

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

**Zweifache Messung des zerebralen Glukosemetabolismus mit F18-FDG
PET in einer einzelnen Untersuchung
Modulation kortikaler Aktivierungsmuster durch passive audiovisuelle
Stimulation bei Patienten mit Alzheimer Demenz und Depression**

Mareike Christa Strätz

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. Univ.-Prof. Dr. M. Schwaiger
2. Priv.-Doz. Dr. H. Boecker

Die Dissertation wurde am 22.04.2004 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 29.09.2004
angenommen.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis:

1	Einleitung.....	1
1.1	Alzheimer-Demenz.....	2
1.1.1	Epidemiologie und Klinik.....	2
1.1.2	Ätiopathogenese.....	3
1.1.3	Diagnostik.....	4
1.2	Depression.....	7
1.2.1	Epidemiologie und Klinik.....	7
1.2.2	Ätiopathogenese.....	8
1.2.3	Diagnostik.....	8
1.3	Depression bei Alzheimer-Demenz.....	9
1.4	Grundlagen der Bildgebung bei Morbus Alzheimer und Depression.....	10
1.4.1	18-FDG-PET.....	10
1.4.2	18 FDG-PET-Studien bei Alzheimer-Demenz.....	11
1.4.3	Funktionelle cerebrale Bildgebung bei Depressiven Symptomen.....	12
2	Material und Methoden.....	15
2.1	Grundlagen der Positronen-Emissions-Tomographie.....	15
2.1.1	Physikalische Grundlagen.....	15
2.1.2	Erfassung des regionalen zerebralen Glukosemetabolismus.....	20
2.2	Patienten.....	22
2.3	Versuchsaufbau.....	25
2.3.1	Material.....	25
2.4	Durchführung des Aktivierungsparadigmas.....	26
2.4.1	Grundlagen.....	26
2.4.2	Doppel-FDG-Messung.....	26

2.4.3	Versuchsablauf und Datenaquisition	27
2.4.4	Bildrekonstruktion und stereotaktische Normalisierung mit NEUROSTAT	31
2.5	Statistische Auswertung.....	33
2.5.1	Rechnerische Elimination von Restaktivitäten.....	33
2.5.2	Erstellung statistisch-parametrischer Bilder	33
3	Ergebnisse.....	35
3.1	Aktivierung des Glukosemetabolismus unter AV-Stimulation	35
3.1.1	Gebiete mit Aktivierung innerhalb jeder Gruppe	35
3.1.2	Vergleich der Glukosemetabolismusaktivierung von beiden Patientengruppen, sog. Difference of differences	38
3.2	Deaktivierung des Glukosemetabolismus unter AV-Stimulation.....	41
3.2.1	Gebiete mit Deaktivierung innerhalb jeder Gruppe.....	41
4	Diskussion.....	44
4.1	Methodische Aspekte.....	44
4.1.1	Ruhemetabolismus bei Alzheimer Demenz.....	44
4.1.2	Ruhemetabolismus bei Depression.....	45
4.1.3	Ruhemetabolismus bei Patienten mit Alzheimer Demenz und depressiven Symptomen	46
4.2	Aktivierungsstudien bei Alzheimer-Demenz und Depression.....	47
4.2.1	Aktivierungsstudien bei Alzheimer Demenz.....	47
4.2.2	Aktivierungsstudien bei Major Depression	51
4.3	Passive audiovisuelle Stimulation bei AD-Patienten mit und ohne depressive Symptome	52
4.3.1	Gebiete mit vermehrter Aktivierung unter AV-Stimulation.....	52
4.3.2	Difference of differences	53

4.3.3	Gebiete mit Deaktivierung unter AV-Stimulation.....	54
5	Zusammenfassung	57
6	Literaturverzeichnis	59
7	Abkürzungen, Abbildungen und Tabellen.....	78
7.1	Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen.....	78
7.2	Verzeichnis der Abbildungen	80
7.3	Verzeichnis der Tabellen	81
8	Danksagung	82

1 Einleitung

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist ein nicht invasives Schnittbildverfahren, mit dem die lokale Aktivitätskonzentration von Positronen-emittierenden Radioisotopen in vivo erfasst werden kann. Nach Applikation geeigneter radioaktiv markierter Tracersubstanzen gelingt es dadurch im menschlichen Gehirn verschiedene metabolische Parameter, die mit neuronaler Aktivität assoziiert sind, quantitativ zu ermitteln, und folglich funktionelle und biochemische Veränderungen des Gehirns zu beurteilen.

Neben der Untersuchung der neuronalen Aktivität im Ruhezustand ist mit der PET durch Bestimmung des regionalen zerebralen Blutflusses im Rahmen von Aktivierungsstudien auch die Beurteilung der Gehirnfunktion unter verschiedenen Bedingungen, z.B. bei Ausführung unterschiedlicher motorischer und kognitiver Paradigmen möglich.

Die Alzheimer-Demenz ist die häufigste Form von Demenz im Alter, die durch eine fortschreitende, globale und irreversible Verschlechterung von kognitiven Fähigkeiten charakterisiert ist. Mit der Einführung der PET steht eine Methode zur Verfügung, die zerebrale Perfusion und den zerebralen Glukoseumsatz im Gehirn in vivo darzustellen.

