

Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. Schwaiger)

**Aktivierung des zerebralen Metabolismus
durch passive audiovisuelle Stimulation
bei Alzheimer-Patienten**

Anna Friederike Leuchtweis

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

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

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. A. Drzezga
2. Univ.-Prof. Dr. J. Förstl

Die Dissertation wurde am 26.04.2007 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 26.09.2007 angenommen.

Meiner Mutter

in Liebe, Dank und Anerkennung
für die Werkzeuge, die sie mir mitgegeben,
und den Horizont, den sie mir geschaffen hat.

also dedicated to

Dr. Nick Riviera: maybe he'll do better next time*

*the heart is usually NOT on the right side

[Groening, 1992]

lichtung

manche meinen
lechts und links
kann man nicht verwechseln
werch ein illtum

(Ernst Jandl)

4. Inhaltsverzeichnis

1. Titelseite.....	i
2. Widmung	ii
3. Spruch.....	iv
4. Inhaltsverzeichnis	1
5. Verzeichnis der Abkürzungen.....	5
6. Einleitung	6
6.1. Kurzeinleitung	6
6.1.1. Kurzeinleitung Alzheimer-Demenz.....	6
6.1.2. Die CERAD als neuropsychologisches Testverfahren bei AD	6
6.1.3. PET als funktionell bildgebendes Verfahren bei AD	7
6.1.4. Unterschiede zwischen Neuropsychologie und Bildgebung	7
6.1.5. Aktivierungs-PET	8
6.1.6. Korrelationsstudien verbinden Neuropsychologie & Bildgebung....	9
6.2. Alzheimer-Demenz.....	10
6.2.1. Historische Entwicklung	11
6.2.2. Epidemiologie.....	11
6.2.3. Klinik	12
6.2.4. Neuroanatomie.....	13
6.2.5. Ätiopathogenese	15
6.2.6. Diagnostik	16
6.3. Fragestellung & Zielsetzung	17
7. Material & Methoden	18
7.1. Positronen-Emissions-Tomographie (PET)	18
7.1.1. Historische Entwicklung	18
7.1.2. Physikalische Grundlagen der PET	18
7.1.3. Erzeugung von Radionukliden und Tracern.....	19
7.1.4. Positronen-Emission und Detektion	19
7.1.5. Inzidenzenkorrektur & Bildrekonstruktion	20
7.1.6. 2- ¹⁸ Fluor-2-Desoxy-Glucose (FDG).....	21
7.1.7. Bedeutung.....	22
7.2. Die CERAD-Testbatterie	22
7.2.1. Vorstellung der gesamten Testbatterie.....	22

7.2.2. Die CERAD-Gedächtnis-Subtests	25
7.2.3. Das episodische Gedächtnis	25
7.3. Studiendesign	26
7.3.1. Studienaufbau	26
7.3.2. Patientenkollektiv	27
7.4. Datengenerierung.....	28
7.4.1. Versuchsaufbau	28
7.4.2. Datenakquisition.....	29
7.5. Datenkonvertierung und Datenbearbeitung	30
7.5.1. Präprozessierung und Prozessierung	31
7.5.2. Das Lechts-Rinks-Plobrem	32
7.6. Statistik.....	32
7.6.1. Statistische Methoden	32
7.6.2. Statistische Auswertung	34
7.6.3. Gruppenvergleich Ruhe-PET zu Aktivierungs-PET.....	34
7.6.4. Korrelationsanalyse von PET-Bildern und CERAD-Testwerten...34	
8. Ergebnisse	36
8.1. Gruppenvergleich Ruhe-PET gegen Aktivierungs-PET.....	38
8.1.1. Positiver Kontrast	38
8.1.2. Negativer Kontrast.....	39
8.2. Korrelationsanalyse Ruhe-PET mit MMSE.....	41
8.2.1. Positive Korrelation	41
8.2.2. Negative Korrelation.....	42
8.3. Korrelationsanalyse Aktivierungs-PET mit MMSE.....	44
8.3.1. Positive Korrelation	44
8.3.2. Negative Korrelation.....	46
8.4. Korrelationsanalyse Ruhe-PET mit CERAD-Subtest "Worte erinnern"	47
8.4.1. Positive Korrelation	47
8.4.2. Negative Korrelation.....	49
8.5. Korrelationsanalyse Aktivierungs-PET mit CERAD-Subtest "Worte erinnern"	50
8.5.1. Positive Korrelation	50
8.5.2. Negative Korrelation.....	52

8.6. Korrelationsanalyse Ruhe-PET mit CERAD-Subtest	
"Worte lernen gesamt"	54
8.6.1. Positive Korrelation	54
8.6.2. Negative Korrelation.....	56
8.7. Korrelationsanalyse Aktivierungs-PET mit CERAD-Subtest	
"Worte lernen gesamt"	58
8.7.1. Positive Korrelation	58
8.7.2. Negative Korrelation.....	60
8.8. Korrelationsanalyse Ruhe-PET mit CERAD-Subtest	
"Worte wiedererkennen"	61
8.8.1. Positive Korrelation	61
8.8.2. Negative Korrelation.....	63
8.9. Korrelationsanalyse Aktivierungs-PET mit CERAD-Subtest	
"Worte wiedererkennen"	66
8.9.1. Positive Korrelation	66
8.9.2. Negative Korrelation.....	68
9. Diskussion.....	70
9.1. Aktivierung des zerebralen Metabolismus durch passive audiovisuelle Stimulation	70
9.1.1. Positiver Kontrast	70
9.1.1.1. Visuelles System.....	70
9.1.1.2. Auditorisches System.....	71
9.1.2. Negativer Kontrast.....	71
9.1.3. Schlußfolgerung.....	71
9.2. MMSE zur Beurteilung der Schwere einer Demenz	72
9.2.1. Positive Korrelation	73
9.2.2. Negative Korrelation.....	73
9.2.3. Schlußfolgerung.....	74
9.3. Kortikale Repräsentation von Gedächtnisfunktionen	75
9.3.1. Positive Korrelationen.....	76
9.3.1.1. Gyrus cinguli	76
9.3.1.2. Präcuneus.....	77
9.3.1.3. Rechter Frontallappen	78
9.3.1.4. Parietal- und Temporallappen	78

9.3.2. Negative Korrelation.....	80
9.3.2.1. Linker Frontallappen.....	80
9.3.2.2. Cerebellum	81
9.3.3. Schlußfolgerung.....	82
10. Zusammenfassung	83
11. Literaturverzeichnis	85
11.1. Zeitschriftenartikel.....	85
11.2. Monographien und Buchbeiträge	92
11.3. Audiovision	93
11.4. Internet-Quellen.....	94
12. Danksagung	95
13. Lebenslauf	96

5. Verzeichnis der Abkürzungen

AD	Alzheimer-Demenz
APP	Amyloid-Präkursor-Protein
BA	Brodmann-Areal
CA	Commissura anterior
C_E	Cluster-Extension
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer Disease
CP	Commissura posterior
CT	Computertomographie
DSM IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition
EEG	Elektroenzephalographie
EKG	Elektrokardiogramm
FDG	Fluor-Desoxy-Glucose
(f)MRT	(funktionelle) Magnetresonanztomographie
G.	Gyrus
HERA	Hemispheric encoding / retrieval asymmetry
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (10. Revision)
L.	Lobulus
MCI	Mild cognitive impairment
MMSE	Mini-Mental-State-Examination
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke, Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PHF	Paired helical filaments
SD oder s	standard deviation, Standardabweichung s
SPM	Statistical parametric mapping

6. Einleitung

6.1. Kurzeinleitung

6.1.1. Kurzeinleitung Alzheimer-Demenz

Die Alzheimer-Demenz (AD) ist eine fortschreitende degenerative Erkrankung des ZNS [Braak und Braak, 1997]. Während anfangs vor allem die synaptischen Kontakte von Nervenzellen betroffen sind [Selkoe, 2002], kommt es im Verlauf der Krankheit zusätzlich zu einem Zelluntergang der Neuronen selbst. Eine besondere Rolle in der Pathogenese der Alzheimer-Demenz scheinen dabei neurofibrilläre Veränderungen im Gehirn der Erkrankten zu spielen, die die Nervenzellen schädigen: In den Neuronen bilden sich neurofibrilläre Bündel, sog. „Tangles“, die aus übermäßig phosphoryliertem τ -Protein bestehen. Außerhalb der Zellen findet man die sog. neuritischen Plaques. Sie entstehen vorwiegend aus einem 42 Aminosäuren langen Peptid, welches übermäßig aggregiert und aufgrund seiner Konformation als β -Amyloid bezeichnet wird. Dabei sind nicht alle Gehirnregionen gleichmäßig von der Erkrankung betroffen, sondern in einem für die AD pathognomonischen Ausbreitungsmuster werden spezifische Gehirnregionen befallen: Sind anfangs vor allem transentorhinaler Cortex und Hippocampus betroffen, breitet sich die Krankheit unter Einbeziehung von Frontal- und Parietallappen aus. Der sensomotorische Motorcortex, der primär visuelle Cortex und das Cerebellum bleiben weitestgehend intakt [Braak und Braak, 1995]. Klinisch äußert sich die AD in einem zunehmenden Verlust vor allem von kognitiven Fähigkeiten. Typischerweise zeigen sich nicht-kognitive Symptome wie Störungen des Affekts oder des Verhaltens erst im späteren Verlauf der Erkrankung.

6.1.2. Die CERAD als neuropsychologisches Testverfahren bei AD

Um kognitive Funktionen bei AD-Patienten testen und einen Verfall derselben feststellen zu können, hat sich in der klinischen Anwendung die neuropsychologische Testbatterie CERAD bewährt (CERAD = Consortium to Establish a Registry for Alzheimer Disease) [Morris, 1989]. Dabei werden die Patienten in den Bereichen Orientierung, Sprache, konstruktive Praxis und Gedächtnis getestet [Satzger, 2001]. Die Testbatterie ist schnell durchführbar, kostengünstig, vom durchführenden Personal einfach zu erlernen und weist hohe Objektivität, Reliabilität und Validität auf [Morris, 1988; Aebi, 2002]. Da die Beeinträchtigung des Gedächtnisses häufig als erstes klinisches Zeichen einer AD auftritt [Grady, 1988], scheint es sinnvoll, einen besonderen Augenmerk auf die Gedächtnisleistung der Patienten zu werfen

[Welsh, 1991]. Hierzu eignen sich in der CERAD-Testbatterie vor allem die drei Gedächtnissubtests "Worte lernen gesamt", "Worte erinnern" und "Worte wiedererkennen" [Satzger, 2001].

6.1.3. PET als funktionell bildgebendes Verfahren bei AD

Um strukturelle und funktionelle neuropathologische Veränderungen der AD in vivo meßbar zu machen, werden bildgebende Verfahren zur Diagnosestellung hinzugezogen. Dies sind beispielsweise die Computertomographie (CT), die Kernspintomographie (MRT) und die Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Während CT und MRT vor allem strukturelle Veränderungen im Körper festhalten, können mittels PET funktionelle Veränderungen von Organen aufgezeigt werden. Bei der Diagnose der AD spielt die PET daher eine Rolle, wenn es gilt, Stoffwechselprozesse vom und im Gehirn zu messen; mittels eines radioaktiven Trägermoleküls kann - wie in der vorliegenden Arbeit - der Glukose-Stoffwechsel, welcher mit neuronaler Aktivität assoziiert ist, im Gehirn in vivo dargestellt werden [Magistretti und Pellerin, 1999]. Areale mit pathologisch vermindertem Zuckerstoffwechsel, wie sie typischerweise bei der AD auftreten [Alexander, 2002], können als sog. hypometabole Areale nachgewiesen werden. Auch bereits das frühe Stadium einer AD, der oben beschriebene Synapsenschaden, der häufig einer klinischen Symptomatik vorausgeht, kann durch die PET aufgezeigt werden [Herholz, 2003].

6.1.4. Unterschiede zwischen Neuropsychologie und Bildgebung

Die beiden oben beschriebenen Verfahren zur Diagnose einer AD unterscheiden sich deutlich voneinander: Die Ergebnisse einer neuropsychologischen Untersuchung spiegeln die subjektive klinische Leistungsfähigkeit eines Patienten wider. Diese ist unter anderem abhängig von Alter, Geschlecht und Ausbildungsdauer des Patienten und somit interindividuell verschieden [Berres, 2000]. Auch werden die Testergebnisse eines Patienten verglichen mit den Ergebnissen einer "genormten" Patienten-Population; möglicherweise entspricht der Patient aber in Ausbildungsdauer oder anderen, das Testergebnis beeinflussenden Faktoren, gar nicht der Kontroll-Gruppe, mit der er verglichen wird.

Im Gegensatz dazu ermöglicht die PET eine Objektivierung der Krankheit und die Lokalisation der Pathologie. Da die neurodegenerativen Veränderungen im Gehirn der klinischen Symptomatik vorausgehen [Braak und Braak, 1997], kann die PET pathologische Veränderungen im Gehirn eines AD-Patienten aufzeigen, bevor klinisch Symptome auftreten und diese mittels neuropsychologischer Testverfahren erfaßt werden können [Zamrini, 2004].

Insofern kann sie potentiell auch herangezogen werden zur Früherkennung von Personen, die ein erhöhtes Risiko haben, später an einer AD zu erkranken.

6.1.5. Aktivierungs-PET

Seit einigen Jahren können AD-Patienten verschiedenen PET-Untersuchungen unterzogen werden. Bei der einen Form der PET bestimmt man den Zuckerstoffwechsel des Gehirns unter Ruhebedingungen: Der Patient liegt mit geschlossenen Augen in einem abgedunkelten, geräuscharmen Raum, ohne zu schlafen. Dabei wird die neuronale Grundaktivität des Gehirns über die Messung des Ruhestoffwechsels bestimmt. Dieses sog. Ruhe-PET spiegelt die basale Aktivität des Gehirns wider und wird in der folgenden Arbeit als neuronale Ruhe-Aktivität oder als Ruhe-Metabolismus bezeichnet. Im Gegensatz dazu gibt es das später entwickelte und eingesetzte Aktivierungs-PET: Hierbei wird der Patient, während er im PET-Scanner liegt und sein neuronaler Glukose-Stoffwechsel gemessen wird, einer bestimmten Aufgabe unterzogen. Dies kann zum Beispiel die Aufforderung sein, aktiv eine bestimmte Bewegung während der Messung durchzuführen. Andererseits können die Patienten auch passiv stimuliert werden, so zum Beispiel durch Abspielen von Musik oder Zeigen von Bildern während der Untersuchung. Der während dieser Aufgabe gemessene Zuckerstoffwechsel im Gehirn wird als Aktivierungs-Stoffwechsel bzw. die Untersuchung als Aktivierungs-PET bezeichnet. Dieses Aktivierungs-PET kann nun im Vergleich zum Ruhe-PET einigen zusätzlichen Informationsgewinn leisten: Ähnlich einem Belastungs-EKG zeigen sich bei manchen Personen krankhafte Areale nur unter Stimulation; unter Ruhebedingungen ist der Zuckerstoffwechsel im Gehirn dieser Patienten noch unauffällig [Pietrini, 1997; Pietrini, 1999]. In unserer Studie wurden die Patienten neben einem Ruhe-PET auch einer passiven audiovisuellen Stimulation unterzogen. Ihnen wurde während der Aktivierungs-PET eine Filmsequenz vorgespielt. Dieses Paradigma wurde aus folgendem Grund gewählt: Da es sich bei den untersuchten Patienten um Demenz-Kranke handelte, mußte es sich bei der Aktivierung um eine einfache Stimulation handeln, die diese Patienten während der Untersuchung geistig nicht überforderte und unabhängig von der Kooperationsfähigkeit der Patienten durchgeführt werden konnte. Bei der gezeigten Filmsequenz handelte es sich um einen Ausschnitt aus einem farbenfrohen, wortreichen Kinderfilm, der aufgrund seiner einfachen Handlung und anschaulichen Bilder bereits in amerikanischen Studien an AD-Patienten erfolgreich als Aktivierungs-Paradigma eingesetzt worden war [Pietrini, 2000]. Ein weiterer wesentlicher Grund für die Durchführung eines Aktivierungs-PET ist die Tatsache, daß unter Stimulation Kompensationsmöglichkeiten des an AD erkrankten Gehirnes

aufgezeigt werden können. Den unter 6.1.1. beschriebenen selektiven Befall kortikaler Areale versucht das Gehirn anfangs auszugleichen. DeKosky et al. wiesen 1990 nach, daß zu Beginn einer AD die Synapsenzahl reduziert ist im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen, die Fläche des synaptischen Kontaktes aber vergrößert ist [DeKosky und Scheff, 1990]. Grady und Kollegen beobachteten bei AD-Patienten mit beginnender Demenz während visueller Stimulation im PET eine zusätzliche Aktivierung von Kortex-Arealen, die von den gesunden Kontrollpersonen nicht aktiviert wurde. Dies wurde interpretiert als Rekrutierung zusätzlicher Gehirnareale zur Bewältigung von geistigen Aufgaben, die von den erkrankten Arealen alleine nicht mehr geleistet werden konnten [Grady, 1993]. Diesen Mechanismus beobachtet man vor allem zu Beginn einer AD, mit zunehmender Krankheitsdauer und Schwere verschwindet dieser Effekt [Grady, 1993]. Ihn bezeichnet man auch als funktionelle Reservekapazität des Gehirnes. Solche Kompensationsstrategien, die die geistige Leistungsfähigkeit aufrechterhalten sollen und vor allem zu Beginn einer AD beobachtet werden, da zu diesem Zeitpunkt der Krankheit der neuronale Schaden noch gering ist, können potentiell mittels Aktivierungs-PET aufgezeigt werden. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist allerdings zu beachten, daß solche Mechanismen sowohl vom Individuum selbst als auch vom Krankheitsstadium abhängig sind.

Faßt man das oben beschriebene zusammen, so kann das Aktivierungs-PET folgende Vorteile bieten: Potentiell vermag es bei einigen Patienten funktionelle Veränderungen sensitiver nachzuweisen als ein Ruhe-PET. Kompensationsstrategien des Gehirnes zur Aufrechterhaltung kognitiver Fähigkeiten, wie sie vor allem zu Anfang einer AD beobachtet werden, können aufgezeigt werden [Grady, 1993]. Es kann somit auch die Möglichkeit bieten, den Verlauf der Krankheit zu verfolgen [Kessler, 1991; Herholz, 2003].

6.1.6. Korrelationsstudien verbinden Neuropsychologie & Bildgebung

Wenn man die beiden oben beschriebenen Verfahren - neuropsychologische Testung und Bildgebung - vergleicht, so wird ersichtlich, daß sie bei der Diagnose einer AD nicht miteinander konkurrieren, sondern sich ergänzen. Da sie helfen, unterschiedliche Bereiche der gleichen Krankheit aufzudecken, kann die Kombination beider Verfahren die Sicherheit einer Diagnose oder den Ausschluß derselben möglicherweise erhöhen.

Grundsätzlich ist es möglich, einen Zusammenhang zwischen der Leistung in neuropsychologischen Tests und den Ergebnissen der Bildgebung aufzuzeigen [Welsh, 1994]. Obwohl AD-Patienten interindividuell verschiedene Befunde sowohl in neuropsychologischen Tests als auch in der PET aufweisen, zeigen PET-Befunde und

kognitive Leistung einen gewissen intraindividuellen Zusammenhang [Haxby, 1985]. Diesen Gedanken kann man in Korrelationsstudien weiterführen, indem man PET-Befunde und neuropsychologische Test-Ergebnisse bei mehreren Patienten miteinander vergleicht. So wiesen AD-Patienten mit überwiegend sprachlichen Defiziten im Ruhe-PET hypometabole Areale vor allem im Bereich der linken Hemisphäre auf, während ein rechtsseitiger Hypometabolismus eher mit visuo-konstruktiven Defiziten einherging [Haxby, 1985; Haxby und Rapoport, 1986]. Auch zeigten sich bei unterschiedlichen Gedächtnisstörungen (Störungen des episodischen Gedächtnisses, des semantischen Gedächtnisses bzw. des Kurzzeitgedächtnisses) unterschiedliche hypometabole Verteilungsmuster in der PET bei AD [Desgranges, 1998].

Aus diesen Studien kann der Schluß gezogen werden, daß Korrelationsanalysen helfen können, das anatomische Korrelat von neuropsychologischen Störungen aufzuzeigen und so der Versuch unternommen werden kann, kognitive Defizite, die durch neuropsychologische Testverfahren gemessen werden, anatomischen Lokalisationen zuzuordnen.

Die Patienten der vorliegenden Arbeit wurden neben den neuropsychologischen Tests sowohl einem Ruhe- als auch einem Aktivierungs-PET mit F-18FDG unterzogen. Die Untersuchung des Glucosstoffwechsels im abgedunkelten, geräuscharmen Raum wird in der folgenden Arbeit als Ruhe-PET bezeichnet. Die passive audiovisuelle Stimulation der Patienten in einer weiteren Sitzung durch Präsentation einer kurzen Filmsequenz während der Messung wird Aktivierungs-PET genannt. Der dabei gemessene Glukose-Stoffwechsel wird als Aktivierungs-Metabolismus bezeichnet.

Im Gegensatz dazu steht der Begriff "Aktivierbarkeit": Er wird in dieser Arbeit verwendet für den Unterschied zwischen Ruhe-Metabolismus und Aktivierungs-Metabolismus. Die Aktivierbarkeit stellt, sehr vereinfacht gesprochen, den Unterschied zwischen Ruhe- und Aktivierungs-Stoffwechsel dar, man könnte es auch das statistische Differenz-Bild zwischen Ruhe- und Aktivierungs-Stoffwechsel nennen.

6.2. Alzheimer-Demenz

6.2.1. Historische Entwicklung

Im Jahre 1901 behandelte Dr. Alois Alzheimer, Oberarzt an der Anstalt für Irre und Epileptische in Frankfurt am Main, die Patientin Auguste D. [Maurer und Maurer, 1998, S. 10]. Diese Frau war im mittleren Lebensalter an einer rasch fortschreitenden Demenz erkrankt

und im Alter von 51 Jahren in die Anstalt für Irre und Epileptische aufgenommen worden. Die Patientin verstirbt fünf Jahre später an "Septicemia infolge Dekubitus" [Maurer und Maurer, 1998, S. 193]. Alzheimer, der mittlerweile in München an der Königlich Psychiatrischen Klinik unter Emil Kraepelin arbeitet, läßt sich das Gehirn schicken und sezziert es. Dabei findet er Ablagerungen in Form von Plaques in der gesamten Hirnrinde, wie er sie nur von 70- bis 80jährigen Patienten kennt, die an einer Dementia senilis, dem sog. Altersblödsinn, erkrankt sind. Alzheimer nennt den Befund aufgrund des vergleichsweise niedrigen Alters von Auguste D. "präsenile Demenz" und trägt seine Ergebnisse erstmalig im November 1906 auf der Versammlung der Südwestdeutschen Irrenärzte vor [Maurer und Maurer, 1998, S. 198ff]. Der Begriff der "Alzheimerschen Krankheit" wird allerdings erst 1910 geprägt, als ihn Emil Kraepelin in seinem Lehrbuch verwendet [Kraepelin, 1910, S. 593-632]. 1995 wird die Originalakte von Auguste D. im Archiv der psychiatrischen Universitätsklinik Frankfurt wiedergefunden und veröffentlicht [Maurer, 1997].

6.2.2. Epidemiologie

Die Alzheimer-Demenz ist die mit Abstand häufigste Ursache einer Demenz in der zweiten Lebenshälfte eines Menschen. Sowohl Prävalenz (Anzahl der bereits Erkrankten) als auch Inzidenz (Anzahl der Neuerkrankungen) steigen mit dem Alter annähernd exponentiell an. Schon 1996 gab es in Deutschland weit mehr als 600.000 an Alzheimer leidende Bundesbürger, jährlich kamen nochmals über 100.000 neu an Alzheimer erkrankte Betroffene hinzu [Bickel, 2000]. Hochgerechnet auf die Alterspyramide 2003 (Statistisches Bundesamt 2004) und unter Annahme gleichbleibender Inzidenz- und Prävalenzraten [Bickel, 2001] ergeben sich für das Jahr 2003 in der BRD folgende Zahlen:

Prävalenz (2003):

Bevölkerung über 65 J	~ 14 Mio
mittlere Erkrankungsrate für Demenzen über 65 J	~ 7 %
Demenz-Patienten gesamt über 65 J	~ 1 Mio
bereits erkrankte AD-Patienten (ca. 60 % der Demenzen)	~ 0,6 Mio

Inzidenz (2003):

Bevölkerung über 65 J	~ 14 Mio
mittlere Neu-Erkrankungsrate für Demenzen über 65 J	~ 2 %
neu erkrankte Demenz-Patienten über 65 J	~ 0,28 Mio
neu erkrankte AD-Patienten (ca. 60 % der Demenzen)	~ 0,17 Mio

6.2.3. Klinik

Klinisch äußert sich die Demenz in Abhängigkeit vom Krankheits-Stadium:

Anfangs steht der fortschreitende Verlust kognitiver Fähigkeiten im Vordergrund. Besonders betroffen sind Lern- und Gedächtnisleistungen. Die Patienten sind unfähig, neue Informationen zu speichern [Beyreuther, 2002, S. 169]. Auch das Abrufen bereits erlernten Wissens oder vergangener Ereignisse verschlechtert sich, wobei die am längsten zurückliegenden Erlebnisse am besten erinnert werden können. Wortfindungs- und Benennungsstörungen treten hinzu, die allgemeine Arbeitsleistung nimmt ab. Parallel dazu treten nichtkognitive Symptome wie Störungen des Affekts - meist depressive Verstimmung [Burns, 1990] - und des Verhaltens [Burns, 1990] auf.

Im mittleren Stadium der Demenz ist die selbständige Lebensführung eingeschränkt. Die Patienten werden hochgradig vergeßlich, die räumliche Orientierung ist gestört. Es treten Sprachstörungen und Verlust der Lese- und Schreibfähigkeit auf. Die nichtkognitiven Symptome nehmen zu, es zeigen sich Angstzustände, Unruhe, Umkehr des Tag- und Nachtrhythmus. Als neurologisches Symptom tritt häufig eine Harninkontinenz auf. Meist müssen die Patienten ab diesem Stadium in ein Pflegeheim aufgenommen werden.

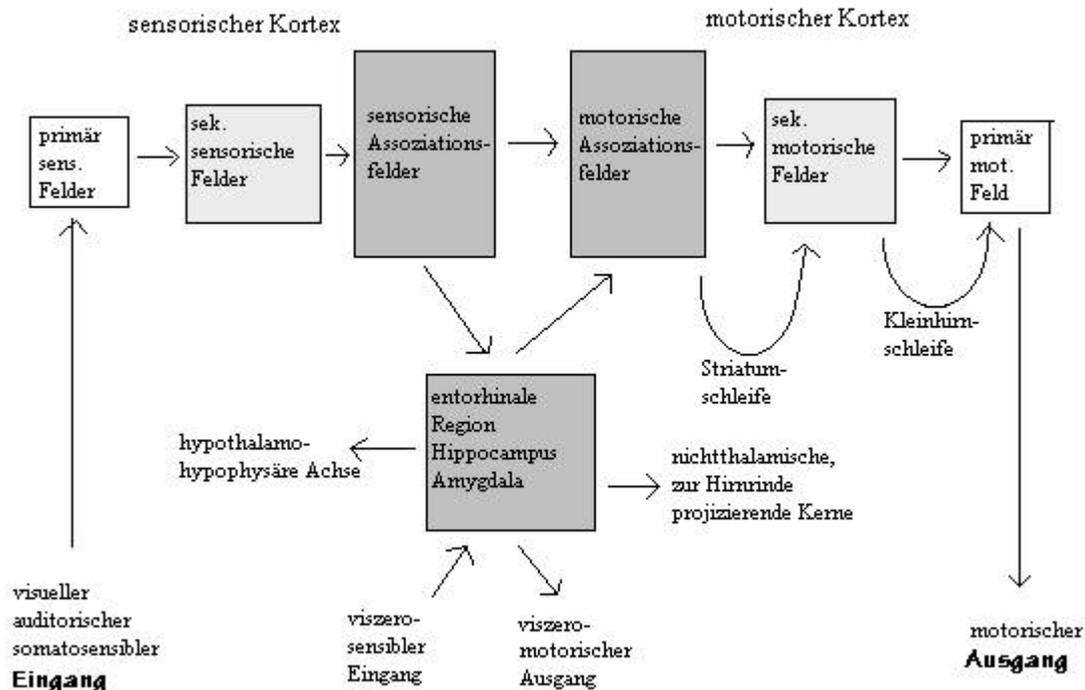
Im fortgeschrittenen Stadium erlöschen allmählich alle psychischen Funktionen. Die neurologischen Symptome verschlechtern sich, zu Harn- und Stuhlinkontinenz können Schluckstörungen und Krampfanfälle hinzutreten, die Patienten werden vollständig pflegebedürftig. Der körperliche Allgemeinzustand ist stark reduziert, so daß die Patienten zu einer erhöhten Infektanfälligkeit neigen. Die Lebenserwartung ist bei Alzheimer-Patienten gegenüber der gleichaltrigen Bevölkerung auf rund ein Drittel herabgesetzt [Heyman, 1987]. Es ist Definitionsfrage, ob man die AD selbst als Todesursache gelten läßt, da eine Beteiligung vegetativer Kerngebiete (Atemzentrum, Kreislaufzentrum) letztendlich zum Tode führen kann, oder ob man die Folgen der Krankheit, vor allem Bettlägerigkeit, Eß- und Schluckbeschwerden sowie verminderte Abwehrleistung, für zum Tode führend erachtet

[Förstl, 2002, S. 342]. Bei rund zwei Dritteln aller AD-Patienten liegt zum Todeszeitpunkt eine Pneumonie vor [Forstl, 1991].

6.2.4. Neuroanatomie

Initial ist die AD gekennzeichnet durch eine neuronale Funktionsstörung, bedingt durch eine Abnahme synaptischer Kontakte zwischen den Neuronen. Im Verlauf der Erkrankung kommt es zusätzlich zu einem Untergang der Nervenzellen selbst. Ein typisches Merkmal der AD ist hierbei der hochgradig selektive Untergang von nur wenigen Nervenzellarten in umschriebenen Schichten und Gebieten der Hirnrinde sowie einiger subkortikaler Kerngebiete. Dagegen bleiben umfangreiche Teile des Gehirns bis zum Schluß funktionell intakt und erleiden keine oder nur leichte Veränderungen. Eine erhöhte Vulnerabilität weisen dabei solche Areale des Gehirns auf, die sich phylogenetisch spät entwickelt haben, aber auch solche Bereiche, die in der Ontogenese als letztes myelinisieren [Braak und Braak, 1996]. Sozusagen in umgekehrter Reihenfolge sind als erstes die Areale von pathologischen Veränderungen betroffen, in denen als letztes eine Markreifung stattgefunden hat. Neben dem limbischen System werden vor allem sensorische und frontale Assoziationsfelder fast vollständig zerstört.

