinical Application* Springer, Berlin, pp. 239–67.
- [22] Monsch AU, Thalmann B, Schneitter M, Bernasconi F, Aebi C, Camachova-Davet Z, Stähelin HB (2000) The Basel Study on the Elderly's search for preclinical cognitive markers of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* **21**, 31.
- [23] Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, van Belle G, Fillenbaum G, et al. (1989) The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* **39**, 1159–1165.
- [24] Beck IR, Gagneux-Zurbriggen A, Berres M, Taylor KI, Monsch AU (2012) Comparison of Verbal Episodic Memory Measures: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease—Neuropsychological Assessment Battery (CERAD-NAB) versus

- California Verbal Learning Test (CVLT). *Archives of Clinical Neuropsychology* **27**, 510–519.
- [25] Berres M, Monsch AU, Bernasconi F, Thalmann B, Stähelin HB (2000) Normal ranges of neuropsychological tests for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Std Health Technol Inform* **77**,.
- [26] Baayen R, Davidson D, Bates D (2008) Mixed-effects modeling with crossed random effects for subjects and items. *Journal of Memory and Language* **59**, 390–412.
- [27] Mitchell AJ (2009) A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *J Psychiatr Res* **43**, 411–431.
- [28] Amieva H, Le Goff M, Millet X, Orgogozo JM, Pérès K, Barberger-Gateau P, Jacqmin-Gadda H, Dartigues JF (2008) Prodromal Alzheimer's disease: Successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol.* **64**, 492–498.
- [29] Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K, Belleville S, Brodaty H, Bennett D, Chertkow H, Cummings JL, de Leon M, Feldman H, Ganguli M, Hampel H, Scheltens P, Tierney MC, Whitehouse P, Winblad B, International Psychogeriatric Association Expert Conference on mild cognitive impairment (2006) Mild cognitive impairment. *Lancet* **367**, 1262–1270.
- [30] Shinagawa S, Ikeda M, Fukuhara R, Tanabe H (2006) Initial symptoms in frontotemporal dementia and semantic dementia compared with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* **21**, 74–80.
- [31] Wilson RS, Leurgans SE, Boyle PA, Bennett DA (2011) Cognitive decline in prodromal Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Arch. Neurol.* **68**, 351–356.

- [32] Jack CR, Holtzman DM (2013) Biomarker Modeling of Alzheimer's Disease. *Neuron* **80**, 1347–1358.
- [33] Adaszewski S, Dukart J, Kherif F, Frackowiak R, Draganski B (2013) How early can we predict Alzheimer's disease using computational anatomy? *Neurobiology of Aging* **34**, 2815–2826.
- [34] Nestor PJ, Scheltens P, Hodges JR (2004) Advances in the early detection of Alzheimer's disease. *Nat. Med.* **10 Suppl**, S34–41.
- [35] Schott JM, Fox NC, Frost C, Scahill RI, Janssen JC, Chan D, Jenkins R, Rossor MN (2003) Assessing the onset of structural change in familial Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* **53**, 181–188.
- [36] Hanger DP, Seereeram A, Noble W (2009) Mediators of tau phosphorylation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother* **9**, 1647–1666.
- [37] Nie J, Duan L, Yan Z, Niu Q (2013) Tau Hyperphosphorylation is Associated with Spatial Learning and Memory After Exposure to Benzo[a]pyrene in SD Rats. *Neurotoxicity Research* **24**, 461–471.

2.4. Studie IV

The 12 years preceding MCI due to AD: the temporal emergence of cognitive impairments

Panagiota Mistridis^{a,b}, Sabine Krumm^{a,b}, Andreas U. Monsch^{a,b}, Manfred Berres^c,
Kirsten I. Taylor^{a,b,d}

^aMemory Clinic, University Center for Medicine of Aging Basel, Felix Platter Hospital, 4031 Basel, Switzerland;

^bUniversity of Basel, 4003 Basel, Switzerland; ^cDepartment of Mathematics and Technology, University of Applied Sciences Koblenz, Koblenz, Germany; ^dCentre for Speech, Language and the Brain, Department of Experimental Psychology, University of Cambridge, Cambridge CB2 3EB, UK

Eingereicht

ABSTRACT

Background: The identification of the type and sequence of cognitive dysfunction in preclinical mild cognitive impairment (MCI) prior to Alzheimer's disease (AD) is crucial for understanding AD pathogenesis and implementing therapeutic interventions.

Objective: To model the longitudinal courses of different neuropsychological functions in MCI due to AD.

Methods: We investigated the prodromal phase of MCI over a 12-year period in 27 initially healthy participants with subsequent MCI preceding AD (NC-MCI) and 60 demographically matched healthy individuals (NC-NC). The longitudinal courses of cognitive performance (verbal and visual episodic memory, semantic memory, executive functioning, constructional praxis, psychomotor speed, language and informant-based reports) were analyzed with linear mixed effects models.

Results: NC-MCI verbal memory performance declined eight, verbal episodic learning and savings six, and visual memory four years prior to the MCI diagnosis. Semantic memory (animal fluency), executive functioning, psychomotor speed and informant-based reports considerably differed two years preceding the MCI diagnosis.

Conclusions: Measurable neuropsychological deterioration occurs up to eight years preceding MCI due to AD.

INTRODUCTION

An understanding of the development of neuropsychological symptoms preceding mild cognitive impairment (MCI) prior to Alzheimer's disease (AD) is crucial for understanding the pathogenesis of AD. This very early point on the AD dementia continuum when cognitive impairments are not yet manifested in daily life offers unique and potentially optimal opportunities for disease-modifying interventions [1]. However, few studies examined the longitudinal course of cognitive changes prior to MCI, and hence, little is currently known about the evolution of cognitive dysfunction in preclinical MCI. The present study addresses these issues by modeling the longitudinal courses of performance on a comprehensive neuropsychological test battery administered biennially to originally healthy older individuals, some of whom developed MCI prior to AD, over a 12-year observation period.

Verbal and visual episodic memory appear to be the first and most prominently affected cognitive functions in the earliest stages of preclinical MCI [2,3] and AD ([4–6]; for an overview see [7]). For example, longitudinal studies focusing on specific time points of cognitive changes (i.e., change points models) in preclinical AD reported declines in episodic delayed free recall measures from seven to 10 years prior to the diagnosis [5,8]. These findings are consistent with the earliest cortical deposition of neurofibrillary pathology related to neural and thus neuropsychological dysfunction in the anteromedial temporal lobe (aMTL), i.e., the entorhinal cortex and hippocampus, structures critical for episodic memory functioning [9,10].

The medial perirhinal cortex is affected by neurofibrillary pathology prior to the entorhinal cortex and hippocampus [9,11], a structure associated with the processing of semantic object memories [12]. While several studies examining pre-MCI and pre-AD patients found that semantic memory as measured by the semantic fluency task declined

first or concurrently with episodic memory [13,14], the majority of studies report that episodic memory dysfunction occurs prior to semantic memory dysfunction in the earliest stages of AD (e.g. [5,6]).

Other research suggests that cognitive deterioration in the preclinical stages of MCI and AD is more global in nature and includes concurrent impairments in different cognitive domains including memory. Specifically, executive dysfunction, psychomotor/perceptual speed, attentional processes, or visuospatial abilities (see [15]) are hypothesized to be affected concurrently or shortly after episodic and semantic memory impairments.

The earliest changes in cognitive functioning in future dementia patients may be perceived by intimates who are familiar with the future patient's current and premorbid level of cognitive functioning [16–18]. Isella et al. [18] examined the power of a common, standardized informant questionnaire assessing perceived changes in daily cognitive functioning, the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE; [19]), to predict progression from MCI to future dementia over a 2-year time frame. A logistic regression analysis indicated that the IQCODE indeed predicted future dementia with a correct classification rate of 81%. These findings suggest that informant-based reports may provide valuable information on the earliest cognitive dysfunction in future MCI and AD patients.

To our knowledge few studies have investigated individuals' cognitive functioning in the time period preceding the MCI diagnosis. As expected, these studies indicate that cognitive performance declines several years before the MCI diagnosis [14,20,21], similar to the findings with pre-AD patients, with varying profiles of longitudinal cognitive impairments reported [14,21]. Moreover, few studies determined the putative cause of MCI in their sample. A study by Howieson et al. [14] examined the 8-year longitudinal courses of

episodic verbal memory, semantic memory (semantic fluency task, animals) and visuospatial abilities in 68 future MCI patients and 88 healthy controls. They found that although episodic memory dysfunction was apparent in future MCI patients approximately three years prior to the MCI diagnosis, it was preceded by impairments in semantic memory and visuospatial abilities by circa one year (see also [13]). An additional analysis including only those participants with future AD revealed even earlier change points in these cognitive measures. Such studies highlight the importance of determining the subsequent dementia diagnosis when investigating the evolution of cognitive dysfunction in preclinical MCI.

The purpose of this study was to model the longitudinal courses of multiple cognitive functions in the 12 years preceding the diagnosis of MCI in patients who all went on to develop AD. Specifically, we aimed to determine the time points preceding MCI diagnosis at which each neuropsychological and clinical variable declined from the course of a maximally large, demographically matched control group.

METHODS

Participants

Data from participants of the longitudinal BASEL project (BASEL Study on the ELderly) were analyzed. Baseline testing was conducted between 1997 and 2001 and included a thorough clinical examination to ensure participants' healthy cognitive status (medical history questionnaire, neuropsychological evaluation, and assessment of depression). Comprehensive neuropsychological follow-up evaluations were conducted every two years until the end of 2013 [22]. Since baseline, 27 participants progressed to MCI (NC-MCI; amnesic MCI $n = 26$ [9 single domain; 17 multiple domains]; non-amnesic MCI, multiple domains $n = 1$) and on to AD. The mean time between baseline testing and the MCI

diagnosis was 7.76 years (± 3.47 standard deviations [*SD*]; range 2.11 – 14.85 years), and between MCI and AD diagnoses 2.32 years (± 1.82 *SD*; range 0.5 – 8.3 years). MCI was diagnosed by experienced Basel Memory Clinic neuropsychologists and neurologists when: (1) neuropsychological test performance was abnormal (cut-off: $z \leq -1.28$) and had declined from previous performance levels, (2) activities of daily living were intact, and (3a) informants observed a decline in cognitive functioning in the preceding two years and/or (3b) the participant expressed concerns about cognitive dysfunction [23]. These criteria correspond to the core clinical diagnostic criteria for MCI due to AD proposed by Albert et al. [24]. Participants diagnosed with MCI remained in the BASEL study. If there were any self- or informant reported concerns about further cognitive deterioration or if objective cognitive decline was evident during follow-up evaluations, participants were referred to the Basel Memory Clinic for a thorough interdisciplinary examination including additional neuropsychological testing, magnetic resonance imaging (MRI), medical and neurological examinations and blood and serum analyses. AD was diagnosed in a consensus conference according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th edition; DSM-IV; [25]) and the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) criteria [26]. If a Basel Memory Clinic examination was not possible, diagnoses were made by experienced external neurologists ($n = 1$) or the participants' general practitioners in consultation with the Basel Memory Clinic ($n = 2$) according to the DSM-IV.

Data from sixty cognitively healthy BASEL participants (NC-NC) who remained healthy throughout the entire observation period (mean = 11.53 years [± 3.68 *SD*; range 2.61 – 15.53 years]) and with comparable demographic statuses were also analyzed (see Table 1; all p -values ≥ 0.56). Since individuals in the NC-MCI group had different observation periods

(i.e. differing lengths of time between baseline testing and the diagnosis of MCI), the largest possible subsample of NC-NC individuals was selected from the entire NC-NC sample for each visit to ensure demographic comparability between NC-NC and NC-MCI individuals (cf. Table 1). This study was approved by the ethics committee of both Basel and written informed consent was obtained from each participant.

Neuropsychological measures

All participants were administered the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease - Neuropsychological Assessment Battery (CERAD-NAB; [28]), a comprehensive neuropsychological examination, at each visit (see Table 2). Only data from tests administered to each participant at each visit were analyzed. All raw scores were transformed into demographically adjusted (age, gender, and education) z-scores [29]. Some participants were administered the California Verbal Learning Test (CVLT; [30]) instead of the CERAD-NAB word list test: 23/348 NC-NC visits (14 NC-NC participants), and 9/121 NC-MCI visits (8 NC-MCI participants). These CVLT encoding, delayed free recall and discriminability scores were transformed into corresponding CERAD-NAB word list scores (see [31]). The Trail Making Test part A (TMT-A) and B (TMT-B) datasets had missing values due to premature test termination (e.g. lack of concept understanding) or time-outs (TMT-A: 180s, TMT-B: 300s) (TMT-A: 0/348 NC-NC and 3/121 NC-MCI visits [3 NC-MCI participants]; TMT-B: 8/348 NC-NC and 8/121 NC-MCI visits [4 NC-NC and 5 NC-MCI participants]). Missing values were replaced with the minimum score and adjusted using a malus (i.e., estimated penalty) procedure based on CERAD-NAB total scores in an independent sample of 550 dementia patients (TMT-A = -0.4; TMT-B = -0.7; see [32] for details).

Table 1

Demographic characteristics (mean [standard deviation]) of the study samples at each biennial visit, where Visit 0 corresponds to the timepoint of the MCI diagnosis in the NC-MCI sample.

	Visit -6		Visit -5		Visit -4		Visit -3		Visit -2		Visit -1		Visit 0	
	NC-NC	NC-MCI	NC-NC	NC-MCI	NC-NC	NC-MCI	NC-NC	NC-MCI	NC-NC	NC-MCI	NC-NC	NC-MCI	NC-NC	NC-MCI
Sample size	21	2	48	8	49	14	52	18	58	25	60	27	60	27
Y prior to MCI	-12.56	-12.79	-10.78	-10.98	-8.53	-8.83	-6.45	-6.72	-4.30	-4.45	-2.00	-2.22	0	0 (0.00)
Dx	(0.43)	(0.29)	(0.63)	(0.43)	(0.40)	(0.39)	(0.47)	(0.64)	(0.49)	(0.57)	(0.25)	(0.51)		
Age	65.71	66.50	67.73	68.13	70.02	69.21	72.25	71.17	74.33	73.72	76.67	75.96	78.67	78.11
	(4.24)	(0.71)	(4.22)	(4.76)	(4.25)	(4.49)	(4.16)	(5.69)	(3.97)	(4.84)	(3.87)	(4.56)	(3.88)	(4.60)
Education	12.43	11.50	12.75	12.50	12.78	11.93	12.79	12.50	12.93	12.92	12.77	12.96	12.77	12.96
	(2.58)	(0.71)	(2.72)	(2.00)	(2.70)	(2.62)	(2.72)	(2.77)	(2.89)	(3.01)	(2.97)	(3.28)	(2.97)	(3.28)
Sex (%w)	47.6	0.0	37.5	37.5	36.7	35.7	40.4	33.3	43.1	44.0	41.7	40.7	41.7	40.7
MMSE	29.24	29.00	29.10	29.00	29.10	28.86	29.25	28.56	29.02	28.96	28.70	28.63	28.83	27.92
	(1.00)	(0.00)	(0.95)	(0.76)	(0.90)	(1.17)	(0.84)	(1.20)	(1.21)	(1.02)	(1.17)	(1.08)	(1.25)	(1.38)

Note. NC-NC = cognitively healthy participants who remained healthy throughout the entire observation period; NC-MCI = Initially healthy participants who progressed to MCI; Y = years; Dx = diagnosis; w = women; MMSE = Mini Mental State Examination [27].