In zahlreichen Studien konnten bei Patienten mit Defiziten höherer Gehirnleistungen und neuropsychologischen Störungen Beeinträchtigungen des zerebralen Metabolismus und der Perfusion im Ruhezustand im Vergleich mit Normalpersonen nachgewiesen werden (Rapoport et al., 1999, Haxby et al., 1985, Ibanez et al., 1998).

Neben Untersuchungen zu Korrelation neuropsychologischer Defizite mit dem kortikalen Metabolismus in Ruhe wurden auch zahlreiche Aktivierungs-PET-Studien bei AD-Patienten durchgeführt. In den entsprechenden Studien wurde das physiologische zerebrale Aktivierungsmuster von Perfusion und Metabolismus in Reaktion auf gezielte Aktivierungsschemata, z.B. auf passive audiovisuelle Stimulation, bei gesunden Probanden und bei Patienten mit unterschiedlicher Ausprägung der AD untersucht. Dabei konnte eine unterschiedliche Aktivierbarkeit der in Ruhe beeinträchtigten kortikalen Areale gezeigt werden, je nach Ausprägungsgrad und Fortschritt der AD (Pietrini et al., 2000, Grady et al., 1993, Duara et al., 1992).

1.1 Alzheimer-Demenz

Bei der Alzheimer-Demenz handelt es sich um eine organische psychische Störung, die auf eine primär degenerative, zerebrale Erkrankung mit typischen neuropathologischen Kennzeichen, wie Hirnatrophie, pathologische Fibrillenveränderungen und amyloiden Plaques zurückzuführen ist.

Die frühere Unterscheidung der von Alois Alzheimer 1906 erstmal beschriebenen präsenilen Demenz, die vor dem 65. Lebensjahr auftritt, von der senilen Demenz vom Alzheimer-Typ ist heute obsolet, da psychopathologisch und morphologisch bei beiden Formen keine Unterschiede bestehen. Man spricht heute von einem einzigen Krankheitsbild, dem Morbus Alzheimer oder der Demenz vom Alzheimer-Typ.

1.1.1 Epidemiologie und Klinik

Die Prävalenz der Demenzen liegt bei 250/100 000, die Inzidenz bei 50/100 000 Einwohnern. In der BRD beträgt die Zahl der an Alzheimer erkrankten Menschen 250000, zu denen jährlich noch 50 000 Patienten hinzukommen. Frauen sind häufiger betroffen als Männer (Masuhr und Neumann, 1998).

Die Alzheimer-Demenz, die 5-10 % der Menschen über 65 Jahre und bis zu 47 % der Menschen über 85 Jahre betrifft (Evans et al., 1989; Bachmann et al., 1992), ist die häufigste Ursache der fortschreitenden Demenz, gefolgt von cerebrovaskulären und anderen neurodegenerativen Krankheiten, einschließlich des Morbus Pick (Chui, 1989).

Die Häufigkeit der Demenz nimmt mit steigendem Lebensalter zu von weniger als 2 % bei den 65-69-jährigen, zu 5 % bei den 75-79-jährigen bis zu mehr als 20 % bei den 85-89-jährigen. Jede dritte Person der über 90-jährigen leidet an mäßiger bis schwerer Demenz. Ungefähr die Hälfte davon ist von der Alzheimer Demenz betroffen.

Am Beginn der Erkrankung, die in ihrem Verlauf in drei Stadien eingeteilt wird (Stadium I-III), stehen Gedächtnis- und Wortfindungsstörungen. Beobachtet werden weiterhin ein eingeschränktes örtliches und zeitliches Orientierungsvermögen, mangelnde Konzentrationsfähigkeit, Persönlichkeitsveränderungen und später auch die Einschränkung der Wahrnehmung, der Sprache und der motorischen Koordination mit Gangunsicherheiten. Im Endstadium der Krankheit treten Schluckstörungen und mangelnde Urin- und Stuhlkontrolle auf.

Begleitet werden könne diese Störungen sowohl von neuropsychologischen Symptomen (z.B. Alexie, Akalkulie, Apraxie, Agnosie), als auch von psychopathologischen Symptomen (z.B. Wahn, Halluzination, Weglauftendenzen).

Differentialdiagnostisch muß immer eine depressive Erkrankung und somit das Vorliegen einer Pseudodemenz ausgeschlossen werden. Beide Erkrankungen, die Alzheimer Demenz wie die Depression, sind die beiden häufigsten psychiatrischen Erkrankungen im höheren Lebensalter. Pseudodementielle Zustandsbilder bei älteren depressiven Patienten zeichnen sich dadurch aus, dass mit dem Abklingen der affektiven Erkrankung auch eine Erholung der kognitiven Fähigkeiten zu beobachten ist.

Im Verlauf der Krankheitsentwicklung verlieren die Alzheimer-Patienten ihre Unabhängigkeit im Alltagsleben, was bei zunehmendem Krankheitsbewußtsein oft zur reaktiven Depression führt. Kennzeichnend für die Alzheimer Demenz ist weiterhin das bewusste, noch recht lange Aufrechterhalten einer „äußeren Fassade“, der Persönlichkeit, im Gegensatz zu dem intellektuellen Abbau (Masuhr und Neumann, 1998). Der rasche geistige und physische Verfall und die daraus resultierende Pflegebedürftigkeit der Alzheimer Patienten stellen eine enorme Herausforderung an die Systeme der gesundheitlichen und sozialen Versorgung dar.

Nach einer Krankheitsdauer von etwa 5 bis 8 Jahren versterben die meisten Patienten an infektdingten Komplikationen der Bettlägerigkeit, z.B. Pneumonie.

