

Neurologische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. B. Conrad)

Das metabolische Muster der Demenz bei idiopathischem Parkinson-Syndrom:
Untersuchungen mit der [¹⁸F] – Fluor-Deoxyglukose-
Positronenemissionstomographie

Kathrin Laaser

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der
Medizin genehmigte Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. A. O. Ceballos-Baumann
2. Univ.-Prof. Dr. Dr. R. Senekowitsch-Schmidtke

Die Dissertation wurde am 24.02.2006 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 27.09.2006 angenommen.

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	1
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	4
1 EINLEITUNG	6
1.1 Das idiopathische Parkinson Syndrom (IPS)	6
1.1.1. Epidemiologie des IPS	6
1.1.2. Ätiologie des IPS	7
1.1.3. Einteilung der Parkinson-Syndrome nach ihrer Ätiologie	8
1.1.4. Neuropathologie des IPS	9
1.1.5. Pathophysiologie des IPS	9
1.1.6. Diagnostik des IPS	11
1.1.7. Therapien des IPS	12
1.1.8. Verlauf und Prognose des IPS	13
1.2 Demenz	14
1.2.1. Definition der Demenz (nach ICD-10)	14
1.2.2. Epidemiologie der Demenz	14
1.2.3. Ursachen und Risikofaktoren der Demenz	15
1.2.4. Diagnosekriterien der Demenz	16
1.3 Idiopathisches Parkinson Syndrom und Demenz	18
1.3.1. Definition der IPSP	18
1.3.2. Epidemiologie der IPSP	18
1.3.3. Risikofaktoren der IPSP	18
1.3.4. Neuropathologie der IPSP	19
1.3.5. Differentialdiagnosen der IPSP	20
1.3.6. Neuropsychiatrie der IPSP	20
1.3.7. Therapie der Demenz bei IPS	21
1.3.8. Verlauf und Prognose der IPSP	21
1.4.1. Prinzip der Positronenemissionsthomographie	22
1.4.2. Physikalische Grundlagen	22
1.4.3. Cerebraler Glukosemetabolismus	24
1.4.4. Erfassung des regionalen cerebralen Glukosemetabolismus mittels [¹⁸ F] FDG Positronen-Emissions-Tomographie	25

1.5. Fragestellung dieser Arbeit	27
2 PATIENTEN UND METHODE	28
2.1 Kollektiv der dementen Parkinson-Patienten (IPSD) und Kontrollen	28
2.1.1. Angaben zu den Versuchsteilnehmern:	29
2.2. Verwendete klinisch neuropsychiatrische Testverfahren.....	31
2.3 Beschreibung der verwendeten Testverfahren	32
2.3.1 Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr (Hoehn und Yahr 1967)	32
2.3.2. Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) (Fahn et al., 1987)	32
2.3.3. Neuropsychiatric Inventory (NPI) (Cummings et al., 1994).....	33
2.3.4. Clinical Dementia Rating (CDR) (Hughes et al., 1982).....	33
2.3.5. CERAD – Testbatterie (Thalman,Monsch, 1997).....	34
2.3.6. Bayer Activities of Daily Living-International Scale (B-ADL) (Hindmarch,Lehfeld, de Jongh, Erzigkeit;1998).....	34
2.3.7. Frontal Lobe Assessment Battery (FAB) (Dubois B et al., 2000)	35
2.3.8. Uhren-Test (modifiziert nach Shulmann, 1993).....	35
2.4. Statistische Verfahren zur Bewertung der demographischen Daten und der neuropsychiatrischen Tests.....	35
2.5. PET-Methodik	35
2.5.1. Positronenemissionstomographie	35
2.5.2. Bildrekonstruktion.....	36
2.6. Datenauswertung	36
2.6.1. Normalisierung der Bilddaten	36
2.6.2. Auswertung mittels SPM.....	38
3. ERGEBNISSE	40
3.1. Darstellung demographischer Daten der IPSD-Patienten und Kontrollprobanden.....	40
3.2. Testbatterien	41
3.2.1. UPDRS-Teile und Hoehn & Yahr Stadium	41
3.2.2. CERAD-Testbatterie	41
3.2.3. Verschiedene neuropsychiatrische Verfahren	42
3.2.4. Ergebnisse der NPI-Testbatterie.....	43

3.3. [¹⁸ F]-FDG-PET-Daten.....	45
3.3.1. Hypometabolismus bei IPSP-Patienten im Vergleich zu KO- Probanden (IPSP < KO):	45
4. DISKUSSION:	49
4.1. Anwendungsbereich der PET-Untersuchung	49
4.2. Entstehungsmechanismen eines verminderten Glukosestoffwechsels im Gehirn.....	49
4.3. Kortikaler Pathomechanismus.....	50
4.4. Subkortikaler Pathomechanismus	50
4.5. Verminderte Aktivität aufgrund von Parkinsonmedikamenten.....	52
4.6. Ursachen der kognitiven Beeinträchtigungen	52
4.7. Ergebnisse und Vergleiche der PET-Daten.....	54
4.8. Ursachen des okzipitalen Hypometabolismus.....	55
4.9. Neuropsychiatrie	56
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	63
6. LITERATURVERZEICHNIS	64
ANHANG	80
Tabellenverzeichnis.....	80
Abbildungsverzeichnis	81
DANKSAGUNG	82

Abkürzungsverzeichnis

AD	Alzheimer Erkrankung
AIDS	Acquired immune(o) deficiency syndrome
ATL	Aktivitäten des täglichen Lebens
BA	Brodmann Area
B-ADL	Bayer Activities of Daily Living-International Scale
bilat.	bilateral
BPSD	Behavariial Psychological Symptoms in Dementia
Bzgl	bezüglich
CCT	kraniale Computertomographie
CDR	Clinical Dementia Rating
CERAD	Neuropsychological battery of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer`s Disease
CJD	Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
DLB	Lewy-Körperchen Erkrankung
DSM	Diagnostisches und Statistisches Manual psychischer Störungen
FDG	Fluor-Deoxyglukose
FAB	Frontal Lobe Assessment Battery
FDR	False Discovery Rate
FWER	Familywise error rate
FWHM	full width at half maximum
GP	Globus pallidus
Gpe	Globus pallidus externus
Gpi	Globus pallidus interus
H&Y	Hoehn und Yahr
ICD	Abkürzung für International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems
IPS	Idiopathisches Parkinson Syndrom
IPSD	Idiopathischem Parkinson Syndrom mit Demenz
KO	Kontrollprobanden

M	Morbus
MADRS	Montgomery Asberg Depression Rating Scale
MAO-B	Monoaminoxidase-B
MELAS	mitochondriale Enzephalopathie, Laktatazidose und Stroke-like Episodes
MMSE	Mini Mental Status Exam
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
MW	Mittelwert
M-W-U Test	Mann-Whitney-U Test
NAD	Neuroaxonale Dystrophie
NBIA	Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation
NE	nicht erhältlich
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NPI	Neuropsychiatric Inventory
Nucl.	Nukleus
PET	Positronenemissionstomographie
rCBF	regionaler cerebraler Blutfluss
SAE	subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie
SD	Standardabweichung
SNR	Signal to noise ratio
SPECT	Single-Photon-Emissionstomographie
SPM	statistisches-parametrisches Mapping
STN	Substantia nigra
Tab	Tabelle
UPDRS	Unified Parkinson`s Disease Rating Scale
USA	United States of America
Vent.	ventralis

1 Einleitung

Das idiopathische Parkinson Syndrom ist heute, 180 Jahre nach seiner Erstbeschreibung durch den Londoner Arzt James Parkinson (1755-1824) in dessen „Essay on the shaking palsy“, eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen.

Parkinson-Syndrome können nach ätiologischen Kriterien klassifiziert werden (siehe Tabelle 2).

Die Kardinalsymptome des Parkinsonismus sind Brady- bzw. Akinese, Rigor und Tremor. Häufig kommt es zusätzlich zu einer Einschränkung der posturalen Reflexe (= Störung der reflektorischen Ausgleichbewegungen bei passiver Auslenkung aus dem Gleichgewicht), zu einer Bradyphrenie oder depressiven Symptomen. Ein Ruhetremor kommt beim idiopathischen Parkinson-Syndrom zu 70% vor (Standaert und Stern 1993, Marsden 1994b). Zusätzlich zu den rein motorischen Symptomen zeigen sich häufig auch vegetative Erscheinungen (orthostatische Dysregulation, Impotenz, Blasenfunktionsstörungen) oder neuropsychiatrische Auffälligkeiten (z.B. depressive oder demenzielle Syndrome). Interessanterweise betonte James Parkinson in seinem Essay, dass die psychische Gesundheit und Leistungsfähigkeit bei IPS-Patienten nicht beeinträchtigt sei: „...the senses and intellects being uninjured“. Allerdings muss James Parkinson zugute gehalten werden, dass er nur bei einem von insgesamt sechs untersuchten Patienten die Möglichkeit hatte, diesen über längere Zeit beobachten zu können. Heute gilt es als gesichert, dass neuropsychiatrische Störungen integraler Bestandteil gestörter Stammganglienfunktionen beim idiopathischen Parkinson Syndrom sind (wie z.B. depressive, demenzielle Syndrome). Demenzielle Erkrankungen treten bei IPS-Patienten häufiger als in der Normalbevölkerung auf (Häufigkeitsangaben siehe unter 1.3.2.) und sind mit bestimmten Risikofaktoren verbunden, die im weiteren noch näher erläutert werden.

1.1 Das idiopathische Parkinson Syndrom (IPS)

1.1.1. Epidemiologie des IPS

Die jährliche Inzidenz des IPS beträgt ungefähr 20/100000. Die Prävalenzrate in der Gesamtbevölkerung liegt etwa zwischen 100 und 200/100000, steigt aber jenseits des 60. Lebensjahres rasant an. Nur 10% der Patienten erkranken vor dem

40. Lebensjahr (meist familiäre Form des IPS). Am häufigsten tritt die Erkrankung sporadisch (d.h. nichtfamiliär) zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr auf. Allerdings muss das IPS vom unspezifischen Parkinsonismus unterschieden werden, der ca. zehnmal häufiger auftritt (Ceballos-Baumann AO, 1999; Deutschl, Krack, 1999).

1.1.2. Ätiologie des IPS

Die Ätiologie des IPS ist auch heute noch weitgehend ungeklärt. In den meisten Fällen tritt das IPS sporadisch auf, d.h. ohne positive Familienanamnese (nur in 1-2 % familiäre Inzidenz). Interessanterweise ließ sich feststellen, dass sich bei Patienten, die vor dem 40. Lebensjahr erkranken, in 20% der Fälle eine positive Familienanamnese findet. Eine kurze Zusammenfassung der ätiologisch relevanten Faktoren findet sich in Tabelle 1.

Ursache	Faktoren
Genetische Faktoren	PARK 1 – PARK 10 Dystonie Parkinson-Syndrom (XDP)
Umweltfaktoren	Pestizide; MPTP (Lai, Marion et al., 2001)
Nicht beeinflussbare Faktoren	Alter, Geschlecht
Neurotoxine	Freie Radikale werden vermehrt gebildet und vermindert abgebaut (Fahn S, Cohen G.,1997) Vermehrte Einlagerung von Eisen 3+ und zuwenig Glutation (Gerlach, Double et al., 1997) Hemmung neuroprotektiver Enzyme (Katalase, Superoxiddismutase) (Bergmann, Hasings, 1999) Verminderung von Komplex I der mitochondrialen Atmungskette
Eßgewohnheiten	

Tabelle 1: Faktoren des Parkinson-Syndroms modifiziert nach Pott, 2001

1.1.3. Einteilung der Parkinson-Syndrome nach ihrer Ätiologie

Idiopatisches (primäres) Parkinson-Syndrom- 70-80% (M. Parkinson, Parkinson-Krankheit)	
Sekundäre (symptomatische, nicht-idiopathische) Parkinson-Syndrome	<p>Infektiös und postinfektiös (AIDS, Jakob-Creutzfeld-Krankheit)</p> <p>metabolisch</p> <p>Hydrocephalus</p> <p>Vaskulär (subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie)</p> <p>Hypoxie</p> <p>Intoxikation 1-2% (CO, Mn, Blei, Cyanide, MPTP)</p> <p>Medikamentös (z.B. Neuroleptika, Reserpin)</p> <p>Hirntraumen (z.B. Boxer-Enzephalopathie)</p> <p>Normaldruckhydrocephalus</p> <p>Tumoren (meist frontal, mittelliniennah)</p>
Parkinson-Syndrome bei Multisystemdegenerationen	<p>Multisystematrophie (MSA)</p> <p>Striato-nigraler Typ</p> <p>Olivo-zerebellärer Typ</p> <p>Kortiko-basale Degeneration (CBD)</p> <p>Demenz-Syndrome: M. Alzheimer, M. Pick, diffuse Lewy-Körperchen Demenz</p> <p>Progressive supranukleäre Blickparese</p> <p>Steele-Richardson</p>
Parkinson-Syndrome bei heredodegenerative Erkrankungen	<p>Chorea Huntington, Westphal-Variante</p> <p>Mitochondriale Enzephalopathie</p> <p>NBIA/ NAD</p> <p>M. Wilson</p> <p>Neuroakanthozytose</p> <p>Zeroidlipofuszinose</p>

Tabelle 2: Ätiologische Klassifikation der Parkinsonsyndrome (modifiziert nach Deutschl, Krack, 1999)

1.1.4. Neuropathologie des IPS

Das IPS ist durch den Verlust melaninhaltiger Dopaminneurone in der Zona compacta der Substantia nigra charakterisiert; die zum Putamen ziehenden ventrolateralen Anteile sind dabei am stärksten betroffen.

Zusätzlich zu der Substantia nigra sind noch andere pigmentierte Hirnareale wie z.B. der Locus coeruleus (LC), der Nucl. raphe dorsalis oder der dorsale Vagus Kern betroffen. Darüber hinaus finden sich Schäden in der Hirnrinde und im ventralen Tegmentum des Mittelhirns. Verluste des Nucl. basalis Meynert werden bei dementen IPS-Patienten besonders deutlich, da sich hier teilweise ein 70%iger Verlust cholinergischer Neurone findet.

Der Zellverlust in der Substantia nigra führt über eine Degeneration nigrostriataler Bahnen zu einem Dopaminmangel im Striatum, der sich besonders deutlich im Putamen auswirkt. Lange kann der Neuronenmangel durch eine Hochregulation postsynaptischer Dopaminrezeptoren sowie eine kompensatorisch erhöhte Neurotransmittersynthese ausgeglichen werden. Erst ab einem Zellverlust von 60% sowie einer 80%igen Dopaminverminderung treten klinische Zeichen auf. Ein zusätzliches pathologisches Hauptmerkmal der IPS-Diagnose stellen Lewy-Körperchen, eosinophile Einschlusskörperchen, die u.a. α -Synuclein und Ubiquitin enthalten, dar. Diese treten beim IPS bevorzugt im Bereich des Hirnstammes wie der Substantia nigra auf. (Deutschl, Krack, 1999; Ceballos-Baumann, 1999)

Neuere Studien berichten zudem über eine Neurofibrillendegeneration mit vermehrter Tau-Proteinakkumulation (Lees 2003).

1.1.5. Pathophysiologie des IPS

Die Basalganglien sind an der Koordination bzw. an der Steuerung der Motorik und an der Anpassung des Verhaltens an dem emotionalen und motivationalen Kontext beteiligt. Dadurch kommt es zu Störungen im Bewegungsablauf, nicht aber zu Paresen.

Da es sich beim idiopathischen Parkinson Syndrom um eine extrapyramidal-motorische Erkrankung handelt, betrifft diese ein aus komplexen Regelkreisen bestehendes System, das unterschiedliche neuronale Strukturen miteinander

verbindet. Neben den Basalganglien wie dem Corpus Striatum (STRI), das sich aus Nucl. caudatus und Putamen zusammen setzt, dem Globus pallidus (GP), den man in Globus pallidus internus (Gpi) und externus (Gpe) unterteilt, dem Nucl. subthalamicus und die Substantia nigra letztere besteht aus einer pars reticulata und einer pars compacta, gehören auch kortikale Areale wie z.B. die prämotorische Rinde dazu. Die Abbildung 1 zeigt die wesentlichen Projektionen der Basalganglien.

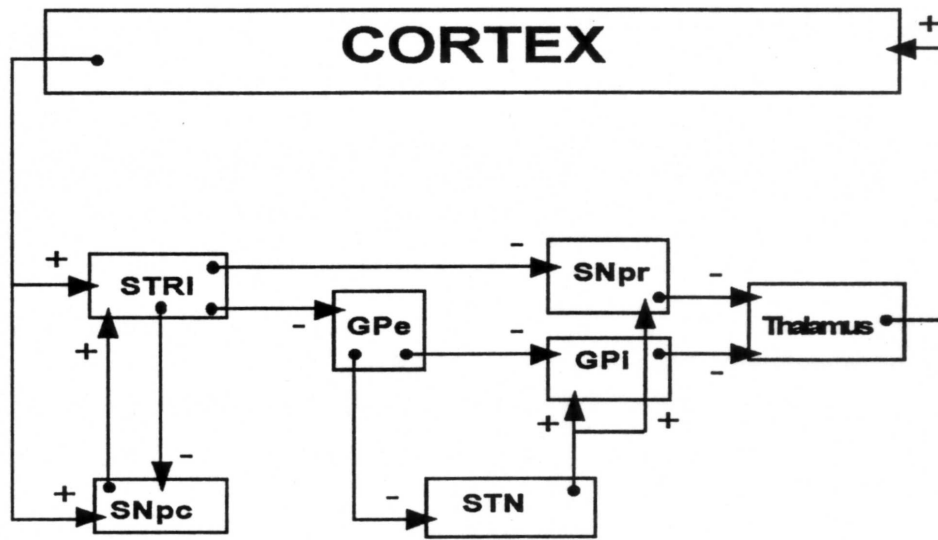


Abb. 1: Übersicht der wichtigsten Basalganglienprojektionen zur Beeinflussung des motorischen Systems, modifiziert nach Haussermann 1999

(STRI: Corpus striatum; Gpe: Globus pallidus externus; Gpi: Globus pallidus internus; SNr: Substantia nigra pars reticularis; SNc: Substantia nigra pars compacta; STN: Nucl. subthalamicus; +: exzitatorische Projektion; - inhibitorische Projektion)

Die afferenten Zuflüsse der Basalganglien kommen vorwiegend aus dem Kortex (prämotorische Areale), sowie aus der Substantia nigra pars compacta und den intralaminären Thalamuskernen (Abb.1 nicht dargestellt). Die Efferenzen ziehen nach vielfältigen Verschaltungen innerhalb der Basalganglien von der Substantia nigra pars reticularis und dem Globus pallidus internus zu dem Nucleus ventralis anterior des Thalamus. Von dort erfolgen die Projektionen zum Kortex überwiegend zu den prämotorischen Arealen. Es entsteht so eine Rückkopplungsschleife: Kortex-Basalganglien-Thalamus-Kortex. Zusätzlich zu den Projektionen gibt es direkte Efferenzen der Basalganglien zu Strukturen des Hirnstammes. Neurotransmitter der Projektion SNc-Striatum ist das Dopamin. Die

exzitatorischen Wirkung von Dopamin auf das Corpus striatum führt zu einer Disinhibition der exzitatorischen Neurone des Nucleus ventralis anterior des Thalamus. Dies ermöglicht einen ungestörten Bewegungsablauf durch Stimulation kortikaler Neurone. Es kommt aufgrund der Verminderung von Dopamin zu einem Überwiegen der inhibitorischen Projektionen, wodurch die parkinson-typischen Bewegungsbeeinträchtigungen resultieren.

1.1.6. Diagnostik des IPS

Die Diagnose des IPS wird hauptsächlich klinisch gestellt, da bislang noch keine spezifischen biochemischen, genetischen oder breit anwendbaren neuroradiologischen Marker vorhanden sind (Ceballos-Baumann, 1999). Zu der Diagnostik siehe Tabelle 3. Zusätzlich zu der klinischen Diagnostik sollten allerdings auch noch bildgebende Verfahren, pharmakologische Tests und neurophysiologische Untersuchungen angeschlossen werden, die der Differenzierung des IPS von anderen Parkinson-Syndromen dienen.