Progression der kortikalen neurofibrillären Veränderungen



[Braak et al. 1996]

Bild 1: Je dunkler die Farbe, desto später die Markreifung, desto eher pathologische Veränderungen bei AD.

Die Krankheit beginnt typischerweise in der im Temporallappen liegenden Regio entorhinalis, dem Hippocampus sowie in subkortikalen Kerngebieten, besonders im Nucleus basalis Meynert. Betroffen sind hier vor allem die cholinergen Projektionsneurone, die auf den Neokortex, den Hippocampus und die Amygdala abbilden. Hierbei scheinen besonders kaliberschwache, kaum myelinisierte Neurone mit sehr langen Axonen (Verhältnis Soma:Axon 1:1.000) gefährdet zu sein [Braak und Del Tredici, 2004].

Die Krankheit breitet sich aus unter Einbeziehung nahezu der ganzen Hirnrinde, besonders aber der Assoziationsfelder. Handelt es sich bei der Alzheimer-Demenz initial um eine Funktionsstörung, die durch den Verlust synaptischer Kontakte verursacht wird, führt im fortgeschrittenen Stadium der Krankheit der starke zusätzliche Verlust an kortikalen Neuronen zu Schrumpfungen der Hirnrinde und ist mit einem entsprechenden Gewichtsverlust verbunden [Najlerahim und Bowen, 1988]. Insbesondere temporal und frontal sind die Hirnwindungen von an AD Erkrankten im Vergleich zu altersentsprechenden Probanden verschmälert und die Furchen dementsprechend erweitert.

6.2.5. Ätiopathogenese

Ursächlich nimmt man an, daß vor allem zwei Mechanismen verantwortlich sind für den Zelluntergang bei AD: Intrazelluläre Neurofibrillenbündel und extrazelluläre Plaquesbildung. Innerhalb der betroffenen Neurone kommt es zu einer übermäßigen Ansammlung von neurofibrillären Bündeln (Tangles). Sie bestehen aus paarigen helikalen Filamenten (PHF), die wiederum aus τ -Protein aufgebaut sind. τ -Proteine sind unter physiologischen Bedingungen an Mikrotubuli assoziiert und unterstützen diese in der Aufrechterhaltung des Zytoskeletts und des axoplasmatischen Fluxes. Das bei der AD vorkommende abnorm hyperphosphorylierte τ -Protein ist in seiner Funktion eingeschränkt. Die τ -Protein-Monomere dissoziieren von den Mikrotubuli ab und bilden paarige Helices [Beyreuther, 2002, S. 88]. Diese stäbchenartigen Filamente lagern sich zu Bündeln zusammen und führen vermutlich über eine metabolische Beeinträchtigung der Zelle zum Neuronenuntergang [Beyreuther, 2002, S. 114]. Außerhalb der betroffenen Neurone findet man die sogenannten neuritischen Plaques. Sie bestehen aus Amyloid, welches sich β -faltblattartig aneinanderlagert und nach dieser Konformation β -Amyloid genannt wird. Es handelt sich dabei hauptsächlich um ein 42 Aminosäuren langes Peptid, welches daher als A β 42 bezeichnet wird. Es ist ein Abbauprodukt des Amyloid-Präkursor-Proteins (APP). Unter physiologische Bedingungen wird größtenteils ein nur 40 Aminosäuren langes Peptid (A β 40) aus dem APP herausgeschnitten. Bei AD kommt es zu einer übermäßigen Produktion und Sekretion von A β 42, welches besonders schnell aggregiert und sehr resistent gegenüber proteolytischen Abbauprozessen ist. A β 42 wirkt vermutlich neurotoxisch [Beyreuther, 2002, S. 80-83]. Zusätzlich werden die Neurone wahrscheinlich durch ein zerebrales Energiedefizit, das vermehrte Auftreten von Radikalen sowie einem Entzündungsgeschehen geschädigt [Beyreuther, 2002, S. 77-79]. Als Risikofaktoren werden Suszeptibilitätsgene (ApoE-e4) [Farrer, 1997], erhöhter Blutdruck und/oder erhöhte Cholesterinwerte angesehen [Kivipelto, 2001]. Bei 5-10 % der Patienten, die an einer AD erkranken, spielt eine genetische Belastung eine wichtige Rolle. Zu nennen sind hier Mutationen des Präsenilin-1-Gens auf Chromosom 14, seltener des Präsenilin-2-Gens auf Chromosom 1. Patienten, die an dieser sog. familiären Form der AD (FAD) leiden, erkranken meist in früheren Jahren an Alzheimer als Patienten, die an der weitaus häufigeren Form (> 90 %) der AD leiden, der sporadischen Form.

6.2.6. Diagnostik

Die oben beschriebenen pathologischen Veränderungen können sich bei post-mortem-Untersuchungen auch schon in geringerem Ausmaß in Gehirnen von 20- bis 30jährigen finden, die nicht an einer Demenz verstorben sind [Braak und Braak, 1997]. Man nimmt daher an, daß sich der neurodegenerative Prozeß über mehrere Jahrzehnte entwickelt, bis er klinisch manifest wird. Daher ist es wichtig, die krankhaften Veränderungen in einem möglichst frühen Stadium erkennen zu können, bei begründetem Verdacht auf eine Erkrankung eventuell auch schon, bevor der Patient klinisch auffällig wird. In der Diagnostik steht neben einer gründlichen Eigen- und Fremdanamnese die sorgfältige klinische Untersuchung im Vordergrund. Andere Ursachen für eine Demenz müssen ausgeschlossen werden. Um die Sensitivität und Spezifität in der Diagnostik zu erhöhen, stehen weitere Instrumente der (Früh-)erkennung zur Verfügung, die hier nur ansatzweise aufgezählt werden sollen: Neuropsychologische Testverfahren (MMSE, CERAD, Uhrzeichentest etc.), apparative Diagnostik (PET, fMRT, EEG) sowie biologische Indikatoren wie p-tau231, p-tau181 und p-tau199 [Hampel, 2004].

Für Forschungszwecke haben sich die NINCDS-ADRDA-Kriterien bewährt (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke; Alzheimer's Disease and Related-Disorders Association). Sie teilen die Sicherheit einer klinischen AD-Diagnose in drei Grade: Mögliche, wahrscheinliche oder bioptisch/autoptisch gesicherte definitive Alzheimer-Demenz [McKhann, 1984].

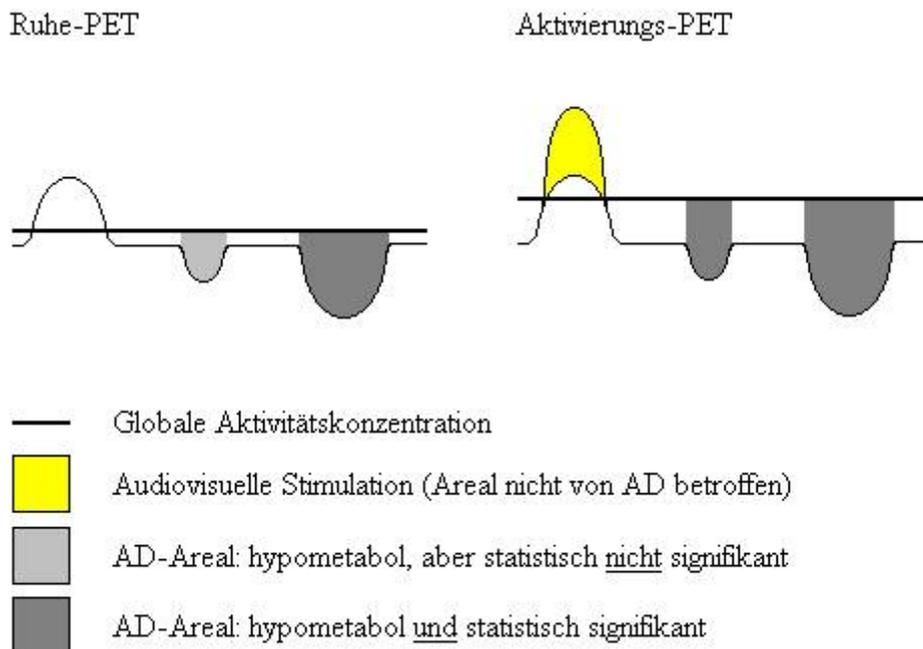
6.3. Fragestellung & Zielsetzung

Die vorliegende Arbeit erforscht die anatomischen Grundlagen neuropsychologischer Defizite bei Alzheimer-Patienten.

Ausgangspunkt dafür ist die Erkenntnis, daß sich anatomische Stoffwechseldefizite und kognitive Funktionseinbußen der Patienten entsprechen. AD-Patienten zeigen hypometabole Areale in der PET typischerweise vor allem im temporo-parietalen und frontalen Kortex sowie dem posterioren Gyrus Cinguli [Alexander, 2002], was sich wiederum in den Funktionsdefiziten der Patienten widerspiegelt: Es sind vor allem kognitive Fähigkeiten betroffen, hauptsächlich Lern- und Gedächtnisleistungen, später auch Aufmerksamkeit und Orientierungsfähigkeit. Die Alzheimer-Demenz führt hingegen kaum zu einer Beeinträchtigung visueller, auditorischer oder sensomotorischer Funktionen. Die Verknüpfung von Bildgebung und neuropsychologischen Tests geschieht durch

Korrelationsanalysen, welche helfen können, das anatomische Korrelat kognitiver Störungen aufzudecken.

Aktivierungs-PET-Studien bei AD-Patienten haben den Schluß nahegelegt, daß sie potentiell sensitiver sein können als Ruhe-PET-Studien, um hypometabole Areale bei AD aufzuzeigen [Herholz, 2003]. Wir nutzten in unserer Studie ein etabliertes passives Aktivierungs-Paradigma, welches keinerlei Mitarbeit auch stärker dementer Patienten erforderte [Pietrini, 1997]. Durch eine breite Stimulation von Arealen, die nicht von der AD geschädigt werden, erhofften wir uns eine stärkere Kontrastierung der nicht geschädigten Areale zu den durch die AD geschädigten Arealen als unter Ruhebedingungen, um somit potentiell hypometabole Areale sensitiver aufdecken zu können als unter Ruhe-Bedingungen. Diesen Denkansatz soll die untenstehende Zeichnung verdeutlichen:



Unter Verwendung sowohl eines Ruhe-PET als auch eines Aktivierungs-PET sollten in Zusammenhang mit den neuropsychologischen Tests folgende Fragestellungen bei Alzheimer-Demenz-Patienten untersucht werden:

1. Welche kognitiven Defizite gehen mit welchen metabolischen Defekten einher?
2. Verändert das Aktivierungs-Paradigma die in den Ruhe-Korrelationsanalysen gefundenen Defektmuster?
3. Detektiert ein Aktivierungs-PET hypometabole Areale in Korrelationsstudien sensitiver als ein Ruhe-PET?

7. Material & Methoden

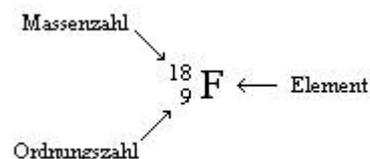
7.1. Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

7.1.1. Historische Entwicklung

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) stellt in der modernen Medizin ein relativ junges bildgebendes Verfahren dar. Die Grundlagen für eine Bildgebung mittels radioaktiver Trägermoleküle wurden in den 30er Jahren des letzten Jahrhunderts gelegt, als der Ungar Georg von Hevesy 1923 den Stoffwechsel von Pflanzen untersuchte. Dazu diente ihm die Messung der radioaktiven Bleiakkumulation. Er benutzte somit zum ersten mal einen radioaktiven Tracer. 1929 gelang es dem Amerikaner Ernest O. Lawrence, ein Zyklotron zu bauen (Physik-Nobel-Preis 1939). Dies stellte die Grundlage dar, künstliche Radionuklide zu erzeugen. 1975 wird von Michel Ter-Pogossian [Ter-Pogossian, 1975] die erste Positronen-Emissions-Tomographie durchgeführt. Von da an verbessert sich das Verfahren stetig, da vor allem die Möglichkeiten der computergestützten Daten- und Bildverarbeitung rasant steigen.

7.1.2. Physikalische Grundlagen der PET

Die Idee der nuklearmedizinischen Bildgebung ist es, nach Inkorporation einer radioaktiven Substanz Stoffwechselfvorgänge in vivo sichtbar zu machen. Dazu werden Nuklide benötigt. Ein Nuklid ist ein Atom, das durch seine Ordnungszahl (Kernladungszahl oder Protonenzahl) und die Massenzahl (Protonenzahl + Neutronenzahl) genau charakterisiert ist:

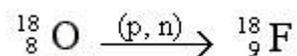


Nuklide gleicher Ordnungszahl aber unterschiedlicher Massenzahl bezeichnet man als Isotope. Isotope unterscheiden sich also durch die Anzahl der Neutronen im Kern. Dadurch unterscheiden sie sich physikalisch voneinander, denn manche Isotope eines Elements sind instabil und senden während ihres Zerfalls radioaktive Strahlung aus, die detektiert und so zur Bilderzeugung genutzt werden kann. An ein Trägermolekül gekoppelte Isotope werden Tracer genannt. Mit ihrer Hilfe können physiologische Stoffwechselfvorgänge aufgezeichnet werden.

Da sich Isotope eines Elementes chemisch gleich verhalten, werden die Stoffwechselprozesse im Körper nicht beeinflusst.

7.1.3. Erzeugung von Radionukliden und Tracern

Die in der PET verwendeten Tracer werden in zwei Arbeitsschritten hergestellt. Als erstes wird ein Radionuklid erzeugt, welches in einem zweiten Prozessierungsschritt an den gewünschten Stoffwechselmetabolit gekoppelt wird. Der erste Schritt geschieht in einem Zyklotron. In dessen Inneren befindet sich ein Vakuumgefäß mit einer Ionenquelle, die Protonen freisetzt. Durch ein von außen angelegtes homogenes Magnetfeld werden diese Protonen auf eine Kreisbahn gezwungen. Ein hochfrequentes elektrisches Feld beschleunigt die Protonen bei jedem Umlauf. Sowohl der Radius der Kreisbahn als auch die Energie der Protonen nehmen daher zu. Wenn die Protonen eine bestimmte Energie und den äußeren Rand des Vakuumbehälters erreicht haben, werden sie durch eine Störung des Magnetfelds (Hilfsfeld) aus ihrer Kreisbahn heraus auf ein Target gelenkt. Dies ist bei der Herstellung von ^{18}F das ^{18}O , welches gasförmig als $\text{H}_2\text{-}^{18}\text{O}$ in der Targetkammer vorliegt. Das Proton wird auf das ^{18}O gelenkt, schießt ein Neutron aus dem Kernverband heraus und kann sich selbst dort anlagern:



Danach wird das erzeugte ^{18}F aus der Targetkammer ausgeleitet und für die Synthese der 2- ^{18}F Fluor-2-Desoxy-Glucose (FDG) nach dem Verfahren von Hamacher [Hamacher, 1986] verwendet.

7.1.4. Positronen-Emission und Detektion

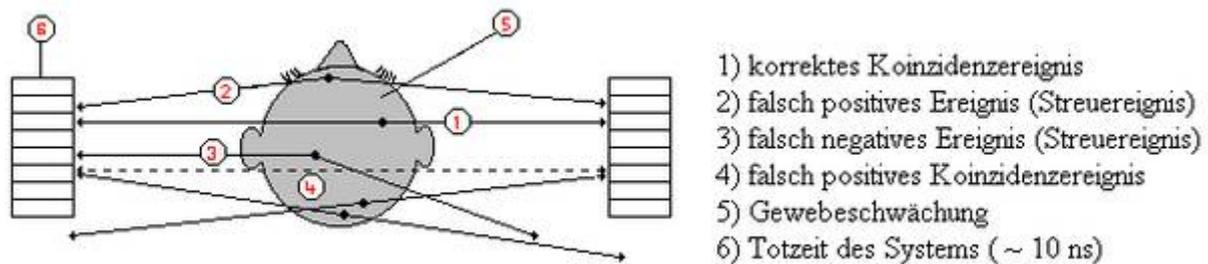
Die Kerne der erzeugten Radionuklide sind instabil. Durch radioaktiven Zerfall erreichen sie ein energetisch günstigeres und damit stabiles Niveau. Bei ^{18}F findet der sog. β^+ -Zerfall statt, d.h., ein Proton wandelt sich in ein Neutron um unter Freigabe eines Neutrinos und eines Positrons. Das Neutrino ist ein Teilchen mit einer im Vergleich zu Elektronen sehr kleinen Masse. Es ist ungeladen und spielt für den Patienten und die Detektion keine Rolle. Anders verhält es sich mit dem Positron. In Abhängigkeit vom umgebenden Gewebe bewegt es sich einige wenige Millimeter im Körper, bis es auf ein Schalenelektron trifft. Das Positron und das Elektron vernichten sich (Paarvernichtung). Dabei wird die Masse der beiden Teilchen analog des Einstein'schen Energie-Massen-Äquivalenzgesetzes $E = mc^2$ vollständig in

Strahlungsenergie umgewandelt (Annihilationsstrahlung). Die Vernichtungsenergie von 1022 keV wird in zwei γ -Quanten von jeweils 511 keV umgesetzt. Diese beiden γ -Quanten werden in einem Winkel von annähernd 180° diametral emittiert (der ungefähr rechtwinklig zu dieser Bahn einwirkende Impuls des Positrons ist sehr klein). Die emittierten γ -Quanten werden nun zur Erzeugung von Bildern genutzt. Dazu wird der Patient von einem ringförmigen, mehrschichtigen Detektorsystem umgeben, welches nach dem Prinzip einer Gamma-Kamera arbeitet: Gegenüberliegende Detektorenpaare reagieren auf den gleichzeitigen Einfall eines γ -Quanten-Paares. Durch diese sog. Koinzidenzschaltung ist das System selbstkollimierend. Danach sorgen Szintillationskristalle für die Umwandlung in elektrische Signale. Sekundärelektronen-Multiplier verstärken die Meßimpulse. Die elektronische Datenverarbeitung gewährleistet anschließend die Speicherung, Bearbeitung und Darstellbarkeit der so gewonnenen Meßdaten.

Limitiert wird die Ortsauflösung der Positronen-Emissions-Tomographie durch zwei bereits oben beschriebene Phänomene: Einerseits durch die Wanderung des Positrons im Gewebe bis zur Stelle der Annihilation, andererseits durch seinen mitgebrachten Impuls, der Winkelschwankungen von bis zu $0,5^\circ$ verursacht [Ostertag, 1992]. Die physikalische Grenze der Ortsauflösung beträgt somit einige wenige Millimeter. Hinzu kommt die technische Ortsauflösung, die durch die Größe der Detektoren bestimmt wird. Der im Rahmen dieses Forschungsprojektes verwendete PET-Scanner Siemens ECAT EXACT (CTI, Knoxville, Tennessee) mit einem axialen Gesichtsfeld von 16,2 cm ermöglicht insgesamt eine Auflösung von ca. 5 mm.

7.1.5. Inzidenzenkorrektur & Bildrekonstruktion

Die von den Detektoren gewonnenen Zählraten müssen korrigiert werden. Mehrere Ursachen führen sowohl zu einem Verlust als auch zu einem Übermaß an registrierten Ereignissen: Neben den korrekt registrierten γ -Quanten-Paaren führen falsch positiv gemessene Ereignisse und Streueignisse zu einer fälschlicherweise erhöhten Zählrate. Durch die Totzeit des Systems sowie falsch negative Streueignisse kommt es zu einem Aktivitätsverlust. Zusätzlich muß auch die Abschwächung der Photonen durch das Gewebe bestimmt werden. Dazu wird eine Transmissionsmessung ("heiße Transmission" genannt, da der Patient zu diesem Zeitpunkt bereits radioaktive Strahlung emittiert) durchgeführt. Dabei wird der Patient von extern mit Positronen-Strahlung einer bekannten Intensität ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -Ringquelle) durchstrahlt und deren Abschwächung durch das Körpergewebe gemessen. Rechnergestützt können so Fehler bei der Bildrekonstruktion berücksichtigt und korrigiert werden.

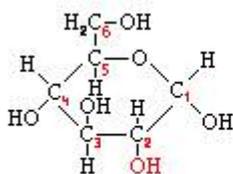


Die Bildrekonstruktion (d.h. die räumliche Verteilung der Radioaktivität) geschieht durch Berechnung einer gefilterten Rückprojektion. Rückprojektion bedeutet, daß die registrierten Inzidenzen einer (gedachten) Verbindungslinie zwischen dem jeweiligen Detektorenpaar zugeordnet (=rückprojiziert) werden. Die einzelnen Bildpunkte entstehen nun durch Aufsummation der Rückprojektionen. Die Filterfunktion sorgt für eine schärfere Auflösung, da die einfache Rückprojektion Projektionsartefakte erzeugt: Ein punktförmiges Objekt hat in der Rückprojektion an der ursprünglichen Stelle ein Maximum, außerhalb des Bildpunktes aber fällt die Verteilung nicht sofort ab, so daß aus einem Punkt eine Kugel entstehen würde. Der in dieser Arbeit benutzte Hamming-Filter erzeugt seitlich eines lokalen Maximums negative Werte, so daß sich in der gefilterten Rückprojektion Werte außerhalb des Bildpunktes gegenseitig aufheben [Wienhard, 1989]. In der Bildrekonstruktion wurden 63 Schichten generiert, die jeweils aus 128 x 128 Pixeln (=picture elements) bestanden. Die Pixel-Größe betrug 2 mm. Der Abstand der Schichten voneinander war 2,25 mm.

7.1.6. $2\text{-}^{18}\text{F}$ Fluor-2-Desoxy-Glucose (FDG)

Der am häufigsten verwendete Tracer zur Darstellung des Glucose-Stoffwechsels ist die $2\text{-}^{18}\text{F}$ Fluor-2-Desoxy-Glucose (FDG). Sie wird zur Untersuchung herangezogen, da das Gehirn unter normalen Umständen seinen Energiebedarf zu 97 % aus Glucose bezieht und somit der Zuckerverbrauch den wichtigsten Metabolismus zur Untersuchung von Hirnfunktionen darstellt. FDG ist ein Glucose-Analogon, welches sich von dieser durch die Substitution der OH-Gruppe am C_2 -Atom durch das ^{18}F -Isotop unterscheidet. Dieses künstlich erzeugte Molekül wird in die Glykolyse eingeschleust und in einem ersten Schritt von der Hexokinase am C_6 -Atom phosphoryliert. Danach kann das modifizierte Molekül allerdings nicht weiter verstoffwechselt werden und akkumuliert in den Zellen (metabolic trapping). In der Zelle zerfällt das Molekül und kann so den Ort des Zuckerverbrauchs aufzeigen.

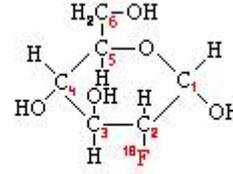
Die Halbwertszeit $T_{1/2}$ ist mit 109,7 Minuten ausreichend lang genug, um nuklearmedizinische Untersuchungen auch in Häusern durchführen zu können, die nicht über ein eigenes Zyklotron verfügen und daher FDG extern bestellen müssen. Andererseits bedeutet die insgesamt gesehen kurze Halbwertszeit (natürliches Uran dagegen hat eine Halbwertszeit von über 4 Milliarden Jahren) eine geringe Strahlenbelastung für den Patienten.



Glucose (G)



2-Desoxyglucose (DG)

2-¹⁸Fluor-2-Desoxyglucose (FDG)

7.1.7. Bedeutung

Die Positronen-Emissions-Tomographie hat gegenüber anderen bildgebenden Verfahren mehrere entscheidende Vorteile:

- Neben der Generierung struktureller Bilder bietet sie vor allem die Möglichkeit, funktionelle Prozesse des menschlichen Körpers in vivo darzustellen, ohne in diese störend einzugreifen
- Sie bietet eine große räumliche und zeitliche Auflösung
- Biologische Prozesse können quantifiziert werden

7.2. Die CERAD-Testbatterie

7.2.1. Vorstellung der gesamten Testbatterie

Aus dem Zusammenschluß amerikanischer Gedächtnisambulanzen entstand 1986 ein Forschungsverbund, dessen Ziel es war, ein Screening-Instrument zur Früherkennung von Demenzen, vor allem der Alzheimer Demenz, zu entwickeln: Das "Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease" [Welsh, 1994]. Die dort entwickelte neuropsychologische Testbatterie CERAD besteht aus verschiedenen Einzeltests, die hauptsächlich Defizite in folgenden kognitiven Bereichen aufdecken können [Satzger, 2001]:

- Orientierung
- Sprache

- konstruktive Praxis
- Gedächtnis

Die CERAD-Testbatterie hat sich im multizentrischen Einsatz als einfach handhabbar und ökonomisch erwiesen. Auch erfüllt sie die Testgütekriterien der Objektivität und Reliabilität [Gutzmann, 2002]. Es liegen Normwerte für gesunde Kontrollpersonen sowie für leicht und mittelschwer demenzkranke Patienten vor [Thalmann, 1998; Welsh, 1994], sowohl für die CERAD als ganzes als auch für die einzelnen Tests [Welsh, 1991]. Zu beachten ist, daß die verschiedenen Tests in unterschiedlicher Gewichtung die oben beschriebenen Bereiche erfassen. So ist vor allem der MMSE geeignet, einen allgemeinen Grad der Schwere einer Demenzerkrankung zu ermitteln. Daher wird er in der Klinik häufig als Basisscreening eingesetzt. Nachfolgend werden die sieben Untertests der CERAD kurz beschrieben.

1. Wortflüssigkeit (Kategorie "Tiere")

In diesem Test werden die Probanden aufgefordert, innerhalb einer Minute möglichst viele verschiedene Tiere aufzuzählen. Getestet werden vor allem Sprache, Gedächtnis und verbale Produktionsfähigkeit. Gewertet wird die Anzahl an unterschiedlichen Tieren. Es gibt keine Maximalpunktzahl.

2. Modified Boston Naming Test (=Benennen)

Die Teilnehmer sollen 15 Objekte benennen, die als Strichzeichnung auf einem Blatt vorgelegt werden. Dabei werden 5 häufig, 5 mittelhäufig und 5 selten vorkommende Objekte gezeigt. Es werden visuelle Wahrnehmung und Wortfindung getestet, die maximale Punktzahl ist 15.

3. MMSE (=Mini-Mental State Examination)

Der MMSE ist ein einfaches und häufig gebrauchtes Screeninginstrument. Entwickelt wurde er von Folstein Mitte der 70er Jahre [Folstein, 1975], seit Anfang der 90er Jahre liegt er in verschiedenen deutschen Versionen vor [Folstein, 1990; Thalmann, 1998]. Der Test untersucht neben der Orientierung zu Zeit, Ort und Situation auch Merkfähigkeit, Wortfindung, Aufmerksamkeit und Praxis. Da der MMSE eine Vielzahl von kognitiven Funktionen testet, stellt er vor allem ein Maß für die allgemeine Schwere einer Demenz dar. Die maximal erreichbare Punktzahl beträgt 30.

4. Worte lernen (=Wortliste lernen)

In diesem Test wird dem Patient eine Wortliste mit 10 Begriffen gezeigt. Der Patient liest die 10 Begriffe laut vor, danach soll er sie aus dem Gedächtnis abrufen. Dieser Vorgang wird insgesamt dreimal durchgeführt, wobei immer dieselben 10 Begriffe, allerdings in einer anderen Reihenfolge, präsentiert werden. Getestet wird die Lernfähigkeit für verbale Inhalte. Es wird die Punktzahl pro Runde (maximal 10) und die Gesamtsumme aller richtig genannter Begriffe notiert (maximal 30).

5. Konstruktive Praxis (=Abzeichnen)

Die Patienten werden aufgefordert, vier geometrische Objekte steigender Komplexität möglichst genau abzuzeichnen. Es sind dies ein Kreis, eine Raute, zwei sich überschneidende Rechtecke sowie ein Würfel. Getestet wird die Visuokonstruktion. Es werden maximal 11 Punkte vergeben.

6. Worte erinnern (=Wortliste abrufen)

Die Patienten werden aufgefordert, die in Aufgabe 4 gelernten Worte frei zu erinnern. In diesem Test wird geprüft, ob die Patienten in der Lage sind, neu gelernte verbale Inhalte einige Minuten zu speichern und dann auch wieder abzurufen: Es wird das episodische Gedächtnis überprüft. Maximal können 10 Punkte erreicht werden.

7. Worte wiedererkennen

In diesem Test wird den Patienten eine Wortliste vorgelegt, die aus den unter Aufgabe 4 gelernten 10 Worten sowie 10 Distraktoren (=Füllworte) besteht. Die Patienten werden nun aufgefordert, die ursprünglich gelernten Worte zu identifizieren. Mit diesem Test wird untersucht, ob die Patienten von erleichterten Abrufbedingungen der vorher gelernten Worte profitieren. Damit kann unterschieden werden, ob die Patienten an einem Speicherdefizit oder an einem Abrufdefizit des Gedächtnisses leiden. Bei einem Speicherdefizit können keine oder kaum noch neue Informationen behalten werden, so daß diese Patienten in allen drei Wortlisten-Tests schlecht abschneiden werden. Patienten mit einem Abrufdefekt können neu Erlerntes noch speichern, haben aber Schwierigkeiten beim Abrufen des Erlernten. Sie profitieren daher in diesem Test von erleichterten Abrufbedingungen. Die Unterscheidungsfähigkeit zwischen "echten" Worten und Distraktoren wird in % ausgedrückt, der Maximalwert ist 100 %.