1.1.2 Ätiopathogenese

Eine Ursache für die Entstehung der Alzheimer-Demenz ist nicht bekannt. Es scheint sich ätiopathogenetisch am ehesten um ein multifaktorielles Geschehen zu handeln. Für eine genetische Komponente spricht das bis zu 50 % erhöhte Risiko, als Verwandter ersten Grades selbst an Alzheimer-Demenz zu erkranken bei einem sonst bestehendem Risiko von etwa 5-12% bis zum 90. Lebensjahr. Zum anderen sind in den letzten Jahren zahlreiche Genloci identifiziert worden, die das Risiko an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken erhöhen. Zu nennen sind hierzu das Presenilin 1-Gen auf dem Chromosom 1 und das Presenilin 2-Gen auf dem Chromosom 2, sowie die Chromosomen 14 und 21,

welche unter anderem für das Amyloid-Precursor-Protein (APP) codieren (Lleo et al., 2003).

Bei makroskopischer Hirnatrophie zeigen sich histologisch ein Neuronenverlust, vor allem im Hippocampus, Locus coeruleus und im gesamten Kortex, zudem Alzheimer-Fibrillen und senile Plaques mit einem Amyloid-Protein als Kern.

Kennzeichnend ist ein Defizit cholinergischer Substanzen, vor allem ein Mangel an Cholinacetyltransferase (CAT), das für die Synthese des Acetylcholins verantwortlich ist.

Eine besondere Rolle für die pathologisch gesteigerte Bildung der Amyloidplaques scheint das ϵ -4 Allel des Apolipoprotein-E Gens auf dem Chromosom 19 zu spielen. Im Vergleich zu gleichaltrigen gesunden Personen weisen heterozygote Träger des ApoE- ϵ -4 Allels ein dreifach erhöhtes, homozygote Träger gar ein achtfach erhöhtes Erkrankungsrisiko auf. Zudem scheinen homozygote Träger an einer schweren Form der Alzheimer-Demenz zu erkranken. Das ApoE- ϵ -4 Allel scheint eine zu starker Aggregation neigende Subform des Amyloid-Proteins zu kodieren, die zu pathologischen Ablagerungen in Hirnarealen mit starker cholinergischer Aktivität führt (Saunders et al., 1993; Locke et al., 1995). Letztlich bleibt die Ursache der Alzheimer-Krankheit jedoch noch ungeklärt.

1.1.3 Diagnostik

Die Alzheimer-Krankheit aus der Gruppe der hirnatrophischen Prozesse und Systemdegenerationen ist nur eine von vielen Krankheiten, die zu einer Demenz führen können. Der letztendliche Nachweis einer Alzheimer-Demenz ist nur durch eine Gewebeanalyse im Rahmen einer Autopsie zu führen. Somit ist die Alzheimerdemenzdiagnostik immer eine Ausschlussdiagnostik.

Zu den anderen möglichen Ursachen von Demenzerkrankungen gehören zum Beispiel vaskuläre Demenzen (Multi-Infarkt-Demenz), Stoffwechselerkrankungen und Hypovitaminosen, Suchtleiden und Intoxikationen, infektiöse, parainfektiöse und immunologische Erkrankungen, Tumoren und andere intrakranielle Raumforderungen, physikalische Hirnschäden und Epilepsieleiden sowie depressive Pseudodemenzen.

Zur Differenzialdiagnostik und Ausschluss der behandelbaren Demenzformen sollte zuerst eine ausführliche Anamnese, eine umfassende körperliche internistische und neurologische Untersuchung sowie laborchemische Untersuchungen durchgeführt werden. Ebenso ist ein bildgebendes Verfahren bei der Erstmanifestation jeder klinisch diagnostizierten neuropsychiatrischen Erkrankung indiziert, z.B. CT bzw. MRT, Duplexsonographie, Röntgen, Herzecho. An Zusatzuntersuchungen empfehlen sich EEG, Liquoruntersuchung und Blutdruckprofil. Gezielte genetische Analysen bei präsenilen familiären Demenzformen können diagnostisch hilfreich sein (z.B. Genmutationen bei Chorea Huntington), der Nachweis des Apolipoprotein-E Gens jedoch ist als diagnostische Marker für die Alzheimer Demenz ungeeignet.

Die ambulante Alzheimer-Basisdiagnostik besteht aus einer umfassenden Eigen-, Sozial- und Fremdanamnese, einer neuropsychologischen Testung, einer medizinischen Untersuchung und der strukturierten Verhaltensbeobachtung.

Als orientierender Screeningtest gilt der Minnesota Minimental State Examination (MMSE), der oft schon vom niedergelassenen Hausarzt durchgeführt wird. Durch zahlreiche Studien ist die gute Sensitivität und Spezifität dieses Screening-Testverfahrens belegt worden (Folstein et al., 1975). Getestet werden hierbei Orientierungsvermögen, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit, Rechnen, Erinnerungsfähigkeit, Sprachvermögen und Verständnis. Bei einer zu erlangenden Gesamtpunktzahl von 30, deuten Testergebnisse unter 23 auf eine beginnende Demenz hin.

Als die neuropsychologische Basis-Demenzbatterie im deutschsprachigen Raum gilt heutzutage der CERAD (The Consortium to establish a registry for Alzheimer's Disease) (Welsh et al., 1994).