Methode	Beispiele
Klinische Untersuchung	Bradykinese, Rigor, Ruhetremor (4-6 HZ) (Leitsymptome) Neuropsychiatrische, psychiatrische Zusatzsymptome (wie Demenz, Depression oder parkinsontypische kognitive Störungen wie ein visuell räumliches Defizit, frontale Dysfunktion, Gedächtnisstörungen, Störung der Sequenzierungs- und Zeitgitteraufgaben). Vegetative Symptome (orthostatische Hypotension, Obstipation, Seborrhoe, Miktionsstörungen, Temperaturdysregulation mit Schweißausbrüchen)
Medikamenten Tests	L-Dopa-Test Apomorphintest
Bildgebende Verfahren	CCT MRT PET: FDG, Raclopid, (123J)-CFT (Carbomethoxy-Fluorphenyl-Tropan), Fluordopa SPECT: Single-Photon-Emission-Computed-Tomographie IBZM (123 Jodo-IPT, 123 Iodo-Beta-CIT)
Neurophysiologische Verfahren	Transkranielle Magnetstimulation Long-Loop-Reflexe Posturographie und Ganganalyse Dopplersonographie zur Erfassung des zerebrovaskulären Status Elektromyographie Evozierte Potentiale
Genetische Marker (bei seltenen fam. Parkinson-Syndromen relevant)	Mutationen/Deletionen im Bereich des alpha-Synuclein Genes auf Chromosom 4 (PARK I) auf Chromosom 6 (PARK II) auf Chromosom 2 (PARK III) auf Chromosom 4 (PARK IV)
Nicht-motorische Marker	Farbwahrnehmungsstörungen: Minderung der Sehkontrastsensitivität, Farbdiskrimination Geruchswahrnehmungs- und Diskriminationsstörungen Kognitive Defizite

Tabelle 3: Frühdiagnostik des IPS (modifiziert nach Haussermann 1999, Deutchl Krack, 1999)

1.1.7. Therapien des IPS

Ideal wäre es, das IPS kausal zu therapieren. Da aber, wie oben erwähnt, die Ätiopathogenese noch nicht bekannt ist, muss man sich mit der Therapie der Symptome begnügen. Eine Übersicht über mögliche Therapieoptionen gibt Tabelle 3.

Dopaminerge Therapie	L-Dopa (+ Decarboxylaseinhibitor) COMT-Hemmer MAO-B-Hemmer Dopamin-Agonisten
Nichtdopaminerge Pharmakotherapie	Anticholinerge Substanzen NMDA-Antagonisten Wachstumsfaktoren Antioxidantien und Radikalfänger A2-Adenosin-Antagonisten
Neurochirurgische Verfahren	Thalamotomie mit Koagulation zentr. Thalamuskern (Nucl. vent. lat., Nucl. ventr. intermedius) chron. Hochfrequenzstimulation, Möglichkeit des bilat. Eingriffs Posteroventrale Pallidotomie (stereotaktischer Ansatz->chirurgische Modifikation Gamma-Knife
Transplantation	fetales Mittelhirngewebe in das Putamen der IPS- Patienten autologe Nebennierenmarktransplantation
Gentherapie	Gentransfer mit z.B. Adenoviren als Vektoren
Konservative Therapie (zusätzlich)	Physiotherapie Ergotherapie Logopädie

Tabelle 4: Therapieoptionen des IPS (modifiziert nach Deutschl, Krack 1999)

1.1.8. Verlauf und Prognose des IPS

Das IPS ist durch einen langsam progredienten Verlauf gekennzeichnet. Vor der Einführung von L-Dopa starben IPS-Patienten wesentlich früher als die Normalbevölkerung; seitdem hat sich die Mortalität bei dem IPS annähernd normalisiert. Das Fortschreiten der Krankheit wird durch L-DOPA allerdings nicht beeinflusst (Ceballos-Baumann, 1999).

Neben den kognitiven Störungen, Stürzen und Kommunikationsschwierigkeiten kommt es im Spätstadium zusätzlich zu Langzeitkomplikationen der L-DOPA Therapie, z.B. Dyskinesien und On-Off-Fluktuationen.

1.2 Demenz

1.2.1. Definition der Demenz (nach ICD-10)

Organisch bedingte, meist progrediente und nicht reversible Minderung der in frühen Lebensabschnitten erworbenen intellektuellen Fähigkeiten. (Demenz von latein. demens = unvernünftig)

1.2.2. Epidemiologie der Demenz

Obwohl Feldstudien und Metaanalysen sich in Aufbau und Methodik stark unterscheiden, findet sich weltweit eine hohe Übereinstimmung im Bezug auf die Prävalenz der Demenzen.

Wie in Tab. 5 unten beschrieben, steigen die Prävalenzraten des Demenzsyndroms zwischen dem 65. und dem 90. Lebensjahr annähernd exponentiell mit einer Verdopplung nach jeweils fünf Altersjahren an; die aus einzelnen Studien errechnete Gesamtprävalenz der über 65-Jährigen liegt nach Standardisierung der Alterszusammensetzung zwischen 6 und 8,7% bei einer durchschnittlichen Rate von 7,22% (Bickel H, 2000).

Die Rate der Neuerkrankungen (Inzidenzrate) wird in verschiedenen Studien sehr unterschiedlich wiedergegeben; nach den unten in Tabelle 5 dargestellten Werten steigt sie mit dem Alter auch stetig von 0,4% unter den 65-69-Jährigen bis auf 10% bei den Hochbetagten an (Bickel H,2000).

Bei diesen Ergebnissen haben 2/3 der Patienten bereits das 80. Lebensjahr beendet, während die 65-Jährigen einen Krankenbestand von weniger als 60% ausmachen.

Altersgruppe	Prävalenzrate (%)	Inzidenzraten (%)
65-69	1,2	0,43
70-74	2,8	0,88
75-79	6,0	1,88
80-84	13,3	4,09
85-89	23,9	6,47
90+	34,6	10,11

Tabelle 5: Mittlere Prävalenzrate und Inzidenzrate von Demenzerkrankungen nach Bickel H, 2000

1.2.3. Ursachen und Risikofaktoren der Demenz

Demenzen können nach ihrem Entstehungsmechanismus in neurodegenerative (AD, DLB, IPSP), in vaskuläre (Hippokampusklerose, SAE, MELAS), in infektiöse (Herpesenzephalitis, AIDS, CJD, progressive Paralyse) oder in endokrinologische Unterformen gegliedert werden; zusätzlich bestehen eine Vielzahl anderer Faktoren (toxische Stoffe, Alkohol, Vit. B12 ect.) sowie Erkrankungen (Schädel-Hirn-Traumen, Normaldruckhydrozephalus ect.), die auch zu einer demenziellen Entwicklung führen können (Demenzen, Thieme).

Dabei stellt die AD nach epidemiologischen und klinischen Studien mit einem Anteil von 65-72% an allen Demenzerkrankungen die häufigste Demenzform dar (Bickel H, 2000), gefolgt von vaskulären Demenzen und Mischformen vom vaskulär-degenerativen Typ, deren Anteil auf 15-30% beziffert wird sowie einer Vielzahl sonstiger Ursachen, die zusammen genommen für bis zu 15% der Krankheitsfälle verantwortlich gemacht werden (Canadian Study of Health and Aging, 1994; Ott A et al., 1995; Lobo A et al., 2000).

Aufgrund ihrer höheren Lebenserwartung sind 70% der an Demenz erkrankten Patienten Frauen (Bickel H, 2000). Ihr Lebenszeitrisiko für eine Demenzerkrankung beträgt 34,5%, während das der Männer nur mit 16% beziffert wird (Ott A, 1998).

Nach einer prospektiven Kohortenstudie konnte eine signifikante Verbindung zwischen dem Auftreten einer Demenz und dem APO-E-Genotyp gezeigt werden; außerdem wurde beobachtet, dass eine höhere Bildung mit einem verminderten Risiko einer Demenzentwicklung einherging (Walter A, 2002).

1.2.4. Diagnosekriterien der Demenz

Die Diagnose einer Demenz wird anhand der Kriterien der ICD-10 und DSM-IV gestellt. Diese fordern den Nachweis von Gedächtnisstörungen plus kognitiver Defizite. Zusätzlich können mittels Laboruntersuchungen und apparativer Untersuchungen demenzielle Syndrome diagnostiziert und ausgeschlossen werden.

Kriterien	DSM-IV	ICD-10-R
Gedächtnisstörungen	A. Entwicklung multipler kognitiver Defizite, die sich zeigen in einer Gedächtnisbeeinträchtigung und mindestens einer der 4 folgenden Störungen: Aphasie Apraxie Agnosie Störung der Exekutivfunktionen (planen, organisieren, Einhalten einer Reihenfolge, abstrahieren).	G1.1: Die Abnahme der Gedächtnisleistung ist am deutlichsten beim Lernen neuer Information und in besonders schweren Fällen auch bei der Erinnerung früher erlernter Informationen. Die Beeinträchtigung betrifft verbales und nonverbales Material
Andere kognitive Defizite:	B. Jedes der objektivierbaren Defizite aus den Kriterien A1 und A2 verursacht eine signifikante Beeinträchtigung in sozialen oder beruflichen Funktionsbereichen und stellt eine deutliche Verschlechterung gegenüber einem früheren Leistungsniveau dar.	G1.2: Abnahme anderer kognitiver Fähigkeiten, die durch eine Verminderung der Urteilsfähigkeit und des Denkvermögens, wie z.B. der Fähigkeit zu planen und zu organisieren und der Informationsverarbeitung charakterisiert ist
Bewusstsein:	C. Die Defizite treten nicht ausschließlich im Verlauf eines Delirs auf	G.2: für den eindeutigen Nachweis von G1 muss die Wahrnehmung der Umgebung ausreichend lange erhalten geblieben sein (d.h. Fehlen einer Bewusstseinsstörung), bei gleichzeitigem Bestehen deliranter Episoden sollte die Diagnose einer Demenz aufgeschoben werden
Verhalten		G.3: die Verminderung der Affektkontrolle, des Antriebs oder des Sozialverhaltens manifestiert sich in mindestens einem der folgenden Merkmale: Reizbarkeit Emotionale Labilität Apathie Vergröberung des Sozialverhaltens
Zeit		G.4: Für eine sichere klinische Diagnose sollte G.1. mindestens 6 Monate vorhanden sein, ansonsten kann die Diagnose nur vorläufig gestellt werden

Tabelle 6: Kriterien für die Diagnose eines Demenzsyndroms nach DSM-IV und ICD10-R (modifiziert nach Beyreuter K et al,1999, S. 58)

1.3 Idiopathisches Parkinson Syndrom und Demenz

1.3.1. Definition der IPSD

Von einem Demenzsyndrom beim idiopathischen Parkinson-Syndrom spricht man, wenn das demenzielle Syndrom dem Parkinson-Syndrom um Jahre folgt und keine Hinweise auf das Vorliegen eines atypischen Parkinson-Syndroms bestehen.

1.3.2. Epidemiologie der IPSD

Bei Patienten mit einem IPS entwickelt sich mit einem Prozentsatz von 15-30% eine demenzielle Veränderung (Biggins et al., 1992; Hughes et al., 2000; Aarsland et al., 2001). Das Risiko der 65-jährigen (und älteren) IPS-Patienten, eine Demenz zu entwickeln, wird sogar mit 65% angegeben (Mayeux et al., 1990).

Verglichen mit der Normalbevölkerung ist das Risiko bei IPS-Patienten, an einer Demenz zu erkranken, damit sechsfach erhöht (Aarsland D et al., 2001). Da die Weltbevölkerung und besonders der Anteil der älteren Menschen weiter zunimmt (Winker M, 2002), wird auch die Anzahl der IPS-Patienten in Zukunft ansteigen.

1.3.3. Risikofaktoren der IPSD

Eine Demenz kommt, wie bereits oben beschrieben wurde, bei IPS-Patienten nicht selten vor und entwickelt sich gewöhnlich 10 Jahre nach Beginn der Erkrankung (Aarsland et al., 2003). Univariate Analysen ergaben, dass ein hohes Alter der Patienten, deutliche motorische Einschränkungen, die Dauer der Erkrankung, ein größerer Behinderungsgrad sowie ein männliches Geschlecht Risikofaktoren der Demenz bei IPS-Patienten darstellen (Hughes et al, 2000). Multivariate Analysen bestätigten, dass deutliche motorische Einschränkungen signifikante Vorhersagen über die Entwicklung einer Demenz möglich machen können, wohingegen dies nicht für die Dauer des IPS und das Erkrankungsalter zutreffen würde (Hughes et al, 2000). Bei einer 8 Jahre langen Longitudinalstudie in Norwegen zeigte sich, dass über 75 % der IPS-Patienten eine Demenz entwickelten; ein akinetisch-dominanter Typus sowie frühe Halluzinationen stellten hierbei die Risikofaktoren dar (Aarsland et. al. 2003).

Neben den schon erwähnten Risikofaktoren wie deutlich motorische Einschränkungen und ein hohes Alter zu Erkrankungsbeginn, stellen auch ein

niedrigeres Bildungsniveau, familiäre Belastungen, Halluzinationen und durch L-Dopa induzierte Psychosen Risikofaktoren dar (Aarsland et al., 1996; Aarsland et al., 2004; Factor SA et al., 2003). Besonders Halluzinationen, die früh mit Psychopharmaka behandelt werden müssen, sind mit der Entwicklung eines kognitiven Zerfalls und einer Demenz assoziiert (Goetz et al., 1998).

1.3.4. Neuropathologie der IPSD

Bisher gibt es noch keine einheitliche Neuropathologie der IPSD. Die neurodegenerativen Veränderungen sind neben den allgemeinen Veränderungen bei einem IPS vielfältig und lassen sich u.a. in vorwiegend kortikale, subkortikale und gemeinsam auftretende kortikale und subkortikale Prozesse gliedern (Ceballos-Baumann, 2005).

In den Gehirnen der IPS-Patienten finden sich Lewy-Körper (meist im Hirnstamm, seltener im Kortex), Alzheimer-typische Neurofibrillenveränderungen (neurofibrillary tangles), amyloidhaltige (neuritische) Plaques, vaskuläre Veränderungen sowie ein allgemeiner kortikaler Zellverlust (Fuß et al., 2002; Richard ICH et al., 2002; Jellinger, 2000; Hakim A et al., 1979; Boller F, 1980; Apaydin H et al, 2002). Ob die Alzheimer-ähnlichen Veränderungen oder Lewy-Körper einen bevorzugten Einfluss auf die Pathogenese der IPSD haben, ist bislang ungeklärt.

Interessanterweise fand man bei neuropathologischen Untersuchungen an IPS-Patienten heraus, dass sich Lewy-Körper nicht zuerst, wie man vermuten würde, in der Substantia nigra darstellen lassen, sondern im Bereich des dorsalen Glossopharyngeus-Vagus-Komplexes, des olfaktorischen Systems, der Coeruleusregion, der kaudalen Raphe und des Nucl. gigantocellularis (Braak et al., 2001). Lewy-Körper und Nervenzellverluste findet man im dorsalen Vagus Kern, im cholinergen Nucl. basalis Meynert, im noradrenergen Locus coeruleus und in den serotonergen dorsalen Raphekernen sowie in autonomen Ganglien. Der Zelluntergang ist beim IPS sowie bei der Alzheimer Demenz im Nucl. basalis Meynert und im Locus coeruleus stärker ausgeprägt als in der dopaminergen Substantia nigra pars compacta (Ceballos Baumann , 2005).

Momentan gibt es zwei Haupttheorien für die Entstehung einer IPSD:

1. Lewy-Körperchen im Hirnstamm und kortikale Lewy-Körperchen
2. Lewy-Körperchen im Hirnstamm und kortikale Alzheimer-Veränderungen

1.3.5. Differentialdiagnosen der IPSP

Bei den häufig vorkommenden Demenzformen, vor allem bei der DLB, später auch bei der Alzheimer-, der vaskulären Demenz sowie bei den frontotemporalen Demenzen lassen sich oft das Parkinson Syndrom oder zumindest Parkinson-Kardinalsymptome nachweisen (Ceballos-Baumann AO, 2005). Die wichtigsten Differentialdiagnosen der Demenz beim idiopathischen Parkinson-Syndrom werden in folgender Tab. 7 dargestellt.

Lokalisation	Krankheit
vorwiegend kortikale Degenerationen	Alzheimer Krankheit Klassische frontotemporale Demenz
Kombinierte kortikale und subkortikale Degenerationen	DLB Kortikobasale Degeneration Idiopathisches Parkinson-Syndrom mit Demenz
Vorwiegend subkortikale Degenerationen	Progressive supranukleäre Blickparese M. Huntington: Westphal Variante Frontotemporale Demenz mit Parkinsonismus und Koppelung an Chromosom 17 Metachromatische Leukodystrophie NBIA
Keiner bestimmten Lokalisation zuzuordnende Erkrankungen	Vaskuläre Demenz Normaldruckhydrozephalus (NPH) Multisystematrophie (MSA)

Tabelle 7: Differentialdiagnosen der Demenz beim idiopathischen Parkinson-Syndrom (modifiziert nach Ceballos-Baumann AO, 2005; Fuß, Becker, 2002)

1.3.6. Neuropsychiatrie der IPSP

Die Mehrzahl der IPS-Patienten leidet unter kognitiven Beeinträchtigungen wie z.B. einer Verlangsamung des Denkvermögens, aber es entwickeln nur einige von ihnen eine Demenz (Mayeux R et al., 1992). Die Demenz ist dabei geprägt von

einer stark reduzierten Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und einer Störung der exekutiven Funktionen bei relativ leichtgradigen Gedächtnisstörungen (Ceballos-Baumann AO, 2005). Zusätzlich sind fluktuierende kognitive Defizite, Bewusstseinsstörungen, Aufmerksamkeitsdefizite und visuelle Halluzinationen charakteristisch (Richard IH et al., 2002; Ballard CG et al., 2002).

1.3.7. Therapie der Demenz bei IPS

Die Therapie kognitiver Defizite beim IPS gestaltet sich schwierig, da diese Patienten zum einen besonders schnell mit Verwirrtheit und exogenen Psychosen auf Parkinsonmedikamente reagieren und andererseits die moderne Pharmakotherapie der Demenz überwiegend auf sogenannte Cholinesteraseinhibitoren der II. Generation zurückgreift. Diese Medikamente verbessern das cholinerge Defizit. Allerdings könnte diese Therapie, die die Menge des für Gedächtnisvorgänge wichtigen Neurotransmitters Acetylcholin erhöht, theoretisch zu einer Verschlechterung der Beweglichkeit der IPS-Patienten führen. Entgegen dieser Annahme konnte mittels neuerer Untersuchungen gezeigt werden, dass gerade Patienten mit Parkinson-Syndrom von einer Therapie mit Cholinesteraseinhibitoren profitieren, ohne dass es zu einer Verschlechterung der Motorik kommt (Haussermann et al., 2001; Mc Keith et al., 2000).

Bevorzugte Therapie der IPSPD:

Motorische Symptome: L-DOPA

BPSD: atypische Neuroleptika; Cholinesterasehemmer

1.3.8. Verlauf und Prognose der IPSPD

Bei IPSPD-Patienten ist aufgrund ihrer kognitiven und motorischen Beeinträchtigungen das Risiko von häuslicher Pflege abhängig zu werden, deutlich erhöht, wobei vor allem die Demenz und Halluzinationen Risikofaktoren hierfür darstellen (Aarsland et al., 2000; Goetz et al., 1993).

Die Mortalität bei IPSPD-Patienten ist im Verhältnis zur Normalbevölkerung deutlich erhöht, maßgebend für die Erhöhung sind u.a. die Demenz, Depression und Halluzination (Hughes et al., 2004; Levy G et al., 2002; Goetz CG et al., 1995)

1.4. Positronenemissionstomographie

1.4.1. Prinzip der Positronenemissionstomographie

Die PET ist ein nichtinvasives Verfahren, das die regionale Verteilung von Positronen-emittierenden Radionukliden im Körper und damit Veränderungen von Metabolismus, regionalem Hirn-Blutfluss und anderen biochemischen Parametern *in vivo* messen kann. Dabei wird die Detektion von Isotopen durch bildrekonstruierende Methoden ermöglicht; ursprünglich waren diese für die Bildrekonstruktion bei der computerisierten Röntgenstrahltomographie (CT) entwickelt worden (Hounsfield, 1980). Bei der PET-Untersuchung werden Tracer z.B. Radiopharmaka gespritzt, die Isotope als radioaktive Markierung tragen und wiederum unter Aussendung von Positronen zerfallen. Während dieses Prozesses werden die Patienten oder Probanden in einer PET-Kamera untersucht. Aus den gewonnenen Rohdaten - den sogenannten Sinogrammen - können nach aufwendiger Datenverarbeitung axiale, sagittale oder coronare tomographische Schnittbilder der cerebralen Tracer-Aufnahme bzw. Lokalisation gewonnen werden. Die Auflösung des Scanners und die adäquate Aufbereitung der Rohdaten bestimmen die Genauigkeit der endgültigen Bilder. Natürliche Stoffwechselsubstrate wurden mit Hilfe dieser Positronenstrahler markiert, wodurch Radiopharmaka erzeugt werden, deren biochemisches Verhalten sich kaum oder überhaupt nicht vom Verhalten unmarkierter Substrate unterscheidet. Aus diesem Grund kann man mit solchen Radiopharmaka „die Stoffwechselwege“ prinzipiell aller natürlichen Substrate *in vivo* darstellen.

1.4.2. Physikalische Grundlagen

Wie oben bereits erwähnt kann man mit dieser Methode intrakorporale Aktivitätsverteilungen von Radiopharmaka *in vivo* räumlich darstellen. Hierbei wird ausgenutzt, dass bestimmte Nuklide, wie z.B. Fluor-18, Sauerstoff-15, Stickstoff-13 und Kohlenstoff-11 Positronen abstrahlen.

Für die Produktion der genannten Radionuklide werden Teilchenbeschleuniger eingesetzt, wie ein Zyklotron mit einer Beschleunigungsenergie von ca. 11 MeV (Wienhard et al., 1989, Springer Verlag).