7.2.2. Die CERAD-Gedächtnis-Subtests

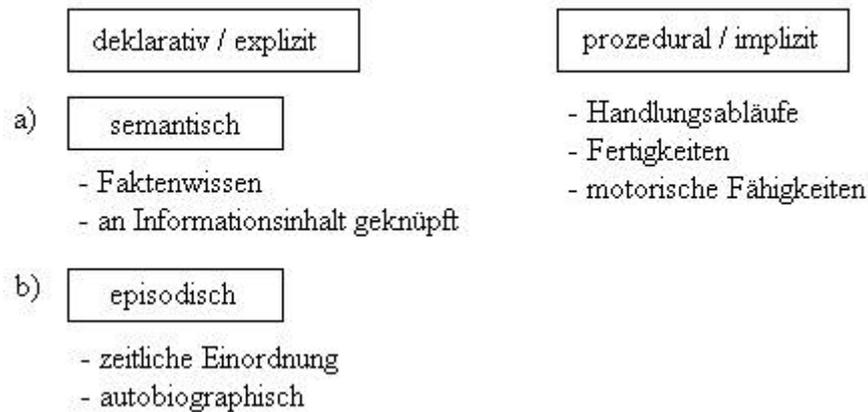
Die drei CERAD-Untertests "Worte lernen gesamt", "Worte erinnern" und "Worte wiedererkennen" testen vor allem die Gedächtnisleistung von Patienten [Satzger, 2001]. Dies ist vor allem deshalb von großer klinischer Relevanz, weil AD-Patienten häufig dann eine Institution aufsuchen, wenn sie selbst oder die Angehörigen eine erste Einschränkung der oben genannten mnestischen Funktion bemerken. Es scheint also sinnvoll, bei Verdacht auf Alzheimer-Demenz und Feststellen einer allgemeinen kognitiven Leistungsminderung - sei es subjektiv durch Patient oder Angehörige, oder objektiv durch einen neuropsychologischen Test (z.B. MMSE) - besonderes Augenmerk auf die bei AD-Patienten anfänglich am stärksten beeinträchtigte kognitive Leistung zu werfen: Das episodische Gedächtnis [Gainotti, 1998; Grady, 1988]. Hier bieten sich nun die CERAD-Gedächtnistests an, die vor allem das verbale episodische Gedächtnis testen.

Auch wenn alle drei CERAD-Untertests inhaltlich sehr ähnliche Bereiche einer Gedächtnisleistung überprüfen, so unterscheiden sie sich doch unter anderem in ihrer Trennschärfe: In der Klinik möchte man auf Testverfahren zurückgreifen, die nicht nur mit einer hohen Sicherheit Gesunde von AD-Patienten unterscheiden können, sondern auch innerhalb der AD-Patienten leichte von mittleren oder schweren Fällen unterscheiden können. Zwar trennen alle drei Maße zwischen Gesunden und AD-Patienten, aber nur der Test "Worte lernen gesamt" trennt auch zuverlässig leichte von mittleren und schweren Fällen sowie mittlere von schweren Fällen [Satzger, 2001; Welsh, 1991].

7.2.3. Das episodische Gedächtnis

Das Langzeitgedächtnis kann unterteilt werden in ein deklaratives/explizites Gedächtnis und einen nicht-deklarativen, auch prozedurales oder implizites Gedächtnis genannten Anteil. Das deklarative Gedächtnis wiederum kann gegliedert werden in das semantische Gedächtnis und das episodische Gedächtnis [Tulving und Markowitsch, 1998; Squire und Zola, 1998]:

Langzeitgedächtnis



Das semantische Gedächtnis nimmt vor allem Bezug zu erlerntem Faktenwissen. Inhalte können bewußt gemacht werden, ohne daß wir wissen, wann wir es erlernt haben. Beispiele sind: Die Hauptstadt von Ägypten ist Kairo. $1+1=2$.

Im Gegensatz dazu steht das episodische Gedächtnis, welches es ermöglicht, sich an bestimmte Situationen zu erinnern. Es beinhaltet eine zeitliche Einordnung des Wissens und trägt autobiographische Züge, d.h., wir erinnern uns auch an die Situation, in der wir etwas gelernt oder erlebt haben. Ein Beispiel ist die Erinnerung an den letzten Urlaub.

Das prozedurale Gedächtnis wiederum ermöglicht es uns, vormals gelernte Bewegungsabläufe durchzuführen wie Schwimmen oder Fahrradfahren.

Die drei von uns untersuchten CERAD-Subtests "Worte lernen gesamt", "Worte erinnern" und "Worte wiedererkennen" testen vor allem das verbale episodische Gedächtnis: Die Patienten mußten in einer ganz bestimmten Situation (Aufenthalt in einer Klinik, Testdurchführung durch Testleiter) eine Wortliste lernen, die ihnen in dieser Zusammenstellung unbekannt war. Später mußten sie sich an eben diese Wortliste in eben diesem Kontext erinnern.

7.3. Studiendesign

7.3.1. Studienaufbau, Ein- und Ausschlußkriterien

Die vorliegende Arbeit ist Teil einer Kooperationsstudie der Nuklearmedizinischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München, TUM, und der Psychiatrischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, LMU, und war als prospektive, Verum-Placebo kontrollierte Doppel-Blind-Studie aufgebaut. Die Patienten wurden nach einem standardisierten Programm zur diagnostischen Abklärung von kognitiven Hirnleistungsstörungen im Rahmen der Demenz-Sprechstunde der Psychiatrischen Klinik der

LMU untersucht und von dort für die Studie rekrutiert. In der Nuklearmedizinischen Klinik und Poliklinik der TUM wurden die Patienten einer Positronen-Emissions-Tomographie unterzogen. Als Einschlußkriterium erfüllten die Probanden die Diagnose einer Demenz vom Alzheimer-Typ nach ICD-10 [Dilling, 1994; Dilling, 1991], beziehungsweise die NINCDS-ADRDA-Kriterien für mögliche und wahrscheinliche Alzheimer-Demenz [McKhann, 1984]. Den Patienten wurde Studienziel, Versuchsablauf und Strahlenrisiko erklärt. Danach gaben alle Patienten ihr schriftliches Einverständnis, an der Studie teilzunehmen. Die Untersuchung hatte die Genehmigung der Ethikkommissionen der Fakultäten für Medizin der Technischen Universität München und der Ludwig-Maximilians-Universität München sowie der Strahlenschutzbehörde.

7.3.2. Patientenkollektiv

Es wurden 24 an Alzheimer-Demenz erkrankte Patienten untersucht. Ursprünglich waren nur Patienten in die Auswertung eingeschlossen, die an einer PET-Studie ohne zusätzliche Medikamenteneinnahme teilgenommen hatten. Um die statistische Power zu erhöhen, wurden außerdem Patienten eingeschlossen, die an einer doppelt blinden Verum-Placebo-Studie teilgenommen hatten. Es wurden hierbei ausschließlich die Patienten des Placebo-Armes eingeschlossen, nachdem die Studie entblindet worden war.

Bei 24 Patienten verteilte sich die Diagnose "wahrscheinliche AD" und "mögliche AD" wie folgt:

	Gesamt	Frauen	Männer
Patienten	24	12	12
- wahrscheinliche AD	18	9	9
- mögliche AD	6	3	3

Hinsichtlich des Alters der Patienten zum Untersuchungszeitpunkt wurden folgende Lage- und Streuungsparameter berechnet:

	Mittelwert	Standardabweichung	Spannweite
Alter (Jahre)	73,8	9,7	55-87

Die Schwere der kognitiven Beeinträchtigung wurde anhand des MMSE-Scores beurteilt und richtete sich nach der Klassifikation von Hampel et al. [Hampel, 2003]:

MMSE-Score	gesamt	Männer	Frauen
27 - 30	5	3	2
24 - 26	7	3	4
19 - 23	9	5	4
12 - 18	3	1	2
0 - 11	0	0	0

Die kognitiven Leistungen der Patienten wurden durch die CERAD-Testbatterie bestimmt. Dabei wurden folgende Punktzahlen ermittelt:

CERAD - Untertest	Mittelwert	SD	Spannweite
Wortflüssigkeit	13,4	4,7	4 - 22
Boston Naming Test (=Benennen)	12,5	2,2	7 - 15
MMSE	23,3	3,4	16 - 29
Worte lernen gesamt	12,9	4,8	4 - 22
Konstruktive Praxis (=Abzeichnen)	9,5	2,0	2 - 11
Worte erinnern	2,5	2,3	0 - 8
Worte wiedererkennen	6,1	3,3	0 - 10

Die statistische Auswertung der in diesem Kapitel angegebenen Parameter wurde in Excel durchgeführt (Microsoft Corporation, 1998). Die Standardabweichung wurde nach folgender nicht erwartungstreuer Formel berechnet:

$$s = \sqrt{\frac{1}{n} \cdot \sum (x - \bar{x})^2}$$

7.4. Datengenerierung

7.4.1 Versuchsaufbau

Die Studienteilnehmer wurden von der Psychiatrie der LMU tagesstationär an die Nuklearmedizin überwiesen. Dort erfolgte die Durchführung der PET-Scans: Es wurden intravenöse Zugänge gelegt und die Patienten möglichst komfortabel in den PET-Scanner gebettet, um die

lange Liegedauer von knapp 2 Stunden erträglich zu gestalten. Die korrekte Ausrichtung der Patienten im PET-Scanner konnte mittels Lasers kontrolliert werden. Um die Probanden passiv audiovisuell stimulieren zu können, war ein Bildschirm mit angeschlossenem Rechner, Videorecorder und Lautsprechern aufgebaut. Dabei war der Monitor so ausgerichtet, daß die Patienten ohne Kopfbewegung im Scanner liegend den Bildschirm betrachten konnten.



Bild 2: Versuchsaufbau im Scanner-Raum

7.4.2. Datenakquisition

Die PET-Untersuchungen wurden mit einem PET-Scanner der Marke Siemens ECAT EXACT (CTI, Knoxville, Tennessee) im 3D-Modus durchgeführt, das axiale Gesichtsfeld betrug 16,2 cm. Zwischen den Schichten befand sich kein Totraum. In einer Sitzung wurden zwei PET-Messungen durchgeführt. Die erste Untersuchung wurde begonnen zum Zeitpunkt t_0 durch Injektion von 185 MBq ^{18}F FDG. Gleichzeitig wurde am Bildschirm ein Film ("Der Zauberer von Oz") gestartet [Pietrini, 1997]. Die Datenakquisition erfolgte 30 min nach Injektion. Sie bestand aus einer Sequenz von zwei Einzelbildern von je 10 min Dauer, die später zu einem Gesamtbild addiert wurden. Damit war der Aktivierungs-Scan erfolgreich abgeschlossen.

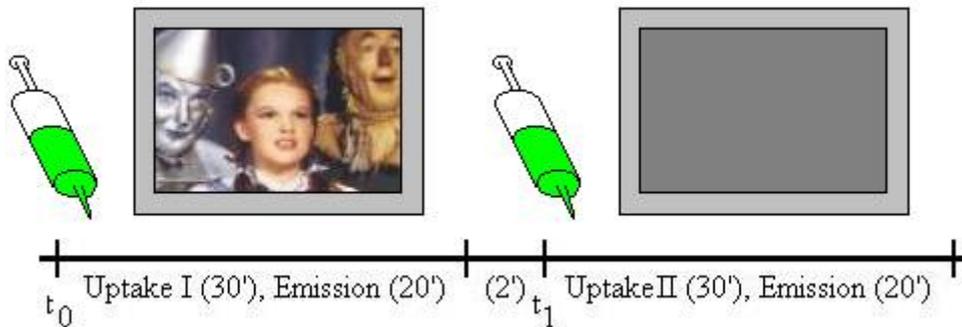


Bild 3: Schematische Versuchsdurchführung

Die nächste Versuchsbedingung stellte ein Ruhe-Scan dar. Dazu wurde der Fernsehfilm beendet und der Raum abgedunkelt. Den Patienten wurden die Augen mit einer Brille bedeckt und die Ohren verschlossen. Es erfolgte die zweite Tracerinjektion von 185 MBq. Nach einer halben Stunde wurde erneut die Emission detektiert. Es wurden wiederum zwei Einzelbilder a 10 min akquiriert. Damit war auch der Ruhe-Scan erfolgreich abgeschlossen. Die Reihenfolge der Testbedingung je Patient (Aktivierung-Ruhe oder Ruhe-Aktivierung) wurde randomisiert.

7.5. Datenkonvertierung und Datenbearbeitung

Die nach Bildrekonstruktion (siehe Kapitel 7.1.5.) gewonnenen Bilder wurden in mehreren Schritten nachbearbeitet. Zuerst wurden die einzelnen Bilder zerfallskorrigiert. Dies ist notwendig, da die Aktivität des Tracers - bedingt durch den natürlichen Zerfall - schon während der Aufnahme schwächer wird. Als nächstes wurden die jeweils zweiten Bilder einer PET-Sitzung um die Restaktivität des ersten Bildes vermindert, da sich in der zweiten Messung die Aktivitäten beider Tracer-Injektionen überlagern. Dies geschah mittels einer speziell dafür ausgerichteten Programmroutine. Die vom PET-Rechner ausgegebenen Daten haben ECAT-Format und müssen, um in SPM2 prozessiert werden zu können, in Analyze-Format umgewandelt werden (ANALYZE[®], The Biomedical Imaging Resource at the Mayo Foundation).

7.5.1. Präprozessierung und Prozessierung

Die nachfolgenden Schritte der Datenverarbeitung dienen dazu, anatomische Unterschiede zwischen den Individuen bezüglich Gehirnvolumen und Lage anatomischer Strukturen zu vermindern und die Vergleichbarkeit innerhalb der Patientengruppe zu erhöhen. Sie wurden mit Hilfe des statistischen Bildbearbeitungsprogrammes SPM2 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, UCL, London, 2003) durchgeführt. Dazu wurden die Aufnahmen räumlich normiert, indem die Bilddatensätze auf die anteriore Kommissur ausgerichtet wurden. Anschließend erfolgte mittels linearer und nichtlinearer Transformation die räumliche Normalisierung der Daten, so daß die Patientendaten auf ein anatomisch vorgegebenes Template ("Standardgehirn") stereotaktisch gestreckt bzw. gestaucht wurden. Danach wurden die Patientendaten geglättet (=smoothing): Dadurch wird berücksichtigt, daß es anatomische Differenzen zwischen Individuen bezüglich Größe und Lokalisation funktionell gleicher Hirnareale gibt. Mittels eines dreidimensionalen Gauß'schen Filters (12 mm Halbwertsbreite) werden interindividuelle anatomische Unterschiede minimiert und so die Sensitivität der statistischen Analyse erhöht. Anschließend wurden die Einzelbilder auf die globale Aktivitätskonzentration aller Patienten genormt (=proportional scaling, global mean to 50 ml/100g/min). Dies ist notwendig, da zwar allen Patienten die gleiche Aktivität gespritzt wurde, aber Unterschiede in Körpergewicht, Größe und Blutvolumen bestehen. Als Schwellenwert der Voxelintensität wurde die 80. Perzentile gewählt (=threshold masking 0,8).

Hier nochmals alle Bearbeitungsschritte der Reihenfolge nach:

Datenakquisition

1. Korrektur falscher Inzidenzen
2. Zerfallskorrektur des Tracers

Rekonstruktion

3. Bildrekonstruktion mittels gefilterter Rückprojektion

Datenkonvertierung und Datenbearbeitung

4. Umwandlung von CTI- in ANALYZE-Format
5. Verminderung um Restaktivität des vorherigen Bildes

Präprozessierungsschritte

6. Räumliche Normierung (Koordinatenursprung des Gehirnes eichen auf die anteriore Kommissur)
7. Räumliche Normalisierung (Normalisieren in SPM2)

8. Bildglättung (smoothing)
9. Einzelbilder auf globale Aktivitätskonzentration normieren (proportional scaling, global mean to 50)
10. Schwellenwert der Voxelintensität bestimmen (threshold masking 0,8)

7.5.2. Das Lechts-Rinks-Problem

Ein häufiges Problem der Bildbearbeitung stellt die korrekte Zuordnung der Seiten (links und rechts) zu den Hemisphären dar, wenn sie vom Computer nach zahlreichen Verarbeitungsschritten bildlich dargestellt werden. Unterschiedliche Programme (mricro und SPM2), aber auch verschiedene Versionen des gleichen Programms (spm96, spm99, SPM2) verändern z.T. die Orientierung und zeigen Analyseergebnisse an, ohne anzugeben, ob es sich um neurologische oder radiologische Orientierung handelt.

Daher wurde folgende Hilfsrechnung zur Seitenzuordnung in SPM2 vorgenommen: Mittels eines Bildbearbeitungsprogrammes (mricro) wurde bei einem Patientendatensatz eine künstliche Läsion erzeugt. Die Seitenzuordnung war hierbei gesichert, da eine dokumentierte einseitige Läsion bei Z.n. Tumorentfernung, die eine Seitenzuordnung ermöglichte, vor der Datenbearbeitung sichtbar war. In SPM2 wurden diese Bilder mit Hilfe der Funktion des Image-Calculators binarisiert: Dabei wurden der Läsion der Wert "1" zugeordnet, allen anderen Arealen des Gehirns der Wert "0". Diese binarisierten Bilder wurden mit einem Faktor (300) multipliziert, um die Unterschiede zwischen der Läsion (jetzt 300) und den restlichen Arealen (weiterhin 0) zu verstärken. Danach wurden diese Bilder auf ihre Originalbilder addiert. Mit 6 Original-Patientenbildern und deren bearbeiteten Bildern wurde ein Gruppenvergleich durchgeführt, dessen Ergebnis die Läsion unmißverständlich darstellte und so eine eindeutige Seitenzuordnung in SPM2 ermöglichte.

7.6. Statistik

7.6.1. Statistische Methoden

In der vorliegenden Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen der neuronalen Stoffwechselaktivität der Patienten (gemessen mit PET) und dem Abschneiden in neuropsychologischen Gedächtnistests untersucht.

Findet man nun einen wie auch immer gearteten Zusammenhang zwischen Glukose-metabolismus und Testwerten bzw. Unterschiede innerhalb der Patientengruppe, so möchte

man wissen, ob diese zufällig zustande gekommen sind oder nicht. Unterschiede werden signifikant (also bedeutsam) genannt, wenn sie mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit nicht durch Zufall zustande gekommen sind. Die Überprüfung der statistischen Signifikanz der Ergebnisse geschieht mit Hilfe einer Nullhypothese, die verworfen wird, wenn das zufällige Zustandekommen des Unterschiedes sehr unwahrscheinlich ist. Der Grad der zu überprüfenden Unwahrscheinlichkeit wird vorher festgelegt und mit α bezeichnet, beispielsweise $\alpha = 0,05$ für 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit.

In der vorliegenden Arbeit wurde die zu untersuchende Hypothese als Alternativhypothese H_1 formuliert, da eine Nullhypothese H_0 nicht bewiesen werden kann (weil der β -Fehler unbekannt ist). Allerdings ist das Verwerfen der Nullhypothese H_0 gleichbedeutend mit dem statistischen Nachweis der Alternativhypothese H_1 bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von maximal α . Hierbei bezeichnet α den sog. Fehler 1. Art (= α -Fehler), nämlich in der Testentscheidung die Nullhypothese zu verwerfen, obwohl die Nullhypothese tatsächlich richtig ist. Die Wahrscheinlichkeit von α kann aber selbst vorgegeben werden und den jeweiligen Erfordernissen entsprechend klein gewählt werden. Zu beachten ist allerdings, daß mit abnehmender Wahrscheinlichkeit für einen Fehler erster Art die Wahrscheinlichkeit für einen Fehler zweiter Art (= β -Fehler) steigt: Die Nullhypothese ist falsch, aber ich verwerfe sie nicht.

		tatsächlicher Zustand	
		H_0 richtig	H_0 falsch
Test- entscheidung	H_0 nicht verworfen	Richtig	β -Fehler (Fehler 2. Art)
	H_0 verworfen	α -Fehler (Fehler 1. Art)	Richtig

In dieser Arbeit wurde das Signifikanzniveau α festgelegt auf 0,01. Dies bedeutet bei der Interpretation der Ergebnisse, daß ich bei einem p-Wert, der kleiner oder gleich dem vorher festgelegt α ist, die Nullhypothese verwerfen kann, daß also die Ergebnisse nicht zufällig sind.

7.6.2. Statistische Auswertung

Rechnerisch ausgewertet wurden die PET-Aufnahmen mithilfe des statistischen Bildbearbeitungsprogrammes SPM2. Dies ist ein Bildbearbeitungsprogramm, welches nicht nur die bereits unter Punkt 6.4.5. beschriebenen Prozessierungsschritte der PET-Daten erlaubt, sondern auch deren statistische Auswertung. Dabei werden einander entsprechende Voxel (=volume elements) der verschiedenen Bilddatensätze verglichen. Pro Gehirn handelt es sich um 200.000 Voxel. Als Ergebnisse angezeigt werden die Gehirnareale, bei denen die jeweils angenommene Nullhypothese verworfen werden kann. Alle Bildprozessierungs- und Rechenschritte wurden durchgeführt auf SUN-Rechnern (SUN Microsystem Inc). Verwendete Software-Programme waren SPM2 [Friston, 1995], (The Wellcome Department of Imaging Neuroscience, UCL, London, UK), matlab 6.5 (The MathWorks Inc., Natick, MA, USA) und mricro 1.37 (University of Nottingham, UK).

In der vorliegenden Arbeit wurde die statistische Auswertung des Gruppenvergleiches durchgeführt mit einem unkorrigierten p-Wert von $p=0,001$. Grundlage für die Verwendung eines unkorrigierten p-Wertes sind a priori-Hypothesen, die man bereits vor der eigentlichen Analyse über die Ergebnisse hat; dies galt in unserem Fall besonders für den statistischen Gruppenvergleich zwischen Ruhe- und Aktivierungsbedingung. In den Korrelationsanalysen hingegen wurde ein liberalerer unkorrigierter p-Wert von $p=0,01$ gewählt, der sich bereits in anderen PET-Korrelationsanalysen bewährt hatte [Desgranges, 1998].

7.6.3. Gruppenvergleich Ruhe-PET zu Aktivierungs-PET

Im ersten Schritt der rechnerischen Datenauswertung wurden in einem Gruppenvergleich der Unterschied zwischen den Ruhe- und den Aktivierungsbildern der Patienten herausgearbeitet. Benutzt wurde hierfür ein einseitiger t-Test für abhängige Stichproben. Der t-Test prüft Hypothesen über die Gleichheit oder Verschiedenheit zweier Stichproben. Da besonders die Mehraktivität unter Stimulation interessiert ($H_1: \mu_{Akt.} > \mu_{Ruhe}$), lautete die Nullhypothese

$$H_0: \mu_{Akt.} = \mu_{Ruhe}.$$

7.6.4. Korrelationsanalyse von PET-Bildern und CERAD-Testwerten

Danach wurde eine voxelbasierte Regressionsanalyse durchgeführt und der Zusammenhang zwischen Ruhe-PET und CERAD-Testwert sowie zwischen Aktivierungs-PET und CERAD-Testwert erforscht. Als Nullhypothese wird die Unabhängigkeit der beiden Variablen

formuliert: $H_0: \rho = 0$. Dabei stellt der Korrelationskoeffizient ρ ein Maß für den linearen Zusammenhang zweier Merkmale dar. Er kann Werte zwischen 1 und -1 annehmen. Dabei bedeutet $|1|$ den perfekten linearen Zusammenhang, bei 0 besteht kein linearer Zusammenhang.

Für jedes Voxel berechnet SPM2 nun anhand der Punktwolke eine Regressionsgrade nach dem Kriterium der kleinsten Quadrate: $y = mx + b$

Der Korrelationskoeffizient kann in diesem besonderen Regressionsmodel (Spezialfall der Regression, da nur einfach und linear) berechnet werden durch folgenden Zusammenhang:

$r = m \cdot (s_x/s_y)$. Fraglich ist nun, ob der ermittelte Wert auch statistisch signifikant ist. Dies kann mittels Signifikanztest untersucht und so gegebenenfalls die Nullhypothese verworfen werden.

8. Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen neuropsychologischen Testwerten und dem Zuckerstoffwechsel des Gehirns untersucht. In den nachfolgenden Unterkapiteln werden die Ergebnisse dieser Untersuchungen vorgestellt. In Abhängigkeit von der Fragestellung werden die Resultate sowohl tabellarisch als auch bildhaft dargestellt.

In dieser Arbeit ist nun folgendes zu beachten: Der Begriff "Positive Korrelation" bedeutet, daß die beiden untersuchten Parameter in gleichsinniger Richtung zusammenhängen: Ein höherer Testwert geht einher mit stärkerer neuronaler Aktivität bzw. geht ein niedrigerer Testwert einher mit schwächerer neuronaler Aktivität.

"Negative Korrelation" steht für einen gegensinnigen Zusammenhang zwischen Testwert und Glukose-Metabolismus: In einigen Arealen tritt eine verminderte Stoffwechselaktivität bei gleichzeitig höherem Testergebnis auf bzw. ein erhöhter Glukose-Metabolismus bei erniedrigtem Testwert. Bei der Verwendung der Begriffe "erniedrigter Metabolismus" bzw. "erhöhter Metabolismus" ist zu beachten, daß sich die Vergleiche nur auf die in dieser Untersuchung eingeschlossenen Patienten beziehen. Wird beispielsweise in diese Arbeit von einem erniedrigten Testwert gesprochen, so meint dies "erniedrigt im Vergleich zu den Testwerten der anderen untersuchten Patienten".

Die Daten wurden mittels Computeranalyse statistisch ausgewertet. Das Rechenprogramm gibt die Ergebnisse in Form von Koordinaten an. Diese Koordinaten zeigen jeweils den Punkt mit der höchsten Signifikanz innerhalb eines Punkthaufens (Clusters) an. Außerdem wird angegeben, wie groß der Punkthaufen insgesamt ist - man spricht hierbei auch von der Ausdehnung des Punkthaufens (Cluster-Extension = C_E). In den Analysen wurde ein unkorrigierter p-Wert (siehe dazu Kapitel 7.6.2.) von $p=0,001$ (Gruppenvergleich) bzw. von $p=0,01$ (Korrelationsanalysen) und eine Clusterausdehnung von mindestens 100 zusammenhängenden Voxeln zugrundegelegt (Cluster-Extension $C_E = 100$). Fettgedruckte Zahlen stellen Cluster und die zugehörigen T-Werte dar, nicht-fettgedruckte Zahlen zeigen weitere kleiner Cluster innerhalb des ersten Clusters an. Die Ergebnisse wurden nach abnehmender statistischer Signifikanz gereiht.

Anschließend wurden den Koordinaten anhand eines Atlanten anatomische Lokalisationen und Brodmann-Areale (BA) zugeordnet [Talairach, 1988]. Dabei stellt die X-Koordinate die

Axial-Ebene des Gehirns dar von rechts nach links, mit positiven Werten in der rechten Hemisphäre. Die Y-Koordinate beschreibt eine weitere Axial-Ebene von ventral nach dorsal. Der Nullpunkt dieser Achse liegt in der anterioren Kommissur, die positiven Werte liegen stirnwärts. Die Z-Koordinate bildet die Sagittal-Ebene ab, der Nullpunkt liegt in der Verbindungsebene zwischen anteriorer und posteriorer Kommissur (CA-CP-Linie) mit positiven Werten oberhalb dieser Ebene:

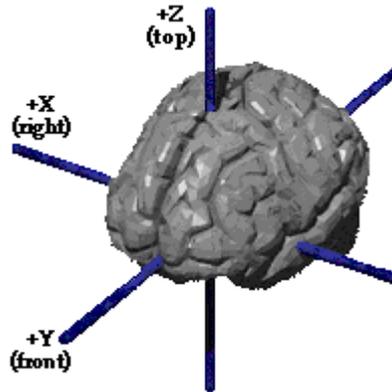


Bild 4: Anatomische Koordinaten-Achsen des Gehirns

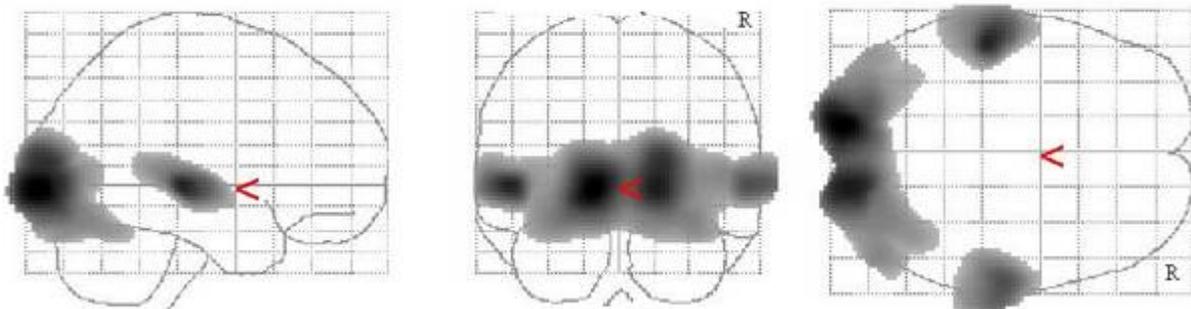
Die bildliche Darstellung der Ergebnisse geschieht durch das sog. Glassbrain und die Oberflächenprojektion auf ein Standardgehirn, ein sog. MR-Template.

8.1. Gruppenvergleich Ruhe-PET gegen Aktivierungs-PET

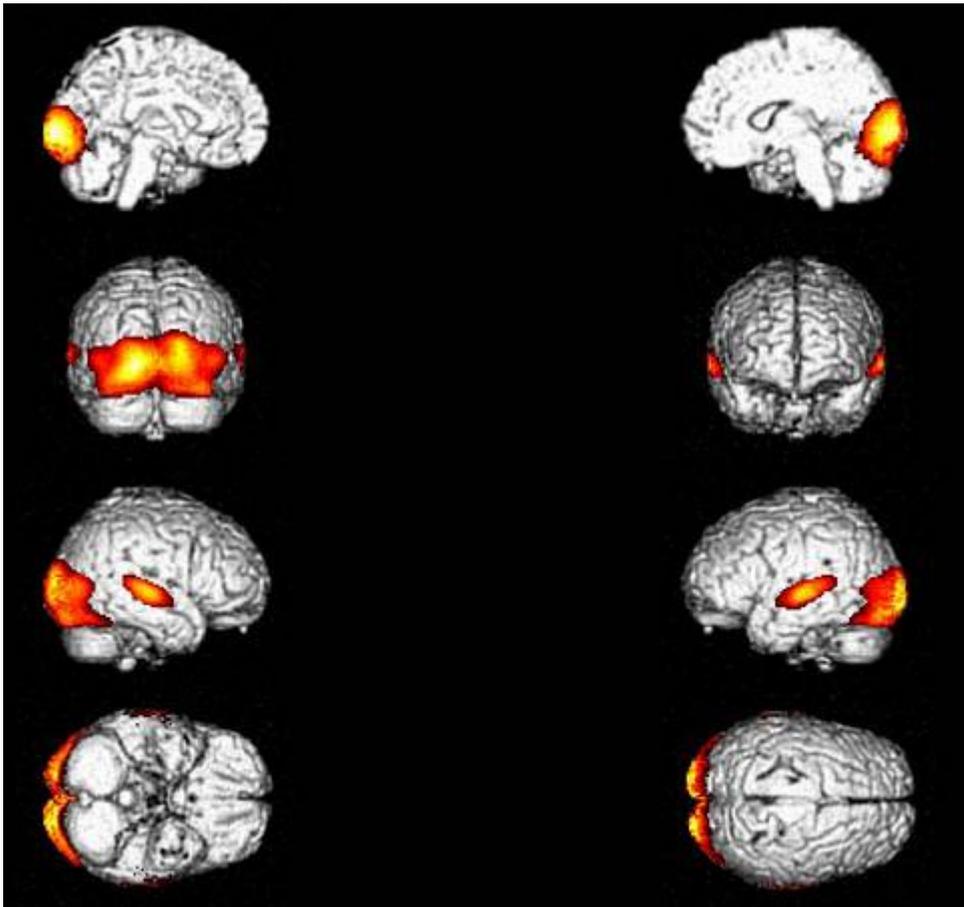
8.1.1. Positiver Kontrast

In dieser Analyse wurde der ersten Fragestellung dieser Dissertation nachgegangen, der Detektion regionaler kortikaler Aktivierungsmuster bei audiovisueller Stimulation. Es wurde ein Gruppenvergleich mittels t-Test durchgeführt. Dargestellt sind hierbei die Areale des Gehirns, die statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Ruhebildern und den Aktivierungsbildern aufweisen, es wird sozusagen ein statistisches Differenzbild dargestellt, der Unterschied (=Kontrast) zwischen Ruhe-Bild und Aktivierungs-Bild. Der positive Kontrast weist in diesem Fall auf die Areale hin, die unter audiovisueller Stimulation aktiviert wurden (Aktivierungs-Effekt). Wie erwartet, zeigte sich in der statistischen Analyse im Vergleich zwischen Ruhe- und Aktivierungs-PET eine Aktivierbarkeit des visuellen und des auditorischen Kortex.