Der CERAD testet die Sprachproduktion, das visuelle Erkennen, die Lernfähigkeit für verbales und figürliches Material, die konstruktive Praxis und enthält zudem einen vollständigen MMSE.

Zusätzlich können noch weitere ergänzende Testungen durchgeführt werden, z.B. der MVGT (Münchener Verbaler Gedächtnistest) sowie das Beck's Depressioninventar zur Abschätzung des Schweregrades einer vorliegenden Depression.

Die strukturierte Verhaltensbeobachtung ist ein weiterer wichtiger Bestandteil der Demenzabklärung. Hierbei werden ebenfalls die Bereiche Orientierung, Kommunikation, Erkennen, Alltagskompetenzen und die psychische Verfassung eingeschätzt.

Der klinische Verdacht auf eine Alzheimer Demenz lässt sich weiterhin durch eine ärztliche Untersuchung unter Einbeziehung von technischen und bildgebenden Verfahren untermauern. Hierbei zeigt sich im Elektroenzephalogramm ein verlangsamter Grundrhythmus sowie eine verlängerte Latenz der visuell evozierten Potentiale.

Die Computertomographie und insbesondere die Magnetresonanztomographie des Schädels zeigen den Befund einer ausgeprägten diffusen Hirnatrophie. Zusätzlich fallen bei vorliegender Alzheimer Demenz eine temporal und parietal betonte Erweiterung der äußeren Liquorräume sowie eine Erweiterung der inneren Liquorräume und eine Verschmälerung der Hippocampi auf.

Die Verfahren der funktionellen Bildgebung, insbesondere die F18-FDG-Positronen-Emissions-Tomographie, sind jedoch vor allem durch ihre Sensitivität in der Alzheimer-Demenz Diagnostik der strukturellen Bildgebung weit überlegen. Hiermit lassen sich bereits im Ruhezustand spezifische Störungen des zerebralen Metabolismuster identifizieren, die schon routinemäßig zur Diagnostik des M. Alzheimer verwendet werden. Hierbei gilt eine Reduktion des Glukosemetabolismus im temporalen und im parietalen Cortex als charakteristisch.

Zusammenfassend lassen sich im Rahmen der oben genannten neuropsychologischen Demenzabklärung Informationen gewinnen, die eine Alzheimer-Demenz wahrscheinlich erscheinen lassen oder in Abgrenzung dazu, für eine andere Ursache der dementiellen Erkrankung sprechen. Der letztendliche Nachweis einer Alzheimer-Demenz ist allerdings nur, wie eingangs erwähnt, durch eine Gewebeanalyse im Rahmen einer Autopsie zu führen.

1.2 Depression

Die Depression zählt zu den Erkrankungen der affektiven Störungen, deren klinisches Bild vielgestaltig sein kann. 76% der Patienten suchen zuerst den Hausarzt wegen körperlicher Beschwerden wie z.B. Kopfschmerzen, Magen-Darm-Beschwerden oder Herzbeschwerden auf (Fava, 2003), während die depressive Verstimmung eher im Hintergrund bleibt („larvierte Depression“).

Als Sonderformen der Depressionen lassen sich z.B. die Altersdepression, die Wochenbettdepression sowie die sog. Erschöpfungsdepression nennen.

1.2.1 Epidemiologie und Klinik

Depressionen gehören in Deutschland zu den häufigsten psychischen Erkrankungen. Die Lebenszeitprävalenz beträgt hier zwischen 8% und 20%. Frauen sind dabei etwa doppelt so häufig betroffen als Männer. Das durchschnittliche Ersterkrankungsalter liegt zwischen 40 und 45 Jahren.

Die Altersdepression ist bei Personen über 65 Jahren die häufigste psychische Erkrankung mit einer Prävalenz von mindestens 10%.

Auffällig ist eine Koexistenz von Alzheimer Demenz und Depressivität in 30% bis 50% der Patienten mit Alzheimer Demenz.

Die depressiven Symptome treten bei den AD- Patienten meist schon vor Beginn der Erkrankung oder ihrer klinischen Manifestation auf (Wragg et al., 1989; Cummings et al., 1995).

Zu den typischen Depressionssymptomen zählen Schlafstörungen, traurige Stimmung, Konzentrationsstörungen, Suizidgedanken, Müdigkeit, Appetitstörung, Hoffnungslosigkeit, Wahnideen und Suizidversuche. Häufig stehen zuerst die oben genannten körperlichen Beschwerden im Vordergrund, die den depressiven Gemütszustand der Patienten „larvieren“.

1.2.2 Ätiopathogenese

Zur Ätiopathogenese der Depression geht man heute von einem multifaktoriellen Geschehen aus im Sinne des Vulnerabilitätskonzeptes (anlagebedingte Verletzlichkeit), bei dem unter anderem genetische Faktoren (signifikante genetische Disposition in Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien), neurobiologische Faktoren (z.B. Dysbalance verschiedener Neurotransmitter, saisonale Rhythmik, Hyperkortisolismus) und psychologische Faktoren (z.B. kritische Lebensereignisse, „gelernte Hilflosigkeit“) eine Rolle spielen sollen.

So konnten Zwillings- und Familienstudien zeigen, dass das Risiko, an einer Depression zu erkranken mit zunehmendem Verwandtschaftsgrad steigt. Ist eine Elternteil an einer Depression erkrankt, besteht bei den Kindern eine Wahrscheinlichkeit von 10 bis 15%, ebenfalls daran zu erkranken. Sind beide Elternteile betroffen, erhöht sich das Risiko für die Kinder auf 30 bis 40% (Sullivan et al., 2000).