Die im Zyklotron erzeugten Radioisotope haben neutronenarme und instabile Atomkerne. Beim sogenannten radioaktiven β -Zerfall (Umwandlung eines Protons in ein Neutron unter Emission eines Positrons und eines Neutrinos) gehen sie in einen stabileren Energiezustand über. Die durch den Positronenzerfall frei werdende Energie verteilt sich auf das Neutrino und das Positron. Während das Neutron als neutrales Teilchen seine Energie lediglich dafür verwendet, ungezielt davonzufiegen, verbinden sich die ausgesendeten Positronen mit einem Elektron der Umgebung und werden sehr schnell abgebremst (in etwa 10^{-10}). Dabei werden zwei diametral zueinander stehende Photonen, deren Energie jeweils 511 keV beträgt, gemäß des Einsteinschen Energie-Massen-Äquivalenzgesetzes $E=mc^2$ ausgesendet.

In einem Positronenemissionstomographen werden die frei werdenden Photonenpaare durch das gleichzeitige Auftreffen der Photonen auf zwei gegenüberliegenden Kristalldetektoren registriert, was als Koinzidenzereignis bezeichnet wird. Dadurch, dass bei der Bilderzeugung nur diese Koinzidenzereignisse berücksichtigt werden und die Zerfallsereignisse im Gewebe daher auf die koinzidenzgeschalteten Detektoren verbindenden Linien geordnet werden kann, entfällt die Notwendigkeit einer mechanischen Kollimation durch Bleisepten, wie sie in der konventionellen Nuklearmedizin besteht.

Aus jedem koinzidenzgeschalteten Kristallpaar erhält man Einzelprojektionsdaten, mit denen zusätzlich zu dem Schwächungsverhalten des Gewebes digitalisierte Bilder der Meßgrößenverteilung in Schichten des Organs erstellt werden.

Da die Halbwertszeiten im Minutenbereich liegen, ist die Strahlenbelastung bei gleichzeitig guten energetischen und messtechnischen Eigenschaften, niedrig. Die Genauigkeit der Ortsbestimmung hängt in erster Linie von der Geometrie und der physikalischen Größe der Detektoren ab.

Die Auflösung einer PET - Kamera wird in der Halbwertsbreite (FWHM = full width at half maximum) angegeben. Unter dem Ortsauflösungsvermögen eines bildgebenden Systems wird die Fähigkeit verstanden, zwei getrennt liegende Objektpunkte als zwei erkennbar getrennt liegende Bildpunkte abzubilden. Der kleinstmögliche Objektpunkt Abstand, der eine Abbildung zweier getrennt

liegender Bildpunkte zulässt, wir als Ortsauflösungsvermögen des bildgebenden Systems bezeichnet. Aus physikalischen Gründen ist das Ortsauflösungsvermögen jedes bildgebenden Systems begrenzt. Die Abbildung von Objektpunkten oder Objektlinien erfolgt deshalb an der unteren Grenze des Auflösungsvermögens nicht als Bildpunkt oder Bildlinie im geometrischen Sinne, sondern auf flächige Bildpunkte oder –linien, deren Querschnitt dem einer Gaußschen Glockenkurve entspricht. Die räumliche Auflösung ist umso schlechter, je breiter diese Linienspreizfunktion ist. Das Ortsauflösungsvermögen eines bildgebenden Systems wird evaluiert, indem die Breite dieser Linienfunktion auf halber Höhe ihres Maximums ausgemessen wird. Diese Definition des Ortsauflösungsvermögens als full-width at half maximum (FWHM) liegt auch unseren Messungen mit der PET-Kamera zugrunde.

Zur Quantifizierung der mittels PET gemessenen Aktivität ist eine Schwächungskorrektur notwendig (vgl. 2.5.1.).

(Ceballos-Baumann, Habilitationsschrift, 1997; Leenders et al., 1997; Kuwert T, 1993)

1.4.3. Cerebraler Glukosemetabolismus

Da die Glukose unter physiologischen Bedingungen die primäre Energiequelle des Gehirns ist, stellt der Glukosemetabolismus einen wichtigen Stoffwechselprozess zur Erfassung der regionalen Hirnfunktion dar (Sokoloff et al., 1989; Clarke DD et al., 1994; Hasselbalch SG et al., 1994; Schwartz WJ et al., 1979; Redies C et al., 1989). Nach längerem Hungern stehen dem Gehirn zusätzlich auch Ketonkörper für seinen täglichen Energieverbrauch zur Verfügung (Hasselbalch SG et al., 1994; Redies C et al., 1989; Clarke DD et al., 1994). Verschiedene Arbeiten konnten zeigen, dass die Glukoseaufnahme des Gehirns hauptsächlich über einen Transportmechanismus in Gliazellen erfolgt (Magistretti et al., 1995; Magistretti et al., 1999). Dabei werden die Substrate Pyruvat und Laktat, die während des Transportes aus der Glukose über den Zitratzyklus entstehen, an die Zelle abgegeben.

Demnach reflektiert der Glukosemetabolismus, wie er in der Positronen-Emissions-Tomographie dargestellt wird, die Aufnahme von Glukose in graue Hirnsubstanz und spiegelt damit die regionale neuronale Aktivität wieder.

1.4.4. Erfassung des regionalen cerebralen Glukosemetabolismus mittels [¹⁸F] FDG Positronen-Emissions-Tomographie

Das Prinzip der PET-Quantifizierung von 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-Glukose basiert auf einem Modell, das erstmals mit synthetisierter [¹⁸F]-Deoxyglukose und eines von Sokoloff et al. (1977) für die autoradiographische Messung des regionalen cerebralen Glukoseverbrauchs der Ratte entwickelten Modells 1979 gelang (Phelps et al., 1979; Reichvich et al. 1979).

Bei der [¹⁸F] FDG handelt es sich um ein radioaktiv markiertes Glukoseanalogon, das wie normale Glukose die Blut/Hirnschranke passiert (siehe Abb. 2), in die Zellen transportiert wird und dort in der Hexokinasereaktion zu FDG-6-Phosphat phosphoryliert wird. Allerdings akkumuliert es dann in den Zellen und wird nicht weiter verstoffwechselt, wie das physiologischerweise der Fall wäre. Der radioaktive Tracer sammelt sich in seiner phosphorylierten Form im Gewebe an, da innerhalb der ersten 60 Minuten nach Injektion von FDG nur ein geringer Teil des FDG-Phosphates abgebaut wird. Durch dieses Verhalten wird die Aufnahme von Hirnbildern mit einer hohen Countzahl und damit mit einer großen Messgenauigkeit ermöglicht (Kuwert T, 1993).

Mit Hilfe des für die *in vivo* Untersuchung des Menschen modifizierten Drei-Kompartiment-Modells nach Sokoloff et al. 1977 kann aus der Aufnahme von [¹⁸F]-FDG im Gehirn relativ zuverlässig die regionale cerebrale metabolische Glukoserate (rCMRglc) bestimmt werden (Phelps et al., 1979).

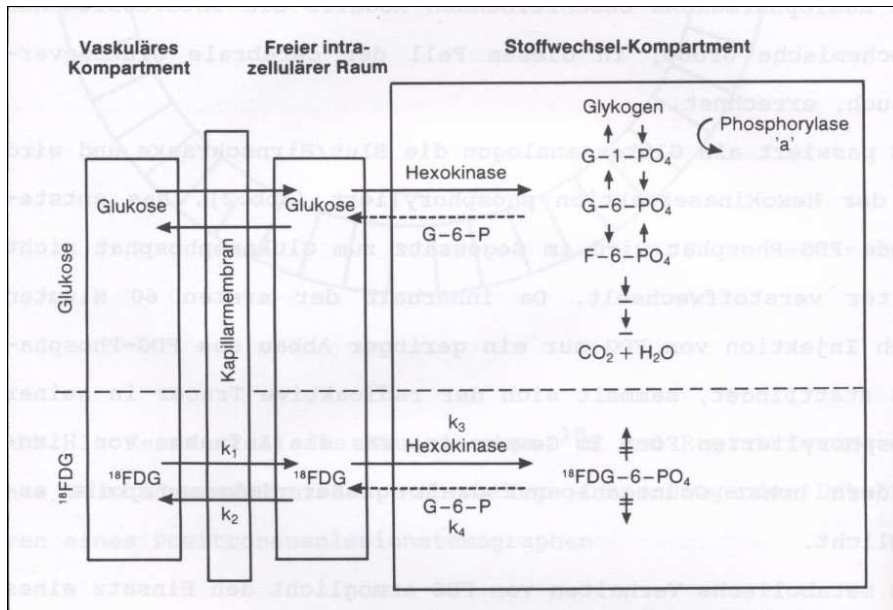


Abb.2: Drei-Kompartiment-Modell zur Berechnung des Glukose-Stoffwechsels mit der ^{18}F FDG-Methode (nach Sokoloff et al., 1977)

Wie Abb. 2 zeigt, wird in diesem Modell der Austausch der FDG zwischen Blut und Gewebe auf drei Transportparameter k_1 , k_2 und k_3 beschränkt, wobei die Durchblutung und Rückreaktion von FDG-6-P zu freiem ^{18}F FDG (k_4) vernachlässigt werden. Das Modell wird zusätzlich vereinfacht, indem der interstitielle und der zelluläre Raum als Kompartiment zusammengefasst werden (Wienhard et al., 1989). Heute wird allerdings häufig auch ein Modell nach Phelps et al. (1979) angewendet. Detaillierte Informationen zur Berechnung der Glukoserate und weitere technische Details können der Originalliteratur entnommen werden (Phelps et al., 1979; Kuwert T, 1993; Wienhard et al., 1989)

Am Ende einer jeden Messung des regionalen cerebralen Glukoseseverbrauchs werden aus den digitalisierten Tomogrammen des cerebralen Glukoseverbrauchs, die aus einer Matrix einzelner jeweils einen homogenen Glukoseverbrauchswert aufweisenden Bildelementen, den sogenannten Pixeln, bestehen, diejenigen Pixeluntermengen ausgewählt, die einzelnen interessierenden Hirnregionen entsprechen. Nach Mittelung der Einzelpixelwerte in den interessierenden Bereichen erhält man repräsentative Werte des regionalen Glukoseverbrauchs für diese Hirnregionen (Kuwert T, 1993).

1.5. Fragestellung dieser Arbeit

In post mortem Studien konnten bei IPSPD-Patienten neben Lewy-Körperchen eine Alzheimer-ähnliche Pathologie dargestellt werden (Richard ICH et al., 2002; Jellinger, 2000; Hakim A et al., 1979; Boller F, 1980; Apaydin H et al, 2002). Die damit assoziierten Stoffwechselveränderungen des Kortex wurden bisher allerdings noch nicht ausreichend charakterisiert.

Frühere Studien berichteten von einer veränderten kortikalen Perfusion sowohl frontal/temporal (Ceballos-Baumann, 2003; Boecker et al., 1999; Jagust et al., 1992) als auch temporal/parietal (Antonini et al., 2001) bei nicht dementen IPS-Patienten und bei kognitiv beeinträchtigten Patienten. Es wurden sowohl Anstiege (Eidelberg D, 1994; Antonini A, 1995) als auch Abfälle (Berding et al., 2001) der Glukoseaufnahme innerhalb der Basalganglien bei IPS-Patienten beschrieben. Bei den IPSPD-Patienten stellte eine Studie Perfusionsdefizite im Precuneus und im inferioren lateralen parietalen Kortex fest, die den Defiziten bei einer DLB-Erkrankung ähneln (Firbank MJ et al., 2003). Zusätzlich konnten eine verminderte Blutflussrate und ein verminderter Glukosestoffwechsel bei IPS- und IPSPD-Patienten parietal und okzipital dargestellt werden (Eidelberg D, 1994; Wu et al., 2000; Abe, Y et al., 2003). Einen diffusen cerebralen Hypometabolismus mit besonders deutlichen okzipitalen Defiziten wurde bei DLB-Patienten beobachtet (Minoshima S et al., 2001, Albin RL et al., 1996). Bei Alzheimer Patienten korreliert der Abfall der ¹⁸F-FDG Aufnahme im posterioren Cingulum, temporoparietal und im präfrontalen Assoziationskortex mit der Schwere der Demenz (Herholz K et al., 2002; Meltzer CC et al., 1996).

Angesichts dieser divergenten Ergebnisse aus oben genannten Studien verglichen wir mittels ¹⁸F-DDG-PET eine Gruppe von IPSPD-Patienten mit alterskorrelierten Kontrollprobanden, um ein für IPSPD-Patienten typisches Hirnstoffwechsellmuster zu erhalten. Zusätzlich führten wir mit allen Probanden (IPSPD, KO) neuropsychiatrische Tests durch, um ein neuropsychiatrisches Profil der IPS-Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden zu erhalten. Wir stellten die Hypothese auf, dass das Stoffwechsellmuster der IPSPD-Patienten zwar dem der AD-Patienten ähneln würde, dass die IPSPD-Patienten aber zusätzlich einen okzipitalen Hypometabolismus aufweisen würden.

2 Patienten und Methode

2.1 Kollektiv der dementen Parkinson-Patienten (IPSD) und Kontrollen

Für die Studie konnten 30 Personen, davon 17 IPSD-Patienten und 13 gesunde Kontrollprobanden ohne IPS oder Demenz, gewonnen werden.

Neben einer ausführlichen Anamneseerhebung, einschließlich einer Liste der einzunehmenden Medikamente, wurden die Probanden allgemein internistisch und neuropsychiatrisch untersucht. Zusätzlich wurden 18F-FDG-PET Bilder angefertigt.

Die Gruppeneinteilung des gesamten Untersuchungskollektivs erfolgte entsprechend Schulausbildung und Alter; wobei alle Patienten und Kontrollprobanden waren Rechtshänder.

Die Diagnose des IPS wurde anhand der „UK Brain Bank Criteria“ (Daniel SE et al., 1993) von zwei erfahrenen Ärzten gestellt. Wichtig war vor allem das Vorhandensein von mindestens zwei der drei Kardinalsymptome der Erkrankung (Akinese, Tremor und Rigor) sowie ein positives Ansprechen auf L-Dopa.

Der Schweregrad der Erkrankung wurde nach dem Score von Hoehn und Yahr (1967) sowie mittels der UPDRS ermittelt (vgl. 2.6.1 und 2.6.2). Die Demenz bei IPS-Patienten wurde nach den DSM-IV (Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders) Kriterien und den gängigen Kriterien der Demenz bei IPS-Patienten diagnostiziert (American Psychiatric Association, 1987; McKeith IG et al., 1996). Der Schweregrad der Demenz bei den untersuchten IPS-Patienten wurde mit dem MMSE (Folstein et al. 1975) und mit dem CDR (Morris JC, 1993) bestimmt. Zur weiteren Beurteilung des kognitiven Profils verwendeten wir die CERAD-Testbatterie.

Bei keinem der IPS-Patienten entwickelte sich eine Demenz innerhalb des ersten Jahres, nachdem die ersten motorischen Symptome aufgetreten waren; daher wurden bei keinem die Kriterien einer DLB erfüllt (McKeith, IG et al., 1996). Zum Ausschluss einer schweren Depression wurde zusätzlich der MADRS (Montgomery SA, Asberg M, 1979) durchgeführt.

Der Glukosestoffwechsel des Gehirns wurde bei jedem Probanden mittels 18F-FDG-PET dargestellt.

Das Kontrollkollektiv bestand aus nicht medikamentös behandelten Personen, ohne cerebrovaskuläre Risikofaktoren, Hirnerkrankungen, psychische Erkrankungen, im MRT erkennbare Auffälligkeiten oder beginnende Demenz. Alle Personen, mit Ausnahme von zwei Kontrollprobanden wurden neuropsychiatrisch getestet.

2.1.1. Angaben zu den Versuchsteilnehmern:

Einschlußkriterien für IPS-Patienten mit Demenz:

Männliche und weibliche Patienten in einem stabilen klinischen Zustand, Alter >50 Jahre, gute L-Dopa-Response, Schweregrad nach Hoehn und Yahr: Stadium II-IV (Hoehn et Yahr 1967, 1998).

Mini-Mental Score zwischen 18 und 26 (Folstein et al. 1975).

Fähigkeit zur Teilnahme an den neuropsychiatrischen Untersuchungen und den PET-Untersuchungen (Sehen, Hören, Motorik sowie Verständnis müssen für die Testverfahren ausreichend sein).

Existenz einer verlässlichen Pflegeperson, so dass die Compliance gewährleistet ist.

Ausschlußkriterien für IPS-Patienten mit Demenz:

Mögliche Schwangerschaft oder Stillzeit.

Fehlen einer verlässlichen Pflegeperson, bzw. keine gesicherte Compliance.

Existenz schwerer pulmonaler, kardialer, gastrointestinaler, renaler oder endokriner Erkrankungen, die nicht stabil eingestellt sind.

Patienten, die bereits mit einem Cholinesteraseinhibitor behandelt werden bzw. behandelt wurden und diesen nicht vertragen haben.

Bekannte Überempfindlichkeit gegen cholinerge Medikamente.

Bekannter Alkohol- oder Drogenabusus.

Komedikation mit anderen Cholinergika oder Anticholinergika, Antidepressiva oder Neuroleptika.

Patienten mit Multi-System Atrophie, Progressiver supranukleärer Paralyse (PSP), Kortiko-basaler Degeneration (CBD) oder anderweitigen speziellen

Demenzformen, wie sie beispielsweise bei Vitaminmangelkrankungen oder medikamentös bedingt (z. B. Benzodiazepine) vorkommen.

Manifeste Depression.

2.2. Verwendete klinisch neuropsychiatrische Testverfahren

Untersuchter Teilaspekt:	Beurteilung anhand:
Einteilung des Schweregrades des idiopathischen Parkinson Syndroms	Skala nach Hoehn und Yahr (Hoehn und Yahr 1967) Unified Parkinson`s Disease Rating Scale (UPDRS), Teile I-III (Fahn et al. 1987)
Erfassung kognitiver Defizite	CERAD-Testbatterie (=Neuropsychological battery of Consortium to Establish a Registry for Alzheimer Disease) (Monsch et al., 1997) Teil des CERAD ist der Mini-Mental-Score nach Folstein (Folstein et al. 1975)
Aktivitäten des täglichen Lebens	Bayer-ADL-Skala (Lehfeld et al., 1998)
Globale Beurteilung	CDR (Morris et al., 1993)
Test der Exekutivfunktionen	FAB-Test (Dubois B et al., 2000)
Erfassung visuell-räumlicher bzw. visokonstruktiver Defizite	Uhrentest (Shulmann et al., 1986)
Zum Ausschluß einer schweren Depression	MADRS (Montgomery SA, Asberg M., 1979)
Nicht-kognitive Demenzsymptome	NPI (Cummings et al., 1994)

Tabelle 8: Verwendete Testverfahren dieser Arbeit

2.3 Beschreibung der verwendeten Testverfahren

2.3.1 Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr (Hoehn und Yahr 1967)

Die Hoehn-Yahr-Skala dient der groben Stadieneinteilung des IPS. Es werden fünf Stadien unterschieden.

Stadium	Ausmaß der Beeinträchtigung
I	Einseitige Symptomatik, ohne oder mit nur geringer Beeinträchtigung der Patienten
II	Beidseitige Symptomatik ohne Haltungsinstabilität
III	Geringe bis mäßige Behinderung mit leichter Haltungsinstabilität
IV	Vollbild des IPS mit starker Behinderung; die Patienten können aber noch ohne Hilfe gehen und stehen
V	Patienten sind an Rollstuhl oder Bett gebunden und auf die Hilfe Dritter angewiesen

Tabelle 9: Stadieneinteilung des Parkinson-Syndroms (nach Hoehn und Yahr 1967)

2.3.2. Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) (Fahn et al., 1987)

Die UPDRS (s. Tab. 8) besteht aus insgesamt vier Abschnitten, wobei eine 5-Punkte Skala mit Bewertungen zwischen 0 und vier Abschnitten zur Einschätzung des Schweregrades in den einzelnen Unterpunkten benutzt wird.

Der Ergebnisbereich liegt zwischen 0 und 154 Punkten; die maximale klinische Beeinträchtigung wird dabei einem Wert von 154 Punkten zugeordnet. In dieser Arbeit wurde die UPDRS-Gesamtzahl aus den Teilen I-III errechnet.

Abschnitt	Untersuchter Teilbereich
I	Psychische Auswirkungen der Parkinsonschen Erkrankung oder der angewandten Medikation.
II	Aktivitäten des täglichen Lebens (ATL) unter Berücksichtigung von on- und off-Phasen (d.h. Phasen optimaler Beweglichkeit und Akinese)
III	Einschätzung der klinischen Parkinson-Symptome
IV	Komplikationen und Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie mit den Unterpunkten: Dyskinesien, Fluktuationen der Symptomatik sowie andere Komplikationen/ Nebenwirkungen (geht nicht in die Gesamtpunktzahl des UPDRS ein)

Tabelle 10: Abschnitte der UPDRS (nach Fahn et al. 1987)

2.3.3. Neuropsychiatric Inventory (NPI) (Cummings et al., 1994)

Der NPI dient der Erfassung nicht-kognitiver Demenzsymptome (SPSD). Hierunter subsumieren sich Verhaltensstörungen wie Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Erregung/ Aggression, Depression/ Dysphorie, Angst, Hochstimmung/ Euphorie, Apathie/Gleichgültigkeit, Enthemmung, Reizbarkeit/ Labilität, Abweichendes motorisches Verhalten, Schlaf/nächtliches Verhalten, Appetit und Essstörung, zu denen der Patient befragt wird.