Gruppenvergleich Aktivierung



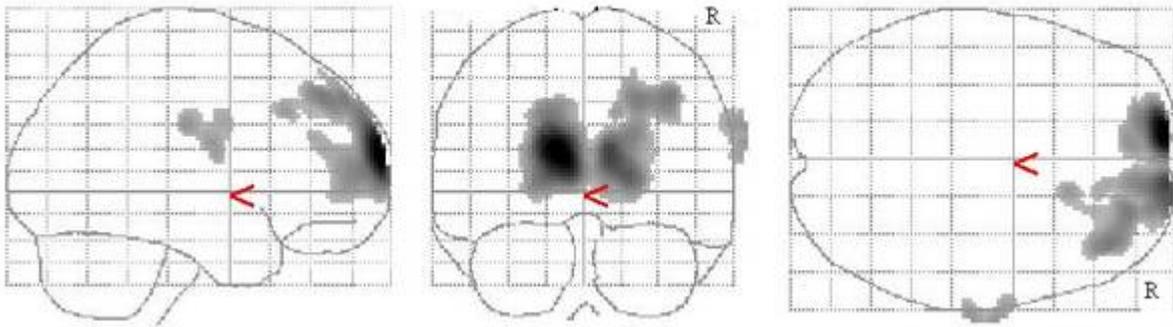
Lokalisation	BA	C _E	Talairach-Koordinaten			T-Wert	P _{unkorr.}
			X	y	z		
L. occip. links, Cuneus	17	12563	-12	-91	3	6,74	< 0,001
G. ling. rechts	17		18	-87	3	5,96	< 0,001
G. occip. medius rechts	19		50	-75	7	3,54	< 0,001
G. temp. sup. links	22	1827	-51	-25	1	5,76	< 0,001
G. temp. sup. rechts	22	1527	61	-17	1	4,75	< 0,001



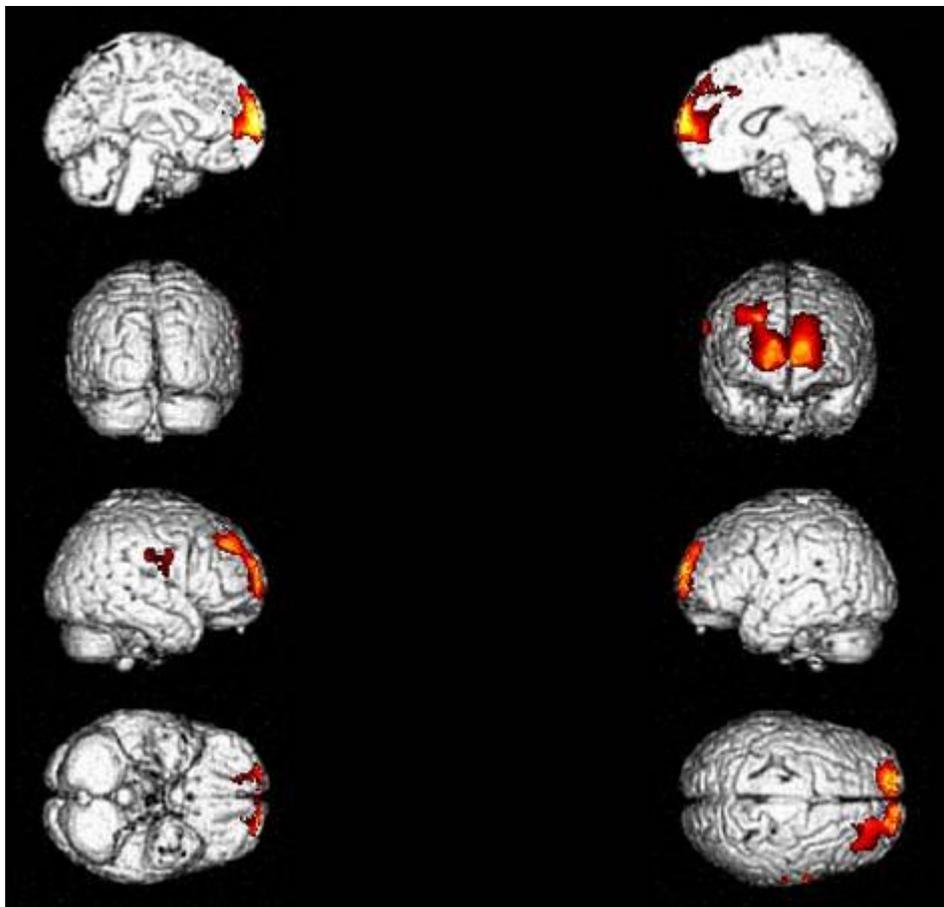
8.1.2. Negativer Kontrast

Auch in dieser Analyse wurde der Unterschied zwischen Ruhe-Bedingung und Stimulation untersucht. Es handelt sich wie unter Punkt 8.1.1. um ein statistisches Differenz-Bild zwischen den Ruhe- und den Aktivierungs-Bildern der Patienten, allerdings wurden in dieser Analyse - wie der Begriff negativer Kontrast bereits andeutet - Areale aufgedeckt, die unter audiovisueller Stimulation deaktiviert wurden (Deaktivierungs-Effekt): Die Patienten zeigten eine Minderbelegung unter audiovisueller Stimulation vor allem im frontalen Kortex. Die Areale im Bereich des rechten Gyrus frontalis medius sowie im rechten sensomotorischen Kortex überschritten dabei das Signifikanzniveau leicht ($p=0,002$ bzw. $0,004$ unkorrigiert).

Gruppenvergleich Aktivierung (neg.)



Lokalisation	BA	C _E	Talairach-Koordinaten			T-Wert	P _{unkorr.}
			X	y	z		
G. front. sup. links	10	3288	-12	67	13	4,21	< 0,001
G. front. sup. rechts	10		12	67	11	3,49	< 0,001
G. front. medius rechts	9		38	43	37	2,97	0,002
sensomotor. Kortex rechts	-	185	71	-16	28	2,73	0,004



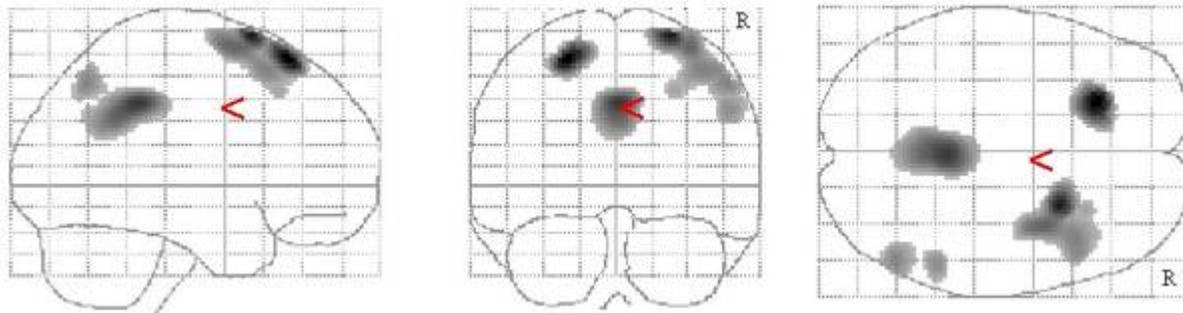
8.2. Korrelationsanalyse Ruhe-PET mit MMSE

8.2.1. Positive Korrelation

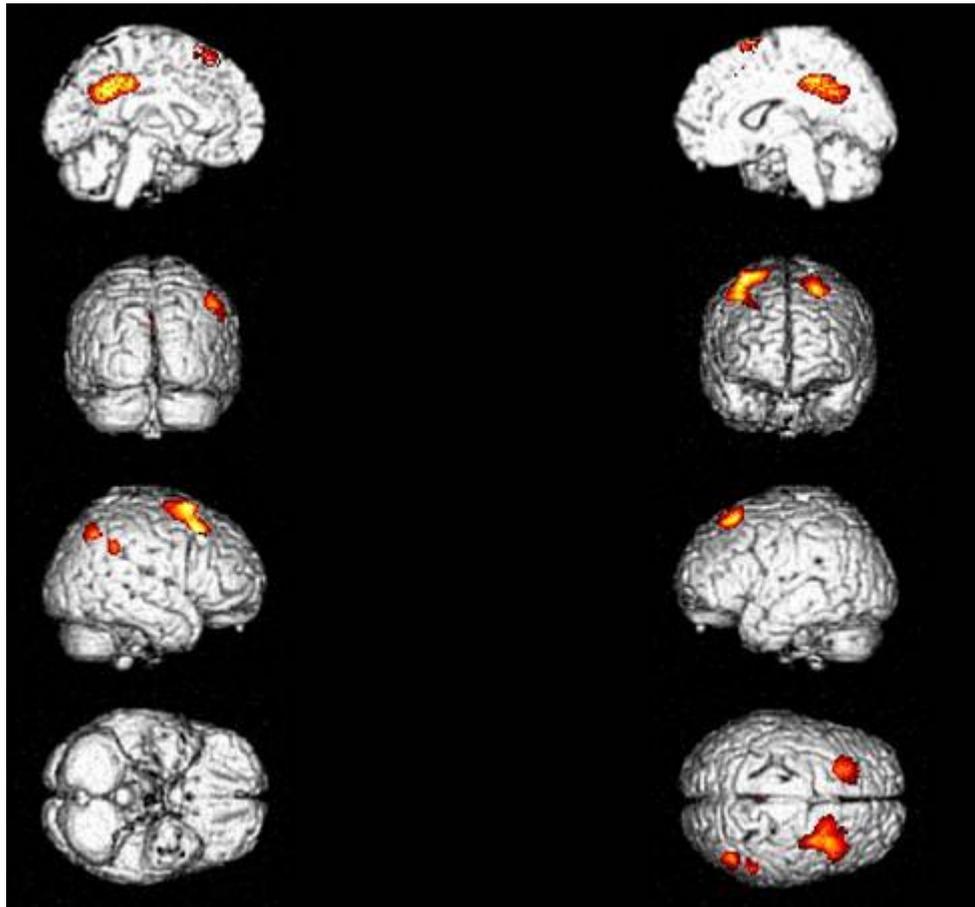
In dieser Analyse wird der Zusammenhang zwischen basalem neuronalen Glukosemetabolismus, gemessen im Ruhe-PET, und dem Schweregrad der Alzheimer-Demenz, gemessen durch den MMSE, untersucht.

Vor allem im Gyrus cinguli und im Gyrus frontalis superior korrelierten MMSE und Ruhe-PET positiv, d.h. in gleichsinniger Richtung; ein höherer Test-Wert entsprach einer vermehrten neuronalen Aktivität und umgekehrt: Patienten mit einem niedrigeren Testwert zeigten im Durchschnitt im posterioren Gyrus cinguli und im Gyrus frontalis superior einen eingeschränkten Ruhemetabolismus.

Korrelation Ruhe-PET mit MMSE



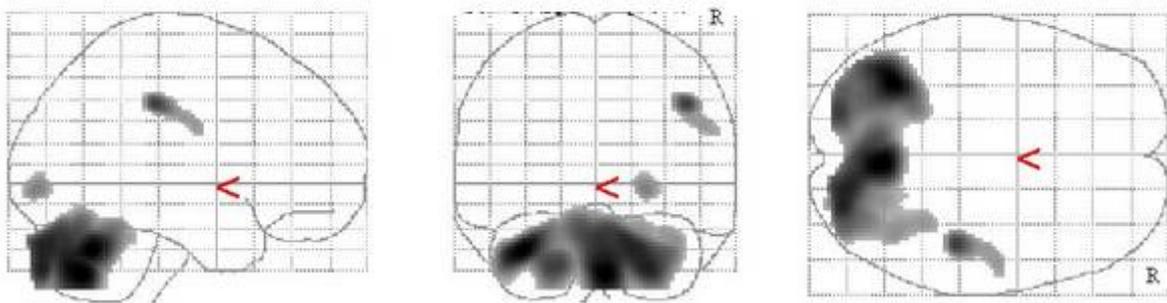
Lokalisation	BA	C _E	Talairach-Koordinaten			T-Wert	P _{unkorr.}
			x	y	z		
G. front. sup. links	8	298	-24	32	52	5,21	< 0,001
G. front. sup. rechts	6	928	26	15	64	4,59	< 0,001
G. front. sup. rechts	6		34	7	59	3,66	0,001
G. front. sup. rechts	8		40	20	49	3,27	0,002
G. cinguli rechts	31	1238	2	-37	37	4,20	< 0,001
L. pariet. inf. rechts	40	176	51	-60	47	3,24	0,002
G. supramarg. rechts	40	133	51	-41	33	3,10	0,003



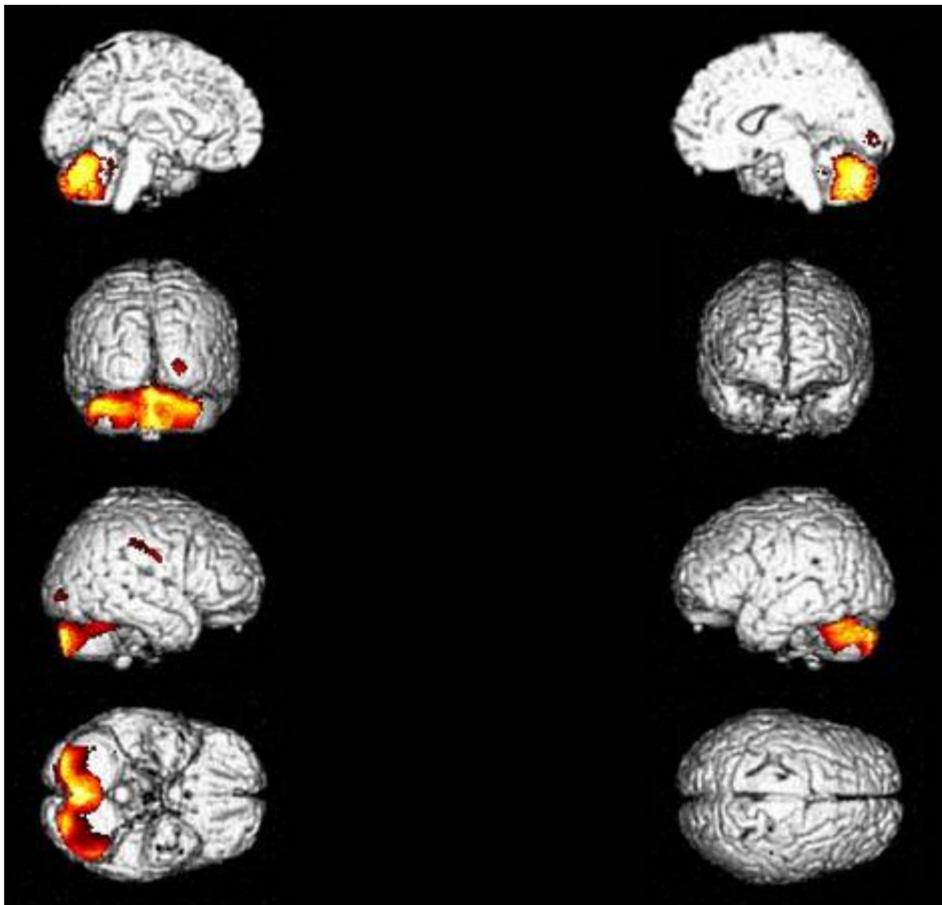
8.2.2. Negative Korrelation

In dieser Untersuchung wird erneut der Zusammenhang zwischen Ruhe-PET und MMSE-Testwert beschrieben. Diesmal jedoch werden Areale aufgedeckt, die einen gegensinnigen Zusammenhang zwischen Testwert und Glukose-Metabolismus aufweisen. Dies ist vor allem im Kleinhirn der Fall. Dort weisen Patienten mit einer höheren Testleistung im MMSE eine verminderte Aktivität auf, bzw. zeigen Patienten mit einem schlechteren Testwert im MMSE einen vermehrten Ruhe-Stoffwechsel im Cerebellum.

Korrelation Ruhe-PET mit MMSE (neg.)



Lokalisation	BA	C _E	Talairach-Koordinaten			T-Wert	P _{unkorr.}
			x	y	z		
Cerebellum rechts		7465	4	-64	-34	4,37	< 0,001
Cerebellum links			-34	-59	-24	4,33	< 0,001
Cerebellum rechts			24	-83	-29	4,00	< 0,001
sensomotor. Kortex rechts	-	251	44	-27	36	3,69	0,001
sensomotor. Kortex rechts	-		51	-8	26	2,83	0,005
G. occip. rechts	18	115	24	-83	2	3,07	0,003



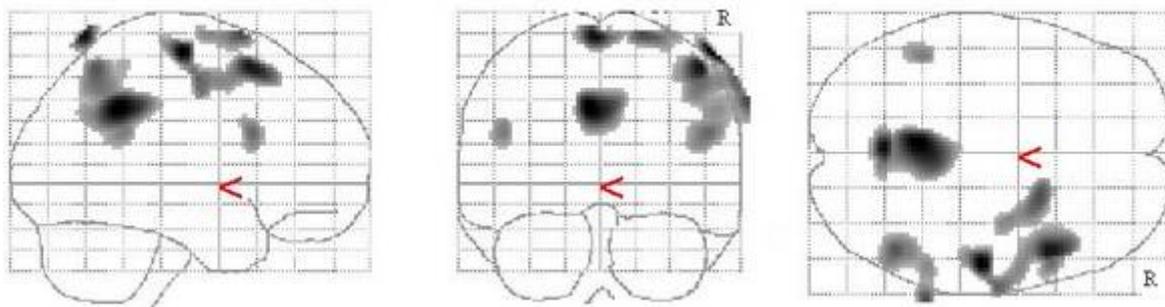
8.3. Korrelationsanalyse Aktivierungs-PET mit MMSE

8.3.1. Positive Korrelation

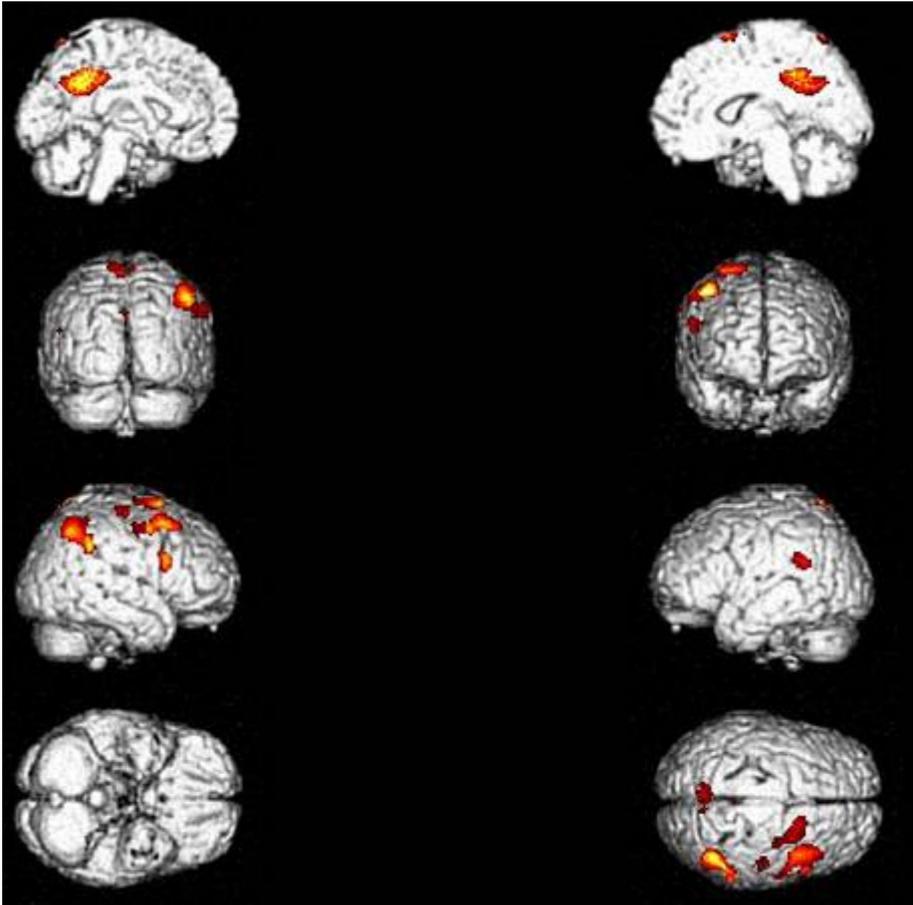
In dieser Analyse wird der Zusammenhang zwischen neuronalem Glukosemetabolismus während audiovisueller Stimulation, gemessen im Aktivierungs-PET, und dem Schweregrad der Alzheimer-Demenz, gemessen durch den MMSE, untersucht.

Vor allem im posterioren Gyrus cinguli und Präcuneus sowie dem rechten Parietallappen korrelierten MMSE und Aktivierungs-PET positiv, das heißt in gleichsinniger Richtung: Patienten mit einem höheren Test-Wert zeigten stärkere neuronale Aktivität. Patienten mit einem schlechteren Testergebnis zeigten im Aktivierungs-PET auch eine verminderte neuronale Aktivität im Vergleich zu den teststärkeren Patienten.

Korrelation Aktivierungs-PET mit MMSE



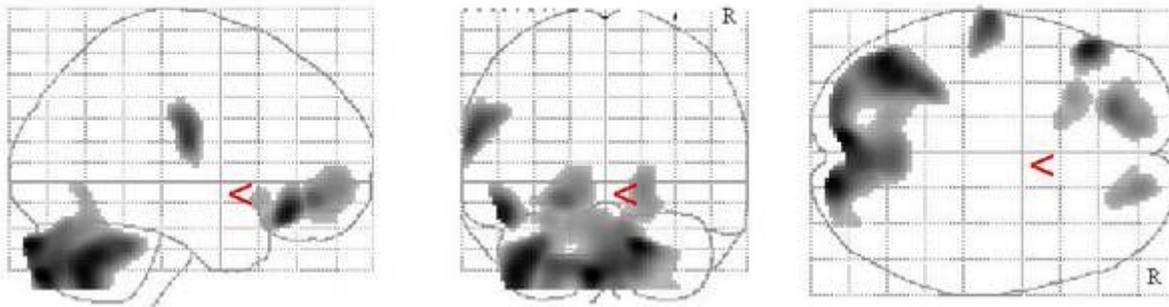
Lokalisation	BA	C _E	Talairach-Koordinaten			T-Wert	P _{unkorr.}
			X	y	z		
G. cinguli/Präcuneus links	31	1128	-4	-45	35	4,25	< 0,001
sensomotor. Kortex rechts	-	616	51	-14	60	4,21	< 0,001
G. front. medius rechts	6		48	16	51	3,97	< 0,001
sensomotor. Kortex rechts	-		63	-7	46	3,28	0,002
L. paracentralis links	-	147	-2	-59	67	4,04	< 0,001
L. parietalis inf. rechts	40	683	69	-41	39	3,48	0,001
L. parietalis inf. rechts	40		46	-54	52	3,41	0,001
L. parietalis inf. rechts	40		53	-41	33	2,92	0,004
G. front. sup. rechts	6	204	20	13	66	3,47	0,001
G. front. sup. rechts	6		32	-1	66	2,99	0,003
G. front inf. rechts	45	199	51	17	21	3,25	0,002
L. parietalis inf. links	40	116	-46	-43	24	3,07	0,003



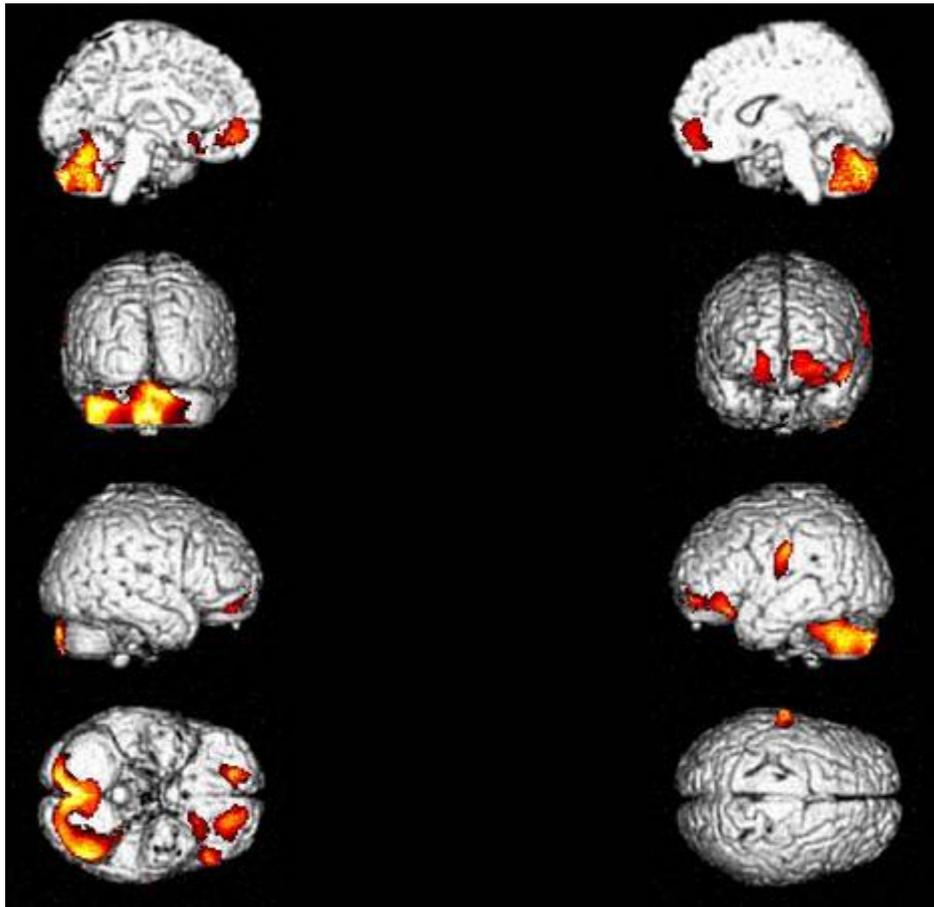
8.3.2. Negative Korrelation

Ähnlich dem Ergebnis der Korrelationsanalyse von Ruhe-PET und MMSE-Testwert zeigt auch die Untersuchung von Aktivierungs-PET und MMSE-Testwert in der negativen Korrelationsanalyse eine verminderte Aktivität des Cerebellums bei teststärkeren Patienten im Vergleich zu testschwächeren. Vice versa gilt, daß Patienten mit einem schlechteren Testwert im MMSE einen vermehrten Aktivierungs-Stoffwechsel im Cerebellum aufweisen. Auffällig sind außerdem die vor allem linksseitig auftretenden frontalen Aktivierungen bei gleichzeitig schlechterer Testleistung als möglicher Hinweis auf Kompensationsmechanismen.

Korrelation Aktivierungs-PET mit MMSE (neg.)