Table 2

Description of the neuropsychological variables used in the present study.

Test Variable	Variable description	Function
CERAD-NAB word list-encoding	Total number of correctly learned words across three learning trials (number of words per trial = 10).	Verbal episodic learning
CERAD-NAB word list-delayed free recall	Total number of correctly remembered words after a delay following encoding.	Verbal episodic memory
CERAD-NAB word list-savings	Proportion of correctly recalled words during delayed free recall relative to words learned following encoding learning trial 3.	Verbal episodic memory
CERAD-NAB word list-discriminability	Percent of correctly recognized words from encoding.	Verbal episodic memory
CERAD-NAB word list-intrusion errors	Total number of intrusions committed during word list-encoding and delayed free recall.	Executive functions
CERAD-NAB figures-copy	Copy of four figures (circle, diamond, overlapping rectangles, cube).	Visuospatial ability
CERAD-NAB figures-delayed recall	Number of correctly reproduced figures from figures-copy following a delay.	Visual memory
CERAD-NAB figures-savings	Proportion correctly reproduced figures at figures-delayed recall relative to figures-copy.	Visual memory
Semantic fluency-animals	Number of animals produced within 1 minute.	Semantic memory
Trail making test A	Time required to connect circles numbered from 1 to 25 in ascending order.	Psychomotor speed
Boston naming test (15-items)	Number of spontaneously correctly named black and white line drawings (maximum = 15).	Language
Phonemic fluency	Number of words produced starting with the letter S within 1 minute.	Executive functions
Trail making test B	Time required to connect circles containing numbers (1-13) and letters (A-L) in ascending and alternating order.	Executive functions
Mean IQCODE	Mean rating on the 16-item informant questionnaire on perceived changes in cognitive abilities in daily living during the preceding 2-years.	Informant report

Note. CERAD-NAB, Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease - Neuropsychological Assessment Battery [28]; IQCODE, Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly [19].

Participants' informants completed the 16-item IQCODE [19] comparing participants' current cognitive functioning to 2 years ago on a five-point scale (1 = much improved; 2 = a bit improved; 3 = not much change; 4 = a bit worse; 5 = much worse). Thus, a mean score of 3 represents no perceived cognitive decline, and a mean score of 3.3 or above indicates significant perceived cognitive decline [33].

Statistical analyses

The longitudinal courses of NC-NC and NC-MCI performance on each neuropsychological measure were modeled with linear mixed effects models. These account for correlations between repeated measures from the same participant and permit the analysis of longitudinal data with varying observation periods. Participants were modeled as random effects and diagnostic group, a cubic spline of time until MCI diagnosis (years) and the interaction of group with the cubic spline as fixed effects. The cubic spline is a piecewise cubic function with two knots. The knots were placed at the tertiles of the maximum observation range, i.e. at -2.1 and -6.86 years before the MCI diagnosis. The interaction of diagnostic group with each term of the cubic spline allows separate models to be estimated for each group. Estimated marginal means were calculated at every two years preceding the MCI diagnosis, corresponding roughly to the timepoints of each visit, for every visit with minimally two NC-MCI datapoints, i.e. until -12 years (cf. Table 2). Additionally, 95% confidence interval (CI) bands were calculated for the NC-NC and NC-MCI groups, enabling the determination of the timepoints at which estimated NC-NC and NC-MCI functioning diverged. NC-NC and NC-MCI group differences were defined as the timepoint at which the 95% CI's no longer overlapped. If the 95% pointwise CI's diverged within the linear interpolated interval of a spline (i.e., between visits), differences were defined as occurring

at the following measurement timepoint (i.e. next visit); these timepoints are indicated with vertical lines in the results' graphs. All statistical analyses were performed with SPSS version 21 (SPSS Inc. IBM company, 2012).

RESULTS

Longitudinal courses of episodic and semantic memory performance

NC-NC verbal encoding performance (Figure 1A) increased over the 12-year observation period, whereas NC-MCI performance initially increased and then declined approximately six years prior to the MCI diagnosis. Strikingly, NC-NC and NC-MCI verbal delayed recall performance diverged already eight years prior to the MCI diagnosis (Figure 1B). Groups' verbal savings' performance (Figure 1C) showed a similar evolution, with divergence circa six years prior to diagnosis. While the NC-MCI group consistently scored lower on verbal discriminability than the NC-NC group, a group difference emerged only two years prior to the MCI diagnosis (Figure 1D). NC-MCI visual episodic delayed recall and savings performance declined circa four and two years, respectively, prior to the MCI diagnosis (Figures 1E, 1F).

NC-NC and NC-MCI semantic memory functioning (Figure 1G) differed circa two years prior to the MCI diagnosis.

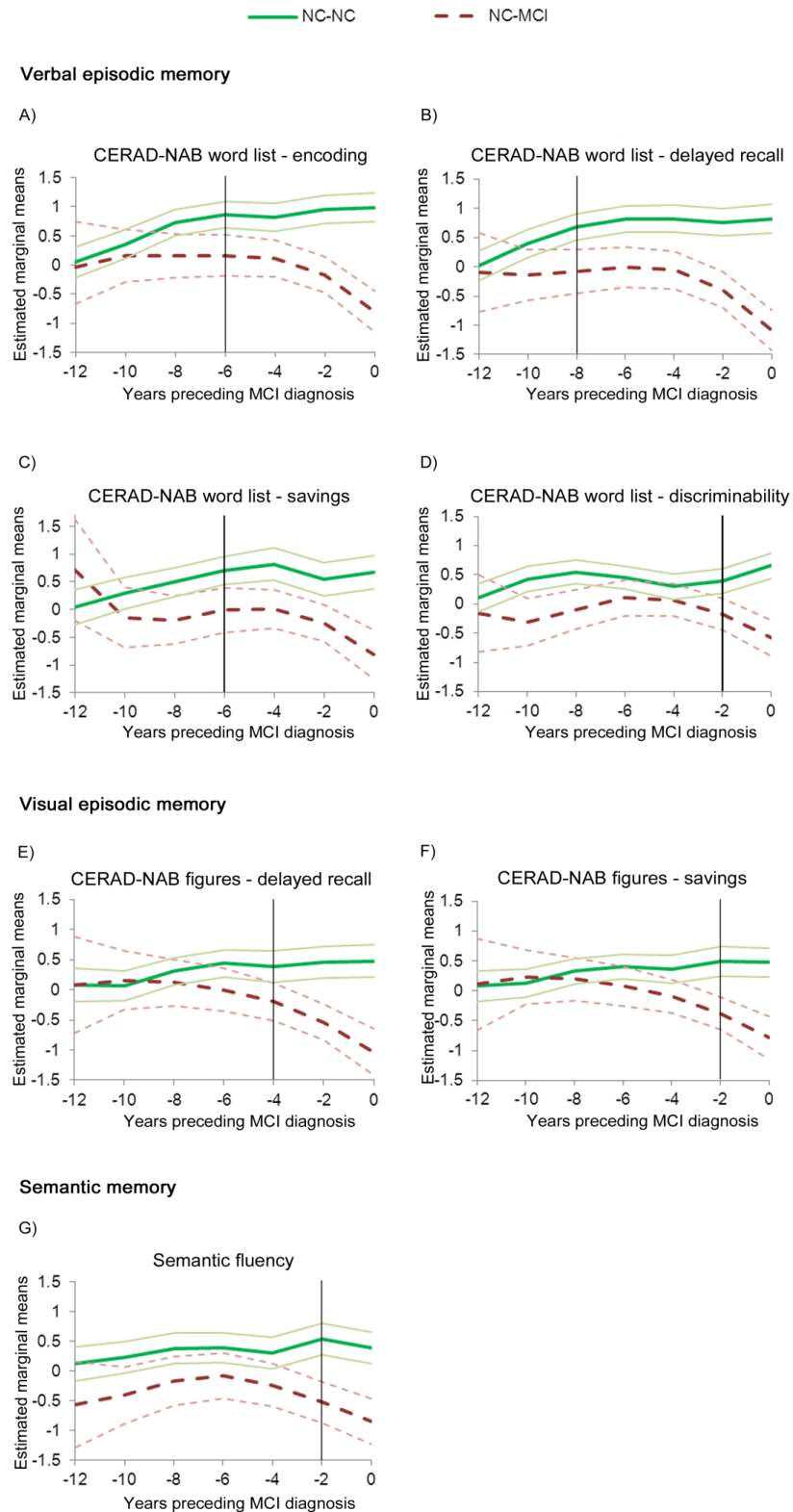


Figure 1. Linear mixed effects models (95% confidence intervals) of the longitudinal courses of NC-NC and NC-MCI's verbal and visual episodic and semantic memory functioning during the 12 years preceding the diagnosis of MCI due to AD. The vertical solid lines indicate the estimated timepoints at which the NC-NC and NC-MCI groups differed. NC-NC, cognitively healthy participants who remained healthy throughout the entire observation period; NC-MCI, initially healthy participants who progressed to MCI; MCI, mild cognitive impairment; CERAD-NAB, Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease - Neuropsychological Assessment Battery.

Longitudinal courses of executive functions

The NC-NC and NC-MCI groups' TMT-B (Figure 2A) performance diverged two years prior to the MCI diagnosis. No differences were found in the estimated courses of phonemic fluency performance until the MCI diagnosis (Figure 2B). The courses of the estimated intrusion errors (Figure 2C) were similar in both groups and diverged circa two years prior to the MCI diagnosis.

Longitudinal courses of constructional praxis, psychomotor speed and language performance

While NC-MCI constructional praxis functioning gradually declined circa six years before the MCI diagnosis, there was no difference between groups (Figure 2D). NC-MCI TMT-A performance diverged from the NC-NC group at -2 years (Figure 2E), while the modelled courses of NC-NC and NC-MCI 15-item Boston naming test (BNT) performance (Figure 2F) were comparable.

Longitudinal course of the informant-based report

The courses of IQCODE scores (Figure 2G) were similar in both groups, diverging at -2 years. Post-hoc analyses with independent samples' Wilcoxon rank sum-tests revealed these differences to be driven by lower NC-MCI ratings on the following items (all uncorrected p -values <0.05): 'remembering things that have happened recently', 'remembering where things are usually kept', 'remembering where to find things which have been put in a different place from usual', and 'using his/her intelligence to understand what is going on and to reason things through'. At visit 0 (timepoint of MCI diagnosis), the following additional four items significantly differed over groups: 'recalling conversations a few days

later', 'remembering what day and month it is', 'learning to use a new gadget or machine around the house', and 'learning new things in general'.

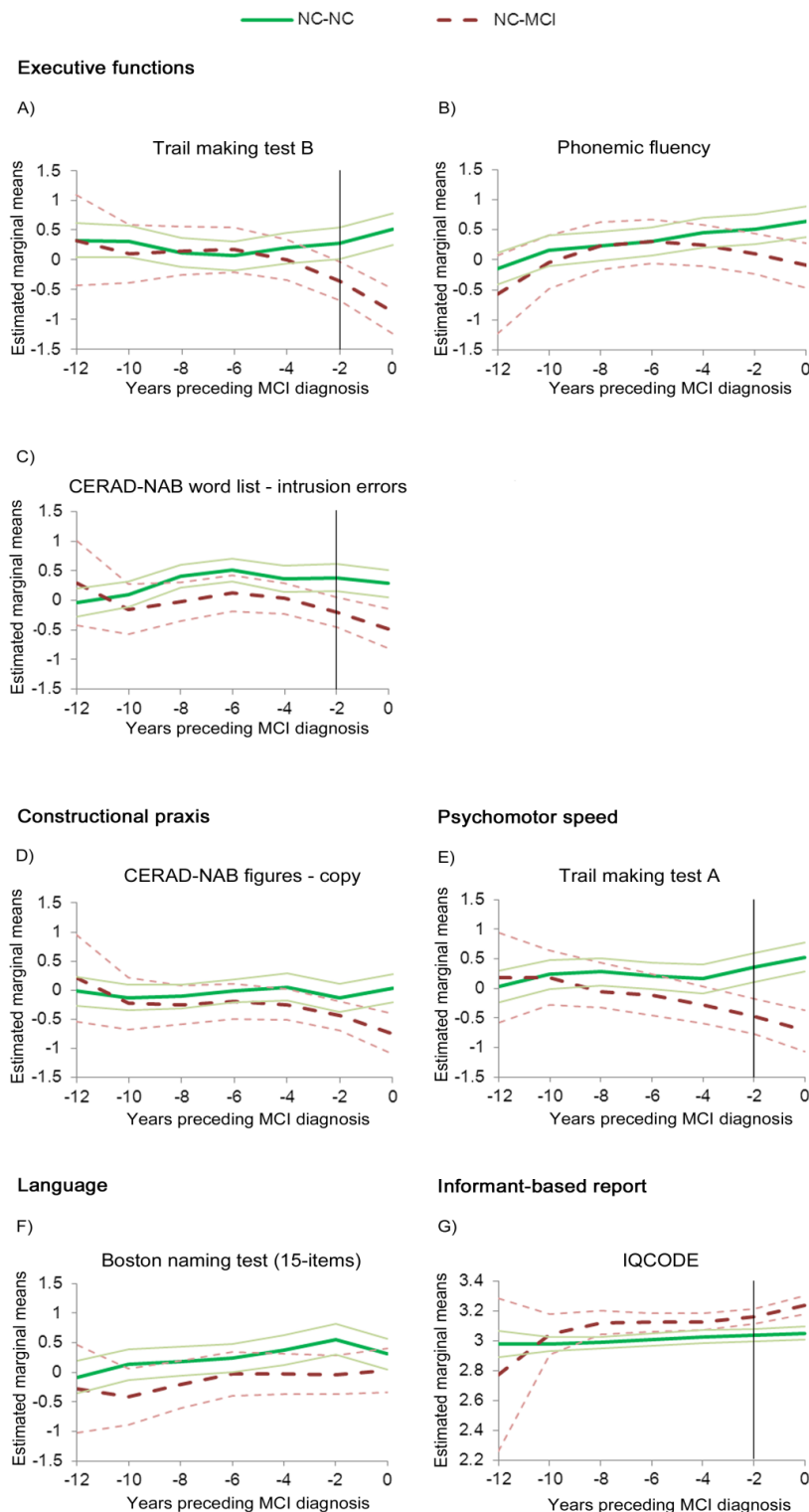


Figure 2. Linear mixed effects models (95% confidence intervals) of the longitudinal courses of NC-NC and NC-MCI’s neuropsychological functioning and informant-based report of cognitive functioning during the 12 years preceding the diagnosis of MCI due to AD. The vertical solid lines indicate the estimated timepoints at which the NC-NC and NC-MCI groups differed. NC-NC, cognitively healthy participants who remained healthy throughout the entire observation period; NC-MCI, initially healthy participants who progressed to MCI; MCI, mild cognitive impairment; CERAD-NAB, Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease - Neuropsychological Assessment Battery; IQCODE, Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly.