Beim Vorhandensein einer der oben genannten Störungen wird diese quantitativ anhand ihres Schweregrades (1-4), sowie nach der Häufigkeit ihres Auftretens validiert.

2.3.4. Clinical Dementia Rating (CDR) (Hughes et al., 1982)

Mit der CDR-Skala wird der Schweregrad der demenziellen Beeinträchtigung eingestuft. Je nach Schweregrad der demenziellen Beeinträchtigung werden die Patienten in einer Skala von 0 (= keine Demenz) bis 3 (= schwere Demenz) eingeordnet. Kriterien anhand derer die Einteilung stattfindet sind: Gedächtnis, Orientierung, Urteilsvermögen, gesellschaftliche Aktivitäten, Heim, Hobbys und Körperpflege.

2.3.5. CERAD – Testbatterie (Thalman,Monsch, 1997)

Die CERAD Testbatterie besteht aus acht Abschnitten, in denen der Patient jeweils eine bestimmte Punktzahl erreichen kann, die schließlich zu einer Gesamtpunktzahl zusammengefasst wird (siehe Tab. 9).

Abschnitt	Aufgabenstellung
I.	Verbale Flüssigkeit
II.	Boston Naming Test
III.	MMST erfasst: Orientierung Erinnerungsfähigkeit Aufmerksamkeit Rechenfähigkeit Sprache Befolgung v. Anweisungen Nachzeichnen
IV.	Wortliste Gedächtnis
V.	Konstruktive Praxis
VI.	Wortliste abrufen
VII.	Wortliste wiedererkennen
VIII.	Konstruktive Praxis (abrufen)

Tabelle 11: Abschnitte der CERAD-Testbatterie

2.3.6. Bayer Activities of Daily Living-International Scale (B-ADL) (Hindmarch,Lehfeld, de Jongh, Erzigkeit;1998)

Die Bayer ADL-Skala wurde entwickelt, um Beeinträchtigungen im Bereich der Aktivitäten im täglichen Leben zu evaluieren. Dabei geht es vor allem um Bereiche, bei denen die dementen Personen evt. auf fremde Hilfe angewiesen sind.

Mit 25 Items wird auf einer jeweils zehnstufigen Skala beurteilt, welche Alltagsprobleme bei den Patienten nachweisbar sind. Bei Ziffer 1 treten die Probleme nie auf, bei 10 geht es um immer vorhandene Schwierigkeiten. Diese Angaben erfolgen nach der Einschätzung von Bezugspersonen (Angehörige oder Pflegepersonal).

2.3.7. Frontal Lobe Assessment Battery (FAB) (Dubois B et al., 2000)

Anhand dieses Tests werden exekutive Funktionen anhand von 6 Items metrisch validiert.

2.3.8. Uhren-Test (modifiziert nach Shulmann, 1993)

Dieser Test eignet sich besonders gut zur Erfassung visuell-räumlicher bzw. visuokonstruktiver Defizite. Hierbei wird dem Patienten ein Blatt Papier mit vorgezeichnetem Kreis vorgelegt. Danach erhält der Patient die Anweisung, das Ziffernblatt einer Uhr (einschließlich Zahlen, Stunden- und Minutenzeiger) inklusive einer vorgegebenen Uhrzeit korrekt in den Kreis einzutragen (z.B. 10 nach 11). Um die Aufgabe erfüllen zu können, sind Konzeptualisierung, visuelles Vorstellungsvermögen, abstraktes Denken und Gedächtnis gefragt.

Je nach Vollendung der Zeichnung wird seine Leistung auf einer Skala von 1-6 bewertet. Stufe eins, falls die Zeichnung ohne Fehler angefertigt wurde, Stufe sechs, falls überhaupt keine Uhr erkennbar ist.

2.4. Statistische Verfahren zur Bewertung der demographischen Daten und der neuropsychiatrischen Tests

Zur Auswertung der Ergebnisse wurden nichtparametrische Verfahren angewendet. Die statistische Bewertung der Gleichheit zweier nicht gepaarter und voneinander unabhängiger Gruppen erfolgte mit Hilfe des Mann-Whitney-U Tests. Die statistische Signifikanz wurde durch den p-Wert ausgedrückt. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha=0,05$ festgelegt.

Zur Deskription der Verteilung der Daten wurden folgende statistische Kenngrößen verwendet: Mittelwert (MW) $\bar{x} \pm$ Streuung (Standardabweichung) SD.

2.5. PET-Methodik

2.5.1. Positronenemissionstomographie

Die Messungen des cerebralen Glukoseverbrauchs fanden an einer 3D ECAT HR plus Siemens PET-Kamera (CTI, Knoxville, Tenn., USA) an nüchternen Probanden (d.h. keine Nahrungszufuhr während der vergangenen 6 Stunden) statt. Das axiale Gesichtsfeld der Kamera beträgt 10,5 cm.

Transmissionsmessungen mit einer sich drehenden externen $^{68}\text{Ga}/^{68}\text{Ge}$ -Ringquelle wurden vor der eigentlichen Untersuchung für die Schwächungskorrektur durchgeführt.

Den Probanden wurde 185 MBq [^{18}F]-Fluordesoxyglukose intravenös injiziert, woraufhin die PET-Bilder unter Standardbedingungen (geschlossene Augen, gedämpftes Umgebungslicht und Bewegungslosigkeit) erstellt werden konnten. Die Datenerhebung begann 30 Minuten nach der Bolusgabe und dauerte 20 Minuten als statisches Protokoll.

2.5.2. Bildrekonstruktion

Alle Bildanalysen wurden an einem Standard PC durchgeführt. Nach Korrekturen für Zufallsfehler, Totzeiten und Streuung wurden die Bilder mit Hilfe der gefilterten Rückprojektion rekonstruiert. Die Messpunkte der Rückprojektion werden dabei gleichmäßig über die Bildebene, d.h. entlang der Verbindungslinie zwischen einem Detektorenpaar, zurückprojiziert, wobei die Intensität der Rückprojektionslinie proportional zur gemessenen Zählrate des Meßpunktes ist. Durch additive Überlagerung der Rückprojektionen entstehen die einzelnen Bildpunkte. Da eine einfache Aufsummierung durch ungefilterte Rückprojektion jedoch zu Projektionsartefakten führt, da ein punktförmiges Objekt im Rückprojektionsbild zwar an der ursprünglichen Stelle ein Maximum hat, außerhalb des Punktes die Verteilung aber nicht abrupt abfällt, muß eine geeignete Filterfunktion zwischengeschaltet werden. In dieser Arbeit wurde ein Hanning-Filter mit einer Abschneidefrequenz von 0,5 Zyklen/ Projektionselement verwendet, so dass an den Flanken der Profile negative Werte entstehen, damit sich die Daten bei der Rückprojektion außerhalb des Objektpunktes gegenseitig aufheben (Wienhard et al., 1989: Springer Verlag).

Nach der Bildrekonstruktion entstanden 47 Schichtaufnahmen mit einer 128 x 128 Pixelmatrix (Pixelgröße 2,0 x 2,0 mm) und einem Schichtabstand von 3,447 mm.

2.6. Datenauswertung

2.6.1. Normalisierung der Bilddaten

Die Datenanalyse erfolgte mittels des statistischen parametrischen Softwaremodells (SPM 99, Wellcome Department of Cognitive Neurology,

London, UK), einem interaktiven, in Matlab (Version 5.3; kommerzielles Mathematikprogramm von Math Works Inc., MA, USA) implementierten Programm, das zur Auswertung von neuroanatomischen Bilddatensätzen weit verbreitet ist. Statistical Parametric Maps (SPM) sind dreidimensionale Auswertungen im stereotaktischen Raum, die spezifische regionale Unterschiede zwischen Gruppen von Bilddatensätzen erfassen. Die Bilder werden dabei voxel für voxel analysiert. Das Ergebnis wird in Form von Koordinaten im stereotaktischen Raum aufgelistet. Diese statistischen Kennzahlen von SPM werden in einem Glashirn als Projektionen der maximalen Intensität dargestellt. Die gefundenen Signifikanzen lassen sich dann einfach, dank der stereotaktischen Normalisierung, interindividuell vergleichbaren Arealen des Cerebrums zuordnen.

Die in der vorliegenden Studie zusätzlich verwendete Software „NEUROSTAT“, entwickelt von der Universität Michigan (Ann Arbor, USA), verwendet man zur stereotaktischen Normalisierung. Diese Prozedur hat sich einigen Veröffentlichungen nach (Minoshima S. et al., 1995; Drzega A. et al., 1999) für den Einsatz im klinischen Alltag und in wissenschaftlichen Arbeiten bei Patienten mit Demenz und anderen Erkrankungen bewährt. Dabei zeigte sich, dass diese Vorgehensweise relativ unabhängig von kortikaler Atrophie bleibt (Imamura T. et al., 2001).

Größenunterschiede zwischen Standardhirn und Bilddatensätzen werden dabei durch lineare Skalierung ausgeglichen (Minoshima S. et al., 1992), Volumen werden nicht linear korrigiert, um danach auf ein einheitliches Referenzhirn nach der Methode von Talairach und Tournoux angepasst werden zu können (Talairach P, Tournoux J; 1988).

Zuletzt wurden alle entstandenen Bilder mit einem Gauss-Filter (12 mm FWHM) geglättet, um das Signal-Rausch Verhältnis zu verbessern und die Unterschiede der individuellen funktionalen und gyralen Anatomie zu kompensieren.

Es resultierten normalisierte und geglättete Bilder mit einheitlicher Voxelgröße von 2,25mm, einer Interpolation auf 60 Schnitte und einer Matrizen-Größe von 128 x 128 Pixel. Die regionale Aktivierungsverteilung bleibt dabei unverändert.

2.6.2. Auswertung mittels SPM

Die Auswertung der durch Bewegungskorrektur, durch räumliche Normalisierung und durch Glättung bearbeiteten Rohdaten fand mittels der statistisch parametrischen Aufbereitungssoftware (SPM 99, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) statt. Kalkulationen und Bildmatrix Manipulationen wurden auf Basis von MATLAB 5.3 (mathworks Inc., MA, USA) durchgeführt. Für das Programm SPM 99 wurden alle CTI Format Bilder in das ANALYZE Format konvertiert.

Die Messung einer veränderten lokalen zerebralen Aktivitätskonzentration kann man auf zwei verschiedene Ursachen zurückführen: Zum einen auf eine veränderte globale Aktivität, zum anderen auf eine veränderte regionale Aktivität. Zur Bestimmung von Veränderungen der regionalen Aktivität müssen zuvor globale Effekte eliminiert werden. Dies wurde mit einem Verfahren zur Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit der globalen Glukoseaktivität als veränderliche Variable erreicht. Die mittlere globale Glukoseaktivität wurde dadurch auf einen Durchschnittswert von 50mg/100ml/min skaliert.

Differenzen zwischen den Bilddatensätzen verschiedener Konditionen wurden durch einen voxelbasierten Vergleich mittels t-Test erfasst (Friston et al., 1991b: 690-699). Für die zur Berechnung der t-Werte benötigte Größe der Varianz wurde die über das gesamte Gehirn gemittelte Varianz bestimmt. Danach wurden durch Divisionen jedes Voxels durch diesen Mittelwert die Daten in eine t-Statistik umgerechnet (Worsley et al., 1992:900-918).

Da multiple t-Tests auf Voxel Ebene durchgeführt wurden, musste die statistische Signifikanzschwelle p , um falsch positive Resultate zu vermeiden, bei „n“-unabhängigen Messungen zu p/n nach Bonferroni korrigiert werden. Allerdings waren die radioaktiven Voxelwerte durch die Bildglättung nicht mehr unabhängig, so dass eine alleinige Bonferroni-Korrektur auf Voxel Ebene zur Überkorrektur geführt hätte (Friston et al., 1991b: 690-699). Deshalb wurde bei der Bestimmung des korrigierten Schwellenwertes die Bildglätte mitberücksichtigt, und ein statistisches Modell angewandt, das einbezieht, dass benachbarte Voxel physiologisch nicht vollständig unabhängig sind (Friston et al., 1991b: 690-699;

Worsley et al., 1992:900-918). In der vorliegenden Arbeit wurde eine in der funktionellen Bildgebung neue und weniger konservative Kontrollmethode angewandt, die FDR-Kontrolle (Benjamini Y et al., 1995; Genovese CR et al., 2002): Hierbei wird im Gegensatz zu konventionellen Methoden, die die FWER (Falsch Positive/Anzahl der Tests) kontrollieren, die im Durchschnitt zu erwartende FDR (Falsch positive/Anzahl der verworfenen Nullhypothesen) bestimmt. Während bei den FWR-Kontrollen ein korrigierter p-Wert willkürlich, bzw. konventionsgemäß definiert wird, legt man bei der FDR-Kontrolle einen q-Wert fest (wobei im Durchschnitt gelten soll: $FDR \leq q$), aus dem für jeden Datensatz mit seiner unterschiedlichen Signalintensität und variierender SNR der p-Wert individuell determiniert wird, ab dem ein Signal für signifikant erklärt wird. Gemäß der Definition der FDR gilt:

Je größer das gemessene Signal desto niedriger wird der threshold; und umgekehrt: Je kleiner das Signal desto höher wird der threshold.

Da die resultierende t-Statistikverteilung eine gute Annäherung an die Gauß'sche Normalverteilungskurve darstellt (Worsley et al., 1992:900-918), wurden die Werte als z-Werte ausgedrückt und ein p-Wert von 0,05 wurde nach FDR-Korrektur als Signifikanzschwelle festgelegt (Genovese CR et al., 2002). Deshalb wurde bei uns in der Auswertung p stets kleiner oder gleich 0,05 gesetzt.

Basierend auf früheren Ergebnissen, bei denen man einen okzipitalen Hypometabolismus bei IPS-Patienten nachgewiesen hatte (Eidelberg D et al., 1994, Wu JC et al., 2000), wurde entsprechend einer fundierten a priori Hypothese eine Reduktion der Glukosestoffwechselrate nach lokaler Volumenkorrektur innerhalb des okzipitalen Kortex auch als signifikant gewertet (jedes Pixel muss als Volumen korrigiert sein).

3. Ergebnisse

Mit Ausnahme von 2 Kontrollprobanden wurden alle Probanden mittels 18F-FDG-PET und neuropsychiatrischer Untersuchung erfasst. Bei zwei Kontrollprobanden liegt nur der 18F-FDG-PET Befund vor, da diese an der neuropsychiatrischen Untersuchung nicht teilnehmen wollten.

3.1. Darstellung demographischer Daten der IPSD-Patienten und Kontrollprobanden

Die demographischen Daten sind in Tabelle 10 dargestellt. Dabei ließ sich feststellen, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kontrollprobanden und den IPSD-Patienten hinsichtlich des Alters (Mann-Whitney-U Test $P = 0,36$) und der Ausbildungsjahre (Mann-Whitney-U Test $P = 0,73$) gab.

	IPSD (n=13)	KO (n=11)	M-W-U Test
Alter	70,00 ± 8,19	68,00 ± 6,60	0,36
Ausbildungsjahre	11,00 ± 2,45	11,18 ± 2,23	0,73
Dauer der IPS-Erkrankung	10,92 ± 5,6	NE	NE

Tabelle 12: Übersicht der demographischen Daten der Patienten und Kontrollen;

MW ± SD; Signifikanznachweis mittels Mann-Whitney-U Test; (MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, M-W-U-Test=Mann-Whitney-U Test, IPSD=Idiopathisches Parkinson Syndrom mit Demenz, IPS= Idiopathisches Parkinson Syndrom); NE=nicht erhältlich

3.2. Testbatterien

3.2.1. UPDRS-Teile und Hoehn & Yahr Stadium

Die UPDRS-Werte in Tabelle 11 sind bei den IPSD-Patienten in allen UPDRS Teilen signifikant höher als bei den Kontrollprobanden (Mann-Whitney-U Test $P_1 < 0,001$, $P_2 < 0,001$, $P_3 < 0,001$, $P_4 = 0,003$).

Signifikante Unterschiede zeigten sich auch im H&Y-Stadium, da sich bei den IPSD-Patienten signifikant höhere Werte als bei den Kontrollprobanden zeigten (Mann-Whitney-U Test $P < 0,001$)

	IPSD (n=13)	KO (n=11)	M-W-U-Test
UPDRS Teil I	6,0 ± 2,0	0,73 ± 1,10	< 0,001
UPDRS Teil II	19,15 ± 5,21	0,27 ± 0,65	< 0,001
UPDRS Teil III	35,92 ± 11,46	1,91 ± 1,81	< 0,001
UPDRS Teil IV	1,92 ± 2,06	0,00 ± 0,00	0,003
Hoehn & Yahr Stadium	3,0 ± 0,71	0,00 ± 0,00	< 0,001

Tabelle 13: Ergebnisse der UPDRS-Teile und des Hoehn&Yahr Stadiums als MW ± SD;

Signifikanz mittels Mann-Whitney-U Test, (MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, M-W-U-Test= Mann-Whitney-U Test, IPSD=Idiopathisches Parkinson Syndrom mit Demenz, KO=Kontrollprobanden, UPDRS= Unified Parkinson`s Rating Scale)

3.2.2. CERAD-Testbatterie

Der CERAD-Gesamtwert war bei den Kontrollprobanden signifikant höher als bei den IPSD-Patienten (Mann-Whitney-U Test $P < 0,001$). Auch in den einzelnen Abschnitten der CERAD-Testbatterie wiesen die Kontrollprobanden signifikant höhere Werte als die IPSD-Patienten auf (siehe Tabelle 12).

Die Mini-Mental-Scores bei den IPSD-Patienten waren signifikant niedriger als bei den Kontrollprobanden (Mann-Whitney-U Test $P < 0,001$).

	IPSD (n=13)	KO (n=11)	M-W-U Test
MMSE	22,31 ± 2,93	28,91 ± 0,94	< 0,001
CERAD-Gesamtwert	85,00 ± 19,28	133,18 ± 11,23	< 0,001
C-verbale Flüssigkeit	10,38 ± 4,27	21,27 ± 4,78	< 0,001
C-Boston Naming Test	12,23 ± 1,36	14,55 ± 0,69	< 0,001
C- Wortliste Gedächtnis	11,00 ± 4,65	20,73 ± 3,55	< 0,001
C-Konstruktive Praxis	6,23 ± 2,39	10,00 ± 1,26	< 0,001
C-Wortliste abrufen	2,23 ± 1,88	9,36 ± 6,73	< 0,001
C-Wortliste wiedererkennen	16,69 ± 3,47	19,64 ± 0,67	0,001
C-konstruktive Praxis abrufen	4,31 ± 3,22	8,91 ± 2,55	0,001

Tabelle 14: Ergebnisse der CERAD-Testbatterie, inclusive des Mini-Mental Scores als MW ± SD; Signifikanznachweis mittels Mann-Whitney-U Test; (MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, M-W-U-Test= Mann-Whitney-U Test, IPSD=Idiopathisches Parkinson Syndrom mit Demenz, KO=Kontrollprobanden, MMSE= Mini Mental Status Exam, CERAD=Neuropsychological battery of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer`s Disease)

3.2.3. Verschiedene neuropsychiatrische Verfahren

Auch in der deskriptiven Statistik des MADRS wiesen die IPSD-Patienten signifikant schlechtere Werte als die Kontrollprobanden auf (Mann-Whitney-U-Test < 0,001).

Bei der Auswertung des FAB-Tests zeigten sich bei den IPDS-Patienten signifikant niedrigere Werte als bei den Kontrollprobanden (Mann-Whitney-U Test P<0,001).

Die Ergebnisse der Bayer ADL-Skala ergaben bei den IPSD-Patienten signifikant höhere Werte als die Kontrollprobanden (Mann-Whitney-U Test P<0,001).

Die Einstufung in die CDR ergab bei den IPSD-Patienten signifikant höhere Werte als bei den Kontrollprobanden (Mann-Whitney-U Test P<0,001).

Auch bei dem Uhrentest wiesen die IPSD-Patienten signifikant höhere Werte als die Kontrollprobanden auf (Mann-Whitney-U Test P<0,001).