Lokalisation	BA	C _E	Talairach-Koordinaten			T-Wert	P _{unkorr.}
			x	y	z		
Cerebellum links		5857	-6	-83	-33	4,65	< 0,001
Cerebellum rechts			16	-88	-21	4,54	< 0,001
Cerebellum links			-42	-64	-34	4,48	< 0,001
G. front. inf. links	47	300	-50	30	-13	4,38	< 0,001
sensomotor. Kortex links	-	446	-61	-14	23	3,97	< 0,001
L. frontalis links	-	824	-20	42	-9	3,62	0,001
G. front. sup. rechts	10	463	18	52	-6	3,16	0,002
G. front. inf. links	47/11	214	-26	22	-16	2,96	0,004
L. frontalis links	-		-16	17	8	2,72	0,006



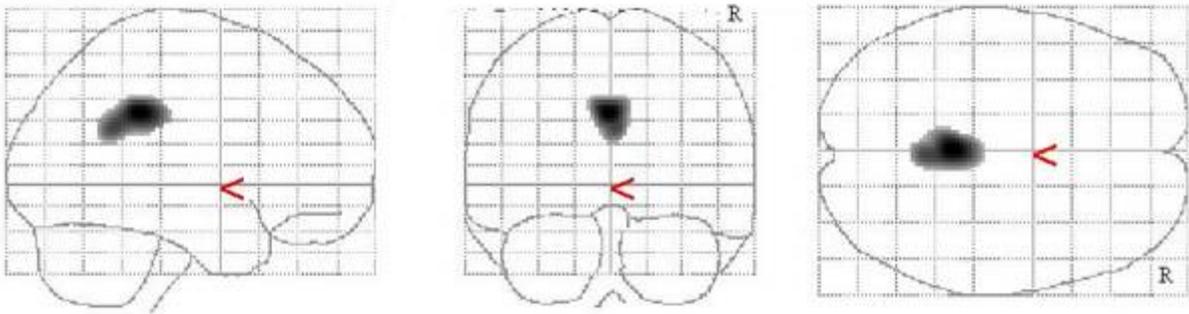
8.4. Korrelationsanalyse Ruhe-PET mit CERAD-Subtest

"Worte erinnern"

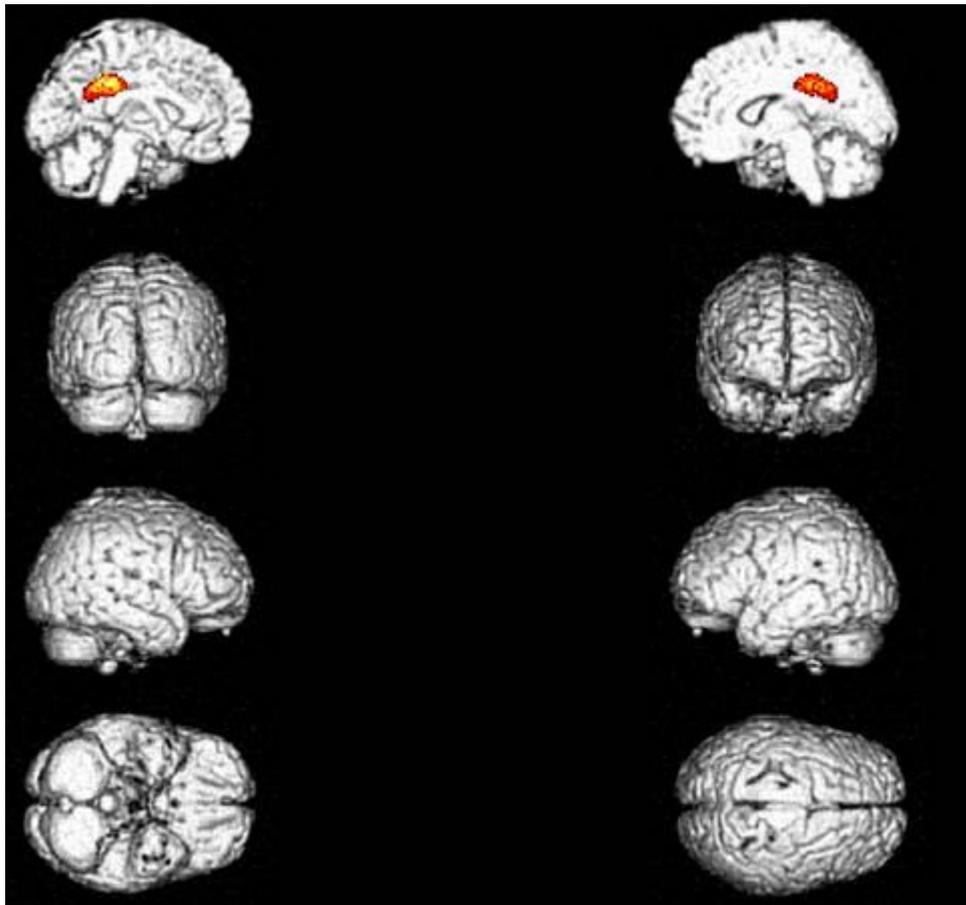
8.4.1. Positive Korrelation

In dieser Analyse wurde der Zusammenhang zwischen der metabolischen Aktivität des Gehirnes unter Ruhe-Bedingungen und der Punktzahl im "Worte erinnern"-Test untersucht. Positiv korrelierte hierbei der Gyrus cinguli: Patienten, die eine hohe Punktzahl im CERAD-Subtest "Worte erinnern" erreichten, zeigten in diesem Areal eine vermehrte Stoffwechselaktivität im Vergleich zu Personen mit geringerer Punktzahl.

Korrelation Ruhe-PET mit "Worte erinnern"



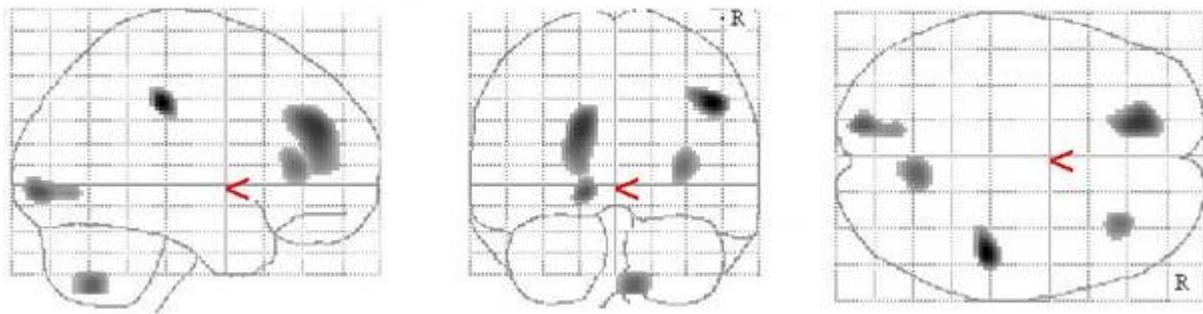
Lokalisation	BA	C _E	Talairach-Koordinaten			T-Wert	P _{unkorr.}
			x	y	z		
G. cinguli links	31	776	0	-35	33	3,46	0,001
G. cinguli rechts	31		2	-45	28	3,09	0,003



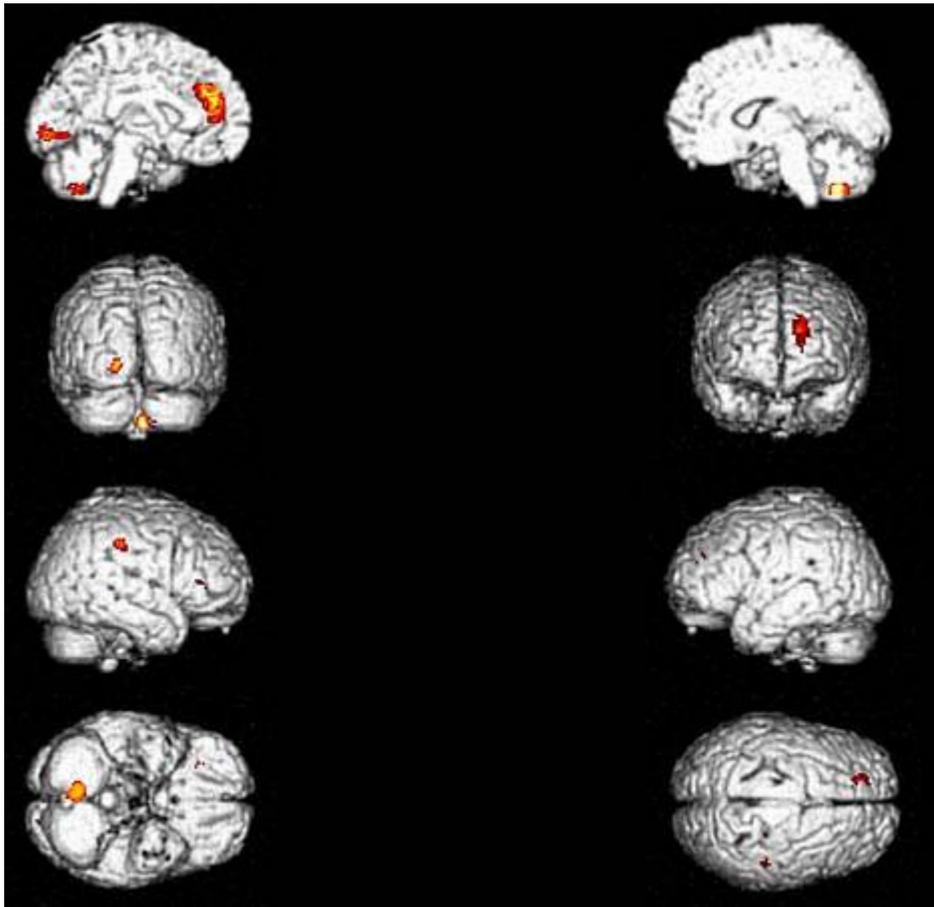
8.4.2. Negative Korrelation

Untersucht man, in welchen Arealen ein hoher Testwert im CERAD-Subtest "Worte erinnern" mit einem verminderten Stoffwechselmetabolismus im Ruhe-PET einhergeht, so sind dies vor allem der Gyrus frontalis und das Cerebellum. Auch hier ist der Umkehrschluß erlaubt: Patienten mit einer niedrigen Punktezahl zeigten in diesen Arealen mehr Glukoseumsatz als Patienten mit einem hohen Testwert.

Korrelation Ruhe-PET mit "Worte erinnern" (neg.)



Lokalisation	BA	C _E	Talairach-Koordinaten			T-Wert	P _{unkorr.}
			x	y	z		
sensomot. Kortex rechts	-	168	46	-27	36	3,91	< 0,001
G. front. medialis links	9	648	-16	42	22	3,47	0,001
G. lingualis links	-	149	-14	-85	1	3,23	0,002
G. lingualis links	18		-12	-72	0	2,83	0,005
Cerebellum rechts		205	8	-62	-37	3,14	0,002
L. frontalis rechts	-	150	32	33	6	3,02	0,003



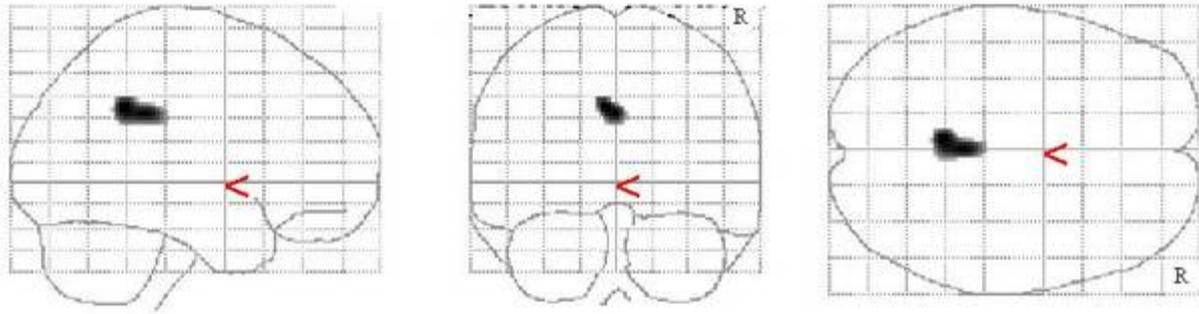
8.5. Korrelationsanalyse Aktivierungs-PET mit CERAD-Subtest

"Worte erinnern"

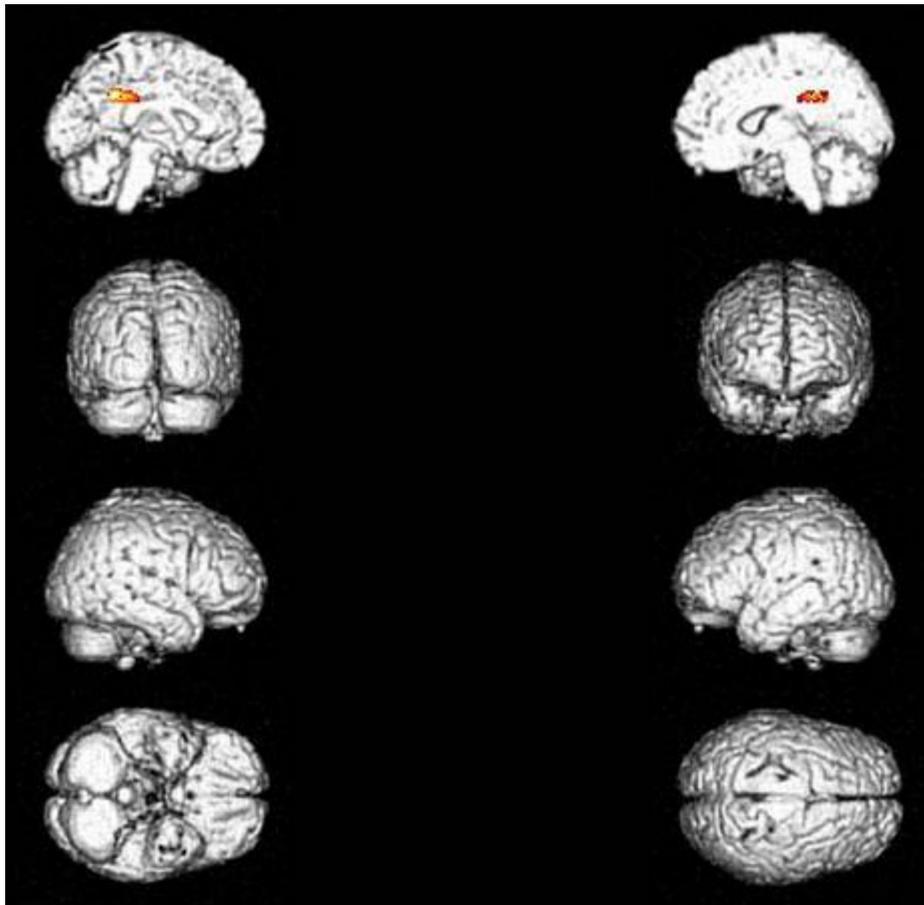
8.5.1. Positive Korrelation

Diese Analyse zeigt ein Areal auf, in welchem Patienten mit einer hohen Punktzahl im CERAD-Subtest "Worte erinnern" auch eine stärkere Stoffwechselaktivität im Aktivierungs-PET haben als Patienten mit einer schwächeren Testleistung: Es ist dies der Gyrus cinguli. Auch unter audiovisueller Stimulation gilt - ähnlich wie in der Korrelationsanalyse unter Ruhebedingungen: "Mehr Punkte, mehr Gyrus cinguli bzw. weniger Punkte, weniger (Stoffwechselaktivität im) Gyrus cinguli".

Korrelation Aktivierungs-PET mit "Worte erinnern"



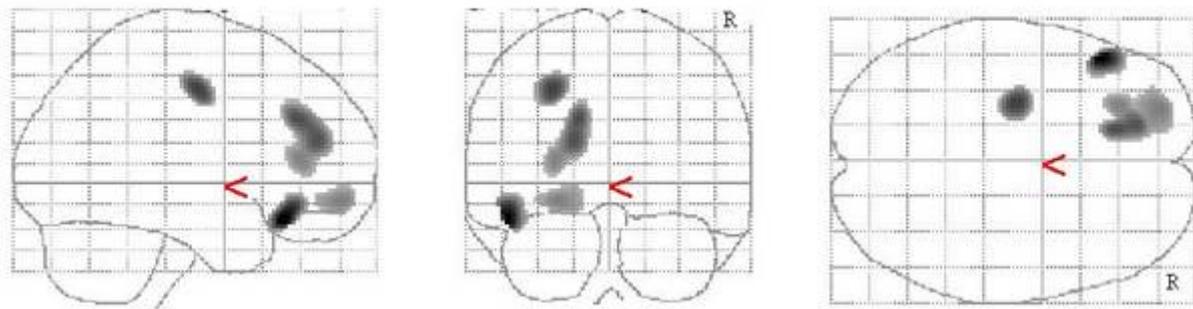
Lokalisation	BA	C _E	Talairach-Koordinaten			T-Wert	P _{unkorr.}
			x	y	z		
G. cinguli links	31	222	-4	-43	33	2,83	0,005
G. cinguli rechts	31		0	-35	31	2,81	0,005



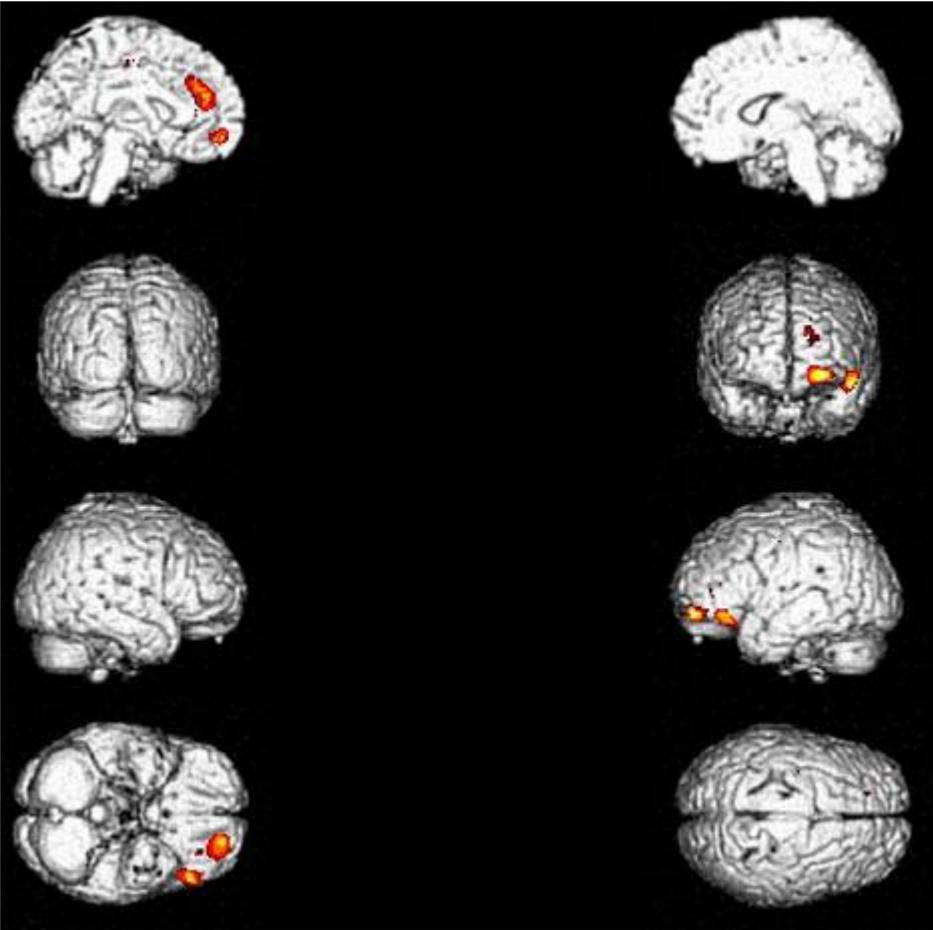
8.5.2. Negative Korrelation

Untersucht man, wo die Patienten einen gegensinnigen Zusammenhang zwischen Punktwert im CERAD-Subtest "Worte erinnern" und dem Aktivierungs-PET offenbaren, so ist dies vor allem der linke Frontallappen: Hier zeigen Probanden mit einer schlechteren Testleistung im CERAD-Test einen höheren Stoffwechselmetabolismus als Patienten, die sich besser an Worte erinnern können.

Korrelation Aktivierungs-PET mit "Worte erinnern" (neg)



Lokalisation	BA	C _E	Talairach-Koordinaten			T-Wert	P _{unkorr.}
			x	y	z		
G. temp. superior links	38	197	-48	26	-16	3,92	< 0,001
L. frontalis links	-	217	-26	-10	41	3,38	0,001
G. front. medialis links	9	588	-14	34	26	3,29	0,002
G. front. medialis links	9		-16	44	16	3,27	0,002
L. frontalis links	-		-26	35	7	2,90	0,004
G. front. medius links	11	303	-24	54	-9	2,94	0,004



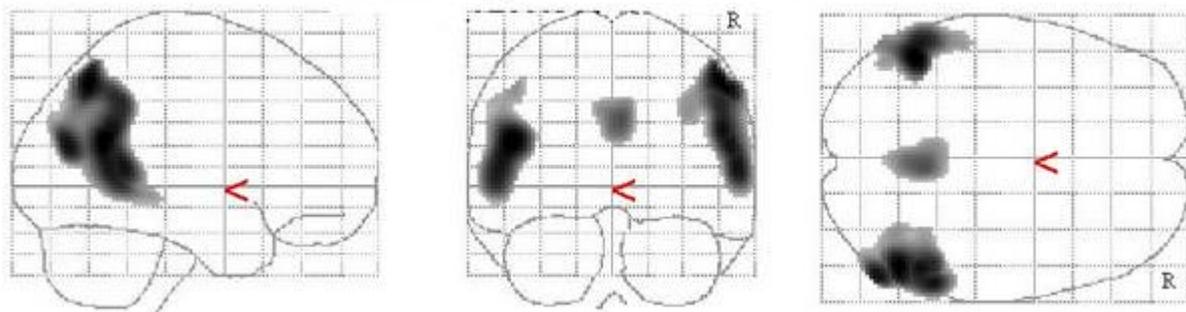
8.6. Korrelationsanalyse Ruhe-PET mit CERAD-Subtest

"Worte lernen gesamt"

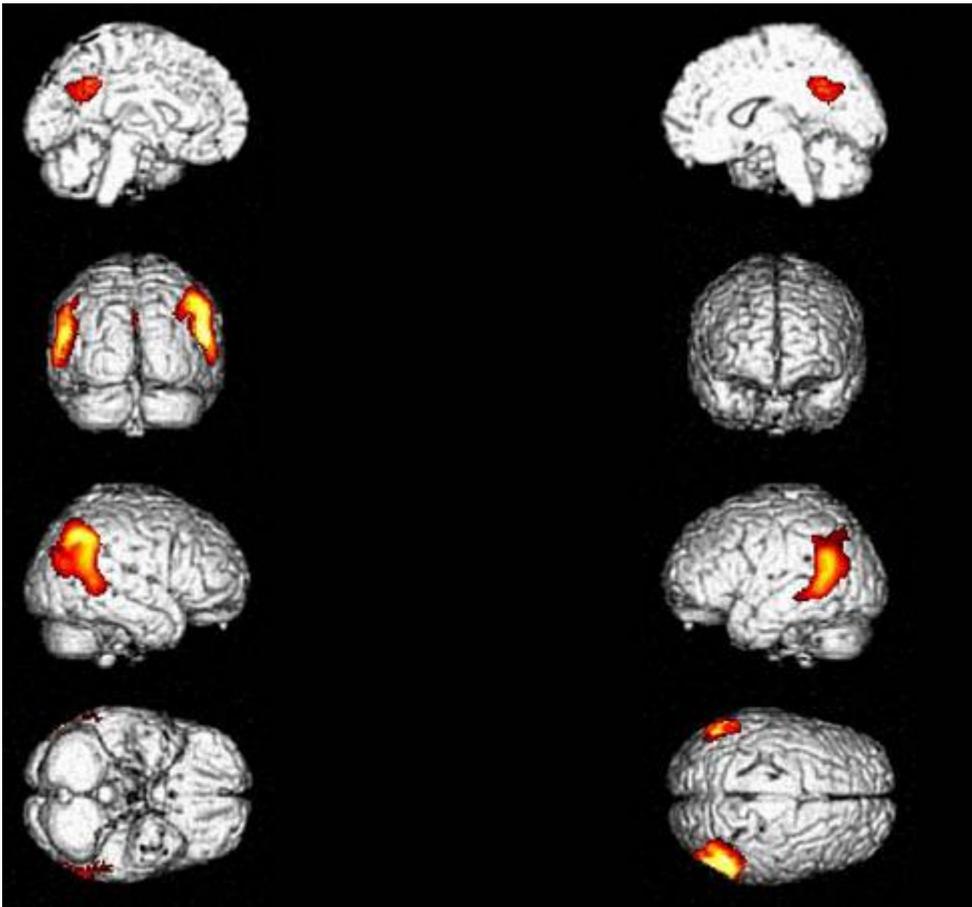
8.6.1. Positive Korrelation

Die folgende Analyse untersucht den Zusammenhang zwischen dem Abschneiden der Patienten beim Test "Worte lernen gesamt" und dem Ruhestoffwechsel. Es zeigt sich, daß Patienten, die eine höhere Punktzahl im Test "Worte lernen gesamt" aufweisen, auch einen stärkeren Metabolismus im parietalen Cortex beidseits und dem Präcuneus besitzen im Vergleich zu testschwächeren Patienten. Im Umkehrschluß bedeutet dies, daß testschwächere Patienten in diesen Arealen im Ruhe-PET weniger Stoffwechselaktivität besitzen als teststarke Patienten.

Korrelation Ruhe-PET mit "Worte lernen gesamt"



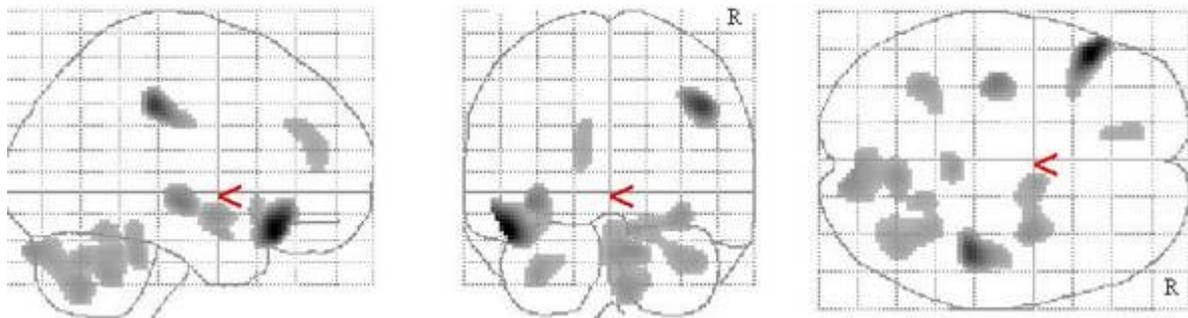
Lokalisation	BA	C _E	Talairach-Koordinaten			T-Wert	P _{unkorr.}
			x	y	z		
L. pariet. inf. links	39	1912	-46	-53	23	3,91	< 0,001
G. temp. medius links	39		-53	-52	10	3,68	0,001
L. pariet. inf. links	40		-46	-66	44	2,78	0,005
L. pariet. inf. rechts	40	2897	51	-60	47	3,88	< 0,001
G. supramarg. rechts	40		51	-51	27	3,74	0,001
G. temp. medius rechts	39		55	-71	22	3,73	0,001
Präcuneus rechts	7	696	4	-49	32	3,27	0,002



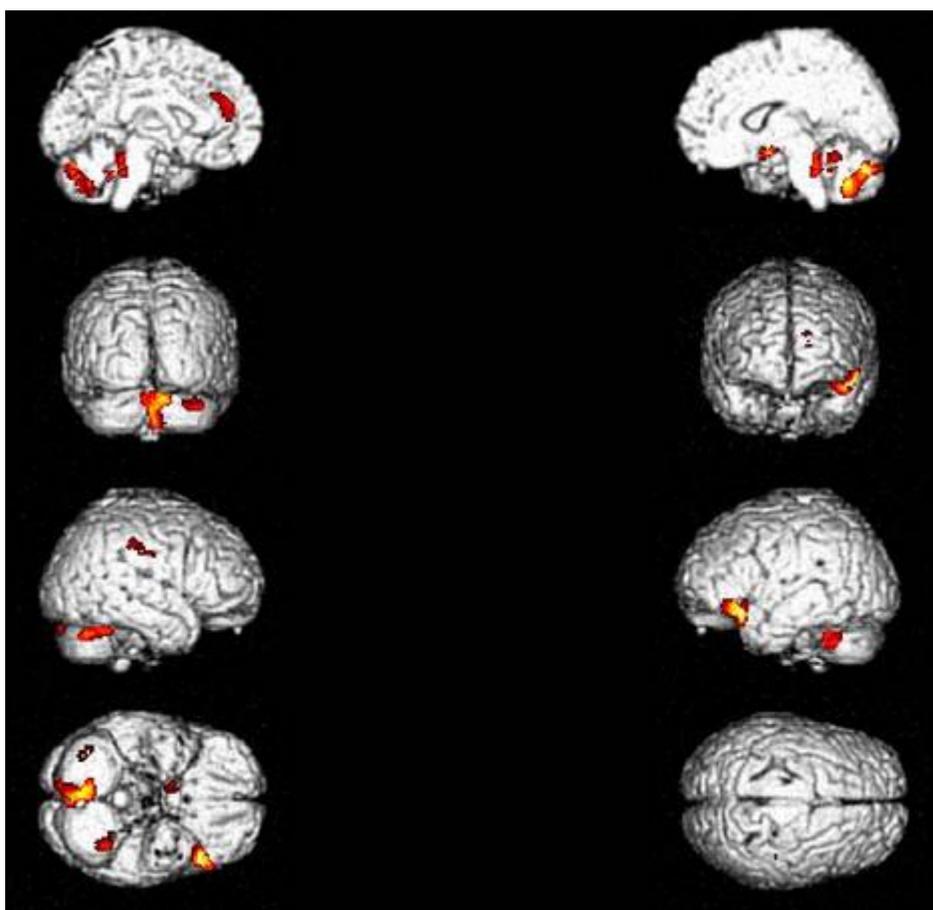
8.6.2. Negative Korrelation

In dieser Analyse wird erneut der Zusammenhang zwischen dem Ruhestoffwechsel der Patienten und der Punktezahl im Test "Worte lernen gesamt" untersucht, diesmal in gegensinniger Richtung: In welchen Arealen haben Probanden mit einer besseren (schlechteren) Testleistung einen verminderten (vermehrten) Ruhestoffwechsel im Vergleich zu testschwächeren (teststärkeren) Patienten? Es sind dies vor allem das Cerebellum und der Gyrus temporalis superior links.

Korrelation Ruhe-PET mit "Worte lernen gesamt" (neg.)