DISCUSSION

Abnormal neuropsychological test performance was detected eight years before the diagnosis of MCI due to AD, corresponding to approximately 10.5 years preceding the clinical diagnosis of AD. As expected, verbal episodic delayed free recall performance declined first, followed by verbal episodic learning and savings six years preceding and visual episodic memory four years preceding the MCI diagnosis. A group difference in semantic memory functioning as measured by the 1-minute animal fluency test emerged only two years preceding the MCI diagnosis, simultaneous with executive dysfunction, reduced perceptual speed and informant-based reports of cognitive dysfunction. Constructional praxis and language functioning as measured by the 15-item BNT remained intact throughout the observation period. Thus, while NC-MCI participants' performance remained largely within normal limits ($z \geq -1.28$) during the preclinical phase of MCI due to AD, the present group differences indicate that this prodromal phase is characterized by an 8-year progressive deterioration in objective neuropsychological functioning (see Figure 3).

The expected early decline in verbal episodic delayed free recall (-8 years), learning and savings' (-6 years) performance is in line with the early cortical deposition of neurofibrillary pathology in the entorhinal cortex and hippocampus [9,10], structures associated with the learning and subsequent recall of episodic events [34]. Similarly, previous studies demonstrated that encoding [6,35], verbal delayed free recall [5,6,36], and verbal percent savings scores [37] were the first functions to decline in the preclinical phase of AD, up to 10 years prior to the clinical diagnosis.

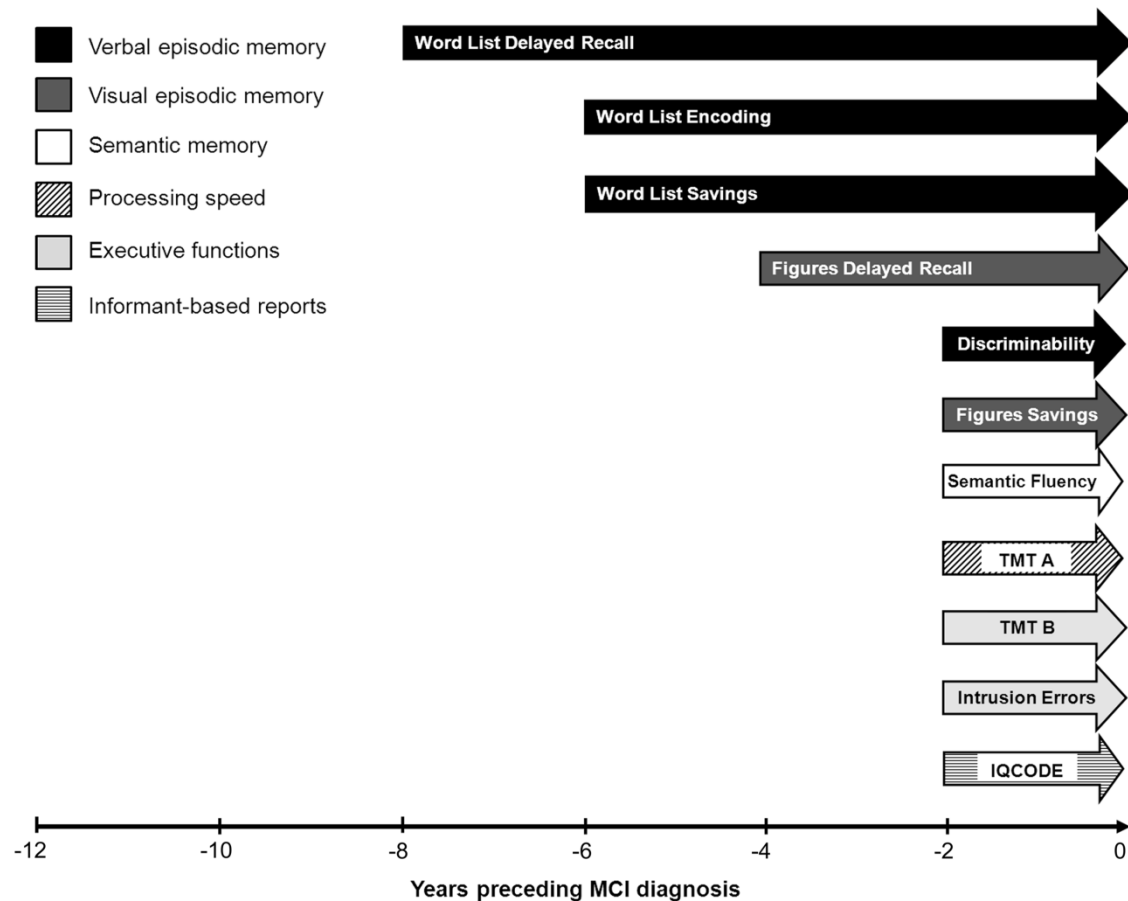


Figure 3. Temporal order of different neuropsychological dysfunctions in the preclinical phase of MCI due to AD. MCI, mild cognitive impairment.

Visual episodic memory functioning declined four (delayed free recall) to two (percent savings) years prior to the MCI diagnosis (see also [35]). These findings are consistent with volumetric studies demonstrating greater left compared to right medial temporal lobe atrophy in MCI patients who progressed to AD [38]. An additional factor explaining this finding may be that the visual episodic memory task used here is less demanding than the verbal memory task. Indeed, other studies reported simultaneous verbal and visual episodic memory decline in future AD patients when more complex visual tasks were administered (see e.g., [6]). Since the use of demographically-corrected z-scores does not necessarily

uncouple the dependence of test scores on test difficulty, neuropsychological test findings must always be interpreted within the context of the specific tests administered (cf. [31]).

Semantic memory performance as measured by the 1-minute animal fluency task declined two years before the MCI diagnosis, six years after verbal episodic memory decline (see also [5,6]). At first blush, this finding appears inconsistent with the earliest cortical neurofibrillary pathology in the perirhinal cortex associated with semantic object memories [11,12]. However, the nature of the animal fluency task may account for the present negative finding: it is multicomponential in nature, engaging not only episodic memory, but also e.g., language and executive functions [39,40], thereby decreasing its sensitivity to the kind of complex semantic object memory impairments predicted to follow perirhinal cortex damage [41]. Thus, more sensitive tests of confusable semantic object processing are required to more specifically measure perirhinal cortex dysfunction [12]. Alternatively, the assessment of semantic processing in several different categories may provide a more robust and sensitive measure of semantic memory performance. Indeed, Amieva et al. [13] examined the longitudinal courses of cognitive functioning in preclinical AD patients and demographically matched healthy control participants over a 14-year period and found that semantic memory as assessed with a total score on four semantic fluency tasks (colors, animals, fruits, cities) declined 12 years prior to the clinical diagnosis of AD, three years preceding the occurrence of visual episodic memory impairments.

Degeneration of the temporal-frontal projection systems occurs in AD [42], presumably resulting in executive dysfunction such as poor planning and sequencing, response inhibition, spontaneous flexibility or set shifting [7]. Executive dysfunction in MCI patients typically follows memory impairments by circa four years [4–6]. Our findings are

consistent with these findings: executive functions (TMT-B, intrusion errors) declined 2 and 4.5 years prior to the present MCI and AD diagnoses, respectively, 6 years following verbal episodic memory impairments. These findings corroborate the hypothesis that not only patients with single domain amnesic MCI, but also MCI patients with additional executive dysfunction, have a heightened risk to progress to AD [43].

Constructional praxis and simple confrontation naming abilities appear to be relatively spared in the preclinical stage of MCI [44,45]. We note that although these functions were not affected in the present NC-MCI sample, more sensitive tests may reveal differences between healthy individuals and future AD patients at the time of MCI diagnosis (see e.g., [46]).

The present findings support the claim that the earliest cognitive changes in future dementia patients may be perceived by family members before cognitive impairments manifest themselves in daily life [17]. As informants were required to assess patients' cognitive functioning during the preceding two years, the present finding suggests that informants already perceived changes in patients' cognitive functioning between two and four years prior to the MCI diagnosis. Post-hoc analyses revealed that this finding was primarily driven by items associated with episodic memory functioning. Thus, informant-based reports such as the IQCODE may indicate future progression to dementia already in the preclinical stage of MCI, when activities of daily living are still within normal ranges.

The dynamic biomarker model proposed by Jack et al. [47] hypothesizes that markers of amyloid- β pathology (e.g., cerebrospinal fluid [CSF], PET imaging) become abnormal first in preclinical AD, followed by markers of neurodegeneration (i.e., CSF tau protein, hypometabolism on fluorodeoxyglucose PET, and atrophy on structural MRI).

Cognitive impairments are hypothesized to emerge last, shortly prior to the diagnosis. While a number of studies corroborate the temporal order of amyloid- β , neurodegenerative and cognitive abnormalities in future AD patients (see e.g. [48]), these studies typically used global cognitive measures (e.g., MMSE total score), which are necessarily less specific to cognitive impairments associated with a MTL neurofibrillary pathology than e.g. episodic memory tests. Indeed, more sensitive neuropsychological measures such as verbal learning and delayed recall indices detect pathology quite early in the prodromal phase, potentially as early as AD-related CSF and imaging biomarkers (see e.g. [36]). In this context, the sensitivity and feasibility (non-invasive, accessible and relatively inexpensive) of episodic memory testing for case-finding or screening efforts are evident. Clearly, a full clinical dementia workup is ideally comprised of all the interdisciplinary measures noted above to maximize diagnostic accuracy.

The present results should be replicated in a larger sample. We also note that our methodological approach is descriptive in nature as results were based on 95%-confidence bands indicating the range within which true values are likely to be located. Since confidence intervals depend on the sample size, where larger samples lead to more confident results and narrower confidence intervals, the timepoints at which cognitive functioning in the NC-NC and NC-MCI groups actually diverge are most likely earlier than reported here (see also [13]). Finally, some subtests of the CERAD-NAB may not be sensitive enough to detect actual cognitive dysfunction in NC-MCI participants primarily because of ceiling effects. Future research should determine whether change scores on neuropsychological tests (see e.g. [49]) provide more sensitive markers of future MCI due to

AD than cross-sectional scores, and the optimal combination of neuropsychological test scores and CSF, PET and structural MRI measures to predict progression to AD dementia.

The present findings provide evidence for a long preclinical stage of MCI due to AD characterized by declining cognitive functioning of particularly verbal episodic memory and learning. Visual episodic memory declined later, followed by numerous impairments two years preceding the MCI diagnosis including semantic memory and executive dysfunction. We note that the NC-MCI group's visuospatial abilities and simple confrontation naming remained comparable to the NC-NC group throughout the observation period. Reduced verbal episodic delayed recall performance eight years preceding the MCI diagnosis corresponds to the timepoint at which some studies first detect abnormal CSF and imaging biomarkers [36]. Thus, our results indicate that cognitive markers have the potential to identify future AD patients at the earliest stages of MCI due to AD, providing the opportunity to better understand the pathogenesis of AD as well as initiate treatment interventions.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by grants from the Swiss National Science Foundation (grant numbers 3200-049107 to A.U.M and PZ00P1_126493 to K.I.T.) and from the Novartis Foundation, Basel (A.U.M.), Switzerland. We gratefully acknowledge the continuous enthusiasm of the participants of the Basel Study on the Elderly project.

REFERENCES

- [1] Duara R, Loewenstein DA, Greig MT, Potter E, Barker W, Raj A, Schinka J, Borenstein A, Schoenberg M, Wu Y, Banko J, Potter H (2011) Pre-MCI and MCI: Neuropsychological, clinical, and imaging features and progression rates. *Am J Geriatr Psychiatry* **19**, 951–960.
- [2] Caselli RJ, Reiman EM, Locke DC, Hutton ML, Hentz JG, Hoffman-Snyder C, Woodruff BK, Alexander GE, Osborne D (2007) Cognitive domain decline in healthy apolipoprotein e ϵ 4 homozygotes before the diagnosis of mild cognitive impairment. *Arch Neurol* **64**, 1306–1311.
- [3] Mungas D, Beckett L, Harvey D, Tomaszewski Farias D, Reed B, Carmichael O, Olichney J, Miller J, DeCarli C (2010) Heterogeneity of cognitive trajectories in diverse older persons. *Psychol Aging* **25**, 606–619.
- [4] Albert MS, Blacker D, Moss MB, Tanzi R, McArdle JJ (2007) Longitudinal change in cognitive performance among individuals with mild cognitive impairment. *Neuropsychology* **21**, 158–169.
- [5] Grober E, Hall CB, Lipton RB, Zonderman AB, Resnick SM, Kawas C (2008) Memory impairment, executive dysfunction, and intellectual decline in preclinical Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* **14**, 266–278.
- [6] Saxton J, Lopez OL, Ratcliff G, Dulberg C, Fried LP, Carlson MC, Newman AB, Kuller L (2004) Preclinical Alzheimer disease: Neuropsychological test performance 1.5 to 8 years prior to onset. *Neurology* **63**, 2341–2347.
- [7] Salmon DP (2011) Neuropsychological features of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease. *Curr Top Behav Neurosci* **10**, 187–212.

- [8] Hall CB, Lipton RB, Sliwinski M, Stewart WF (2000) A change point model for estimating the onset of cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Stat Med* **19**, 1555–1566.
- [9] Braak H, Braak E (1991) Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)* **82**, 239–259.
- [10] Lipton PA, Eichenbaum H (2008) Complementary roles of hippocampus and medial entorhinal cortex in episodic memory. *Neural Plast* **2008**, e258467.
- [11] Taylor KI, Probst A (2008) Anatomic localization of the transentorhinal region of the perirhinal cortex. *Neurobiol Aging* **29**, 1591–1596.
- [12] Kivisaari SL, Tyler LK, Monsch AU, Taylor KI (2012) Medial perirhinal cortex disambiguates confusable objects. *Brain* **135**, 3757–3769.
- [13] Amieva H, Le Goff M, Millet X, Orgogozo J-M, Pérès K, Barberger-Gateau P, Jacquin-Gadda H, Dartigues J-F (2008) Prodromal Alzheimer's disease: Successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol* **64**, 492–498.
- [14] Howieson DB, Carlson NE, Moore MM, Wasserman D, Abendroth CD, Payne-Murphy J, Kaye JA (2008) Trajectory of mild cognitive impairment onset. *J Int Neuropsychol Soc* **14**, 192–198.
- [15] Twamley EW, Ropacki SA, Bondi MW (2006) Neuropsychological and neuroimaging changes in preclinical Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* **12**, 707–735.
- [16] Carr DB, Gray S, Baty J, Morris JC (2000) The value of informant versus individual's complaints of memory impairment in early dementia. [Miscellaneous Article]. *Neurology* **55**, 1724–1726.