Obwohl bis jetzt die Pathophysiologie der Depression noch nicht exakt wissenschaftlich belegt werden konnte, gelten Abnormalitäten des Norepinephrin und Serotonin-Systems bei depressiven Störungen bereits als bewiesen (Fava, 2003). So scheint z.B. das Serotonin-Transporter-Gen in der Pathogenese der Depression eine entscheidende Rolle zu spielen (Rees et al., 1997).

Weiterhin wird eine Dysregulation und Dysfunktion der körpereigenen Corticosteroide und deren Rezeptoren in der Pathogenese der Depression diskutiert (Urani et al., 2003).

1.2.3 Diagnostik

Die Diagnose der Depression wird primär klinisch gestellt. Als Leitsymptome der Depression gelten trotz vielgestaltigem Bild depressive Verstimmung, Hemmung von Antrieb und Denken sowie Schlaflosigkeit.

Aufgrund des in vielen Fällen vorliegenden Krankheitsbildes der „larvierten Depression“ mit körperliche Beschwerden im Vordergrund, muss der Arzt anhand gezielter Fragen die vorliegende Depression explorieren (z.B.: Können Sie sich noch freuen? Haben Sie Schlafstörungen? Hat Ihr Appetit nachgelassen? etc). Zusätzlich muss immer eine organische bzw. pharmakogene Depression anhand von einer internistisch-neurologischen Untersuchung mit Laborparametern und einer ergänzenden

EEG-Untersuchung durchgeführt werden. Eine umfassende Medikamentenanamnese ist unabdingbar.

Ein Teil der Patienten fällt durch ihr äußeres Erscheinungsbild auf, das sich durch einen ernsten Gesichtsausdruck, erstarrte Mimik und Gestik sowie einer leisen und zögernder Stimme charakterisiert.

Bei der Diagnostik einer vorliegenden Depression muss der Arzt zwischen psychischen, psychomotorischen und psychosomatisch-vegetativen Symptomen unterscheiden. Ein von Hamilton 1967 entwickelte Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) (Hamilton M., 1967) ermöglicht eine Einteilung und vor allem auch ein Maß für das Fortschreiten der Depression. Hierbei erfolgt eine symptomorientierte Befragung der Patienten nach 17 verschiedenen depressiven Symptomen, wie z.B. Niedergeschlagenheit, Schlaflosigkeit, Gewichtsverlust, Schuldgefühle etc. Die Patienten ordnen den Grad der jeweiligen Symptomausprägung einer Zahlenskala von 0-1 bzw. 0-4 zu. In der Summe gibt der Score das Ausmaß der Depression wieder nach folgendem Schema: HAM-D score 10 – 13 mild; 14 – 17 mild bis mäßig; > 17 mäßig bis schwer.

Besondere Beachtung muss bei der Betreuung depressiver Patienten dem ausgeprägten Suizidrisiko geschenkt werden. 15 % der Patienten mit schweren depressiven Störungen begehen Selbstmord, 20 bis 60 % der Patienten haben bereits einen Suizidversuch begangen und 40 bis 80 % hegen während ihrer Krankheit Suizidgedanken (G. Laux, 1996).

1.3 Depression bei Alzheimer-Demenz

Depressive Symptome treten bei etwa 30% bis 40% der Patienten mit Alzheimer-Demenz auf, entweder schon zu Beginn der Erkrankung oder erst zum Zeitpunkt der klinischen Manifestation (Troisi et al., 1993). Dabei finden sich isolierte depressive Symptome bis zu dreimal häufiger als diagnostizierbare affektive oder psychotische Störungen (Wragg et al., 1989). Die Praevalenz der depressiven Störungen bei AD-Patienten lässt sich allerdings nicht exakt bestimmen, da die Angaben über das Auftreten oder Vorliegen depressiver Symptome von betreuenden Angehörigen und den Betroffenen selbst sehr stark variieren.

Aus diesem Grund entwickelten Reisberg und Auer 1996 eine Methode, die Empirical Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease (E-BEHAVE-AD) Rating Scale, um Verhaltensveränderungen bei AD-Patienten objektivieren zu können. Hierbei werden verschiedenen Kategorien von Verhaltenspathologien untersucht, wie z.B. Aggressivität, Halluzinationen, affektive Störungen, etc.

Zusätzlich steht mit der Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) (Hamilton, 1967) ein weiteres Instrument zur Verfügung, die Ausprägung der depressiven Symptome bei Alzheimer Patienten zu bestimmen.

In mehreren Studien konnte bisher gezeigt werden, dass die Häufigkeit des Auftretens depressiver Symptome mit zunehmender Schwere der Alzheimer-Demenz zunimmt (Troisi et al., 1993).

In den letzten Jahren wurden mehrere Studien mittels funktioneller Bildgebung durchgeführt, um die pathologischen Mechanismen und kognitiven Dysfunktionen der Koexistenz von Alzheimer Demenz und Depressivität zu verstehen.

1.4 Grundlagen der Bildgebung bei Morbus Alzheimer und Depression

1.4.1 18-FDG-PET

Die physiologische Grundlage für die Verfahren der funktionellen Bildgebung ist das Prinzip der neurovaskulären Kopplung (Villringer und Dirnagl, 1995). Bereits 1980 beschrieben Roy und Sherrington das Konzept, dass sich der zerebrale Blutfluss mit der neuronalen Aktivität ändert.