Lokalisation	BA	C _E	Talairach-Koordinaten			T-Wert	P _{unkorr.}
			x	y	z		
G. temp. sup. links	38	436	-48	24	-16	5,30	< 0,001
G. front. inf. links	47		-51	29	-12	4,64	< 0,001
G. front. inf. links	-		-30	17	-9	2,81	0,005
sensorimotor. Kortex rechts	-	320	42	-27	36	4,27	< 0,001
Insula links	-	171	-34	-18	-2	3,41	0,001
Cerebellum rechts		719	10	-84	-18	3,14	0,002
Cerebellum rechts			8	-64	-34	3,06	0,003
L. temporalis rechts	-	253	32	-2	-10	3,08	0,003
L. temporalis rechts	34		12	-1	-15	2,92	0,004
L. temporalis rechts	34		18	-4	-12	2,70	0,006
Cerebellum links		199	-32	-50	-28	2,94	0,004
Hirnstamm rechts		199	4	-38	-22	2,94	0,004
Cerebellum rechts		447	38	-61	-22	2,89	0,004
Cerebellum rechts			32	-50	-21	2,86	0,005
Cerebellum rechts			20	-51	-13	2,79	0,005
G. front. medialis links	9	180	-12	45	16	2,77	0,006
G. front. medialis links	9		-12	38	24	2,73	0,006



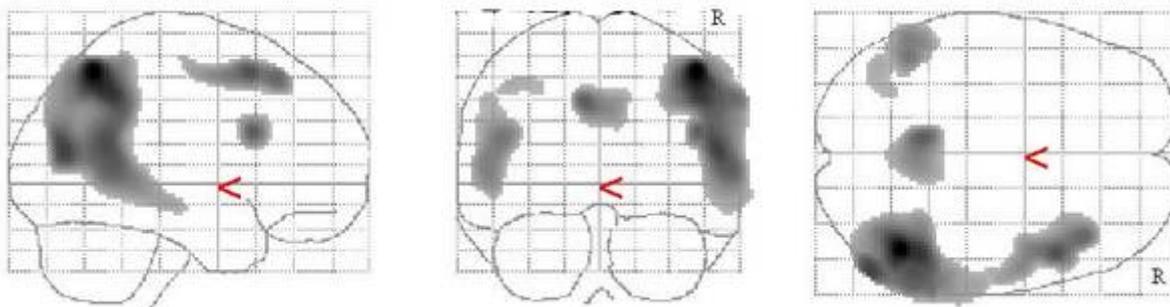
8.7. Korrelationsanalyse Aktivierungs-PET mit CERAD-Subtest

"Worte lernen gesamt"

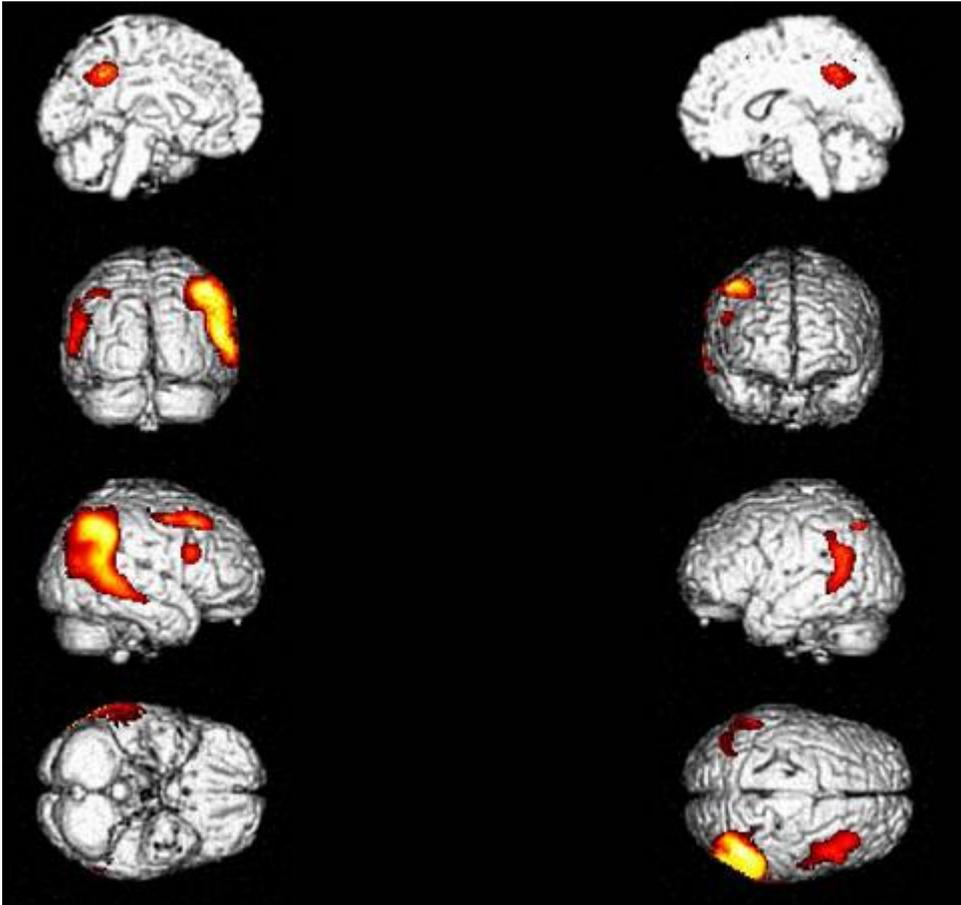
8.7.1. Positive Korrelation

Ähnlich der unter Punkt 8.6. durchgeführten Auswertung von Ruhestoffwechsel und CERAD-Untertest "Worte lernen gesamt" zeigt die Korrelationsanalyse zwischen Aktivierungsstoffwechsel und "Worte lernen gesamt", daß Patienten mit einer höheren Punktzahl einen stärkeren Metabolismus im parietalen Cortex beidseits und dem Präcuneus zeigten. Zusätzlich korrelierte auch der rechten Frontallappen positiv. Vice versa bedeutet dies, daß dort Patienten mit einem schlechteren Testwert auch weniger Stoffwechsel unter Aktivierung aufwiesen als teststarke.

Korrelation Aktivierungs-PET mit "Worte lernen gesamt"



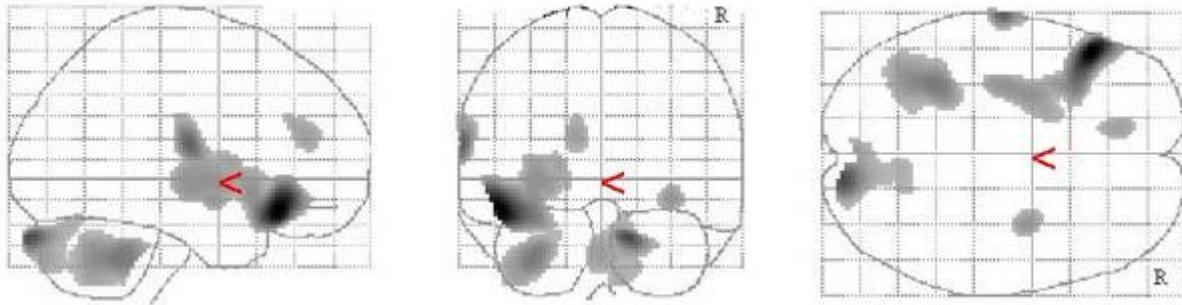
Lokalisation	BA	C _E	Talairach-Koordinaten			T-Wert	P _{unkorr.}
			x	y	z		
L. pariet. inf. rechts	40	5755	46	-56	53	5,80	< 0,001
G. temp. medius rechts	39		55	-71	18	4,56	< 0,001
G. temp. sup. rechts	22/39		53	-51	21	4,33	< 0,001
G. fron. medius rechts	6	910	48	18	49	4,27	< 0,001
G. fron. medius rechts	8		40	29	45	3,94	< 0,001
G. front. inf. rechts	45	285	48	17	21	4,06	< 0,001
Präcuneus links	31	871	-6	-47	37	4,05	< 0,001
L. pariet. inf. links	39	1041	-46	-53	23	3,64	0,001
G. temp. sup. links	22		-51	-54	14	3,54	0,001
L. pariet. inf. links	40		-53	-43	39	2,65	0,007
L. pariet. inf. links	40	120	-42	-64	47	2,79	0,005
L. pariet. inf. links	7		-30	-64	46	2,91	0,008



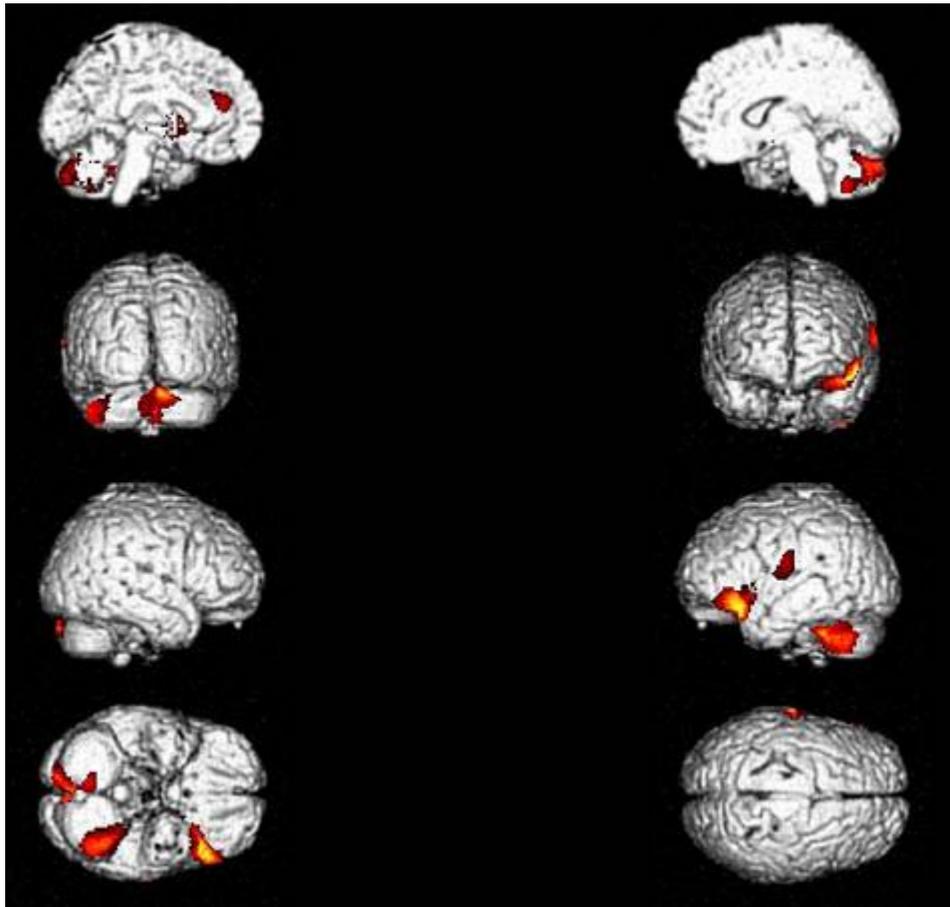
8.7.2. Negative Korrelation

Gegensinnig korrelieren Aktivierungs-PET-Stoffwechsel und erreichte Punktezahl des Tests "Worte lernen gesamt" im Cerebellum und dem Gyrus temporalis superior links: Dort haben teststarke Patienten weniger metabolische Aktivität unter audiovisueller Stimulation als testschwache Probanden bzw. testschwache mehr als teststarke Teilnehmer.

Korrelation Aktivierungs-PET mit "Worte lernen gesamt" (neg.)



Lokalisation	BA	C _E	Talairach-Koordinaten			T-Wert	P _{unkorr.}
			x	y	z		
G. temp. sup. links	38	1994	-48	26	-15	6,31	< 0,001
G. temp. sup.	-		-32	15	-7	3,34	0,001
Insula links	-		-30	-8	-1	3,27	0,002
Cerebellum rechts		753	12	-88	-19	4,63	< 0,001
Cerebellum			0	-81	-25	3,00	0,003
Cerebellum rechts			8	-62	-37	2,76	0,006
sensomotor. Kortex links	-	165	-65	-13	15	4,19	< 0,001
Cerebellum links		1115	-32	-46	-30	3,78	0,001
L. temporalis	-	124	32	-2	-8	3,16	0,002
G. front. medialis links	9	152	-12	42	16	3,01	0,003



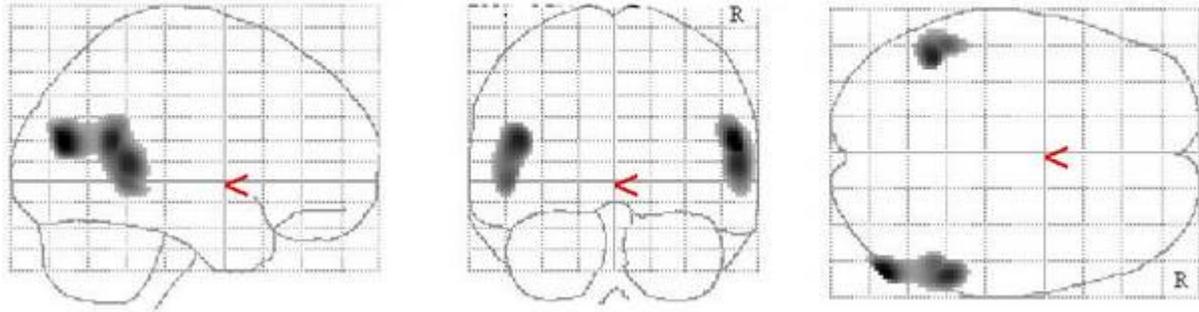
8.8. Korrelationsanalyse Ruhe-PET mit CERAD-Subtest

"Worte wiedererkennen"

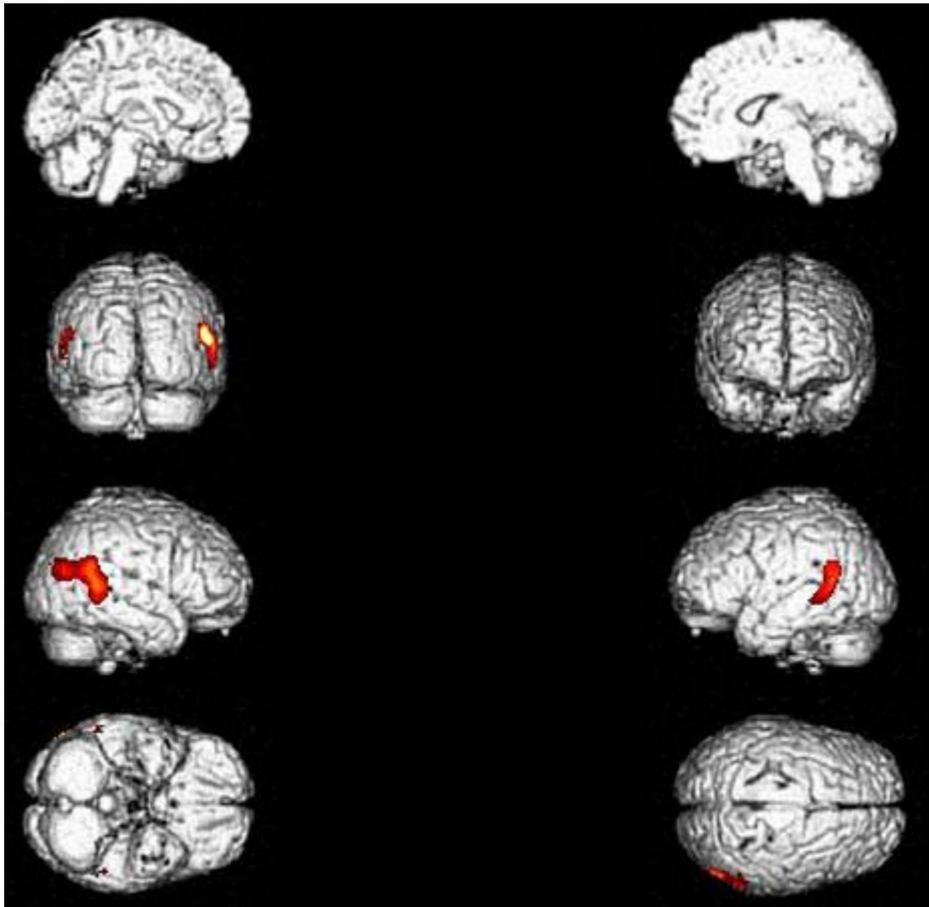
8.8.1. Positive Korrelation

In der letzten Korrelationsanalyse wurde der Zusammenhang zwischen dem Ruhestoffwechsel der Probanden und dem Punktwert im CERAD-Subtest "Worte wiedererkennen" untersucht. Gleichsinnig verhalten sich diese beiden Parameter im Bereich des rechten und linken Temporallappens; dort haben teststärkere Probanden auch eine vermehrte Aktivität verglichen mit testschwächeren Patienten bzw. weisen testschwächere Patienten dort weniger Metabolismus auf als die teststarken Teilnehmer.

Korrelation Ruhe-PET mit "Worte wiedererkennen"



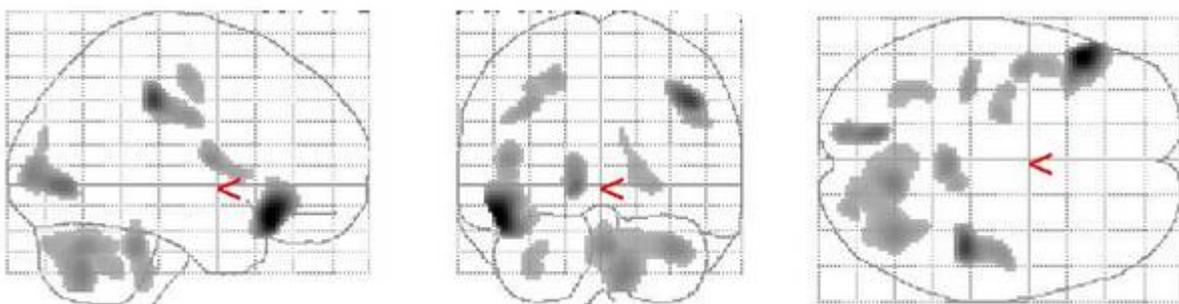
Lokalisation	BA	C _E	Talairach-Koordinaten			T-Wert	P _{unkorr.}
			x	y	z		
G. temp. medius rechts	39	991	55	-73	22	3,71	0,001
G. temp. sup. rechts	22		57	-44	10	3,43	0,001
L. parietalis inf. rechts	40		53	-49	23	3,06	0,003
G. temp. sup. links	-	491	-44	-49	21	3,47	0,001
G. temp. med. links	21		-50	-45	2	3,16	0,002



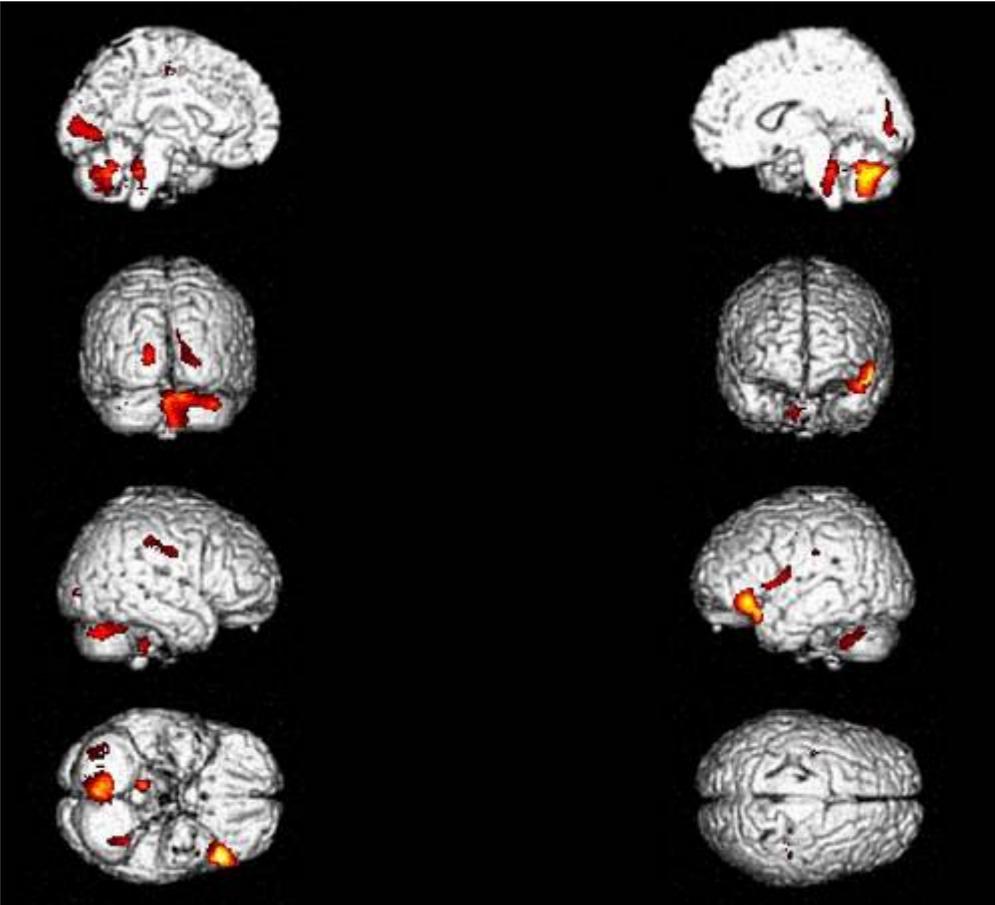
8.8.2. Negative Korrelation

In gegensinniger Richtung korrelierten Ruhe-PET-Metabolismus und Punktezahl des Tests "Worte wiedererkennen" im Cerebellum und dem Gyrus temporalis superior links. Dort zeigten teststarke Patienten einen verminderten Stoffwechselmetabolismus bzw. testschwache einen vermehrten.

Korrelation Ruhe-PET mit "Worte wiedererkennen" (neg.)



Lokalisation	BA	C _E	Talairach-Koordinaten			T-Wert	P _{unkorr.}
			X	y	z		
G. temp. superior links	38	673	-48	25	-15	5,30	< 0,001
sensomot. Kortex rechts	-	415	42	-27	38	4,29	< 0,001
sensomot. Kortex rechts	-		44	-12	30	3,04	0,003
G. lingualis links	18	325	-12	-72	4	3,64	0,001
Cuneus links	17		-12	-83	8	3,29	0,002
Cerebellum rechts		1709	12	-64	-32	3,33	0,002
Cerebellum rechts			34	-63	-22	3,23	0,002
Cerebellum rechts			16	-77	-20	2,80	0,005
Hirnstamm rechts		346	2	-38	-23	3,23	0,002
Hirnstamm rechts			12	-35	-34	2,88	0,004
sensomot. Kortex links	-	194	-44	-1	11	3,15	0,002
Insula links	-		-44	8	5	2,84	0,005
sensomot. Kortex links	-	105	-34	-27	36	3,00	0,003
sensomot. Kortex links	-	165	-22	-11	47	2,88	0,004
sensomot. Kortex links	-		-32	-8	41	2,78	0,005
G. lingualis rechts	-	148	22	-83	4	2,83	0,005
Cuneus rechts	17		16	-79	9	2,76	0,006
Cuneus rechts	18		12	-81	21	2,60	0,008
Cerebellum links		168	-32	-52	-29	2,79	0,005



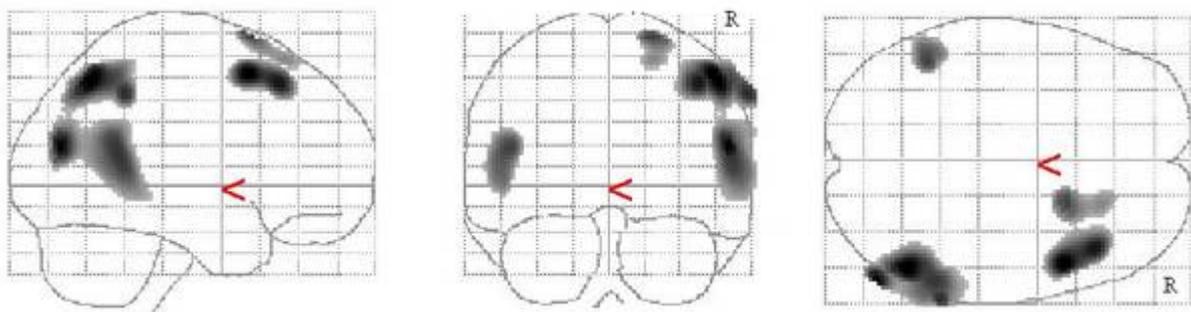
8.9. Korrelationsanalyse Aktivierungs-PET mit CERAD-Subtest

"Worte wiedererkennen"

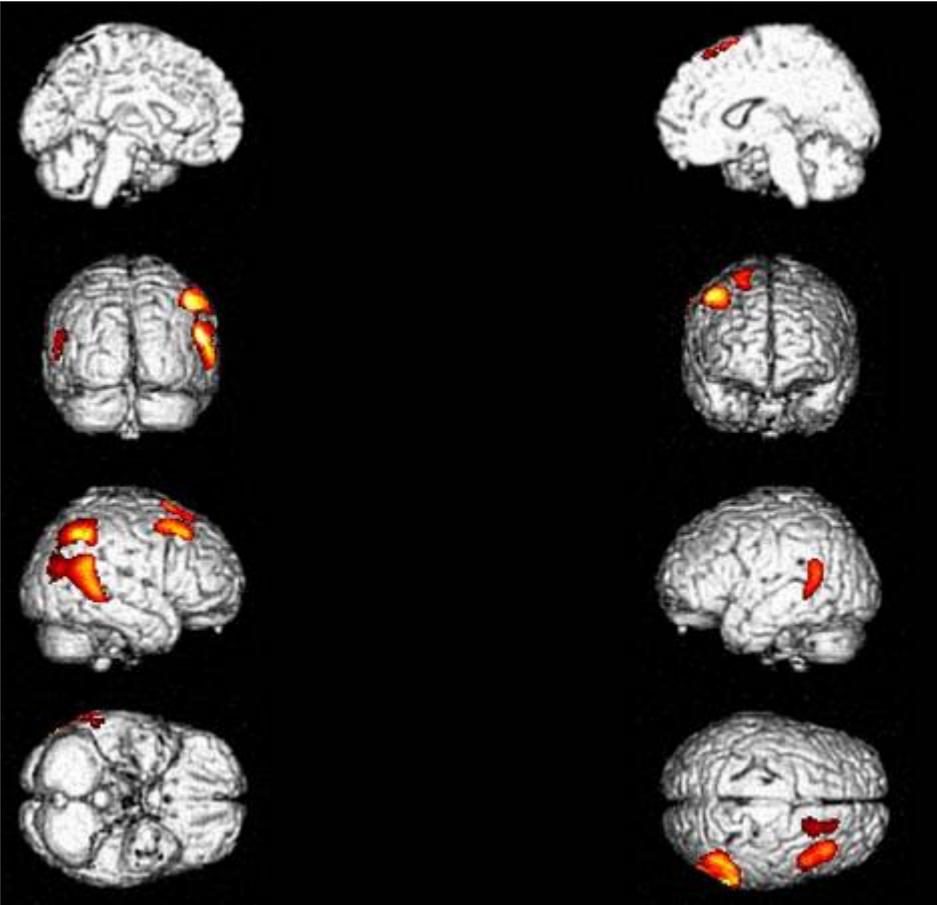
8.9.1. Positive Korrelation

Untersucht man den Zusammenhang zwischen Aktivierungs-Metabolismus während audiovisueller Stimulation und dem Ergebnis der Patienten im CERAD-Subtest "Worte wiedererkennen", so ergibt sich folgendes Bild: Patienten mit einer besseren Punktzahl im Test "Worte wiedererkennen" zeigten einen stärkeren Metabolismus im linken und rechten Temporallappen sowie rechts parietal und frontal verglichen mit testschwachen Patienten. Wie in all den hier aufgeführten Analysen ist der Umkehrschluß korrekt: In diesen Arealen zeigten testschwache Patienten dementsprechend weniger Stoffwechselaktivität als teststarke.

Korrelation Aktivierungs-PET mit "Worte wiedererkennen"



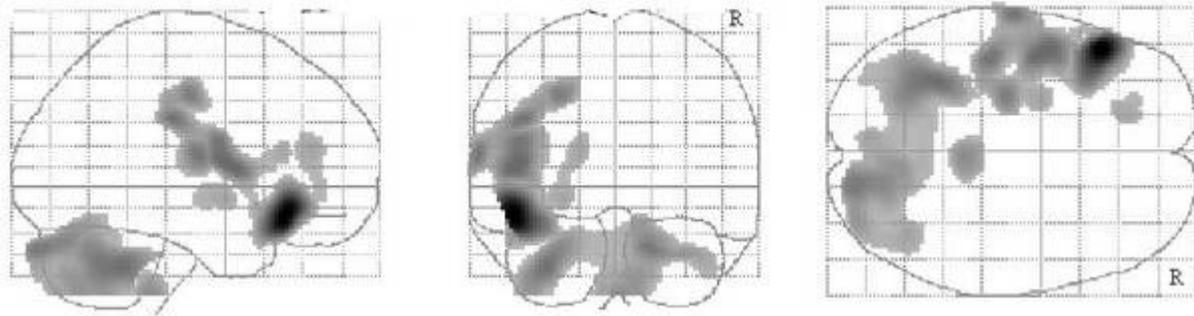
Lokalisation	BA	C _E	Talairach-Koordinaten			T-Wert	P _{unkorr.}
			x	y	z		
G. front. medius rechts	6	572	48	14	49	3,83	< 0,001
G. front. medius rechts	8		42	27	43	3,62	0,001
L. pariet. inf. rechts	40	2053	51	-56	49	3,83	< 0,001
G. temp. medius rechts	39		55	-73	22	3,74	0,001
L. pariet. inf. rechts	40		51	-64	44	3,46	0,001
G. temp. sup. links	-	395	-46	-50	19	3,32	0,002
G. front. sup. rechts	6	206	20	17	64	3,31	0,002
G. front. sup. rechts	8		20	32	54	2,85	0,005



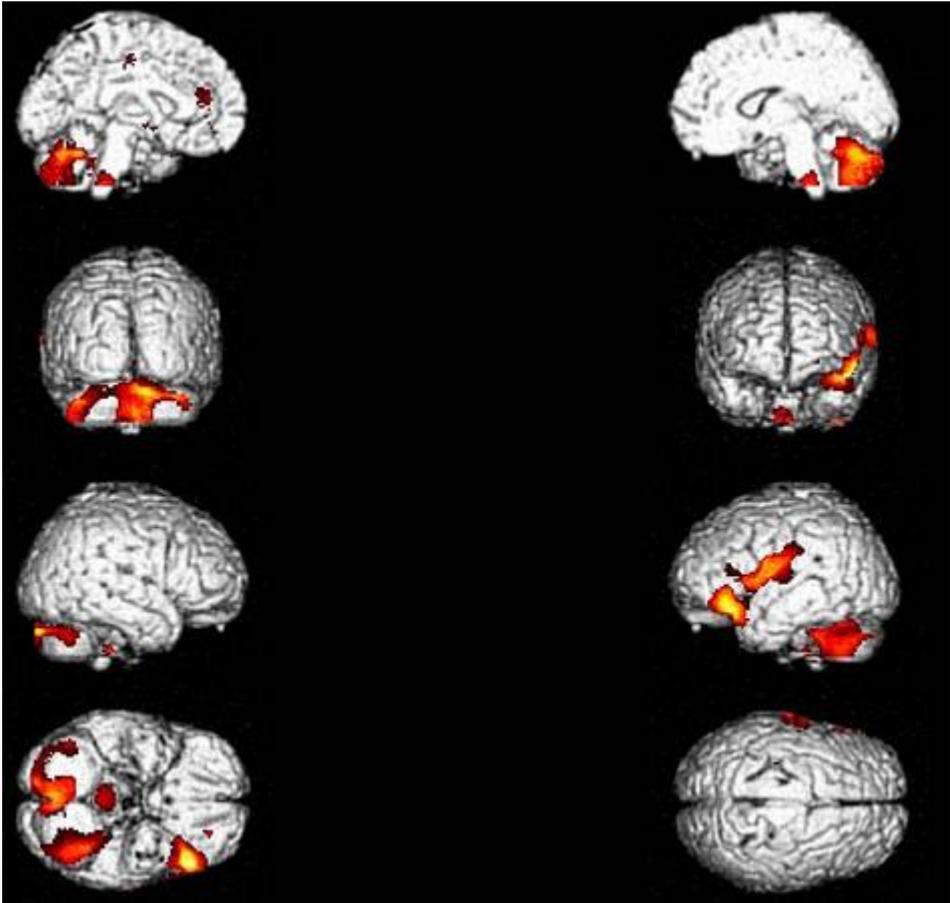
8.9.2. Negative Korrelation

Die allerletzte Analyse zeigt, daß Aktivierungs-PET-Metabolismus und "Worte wiedererkennen" in einigen Gehirnarealen auch negativ korrelieren: Im Cerebellum und dem Gyrus frontalis inferior links wiesen Patienten mit einem höheren Testwert eine verminderte Aktivität auf bzw. zeigten testschwache Teilnehmer eine stärkere Aktivität dieser Areale als teststarke Probanden.