- [17] Gifford KA, Liu D, Lu Z, Tripodis Y, Cantwell NG, Palmisano J, Kowall N, Jefferson AL (2014) The source of cognitive complaints predicts diagnostic conversion differentially among nondemented older adults. *Alzheimers Dement* **10**, 319–27.
- [18] Isella V, Villa L, Russo A, Regazzoni R, Ferrarese C, Appollonio IM (2006) Discriminative and predictive power of an informant report in mild cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **77**, 166–171.
- [19] Jorm AF, Korten AE (1988) Assessment of cognitive decline in the elderly by informant interview. *Br J Psychiatry* **152**, 209–213.
- [20] Storandt M, Grant EA, Miller J, Morris JC (2006) Longitudinal course and neuropathologic outcomes in original vs revised MCI and in pre-MCI. *Neurology* **67**, 467–473.
- [21] Wilson RS, Leurgans SE, Boyle PA, Bennett DA (2011) Cognitive decline in prodromal Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Arch Neurol* **68**, 351–356.
- [22] Schmid NS, Taylor KI, Foldi NS, Berres M, Monsch AU (2013) Neuropsychological signs of Alzheimer’s disease 8 years prior to diagnosis. *J Alzheimers Dis* **34**, 537–546.
- [23] Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund L-O, Nordberg A, Bäckman L, Albert M, Almkvist O, Arai H, Basun H, Blennow K, De Leon M, DeCarli C, Erkinjuntti T, Giacobini E, Graff C, Hardy J, Jack C, Jorm A, Ritchie K, Van Duijn C, Visser P, Petersen RC (2004) Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: Report of the international working group on mild cognitive impairment. *J Intern Med* **256**, 240–246.
- [24] Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH (2011) The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer’s disease:

- Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* **7**, 270–279.
- [25] American Psychiatric Association (1994) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV*, American Psychiatric Association Press, Washington, DC.
- [26] McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM (1984) Clinical diagnosis of Alzheimer's disease report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* **34**, 939–944.
- [27] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* **12**, 189–198.
- [28] Morris JC, Mohs RC, Rogers H, Fillenbaum G, Heyman A (1988) Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease (CERAD) and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Psychopharmacological Bull* **24**, 641–652.
- [29] Berres M, Zehnder A, Bläsi S, Monsch AU (2008) Evaluation of diagnostic scores with adjustment for covariates. *Stat Med* **27**, 1777–1790.
- [30] Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober BA (1987) *California Verbal Learning Test*, Psychological Corporation, San Antonio, TX.
- [31] Beck IR, Gagneux-Zurbriggen A, Berres M, Taylor KI, Monsch AU (2012) Comparison of verbal episodic memory measures: Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease - Neuropsychological assessment battery (CERAD-NAB) versus California verbal learning test (CVLT). *Arch Clin Neuropsychol* **27**, 510–519.

- [32] Schmid NS, Ehrensperger MM, Berres M, Beck IR, Monsch AU (2014) The extension of the German CERAD-Neuropsychological assessment battery with tests assessing subcortical, executive and frontal functions improves accuracy in dementia diagnosis. *Dement Geriatr Cogn Extra* **4**, 322–334.
- [33] Ehrensperger MM, Berres M, Taylor KI, Monsch AU (2010) Screening properties of the German IQCODE with a two-year time frame in MCI and early Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* **22**, 91–100.
- [34] Aggleton JP, Brown MW (1999) Episodic memory, amnesia, and the hippocampal – anterior thalamic axis. *Behav Brain Sci* **22**, 425–444.
- [35] Bilgel M, An Y, Lang A, Prince J, Ferrucci L, Jedynak B, Resnick SM (in press) Trajectories of Alzheimer disease-related cognitive measures in a longitudinal sample. *Alzheimers Dement*.
- [36] Jedynak BM, Lang A, Liu B, Katz E, Zhang Y, Wyman BT, Raunig D, Jedynak CP, Caffo B, Prince JL (2012) A computational neurodegenerative disease progression score: Method and results with the Alzheimer's disease neuroimaging initiative cohort. *Neuroimage* **63**, 1478–1486.
- [37] Libon DJ, Bondi M. w. MW, Price CC, Lamar M, Eppig J, Wambach DM, Nieves C, Delano-Wood L, Giovannetti T, Lippa C, Kabasakalian A, Cosentino S, Swenson R, Penney DL (2011) Verbal serial list learning in mild cognitive impairment: A profile analysis of interference, forgetting, and errors. *J Int Neuropsychol Soc* **17**, 905–914.
- [38] Ferreira LK, Diniz BS, Forlenza OV, Busatto GF, Zanetti MV (2011) Neurostructural predictors of Alzheimer's disease: A meta-analysis of VBM studies. *Neurobiol Aging* **32**, 1733–1741.

- [39] Hirni DI, Kivisaari SL, Monsch AU, Taylor KI (2013) Distinct neuroanatomical bases of episodic and semantic memory performance in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* **51**, 930–937.
- [40] Henry JD, Crawford JR, Phillips LH (2004) Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: a meta-analysis. *Neuropsychologia* **42**, 1212–1222.
- [41] Taylor KI, Moss HE, Tyler LK (2007) The conceptual structure account: A cognitive model of semantic memory and its neural instantiation. In *Neural basis of semantic memory*, Hart J, Kraut M, eds. Cambridge University Press, Cambridge, pp. 265–301.
- [42] Chen T, Chen Y, Cheng T, Hua M, Liu H, Chiu M (2009) Executive dysfunction and periventricular diffusion tensor changes in amnesic mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp* **30**, 3826–3836.
- [43] Chen P, Ratcliff G, Belle SH, Cauley JA, DeKosky ST, Ganguli M (2001) Patterns of cognitive decline in presymptomatic Alzheimer disease: A prospective community study. *Arch Gen Psychiatry* **58**, 853–858.
- [44] Collie A, Maruff P (2000) The neuropsychology of preclinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurosci Biobehav Rev* **24**, 365–374.
- [45] Karrasch M, Sinervä E, Grönholm P, Rinne J, Laine M (2005) CERAD test performances in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* **111**, 172–179.
- [46] Kasai M, Meguro K, Hashimoto R, Ishizaki J, Yamadori A, Mori E (2006) Non-verbal learning is impaired in very mild Alzheimer's disease (CDR 0.5): Normative data from the learning version of the Rey–Osterrieth Complex Figure Test. *Psychiatry Clin Neurosci* **60**, 139–146.

- [47] Jack CR, Holtzman DM (2013) Biomarker modeling of Alzheimer's disease. *Neuron* **80**, 1347–1358.
- [48] Buchhave P, Minthon L, Zetterberg H, Wallin AK, Blennow K, Hansson O (2012) Cerebrospinal fluid levels of β -amyloid 1-42, but not of tau, are fully changed already 5 to 10 years before the onset of Alzheimer dementia. *Arch Gen Psychiatry* **69**, 98–106.
- [49] Bläsi S, Zehnder A, Berres M, Taylor KI, Spiegel R, Monsch AU (2009) Norms for change in episodic memory as a prerequisite for the diagnosis of mild cognitive impairment (MCI). *Neuropsychology* **23**, 189–200.

3. DISKUSSION UND AUSBLICK

Die vorliegende Promotionsschrift zeigt deutlich, dass erste Anzeichen einer AD bereits über ein Jahrzehnt vor Diagnosezeitpunkt mit sensitiven neurokognitiven Markern objektiviert werden können. Auch hirnstrukturelle Marker versprechen grosses Potential in diesem Bereich. Darüber hinaus bietet das Modell der AD zudem die Möglichkeit, grundlegende Gedächtnisprozesse zu untersuchen. Diese zwei unterschiedlichen Aspekte, Untersuchung von Gedächtnisprozessen mit Hilfe der AD als Modell und Erforschung der AD als Krankheit an sich, werden im Folgenden in Bezug auf die Studien innerhalb der vorliegenden Promotionsschrift diskutiert. Zuerst werden hauptsächlich PL Modelle behandelt, bevor im zweiten Abschnitt dann die Diskussion rund um die aMTL Forschung folgt.

3.1. Alzheimererkrankung als Modell in der Gedächtnisforschung

Die Fähigkeit des Wiedererkennens und Erinnerns von zuvor gelernten Stimuli ist überaus wichtig für unseren Alltag. Bisher ist noch unklar, ob die Bedeutung des PLs bei derartigen Abläufen in erster Linie im Bereich von integrativen Konnektivitätsprozessen liegt, wie wir sie in Studie I auf der Basis des CoBRA Modells von Shimamura (2011) untersucht haben, oder ob die PL Beteiligung eher repräsentativ für aufmerksamkeitsbasierte Prozesse ist, wie sie etwa durch das „Attention to Memory (AtoM)“ Modell von Cabeza et al. (2008) beschrieben werden. AtoM basiert auf der Hypothese des dualen visuellen Stroms von Mishkin, Ungerleider & Macko (1983), die davon ausgehen, dass ein okzipitotemporales Projektionssystem entscheidend zur Lokalisierung von Objekten beiträgt. Analog zu diesem Modell nimmt AtoM eine starke Verbindung zwischen MTL und PL an, wie sie bereits bei

Primaten gezeigt wurde, und beschreibt auf dieser Basis folgende zwei unabhängige und funktional verschiedene Mechanismen zum Abruf von Erinnerungen:

- a) Anhaltende Aktivität im MTL veranlasst den VPK dazu, die Aufmerksamkeit auf vom MTL generierte relevante Informationen zu lenken. Dies aktiviert einen „bottom-up“ Prozess wenn Erinnerungsinhalte vielschichtig und deutlich sind.
- b) Ein „top-down“ Prozess wird dagegen eingeleitet, wenn es schwierig ist, auf die Erinnerungsinhalte zuzugreifen. Dieser Prozess veranlasst den dorsalen parietalen Kortex (DPK) die Aktivität im MTL in Abhängigkeit von den Abrufzielen zu regulieren.

Der bottom-up Prozess a) agiert wenn Erinnerungen einfach abrufbar sind, wie z.B. kurze Wörter, Gesichter oder einfache Bilder. Derartige Stimuli können schnell, umfassend und lebendig wiedergegeben werden (Ciaramelli, Grady & Moscovitch, 2008). Zusammen mit ventral frontalen Regionen registriert der VPK Veränderungen in der Aktivität des MTLs und generiert sehr überzeugte und selbstsichere Urteile, ob ein Stimulus zuvor gelernt wurde oder nicht (siehe z.B. Moritz, Gläscher, Sommer, Büchel & Braus, 2006).

Der top-down Prozess b) hingegen nimmt an, dass der DPK, gemeinsam mit dorsal frontalen Regionen, in einem ersten Schritt aktiviert und anschliessend die Tätigkeit des MTLs reguliert wird (möglicherweise via VPK) um kortikale Repräsentationen eines Stimulus zu erhalten (Corbetta & Shulman, 2002). Gemäss Befunden bei Makaken wird der parietale Kortex beim bottom-up Prozess vor den frontalen Regionen angeregt, während der Ablauf beim top-down Prozess umgekehrt erfolgt (Buschman & Miller, 2007). Dies ist im Einklang mit der AtoM Hypothese, dass top-down Prozesse eher unsichere Erinnerungsurteile generieren, die mühsam und vergleichsweise langsam gefällt werden (Moritz et al., 2006).

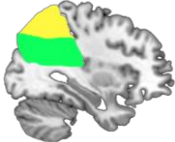

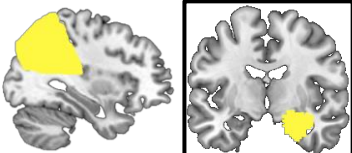
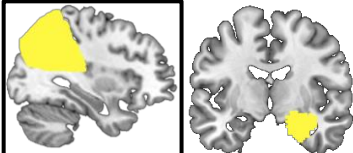
Die beiden von AtoM vorgeschlagenen Prozessanteile interagieren eng miteinander. Es wird angenommen, dass der bottom-up Prozess stark mit MTL Verbindungen assoziiert

ist, während der top-down Prozess eher mit Verbindungen zum PFL verknüpft ist (Cabeza et al., 2008). Das Herzstück von AtoM liegt in der Beschreibung eines neuralen Schaltkreises, der in direktem Zusammenhang mit Aufmerksamkeitsprozessen steht.

Die beiden Modelle AtoM und CoBRA unterscheiden sich nicht nur fundamental in der Konzeptualisierung der parietalen Rolle während dem Abruf von Erinnerungen (Aufmerksamkeitsprozesse vs. Verbindung von multimodalen Erinnerungsrepräsentationen), sondern machen auch unterschiedliche Annahmen über die Funktion von spezifischen parietalen Regionen während Teilprozessen einer Gedächtnisleistung. Diese Annahmen, bezogen auf die Schlüsselvariablen des visuellen Wiedererkennungstests aus unserer Studie I, sind in Tabelle 1 grafisch dargestellt.

Tabelle 1

Modellannahmen der kortikalen Aktivierung für Schlüsselvariablen.

	<i>Gelernte Items ("Targets")</i>	<i>Neue Items ("Distractors")</i>
Itembeurteilung		
Zeit bis Abruf	<p><i>Sofortiger Abruf</i></p> 	<p><i>Verzögerter Abruf</i></p> 

Anmerkung. In blau sind die Annahmen von AtoM dargestellt, in gelb jene von CoBRA und in grün sich überlappende Annahmen beider Modelle.

In Studie I wurde gezeigt, dass der sofortige Abruf von gelernten visuellen Stimuli sowohl mit dem aMTL wie auch mit dem PL korreliert, während der verzögerte Abruf ausschliesslich mit dem PL korreliert. Dies entspricht dem CoBRA Modell, das dem PL im Vergleich zum aMTL eine grössere Beteiligung während dem verzögerten Abruf beimisst. Bezüglich des unmittelbaren Abrufs geht CoBRA davon aus, dass der aMTL stärker involviert ist als der PL. Da wir in unserer Studie I eine Korrelation mit beiden Arealen feststellten, können wir diesbezüglich keine verlässliche Aussage machen. In weiterführenden Analysen könnten daher Messverfahren angewendet werden, welche die Stärke der Aktivierung beider Areale bestimmen und miteinander vergleichen können, wie z.B. die Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Eine weitere Möglichkeit zur Messung neuronaler Aktivität bietet die Elektroenzephalografie (EEG), die im Gegensatz zur PET nicht-invasiv und relativ kostengünstig ist sowie eine hohe zeitliche Auflösung (im Bereich von Millisekunden) bietet. Dies ermöglicht eine Aussage über die zeitliche Abfolge verschiedener regionaler Aktivierungen. Jedoch ist die Differenzierung des genauen Ursprungs einer Aktivierung mittels EEG vielfach nur schwer zu treffen und einige subkortikale Prozesse sind mit dieser Methode nicht erfassbar. Die am meisten verbreitete Form für derartige Messungen ist das funktionelle MRT. Damit kann die Stärke der Aktivierung während einer Aufgabe für verschiedene Areale differenziert werden. Auch diese Resultate sind jedoch vorsichtig zu interpretieren, da die am stärksten aktivierte Region nicht immer am wichtigsten für die jeweilige kognitive Funktion ist. Dennoch bieten diese Methoden sehr gute Ansätze um spezifische Vorhersagen, wie sie z.B. AtoM und CoBRA machen, miteinander vergleichen zu können.