Durch die Positronen-Emissions-Tomographie ist es möglich sowohl den regionalen Blutfluss als auch den regionalen Metabolismus quantitativ im Gehirn des Menschen zu bestimmen. Fox und Raichle (1986) zeigten, dass Blutfluss und Sauerstoffmetabolismus zwar unter Ruhebedingungen sehr gut korrelieren, dass es aber bei physiologischer Aktivierung zu einer regionalen „Entkopplung“ von Blutfluss und Sauerstoffverbrauch kommt. Die stimulusinduzierte regionale Steigerung des CBF von 29% überstieg in der von ihnen durchgeführten Studie bei weitem den lokalen Anstieg des Sauerstoffverbrauchs von 5%. Die Autoren nahmen daraufhin eine dynamische

physiologische Regulation des CBF durch einen biochemischen oder neuronalen Mechanismus an, der von der neuronalen Feuerungsrate an sich und nicht vom Sauerstoffverbrauch abhängig ist. Durch parallele Messung von Blutfluss, Sauerstoff- und Glukoseverbrauch im Gehirn fanden dieselben Autoren später, dass der durch visuelle Stimulation induzierte Blutflussanstieg (51%) mit einer gleich großen Steigerung des Glukoseumsatzes einhergeht. Daraufhin stellten sie die Hypothese auf, dass der zusätzliche Energieverbrauch während neuronaler Aktivierung nicht durch oxidative Phosphorylierung, sondern durch anaerobe Glykolyse gedeckt wird. (Fox et al., 1988).

Nachdem mit diesen Studien schon gezeigt werden konnte, dass die neurovaskuläre Kopplung eine exakte Zuordnung im Gehirn erlaubte, also Flussanstiege auf anatomische Strukturen bezogen werden konnten, wurden mit zusätzliche Studien, z.B. durch Conrad und Klingelhöfer (1989) mittels Transkranieller Doppler Sonographie, durch Lindauer et al. (1993) mittels Laser-Doppler Flußmessung und durch Villringer et al., (1993) unter Verwendung der Nahinfrarot-Spektroskopie, der enge zeitliche Zusammenhang der neurovaskulären Kopplung belegt. Die BOLD- (Blood-Oxygenation Level Dependent-) Kontrast sensitive magnetresonanztomographische Bildgebung, eine Technik, die hohe räumliche und zeitliche Auflösung vereinigt, bestätigte diese Ergebnisse (Frahm et al., 1992; Kwong et al., 1992).

Auf Grund dieses durch die beschriebenen Studien gut belegten Prinzips der neurovaskulären Kopplung stellt die Positronen-Emissions-Tomographie bei gutem räumlichen, allerdings beschränktem zeitlichen Auflösungsvermögen durch Messung des regionalen Blutflusses und des regionalen Glukosestoffwechsels eine geeignete Methode zur Bestimmung der regionalen neuronalen Aktivität dar.

1.4.2 18 FDG-PET-Studien bei Alzheimer-Demenz

Seit Beginn der 80er Jahre wurde bereits eine Vielzahl von 18FDG-PET-Querschnittsstudien in Ruhe an klinisch diagnostizierten Alzheimer-Patienten durchgeführt.

Dabei machte man sich den engen Zusammenhang zwischen der regionalen zerebralen Stoffwechselrate der Glucose (rCMRGlc) und dem daran gekoppelten zerebralen

Blutfluss (rCBF) mit der funktionellen Aktivität des Gehirns auf der Ebene der zerebralen Synapsen zu nutze (Yarowski et al., 1981; Sokoloff et al., 1991).

Die PET ermöglicht die Quantifizierung dieser Parameter und somit die Darstellung von zerebraler Perfusion und dem zerebralen Glukoseumsatz in vivo am gesunden sowie am erkrankten Hirn (Phelbs et al., 1979; Herscovitch et al., 1983).

Somit konnten zum Beispiel bei Alzheimer Patienten im Vergleich mit Normalpersonen eine Abnahme des rCMRGlc und des rCBF unter Ruhebedingungen nachgewiesen werden, die mit Fortschreiten der Erkrankung weiter zunimmt (Haxby et al., 1985; Kumar et al., 1991 und Rapaport et al., 1999). Diese Abnahme zeigt sich weniger in den primären Corteces als vielmehr in den Assoziationsarealen, da dort eine größere Dichte von Pyramidalneuronen sowie eine erhöhte synaptische Aktivität vorliegt, und somit auch ein erhöhter Energieumsatz in Ruhe und unter Aktivität erfolgt (Lewis et al., 1987; DeCarli et al., 1992).

Es wurden darüber hinaus seit Mitte der 80er Jahre Aktivierungs-PET-Studien bei Alzheimer-Patienten durchgeführt, um somit die zerebrale Aktivierbarkeit während unterschiedlicher kognitiver Stimulationsparadigmen zu untersuchen (z.B. Grady et al., 1993; Rapaport et al., 1993). Dies setzt jedoch die Mitarbeit der Patienten voraus, welche bei fortgeschrittenem Demenzstadium nicht mehr gewährleistet ist. Eine Arbeitsgruppe um Pietrini et al. untersuchte deshalb compliance-unabhängig mittels passiver audiovisueller Stimulation (Filmsequenz mit Ton) die zerebrale Aktivierbarkeit in allen Stadien der Demenz (Pietrini et al., 1999).