Korrelation Aktivierungs-PET mit "Worte wiedererkennen" (neg.)



Lokalisation	BA	C _E	Talairach-Koordinaten			T-Wert	P _{unkorr.}
			x	y	z		
G. front. inf. links	47	3555	-48	27	-13	6,58	< 0,001
sensomot. Kortex links	-		-46	2	9	4,20	< 0,001
sensomot. Kortex links	-		-42	-22	31	3,97	< 0,001
Cerebellum links		4962	-32	-48	-30	4,06	< 0,001
Cerebellum rechts			18	-87	-21	3,84	< 0,001
Cerebellum rechts			16	-75	-18	3,58	0,001
Hirnstamm rechts		235	2	-37	-40	3,46	0,001
Insula links	-	184	-24	0	-5	2,95	0,004
G. front. medialis links	9	193	-16	40	15	2,94	0,004
G. front. medius links	10		-24	43	-4	2,60	0,008



9. Diskussion

In diesem Kapitel wird eine Interpretation der Ergebnisse, die im achten Kapitel vorgestellt wurden, vorgenommen. Dabei werden die Ergebnisse in logisch zusammenhängenden Unterkapiteln zusammengefaßt und diskutiert:

1. Als Voraussetzung für alle weiteren Erörterungen wird zuerst das Aktivierungsparadigma (=audiovisuelle Stimulation durch den Film) und seine Bedeutung bei der Untersuchung neuronaler Aktivität von Demenzkranken beurteilt.
2. Als zweites folgt eine Interpretation der Ergebnisse, die aus der Korrelationsanalyse zwischen MMSE und Ruhe- bzw. Aktivierungsbedingung im PET gewonnen wurden.
3. Anschließend wird diskutiert werden, wie sich die Ergebnisse aus den Korrelationsanalysen zwischen den Gedächtnistests und den Ruhe- und Aktivierungsbildern interpretieren lassen.
4. In der Schlußfolgerung soll die Bedeutung der Resultate beurteilt und aufgezeigt werden, welche neuen Schlüsse sie zulassen bzw. welche alten Rückschlüsse sie bestätigen.

9.1. Aktivierung des zerebralen Metabolismus durch passive audiovisuelle Stimulation

In der ersten Analyse der vorliegenden Arbeit werden in einem Gruppenvergleich die Ruhe-PET-Daten den Aktivierungs-PET-Daten gegenübergestellt. Bei der Deutung der Ergebnisse ist zu beachten, daß in dieser ersten Untersuchung keine Korrelationsanalyse vorliegt, sondern - wie auch im Kapitel 8.1. bereits beschrieben - lediglich der Unterschied der neuronalen Aktivität zwischen Ruhe-Stoffwechsel und Aktivierungsstoffwechsel in Form eines statistischen Differenzbildes herausgearbeitet wurde und nun diskutiert wird.

9.1.1. Positiver Kontrast

9.1.1.1. Visuelles System

Die Stimulation der Patienten durch den während der PET gezeigten Film aktivierte sowohl das visuelle als auch das auditorische System.

Das Brodmann-Areal (BA) 17 entspricht dem Ort der primären Sehrinde. Sie kleidet die Wand des Sulcus calcarinus aus und setzt sich fort über den medialen Occipitallappen bis zum Occipitalpol. Die primären Rindfelder des Neokortex sind zuständig für die interpretationsfreie Bewußtwerdung des sensorischen Inputs. Daran angrenzend liegen die Sekundärfelder, die für die erste integratorische Verarbeitung der Sinnesinformation, die in

die zugehörigen sensorischen Primärfelder verschaltet wurde, zuständig sind [Trepel, 2004, S. 211]. Die sekundäre Sehrinde entspricht den BA 18 und 19, welche sich wie ein Hufeisen um die primäre Sehrinde schmiegen. Die Patientengruppe zeigte Aktivierung sowohl in der primären (BA 17) als auch in der sekundären Sehrinde (BA 19), entsprechend der visuellen Verarbeitung der präsentierten Filmsequenz.

9.1.1.2. Auditorisches System

In unserer Studie zeigten die Patienten eine Aktivierung des auditorischen Kortex beidseits, hervorgerufen durch die Präsentation einer Filmsequenz mit Ton während der PET-Untersuchung. Die primäre Hörrinde liegt im Gyrus temporalis transversus anterior (Heschl'sche Querwindung) und entspricht dem BA 41. Sie wird umgeben von der sekundären Hörrinde (BA 42 und 22), in welcher die Patientengruppe Aktivierungsareale zeigte, so daß auch hier von der Aufnahme und Verarbeitung auditorischer Reize ausgegangen werden kann.

9.1.2. Negativer Kontrast

Unter audiovisueller Stimulation zeigte sich in der PET eine verminderte Aktivität des frontalen Kortex im Vergleich zur Ruhebedingung. Da der frontale Kortex nicht direkt an der Verarbeitung visueller oder auditorischer Reize beteiligt ist, kann diese Minderbelegung als eine Deaktivierung synaptischer Aktivität nicht benötigter kortikaler Areale angesehen werden [Pietrini, 2000; Seitz und Roland, 1992], um sich sozusagen selektiv einer anderen Aufgabe widmen zu können, hier der Verarbeitung visueller und auditorischer Reize [Kawashima, 1995]; sozusagen eine Art "aktive Deaktivierung" nicht benötigter Gehirnareale. Da es sich bei unseren Probanden aber nicht um Gesunde, sondern um Erkrankte handelte, können wir nicht sicher ausschließen, daß es sich bei diesen Arealen nicht um defekte Gehirnregionen handelt, die also nicht "aktiv" deaktiviert wurden, sondern aufgrund eines Pathomechanismus unter Aktivierung ausgefallen sind.

9.1.3. Schlußfolgerung

Aktivierungs-Paradigmen werden durchgeführt unter der Vorstellung, daß sie sensitiver hypometabole Areale aufdecken können als Ruhe-PET-Untersuchungen. Wählt man geeignete Paradigmen, können demenzkranke Testpersonen weitestgehend compliance-unabhängig während einer länger dauernden PET-Untersuchung cerebral stimuliert werden.

Mit unserer Versuchsanordnung sollten vorwiegend Gehirnareale aktiviert werden, die nicht von der Alzheimer-Demenz befallen sind. Die Vorstellung dahinter war, daß so ein stärkerer Kontrast zwischen gesunden und befallenen Arealen erzeugt werden kann, um Areale, die in Ruhe zwar hypometabol, aber statistisch nicht signifikant sind, unter Aktivierungsbedingungen aufzudecken.

Diese Ansprüche scheint unser Aktivierungs-Paradigma zu erfüllen: Erstens werden ausschließlich auditorischer und visueller Kortex stimuliert. Wie es unsere Ergebnisse gezeigt haben, werden die Informationen dabei nicht nur aufgenommen, sondern auch weiterverarbeitet, da sowohl die primäre als auch die sekundäre Sehrinde bzw. Hörrinde aktiviert wurden. Daher erscheint die Anforderung an unser Aktivierungsparadigma, nämlich die stärkere Kontrastierung zwischen gesunden und erkrankten Arealen, erfüllt. Zweitens zeigten sich im Gruppenvergleich im negativen Kontrast hypometabole Areale im frontalen Kortex; versteht man die PET als ein Instrument, welches vor allem hypometabole Areale aufzeigen soll, so wurde dieser Anspruch erfüllt, denn die frontalen hypometabolen Areale zeigten sich nur im statistischen Differenzbild (=Gruppenvergleich) zwischen Ruhe- und Aktivierungs-Bedingung: Ein Ruhe-PET-Bild alleine reichte nicht aus, diese Areale aufzuzeigen, denn es war ein Aktivierungs-PET-Bild nötig, um ein Differenzbild zu erzeugen und die hypometabolen Areale zu detektieren. Die mögliche Bedeutung dieser hypometabolen Areale wurde in Abschnitt 9.1.2. diskutiert.

Zusammenfassend lassen unsere Ergebnisse den Schluß zu, daß die in unserem Experiment gewählte audiovisuelle Stimulation ein erfolgreiches Paradigma für eine kortikale Aktivierung von AD-Patienten darstellt und potentiell sensitiver hypometabole Areale bei AD-Patienten aufzudecken vermag als eine Ruhe-PET-Untersuchungen alleine.

9.2. MMSE zur Beurteilung der Schwere einer Demenz

Der "Mini-Mental-State-Examination" (MMSE) ist ein in den 70er Jahren entwickelter Test, der das allgemeine kognitive Funktionsniveau eines Patienten untersucht [Folstein, 1975]. Besondere Gewichtung liegt dabei auf den Fähigkeiten Gedächtnis, Orientierung, Konzentrationsfähigkeit, Sprache und konstruktive Praxis [Aebi, 2002]. Er weist eine hohe Trennschärfe auf zwischen Gesunden und dementen Patienten (leichte, mittlere und schwere Demenz) und vermag auch depressive Patienten davon abzugrenzen [Satzger, 2001]. Bedingt

durch die Unterschiedlichkeit und Vielzahl der getesteten Items zeigte sich in den Korrelations-Analysen eine recht heterogene Verteilung statistisch signifikanter Areale.

9.2.1. Positive Korrelation

Einen höheren neuronalen Stoffwechsel bei gleichzeitig besserer Testleistung und vice versa zeigten die Patienten sowohl unter Ruhe- als auch unter Aktivierungs-Bedingung in den Regionen des posterioren Gyrus cinguli bzw. des Präcuneus. Wie noch unter Punkt 9.3. besprochen wird, sind diese Areale assoziiert mit Gedächtnisfunktionen, wie sie auch durch den MMSE überprüft werden. Erreichte in der Ruhe-Korrelationsanalyse noch ausschließlich der Bereich des rechten posterioren Gyrus cinguli statistische Signifikanz, so war es in der Aktivierungs-PET-Korrelationsanalyse der linke posteriore Gyrus cinguli/Präcuneus.

Ebenso zeigten sich positive Korrelationen im Frontallappen beidseits sowie rechts parietal in Ruhe, zusätzlich auch links parietal gelegene statistisch signifikante Kortex-Areale unter Aktivierungs-Bedingung: Vor allem dem Parietallappen wird bei Fortschreiten der AD eine größere Rolle bei Gedächtnisfunktionen zugesprochen als bei Gesunden. Dies wird interpretiert als ein Kompensationsmechanismus für den Ausfall limbischer Strukturen (siehe auch 9.3.1.4.), [Desgranges, 2002].

Neben Gedächtnisfunktionen werden im MMSE auch sprachliche und visuokonstruktive Funktionen getestet. Für diese beiden Fähigkeiten ist bekannt, daß sie eine Seitenpräferenz aufweisen: Während Sprache eher linkshemisphärisch abgebildet wird, haben visuokonstruktive Fähigkeiten ihren Sitz eher in der rechten Gehirnhälfte [Haxby und Rapoport, 1986]. Deshalb lassen sich die positive Korrelationen im Bereich der rechten und linken Hemisphäre auch deuten als Beteiligung dieser Strukturen bei der Bewältigung von sprachlichen (linke Hemisphäre) und visuokonstruktiven Testinhalten (rechte Hemisphäre).

9.2.2. Negative Korrelation

Besonders auffällig ist die höhere neuronale Aktivität im Kleinhirn bei gleichzeitig schlechterer Testleistung im MMSE; dieses Phänomen tritt sowohl unter Ruhe- als auch unter Aktivierungsbedingung auf. Es kann so gedeutet werden, daß während der Bewältigung einer bestimmten kognitiven Aufgabe vor allem jene Gehirnareale aktiviert werden, die zur Durchführung eben dieser Aufgabe benötigt werden. Es erscheint daher sinnvoll, daß nicht benötigte Areale weniger stark aktiviert, vielleicht sogar "heruntergefahren" werden im Sinne einer selektiven Aufmerksamkeitsausrichtung, um die Durchführung der ursprünglichen Aufgabe zu erleichtern [Haxby, 1994]. Da dem Kleinhirn vor allem Aufgaben im Bereich der

Steuerung und Feinabstimmung motorischer Prozesse zugeordnet werden [Trepel, 2004, S. 162ff], scheint es naheliegend, daß diese Struktur nicht oder nur zu einem sehr geringen Anteil an der Durchführung oder Verarbeitung kognitiver Leistungen beteiligt ist. So kann erklärt werden, warum in unserer Testgruppe Patienten, die das Kleinhirn nicht mehr „aktiv deaktivieren“ können, um sich selektiv anderen Aufgaben zu widmen, schlechter im MMSE abschneiden als jene Patienten, die einen vergleichsweise deutlicheren Stoffwechselhypometabolismus im Kleinhirn aufweisen.

Ein weiterer Grund, warum vor allem das Cerebellum in den negativen Korrelationen statistische Signifikanz aufweist, könnte folgender sein: Es besteht die Möglichkeit der "relativen Überbewertung" des Cerebellums, da wir in unserer Analyse keine absoluten Werte des Glukoseumsatzes verwenden, sondern relative. Wie schon im Punkt 7.5.1. erwähnt, wurden die Einzelbilder der Patienten auf die globale Aktivitätskonzentration aller Patienten genormt. Für Patienten, die in den Tests besonders schlecht abschneiden, bedeutet dies, daß der Unterschied bzw. die Differenz bezüglich des Glukosemetabolismus zwischen betroffenen Kortex-Arealen und Kleinhirn ausgeprägter ist als bei den weniger stark von AD betroffenen Patienten. Dies bedeutet wiederum, daß bei solchen Patienten das Cerebellum im Verhältnis zu den Kortex-Arealen stärker gewichtet wird, was zu einer Überbewertung des Kleinhirns in den Korrelationen führen kann. Eine Unterscheidung dieses Effektes von den oben beschriebenen Effekten ist aufgrund der vorliegenden Arbeit nicht möglich, da wir keine absoluten Werte für den Glukosemetabolismus bestimmt haben.

9.2.3. Schlußfolgerung

Unsere Ergebnisse können folgendermaßen interpretiert werden: Der MMSE ist ein Test, der viele verschiedene kognitive Funktionen überprüft. Daher führt eine Einschränkung kognitiver Fähigkeiten - welcher Art auch immer - schnell zu einem Punktverlust. Dies ist für das Demenz-Screening insofern von Vorteil, als daß zwar die meisten an AD erkrankten Patienten als erstes einen Verlust mnestischer Fähigkeiten aufweisen, aber eben nicht alle; stehen Einbußen im Bereich von Aufmerksamkeit, Orientierung oder Visuokonstruktion im Vordergrund, können auch sie mittels MMSE erfaßt werden. Der Nachteil des MMSE ist die mangelnde Interpretierbarkeit einer verminderten Testleistung. Aus dem reinen Punktwert läßt sich die zugrundeliegende Störung nicht ableiten, was zurückzuführen ist auf die Heterogenität der abgefragten Items. Diese Vielfalt spiegelt sich wider in den Ergebnissen unserer MMSE-Korrelationsanalysen:

In den positiven Korrelationen (sowohl unter Ruhe- als auch unter Aktivierungs-Bedingung) zeigten Gehirnregionen statistische Signifikanz, die mit Gedächtnisfunktionen, Sprache und Visuokonstruktion assoziiert sind. So kann erklärt werden, warum Patienten mit einem höheren Glukosemetabolismus in diesen Arealen auch eine bessere Testleistung im MMSE zeigten als Patienten, die dort weniger neuronalen Glukosestoffwechsel aufwiesen.

In den negativen Korrelations-Analysen erreichte vor allem die Region des Cerebellums statistische Signifikanz. In diesem Gehirnareal zeigten Patienten mit einer höheren Testleistung einen niedrigeren Glukosemetabolismus als die testschwachen Probanden, was als noch verbliebener Mechanismus zur selektiven Aufmerksamkeitsausrichtung bei den teststärkeren Patienten gedeutet wurde.

In unserer Arbeit sollte außerdem der Frage nachgegangen werden, ob die Durchführung eines Aktivierungs-Paradigmas die Ergebnisse einer Ruhe-Korrelationsanalyse verändert, und ob mittels Aktivierungs-Paradigma sensitiver hypometabole Areale detektiert werden können als mit einem Ruhe-PET alleine. Da sich die Ergebnisse aus Ruhe-PET-Korrelationsanalyse und Aktivierungs-PET-Korrelationsanalyse sehr gut entsprechen, scheint die audiovisuelle Stimulation der Patienten die Ergebnisse von Korrelations-Analysen nicht wesentlich zu verändern. Die Frage nach der erhöhten Sensitivität eines Aktivierungs-Paradigmas kann anhand der Ergebnisse der MMSE-Korrelationsanalysen nicht mit einem klaren "ja" beantwortet werden: Zwar zeigten einige Areale nur unter Aktivierungsbedingung statistische Signifikanz (wie beispielsweise der Lobulus parietalis inferior links), aber andere Areale wiederum nur unter Ruhebedingungen, in unserer Analyse der Gyrus frontalis superior der linken Hemisphäre.

9.3. Kortikale Repräsentation von Gedächtnisstörungen bei AD

Wie einleitend bereits erwähnt, werden die Ergebnisse der drei CERAD-Gedächtnis-Subtests zusammengefaßt und gemeinsam diskutiert. Warum dies sinnvoll und damit gerechtfertigt erscheint, wurde in den Kapiteln 7.2.2. und 7.2.3. bereits erläutert. Um die Deutung der Ergebnisse zu erleichtern, sollen an dieser Stelle vier Dinge nochmals betont werden:

Erstens erreichten viele Korrelationen eine Signifikanzschwelle von $p < 0,001$, was um den Faktor 10 höher liegt als die bei dieser Arbeit ursprünglich geforderte Signifikanzschwelle (siehe 7.6.1.). Daher ist es unwahrscheinlich ist, daß die gefundenen Ergebnisse falsch positive Ergebnisse sind.

Zweitens variiert die cerebrale Verteilung der signifikanten Cluster in Abhängigkeit vom untersuchten Test, sowohl innerhalb der drei Gedächtnissubtests als auch beim MMSE - sprich, es zeigt sich nicht in allen Korrelationsanalysen das gleiche Ergebnis. Dies läßt darauf schließen, daß die Ergebnisse nicht durch einen "unspezifischen Krankheitsfaktor" bei AD erklärt werden können [Desgranges, 1998].

Drittens darf bei der Interpretation der Ergebnisse nicht vergessen werden, daß die AD vor allem am Anfang sehr selektiv und für die Erkrankung typische Gehirnareale befällt; diese befallenen Gehirnareale können aber bei der Bewältigung kognitiver Funktionen in komplexe Netzwerke eingebunden sein. So mag es sein, daß in einer Korrelationsanalyse nur die Teile eines neuronalen Netzwerkes statistische Signifikanz erreichen, welche auch gleichzeitig von der AD-Pathologie betroffen sind - sprich, wir finden nur ein Glied einer ganzen Funktionskette. Dies bedeutet vor allem aber, daß die vorliegende Analyse keinen Anspruch auf Vollständigkeit erhebt, was beispielsweise die Darstellung von neuroanatomischen Strukturen betrifft, die AD-Patienten zur Bewältigung von Gedächtnisleistungen rekrutieren.

Viertens muß - wie bei jeder Korrelationsanalyse - ein bestehender Zusammenhang zwischen Parametern auf seine Sinnhaftigkeit bzw. Kausalität überprüft werden. Auf die Ergebnisse aus unseren Korrelationsanalyse bezogen bedeutet dies, daß es zwar naheliegend scheint, daß die in den Analysen statistisch signifikanten Gehirnregionen auch bei der Ausübung von Gedächtnisfunktionen bei AD-Patienten beteiligt sind; dies scheint um so wahrscheinlicher, je mehr diese Areale auch bei gesunden Probanden zur Bewältigung von Gedächtnisfunktionen rekrutiert werden. Allerdings handelt es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine Defektstudie, so daß bei der Interpretation Vorsicht geboten ist; die gefundenen Gehirnareale müssen nicht notwendiger Weise direkt an der Durchführung von Gedächtnisleistung bei AD-Patienten beteiligt sein. Sie könnten beispielsweise eine Art Marker darstellen, der zwar anzeigt, daß die Patienten eine - wie auch immer geartete - pathologische Gedächtnis(rest)leistung vollziehen, dessen Kausalkette bezüglich der anatomischen Grundlage dieser Rest-Leistung aber völlig unbekannt ist.

9.3.1. Positive Korrelationen

9.3.1.1. Gyrus cinguli

Wir fanden eine positive Korrelation zwischen dem Gedächtnistest "Worte erinnern" und der neuronalen Aktivität sowohl unter Ruhebedingungen als auch in der Aktivierungssituation im posterioren Gyrus cinguli.

Anatomisch bildet der Gyrus cinguli zusammen mit dem Hippocampus den wichtigsten Anteil des limbischen Systems (Trepel, S. 207). Bei Gesunden wird dem limbischen System - neben anderen Funktionen - eine bedeutende Rolle bei Gedächtnisleistungen zugesprochen (Trepel, S. 207), [Grasby, 1993]. Auch AD-Patienten zeigten in Ruhe-PET-Untersuchungen signifikante Korrelationen zwischen verbaler episodischer Gedächtnisleistung und dem Gyrus cinguli [Desgranges, 1998]. Der in unserer Untersuchung gefundene Zusammenhang, daß teststärkere Patienten auch mehr Stoffwechselaktivität im posterioren Gyrus cinguli aufwiesen, kann also als Beteiligung des Gyrus cinguli bzw. des limbischen Systems zur Bewältigung von episodischen Gedächtnisprozessen interpretiert werden. Diese Ergebnisse sind konsistent mit vorhergehenden Studien über die Bewältigung von verbalen episodischen Gedächtnisleistungen von AD-Patienten. Auch Desgranges findet in ihrer PET-Studie, welche Gedächtnistests mit dem neuronalen Ruhestoffwechsel von AD-Patienten korreliert, statistisch signifikante Aktivierungen unter anderem im Bereich des Gyrus cinguli; sie deutet ihre Ergebnisse als das neuronale Korrelat von Gedächtnisstörungen bei AD ("neural substrates of cognitive impairment"), [Desgranges, 1998]. Minoshima beschreibt die funktionelle Bedeutung des Gyrus cinguli als wichtiges Areal der Frühdiagnostik einer Alzheimer-Demenz: Im Gruppenvergleich zwischen Gesunden und Patienten mit einer wahrscheinlichen AD, die ausschließlich über Gedächtnisstörungen klagten, zeigten sich hypometabole Areale vor allem im posterioren Gyrus Cinguli [Minoshima, 1997].

9.3.1.2. Präcuneus

In unserer Analyse zeigte sich eine positive Korrelation zwischen dem Punktwert des Tests "Worte lernen gesamt" und dem Glukosemetabolismus im Präcuneus sowohl in Ruhe als auch unter Aktivierungsbedingung: Teststärkere Patienten zeigten eine höhere Stoffwechselaktivität bzw. testschwächere Patienten ein niedrigere Stoffwechselaktivität.

Die Aktivierung des Präcuneus bei gesunden Probanden während des Abrufens von verbalen Gedächtnisinhalten wird in PET-Studien von Fletcher beschrieben [Fletcher, 1995]. Becker et al. zeigten, daß auch AD-Patienten eine Aktivierung des Präcuneus bei Gedächtnisaufgaben (in diesem Fall, sich an Worte zu erinnern) in der PET aufwiesen [Becker, 1996]. Es erscheint daher sinnhaft, daß Patienten, die einen besseren Punktwert im Gedächtnistest "Worte lernen gesamt" hatten, auch einen höheren Stoffwechsel im Präcuneus aufweisen als Patienten mit einem schlechteren Testergebnis.

9.3.1.3. Rechter Frontallappen

In unserer Arbeit korrelierten innerhalb der Gedächtnistests der CERAD-Batterie nur die Subtests "Worte lernen gesamt" und "Worte wiedererkennen" mit dem Glukosestoffwechsel des Frontallappens positiv, dabei ausschließlich unter Aktivierungsbedingung und ausschließlich im rechten Frontallappen (Gyrus frontalis inferior, medius und superior der rechten Seite); in diesem Areal hatten die teststärkeren Patienten auch einen höheren Glukosemetabolismus als die testschwächeren Patienten. Dabei sind die eben beschriebenen Areale nicht identisch mit den Arealen, die im Gruppenvergleich unter audiovisueller Stimulation einen Hypometabolismus zeigten; dort wiesen beide Hemisphären im Frontalbereich einen Hypometabolismus unter Stimulation auf, der größte statistisch signifikante Bereich befand sich aber in der linken Hemisphäre. Bezogen auf die Korrelationsanalyse scheint es also unwahrscheinlich, daß die Ergebnisse falsch positive Resultate des Aktivierungsparadigmas sind.

Im Gegenteil, unsere Ergebnisse fügen sich gut in das "hemispheric encoding / retrieval asymmetry"-Model (HERA) nach Tulving. Es beschreibt die ungleiche Lokalisation der Speicherung von Gedächtnisinhalten (=encoding) und dem Wiederaufrufen der Information (=retrieval). Dabei wird dem rechten präfrontalen Kortex die Hauptrolle beim Wiederaufrufen von episodischen Gedächtnisinhalten zugeordnet [Tulving, 1994]. Diese Ergebnisse stimmen überein mit PET-Studien zur Lokalisation des episodischen Gedächtnisses sowohl bei Gesunden [Shallice, 1994; Squire, 1992] als auch bei AD-Patienten [Becker, 1996].

In dieser Korrelationsanalyse erreichte das Areal des rechten Frontallappens statistische Signifikanz nur unter Aktivierungsbedingungen. Ein Erklärungsversuch dazu kann sein, daß bestimmte Gehirnareale - ähnlich einem Belastungs-EKG - erst unter Stimulation aktiviert werden: Bereits Pietrini zeigte in einer Korrelationsanalyse zwischen Ruhe-PET, Aktivierungs-PET und den Testwerten von AD-Patienten in der Mattis Dementia Rating Scale, daß das Aktivierungs-PET potentiell sensitiver hypometabole Areale bei AD aufdecken kann als ein Ruhe-PET [Pietrini, 1999]. Insofern kann die Frage, ob die Aktivierungs-Bedingung geeignet ist, zusätzlich statistisch signifikante Zusammenhänge aufzudecken, auch aufgrund unserer Studie mit "ja" beantwortet werden.

9.3.1.4. Parietal- und Temporallappen

Die Leistungen der AD-Patienten in den Gedächtnistests "Worte lernen gesamt" und "Worte wiedererkennen" korrelierten positiv mit dem Glukosemetabolismus im Bereich des Parietal- und Temporallappens sowohl in Ruhe als auch größtenteils unter Aktivierungsbedingung: Es

waren dies der Lobulus parietalis inferior, der Gyrus supramarginalis und der Gyrus temporalis medius und superior. Dabei erreichte der Glukosemetabolismus des Gyrus temporalis superior die Signifikanzschwelle im Test "Worte lernen gesamt" nur unter Aktivierungsbedingungen.

Zum Parietallappen gehören der Präcuneus, der Lobulus parietalis inferior sowie der Gyrus supramarginalis. Der Gyrus temporalis superior und der Gyrus temporalis medius sind Bestandteile des Temporallappens. Mit Ausnahme des Präcuneus werden diese Areale auch unter dem Begriff "Parieto-occipito-temporales Assoziationsgebiet" zusammengefaßt. Es gilt als allgemein anerkannt, daß die AD-Pathologie nach Befall transentorhinaler Strukturen und des limbischen Systems sich nahezu auf die gesamte Hirnrinde ausbreitet, hier dann aber vor allem die ausgedehnten Assoziationsareale des Kortex beeinträchtigt [Braak und Braak, 1997]. In unserer Arbeit zeigten sich positive Korrelationen zwischen den Gedächtnistests und dem Glukosemetabolismus im Parietal- und Temporallappen. Die Verknüpfung dieser Strukturen mit Gedächtnisfunktionen ist kontrovers: PET-Studien von jungen, gesunden Kontrollpersonen zeigten eine Aktivierung temporaler und parietaler Regionen beim Wiedererinnern verbaler episodischer Information [Cabeza, 1997]. Mosconi beschreibt die Wichtigkeit eines im PET-Bild hypometabolen Temporallappens bei der Frühdiagnostik einer Alzheimer-Demenz bzw. bei MCI-Patienten (Mild Cognitive Impairment), [Mosconi, 2005; Mosconi, 2006]. Andere Studien hingegen lassen eher den Rückschluß zu, daß bei AD-Patienten diese Strukturen im Sinne eines Kompensationsmechanismus bei der Bewältigung von Gedächtnisaufgaben hinzugezogen werden, da sie bei AD später in ihrer Funktion beeinträchtigt werden als limbische Strukturen. Die Theorie eines Kompensationsmechanismus wird auch von der Studie von Desgranges et al. unterstützt [Desgranges, 2002], die in ihrer Ruhe-PET-Studie die an AD erkrankten Patienten in zwei Subgruppen teilten: Die leichter kognitiv beeinträchtigten Patienten zeigten hypometabole Areale vor allem im limbischen System, während bei fortschreitender Demenz ein Shift hin zu neokortikalen Assoziationsgebieten zu beobachten war. In diesem Sinne passen die von uns gefundenen Ergebnisse gut in bereits bestehende Theorien über die Ausbildung kompensatorischer Netzwerke bei AD-Patienten zur Bewältigung mnestischer Aufgaben.

Diese Interpretation von Desgranges kann vielleicht auch erklären, warum in unserer Analyse im Test "Worte lernen gesamt" ein Areal nur unter Aktivierungsbedingung statistische Signifikanz aufwies, nämlich der Gyrus temporalis superior: Mögliche Kompensationsmechanismen können entweder unter Ruhe-Bedingungen nur im zeitlichen Verlauf der AD aufgedeckt werden, wenn die Krankheit voranschreitet, bzw. durch die

Untersuchung unterschiedlich stark erkrankter Patientengruppen, wie Desgranges es tat, oder aber innerhalb einer Patientengruppe zu einem Zeitpunkt unter Verwendung eines Ruhe- und eines Aktivierungsparadigmas, wobei das Aktivierungsparadigma dann sensitiver neuronale Korrelate von Gedächtnisstörungen aufdecken kann als die Ruhe-PET-Untersuchung.