	IPSD (n=13)	KO (n=11)	M-W-U-Test
MADRS	12,62 ± 4,43	1,18 ± 1,78	< 0,001
FAB	10,54 ± 3,91	17,00 ± 1,34	< 0,001
Bayer ADL-Skala	153, 62 ± 46,95	29,18 ± 4,47	< 0,001
CDR	1,23 ± 0,44	0,00 ± 0,00	< 0,001
Uhrentest	3,23 ± 0,73	1,00 ± 0,00	< 0,001

Tabelle 15: Ergebnisse verschiedener neuropsychiatrischer Tests; Ergebnisse als MW ± SD;

der statistische Signifikanzgruppenvergleich erfolgte mittels M-W-U Test; (MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, M-W-U-Test= Mann-Whitney-U Test, IPSD=Idiopathisches Parkinson Syndrom mit Demenz, KO=Kontrollprobanden, MADRS=Montgomery Asberg Depression Rating Scale, FAB= Frontal Assessment Battery, CDR=Clinical Dementia Rating, Bayer Activities of Daily Living-International Scale)

3.2.4. Ergebnisse der NPI-Testbatterie

In der Gesamtberechnung des NPI's zeigten die IPSD-Patienten signifikant höhere Werte als die Kontrollprobanden (Mann-Whitney-U Test $P < 0,001$). Beim Vergleich der einzelnen Abschnitte des NPI-Tests fiel auf, dass die IPSD-Patienten signifikant höhere Werte in den Abschnitten Halluzinationen, Depressionen, Angst, Apathie/Gleichgültigkeit aufwiesen, wohingegen es keine signifikanten Unterschiede in den Abschnitten Wahnvorstellungen, Erregung, Hochstimmung, Enthemmung, Reizbarkeit, abnormal motorisches Verhalten, Schlaf und Appetit gab.

	IPSD (n=13)	KO (n=11)	M-W-U Test
NPI (ges.)	18,33 ± 15,25	2,09 ± 4,06	< 0,001
NPI- Wahnvorstellungen	0,85 ± 1,91	0,00 ± 0,00	0,36
NPI Halluzination	3,38 ± 4,7	0,00 ± 0,00	0,03
NPI- Erregtheit/Aggression	1,08 ± 1,61	0,00 ± 0,00	0,12
NPI- Depression/Dysphorie	2,31 ± 2,59	0,36 ± 0,92	0,04
NPI-Angst	2,62 ± 2,75	0,00 ± 0,00	0,03
NPI- Hochstimmung/Euphorie	0,23 ± 0,6	0,00 ± 0,00	0,53
NPI- Apathie/Gleichgültigkeit	2,38 ± 2,26	0,00 ± 0,00	0,003
NPI-Enthemmung	0,15 ± 0,55	0,00 ± 0,00	0,78
NPI- Reizbarkeit/Labilität	1,15 ± 1,51	0,00 ± 0,00	0,06
NPI-abnormes motorisches Verhalten	0,15 ± 0,55	0,00 ± 0,00	0,78
NPI-Schlaf/nächtl. Verhalten	3,08 ± 3,68	1,27 ± 2,57	0,17
NPI- Appetit/Esstörungen	0,77 ± 1,69	0,00 ± 0,00	0,21

Tabelle 16: Ergebnisse des NPI-Tests; Ergebnisse als MW ± SW;

Signifikanznachweis mittels Mann-Whitney-U Test; (MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, M-W-U-Test= Mann-Whitney-U Test, IPSD=Idiopathisches Parkinson Syndrom mit Demenz , KO=Kontrollprobanden, NPI=Neuropsychiatric Inventory)

3.3. [¹⁸F]-FDG-PET-Daten

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass sowohl AD- als auch IPSD-/IPS-Patienten einen frontalen, parietalen und temporalen Hypometabolismus aufweisen; ein okzipitales Defizit bei den IPSD-Patienten fehlte allerdings bei den AD-Patienten (Firbank et al., 2003; Albin et al., 1996; Minoshima S et al., 2001). Unsere Hypothese ging von kortikalen Stoffwechseldefiziten bei IPSD-Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden aus, die denen der AD-Patienten ähneln, zusätzlich aber ein okzipitalen Hypometabolismus aufweisen würden, ähnlich dem der DLB-Patienten.

3.3.1. Hypometabolismus bei IPSD-Patienten im Vergleich zu KO-Probanden (IPSD < KO):

Es wurden 13 IPSD-Patienten und 13 Kontrollprobanden mittels [¹⁸F]-FDG-PET gemessen und ausgewertet.

Für $p \leq 0,05$ (korrigiert für multiple Vergleiche) konnte bei den IPSD-Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden eine symmetrische Reduktion des cerebralen Glukosestoffwechsels bilateral innerhalb ausgedehnter Bereiche des okzipitalen, temporalen und parietalen Kortex, die sich bis ins posteriore Cingulum ausbreitete, beobachtet werden; zusätzlich war der frontale Assoziationskortex betroffen (linker und rechter Frontallappen, Gyrus frontalis medius).

Die IPSD-Patienten zeigten sowohl hinsichtlich des Ausmaßes des betroffenen Gewebes als auch in Bezug auf die Menge des cerebralen Glukosehypometabolismus deutlichere Abfälle als die Kontrollprobanden.

Bei dem Vergleich IPSD > Ko gab es keine signifikanten Ergebnisse.

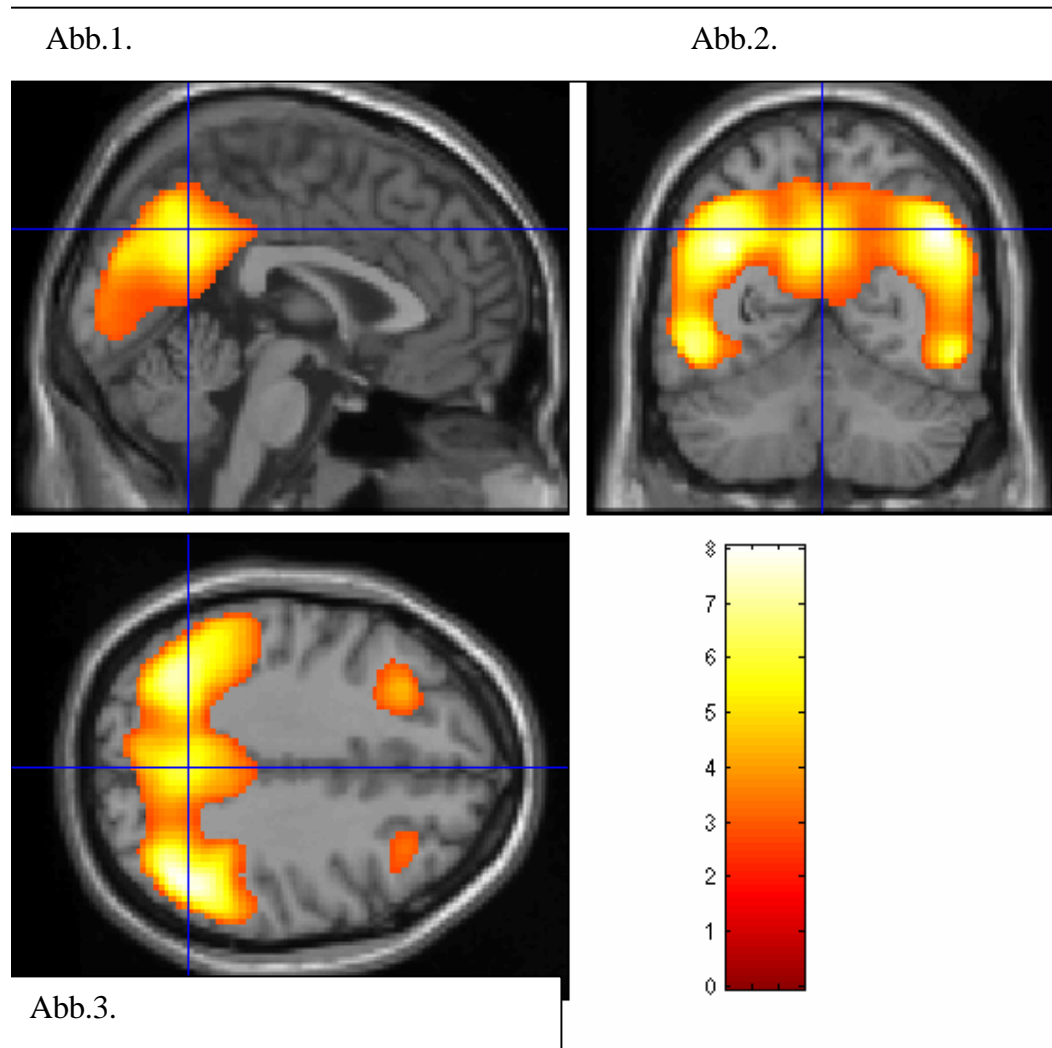


Abb 3: Oberflächenprojektion der signifikanten Glukosehypometabolismusregionen im Vergleich IPSD<KO

Bereiche	Koordinaten (x/y/z)	Z - Score	FDR-corrected P-values
BA 39, rechter Parietallappen, Gyrus angularis	45/-61/34	5.49	<0.0001
BA 7, linker Parietallappen, Precuneus	-2/-56/32	4.81	<0.0001
BA 39, linker Temporallappen, Gyrus temporalis medius	-36/-59/29	5.47	<0.0001
BA 20, rechter Temporallappen, Gyrus temporalis inferior	52/-54/-11	4.81	<0.0001
BA 19, linker Okzipitallappen, Gyrus okzipitalis medius	-50/-56/-7	4.92	<0.0001
BA 18, rechter Okzipitallappen, Gyrus okzipitalis medius	34/-83/0	3.96	0.001
BA 8, linker Frontallappen, Gyrus frontalis medius	-29/27/36	3.66	0.003
BA 9, rechter Frontallappen, Gyrus frontalis medius	36/34/27	3.15	0.01

Tabelle 17: Hypometabolismus bei IPSD-Patienten im Vergleich zu KO

Anmerkung: Gehirnregionen mit signifikantem Hypometabolismus beim Vergleich der IPSD-Patienten mit den KO. Die Koordinaten {X/Y/Z} zeigen die Position des Hypometabolismus in Millimetern im Bezug zur vorderen Kommissur (AC) im stereotaktischen Raum (Talairach and Tournoux, 1988) an: X drückt nach unserer Konvention die seitliche Distanz von der Mittellinie (+ = links, - = rechts) aus, Y die anterior-posterior Entfernung von AC (+ = anterior, - = posterior) und Z die Höhe im Bezug auf die AC-Linie (+ = über, - = unter) aus. Die P-Werte wurden mittels FDR (Force discovery rate) korrigiert. Die Schwelle der FDR-Korrektion stellt ein Verfahren dar, welches die zu unrecht falsch negativen Ergebnisse korrigiert.

Beschreibung der Tabelle 17: Bei den IPSPD-Patienten ergaben unsere PET-Daten im Vergleich zu den Kontrollprobanden Defizite im rechten Parietallappen, im Gyrus angularis (BA 39), im linken Parietallappen, im Precuneus (BA 7), im linken Temporallappen, im Gyrus temporalis medius (BA 39), im rechten Temporallappen, im Gyrus temporalis inferior (BA 20), im linken Okzipitallappen, im Gyrus okzipitalis medius (BA 19), im rechten Okzipitallappen, im Gyrus okzipitalis medius (BA 18), im linken Frontallappen, im Gyrus frontalis medius (BA 8), im rechten Frontallappen und im Gyrus frontalis medius (BA 9).

4. Diskussion:

In dieser Studie haben wir das Ruhestoffwechsellmuster sowie die neuropsychiatrischen Defizite bei IPSD-Patienten charakterisiert.

Unsere PET-Daten der IPSD-Patientengruppe und der alterskorrelierten Kontrollgruppe deuten darauf hin, dass die Demenz bei IPSD-Patienten mit ausgedehnten kortikalen Veränderungen, die im weiteren Verlauf noch genauer beschrieben werden, einhergeht. Diese Stoffwechselveränderungen ähneln denen, die bei AD-Patienten beschrieben wurden. Zusätzlich weisen IPSD-Patienten eine Reduktion des Glukosestoffwechsels im Bereich des okzipitalen Kortex (primäre und sekundäre visuelle Assoziationsareae, BA 18 und 19) auf, welche bei AD-Patienten nicht auftritt und möglicherweise in Zukunft als biologischer Marker für eine in vivo Differenzierung der IPSD-Patienten eingesetzt werden könnte.

4.1. Anwendungsbereich der PET-Untersuchung

Wie bereits im Methodik-Teil dieser Arbeit genauer beschrieben wurde, lässt sich mittels der PET die neuronale Aktivität des Gehirns messen, indem der Glukosestoffwechsel durch radioaktiv markierte Isotope dargestellt wird. Die heute gängige Methode ist allerdings eine etwas abgewandelte Form der ursprünglich 1977 (Sokoloff L et al., 1977) entwickelten 2-Desoxyglukose Methode.

Unter physiologischen Bedingungen stellt Glukose die einzige Energiequelle des Gehirns dar und reichert sich vermehrt in aktiven Gehirnarealen an (Clarke DD et al., 1994; Hasselbalch SG et al., 1994; Schwartz WJ et al., 1979; Redies C et al., 1989). Diese Areale vermehrter Aktivität können bei der PET- Untersuchung mit Hilfe der mit Fluor markierten Glukose bildlich dargestellt werden.

4.2. Entstehungsmechanismen eines verminderten

Glukosestoffwechsels im Gehirn

Es gibt zwei Hauptthesen, die die Ursache für das Entstehen eines verminderten Glukosestoffwechsels im Gehirn erklären: Erstens ein kortikal gelegener und zweitens ein subkortikal gelegener Pathomechanismus. Der kortikal gemessene

Hypometabolismus könnte direkt durch Strukturdefizite auf neuronaler Ebene des Kortex oder durch die Unterbrechung von Afferenzen aus subkortikalen Strukturen entstanden sein.

4.3. Kortikaler Pathomechanismus

Eine Ursache für die kortikale Schädigung, die in der Verminderung des Glukosestoffwechsels dargestellt wird, könnte ein struktureller Verlust in Form eines Unterganges von Neuronen sein.

Es wird angenommen, dass der Glukosestoffwechsel des Gehirns die neuronale bzw. die synaptische, genauer die präsynaptische Aktivität des Gehirns widerspiegelt (Jueptner M et al., 1995). Hieraus kann geschlossen werden, dass ein verminderter Glukosestoffwechsel, wie er z.B. bei IPSD beschrieben wird, durch strukturelle Veränderungen verursacht sein könnte.

Ein Verlust an Synapsen führt zu einer verminderten Anzahl kortikaler Neurone, einer Degeneration der Axone oder der einzelnen dendritischen Verästelungen. Fehlen die Orte der Verstoffwechslung, kann auch das Substrat, nämlich die Glukose, nicht verstoffwechselt werden. Damit besteht an diesen Stellen auch keine Aktivität. Der Glukosehypometabolismus ließe sich damit auf eine kortikale Pathologie zurückführen (Jueptner M et al., 1995).

4.4. Subkortikaler Pathomechanismus

Tierstudien zeigten, dass subkortikale Läsionen zu einem kortikalen Hypometabolismus führen (Kiyosawa M et al., 1989; London ED et al., 1984).

Bestehen also Läsionen im Bereich subkortikaler Strukturen wie z.B. der Basalganglien oder der Verbindungen subkortikaler Strukturen zum Kortex, kann sich dies in einem Hypometabolismus äußern.

Betrachtet man die These der subkortikalen Genese des kortikal verminderten Glukosestoffwechsels, fallen folgende Beobachtungen auf:

So wurde sowohl ein erhöhter (Eidelberg D, 1994; Antonini A, 1995) als auch ein verminderter Glukosestoffwechsel (Berding et al., 2001) innerhalb der Basalganglien beschrieben. Während sich mittels FDG-PET signifikante Steigerungen der metabolischen Aktivität von Glukose bei IPS-Patienten im Nukleus lentiformis und im Thalamus nachweisen ließen, konnte gleichzeitig eine

signifikante Verminderung der metabolischen Aktivität in den Projektionsarealen der Basalganglien, einschließlich der SMA gezeigt werden (Eidelberg et al., 1994; Antonini A et al., 1998).

Diese Beobachtungen stehen in Einklang mit tierexperimentellen Ergebnissen, bei denen ein deutlicher Anstieg inhibitorischer Transmitter im Pallidum zu sehen war, woraufhin eine Suppression der Hirnfunktion sowohl in primären Bereichen als auch in Assoziationsbereichen der motorischen Hirnrinde beobachtet werden konnte (Fukuda M et al., 2001).

Der kortikale Hypometabolismus bei IPSP- und IPS-Patienten könnte demnach durch den Abbau der zum Kortex ziehenden Afferenzen verursacht werden und demzufolge auf eine subkortikale Pathologie zurückzuführen sein (Hu MTM et al., 2000). Die Unterbrechung der Verbindung von subkortikalen Strukturen zum Neokortex und zusätzlich eine Affektion kortiko-kortikaler Bahnen könnte die Stoffwechselveränderungen, die auch in unserer Studie zu sehen waren, verursacht haben.

Obwohl unsere PET-Daten bei IPSP-Patienten keinen Beweis für Defizite in subkortikalen Bereichen lieferten, muss man bei der Interpretation dieser scheinbar negativen Ergebnisse vorsichtig sein. Die Sensitivität der PET-Untersuchung ist in einzelnen subkortikalen Bereichen wesentlich geringer als in den großflächigen Arealen der Hirnrinde.

Da es unwahrscheinlich ist, dass der Abbau dopaminerger Nervenfasern allein den kortikalen Hypometabolismus verursacht, sollten andere Neurotransmittersysteme, die auch zum Neokortex projizieren und im Rahmen der Parkinsonschen Erkrankung mitbetroffen sein können, nicht außer acht gelassen werden (Jellinger KA, 1990). Der Nucleus basalis Meynert (NBM), Locus coeruleus (LC), die Raphe Kerne und das dorsolaterale Tegmentum sind beim Morbus Parkinson häufig betroffene Strukturen, deren Fasern zum Neokortex ziehen und die somit zu den metabolischen Veränderungen, die sich auch in unserer Studie zeigten, beigetragen haben könnten (Jellinger KA, 1999; Halliday GM et al., 1990; McGeer PL, 1984).

Gerade im Nucleus basalis Meynert scheint sich bei IPSP- und IPS-Patienten ein großer Verlust an cholinergen Neuronen zu finden (Candy JM et al., 1983). Das

Ausmaß des cholinergen Defizits ist bei IPSD und IPS sogar größer als bei einer frühen AD (Candy JM et al., 1983). Dies unterstreichen einige neuere Studien, die feststellten, dass zusätzlich zu den neuronalen Verlusten auch deutliche cholinerge Defizite bei IPSD- und etwas weniger ausgeprägt bei IPS-Patienten zu finden sind (Bohnen NI et al., 2003). Das cholinerge Defizit stellt also neben dem neuronalen Verlust ein weiteres Unterscheidungskriterium zu einer leichten AD dar, bei der das cholinerge Neurotransmitterdefizit sehr gering ausgeprägt ist (Bohnen NI et al., 2003).

Neben dem beschriebenen cholinergen Defizit spielen wahrscheinlich auch Veränderungen auf der Ebene von noradrenergen und serotonergen (LC) Verlusten bei der Entwicklung einer Demenz bei Parkinson Patienten eine Rolle (McGeer PL, 1984).

4.5. Verminderte Aktivität aufgrund von Parkinsonmedikamenten

Das veränderte kortikale Stoffwechsellmuster könnte auch auf Anti-Parkinson-Medikamente zurückzuführen sein. Nach intravenöser Injektion von L-Dopa konnte eine Reduktion des Stoffwechsels im Thalamus, dem Cingulum und der temporalen Rinde beobachtet werden (Blesa R et al., 1991). Allerdings widersprachen dem frühere Ergebnisse einer anderen Studie, die keine Stoffwechselveränderungen nach L-Dopa Gabe nachwies (Rougemont D et al., 1984). Auch in unserer Studie wurden Stoffwechselveränderungen nachgewiesen, die in keinem Zusammenhang mit Anti-Parkinson-Medikamenten stehen (IPS-Patienten waren L-Dopa off).

4.6. Ursachen der kognitiven Beeinträchtigungen

Pathologische Prozesse, die für die kognitive Beeinträchtigung bei IPS in Frage kommen, sind mannigfaltig und schließen ein striatales oder extrastriatales dopaminerges Defizit, den Verlust von aufsteigenden noradrenergen, cholinergen und serotonergen Fasern zum Gehirn, eine Unterbrechung kortikostriataler Verbindungen, die Koexistenz einer Alzheimer Pathologie sowie vaskuläre Infarkte oder kortikale Lewy-Körperchen (Lees and Smith 1983, Brown et al 1984; Cooper 1991) mit ein.

Anhand klinisch pathologischer Studien wurde die Hypothese aufgestellt, dass die demenzielle Entwicklung im Rahmen einer IPS-Erkrankung entweder auf eine subkortikale Pathologie allein zurückzuführen ist oder durch das Zusammenwirken einer subkortikalen und einer kortikalen Pathologie im Sinne von kortikalen Lewy-Körperchen und alzheimerartigen Veränderungen zustande kommt (Jellinger KA, 1997; Hughes AJ et al., 1993).

Das alzheimer-ähnliche FDG-PET Stoffwechsellmuster, das wir bei IPSD-Patienten beobachteten, steht in Einklang mit neuropathologischen und neurochemischen Studien, die nachwiesen, dass die Neurofibrillenveränderungen und senile Plaques, wie sie auch bei der AD zu finden sind, sowie kortikale Lewy-Körperchen funktionell mit der Entwicklung der Demenz bei IPS zusammenhängen (Vermersch P et al., 1993; Boller F et al., 1980; Hakim AH et al., 1979, Apaydin H et al., 2002). Vor allem die Rolle der Lewy-Körperchen bei der Entwicklung einer Demenz beim IPS gewinnt in neueren Studien immer mehr an Bedeutung.