Sowohl CoBRA wie auch AtoM gehen davon aus, dass beim Abruf von zuvor gelernten Stimuli der PL (insbesondere VPK) involviert wird, was wir in Studie I bestätigen

konnten. Jedoch haben wir keine Areale im Bereich des PLs gefunden, die signifikant mit der Fähigkeit zusammenhängen, zuvor nicht gelernte Stimuli richtig klassifizieren zu können. Doch genau in diesem Bereich unterscheidet sich die Prädiktion von AtoM und CoBRA am deutlichsten. Während demnach CoBRA fast alle unsere Befunde in Studie I plausibel erklären kann, liefert AtoM keinen zusätzlichen Beitrag. Zwar spricht dies nicht unbedingt gegen AtoM, unterstützt jedoch deutlich das CoBRA Modell. Was beide Modelle nicht erklären, ist die in unserer Studie I gezeigte rechtshemisphärische Lateralisierung. Die meisten bisherigen Studien fanden eher linkslateralisierte Korrelationen (Wagner, Shannon, Kahn & Buckner, 2005). Dieser Unterschied kann zumindest teilweise dadurch erklärt werden, dass viele Studien verbal-lexikalische Stimuli verwenden, während in unserer Studie I visuelle Stimuli präsentiert wurden. Die mit visuellen Aufgaben korrelierenden Hirnareale werden teilweise bilateral, jedoch sehr oft auch rechtshemisphärisch gefunden (Battelli, Pascual-Leone & Cavanagh, 2007; Joseph, 1988).

Ein mögliches Studiendesign um AtoM gezielter zu überprüfen, könnte z.B. zwei unterschiedliche Gedächtnisaufgaben beinhalten: Eine davon wäre auf eher einfache Stimuli ausgerichtet (z.B. das Wiedererkennen von zuvor gelernten, einfachen und kurzen Wörtern), die andere wäre dagegen verhältnismässig komplex (z.B. das Wiedererkennen von zuvor gelernten, schwierigen und langen Wörtern, wie etwa Fremdwörter oder spezifische Fachbegriffe). Gemäss AtoM sollte bei der einfachen Aufgabe in erster Linie der VPK, bei der schwierigen Aufgabe der DPK aktiviert sein. Die Herausforderung besteht darin, ein gutes Verhältnis der Aufgabenschwierigkeit zu schaffen, da insbesondere bei komplexen Aufgaben viele verschiedene Hirnregionen miteinander interagieren, was die Interpretation der Resultate erschwert. In unserer Studie I wurden ebenfalls zwei verschiedene Tests verwendet. Der eine zeigte Bilder von Werkzeugen, der andere Bilder von Früchten. Wie

erwartet war die Aufgabe zur Unterscheidung von Früchten für die Versuchspersonen um einiges schwerer zu lösen, da Früchte viele ähnliche Merkmale besitzen und leicht zu verwechseln sind. Werkzeuge hingegen weisen oftmals differenzierte Eigenschaften auf, die sie von anderen Werkzeugen unterscheiden. Überraschenderweise lieferten auch viele gesunde Kontrollpersonen bei der Früchte-Aufgabe Ergebnisse um den Zufallswert und mussten zu Gunsten der Reliabilität von den Analysen ausgeschlossen werden. Dieser Aspekt war in der Pilotphase der Studie nicht vorhersehbar. Es ist denkbar, dass wir durch die Schwierigkeit der Aufgaben subtile Unterschiede zwischen gesunden Kontrollpersonen und Patienten nicht erfassen konnten. Dieser Gesichtspunkt sollte in Folgestudien berücksichtigt werden, indem eine adäquate Schwierigkeit durch eine ausgedehntere Pilotphase gewährleistet wird, oder auch indem verschiedene Subtests mit unterschiedlichem Anforderungsniveau generiert und dargeboten werden. Des Weiteren sollte auch darauf geachtet werden, dass die Schwierigkeit der Tests im Verhältnis zum Krankheitsstadium der untersuchten Patienten steht. Es ist möglich, dass mit der Stichprobe aus Studie I bei einfacheren Tests keine Unterschiede zwischen gesunden Kontrollpersonen und Patienten hätten aufgezeigt werden können, da sich die Patienten in einem sehr frühen Stadium der Erkrankung befinden und ihre Defizite evtl. anderweitig hätten kompensieren können. Will man also grundlegende Gedächtnisprozesse über ein krankheitsbedingtes Modell abbilden und verstehen, ist die Wahl der Stichprobe und der Testschwierigkeit von zentraler Bedeutung für das Gelingen der Studie. Zudem gibt es auch noch weitere Gedächtnismodelle, wie z.B. die „output Buffer“ Hypothese oder die „mnemonic accumulator“ Theorie (siehe z.B. Baddeley, 2000; Cabeza et al., 2008; Daniel A. Levy, 2012; Vilberg & Rugg, 2008; Wagner et al., 2005; Wheeler & Buckner, 2003), die bei der

umfassenden Erforschung der Rolle des PLs bei Gedächtnisprozessen in Betracht gezogen werden müssen, auf die hier jedoch nicht weiter eingegangen werden soll.

3.2. Früherkennung der Alzheimererkrankung

Wie bereits im einleitenden Teil dieser Arbeit beschrieben wurde, ist die Früherkennung der AD aus verschiedenen Gründen von grosser Wichtigkeit. Studien III und IV zeigen auf, dass Defizite bereits acht Jahre vor Diagnose eines MCIs bzw. zwölf Jahre vor Diagnose einer AD mit neuropsychologischen Markern erfasst werden können. Betroffene Personen sind zu diesem Zeitpunkt in der Regel noch in der Lage, Defizite im Alltag gut zu kompensieren. Sie fühlen sich nicht oder nur wenig belastet, suchen meist keine medizinische Hilfe auf und die Veränderungen werden daher zu diesem frühen Zeitpunkt noch nicht objektiv gemessen. Hinzu kommt, dass die Ätiologiefindung umso schwieriger ist, je subtiler die Defizite sind, da das individuelle prämorbid Leistungsniveau nur schwer geschätzt werden kann und für die jeweilige Person oft auch keine Vergleichsuntersuchungen vorhanden sind. Die Erforschung der neuropsychologischen Leistungsfähigkeit in prämorbidem Stadien ist von grosser Bedeutung und kann den Diagnoseprozess unterstützen (Sperling et al., 2011). Das klinische Fachpersonal ist in der Frühdiagnostik demnach besonders gefordert. Dies unterstreicht die Wichtigkeit von adäquaten und multimodalen Messinstrumenten, welche zwischen kognitiv gesunden Individuen und Patienten im Frühstadium einer AD differenzieren können. Die in Studie III verwendeten kognitiven Marker, welche die kortikalen Dicken von ERK und mPRK vorhersagen, repräsentieren die episodische sowie die semantische Gedächtnisleistung. Die Marker zeigten bereits zum frühesten Erhebungszeitpunkt, etwa zwölf Jahre vor Diagnosezeitpunkt, signifikante Unterschiede zwischen gesund bleibenden Probanden und

solchen, die im Verlauf der Studie eine AD entwickelten. Rund 4 Jahre vor der Diagnose einer AD nahm dieser Unterschied bei beiden Markern markant zu, was in etwa dem Zeitpunkt einer MCI-Diagnose entspricht. Interessanterweise wiesen beide Marker für episodische und semantische Gedächtnisleistungen in Studie III zu denselben Zeitpunkten auf signifikante Veränderungen hin. Studie IV zeigt dagegen eindrucksvoll, dass durch neuropsychologische Tests zuerst Defizite im episodischen Gedächtnis erfasst werden können, nämlich etwa acht Jahre vor Diagnose eines MCIs, was wiederum etwa den zwölf Jahren vor der Diagnose einer AD entspricht. Signifikante Veränderungen der semantischen Gedächtnisleistung folgen in Studie IV jedoch erst ungefähr sechs Jahre später. Interessant ist allerdings, dass in Studie III ausschliesslich episodische neurokognitive Messinstrumente prädiktiv für die kortikale Dicke des ERKs waren, während für den mPRK sowohl semantische wie auch episodische Prädiktoren Signifikanz zeigten. Daher ist es wahrscheinlich, dass die Vorhersage der kortikalen Dicke des mPRKs kein reines Mass für das semantische Gedächtnis darstellt, sondern episodische Gedächtnisleistungen miteinfließen (siehe dazu auch Greenberg & Verfaellie, 2010). Die heutzutage gängigen Tests sind aufgrund theoretischer, kognitiver Modelle erarbeitet worden. Zum Zeitpunkt ihrer Entwicklung war die anatomische Differenzierung kleiner Strukturen, wie etwa dem lPRK und dem mPRK, noch nicht in dieser Art möglich, wie es heute der Fall ist. Die Tests wurden demnach zwar für unterschiedliche Gedächtnisprozesse entwickelt, nicht jedoch zur Messung der Funktionalität einzelner Hirnregionen. Insbesondere um die Funktionen des mPRKs gezielt messen zu können, braucht es Testinstrumente, die auch die neuroanatomischen und neurofunktionellen Befunde aufgreifen und integrieren.

Auf den ersten Blick würde es sich vielleicht anbieten, die Formeln aus Studie III auf die Daten von Studie IV anzuwenden, um zu sehen, ob die verschiedenen Marker für

semantische und episodische Gedächtnisleistungen aus den zwei Studien zum selben Zeitpunkt anschlagen. Allerdings sind in beiden Studien teilweise dieselben Probanden eingeschlossen, so dass keine neuen oder aussagekräftigeren Ergebnisse zu erwarten sind. Ein Faktor, der beide Studien betrifft, umfasst zudem die jeweiligen Stichprobengrößen. Da die Individuen zu unterschiedlichen Zeitpunkten eine MCI- oder AD-Diagnose erhalten, ist die Gruppe der erkrankten Personen zu Beginn der Analysen relativ klein (z.B. lediglich zwei Patienten im MCI-Stadium beim ersten analysierten Messzeitpunkt in Studie IV) und wird erst im weiteren Verlauf grösser. Je mehr Probanden in eine derartige Studie eingeschlossen werden, desto grösser ist die Gruppe der Personen, die während der Studie bereits früh erkranken. Dies erhöht natürlich die Verlässlichkeit der Aussagen, die nur auf dieser Subgruppe basieren. Jedoch sind derartige Langzeitstudien schwierig zu konzipieren und sehr aufwändig in der Durchführung. Die Stichproben der Studien III und IV stammen aus einem ursprünglichen Gesamtsample von ungefähr 1600 untersuchten Personen, wovon über 800 im Zweijahresrhythmus untersucht wurden. Lediglich rund 35 dieser Personen entwickelten im Zeitverlauf eine AD. Dies illustriert die Schwierigkeit von Langzeitstudien zur Abbildung von pathologischen Prozessen.

Wie in der Einführung dieser Promotionsschrift bereits dargestellt wurde, werden in der neurokognitiven Forschung vor allem zwei verschiedene hypothetische Modelle zur Funktionalität der Strukturen des aMTLs vertreten. Das einheitliche Modell geht davon aus, dass die Kooperation verschiedener aMTL Strukturen alle Funktionen des deklarativen Gedächtnisses unterstützt (Squire et al., 2004; Squire & Zola-Morgan, 1991). Die Ansicht der funktionalen Spezialisierung des Gedächtnisses postuliert hingegen, dass verschiedene Strukturen des aMTLs für unterschiedliche Gedächtnisprozesse verantwortlich sind (Lavenex & Amaral, 2000; Mishkin et al., 1997). Beide Modelle bieten in Bezug auf die AD

unterschiedliche Implikation für die Frühdiagnostik der Erkrankung. Da sich die neurofibrilläre Pathologie der AD vom mPRK ausgehend ausbreitet (Braak & Braak, 1991) und der mPRK semantische Gedächtnisprozesse unterstützt (Taylor et al., 2006; Wang et al., 2010), nimmt das spezialisierte Gedächtnismodell an, dass semantische Funktionen als erstes betroffen sind und episodische Gedächtnisdefizite erst später folgen. Das einheitliche Gedächtnismodell besagt hingegen, dass alle Strukturen des aMTLs deklarative Gedächtnisprozesse unterstützen. Demzufolge müssten kognitive Defizite nicht zwingend als erstes im semantischen Gedächtnis nachgewiesen werden können, auch wenn der mPRK die als erstes betroffene Struktur ist. Studie IV zeigte klar, dass neuropsychologische Tests zuerst Defizite des episodischen Gedächtnisses und erst danach Defizite des semantischen Gedächtnisses nachweisen können. Dieser Befund steht im Einklang mit dem einheitlichen Gedächtnismodell. In Studie III waren die Marker für das episodische und das semantische Gedächtnis zeitgleich betroffen, was ebenfalls für das einheitliche Gedächtnismodell spricht. Jedoch war in dieser Studie die semantische Gedächtnisleistung ausschließlich prädiktiv für die kortikale Dicke des mPRKs, nicht jedoch für jene des ERKs, was das spezialisierte Gedächtnismodell unterstützt. Dem gegenüber steht der Befund, ebenfalls aus Studie III, dass episodische Gedächtnisleistungen sowohl die kortikalen Dicken des mPRKs wie auch des ERKs vorhersagen, was wiederum im Einklang mit dem einheitlichen Gedächtnismodell steht. Alle diese Befunde sind sehr schwer zu interpretieren, da neuropsychologische Testinstrumente für semantisches und episodisches Gedächtnis nicht komplett voneinander zu trennen sind. Sie erfassen beide auch gemeinsame Prozesse, wie etwa Aufmerksamkeitsprozesse, visuelle oder phonematische Verarbeitung oder auch Aspekte der jeweils anderen Gedächtnisleistung (Interdependenz; Greenberg & Verfaellie, 2010). Wenn eine Studie sich das Ziel setzt, das einheitliche und das spezialisierte

Gedächtnismodell mittels episodischen und semantischen Gedächtnistests zu überprüfen, müssen die Analysen für das jeweils andere Gedächtnissystem kontrolliert werden. Dies war in den in dieser Arbeit dargestellten Studien nicht der Fall. Die Tendenz der Studienergebnisse in Richtung des einheitlichen Gedächtnismodells kann zudem durch die Interpretation von Studie II abgeschwächt werden, welche keine neuropsychologischen Testergebnisse analysiert hat. Diese Studie hat durch die Messung der kortikalen Dicken keinen Hinweis darauf gefunden, dass der mPRK vor dem ERK atrophiert. Wenn im Rahmen des spezialisierten Gedächtnismodells davon ausgegangen wird, dass der mPRK eher semantische und der ERK eher episodische Prozesse unterstützt, jedoch beide zeitgleich von strukturellen Defiziten betroffen sind, ist es denkbar, dass die im mPRK begründeten Beeinträchtigungen vom ERK überdeckt werden. Es wird angenommen, dass der ERK in der Hierarchie der Prozessabfolge des deklarativen Gedächtnisses über dem mPRK steht (Lavenex & Amaral, 2000) und es wäre möglich, dass Defizite in den unteren Ebenen dieser Hierarchiestufen im Frühstadium der AD gut kompensiert werden können, während derartige Strategien auf höheren Hierarchiestufen nicht mehr funktionieren. Diese Begründung kann alle Befunde der Studien III und IV erklären, ist jedoch rein hypothetisch und bedarf weiterer Analysen. Leider ist es jedoch äusserst schwer Hypothesen zu testen, für die neurokognitive kompensatorische Mechanismen miteinbezogen werden müssen. Dies liegt insbesondere an der grossen Interindividualität der Kompensationsstrategien. Dennoch ist es in Bezug auf die Frühdiagnostik der AD wichtig, diese Prozesse noch besser zu verstehen.