1.4.3 Funktionelle cerebrale Bildgebung bei Depressiven Symptomen

In den letzten Jahren wurden mehrere Studien mittels funktioneller Bildgebung durchgeführt, um die pathophysiologischen Mechanismen der depressiven Episoden und der Koexistenz von Alzheimer Demenz und Depressivität zu verstehen.

So konnte gezeigt werden, dass die „Major Depression“ ebenfalls wie die Alzheimer Demenz durch Veränderungen im regionalen zerebralen Stoffwechselrate der Glucose (rCMRGlc) und dem daran gekoppelten zerebralen Blutfluss (rCbf) charakterisiert ist. Ebenfalls konnten auch topographische Veränderungen nachgewiesen werden, diese zeigten sich vor allem im praefrontalen, superior temporal, im anterioren parietalen

Cortex, in den Amygdala und in den entsprechenden Teilen des Striatums und des Thalamus (Nobler et al., 1999, Drevets, 2000). Einige dieser Veränderungen sind abhängig vom aktuellen Gemütszustand des Patienten und äußern sich in einer Minderbelegung in den entsprechenden Arealen, können aber wieder reversibel sein mit dem Rückgang der Beschwerdesymptomatik (Drevets, 2000).

Die häufige Ausprägung depressiver Symptome bei Alzheimer- Patienten, die mit Hilfe des Neuropsychiatric Inventory (NPI) (Cummings et al., 1994) erfasst wurden, zeigte in einer 18FDG-PET-Studie eine Korrelation mit einer Minderbelegung in praefrontalen und paralimbischen Arealen (Hirono et al., 1998).

Insgesamt gibt es zur jetzigen Zeit nur wenige in vivo Studien, die sich mit funktionellen Korrelaten psychiatrischer Störungen, insbesondere der Depression, bei der Alzheimer Demenz auseinandergesetzt haben. Die bisher gewonnenen Erkenntnisse lassen es möglich erscheinen, mit der PET die Pathophysiologie der psychiatrischen Begleitsymptome bei Alzheimer Demenz, insbesondere die Verteilung kortikaler Netzwerke, aufdecken zu können.

Mit den Aktivierungsparadigmen mit Hilfe der PET scheint für das Verstehen der funktionellen cerebralen Anatomie eine nützliche und potente Methode gefunden worden zu sein.

Zielsetzung der Studie:

In der Arbeitsgruppe der Nuklearmedizinischen Klinik der Technischen Universität München in Zusammenarbeit mit der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München sollte zunächst ein vergleichbares compliance-unabhängiges Aktivierungsparadigma mittels passiver audiovisueller Stimulation (Pietrini et al., 2000) in einer Doppel-FDG-PET-Studie etabliert werden. Hierzu wurden bei Alzheimer - Patienten in einem frühen Stadium der Erkrankung eine zweifache Messung des Glukosemetabolismus in Ruhe und unter Aktivierungsbedingungen durchgeführt, um die Veränderungen des Glukosemetabolismus unter Aktivierungsbedingungen im Vergleich zu dem Ruhemetabolismus zu eruieren. Zusätzlich wurden diese Daten mit dem Ruhe- und Aktivierungsmetabolismus gesunder Probanden verglichen.

In der hier vorliegenden Studie wurde dieses Aktivierungsschema speziell bei Alzheimer-Patienten mit und ohne depressive Symptome angewendet, um die Unterschiede zwischen den Veränderungen des cerebralen Metabolismus in diesen zwei Gruppen darzustellen.

Somit sollte eine Methode entwickelt werden, um dadurch detaillierte Erkenntnisse über die Verteilung neuronaler Netzwerke bei Alzheimer Demenz Patienten besonders im Hinblick auf ein psychiatrisches Begleitsymptom, nämlich der Depression, darstellen zu können.

2 Material und Methoden

2.1 Grundlagen der Positronen-Emissions-Tomographie

2.1.1 Physikalische Grundlagen

Produktion von Radioisotopen und Radiopharmaka

Die PET ermöglicht es, unterschiedliche biologische Parameter in vivo darzustellen. Dazu werden verschiedene Biomoleküle und Pharmaka mit radioaktiven positronenemittierenden Isotopen markiert. Chemisches und physikalisches Verhalten dieser sogenannten Tracer werden im lebenden Organismus durch die Markierung nicht verändert. Die verwendeten Radioisotope sind Kohlenstoff-11 (^{11}C), Stickstoff-13 (^{13}N) und Sauerstoff-15 (^{15}O) mit einer physikalischen Halbwertszeit zwischen 2,05 min (^{15}O) und 20,4 min (^{11}C). Das am häufigsten verwendete Isotop mit längerer Halbwertszeit (109,7 min) ist Fluor-18 (^{18}F). Für die Produktion der genannten Radionuklide ist bereits ein relativ niederenergetischer Teilchenbeschleuniger, wie das in der vorliegenden Arbeit verwendete Zyklotron, mit einer Beschleunigungsenergie von ca. 11 MeV ausreichend (Wienhard et al., 1989).