Eine Ursache hierfür ist, dass die Anzahl der Lewy-Körperchen in früheren Untersuchungen immer wieder aufgrund mangelnder mikroskopischer Möglichkeiten (HE-Färbung, Imprägnation mittels Silber) unterschätzt wurde. Erst seit der Einführung von Ubiquitin sind immunohistochemische Analysen möglich, mit denen die Lewy-Körperchen leicht nachgewiesen werden können (Kuzuhara S et al., 1988; Dickson DW et al., 1991). Dieser Nachweis mittels Ubiquitin wurde inzwischen durch eine noch sensitivere und spezifischere Technik zur Darstellung von Lewy-Körperchen durch die Möglichkeit des immunhistochemischen Nachweises von α -Synuclein, einem Bestandteil der Lewy-Körperchen, ersetzt (Baba M et al., 1998; Spillantini MG et al., 1998). Zusätzlich wird, wie bereits oben erwähnt, eine Degeneration cholinergischer subkortikaler Neurone, die weite Teile des Kortex und des Hippocampus versorgen, beschrieben. Besonders deutliche Neuronenverluste finden sich bei IPSD- und IPS-Patienten im NBM, der Quelle vieler cholinergischer Projektionen (Candy JM et al., 1983; Whitehouse PJ et al., 1983). Obwohl ein cholinerges Defizit im medialen basalen Vorderhirn und eine verminderte Aktivität der kortikalen und subkortikalen Acetyltransferase auch bei nicht dementen Patienten

beobachtet wurde, sind die oben erwähnten Defizite dennoch deutlicher bei dementen IPSD-Patienten ausgeprägt (Candy JM et al., 1983; Bohnen NI et al., 2003).

4.7. Ergebnisse und Vergleiche der PET-Daten

Bei den IPSD-Patienten ergaben unsere PET-Daten im Vergleich zu den Kontrollprobanden Defizite im rechten Parietallappen, Gyrus angularis (BA 39), im linken Parietallappen, im Precuneus (BA 7), im linken Temporallappen, Gyrus temporalis medius (BA 39) und rechten Temporallappen, Gyrus temporalis inferior (BA 20), im linken Okzipitallappen, Gyrus okzipitalis medius (BA 19), im rechten Okzipitallappen, Gyrus okzipitalis medius (BA 18) sowie im linken Frontallappen, Gyrus frontalis medius (BA 8) und rechten Frontallappen, Gyrus frontalis medius (BA 9).

Diese Ergebnisse stimmen mit Ergebnissen einiger früherer Studien an IPSD-Patienten überein, bei denen eine kortikale Atrophie temporal, parietal, frontal und okzipital (sowie subkortikale Atrophien im Bereich des Nucl caudatus, des Putamens sowie des Thalamus), mit Hilfe eines MRT gemessen wurde (Burton J et al., 2004). Auch einige SPECT Untersuchungen zur Berechnung des rCBF bei IPSD-Patienten ergaben, ähnlich unseren Daten, Defizite der rCBF in der Mitte des Parietallappens, im Precuneus sowie parietookzipital (Firbank MJ et al., 2003). Vergleicht man das Glukosestoffwechsellmuster der AD mit dem der IPSD-/IPSD-Patienten, fällt auf, dass alle drei Gruppen frontal, parietal und temporal Defizite aufweisen; das okzipitale Defizit bei IPSD-Patienten, das auch unsere Studie bestätigte, stellt allerdings ein Unterscheidungskriterium zwischen IPSD- und AD-Patienten dar, da dieses bei AD-Patienten nicht dargestellt werden konnte (Firbank et al., 2003; Albin et al., 1996; Minoshima S et al., 2001).

Im Gegensatz zu den AD-Patienten ist in der Literatur für DLB-Patienten neben den oben erwähnten Defiziten ein okzipitaler Hypometabolismus nachgewiesen worden (Minoshima S et al., 2001; Albin et al., 1996; Lobotesis K, 2001).

Demnach könnte der okzipitale Hypometabolismus innerhalb des primären bzw. sekundären visuellen Assoziationskortex als metabolisches Charakteristikum der Parkinson-Syndrome angesehen werden und bei den verschiedenen Differentialdiagnosen, zum Beispiel in Bezug auf AD, angewendet werden.

In der Tat berichten einige frühere Studien ebenfalls über eine verminderte cerebrale Blutflussrate und eine Reduktion des Stoffwechsels im okzipitalen Kortex bei IPS-/ IPSP- (Wu JC et al., 2000; Eberling JL et al., 1994; Eidelberg D et al. 1994; Abe Y et al., 2003) und DLB-Patienten (Minoshima S et al., 2001, Albin RL et al., 1996, Lobotesis et al., 2001), wobei die Ursache bisher ungeklärt blieb. Allenfalls Theorien über den Entstehungsmechanismus, wie sie im Folgenden noch genauer beschrieben werden, bestehen.

Summerfield et al. bestätigten 2002 in einer Studie, dass die okzipitalen Stoffwechselveränderungen bei IPSP-Patienten auf deutliche Zelldysfunktionen oder Zelltod hinweisen und unterstützten damit die These, dass die Demenz beim idiopathischen Parkinson Syndrom neben alzheimerartigen neuropathologischen Auffälligkeiten auch zusätzlich ein ganz eigenständiges morphologisches Substrat hat (Summerfield C et al., 2002)

Klinisch gesehen könnte der reduzierte Glukosestoffwechsel am Okzipitalpol an den visokonstruktiven Wahrnehmungsdefiziten und den visuellen Halluzinationen, wie sie bei IPSP- und IPS häufiger vorkommen, beteiligt sein (Savage CR, 1997). Auch in unserer Studie wiesen die IPSP-Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden signifikant häufiger visuelle (szenische) Halluzinationen und visokonstruktive Defizite als die Kontrollpersonen auf.

4.8. Ursachen des okzipitalen Hypometabolismus

Wie bereits oben beschrieben wurde, fällt bei dem IPS ein okzipitaler Hypometabolismus auf, für den es folgende Hypothesen gibt.

(a) Ein okzipitaler Glukosehypometabolismus könnte auf eine nigrostriatale Dysfunktion zurückzuführen sein: Bohnen et al. zeigten eine positive Korrelation zwischen der verminderten motorischen Leistung und einem reduzierten okzipitalen Stoffwechsel (Bohnen NI et al., 1999).

(b) Es konnte ein Mangel an Dopamin innerhalb der Retina, dem Korpus geniculatum laterale und dem visuellen Kortex bei IPS-Patienten nachgewiesen werden (Harnois C et al., 1990; Masson G et al., 1993), der zu einem okzipitalen Hypometabolismus bei IPS-, IPSP- und DLB-Patienten beigetragen haben könnte.

(c) Neben den beschriebenen Auffälligkeiten im Dopaminstoffwechsel, kommen auch cholinerge Defizite wesentlich häufiger bei den IPS- und IPSPD-Patienten als bei AD-Patienten vor (Candy JM et al., 1983; Bohnen NI et al., 2003). Da der okzipitale Kortex wesentlich weniger cholinerge Projektionen von dem NBM als andere kortikale Regionen erhält (MC Geer PL, 1984), wird die exzessive cholinerge Deafferenz, wie sie bei IPS- und noch deutlicher bei IPSPD-Patienten vorkommt, den okzipitalen Kortex noch deutlicher betreffen als andere kortikale Bereiche. Der okzipitale Kortex empfängt also in fortgeschrittenen Stadien der Parkinsonschen Erkrankung weniger cholinerges „Input“ als andere kortikale Areale.

In einer Studie an IPS-Patienten, in der ein okzipitales und parietales Defizit der cerebralen Blutflussrate festgestellt wurde, konnte mit dem Score of Raven`s coloured progressive matrices (Raven J, 1965) gezeigt werden, dass eben diese okzipitale Hypoperfusion mit der visuellen Beeinträchtigung zusammenhängt (Abe Y et al., 2003).

4.9. Neuropsychiatrie

Neuropsychiatrische Auffälligkeiten wie beispielsweise Halluzinationen, demenzielle Entwicklungen oder Depressionen finden sich bei Patienten mit IPS häufiger als bei alterskorrelierten Kontrollen (Aarsland D et al., 1999a).

Die kognitiven Symptome, die beim IPS beeinträchtigt sind, betreffen Aufmerksamkeit, Gedächtnis, optisch räumliche Fähigkeiten und kognitive Geschwindigkeit sowie im späteren Verlauf die Entwicklung einer Demenz (Ceballos Baumann AO, 2005). Obwohl die Mehrzahl der IPS-Patienten bereits initial unter kognitiven Beeinträchtigungen wie z.B. einer Verlangsamung des Denkvermögens leidet, entwickeln nur etwa 20-40% im weiteren Verlauf ein demenzielles Syndrom (Mayeux R et al., 1992). Die Demenz ist dabei geprägt von einer stark reduzierten Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und einer Störung der exekutiven Funktionen bei relativ leichtgradigen Gedächtnisstörungen (Ceballos-Baumann AO, 2005). Neuropsychiatrische Symptome, die sich nicht nur bei IPSPD-Patienten zeigen, sondern auch charakteristische Merkmale der DLB sind, stellen dabei u.a. fluktuierende kognitive Defizite, Bewusstseinsstörungen, Aufmerksamkeitsdefizite und visuelle

Halluzinationen dar (Richard IH et al., 2002; Ballard CG et al., 2002). Da die meisten Patienten der DLB im Verlauf ihrer Erkrankung ein Parkinson Syndrom entwickeln, wurde zur Differenzierung zwischen DLB und IPSPD 1996 mit den „Consensus Guidelines“ festgelegt, dass es sich um ein IPSPD handelt, falls die kognitiven Defizite frühestens 12 Monate nach Manifestation der extrapyramidal-motorischen Symptome festgestellt werden; anderenfalls spricht man von einer DLB (McKeith IG et al., 1996). 1999 wurden diese Kriterien nochmals überarbeitet (McKeith IG et al. 1999).

Wir untersuchten die Probanden unserer Studie hinsichtlich ihrer motorischen Einschränkung, ihrer demenziellen Beeinträchtigung und ihrer neuropsychiatrischen Auffälligkeiten.

Anhand der Hoehn&Yahr Werte konnte gezeigt werden, dass die IPSPD-Patienten im Durchschnitt unter geringer bis mäßiger Behinderung durch die Parkinsonsymptome mit leichter Haltungsstabilität litten und sich damit signifikant von den KO unterschieden, die keine Beeinträchtigungen aufwiesen. Signifikante Defizite auf Seiten der IPSPD-Patienten zeigten sich auch mittels des UPDRS-Tests. Aarsland et al. konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen kognitivem Abbau und hohem Hoehn&Yahr-Wert sowie UPDRS-Rigidität bzw. Bradykinesie darstellen (Aarsland D et al., 2004).

In unserer Studie schlossen wir nur IPS-Patienten ein, deren Mini-Mental Wert zwischen 18 und 26 lag und stellten damit sicher, dass bei allen IPS-Patienten eine demenzielle Beeinträchtigung vorlag. Im Gegensatz dazu musste der Mini-Mental Wert bei den Kontrollprobanden über 26 liegen. Die dementen IPS-Patienten wiesen einen mittlerern CDR-Wert von 1,25 auf, während bei den Kontrollprobanden keine wesentlichen kognitiven Defizite nachzuweisen waren. Neben einem unauffälligen Mini-Mental Wert war bei den Kontrollprobanden auch das explorative Gespräch zur Einschätzung der CDR unauffällig.

Wie bereits erwähnt zeigen Patienten mit IPS bereits zu Krankheitsbeginn häufig neuropsychiatrische Auffälligkeiten (Aarsland D et al., 1999a); im weiteren Verlauf treten bei den meisten der IPSPD-Patienten (85%) neuropsychiatrische Auffälligkeiten auf, wobei Depressionen und Halluzinationen am häufigsten vorkommen (Aarsland et al., 2001).

In unserer Studie zeigte sich anhand eines durchgeführten NPI-Tests, dass die IPSPD-Patienten signifikant erhöhte Testwerte im Bereich der Abschnitte Halluzination, Depression, Angst, Apathie/Gleichgültigkeit aufwiesen, wobei sich keine signifikanten Unterschiede in den Abschnitten Wahnvorstellung, Erregung, Hochstimmung, Enthemmung, Reizbarkeit, abnormal motorisches Verhalten, Schlaf und Appetit zeigten. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit den Ergebnissen verschiedener anderer Studien, die im weiteren Verlauf noch näher erläutert werden.

Halluzinationen, die auch ein signifikantes Symptom bei uns darstellten, kommen bei IPS-Patienten häufig vor. Die Prävalenz der Halluzinationen reicht dabei von 20-50% (Fenelon G et al., 2000; Tousi et al., 2004; Pahwa N et al., 2002; Poewe W, 2003). Sie treten vor allem im fortgeschrittenen Stadium der Patienten auf, wenn diese unter deutlichen motorischen Einschränkungen, kognitiven Beeinträchtigungen sowie Depressionen leiden (Korczyn AD, 2001). Einer Studie nach korreliert die Demenz unter anderem mit Halluzinationen (Aarsland D et al., 2001). Demnach könnten Halluzinationen als eine häufige Begleiterscheinung des kognitiven Zerfalls bei IPS-Patienten angesehen werden (Fenelon G et al., 2000). Das Auftreten von Halluzinationen bei den hier untersuchten IPSPD-Patienten war zu erwarten, da neben den ausgeprägten kognitiven Defiziten, den motorischen Beeinträchtigungen auch ein erhöhter Depressionswert im Patientenkollektiv vorlag. In manchen Studien wurde beschrieben, dass Halluzinationen oft schon vor einer Demenz bestünden und damit einen Risikofaktor der Demenz darstellen würden (Sanchez-Ramos JR et al., 1996; Aarsland D et al., 2004). Die Mehrzahl der IPS-Patienten leidet unter visuellen Halluzinationen, selten kommen auch olfaktorische, taktile oder auditive Formen vor (Tousi et al., 2004). In einer Studie mit DLB-Patienten, die gleich den IPSPD-/IPS-Patienten häufig an visuellen Halluzinationen leiden (Imamura T et al., 1999; Aarsland D et al., 2001; Burn D et al., 2003), wurde gezeigt, dass der Hypometabolismus im primär visuellen Assoziationskortex und ein relativ gut erhaltener Metabolismus im temporo-parietalen Assoziationskortex mit visuellen Halluzinationen in Zusammenhang steht (Imamura T et al., 1999). Wie bereits ausführlich dargestellt, weisen IPSPD- und DLB Patienten ein sehr ähnliches Stoffwechsellmuster auf, so dass die Halluzinationen auch bei IPSPD-Patienten mit Auffälligkeiten in diesen Bereichen

einhergehen könnten. Demnach könnten Glukosestoffwechseldefizite im Okzipitallappen, die auch in unserer Studie gezeigt werden konnten, als eine Prädisposition für Halluzinationen bei den IPSD-Patienten gewertet werden. Wie zu erwarten zeigten sich in unserer Studie signifikante Werte im Abschnitt Angst der NPI-Testbatterie. Bei „late-onset“ Patienten tritt Angst mit einer Prävalenz von bis zu 38% auf (Stein M et al., 1990). Angst und Depressionen sind die Symptome, die sich manchmal schon Jahre vor den motorischen Symptomen manifestieren (Lemke MR et al., 2004). Dem Symptom Angst eine cerebrale Lokalisation zuzuordnen ist schwierig; es liegt aber die Vermutung nahe, dass eine Verbindung zwischen der Angst und dem limbischen System, besonders der Amygdala, besteht (Remy P et al., 2005). Der Amygdala scheint eine Schlüsselrolle beim Entstehen der menschlichen Gefühle zuzukommen (Le Doux JE, 2000).

In verschiedenen Quellen wird das Vorhandensein prämotorischer Charakterzüge des IPS, die sich später in einer Parkinsonpersönlichkeit widerspiegeln würden, diskutiert. Charakteristisch für diese Parkinsonpersönlichkeit hält man eine emotionale Steifheit (Sands I, 1942), das kontinuierlich abnehmende Interesse an Neuem (Menza M, 1993), eine zunehmende allgemeine Besorgnis und ein unterwürfiges Verhalten (Poewe W, 1990). In unserer Studie konnten wir in fortgeschrittenen Stadien der Parkinson Erkrankung mit gleichzeitig bestehender Demenz signifikant erhöhte Werte in Bezug auf Apathie/Gleichgültigkeit nachweisen. Apathie wird mit Auffälligkeiten im präfrontalen und anterioren Temporallappen assoziiert (Craig AH et al., 1996).

In unserer Studie konnte zudem durch signifikant höhere Werte des entsprechenden Abschnitts der NPI-Testbatterie sowie bei den Ergebnissen des MADRS ein höheres Vorkommen von Depressionen bei IPSD-Patienten als bei KO verdeutlicht werden. Depressionen werden häufig bei IPS-/IPSD-Patienten beobachtet, wobei die Prävalenz dabei mit bis zu 50% angegeben wird (Donief G, 1992; Cummings J, 1992; Cummings J et al., 1999). Depressionen kommen sowohl bei IPS- als auch bei IPSD-Patienten vor, häufiger allerdings bei IPSD-Patienten (Burn D et al., 2003). Meist ist die Depression, die mit dem IPS verbunden ist, nicht sonderlich schwerwiegend, selten treten psychotische Symptome oder Suizidversuche auf (Aarsland D et al., 2002). Faktoren wie

Akinesie und kognitive Beeinträchtigung erhöhen das Risiko der Entstehung einer Depression genauso wie ein hohes Alter und eine positive Familienanamnese (Aarsland D et al., 2002). Eine Studie fand zudem heraus, dass nicht nur die Parkinsonsche Erkrankung an sich das Risiko, an einer Depression zu erkranken, erhöht, sondern umgekehrt erhöht auch eine bestehende Depression das Risiko eine Parkinsonsche Erkrankung zu erleiden (Nilsson FM et al., 2001). Auf kortikaler Ebene wird ein Zusammenhang zwischen den beeinträchtigten dopaminergen Neuronen im Hirnstamm, die zum präfrontalen Kortex ziehen und dem Vorhandensein depressiver Symptome gesehen (Cummings JL, 1992). Verschiedene Studien verbinden einen verminderten Glukosestoffwechsel im Frontallappenbereich mit dem Auftreten von Depressionen (Henry ME et al., 2001; Brody al et al., 1999). Dies könnte in Zusammenhang mit den in unserer Studie gezeigten Glukosestoffwechseldefiziten im Frontallappen (BA 8,9) stehen. Zusätzlich zeigte sich ein deutlicher Zellverlust im Nucl. coeruleus, der Hauptquelle des Noradrenalins in postmortem Studien an depressiven IPS-Patienten (Remy P et al., 2005; Cummings et al., 1999). Weiterhin unklar bleibt, inwieweit die Lewy-Körper an der Entwicklung dieser bei IPS-Patienten typischen Manifestation teilhaben.

Die Symptome wie Wahnvorstellungen, Erregung, Hochstimmung, Enthemmung, Reizbarkeit, abnormal motorisches Verhalten, Schlaf und Appetit wurden in der Literatur beschrieben. Dass wir keine signifikanten Auffälligkeiten in diesen Bereichen nachweisen konnten, mag an dem kleinen Patientenkollektiv unserer Studie liegen. Unregelmäßigkeiten im Schlaf-Wachrhythmus werden bei IPS-/IPSD-Patienten in der Literatur immer wieder beschrieben (Poewe W et al., 2000; Friedmann JH et al., 2004).

Wie bereits oben beschrieben wurde, stellen exekutive Störungen, Probleme in Bezug auf die Auffassungsgabe und visokonstruktive Defizite neuropsychiatrische Charakteristika des IPSD dar. In einer Studie konnte zudem gezeigt werden, dass eine Beeinträchtigung des Wortgedächtnisses (sofortige Wortwiederholung und Wortwiederholung nach einiger Zeit) und der exekutiven Fähigkeiten mit der Entwicklung einer Demenz bei IPS-Patienten in Zusammenhang stehen (Levy G et al., 2002). Exekutiven Störungen bestehen in

einer verminderten Fähigkeit zu planen und motorische Handlungen auszuführen. Signifikante Ergebnisse lieferten die CERAD-Testbatterie und der FAB-Test unserer Studie, durch die eine Beeinträchtigung des Wortgedächtnisses und deutliche Defizite beim Ausführen von exekutiven Funktionen im Vergleich zu den KO gezeigt werden konnten. Die Beeinträchtigung der exekutiven Fähigkeiten lässt sich mit den nachgewiesenen Stoffwechseldefiziten (Lobus frontalis Area 8, 9) in Zusammenhang bringen, da diese oben erwähnten Orte an der Ausführung exekutiver Funktionen beteiligt sein könnten.