Das hypothetische Modell von Jack und Kollegen (Jack & Holtzman, 2013; Jack et al., 2010), dargestellt in Abbildung 3, wurde in den letzten Jahren in Bezug auf die Frühdiagnostik der AD umfassend diskutiert. Es geht davon aus, dass strukturelle vor

neurokognitiven Veränderungen erfasst werden können und dass neurokognitive Marker erst kurz vor der Diagnose auffällige Werte liefern. Unsere Resultate widersprechen jedoch diesem Vorschlag: Die neuropsychologischen Marker aus Studie IV konnten Defizite bereits acht Jahre vor der MCI-Diagnose nachweisen. Ab diesem Zeitpunkt waren die weiteren Verläufe der Kontroll- und Patientengruppen stark voneinander verschieden. Die hirnstrukturellen Marker aus Studie III zeigten zwar bereits zwölf Jahre vor der AD-Diagnose signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, was in etwa dem Zeitpunkt aus Studie III entspricht, weisen jedoch erst ca. 4 Jahre vor Diagnosezeitpunkt der AD einen starken Unterschied der Gruppenverläufe auf. Dies entspricht in etwa dem Zeitpunkt einer MCI-Diagnose. Interpretiert man die Ergebnisse aus Studie III und IV also zusammen, sind die neuropsychologischen PET Marker in der Lage, markante Defizite bereits etwa 8 Jahre vor den strukturellen Markern abzubilden.

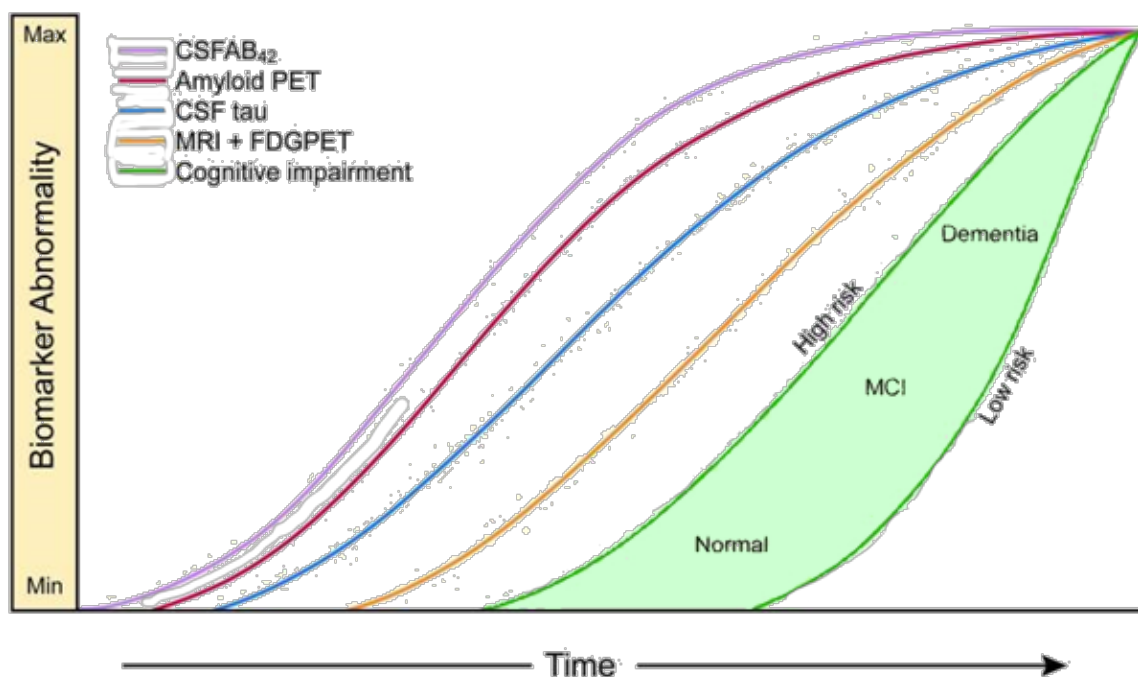


Abbildung 3. Kaskadenmodell der AD (Jack & Holtzman, 2013).

Dem Goldstandard entsprechend werden in der fundierten Differenzialdiagnostik der AD heutzutage verschiedene Marker verwendet. Neben dem Somato- und dem Neurostatus werden neuropsychologische, strukturelle und wenn zugänglich auch biochemische Marker kombiniert, um eine möglichst akkurate Beurteilung abgeben zu können. Die Messung der kortikalen Dicke wird dabei noch nicht angewendet. Dies liegt in erster Linie daran, dass die Segmentierung der Strukturen im aMTL durch die Variabilität des kollateralen Sulcus sehr komplex und aufwändig ist. Ein detailliertes Segmentierungsprotokoll, wie in Studie II beschrieben, ist daher unablässig. Im klinischen Alltag wird allerdings nicht die Zeit aufgebracht werden können, um die einzelnen aMTL Strukturen in den MRT-Bildern von Hand zu bestimmen. Daher präsentiert die Studie II die Koordinaten einzelner Vertices des ERKs und des mPRKs, bei denen sich die kortikalen Dicken von Patienten maximal von jenen der gesunden Kontrollpersonen unterscheiden. Da es sich bei diesen Angaben jedoch um die ersten ihrer Art handelt, sollten sie noch in weiteren Stichproben repliziert werden. Erweisen sich die Vertices in verschiedenen Samples als stabil, kann im diagnostischen Prozess auf diese koronaren Levels fokussiert werden, was den Aufwand für die Berechnung der kortikalen Dicke als diagnostisches Mass enorm verringert. Zudem wird die automatisierte Segmentierung durch computergestützte Programme (wie z.B. FreeSurfer) stetig verbessert und verfeinert, so dass die zuverlässige Unterteilung des gesamten aMTLs möglicherweise künftig auch in der Klinik eingesetzt werden kann. Während die automatisierte Segmentierung für den ERK bereits sehr gute Resultate im Vergleich mit von Hand gezeichneten Segmentierungen erbracht hat (z.B. Desikan et al., 2006; Fischl et al., 2002; Shaker & Soltanian-Zadeh, 2008; Yushkevich et al., 2015), gibt es zum mPRK diesbezüglich erst sehr wenige Analysen (Augustinack et al., 2013). Die in Studie II von Hand gezeichneten mPRKs könnten für einen Vergleich mit automatisch gezeichneten mPRKs in

einer künftigen Studie verwendet werden. Im klinischen Alltag wäre die kortikale Dickenmessung vor allem auch von Nutzen um das genaue Stadium der AD bestimmen zu können, da das Pathologieausmass in den einzelnen aMTL Regionen miteinander verglichen werden kann. In Studie II konnte gezeigt werden, dass sich die kortikalen Dicken von Patienten im Frühstadium nur im Bereich des ERKs und des mPRKs signifikant unterscheiden, nicht jedoch in anderen aMTL Regionen. Diese Befunde stehen im Einklang mit der neuropathologischen Feststellung, dass der Ausgangspunkt der neurofibrillären Pathologie der AD in diesen zwei Strukturen liegt. Gemäss Braak und Braak (1991) ist die allererste betroffene Region der mPRK. Interessanterweise konnten wir jedoch in unserem Sample keine Hinweise darauf finden, dass der mPRK vor dem ERK atrophiert. Möglicherweise erfolgt die pathologische Ausbreitung vom mPRK zum ERK derart schnell, dass die von uns untersuchten Patienten, obwohl sie sich alle noch im Frühstadium der AD befanden, diesbezüglich bereits zu fortgeschritten waren. Die Messung der kortikalen Dicken bei gesunden Kontrollpersonen über einen längeren Untersuchungszeitraum hinweg könnte die allerersten Veränderungen im mPRK erfassen. Zwar wäre eine derartige Studie sehr aufwändig und kostspielig, würde jedoch auch die Generierung adäquater Normen der volumetrischen Attribute verschiedener aMTL Strukturen bei nach Geschlecht, Ausbildung und Alter gruppierten gesunden Kontrollpersonen ermöglichen. Erst mit derartigen Normen kann im klinischen Alltag eine verlässliche Aussage darüber getroffen werden, ob strukturelle Veränderungen bereits pathologisches Ausmass angenommen haben oder noch nicht alarmierend sind. Zusätzlich könnten die kortikalen Dicken der aMTL Strukturen von Patienten in verschiedensten Stadien der AD gemessen und verglichen werden. Daraus würde ein Manual zur Einteilung der Krankheitsstadien mithilfe von kortikalen Dicken der betreffenden aMTL Strukturen resultieren. Medizinisches und neuropsychologisches

Fachpersonal, das ein derartiges Manual nutzen möchte, muss eine gewisse Affinität für neue bzw. erweiterte technische Diagnosehilfsmittel besitzen. Mit den bisher angewendeten strukturellen Methoden (in erster Linie visuelle Begutachtung der MRT-Bilder) sind Veränderungen, insbesondere im Frühstadium der AD, nur schwer zu erkennen. Zudem setzen sie intrapersonelle Vergleichsuntersuchungen von mehreren Jahren voraus, um eine reliable Aussage treffen zu können. Demgegenüber sind volumetrische Analysen klar überlegen (Clerx et al., 2013). Wie in Studie II berichtet, können derartige Marker auch strukturelle Veränderungen aufzeigen, die von bloßem Auge noch nicht sichtbar sind, was z.B. im Stadium des MCIs meistens der Fall ist. Künftige Forschung im Bereich der AD sollte sich also unbedingt weiter mit dieser vielversprechenden Thematik befassen.

Neben all diesen wissenschaftlich begründeten und zum Teil sehr technischen Diagnostikhilfsmitteln muss gewährleistet sein, dass dennoch jeder Mensch als Individuum wahrgenommen wird. Persönliche Anamnese, subjektive Informationen der betroffenen Person sowie auch der Bezugspersonen sind nach wie vor ein wichtiger Teil des diagnostischen Prozesses. Die betroffene Person und deren Umfeld können die aktuelle Leistungsfähigkeit am besten mit dem prä-morbiden kognitiven Leistungsniveau vergleichen und so eine intraindividuelle Bewertung vornehmen, während im klinischen Bereich oftmals nur interindividuelle Vergleichswerte zur Verfügung stehen. Der standardisierte Fragebogen „Informant Questionnaire on Cognitive Decline“ (IQCODE; Jorm, Scott & Jacomb, 1989) ist ein geeignetes Mass um diese intraindividuelle Beurteilung vorzunehmen und zeigte in unserer Studie IV etwa zwei Jahre vor Diagnose eines MCIs erste Auffälligkeiten. Allerdings muss dabei beachtet werden, dass die Validität der Angaben der Bezugsperson z.B. durch die Beziehungsqualität oder die Kontakthäufigkeit zur betroffenen Person beeinflusst werden kann. Auch die Angaben des Patienten können z.B. durch Ängste oder inadäquates

Störungsbewusstsein verfälscht sein. Das Störungsbewusstsein ist jedoch von grosser Bedeutung, da z.B. Interventionsstrategien ihre Wirkung verfehlen, wenn die Compliance des Patienten mangelhaft ist. Dieser Aspekt ist insbesondere in der Frühdiagnostik nicht zu vernachlässigen, wenn die subtilen Veränderungen von der erkrankten Person vielleicht gar nicht bewusst wahrgenommen werden oder diese, dank guten Kompensationsstrategien, nicht als gravierend empfunden werden. Eine gute Aufklärung ist demzufolge unablässig. Da das effektive Vorliegen einer AD erst post-mortem bestätigt werden kann, müssen falsch positive Diagnosen möglichst vermieden werden. Zu gross ist ansonsten die Gefahr von unbegründet erfahrenen negativen psychologischen und sozialen Folgen z.B. durch Stigmatisierung. Aus ethischer Sicht stellt sich auch die Frage, ab welchem Stadium die Diagnose einer AD wirklich sinnvoll ist. Je früher sich die betroffene Person im Pathologieprozess befindet, desto subtiler sind die Veränderungen und desto unsicherer ist auch die Diagnose. Die zuständige Fachkraft steht vor der Herausforderung, individuell abschätzen zu müssen, ob die Erwähnung und Besprechung der möglichen AD-Diagnose für die betroffene Person überhaupt von Nutzen und in deren Sinne ist. Dies bezieht sich insbesondere auf jene Fälle, bei denen es sich um ein enorm frühes Stadium handelt und die Diagnose vor allem auf dem Erfahrungswert der klinischen Fachpersonen und weniger auf deutlich objektivierbaren Defiziten beruhen. Zudem ist es aufgrund der bisher fehlenden Heilungsmöglichkeiten und dem äusserst heterogenen zeitlichen Verlauf der AD kaum möglich, individuelle Entwicklungsprognosen abzugeben und es kann nur bedingt auf den Krankheitsverlauf eingewirkt werden. Der das Diagnosegespräch leitenden Person kommt also eine grosse Verantwortung zu und das Gespräch und/oder eventuell nachfolgende Beratungsangebote entscheiden massgeblich darüber, wie die betroffene Person und deren Umfeld diese schwierige Situation meistern. Etwas einfacher ist die Handhabung innerhalb

von Forschungsstudien. Dort ist es anhand von Formularen möglich, den Studienteilnehmenden die Entscheidung selber zu überlassen, ob sie über kognitive Auffälligkeiten informiert werden möchten oder nicht. Werden bei einer Person kognitive Defizite festgestellt, die auf eine mögliche AD hindeuten, ist es ihr selber überlassen, ob sie sich zur weiteren Abklärung in einer Klinik vorstellen möchte oder nicht. Wichtig ist allerdings auch im Forschungssetting, dass die Anliegen und Ansichten der Individuen ernst genommen und respektiert werden und dass ihnen wenn nötig mit diversen Hilfestellungen, wie z.B. der Vermittlung von Adressen für Beratungsgespräche, zur Seite gestanden wird.

Ein weiterer zu diskutierender Punkt, der insbesondere die Forschung betrifft, ist die Verwendung des Begriffs der „leichten/frühen AD“. Aus den wissenschaftlichen Artikeln ist diesbezüglich keine einheitliche Handhabung herauszulesen und für die Erforschung derselben Aspekte werden oftmals sehr heterogene Stichproben verwendet. Alleine die in Studie II referenzierten Arbeiten beschreiben Stichproben deren MMSE Werte von 10 bis 29 variieren. Dies macht den Vergleich der Studien ausserordentlich schwierig und es ist leider nicht auszuschliessen, dass dadurch invalide Ergebnisse und Rückschlüsse entstehen. Will man also aussagekräftige Folgerungen betreffend grundlegender Prozesse der Alzheimerpathologie machen, sollten die Versuchsgruppen möglichst homogen sein. Dies wiederum erfordert den Zugriff auf grosse Datensätze, die über die nötige Anzahl Individuen pro Versuchsgruppe bzw. pathologischem Stadium verfügen. Optimal wäre, wenn die Richtigkeit der AD-Diagnose, der in Studien verwendeten Patientengruppen, jeweils post-mortem bestätigt werden könnte. In der Praxis ist dies jedoch normalerweise nicht umsetzbar.