9.3.2. Negative Korrelation

Die Interpretation der negativen Korrelationen gestaltet sich schwieriger als die der positiven, da deutlich weniger Literatur vorliegt. Dennoch lassen die gefundenen Areale einige vorsichtige Interpretationen zu: Allgemein kann man davon ausgehen, daß während der Bewältigung einer bestimmten kognitiven Aufgabe vor allem die Hirnareale aktiviert werden, die zur Durchführung eben dieser Aufgabe benötigt werden. Es erscheint daher sinnvoll, daß nicht benötigte Areale weniger stark aktiviert, vielleicht sogar "heruntergefahren" werden im Sinne einer selektiven Aufmerksamkeitsausrichtung, um die Durchführung der ursprünglichen Aufgabe zu erleichtern [Haxby, 1994].

In diesem Sinne können die in der negativen Korrelation statistisch signifikanten Areale aufgefaßt werden als Gebiete, die nicht zur Bewältigung der jeweiligen Aufgabe benötigt werden bzw. diese sogar behindern könnten. Diese These soll anhand zweier Areale nochmals vertieft werden. Es sind dies der linke Frontallappen und das Kleinhirn. Sie wurde herausgegriffen, da sie sich aufgrund ihrer deutlich größeren Clusterausdehnung von den anderen Arealen, in denen Gedächtnistest und Glukosemetabolismus negativ korrelierten, unterscheiden.

9.3.2.1. Linker Frontallappen

In unserer Analyse fanden sich negative Korrelationen zwischen Glukosestoffwechsel und Punkten in den CERAD-Gedächtnistests im linken Frontallappen. Dabei erreichte dieses Areal in den Tests "Worte erinnern" und "Worte lernen gesamt" statistische Signifikanz sowohl unter Ruhe- als auch unter Aktivierungsbedingung, im Test "Worte wiedererkennen" nur in der Aktivierungsbedingung: In diesem Areal also wiesen teststärkere Patienten einen geringeren neuronalen Glukose-Metabolismus auf als die testschwachen Probanden.

Bei Gesunden ist der Frontallappen an einer Vielzahl von Aufgaben und Funktionen beteiligt, die hier nur ansatzweise umrissen werden können: Neben motorischen Aufgaben, die vor allem im prämotorischen und motorischen Kortex stattfinden, ist der präfrontale Kortex unter anderem zuständig für die Verknüpfung verarbeiteter sensorischer Signale mit Emotionen und Gedächtnisinhalten [Trepel, 2004, S. 213-219]. Tulving zeigte in PET-Studien bei Gesunden,

daß verschiedene Gedächtnisfunktionen auch verschiedenen Hemisphären zugeordnet werden können: Dabei wurde dem linken präfrontalen Kortex vor allem Speicherungsfähigkeiten (=encoding) von episodischen Gedächtnisinhalten zugeordnet. Die Abruffähigkeit (=retrieval) von episodischen Gedächtnisinhalten ist nach Tulving aber hauptsächlich rechts präfrontal lokalisiert. Dieses Modell wird als "Hemispheric encoding / retrieval asymmetry" des episodischen Gedächtnisses bezeichnet: HERA-Modell [Tulving, 1994].

Haxby et al. zeigten, daß bei gesunden Testpersonen selektive Aufmerksamkeitsleistungen eines Sinnesorganes verbunden sind mit verminderter kortikaler Aktivität von Gehirnarealen, die Input von anderen Sinnesorganen verarbeiten [Haxby, 1994]. Drzezga et al. beschrieben bei Gesunden, die eine visuelle kognitive Aufgabe bewältigten, eine Deaktivierung von bei dieser Aufgabe nicht benötigten Gehirnarealen. Die Fähigkeit der Deaktivierung von nicht benötigten Gehirnstrukturen verminderte sich aber bei Testpersonen mit einer leichten kognitiven Störung und ging verloren bei an AD erkrankten Probanden [Drzezga, 2005]. Auch wenn es sich in unserer Studie ausschließlich um an AD erkrankte Probanden handelte, so können unsere Ergebnisse mit Hilfe des HERA-Modells nach Tulving erklärt werden: Da in unserer Arbeit bei den Patienten die Abruffähigkeit (=retrieval) der Gedächtnisinhalte getestet wurde, also eine positive Korrelation im rechten Frontallappen zu erwarten ist (siehe 9.3.1.3.), ließe sich so eine verminderte Aktivierung nicht benötigter linker präfrontaler Areale begründen. Dies würde erklären, warum testschwächere Patienten einen höheren Glukosemetabolismus in linken Frontallappen aufwiesen als teststärkere Probanden, da den stärker erkrankten Personen die Fähigkeit der "aktiven Deaktivierung" auch ausgeprägter verloren gegangen war.

9.3.2.2. Cerebellum

In unserer Analyse zeigten sich negative Korrelationen zwischen Glukosestoffwechsel und den CERAD-Gedächtnistests im Cerebellum. Dabei erreichte dieses Areal in den Tests "Worte lernen gesamt" und "Worte wiedererkennen" statistische Signifikanz sowohl unter Ruhe- als auch unter Aktivierungsbedingung, im Test "Worte erinnern" nur in der Ruhebedingung.

Dem Kleinhirn werden viele verschiedene Funktionen zugeordnet, beim Gesunden stellt es aber vor allem die Steuerung und Feinabstimmung motorischer Prozesse dar [Trepel, 2004, S. 162ff]. Es ist daher verständlich - vielleicht noch eher als bei den oben diskutierten telencephalen Strukturen -, daß diese Struktur nicht oder nur zu einem sehr geringen Anteil in die Durchführung von kognitiven Gedächtnisprozessen involviert ist und daher im Sinne einer

selektiv gerichteten Aufmerksamkeit während des Wiederaufrufens von episodischen Gedächtnisinhalten minderaktiviert werden kann. Wie auch schon unter 9.2.2. beschrieben, kann aber auch der Effekt der "relativen Überbewertung" des Cerebellums bei den Ergebnissen eine Rolle spielen, was wir aber aufgrund fehlender absoluter Werte bezüglich des Glukosestoffwechsels nicht unterscheiden können.

9.3.3. Schlußfolgerung

Die statistisch signifikanten Korrelationen zwischen dem Glukosestoffwechsel des Gehirns und den CERAD-Gedächtnistests lassen sich erklären mit gängigen Theorien über Gedächtnisfunktionen bei Gesunden und AD-Patienten sowie die Ausbildung von möglichen Kompensationsmechanismen bei AD-Patienten zur Bewältigung mnestischer Aufgaben.

Dabei ähneln sich die jeweiligen Ergebnisse zwischen Ruhe- und Aktivierungs-Korrelationsanalysen weitestgehend, so daß eine audiovisuelle Stimulation bekannte Zusammenhänge zwischen cerebralen Stoffwechseldefekten und kognitiven Leistungseinbußen unter Ruhebedingungen nicht zu verfälschen scheint. Da einige Areale nur unter Aktivierungsbedingung statistische Signifikanz erreichen, scheint das Aktivierungs-Paradigma geeignet, zusätzlich hypometabole Areale bei AD aufzudecken.

10. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit erforscht die anatomischen Grundlagen neuropsychologischer Defizite bei Alzheimer-Patienten. Dazu wurde bei 22 an AD erkrankten Probanden der Glukosemetabolismus im Gehirn, der ein Maß für neuronale Aktivität ist, mittels ^{18}F FDG-PET sowohl in Ruhe als auch unter audiovisueller Stimulation gemessen. Ein MMSE-Test erfaßte den allgemeinen kognitiven Status der Patienten, die drei CERAD-Tests "Worte lernen gesamt", "Worte erinnern" und "Worte wiedererkennen" der CERAD-Batterie überprüften speziell die Gedächtnisleistung.

Ein Gruppenvergleich zwischen Ruhe-PET und Aktivierungs-PET zeigte die erwartete Mehraktivierung des visuellen und auditorischen Kortex durch Präsentation einer Filmsequenz mit Ton während der PET-Sitzung. Daher scheint das Aktivierungs-Paradigma geeignet, AD-Patienten weitestgehend compliance-unabhängig kortikal zu stimulieren; die Aktivierung findet dabei nicht in Alzheimer-typischen Arealen statt und kann deshalb zu einer Kontrastierung zwischen gesunden und von AD befallenen Arealen genutzt werden, um so potentiell sensitiver hypometabole Areale bei AD aufzudecken als unter Ruhe-PET-Bedingungen alleine.

Eine Voxel-basierte Korrelationsanalyse zwischen der Testleistung im MMSE und dem Glukosestoffwechsel des Gehirns zeigte positive Korrelationen im linken und rechten Frontallappen, Parietallappen sowie dem Gyrus cinguli beidseits. Da der MMSE neben Orientierungs- und Merkfähigkeit auch Wortfindung, Aufmerksamkeit und Praxie untersucht, spiegelte sich die Heterogenität der im MMSE abgefragten Items wider in den vielen, oben beschriebenen Kortex-Arealen mit positiven Korrelationen.

Voxel-basierte Korrelationsanalysen zwischen den Gedächtnistests und dem Glukosestoffwechsel zeigten positive Korrelationen im Bereich des Präcuneus, des posterioren Gyrus cinguli und des rechten Frontallappens, deren Aktivierung sowohl bei Gesunden als auch bei AD-Patienten mit Gedächtnisfunktionen verbunden scheint. Positive Korrelationen im Parietal- und Temporallappen wurden als Ausbildung kompensatorischer Netzwerke zur Bewältigung mnestischer Aufgaben gedeutet. Bei den negativen Korrelationen im linken Frontallappen handelt es sich vermutlich um eine Deaktivierung kortikaler Areale, welche zum Abrufen (=retrieval) von Gedächtnisinhalten nicht benötigt werden.

Die Ergebnisse der Korrelationsanalysen unter Ruhe-Bedingungen ähnelten denen der Aktivierungs-Bedingung weitestgehend. Daher scheint das Aktivierungs-Paradigma - hier die audiovisuelle Stimulation - die Ergebnisse von Korrelationsanalysen nicht zu verfälschen.

In einigen Analysen erreichten bestimmte Gehirnareale statistische Signifikanz nur unter audiovisueller Stimulation, so daß das Aktivierungs-Paradigma potentiell als sensitiverer Detektor von hypometabolen Arealen bei AD gesehen werden kann als das Ruhe-PET alleine.

Einschränkend ist zu sagen, daß sich die Aussagekraft der vorliegenden Arbeit auf die von uns untersuchten kognitiven Tests und Korrelationsanalysen bezieht; ob es sinnhafte Zusammenhänge zwischen Veränderungen im FDG-PET und anderen kognitiven Defiziten gibt, kann aus dieser Arbeit nicht abgeleitet werden.

11. Literaturverzeichnis

11.1. Zeitschriftenartikel

Alexander, G.E., Chen, K., Pietrini, P., Rapoport, S.I., Reiman, E.M. Longitudinal PET Evaluation of Cerebral Metabolic Decline in Dementia: A Potential Outcome Measure in Alzheimer's Disease Treatment Studies. *The American journal of psychiatry*. 159 (2002) 738-45.

Becker, J.T., Mintun, M.A., Aleva, K., Wiseman, M.B., Nichols, T., DeKosky, S.T. Compensatory reallocation of brain resources supporting verbal episodic memory in Alzheimer's disease. *Neurology*. 46 (1996) 692-700.

Berres, M., Monsch, A.U., Bernasconi, F., Thalmann, B., Stahelin, H.B. Normal ranges of neuropsychological tests for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Stud Health Technol Inform*. 77 (2000) 195-9.

Bickel, H. [Dementia syndrome and Alzheimer disease: an assessment of morbidity and annual incidence in Germany]. *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))*. 62 (2000) 211-8.

Bickel, H. [Dementia in advanced age: estimating incidence and health care costs]. *Z Gerontol Geriatr*. 34 (2001) 108-15.

Braak, H., Braak, E. Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiology of aging*. 16 (1995) 271-8; discussion 8-84.

Braak, H., Braak, E. Development of Alzheimer-related neurofibrillary changes in the neocortex inversely recapitulates cortical myelogenesis. *Acta neuropathologica*. 92 (1996) 197-201.

Braak, H., Braak, E. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiology of aging*. 18 (1997) 351-7.

Braak, H., Del Tredici, K. Poor and protracted myelination as a contributory factor to neurodegenerative disorders. *Neurobiology of aging*. 25 (2004) 19-23.

Burns, A., Jacoby, R., Levy, R. Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease. III: Disorders of mood. *Br J Psychiatry*. 157 (1990) 81-6, 92-4.

Burns, A., Jacoby, R., Levy, R. Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease. IV: Disorders of behaviour. *Br J Psychiatry*. 157 (1990) 86-94.

Cabeza, R., Grady, C.L., Nyberg, L., McIntosh, A.R., Tulving, E., Kapur, S., Jennings, J.M., Houle, S., Craik, F.I. Age-related differences in neural activity during memory encoding and retrieval: a positron emission tomography study. *J Neurosci*. 17 (1997) 391-400.

DeKosky, S.T., Scheff, S.W. Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity. *Annals of neurology*. 27 (1990) 457-64.

Desgranges, B., Baron, J.C., de la Sayette, V., Petit-Taboue, M.C., Benali, K., Landeau, B., Lechevalier, B., Eustache, F. The neural substrates of memory systems impairment in Alzheimer's disease. A PET study of resting brain glucose utilization. *Brain*. 121 (Pt 4) (1998) 611-31.

Desgranges, B., Baron, J.C., Lalevee, C., Giffard, B., Viader, F., de La Sayette, V., Eustache, F. The neural substrates of episodic memory impairment in Alzheimer's disease as revealed by FDG-PET: relationship to degree of deterioration. *Brain*. 125 (2002) 1116-24.

Drzezga, A., Grimmer, T., Peller, M., Wermke, M., Siebner, H., Rauschecker, J.P., Schwaiger, M., Kurz, A. Impaired cross-modal inhibition in Alzheimer disease. *PLoS medicine*. 2 (2005) e288.

Farrer, L.A., Cupples, L.A., Haines, J.L., Hyman, B., Kukull, W.A., Mayeux, R., Myers, R.H., Pericak-Vance, M.A., Risch, N., van Duijn, C.M. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *Jama*. 278 (1997) 1349-56.

Fletcher, P.C., Frith, C.D., Baker, S.C., Shallice, T., Frackowiak, R.S., Dolan, R.J. The mind's eye--precuneus activation in memory-related imagery. *NeuroImage*. 2 (1995) 195-200.

Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*. 12 (1975) 189-98.

Forstl, H., Burns, A., Luthert, P., Cairns, N. [Dementia and internal diseases: incidence of internal diseases in Alzheimer dementia, vascular dementia and other dementing diseases]. *Zeitschrift fur Gerontologie*. 24 (1991) 91-3.

Friston, K.J. Commentary and opinion: II. Statistical parametric mapping: ontology and current issues. *J Cereb Blood Flow Metab*. 15 (1995) 361-70.

Gainotti, G., Marra, C., Villa, G., Parlato, V., Chiarotti, F. Sensitivity and specificity of some neuropsychological markers of Alzheimer dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 12 (1998) 152-62.

Grady, C.L., Haxby, J.V., Horwitz, B., Gillette, J., Salerno, J.A., Gonzalez-Aviles, A., Carson, R.E., Herscovitch, P., Schapiro, M.B., Rapoport, S.I. Activation of cerebral blood flow during a visuoperceptual task in patients with Alzheimer-type dementia. *Neurobiology of aging*. 14 (1993) 35-44.

Grady, C.L., Haxby, J.V., Horwitz, B., Sundaram, M., Berg, G., Schapiro, M., Friedland, R.P., Rapoport, S.I. Longitudinal study of the early neuropsychological and cerebral metabolic changes in dementia of the Alzheimer type. *J Clin Exp Neuropsychol*. 10 (1988) 576-96.

Grasby, P.M., Frith, C.D., Friston, K.J., Bench, C., Frackowiak, R.S., Dolan, R.J. Functional mapping of brain areas implicated in auditory--verbal memory function. *Brain*. 116 (Pt 1) (1993) 1-20.

Hamacher, K., Coenen, H.H., Stocklin, G. Efficient stereospecific synthesis of no-carrier-added 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose using aminopolyether supported nucleophilic substitution. *J Nucl Med.* 27 (1986) 235-8.

Hampel, H., Buerger, K., Zinkowski, R., Teipel, S.J., Goernitz, A., Andreasen, N., Sjoegren, M., DeBernardis, J., Kerkman, D., Ishiguro, K., Ohno, H., Vanmechelen, E., Vanderstichele, H., McCulloch, C., Moller, H.J., Davies, P., Blennow, K. Measurement of phosphorylated tau epitopes in the differential diagnosis of Alzheimer disease: a comparative cerebrospinal fluid study. *Archives of general psychiatry.* 61 (2004) 95-102.

Haxby, J.V., Duara, R., Grady, C.L., Cutler, N.R., Rapoport, S.I. Relations between neuropsychological and cerebral metabolic asymmetries in early Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab.* 5 (1985) 193-200.

Haxby, J.V., Horwitz, B., Ungerleider, L.G., Maisog, J.M., Pietrini, P., Grady, C.L. The functional organization of human extrastriate cortex: a PET-rCBF study of selective attention to faces and locations. *J Neurosci.* 14 (1994) 6336-53.

Haxby, J.V., Rapoport, S.I. Abnormalities of regional brain metabolism in Alzheimer's disease and their relation to functional impairment. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry.* 10 (1986) 427-38.

Herholz, K. PET studies in dementia. *Annals of nuclear medicine.* 17 (2003) 79-89.

Heyman, A., Wilkinson, W.E., Hurwitz, B.J., Helms, M.J., Haynes, C.S., Utley, C.M., Gwyther, L.P. Early-onset Alzheimer's disease: clinical predictors of institutionalization and death. *Neurology.* 37 (1987) 980-4.

Kawashima, R., O'Sullivan, B.T., Roland, P.E. Positron-emission tomography studies of cross-modality inhibition in selective attentional tasks: closing the "mind's eye". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 92 (1995) 5969-72.

Kessler, J., Herholz, K., Grond, M., Heiss, W.D. Impaired metabolic activation in Alzheimer's disease: a PET study during continuous visual recognition. *Neuropsychologia*. 29 (1991) 229-43.

Kivipelto, M., Helkala, E.L., Laakso, M.P., Hanninen, T., Hallikainen, M., Alhainen, K., Soininen, H., Tuomilehto, J., Nissinen, A. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ (Clinical research ed)*. 322 (2001) 1447-51.

Magistretti, P.J., Pellerin, L. Cellular mechanisms of brain energy metabolism and their relevance to functional brain imaging. *Philosophical transactions of the Royal Society of London*. 354 (1999) 1155-63.

Maurer, K., Volk, S., Gerbaldo, H. Auguste D and Alzheimer's disease. *Lancet*. 349 (1997) 1546-9.

McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., Stadlan, E.M. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 34 (1984) 939-44.

Minoshima, S., Giordani, B., Berent, S., Frey, K.A., Foster, N.L., Kuhl, D.E. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Annals of neurology*. 42 (1997) 85-94.

Morris, J.C., Heyman, A., Mohs, R.C., Hughes, J.P., van Belle, G., Fillenbaum, G., Mellits, E.D., Clark, C. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*. 39 (1989) 1159-65.

Morris, J.C., Mohs, R.C., Rogers, H., Fillenbaum, G., Heyman, A. Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD) clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Psychopharmacology bulletin*. 24 (1988) 641-52.

Mosconi, L. Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer's disease. FDG-PET studies in MCI and AD. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 32 (2005) 486-510.

Mosconi, L., De Santi, S., Li, Y., Li, J., Zhan, J., Tsui, W.H., Boppana, M., Pupi, A., de Leon, M.J. Visual rating of medial temporal lobe metabolism in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease using FDG-PET. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 33 (2006) 210-21.

Najlerahim, A., Bowen, D.M. Regional weight loss of the cerebral cortex and some subcortical nuclei in senile dementia of the Alzheimer type. *Acta neuropathologica.* 75 (1988) 509-12.

Ostertag, H.J., Sroka-Perez, G., Kubler, W.K. Results for a gamma-camera with a new 511-keV collimator. *Eur J Nucl Med.* 19 (1992) 917-8.

Pietrini, P., Alexander, G.E., Furey, M.L., Dani, A., Mentis, M.J., Horwitz, B., Guazzelli, M., Shapiro, M.B., Rapoport, S.I. Cerebral metabolic response to passive audiovisual stimulation in patients with Alzheimer's disease and healthy volunteers assessed by PET. *J Nucl Med.* 41 (2000) 575-83.

Pietrini, P., Dani, A., Furey, M.L., Alexander, G.E., Freo, U., Grady, C.L., Mentis, M.J., Mangot, D., Simon, E.W., Horwitz, B., Haxby, J.V., Schapiro, M.B. Low glucose metabolism during brain stimulation in older Down's syndrome subjects at risk for Alzheimer's disease prior to dementia. *The American journal of psychiatry.* 154 (1997) 1063-9.

Pietrini, P., Furey, M.L., Alexander, G.E., Mentis, M.J., Dani, A., Guazzelli, M., Rapoport, S.I., Schapiro, M.B. Association between brain functional failure and dementia severity in Alzheimer's disease: resting versus stimulation PET study. *The American journal of psychiatry.* 156 (1999) 470-3.

Satzger, W., Hampel, H., Padberg, F., Burger, K., Nolde, T., Ingrassia, G., Engel, R.R. [Practical application of the CERAD test battery as a neuropsychological dementia screening test]. *Der Nervenarzt.* 72 (2001) 196-203.

Seitz, R.J., Roland, P.E. Vibratory stimulation increases and decreases the regional cerebral blood flow and oxidative metabolism: a positron emission tomography (PET) study. *Acta neurologica Scandinavica*. 86 (1992) 60-7.

Selkoe, D. Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science*. 298(5594) (2002) 789-91.

Shallice, T., Fletcher, P., Frith, C.D., Grasby, P., Frackowiak, R.S., Dolan, R.J. Brain regions associated with acquisition and retrieval of verbal episodic memory. *Nature*. 368 (1994) 633-5.

Squire, L.R., Ojemann, J.G., Miezin, F.M., Petersen, S.E., Videen, T.O., Raichle, M.E. Activation of the hippocampus in normal humans: a functional anatomical study of memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 89 (1992) 1837-41.

Squire, L.R., Zola, S.M. Episodic memory, semantic memory, and amnesia. *Hippocampus*. 8 (1998) 205-11.

Ter-Pogossian, M.M., Phelps, M.E., Hoffman, E.J., Mullani, N.A. A positron-emission transaxial tomograph for nuclear imaging (PETT). *Radiology*. 114 (1975) 89-98.

Tulving, E., Kapur, S., Craik, F.I., Moscovitch, M., Houle, S. Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: positron emission tomography findings. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 91 (1994) 2016-20.

Tulving, E., Markowitsch, H.J. Episodic and declarative memory: role of the hippocampus. *Hippocampus*. 8 (1998) 198-204.

Welsh, K., Butters, N., Hughes, J., Mohs, R., Heyman, A. Detection of abnormal memory decline in mild cases of Alzheimer's disease using CERAD neuropsychological measures. *Arch Neurol*. 48 (1991) 278-81.

Welsh, K.A., Hoffman, J.M., Earl, N.L., Hanson, M.W. Neural correlates of dementia: regional brain metabolism (FDG-PET) and the CERAD neuropsychological battery. *Arch Clin Neuropsychol.* 9 (1994) 395-409.

Zamrini, E., De Santi, S., Tolar, M. Imaging is superior to cognitive testing for early diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging.* 25 (2004) 685-91.

11.2. Monographien und Buchbeiträge

Beyreuther, K, Einhüpl, K, Förstl, H, Kurz, A. "Demenzen. Grundlagen und Klinik". Thieme, Stuttgart, 2002

Bortz, J. "Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler". Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 2004, 6. Auflage

Dilling, H, Mombour, W, Schmidt, MH (Hrsg.). "Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 V (F) Klinisch-diagnostische Leitlinien". Huber, Bern, 1991

Dilling, H, Mombour, W, Schmidt, MH, Schulte-Markwort, E (Hrsg.). "Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 V (F). Forschungskriterien". Huber, Bern, 1994

Förstl, H. "Lehrbuch der Gerontopsychiatrie und -psychotherapie. Grundlagen - Klinik - Therapie". Thieme, Stuttgart, 2002, 2. Auflage

Folstein, MF, Folstein, SE, McHugh, PR. "Mini-Mental-Status-Test". Deutschsprachige Fassung von Kessler, J, Folstein, SE und Denzler, P. Beltz, Weinheim, 1990

Gutzmann, H, Hirsch, RD, Teising, M, Kortus, R. "Die Gerontopsychiatrie und ihre Nachbardisziplinen". Deutsche Gesellschaft f. Gerontopsychiatrie u. -psychotherapie, Wiehl, 2002

Hampel, H, Padberg, F, Möller, HJ (HG). "Alzheimer Demenz – Klinische Verläufe, diagnostische Möglichkeiten, moderne Therapiestrategien". Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2003

Kraepelin, E. Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte. Leipzig: Barth, 1910, 593-632

Maurer, K, Maurer, U. "Alzheimer. Das Leben eines Arztes und die Karriere einer Krankheit". Piper Verlag GmbH, München, 1998

Talairach, J, Tournoux, P. "Co-Planar Stereotactic Atlas of the Human Brain. 3-Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging". Thieme, Stuttgart, New York, 1988

Thalmann, B, Monsch, AU, Schneitter, M, Ermini-Fünfschilling, D, Spiegel, R, Stähelin, HB. "Die CERAD Neuropsychologische Testbatterie. Ein gemeinsames minimales Instrumentarium zur Demenzabklärung". Memory Clinic, Geriatriische Universitätsklinik, Hebelstrasse 10, CH-4031 Basel, 1998

Trepel, M. "Neuroanatomie. Struktur und Funktion". Urban & Fischer, München, Jena, 2004, 3. Auflage

Wienhard, K, Wagner, R, Heiss, W-D. "PET; Grundlagen und Anwendungen der Positronen-Emissions-Tomographie". Springer-Verlag: Berlin (1989)

11.3. Audiovision

Baum, FL. "Der Zauberer von Oz", Erstaussstrahlung 1939

Groening, M. "Homer's Triple Bypass"; "The Simpsons", Episode Number 70, Season Number 4 (First aired 17.12.1992).

11.4. Internet-Quellen

Aebi, C. (2002). Validierung der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP. Eine Multi-Center Studie (http://pages.unibas.ch/diss/2002/DissB_6279.pdf) Stand: 17.04.2007

12. Danksagung

Mein Dank gilt den beiden Betreuern meiner Arbeit: Herrn Privatdozent Dr. med. Alexander Drzezga von der Nuklearmedizinischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München, der mich in die Thematik der vorliegenden Arbeit eingeführt hat und mir mit Rat, Tat und Humor den Zieleinlauf ermöglicht hat. Herr Dr. med. Stefan J. Teipel von der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität hat mir die notwendigen technischen Fähigkeiten zur Durchführung der vorliegenden Arbeit vermittelt und mir immer wieder den richtigen Weg gewiesen. Ohne sie beide wäre diese Arbeit nicht entstanden!

Den beiden Lehrstuhlinhabern, Herrn Professor Dr. med. Markus Schwaiger und Herrn Professor Dr. med. Hans-Jürgen Möller, gilt mein Dank für die Ermöglichung einer wissenschaftlichen Arbeit in ihren Kliniken.

Den Patienten und ihren Angehörigen, die sich zur Teilnahme an dieser Studie bereiterklärt haben, möchte ich ebenso danken wie den beiden medizinisch-technisch radiologischen Assistentinnen der Nuklearmedizin, Frau Brigitte Dzewas und Frau Coletta Kruschke, die auch beim zwanzigsten Male geduldig mit uns den "Zauberer von Oz" gehört haben.

In meiner Arbeitsgruppe möchte ich Dr. phil. Arun Bokde danken, der stets eine verlässliche und geduldige Anlaufstelle für Computerprobleme aller Art war. Dr. phil. Michael Ewers möchte ich für die gute Zimmernachbarschaft danken, aus der so viel mehr erwachsen ist! Meinen Mitdoktoranden Friederike, Jost und Volker rufe ich zu: "Alles hat ein Ende, nur die Wurst hat zwei!"

Mein größter Dank gilt den Menschen in meiner Nähe: Meiner Mutter und meiner Großmutter, die immer an mich geglaubt haben, aber trotzdem noch ein mahnendes Wort sprechen konnten, diese Arbeit doch bitte endlich zu Ende zu bringen; meinem Vater und meinen Geschwistern, die auch ungefragt ihr Ohr leihen mußten, um Frust jeglicher Art abzubauen. Meinen Freunden danke ich für stete Aufmunterung und den dringend benötigten Ausgleich zur Arbeit, meinem besten Freund Christopher danke ich fürs Dasein!

13. Lebenslauf

Angaben zur Person

Name	Anna Friederike Leuchtweis
Geburtstag	22. November 1976
Geburtsort	Frankfurt am Main

Ausbildung

Juni 1996	Erwerb der allg. Hochschulreife, Frankfurt am Main
1997 - 1998	Studium der Geschichte und Mathematik, LMU München
April 1998 – Mai 2004	Studium der Humanmedizin, LMU / TU München, Abschluß mit dem 3. Staatsexamen
Okt. 2004	Vollapprobation
Sept. 2007	Vordiplom VWL, Fernuniversität Hagen

Praktika und Beruf

Juli - Dez. 1996	Volontariat in einem Kibbuz, Israel
April 2000	KFZ-Werkstatt (Reparatur und Wartung)
August 2000	Unternehmensberatung (Mercer Management Consulting)
April 2002	MdB Dr. med. W. Wodarg, Mitglied im Gesundheitsausschuß
Jan. - Juli 2005	Unternehmensberatung (Mercer Management Consulting)
Seit Sept. 2005	Assistenzärztin der Chirurgie

Auslandserfahrung

Juli - Dez. 1996	Volontariat in einem Kibbuz, Israel
Feb. / März 2002	Famulatur in Kitakyushu, Japan
Juni - Dez. 2003	Praktisches Jahr in Israel, Australien, Neuseeland

Stipendium

2001 - 2004	Stipendiatin der Friedrich-Ebert-Stiftung
-------------	---