Auffallend war zudem ein visokonstruktives Defizit, das wir bei den IPSD-Patienten mit Hilfe des Uhrentests sowie den Abschnitten 5 und 6 der CERAD-Testbatterie (Konstruktive Praxis und Konstruktive Praxis abrufen) nachwiesen. Nicht nur das Zeichnen an sich, das zudem durch motorische Behinderung eingeschränkt war, sondern auch die Fähigkeit sich an Figuren zu erinnern, war stark beeinträchtigt. Visokonstruktive Defizite, Beeinträchtigungen beim Wahrnehmen, Merken sowie Wiedergeben von visuell aufgenommenen Sinneseindrücken wurden sowohl bei IPS- als auch bei IPSD-Patienten häufig beschrieben (Bodis-Wollner I, 2003; Pirozolo FJ et al., 1982; Boller F et al., 1984). Diese neuropsychiatrischen Auffälligkeiten könnten mit den in unserer Arbeit gefundenen Auffälligkeiten in den Areae 18 und 19 des Okzipitallappens in Zusammenhang gebracht werden. Die kortikale Repräsentation des visuellen Systems befindet sich im wesentlichen im Bereich des Okzipitallappens. Areae 18 und 19 nach Brodmann sind die Gebiete der sekundären Sehrinde. Afferenzen erhalten diese Bereiche v.a. aus der prim. Sehrinde, der Area 17 nach Brodmann (Area striata). In der sekundären Sehrinde wird das Gesehene verarbeitet. Es ist nicht der Sinneseindruck als solcher beeinträchtigt, sondern vielmehr die integrative Verarbeitung, die für die Zuordnung und die Weitergabe der sensorischen Informationen an andere Kortexareale zuständig ist. Dieser Zusammenhang zwischen okzipitalen Hypometabolismus und visokonstruktiven Defiziten (Auffälligkeiten) wurde bereits in anderen Arbeiten dargestellt (Abe Y et al., 2003; Kawabata K et al., 2002; Bohnen N et al., 1999). Der okzipitale Kortex ist aber nicht allein für die Aufnahme und Verarbeitung der Sinneseindrücke verantwortlich. Unter anderem ziehen Efferenzen von der

prim./sek. Sehrinde zum Gyrus angularis (Area 39 nach Brodmann), der eine zentrale Rolle bei der Verknüpfung visueller Impulse und deren Zuordnung zu sprachlichen Begriffen spielt und ist demnach eine wichtige Schaltstelle zwischen sekundärer Sehrinde und sekundärer Hörrinde. Auch im Bereich des Gyrus angularis wiesen wir einen Glukosehypometabolismus nach, der gut vereinbar mit Auffälligkeiten in Teilen der CERAD-Testbatterie war. Hierbei hatten die IPSD-Patienten Schwierigkeiten beim Benennen von Bildern, was die Vermutung eines Defizits in der Verknüpfung von eingegangenem Sinneseindruck und Verarbeitung nahe legt. Durch den nachgewiesenen Glukosehypometabolismus in der sekundären Sehrinde sowie im Gyrus angularis läßt sich diese Vermutung bestätigen. Die IPSD-Patienten in unserer Studie hatten zudem Probleme aus ihrer Erinnerung heraus Figuren zu zeichnen (CERAD, Uhrentest). Dieses Ergebnis lässt auf Defizite in der Verarbeitung aufgenommener Sinneseindrücke sowie auf Schwierigkeiten bei der Erinnerung an Sinneseindrücke schließen. Dies ist einerseits gut vereinbar mit dem in unserer Arbeit beschriebenen Hypometabolismus in den sekundären visuellen Assoziationsarealen und andererseits mit einem zusätzlich auffälligen Hypometabolismus im Bereich des Precuneus. Verschiedene Arbeiten bezeichnen den Precuneus als Ort des Erinnerungsvermögens visueller Sinneseindrücke (Vallines I et al., 2002; Le Bihan D et al., 1993).

Bei der Beeinträchtigung der Tätigkeiten des täglichen Lebens (Bayer-ADL-Skala) spielt sicher neben dem kognitiven Defizit (CERAD, CDR) zusätzlich die motorische Beeinträchtigung (UPDRS, Hoehn&Yahr) der Parkinson Patienten eine Rolle.

Die Bezeichnung einer Demenz als Parkinson-Demenz bereitet Schwierigkeiten, da diese nicht nur Gemeinsamkeiten mit der DLB aufweist, sondern es zudem eine neuropathologische Überlappung mit der AD gibt, wie anhand von post-mortem Studien verifiziert wurde (Perl D et al., 1998).

Außerdem sind einige neuropsychiatrische Beeinträchtigungen sowohl bei dementen als auch bei nicht dementen IPS-Patienten charakteristischerweise zu finden (Taylor AE et al., 1995), was eine klare Grenzziehung schwierig macht.

5. Zusammenfassung

Die FDG-PET Methode erlaubt die Untersuchung des Gehirns in vivo. Es ermöglicht eine nicht invasive Quantifikation des cerebralen Glukosestoffwechsels. Hierdurch könnte in Zukunft eine einfache, schmerzfreie Differenzierung zwischen den verschiedenen, oft klinisch schwierig unterscheidbaren Demenzerkrankungen wie beispielsweise IPSPD, DLB und AD erleichtert werden. Gerade bei diesen Krankheiten ist häufig eine frühe Diagnosestellung schwierig, da die Symptome oft nur leicht und erst nach Monaten bis Jahren deutlich zu erkennen waren. Im Gegensatz dazu bietet die hier angewandte FDG-PET Methode das Potential den diagnostischen Prozess zu verkürzen und eventuell unklare klinisch gestellte Diagnosen zu verifizieren und so Patienten einer früheren und damit effizienteren Therapie zuzuführen.

Beim Vergleich der Stoffwechsellmuster des Gehirns bei IPSPD-, DLB und AD Patienten konnte gezeigt werden, dass die DLB- und die IPSPD-Patienten im Vergleich zu den AD-Patienten ein Defizit im okzipitalen Assoziationskortex sowie in der primären Sehrinde aufwiesen (Minoshima et al., 2001; unsere Studie). Daraus ließe sich folgern, dass das okzipitale Defizit ein Charakteristikum der Demenz bei IPS-Patienten darstellen könnte. Allerdings wird dieses okzipitale Defizit auch bei IPS-Patienten ohne Demenz beschrieben (Eberling JL et al., 1994). Demnach scheint das okzipitale Defizit vielmehr ein Charakteristikum des Parkinsonismus zu sein und könnte damit als Unterscheidungskriterium zwischen Patienten mit Parkinson Syndromen und AD-Patienten benutzt werden.

Neuropsychiatrisch waren Halluzinationen, Depressionen, Angst, demenzielle Beeinträchtigungen und visokonstruktive Defizite bei den IPSPD-Patienten besonders auffällig. Besonders zwischen den Halluzinationen und den visokonstruktiven Defiziten konnte ein Zusammenhang mit den in unserer Arbeit nachgewiesenen Veränderungen im FDG-PET Metabolismus gezeigt werden.

6. Literaturverzeichnis

Aarsland D, Tandberg E, Larsen JP, Cummings JL: Frequency of dementia in Parkinson`s disease; Arch Neurol 1996; 53:538-542

Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, Janvin C, Karlson K, Tandberg E, Cummings JL. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson`s disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999a; 67: 492-496

Aarsland D, Larsen JP, Tandberg E, Laake K. Predictors of nursing home placement in Parkinson`s disease: a population based, prospective study. J Am Geriatr Soc. 2000; 48: 938-942

Aarsland D, Ballard C, Larsen JP, McKeith I. A comparative study of psychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies and Parkinson`s disease with and without dementia. Int Journal of Geriatric Psychiatry 2001; 16 (5): 528-536

Aarsland D, Cummings JL, Larsen JP. Neuropsychological Differences between Parkinson`s Disease with dementia and Alzheimer`s disease. Int J Geriatr Psychiatry 2001; 16: 184-191

Aarsland D, Anderson K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sørensen P: Risk of dementia in Parkinson`s disease, A community-based, prospective study; Neurology 2001; 56: 730-736

Aarsland D, Cummings JL. Depression in Parkinson`s disease. Acta Psychiatr Scand 2002; 106: 161-162

Aarsland D, Andersen K, Larsen J, Lolk A: Prevalence and Characteristics of Dementia in Parkinson Disease, A 8-Year Prospective Study; Arch Neurol. 2003;60:387-392

Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Perry R, Wentzel-Larsen T, Lolk A, Kragh-Sørensen P. The Rate of Cognitive Decline in Parkinson Disease. Arch Neurol. 2004; 61: 1906-1911

Abe Y, Kachi T, Kato T, Arahata Y, Yamada T, Washimi Y, Iwai K, Ito K, Yanagisawa N, Sobue G: Occipital hypoperfusion in Parkinson`s disease without dementia: correlation to impaired cortical visual processing. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry 2003; 74: 419-422

Albin RL, Minoshima S, D'Amato CJ, Frey KA, Kuhl DA, Sima AA: Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in diffuse Lewy body disease. *Neurology* 1996; 47: 462-466

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd edition revised. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1987

Antonini A, Vontobel P, Psylla M, Ilonka G, Maguire P, Missimer J, Leenders K: Complementary positron emission tomographic studies of the striatal dopaminergic system in Parkinson's disease. *Arch. Neurol.* 1995; 52: 1183-1190

Antonini A, Moeller JR, Nakamura T, Spetsieris P, Dhawan V, Eidelberg D. The metabolic anatomy of tremor in Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 51: 803-810

Antonini A, De Notaris R, Benti R, De Gaspari D, Pezzoli G. Perfusion ECD/SPECT in the characterization of cognitive deficits in Parkinson's disease. *Neurol. Sci.* 2001; 22: 45-46

Apaydin H, Ahlskog E, Parisi JE, Boeve BF, Dickson DW: Parkinson Disease Neuropathology, Later-Developing Dementia and Loss of Levodopa Response; *Arch Neurol* 2002, 59:102-111

Asby F, Alfonso-Reese L, Turken E, Waldron E: A neuropsychological theory of multiple systems in category learning. *Psychol Rev* 1998; 105: 442-481

Baba M, Nakajo S, Tu PH, Tomita T, Nakaya L, Lee VM, Trojanowski JQ, Iwatsubo T. *Am J Pathol* 1998. 152: 879-884

Ballard CG, Aarsland D, McKeith I, O'Brien J, Gray A, Cormack F, Burn D, Cassidy T, Starfeldt R, Larsen JP, Brown R, Tovee M. Fluctuations in attention. PD dementia vs DLB with parkinsonism. *Neurology* 2002; 59: 1714-1720

Benjamini Y, Hochberg Y. Controllin: Controlling the False Discovery Rate: a Prctical and Powerful Approach to Multiple Tesing. *J.R. Statist. Soc. B.* 1995; 57: 51-58

Berding G, Odin P, Brooks DJ, Nikkhah G, Matties C, Peschel T, Shing M, Kolbe H, Hoff van den J, Fricke H, Dengler R, Samii M, Knapp WH: Resting Regional

Cerebral Glukose Metabolism in Advanced Parkinson`s disease Studied in the Off and On Conditions with (18F)FDG-PET. *Movement disorders* 2001; 16: 1014-1022

Beyreuther K, Einhäupl KM, Förstl H, Alexander Kurz in *Demenzen Grundlagen und Klinik* Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York 2002

Bickel H: Demenzsyndrom und Alzheimer Krankheit: Eine Schätzung des Krankenbestandes und der jährlichen Neuerkrankungen in Deutschland. *Gesundheitswesen* 2000; 62:211-218

Biggins CA, Boyd JL, Harrop FM, Madeley P, Mindham RH, Randa JI, Spokes EG: A controlled, longitudinal study of dementia in Parkinson`s disease. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1992; 55: 566-571

Blesa R, Blin J, Miletisch R, Davis T, Stoetter B, Gillespie M, Mouradian M, Chase T. Levodopa-reduced glucose metabolism in striato-pallido cortical circuit in Parkinson`s disease. *Neurology* 1991;41:359

Bodis-Wollner I: Visual deficits related to dopamine deficiency in experimental animals and Parkinson`s disease patients. *Trends Neurosci* 1990; 13: 296-302

Boecker H, Ceballos-Baumann AO, Bartenstein P, Weindl A, Siebner HR, Fassbender T, Munz F, Schwaiger M, Conrad B. Sensory processing in Parkinson`s and Huntington`s disease: investigations with 3D H(2)(15)O-PET. *Brain*. 1999; 122: 1651-65

Bohnen NI, Minoshima S, Giordani B, Frey KA, Kuhl DE: Motor correlates of occipital glucose hypometabolism in Parkinson`s disease without dementia. *Neurology* 1999; 52(3):541-546

Bohnen NI, Kaufer DI, Ivanco LS, Lopresti B, Koeppe RA, Davis JG, Mathis CA, Moore RY, DeKosky ST. Cortical cholinergic function is more severely affected in Parkinsonian Dementia than in Alzheimer Disease. An In Vivo Positron Emission Tomographic Study. *Arch Neurol* 2003, 60: 1745-1748

Boller F, Mizutani T, Roessmann U, Gambetti P: Parkinson Disease, Dementia, and Alzheimer Disease: Clinicopathological Correlations; *Ann Neurol* 7: 329-335, 1980

Braak E, Sandmann-Keil D, Rüb U, Gai W, de Vos A, Steur E, Arai K, Braak H: Alpha-Synuclein immunopositive Parkinson's disease related inclusion bodies in lower brainstem nuclei. *Acta Neuropathol* 2001; 101: 195-201

Brody AL, Saxena S, Silverman DH, Alborzian S, Fairbanks LA, Phelps ME, Huang SC, Wu HM, Maidment K, Baxter LR Jr. Brain metabolic changes in major depressive disorder from pre- to post-treatment with paxetine. *Psychiatry Res.* 1999; 91 (3): 127-39

Burn DJ, Rowan EN, Minett T, Sanders J, Myint P, Richardson J, Thomas A, Newby J, Reid J, O'Brien JT, McKeith IG: Extrapyramidal Features in Parkinson's Disease With and Without Dementia and Dementia With Lewy Bodies: A Cross-Sectional Comparative Study. *Mov Disord* 2003; 18 (8): 884-889

Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, Williams ED, O'Brien JT: Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: A comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain* 2004; 127(4): 791-800

Canadian Study of Health an Aging Working Group: Canadian Study of Health an Aging: Study methods and prevalence in dementia. *Can Med Assoc J* 1994; 150: 899-913

Candy JM, Perry RH, Perry EK, Irving D, Blessed G, Fairbairn AF, Tomlinson BE. Pathological changes in the Nucleus of Meynert in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *J . Neurol. Sci.* 1983; 54: 59: 277-289

Ceballos-Baumann AO,1996, Dystonien. In: ConradB, Ceballos-Baumann AO (eds) *Bewegungsstörungen in der Neurologie*. Thieme, Stuttgart new York, S 89-140

Ceballos-Baumann AO,1997. *Habilitationschrift*, TU-München, 1997

Ceballos Baumann AO, 1999: Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS). In: *Klinische Neurologie*.Berlit P (Hrsg.), Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hong Kong, London, Mailand, Paris, Singapur, Tokio, 1999, S. 863-949

Ceballos Baumann AO: Functional imaging in Parkinson's disease: activation studies with PET, fMRI and SPECT. *J Neurol* 2003; 250 (Suppl. 1): 15-23

Ceballos Baumann AO: In press 2005

- Clarke DD, Sokoloff L: Circulation and energy metabolism of the brain.
In: "Basic Neurochemistry "
Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Molinoff PB (Hrsg), Raven Press, New York 1994; 645-680
- Craig AH, Cummings JL, Fairbanks L, Itti L, Miller BL, Li J, Mena I. Cerebral blood flow correlates of apathy in Alzheimer`s disease. Arch Neurol 1996; 53: 1116-1120
- Cummings J. Depression and Parkinson`s disease: a review. Am J Psychiatry 1992; 149: 443-454
- Cummings J, Masterman DL. Depression in patients with Parkinson`s disease. Int J Geriatr Psychiatry 1999; 14: 711-718
- Daniel SE, Lees AJ; Parkinson`s Disease Society Brain Bank, London : overview and research ; J Neurol Transm Suppl, 1993; 39: 165-172
- Deuschl G, Krack P: Morbus Parkinson IN: Hopf HC, Deuschl G, Diener G, Reichmann (Hrsg.): Neurologie in Praxis und Klinik. Thieme, Stuttgart-New York 1999: S.49-77
- Deuschl G., Non-Motor Symptoms of Parkinson`s Disease. Akt Neurol 2003; 30, Supplement 2: S242-S245
- Dickson DW, Ruan D, Crystal H, Mark MH, Davies P, Kress Y, Yen SH. Hippocampal degeneration differentiates diffuse Lewy body disease (DLBD) from Alzheimer`s disease: light and electron microscopic immunocytochemistry of CA2-3 neurites specific to DLBD. Neurology 1991; 41: 1402-1409
- Doonief G, Mirabellow E, Bell K, Stern Y, Mayeux R: An estimate of the incidence of depression in idiopathic Parkinson`s disease. Arch neurol 1992; 49:303-307
- Drzezga A, Arnold S, Minoshima S, Noachtar S, Szecsi J, Winkler P, Romer W, Tatsch K, Weber W, Bartenstein P. 18F-FDG PET studies in patients with extratemporal and temporal epilepsy: evaluation of an observer-independent analysis. J Nucl Med. 1999; 40(5):737-46

Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., Pillon, B. The FAB. A frontal assessment battery at bedside. *Neurology* 55 (2000) 1621 - 1626

Eberling JL, Richardson BC, Reed BR, Wolfe N, Jagust WJ: Cortical glucose metabolism in Parkinson`s disease without dementia. *Neurobiol Aging* 1994;15: 329-335

Ebstein RP, Novick O, Umansky R, Priel B, Osher Y, Blaine D, Bennett ER, Nemanov L, Katz M, Belmaker RH. Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of novelty seeking. *Nat Genet* 1996; 12:78-80

Eidelberg D, Moeller JR, Dhawan V, Spetsieris P, Takikawa S, Ishikawa T, Chaly T, Robeson W, Margouleff D, Przedborski S, Fahn S. The metabolic topography of parkinsonism. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1994; 14: 783-801

Factor SA, Feustel PJ, Friedmann JH, Comella CL, Goetz CG, Kurlan R, Parsa M, Pfeiffer R and the Parkinson Study Group. Longitudinal outcome of Parkinson`s disease patients with psychosis. *Neurology* 2003; 60: 1756-1761

Fenelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson`s Disease: Prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000; 123: 733-745

Firbank MJ, Colloby SJ, Burn DJ, McKeith IG, O`Brien JT: Regional cerebral blood flow in Parkinson`s disease with and without dementia. *NeuroImage* 2003; 20: 1309-1319

Folstein M, Folstein S, McHugh P: "Mini Mental State": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatry Res*, 1975; 12: 189-198

Friedman JH, Kelvin LC. Sleep and fatigue in Parkinson`s disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 2004; 10 (Supplement 1): 27-35

Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Frackowiak RS. Comparing functional (PET) images: the assessment of significant change. *J Cerebral Blood Flow Metab* 1991b; 11:690-699

Fukuda M, Mentis M, Ghilardi MF, Dhawan V, Antonini A, Hammerstad J, Lozano AM, Lang A, Lyons K, Koller W, Ghez C, Eidelberg D. Funktional

correlates of pallidal stimulation for Parkinson`s disease. *Ann Neurol* 2001; 49: 155-164

Genovese CR, Lazar NA, Nichols T: Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage* 2002; 15: 870-878

Goetz CG, Stebbins GT. Risk faktors for nursing home placement in advanced Parkinson`s disease. *Neurology* 1993; 43: 2227-2229

Goetz CG, Vogel C, Tanner CM, Stebbins GT. Early dopaminergic drug-induced hallucinations in parkinsonian patients. *Neurology* 1998; 51: 811-814

Hakim AM, Mathieson G: Dementia in Parkinson disease: A neuropathologic study. *Neurology* 1979;29: 1209-1214

Halliday GM, Li YW, Blumbergs PC, Joh TH, Cotton RGH, Howe PRC, Blessing WW, Geffen LB. Neuropathology of Immunohistochemically identified brainstem Neurons in Parkinson`s disease. *Ann Neurol* 1990; 27: 373-385

Harnois C, Paolo Di T. Decreased Dopamine in the Retinas of Patients with Parkinson`s disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31: 2473-2475

Hasselbalch SG, Knudsen GM, Jakobsen J, Hagemann LP, Holm S, Paulson OB. Brain metabolism during shortterm starvation in humans. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994; 14:125-131

Haussermann P. R- und S-Salsolinol-Spiegel in Plasma und Liquor cerebrospinalis bei unbehandelten Parkinson Patienten. *Dissertation* 1999: 1-63

Haussermann P., Ceballos-Baumann, A., Reinbold, H., Goecker, D., Schroder, S.: Applications of cholinesterase inhibitors; *Lancet* 2001; 357: 1039

Henry ME, Schmidt ME, Matochik JA, Stoddard EP, potter WZ. The effects of ECT on brain glucose: a pilot FDG PET study. *J ECT* 2001; 17 (1): 33-40

Herholz K, Salmon E, Perani D, Baron JC, Holthoff V, Frölich L, Schönknecht P, Ito K, Mielke R, Kalbe E, Zündorf G, Delbeuck X, Pelati O, Anchisi D, Fazio F, Kerrouche N, Desgranges B, Eustache F, Beuthien-Baumann B, Menzel C

Schröder J, Kato T, Arahata Y, Henze M, Heiss WD: Diskrimination between Alzheimer Dementia and Controls by Automated analysis of Multicenter FDG PET. *NeuroImage* 2002; 17: 302-316

Hoehn MM, Yahr MD: Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, 1967; 17: 427-442

Hoehn MM, The natural history of Parkinson`s disease in the pre-levodopa eras; *Neurol Clin* 1992, 10: 331-340

Hu MTM, Taylor-Robinson SD, Chaudhuri KR, Bell JD, Labbé C, Cunningham VJ, Koeppe MJ, Hammers A, Morris RG, Turjanski N, Brooks DJ. Cortical dysfunction in non-demented Parkinson`s disease patients. A combined 31P-MRS and 18FDG-PET study. *Brain* 2000; 123: 340-352

Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson`s disease. *Arch Neurol* 1993; 50:140-148

Hughes TA, Ross HF, Hons BS, Musa S, Bhattacharjee M, Nathan RN, Mindham RHS, Spokes EGS: A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson`s disease; *Neurology* 2000;54:1596-1602

Hughes TA, Ross HF, Mindham RHS, Spokes EGS. Mortality in Parkinson`s disease and its association with dementia and depression. *Acta Neurologica Scandinavica* 2004; 119 (2): 118-125

Imamura T, Ishii K, Hirono N, Hashimoto M, Tanimukai S, Kazuai H, Hanihara T, Masahiro S, Mori E: Visual hallucinations and regional cerebral metabolism in dementia with Lewy bodies (DLB). *NeuroReport* 1999; 10:1903-1907

Imamura T, Ishii K, Hirono N, Hashimoto M, Tanimukai S, Kazui H, Hanihara T, Sasaki M, Mori E. Occipital glucose metabolism in dementia with lewy bodies with and without Parkinsonism: a study using positron emission tomography. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2001;12(3):194-7.