4. ABSCHLIESSENDE ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Promotionsschrift leistet einen kleinen Beitrag im grossen Forschungsfeld rund um die Alzheimerkrankheit. Im einführenden Teil der Arbeit wurden einige Hauptziele genannt, die hier nochmal aufgegriffen und die Befunde dazu zusammengefasst werden sollen:

- a) Bei der Untersuchung der PL und MTL Beiträge für spezifische Gedächtnisprozesse in Studie I wurde festgestellt, dass der MTL vor allem mit dem unmittelbaren und der PL mit dem verzögerten Abruf korreliert. Während für zuvor gelernte Stimuli nur ein signifikanter Zusammenhang mit dem PL aufgezeigt werden konnte, korrelierte die richtige Zuordnung von zuvor nicht gelernten Stimuli ausschliesslich mit dem MTL.
- b) Die Suche nach den kortikalen Regionen des aMTLs, welche bei der frühen AD als erstes von strukturellen Veränderungen betroffen sind, ergab in Studien II und III zeitgleiche Signifikanz für den mPRK und den ERK. Für den IPRK und den PHK konnte in Studie II keine signifikante Atrophie gefunden werden, was darauf schliessen lässt, dass mPRK und ERK vor IPRK und PHK von objektivierbaren, pathologischen Strukturveränderungen im Rahmen der AD betroffen sind.
- c) Die Evaluierung der kognitiven Marker, insbesondere des episodischen und semantischen Gedächtnisses, die bei zukünftigen AD Patienten die ersten Defizite erfassen können, ergab in Studie IV ganz klar das episodische Gedächtnis als erste betroffene Struktur. Studie III gab keinen Hinweis darauf, dass eines der beiden Gedächtnissysteme vor dem anderen beeinträchtigt ist.

Die vorliegende Promotionsarbeit diskutiert die Attribute der Alzheimerkrankheit in vier wissenschaftlichen Studien. In Bezug auf die Frühdiagnostik zeigt sie auf, dass sowohl

neuropsychologische wie auch hirnstukturelle Marker für die Erfassung von z.T. subtilen Veränderungen geeignet sind. Des Weiteren liefert sie Ergebnisse, die im Einklang mit der neurofibrillären Taupathologie stehen. Mit der Erforschung von grundlegenden Gedächtnisprozessen setzt sich die Promotionsschrift nicht nur intensiv mit dem aMTL, sondern auch mit dem PL auseinander. Aus allen Studien ergeben sich Befunde, auf denen in Zukunft weiter aufgebaut werden kann.

5. REFERENZLISTE

- Aggleton, J. P., & Brown, M. W. (1999). Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis. *The Behavioral and Brain Sciences*, 22(3), 425–444; discussion 444–489.
- Aggleton, J. P., & Brown, M. W. (2006). Interleaving brain systems for episodic and recognition memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 10, 455–63.
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., ... Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 7, 270–279. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.008
- Alzheimer, A. (1907). Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Zeitschrift Für Psychiatrie*, (64), 146–148.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorder (5th ed.)*. Washington, DC: Author.
- Amieva, H., Le Goff, M., Millet, X., Orgogozo, J.-M., Pérès, K., Barberger-Gateau, P., ... Dartigues, J.-F. (2008). Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Annals of Neurology*, 64(5), 492–498. doi:10.1002/ana.21509
- Aminoff, E. M., Kveraga, K., & Bar, M. (2013). The role of the parahippocampal cortex in cognition. *Trends in Cognitive Sciences*, 17(8), 379–390. doi:10.1016/j.tics.2013.06.009
- Augustinack, J. C., Huber, K. E., Stevens, A. A., Roy, M., Frosch, M. P., van der Kouwe, A. J. W., ... Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2013). Predicting the location of

- human perirhinal cortex, Brodmann's area 35, from MRI. *NeuroImage*, *64*, 32–42.
doi:10.1016/j.neuroimage.2012.08.071
- Baddeley. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, *4*(11), 417–423.
- Ballatore, C., Lee, V. M.-Y., & Trojanowski, J. Q. (2007). Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease and related disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, *8*(9), 663–672. doi:10.1038/nrn2194
- Battelli, L., Pascual-Leone, A., & Cavanagh, P. (2007). The “when” pathway of the right parietal lobe. *Trends in Cognitive Sciences*, *11*(5), 204–210.
doi:10.1016/j.tics.2007.03.001
- Berryhill, M. E., Phuong, L., Picasso, L., Cabeza, R., & Olson, I. R. (2007). Parietal lobe and episodic memory: bilateral damage causes impaired free recall of autobiographical memory. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *27*(52), 14415–14423. doi:10.1523/JNEUROSCI.4163-07.2007
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, *82*, 239–59.
- Braak, H., Thal, D. R., Ghebremedhin, E., & Del Tredici, K. (2011). Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, *70*(11), 960–969.
doi:10.1097/NEN.0b013e318232a379
- Buschman, T. J., & Miller, E. K. (2007). Top-Down Versus Bottom-Up Control of Attention in the Prefrontal and Posterior Parietal Cortices. *Science*, *315*(5820), 1860–1862.
doi:10.1126/science.1138071

- Bussey, T. J., & Saksida, L. M. (2002). The organization of visual object representations: a connectionist model of effects of lesions in perirhinal cortex. *European Journal of Neuroscience, 15*, 355–64.
- Bussey, T. J., Saksida, L. M., & Murray, E. A. (2002). Perirhinal cortex resolves feature ambiguity in complex visual discriminations. *European Journal of Neuroscience, 15*, 365–74.
- Cabeza, R., Ciaramelli, E., Olson, I. R., & Moscovitch, M. (2008). Parietal Cortex and Episodic Memory: An Attentional Account. *Nature Reviews. Neuroscience, 9*(8), 613–625.
doi:10.1038/nrn2459
- Ciaramelli, E., Grady, C. L., & Moscovitch, M. (2008). Top-down and bottom-up attention to memory: A hypothesis (AtoM) on the role of the posterior parietal cortex in memory retrieval. *Neuropsychologia, 46*(7), 1828–1851.
doi:10.1016/j.neuropsychologia.2008.03.022
- Clerx, L., van Rossum, I. A., Burns, L., Knol, D. L., Scheltens, P., Verhey, F., ... Visser, P. J. (2013). Measurements of medial temporal lobe atrophy for prediction of Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging, 34*(8), 2003–2013. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2013.02.002
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews Neuroscience, 3*(3), 201–215.
doi:10.1038/nrn755
- Corkin, S. (1984). Lasting Consequences of Bilateral Medial Temporal Lobectomy: Clinical Course and Experimental Findings in H.M. *Seminars in Neurology, 4*(02), 249–259.
doi:10.1055/s-2008-1041556

- Davachi, L. (2006). Item, context and relational episodic encoding in humans. *Current Opinion in Neurobiology*, *16*, 693–700.
- De Calignon, A., Polydoro, M., Suárez-Calvet, M., William, C., Adamowicz, D. H., Kopeikina, K. J., ... Hyman, B. T. (2012). Propagation of Tau Pathology in a Model of Early Alzheimer's Disease. *Neuron*, *73*(4), 685–697. doi:10.1016/j.neuron.2011.11.033
- Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., ... Killiany, R. J. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage*, *31*(3), 968–980. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.01.021
- Desimone, R., & Ungerleider, L. G. (1989). Neural mechanisms of visual perception in monkeys. In F. Boller & J. Grafman (Eds.), *Handbook of Neuropsychology* (Vol. 2, pp. 267–99). Amsterdam: Elsevier.
- Didic, M., Barbeau, E. J., Felician, O., Tramon, E., Guedj, E., Poncet, M., & Ceccaldi, M. (2011). Which memory system is impaired first in Alzheimer's disease? *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *27*(1), 11–22. doi:10.3233/JAD-2011-110557
- Di Paola, M., Macaluso, E., Carlesimo, G. A., Tomaiuolo, F., Worsley, K. J., Fadda, L., & Caltagirone, C. (2007). Episodic memory impairment in patients with Alzheimer's disease is correlated with entorhinal cortex atrophy. A voxel-based morphometry study. *Journal of Neurology*, *254*(6), 774–781. doi:10.1007/s00415-006-0435-1
- Eichenbaum, H., Dudchenko, P., Wood, E., Shapiro, M., & Tanila, H. (1999). The hippocampus, memory, and place cells: is it spatial memory or a memory space? *Neuron*, *23*(2), 209–226.
- Fischl, B., Salat, D. H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C., ... Dale, A. M. (2002). Whole Brain Segmentation: Automated Labeling of Neuroanatomical

- Structures in the Human Brain. *Neuron*, 33(3), 341–355. doi:10.1016/S0896-6273(02)00569-X
- Giannakopoulos, P., Herrmann, F. R., Bussière, T., Bouras, C., Kövari, E., Perl, D. P., ... Hof, P. R. (2003). Tangle and neuron numbers, but not amyloid load, predict cognitive status in Alzheimer's disease. *Neurology*, 60, 1495–500.
- Greenberg, D. L., & Verfaellie, M. (2010). Interdependence of episodic and semantic memory: Evidence from neuropsychology. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16(05), 748–753. doi:10.1017/S1355617710000676
- Grober, E., Hall, C. B., Lipton, R. B., Zonderman, A. B., Resnick, S. M., & Kawas, C. (2008). Memory impairment, executive dysfunction, and intellectual decline in preclinical Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 14(2), 266–278. doi:10.1017/S1355617708080302
- Henke, K. (2010). A model for memory systems based on processing modes rather than consciousness. *Nature Reviews. Neuroscience*, 11(7), 523–532. doi:10.1038/nrn2850
- Hof, P. R., Bussière, T., Gold, G., Kövari, E., Giannakopoulos, P., Bouras, C., ... Morrison, J. H. (2003). Stereologic evidence for persistence of viable neurons in layer II of the entorhinal cortex and the CA1 field in Alzheimer disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 62(1), 55–67.
- Insausti, R., & Amaral, D. G. (2008). Entorhinal cortex of the monkey: IV. Topographical and laminar organization of cortical afferents. *The Journal of Comparative Neurology*, 509(6), 608–641. doi:10.1002/cne.21753
- Insausti, R., Amaral, D. G., & Cowan, W. M. (1987). The entorhinal cortex of the monkey: II. Cortical afferents. *Journal of Comparative Neurology*, 264, 356–95.

- Jack, C. R., & Holtzman, D. M. (2013). Biomarker Modeling of Alzheimer's Disease. *Neuron*, 80(6), 1347–1358. doi:10.1016/j.neuron.2013.12.003
- Jack, C. R., Jr, Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, M. W., ... Trojanowski, J. Q. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurology*, 9(1), 119–128. doi:10.1016/S1474-4422(09)70299-6
- Jorm, A. F., Scott, R., & Jacomb, P. A. (1989). Assessment of cognitive decline in dementia by informant questionnaire. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 4(1), 35–39. doi:10.1002/gps.930040109
- Joseph, R. (1988). The right cerebral hemisphere: Emotion, music, visual-spatial skills, body-image, dreams, and awareness. *Journal of Clinical Psychology*, 44(5), 630–673. doi:10.1002/1097-4679(198809)44:5<630::AID-JCLP2270440502>3.0.CO;2-V
- Kobayashi, Y., & Amaral, D. G. (2003). Macaque monkey retrosplenial cortex: II. Cortical afferents. *The Journal of Comparative Neurology*, 466(1), 48–79. doi:10.1002/cne.10883
- Kravitz, D. J., Saleem, K. S., Baker, C. I., & Mishkin, M. (2011). A new neural framework for visuospatial processing. *Nature Reviews. Neuroscience*, 12(4), 217–230. doi:10.1038/nrn3008
- Lambon Ralph, M. A., & Patterson, K. (2008). Generalization and Differentiation in Semantic Memory. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124(1), 61–76. doi:10.1196/annals.1440.006
- Lavenex, P., & Amaral, D. G. (2000). Hippocampal-neocortical interaction: a hierarchy of associativity. *Hippocampus*, 10, 420–30.

- Levy, D. A. (2012). Towards an understanding of parietal mnemonic processes: some conceptual guideposts. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 6. doi:10.3389/fnint.2012.00041
- Levy, D. A., Bayley, P. J., & Squire, L. R. (2004). The anatomy of semantic knowledge: Medial vs. lateral temporal lobe. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101, 6710–5.
- Lipton, P. A., & Eichenbaum, H. (2008). Complementary roles of hippocampus and medial entorhinal cortex in episodic memory. *Neural Plasticity*, 2008, 258467. doi:10.1155/2008/258467
- Mandelkow, E.-M., & Mandelkow, E. (1998). Tau in Alzheimer's disease. *Trends in Cell Biology*, 8(11), 425–427. doi:10.1016/S0962-8924(98)01368-3
- Mishkin, M. (1978). Memory in monkeys severely impaired by combined but not by separate removal of amygdala and hippocampus. *Nature*, 273(5660), 297–298.
- Mishkin, M., Suzuki, W. A., Gadian, D. G., & Vargha-Khadem, F. (1997). Hierarchical organization of cognitive memory. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*, 352, 1461–1467.
- Mishkin, M., Ungerleider, L. G., & Macko, K. A. (1983). Object vision and spatial vision: two cortical pathways. *Trends in Neurosciences*, 6, 414–7.
- Monsch, A.U. Monsch, Büla, C. Büla, Hermelink, M. Hermelink, ... A. von Gunten. (2012). Konsensus 2012 zur Diagnostik und Therapie von Demenzkranken in der Schweiz. *PRAXIS*, 101(19), 1239–1249. doi:10.1024/1661-8157/a001085
- Moritz, S., Gläscher, J., Sommer, T., Büchel, C., & Braus, D. F. (2006). Neural correlates of memory confidence. *NeuroImage*, 33(4), 1188–1193. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.08.003

- Mummery, C. J., Patterson, K., Price, C. J., Ahsburner, J., Frackowiak, R. S. J., & Hodges, J. R. (2000). A voxel-based morphometry study of semantic dementia: Relationship between temporal lobe atrophy and semantic memory. *Annals of Neurology*, *47*, 36–45.
- Murray, E. A., & Richmond, B. J. (2001). Role of perirhinal cortex in object perception, memory, and associations. *Current Opinion in Neurobiology*, *11*, 188–93.
- Olson, I. R., & Berryhill, M. (2009). Some surprising findings on the involvement of the parietal lobe in human memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, *91*(2), 155–165. doi:10.1016/j.nlm.2008.09.006
- Pearson, R. C., Esiri, M. M., Hiorns, R. W., Wilcock, G. K., & Powell, T. P. (1985). Anatomical correlates of the distribution of the pathological changes in the neocortex in Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *82*(13), 4531–4534.
- Petersen, R. C., Smith, G., Waring, S., Ivnik, R., Tangalos, E., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, *56*, 303–8.
- Price, J. L., & Morris, J. C. (1999). Tangles and plaques in nondemented aging and “preclinical” Alzheimer’s disease. *Annals of Neurology*, *45*(3), 358–368.
- Rockland, K. S., & Hoesen, G. W. V. (1999). Some Temporal and Parietal Cortical Connections Converge in CA1 of the Primate Hippocampus. *Cerebral Cortex*, *9*(3), 232–237. doi:10.1093/cercor/9.3.232
- Salmon, D. P. (2011). Neuropsychological Features of Mild Cognitive Impairment and Preclinical Alzheimer’s Disease. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*. doi:10.1007/7854_2011_171