Jagust WJ, Reed BR, Martin EM, Eberling JL, Nelson-Abbott RA. Cognitive function and regional cerebral blood flow in Parkinson`s disease. *Brain* 1992; 115: 521-537

Jellinger KA. New developments in the pathology of Parkinson`s disease. *Adv. Neurol.* 1990; 53: 1-16

Jellinger KA. Morphological substrates of dementia in parkinsonism. A critical update. *J Neural Transm Suppl* 1997; 51: 57-82

Jellinger KA. Post mortem studies in Parkinson`s disease-is it possible to detect brain areas for specific symptoms? *J Neural Transm Suppl* 1999; 56: 1-29

Jellinger KA. Morphological substrates of mental dysfunction in Lewy body disease: an update. *J Neural Transm* 2000; 59 (Suppl.): 185-212

Jueptner M, Weiller C: Review: Does Measurement of regional cerebral blood flow reflect synaptic activity?-Implications for PET and fMRI. *Neuroimage* 1995; 2: 148-156

Kitada T: Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile Parkinsonism. *Nature* 1998, 392: 605-8

Kiyosawa M, Baron JC, Hamel, E; Pappata S, Duverger D, Riche D, Mazoyer B, Naquet R, MacKenzie ET: Time course of effects of unilateral lesions of nucleus basalis of Meynert on glucose utilization by the cerebral cortex: Positron tomography in baboons. *Brain* 1989; 112: 435-455

Knowlton BJ, Mangels JA, Squire L: A neostriatal habit learning systems in human. *Science* 1996; 273: 1399-1401

Korczyn AD. Hallucinations in Parkinson`s disease. *The Lancet* 2001; 358 (9287): 1031-1032

Kuwert Thorsten: Habilitationsschrift, 1993: Positronentomographische Untersuchung des regionalen cerebralen Glukoseverbrauchs bei Krankheiten des Thalamus und der Basalganglien; 4-12

Kuzuhara S, Mori H, Izumiyama N, Yoshimura M, Ihara Y: Lewy bodies are ubiquitinated. A light and electron microscopic immunocytochemical study. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1988;75(4):345-53.

Langston J: Novel α -synuclein-immunoreaktive proteins in brain samples from the contursi kindred, Parkinson`s, and Alzheimer disease. *Exp Neurol* 1998, 154:684-90

LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci* 2000; 23: 155-84

Leenders K, Blasberg R, Emert F, van den Hoff J, Koeppe R, Lammertsma A, Maguire R, Müller W: PET pharmacokinetic course, Manual; Paul Scherrer Institut, Villingen 1997; 1-25

Lees AJ: Parkinson`s Syndrome associated with Neurofibrillary Degeneration and Tau Pathologic findings. *Mov Disord* 2003; 18 (Suppl. 6): 28-33

Lemke MR, Fuchs G, Gemende I, Herting B, Oehlwein C, Reichmann H, Rieke J, Volkmann J. Depression and Parkinson`s disease. *J Neurol* 2004; 251 (Supp 6): VI/24-VI/27

Levy G, Jacobs DM, Tang MX, Côté LJ, Louis ED, Alfaró B, Mejia H, Stern Y, Marder K. Memory and Exekutive Funktion Impairment Predict Dementia in Parkinson`s Disease. *Movement Disorders* 2002; 17 (6): 1221-1226

Levy G, Tang MX, Louis ED, Côté LJ, Alfaró B, Mejia H, Stern Y, Marder K. The association of incident dementia with mortality in PD *Neurology* 2002 ; 59 : 1708-1713

Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF, Jagger C, Martinez Lage J, Soininen H, Hofmann A: Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000; 54: Suppl.5: 4-9

Lobotesis K, Fenwick JD, Phipps A, Ryman A, Swann A, Ballard C, McKeith IG, O`Brien JT: Occipital hypoperfusion on SPECT in dementia with Lewy bodies but not AD; *Neurology* 2001; 56(5): 643-647

London ED, McKinney M, Dam M, Ellis A, Coyle JT: Decreased cortical glucose utilization after ibotenate lesion of the rat ventromedial globus pallidus. *J Cereb Blood Flow Metab* 1984; 4: 381-390

Magistretti PJ, Pellerin L, Martin JL. Brain Energy Metabolism: An Integrated Cellular Perspective, *Psychopharmacology: The Forth Generation of Progress*, edited by Floyd E Bloom and David J Kupfer. 1995 Raven Press, Ltd., New York

Magistretti PJ, Pellerin L. Cellular mechanism of brain energy metabolism and their relevance to functional brain imaging. *Philos Trans R Soc Lond b Biol Sci*, 1999; 354: 1155-1163

Marsden CD: Parkinson`s disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994b; 57, 672-681

Masson G, Mestre D, Blin O. Dopaminergic modulation of visual sensitivity in man. *Fundam Clin Pharmacol* 1993; 7: 449-463

Mayeux R, Denaro J, Hemenegildo N, Marder K, Tang MX, Cole LJ, Stern Y. A population-based investigation of Parkinson`s disease with and without dementia. Relationship to age and gender. *Arch Neurol* 1992; 49: 492-497

McGeer PL. The 12th J.A.F. Stevenson Memorial Lecture. Aging, Alzheimer`s disease, and the cholinergic system. *Can J Physiol Pharmacol* 1984; 62: 741-754

McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Nasen LA, Salmon DP, Lowe J, Mirra SS, Byrne DJ, Lennox G, Quinn NP, Edwardson JA, Ince PG, Bergeron C, Burns A, Miller BL, Lovestone S, Collerton D, Jansen ENH, Ballard C, de Vos RAI, Wilcock GK, Jellinger KA, Perry RH,; For the Consortium on Dementia with Lewy bodies: Consensus guidelines for the clinical and pathological diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB). *Neurology* 1996; 47: 1113-1124

McKeith IG, Perry EK, Perry EH. Report of second dementia with Lewy body international workshop. *Neurology* 1999; 53: 902-905

McKeith, I., Del Ser, T., Spano, P., Emre, M., Wesnes, K., Anand, R., Cicin-Sain, A., Ferrara, R., Spiegel, R.: Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: A randomised, double-blind, placebo-controlled international study, *Lancet* 2000; 356: 2031-2036

Meltzer CC, Zubieta JK, Brandt J, Tune LE, Mayberg HS, Frost JJ: Regional hypometabolism in Alzheimer`s disease as measured by positron emission tomography after correction for effects of partial volume averaging; *Neurology* 1996; 47: 454-461).

Menza M, Golbe L, Cody R, Forman N. Dopamine-related personality trait in Parkinson`s disease. *Neurology* 1993; 45: 505-508

Minoshima S, Berger KL, Lee KS, Mintun MA: An automated method for rotational correction and centering of three-dimensional functional brain images. *J.Nucl.Med.* 1992; 33: 1579-1585

Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, Foster NL, Kuhl DE: A diagnostic approach in Alzheimer`s disease using three dimensional stereotactic surface prjections of fluorine18F-FDG PET.J.Nukl.Med. 1995; 36: 1238-1248

Minoshima S, Foster NL, Sima AAF, Frey KA, Albin RF, Kuhl DE: Alzheimer`s disease versus dementia with Lewy bodies: Cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. Ann Neurol 2001; 50: Issue 3 358-365

Monsch AU, Thalmann B: The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer`s disease. Neuropsychologische Testbatterie. Basel: 1997, Memory Clinic Basel

Montgomery SA, Asberg M: A new Depression scale designed to be sensitive to change; Brit.J.Psychiat. 1979; 134: 382-9

Morris JC: Clinical dementia rating (CDR): current version and scoring rules; Neurology, 1993; 43: 2412-2414

Nilsson FM, Kessing LV, Bolwig TG. Increased risk of developing Parkinson`s disease for patients with major affective disorders. Acta Pschiatr Scand 2001; 104: 380-386

Ott A, Breteler MMB, van Harskamp F, Claus JJ, Van der Cammen TJ, Grobbee DE, Hofman A: Prevalenze of Alzheimer`s disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study. Brit Med J 1995; 310: 970-973

Ott A, Breteler MMB, van Harskamp F, Stijnen T, Hoffmann A. Incidence and risk of dementia. The Rotterdam Study. Am J Epidemiol 1998; 147: 574-580

Owen AM, James M, Leigh PN, Summers BA, Marsden CD, Quinn NP, Lange KW, Robbins TW. Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease. Brain. 1992;115: 1727-51.

Pahwa N, Lyons O. See the big picture when treating Parkinson`s disease. Practical Neurol 2002; April: 28-32

Parkinson, J: An essay on the shaking palsy. Willinham and Rowland, London (1817)

Peppard RF, Martin WR, Clark CM, Carr GD, McGeer PL, Calne DB. Cortical glucose metabolism in Parkinson`s and Alzheimer`s disease. *Neurosci Res* 1990; 4: 561- 568

Perl D, Olanow W, Calne D: Alzheimer`s disease and Parkinson`s disease: distinct entities or extremes of a spectrum of neurodegeneration? *Ann Neurol* 1998; 44 (S): 519-532

Peterson SE, Robinson DL, Morris JD. Contributions of the pulvinar to visual spatial attention. *Neuropsychologia* 1987; 25: 97-105

Phelps ME, Huang SC, Hoffmann EJ, Selin C, Sokoloff L, Kuhl DE. Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose: Validation of Method. *Ann Neurol* 1979;6:371-388

Poeck, Prof. Dr. med. Klaus; Hacke, Prof. Dr. med. Werner; Demenzkrankheiten, Demenz, in *Neurologie*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York Springer 1998, S. 535-543

Poewe W, Karamat E, Kemmler G, Gerstenbrand F: The premorbid personality of patients with Parkinson`s disease: a comparative study with healthy controls and patients with essential tremor. *Adv Neurol* 1990; 53: 339-342

Poewe W, , Högl B. Parkinson`s disease and sleep. *Curr Opin Neurol* 2000; 13: 423-426

Poewe W. Psychosis in Parkinson`s Disease. *Movement disorders* 2003; 18 (suppl. 6): 80-87

Pott Michael, M Parkinson-Idiopathic Parkinson`s disease-IPD-PD, In *Handbuch Neurologie: Lexikon neurologischer Krankheitsbilder mit Arzneimittelliste* Kohlhammer Verlag, Stuttgart, Berlin Köln, 2001;S.512-534

Pubmed;file://A/Psychometrische_Tests_BDA-Manual_Demenz.htm

Raven J: Guide to using the coloured progressive matrices. London: Lewis, 1965

Redies C, Hoffer LJ, Beil C, Marliss EB, Evans AC, Lariviere F, Marrett S, Meyer E, Diksic M, Gjedde A: Generalized decrease in brain glucose metabolism during fasting in humans studied by PET. *Am J Physiol* 1989; 256: 805-810

Reichmann H, Sommer U. Demenz beim idiopathischen Parkinson-Syndrom. Akt Neurol 2001; 28, Sonderheft 3: 228-230

Reivich M, Kuhl DE, Wolf AP, Greenberg J, Phelps ME, Ido T, Casella V, Fowler J, Hoffmann E, Alavi A, Som P, Sokoloff L. The 18-F-fluorodeoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization in man. Circ Res 1979; 44:127-137

Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. Depression in Parkinson`s disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. Brain 2005; 128: 1314-1322

Richard IH, Papka M, Rubio A, Kurlan R. Parkinson`s Disease and Dementia with Lewy Bodies: One Disease or Two? Movement Disorders 2002; 17 (6): 1161-1165

Rougemont D, Baron JC, Collard P, Bustany P, Comar D, Agid Y. Local cerebral glucose utilisation in treated and untreated patients with Parkinson`s disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1984; 47:824-30

Sanchez-Ramos JR, Ortoll R, Paulson GW. Visual hallucinations associated with Parkinson`s disease. Arch Neurol. 1996; 53: 1265-1268

Sands I. The type personality susceptible to Parkinson`s disease. J Mt Sinai Hosp 1942; 792-794

Savage CR. Neuropsychology of subcortical dementias. Psychiatr. Clin. North Am. 1997; 20: 911-931

Schwartz WJ, Smith CB, Davidson L, Savasaki H, Sokoloff L, Mata M, Fink DJ, Grainer H: Metabolic Mapping of funktional activity in the hypothalamo-neurophysial system of the rat. Science 1979; 205: 723-725

Schwarz J., Reichmann H.: Morbus Parkinson und Neuroprotektion. Akt Neurol.2003;30:51-58

Shulmann KI, Shedletsky R, Silver Il.; The challenge of time: Clock-drawing and cognitive funktion in the elderly.Int J Geriatr Psychiatry, 1989,1: 135-140

Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, Des Rosiers MH, Patalak CS, Pettigew KD, Sakurada O, Shinohara J. The ¹⁴C-deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization. Theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem* 1977; 28: 897-916

Sokoloff L, Siegel G, Agranoff B, Albers RW, Molinoff P. Circulation and energy metabolism of the brain. Eds. *Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects*. 4th ed. New York:Raven Press,1989

Spillantini MG, Crowther RA, Jakes R, Hasegawa M, Goedert M. Alpha-Synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson`s disease and dementia with lewy bodies. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95 (11): 6469-6473

Standaert DG, Stern MB: Update on the management of Parkinson`s disease. *Med Clin North AM* 1993; 77, 169-183

Stein M, Heuser I, Juncos J, Uhde T: Anxiety disorders in patients with Parkinson`s disease. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 217-220

Summerfield C, Gómez-Ansón B, Tolosa E, Mercader JM, Marti MJ, Pastor P, Junqué C. Dementia in Parkinson Disease. A Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Study. *Arch Neurol* 2002; 59: 1415-1420

Talairach P, Tournoux J: Co-planar stereotactic atlas of the human brain. Stuttgart: Thieme Verlag, 1988

Taylor AE, Saint-Cyr JA. The neuropsychology of Parkinson`s disease. *Brain Cogn* 1995; 28: 281-296

Thalman B, Monsch AU. CERAD. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer`s Disease. Neuropsychologische Testbatterie. Kurze kognitive Tests. Memory Clinic Basel. Basel 1997.

Tousi B, Frankel M. Olfactory and visuel hallucinations in Parkinson`s disease. *Parkinsonism&Related Disorders* 2004; 10 (4): 253-254

Pahwa N, Lyons O. See the big picture when treating Parkinson`s disease. *Practical Neurol* 2002; April: 28-32

Vallines I, Bodis-Wollner I, Nagengast B, Oezyurt J, Rutschmann R, Greenlee M. Saccades in the dark: fMRI evidence for separate cortical control of intentional eye movements. *Perception* 2002; 31 (S): 178

Vander Borcht T, Minoshima S, Giordani B, Foster NL, Frey KA, Berent S, Albin RL, Koeppe RA, Kuhl DE. Cerebral metabolic differences in Parkinson`s and Alzheimer`s diseases matched for dementia severity. *J Nucl Med* 1997; 38 (5): 797-802

Vermersch P, Delacourte A, Javoy-Agid F, Hauw Jean- Jacques, Agid Yves: Dementia in Parkinson`s Disease : Biochemical Evidence for Cortical Involvement Using the Immunodetection of Abnormal Tau Proteins. *Ann Neurol* 1993; 33: 445-450

Wang L, Kuroiwa Y, Kamikami T: Visual event-related potential changes at two different tasks in non-demented Parkinson`s patients. *J Neurol Sci* 1999; 164: 139-147

Whitehouse PJ, Hedreen JC, White CL, Price DL. Basal forebrain neurons in the dementia of Parkinson Disease. *Ann Neurol* 1983; 13: 243-248

Wienhard K, Wagner R, Heiss WD. PET-Grundlagen und Anwendungen der Positonen-Emissions-Tomographie, Berlin, Springer Verlag (1989)

Winker M. Aging in the 21st century. *JAMA* 2002; 287: 1326

Worsly KJ, Evans AC, Marrett S, Neelin PA. A three-dimensional statistical analysis for CBF activation studies in human brain. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 1992; 12: 900-918

Wu JC, Iacono R, Ayman M, Salmon E, Lin SD, Carlson J, Keator D, Lee A, Najafi A, Fallon J. Correlation of intellectual impairment in Parkinson`s disease with FDG PET scan. *Neuroreport* 2000; 11: 2139-2144

Anhang

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Faktoren des Parkinson-Syndroms modifiziert nach Pott, 2001	7
Tabelle 2: Ätiologische Klassifikation der Parkinsonsyndrome (modifiziert nach Deutchl, Krack, 1999).....	8
Tabelle 3: Frühdiagnostik des IPS (modifiziert nach Haussermann 1999, Deutchl Krack, 1999).....	12
Tabelle 4: Therapieoptionen des IPS (modifiziert nach Deutchl, Krack 1999)...	13
Tabelle 5: Mittlere Prävalenzrate und Inzidenzrate von Demenzerkrankungen nach Bickel H, 2000	15
Tabelle 6: Kriterien für die Diagnose eines Demenzsyndroms nach DSM-IV und ICD10-R (modifiziert nach Beyreuter K et al,1999, S. 58)	17
Tabelle 7: Differentialdiagnosen der Demenz beim idiopathischen Parkinson- Syndrom (modifiziert nach Ceballos-Baumann AO, 2005; Fuß, Becker; 2002).....	20
Tabelle 8: Verwendete Testverfahren dieser Arbeit.....	31
Tabelle 9: Stadieneinteilung des Parkinson-Syndroms (nach Hoehn und Yahr 1967).....	32
Tabelle 10: Abschnitte der UPDRS (nach Fahn et al. 1987).....	33
Tabelle 11: Abschnitte der CERAD-Testbatterie.....	34
Tabelle 12: Übersicht der demographischen Daten der Patienten und Kontrollen;	40
Tabelle 13: Ergebnisse der UPDRS-Teile und des Hoehn&Yahr Stadiums als MW \pm SD;.....	41
Tabelle 14: Ergebnisse der CERAD-Testbatterie.....	42
Tabelle 15: Ergebnisse verschiedener neuropsychiatrischer Tests; Ergebnisse als MW \pm SD;	43
Tabelle 16: Ergebnisse des NPI-Tests; Ergebnisse als MW \pm SW;	44
Tabelle 17: Hypometabolismus bei IPSD-Patienten im Vergleich zu KO	47

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Übersicht der wichtigsten Basalganglienprojektionen zur Beeinflussung des motorischen Systems, modifiziert nach Haussermann 1999	10
Abb.2: Drei-Kompartiment-Modell zur Berechnung des Glukose-Stoffwechsels mit der 18FDG-Methode (nach Sokoloff et al., 1977)	26
Abb 3: Oberflächenprojektion der signifikanten Glukosehypometabolismusregionen im Vergleich IPSD<KO.....	46

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich vor allem meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Ceballos Baumann, Chefarzt des Neurologischen Krankenhauses München, sehr herzlich für die Überlassung des Themas und seine Unterstützung bei der Erstellung dieser Doktorarbeit danken.

Ebenfalls danken möchte ich Herrn Dr. med. Häussermann für seine freundliche, hilfsbereite und kompetente Betreuung. Ihm danke ich für zahlreiche Ratschläge und wertvolle Anregungen im Laufe der Datenerhebung und Auswertung. Ein besonderer Dank gilt auch Herrn Priv. Doz. Dr. med. H. Boecker, der uns bei der technischen Auswertung der Daten tatkräftig unterstützt hat.

Besonderer Dank gilt den Patienten, die bereit waren, sich den Untersuchungen zu unterziehen.

Ganz besonders möchte ich auch meinen Eltern danken, die mich stets bei allem unterstützt haben.