- Schmolck, H., Kensinger, E. A., Corkin, S., & Squire, L. R. (2002). Semantic knowledge in patient H.M. and other patients with bilateral medial and lateral temporal lobe lesions. *Hippocampus*, *12*(4), 520–533. doi:10.1002/hipo.10039
- Schweizerische Alzheimervereinigung. (2014, October 31). Zahlen und Fakten zur Demenz. Retrieved from <http://www.alz.ch/index.php/zahlen-zur-demenz.html>
- Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *20*(1), 11–21.
- Shaker, M., & Soltanian-Zadeh, H. (2008). Automatic segmentation of brain structures from MRI integrating atlas-based labeling and level set method. In *Canadian Conference on Electrical and Computer Engineering, 2008. CCECE 2008* (pp. 001755–001758). doi:10.1109/CCECE.2008.4564845
- Shimamura, A. P. (2011). Episodic retrieval and the cortical binding of relational activity. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, *11*(3), 277–291. doi:10.3758/s13415-011-0031-4
- Simons, J. S., Peers, P. V., Hwang, D. Y., Ally, B. A., Fletcher, P. C., & Budson, A. E. (2008). Is the parietal lobe necessary for recollection in humans? *Neuropsychologia*, *46*(4), 1185–1191. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2007.07.024
- Simons, J. S., Peers, P. V., Mazuz, Y. S., Berryhill, M. E., & Olson, I. R. (2010). Dissociation Between Memory Accuracy and Memory Confidence Following Bilateral Parietal Lesions. *Cerebral Cortex*, *20*(2), 479–485. doi:10.1093/cercor/bhp116
- Skinner, E. I., & Fernandes, M. A. (2007). Neural correlates of recollection and familiarity: a review of neuroimaging and patient data. *Neuropsychologia*, *45*(10), 2163–2179. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2007.03.007

- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., ... Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 280–292. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.003
- Spiers, H. J., Maguire, E. A., & Burgess, N. (2001). Hippocampal Amnesia. *Neurocase*, 7(5), 357–382. doi:10.1076/neur.7.5.357.16245
- Squire, L. R., Stark, C. E. L., & Clark, R. E. (2004). The medial temporal lobe. *Annual Review of Neuroscience*, 27, 279–306.
- Squire, L. R., & Zola-Morgan, S. (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science (New York, N.Y.)*, 253(5026), 1380–1386.
- Squire, L. R., & Zola, S. M. (1998). Episodic memory, semantic memory, and amnesia. *Hippocampus*, 8(3), 205–211. doi:10.1002/(SICI)1098-1063(1998)8:3<205::AID-HIPO3>3.0.CO;2-I
- Suzuki, W. A., & Amaral, D. G. (1994a). Perirhinal and parahippocampal cortices of the macaque monkey: cortical afferents. *The Journal of Comparative Neurology*, 350, 497–533.
- Suzuki, W. A., & Amaral, D. G. (1994b). Topographic organization of the reciprocal connections between the monkey entorhinal cortex and the perirhinal and

- parahippocampal cortices. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 14(3 Pt 2), 1856–1877.
- Taylor, K. I., Devereux, B. J., & Tyler, L. K. (2011). Conceptual structure: towards an integrated neuro-cognitive account. *Language and Cognitive Processes*, 26(9), 1368–1401.
- Taylor, K. I., Moss, H. E., Stamatakis, E. A., & Tyler, L. K. (2006). Binding crossmodal object features in perirhinal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 103, 8239–44.
- Trivedi, M. A., Stoub, T. R., Murphy, C. M., George, S., deToledo-Morrell, L., Shah, R. C., ... Stebbins, G. T. (2011). Entorhinal cortex volume is associated with episodic memory related brain activation in normal aging and amnesic mild cognitive impairment. *Brain Imaging and Behavior*, 5(2), 126–136. doi:10.1007/s11682-011-9117-4
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. In *Organization of memory* (Tulving E. & Donaldson W (eds), pp. 381–403). New York: Academic Press.
- Vilberg, K. L., & Rugg, M. D. (2008). Memory retrieval and the parietal cortex: a review of evidence from a dual-process perspective. *Neuropsychologia*, 46(7), 1787–1799. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2008.01.004
- Wagner, A. D., Shannon, B. J., Kahn, I., & Buckner, R. L. (2005). Parietal lobe contributions to episodic memory retrieval. *Trends in Cognitive Sciences*, 9(9), 445–453. doi:10.1016/j.tics.2005.07.001
- Wallesch, C.-W., & Förstl, H. (2012). *Demenzen*. Georg Thieme Verlag.
- Wang, W.-C., Lazzara, M. M., Ranganath, C., Knight, R. T., & Yonelinas, A. P. (2010). The medial temporal lobe supports conceptual implicit memory. *Neuron*, 68(5), 835–842. doi:10.1016/j.neuron.2010.11.009

- Wheeler, M. E., & Buckner, R. L. (2003). Functional Dissociation among Components of Remembering: Control, Perceived Oldness, and Content. *The Journal of Neuroscience*, 23(9), 3869–3880.
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L.-O., ... Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment - beyond controversies, toward a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine*, 256, 240–6.
- Yushkevich, P. A., Pluta, J. B., Wang, H., Xie, L., Ding, S.-L., Gertje, E. C., ... Wolk, D. A. (2015). Automated volumetry and regional thickness analysis of hippocampal subfields and medial temporal cortical structures in mild cognitive impairment. *Human Brain Mapping*, 36(1), 258–287. doi:10.1002/hbm.22627
- Zola-Morgan, S., Squire, L. R., & Amaral, D. G. (1986). Human amnesia and the medial temporal region: enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 6(10), 2950–2967.

APPENDIX – ZUSATZMATERIALIEN ZU STUDIE III

Supplementary Table 1

Comparison of longitudinal studies with long observation periods, at least three testing visits, and which administered comprehensive neuropsychological test batteries. Obs = Observation Period, TRI = Test-Retest Interval, Age at Baseline and Timepoints noted in Years Preceding Diagnosis. Red Boldface Type Refers to Significant Differences.

Study	N	AD	Obs TRI		Timepoint of emergence of neuropsychological impairment in years preceding diagnosis																	
			(y)	(y)	Age (y)	-12	-11	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1					
Baltimore Longitudinal Study of Aging																						
Grober et al., 2008 [1]	822	92	15	2	79.8 ±	VEM	VEM	VEM	VEM	VEM	VEM	VEM	VEM	VEM	VEM	VEM	VEM					
					6.9** (AD patients at baseline)	EF	EF	EF	EF	EF	EF	EF	EF	EF	EF	EF	EF	EF				
						SFlu	SFlu	SFlu	SFlu	SFlu	SFlu	SFlu	SFlu	SFlu	SFlu	SFlu	SFlu	SFlu				
						PFlu	PFlu	PFlu	PFlu	PFlu	PFlu	PFlu	PFlu	PFlu	PFlu	PFlu	PFlu	PFlu				
						eVIQ	eVIQ	eVIQ	eVIQ	eVIQ	eVIQ	eVIQ	eVIQ	eVIQ	eVIQ	eVIQ	eVIQ	eVIQ				
Bronx Aging Study																						
Masur et al., 1994 [2]	253	64	> 4	1	78.9 ±	VEM	VEM	VEM	VEM	VEM	VEM	VEM	VEM	VEM	VEM	VEM	VEM	VEM				
						NVEM	NVEM	NVEM	NVEM	NVEM	NVEM	NVEM	NVEM	NVEM	NVEM	NVEM	NVEM	NVEM	NVEM	NVEM		
						WM	WM	WM	WM	WM	WM	WM	WM	WM	WM	WM	WM	WM	WM	WM	WM	WM
						AbReas	AbReas	AbReas	AbReas	AbReas	AbReas	AbReas	AbReas	AbReas	AbReas	AbReas	AbReas	AbReas	AbReas	AbReas	AbReas	AbReas
						SFlu	SFlu	SFlu	SFlu	SFlu	SFlu	SFlu	SFlu	SFlu	SFlu	SFlu	SFlu	SFlu				
						VisSpat	VisSpat	VisSpat	VisSpat	VisSpat	VisSpat	VisSpat	VisSpat	VisSpat	VisSpat	VisSpat	VisSpat	VisSpat	VisSpat			
						V-MS	V-MS	V-MS	V-MS	V-MS	V-MS	V-MS	V-MS	V-MS	V-MS	V-MS	V-MS	V-MS				
						Lang	Lang	Lang	Lang	Lang	Lang	Lang	Lang	Lang	Lang	Lang	Lang	Lang				

	range:		VEM		VEM		VEM		VEM		VEM		VEM		VEM		VEM		
			VEM	PIQ	VEM	PIQ	VEM	PIQ	VEM	PIQ	VEM	PIQ	VEM	PIQ	VEM	PIQ	VEM	PIQ	
Hall et al., 2001 [3]	0	75	19	1	75-85														
						VEM													
						WM													
						AbReas													
						SFlu													
						PFlu													
						Info													
						VisSpat													
						Attn													
						V-MS													
						Lang													
Tiemy et al., 2005 [4]	10y:	10y:	10	5	80.0 ±														
	216	47				VEM													
						NVEM													
						EF													
						SFlu													
						PFlu													
						Info													
						VisSpat													
						Attn													
						V-MS													
						Lang													
Saxton et al., 2004 [5]	621	72	8	1	73.7 ±														
						VEM													
						NVEM													
						EF													
						SFlu													
						PFlu													
						Info													
						VisSpat													
						Attn													
						V-MS													
						Lang													
Elias et al., 2000 [6]	937	109	22	2	72.5 ±														
						VEM													
						NVEM													
						WM													
						AbReas													
						PFlu													

Small et al., 1997a [7]	179	26	3	3	83.5 ± 4.7**	VEM NVEM WM SFlu PFlu VisSpat MMSE
Bäckman et al., 2001 [8]	105	15	6	3	82.2 ± 4.71**	VEM WM
Chen et al., 2000 [9]	483	120	10	2	75.6 ± 4.6**	VEM EF SFlu PFlu Lang Prax MMSE
Chen et al., 2001 [10]	483	68	10	2	73.1 ± 4.5**	VEM EF SFlu PFlu Lang Prax MMSE

Jacobs et al., 1995 [11]	402	41	4	1	73.3 ± 6.8**	VEM NVEM AbReas SFlu PFlu VisSpat Lang MMSE
Fabrigoule et al., 1998 [12]	1134	16	5	2	not reported (ca. 73 y)	VEM NVEM AbReas SFlu V-MS MMSE
Amieva et al., 2005 [13]	1050	215	10	2	not reported (ca. 73 y)	NVEM AbReas SFlu MMSE
Amieva et al., 2008 [14]	350	350	15	2.3	not reported (ca. 73 y)	NVEM AbReas SFlu MMSE IADL Dep CogCo m
						NVEM AbReas SFlu MMSE IADL Dep CogCo m
						NVEM AbReas SFlu MMSE IADL Dep CogCo m

Note. ** mean ± SD not reported, calculated from text; VEM = Verbal episodic memory; NVEM = Nonverbal episodic memory; WM = Working Memory; EF = Executive functioning (Trail Making Test B); AbReas = Abstract Reasoning; SFlu = Semantic fluency; PFlu = Phonemic fluency; VisSpat = Visuo-spatial ability; V-MS = Visuo-motor speed; Attn = Attention; Info = Information subtest of the WAIS; Lang = Language; eVIQ = Estimated verbal intelligence; Prax = Praxis; PIQ = Performance IQ; MMSE = Mini-Mental State Examination; ADL/IADL; Activities of daily living / Instrumental activities of daily living; A/M/Dep = Affect/Mood/Depression; CogCom = Cognitive

REFERENZEN

- [1] Grober E, Hall CB, Lipton RB, Zonderman AB, Resnick SM, Kawas C (2008) Memory impairment, executive dysfunction, and intellectual decline in preclinical Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 14(2), 266-278.
- [2] Masur DM, Sliwinski M, Lipton RB, Blau AD, Crystal HA (1994) Neuropsychological prediction of dementia and the absence of dementia in healthy elderly persons. *Neurology* 44(8), 1427-1432.
- [3] Hall CB, Ying J, Kuo L, Sliwinski M, Buschke H, Katz M, Lipton RB (2001) Estimation of bivariate measurements having different change points, with application to cognitive ageing. *Statist. Med* 20, 3695–3714.
- [4] Tierney MC, Yao C, Kiss A, McDowell I (2005) Neuropsychological tests accurately predict incident Alzheimer disease after 5 and 10 years. *Neurology* 64(11), 1853-1859.
- [5] Saxton J, Lopez OL, Ratcliff G, Dulberg C, Fried LP, Carlson MC, Newman AB, Kuller L (2004) Preclinical Alzheimer disease: neuropsychological test performance 1.5 to 8 years prior to onset. *Neurology* 63(12), 2341-2347.
- [6] Elias MF, Beiser A, Wolf PA, Au R, White RF, D'Agostino RB (2000) The preclinical phase of Alzheimer disease: A 22-year prospective study of the Framingham Cohort. *Arch Neurol* 57(6), 808-813.
- [7] Small BJ, Herlitz A, Fratiglioni L, Almkvist O, Bäckman L (1997) Cognitive predictors of incident Alzheimer's disease: a prospective longitudinal study. *Neuropsychol* 11(3), 413-420.
- [8] Bäckmann L, Small BJ, Fratiglioni L (2001) Stability of the preclinical episodic memory deficit in Alzheimer's disease. *Brain* 124, 96-102.

- [9] Chen P, Ratcliff G, Belle SH, Cauley JA, DeKosky ST, Ganguli M (2000) Cognitive tests that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain nondemented. *Neurology*, 55(12), 1847-1853.
- [10] Chen P, Ratcliff G, Belle SH, Cauley JA, DeKosky ST, Ganguli M (2001) Patterns of cognitive decline in presymptomatic Alzheimer disease: a prospective community study. *Arch Gen Psychiatry* 58(9), 853-858.
- [11] Fabrigoule C, Rouch I, Taberly A, Letenneur L, Commenges D, Mazaux JM, Orgogozo JM, Dartigues JF (1998) Cognitive process in preclinical phase of dementia. *Brain* 121(1), 135-141.
- [12] Jacobs DM, Sano M, Dooneief G, Marder K, Bell KL, Stern Y (1995) Neuropsychological detection and characterization of preclinical Alzheimer's disease. *Neurology* 45(5), 957-962.
- [13] Amieva H, Jacqmin-Gadda H, Orgogozo J-M, Le Carret N, Helmer C, Letenneur L, Barberger-Gateau P, Fabrigoule C, Dartigues JF (2005) The 9 year cognitive decline before dementia of the Alzheimer type: a prospective population-based study. *Brain* 128(5), 1093-1101.
- [14] Amieva H, Le Goff M, Millet X, Pérès K, Barberger-Gateau P, Jacqmin-Gadda H, Dartigues JF (2008) Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol* 64(5), 492-498.