Verschieden geladene Teilchen (z.B. Protonen, Deuteronen oder negativ geladene Wasserstoffionen) werden in einer Ionenquelle erzeugt, die sich in der Mitte des Zyklotrons befindet. Durch ein Hochfrequenzfeld im Hochvakuum werden diese Teilchen beschleunigt und durchlaufen eine Spiralbahn mit zunehmendem Radius. Sie gewinnen immer weiter an Energie, bis sie am Rand der Vakuumkammer aus dem Magnetfeld gelenkt werden und über ein Strahlentransportsystem auf ein Target, d.h. auf das für die entsprechende Kernreaktion benötigte Targetgas, fokussiert werden (Wienhard et al., 1989).

Für die vorliegende Arbeit wurde ^{18}F hergestellt über die Kernreaktion:



Diese Reaktionsformel besagt, dass aus einem Sauerstoffkern durch Eindringen eines Protons und Herausschlagen eines Neutrons ^{18}F produziert wurde, wobei ^{18}O in Form von $^{18}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ mit einem Anreicherungsgrad von 97% vorlag.

Nach der Bestrahlung wurde das erzeugte ^{18}F über eine Rohrleitung in eine heiße Zelle geleitet und dort für die Synthese von 2-(^{18}F)-Fluoro-2-Deoxy-D-Glukose nach dem Verfahren von Hamacher et al. (1986) verwendet.

Positronenzerfall

Die erzeugten Radioisotope haben neutronenarme und instabile Atomkerne. Diese gehen durch den sogenannten radioaktiven Beta-Zerfall (Umwandlung eines Protons in ein Neutron; Emission eines Positrons und eines Neutrinos) in einen stabileren Energiezustand über. Die Anzahl der Nukleonen im Kern bleibt dabei gleich, die Ordnungszahl verringert sich um eine Einheit. Die durch den Positronenzerfall freiwerdende Energie verteilt sich auf das Neutrino und das Positron. Das Neutrino als masseloses und elektrisch neutrales Teilchen geht mit der umgebenden Materie praktisch keine Wechselwirkung ein. Dagegen wird das elektrisch positiv geladene Positron durch die umgebenden Elektronen sehr schnell abgebremst (in etwa 10^{-10}s), und vereinigt sich schließlich mit einem Elektron. Die Massen der beiden Teilchen wandeln sich in elektromagnetische Strahlung um. Bei dieser Vernichtungsstrahlung werden, gemäß des Einsteinschen Energie-Massen-Äquivalenzgesetzes $E = mc^2$, zwei Photonen mit einer Energie von jeweils 511 keV unter einem Winkel von 180° zueinander emittiert. Die beiden Photonen werden dann in zwei außen angebrachten Strahlendetektoren in zeitlicher Koinzidenz registriert (siehe Abbildung 1).

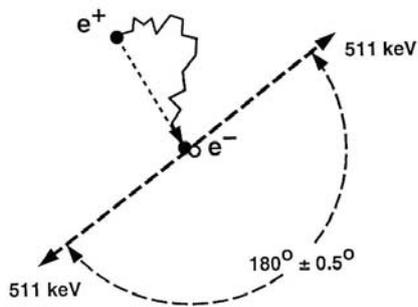


Abbildung 1: Schema der Positronenvernichtung (S. Ziegler, Nuklearmedizinische Klinik der TU München). Bei e^+ liegt der Ort des Beta-Zerfalls, bei e^- liegt der Ort der Positronenvernichtung. Die durchgezogene Linie kennzeichnet die Bahn des Positrons im Gewebe.

Messverfahren

Wie in der für die vorliegende Arbeit verwendeten PET-Kamera bestehen die Detektoren üblicherweise aus Wismutgermanat-Szintillationskristallen. Sie sind ringförmig angeordnet, wobei mehrere Ringe von Detektoren zusammengefasst werden, um größere Objekte gleichzeitig in mehreren Schichtebenen erfassen zu können. Die Photonen treten mit den Kristallatomen durch Photo- oder Comptoneffekt in Wechselwirkung. Im Kristall werden dadurch Lichtblitze ausgelöst, die dann mit einem Photomultiplier verstärkt werden. Nur wenn beide Detektoren eines Detektorenpaars innerhalb eines kurzen Zeitintervalls (sogenannte Koinzidenzauflösezeit, ca. 12 ns) je ein Photon von jeweils 511 keV registrieren, wird die Information, dass an irgendeiner Stelle auf der Verbindungslinie zwischen den beiden Detektoren eine Positronenvernichtung stattgefunden hat, weiterverarbeitet.

Das System ist selbst-kollimierend, da die Ortsbestimmung nur durch die elektronische Koinzidenzbedingung geschieht. Durch diese, auch elektronische Kollimation bezeichnete Ortsbestimmung, kann auf mechanische Kollimation verzichtet werden, und die Auflösung eines Objekts im Blickfeld ist weitgehend unabhängig vom Abstand des Objekts zum Detektorsystem (Jones 1980; Wienhard et al., 1989).

Wie allerdings in Abbildung 1 ersichtlich, stimmt der Ort der Vernichtung nicht mit dem Ort des zerfallenden Nuklids überein. Dieser Ortungsfehler hängt ab von der

Energie des Positrons und von der Dichte des abbremsenden Gewebes und stellt die physikalische Grenze für das räumliche Auflösungsvermögen der PET dar. Er beträgt im wasseräquivalenten Weichteilgewebe etwa 1-2 mm (Ostertag, 1992). Dazu addiert sich als weiterer geringer Ortungsfehler die bei der Vernichtung des Elektron-Positron-Paares noch vorhandene Restenergie von ca. 10 Elektronenvolt. Dadurch kommt es zu Winkelschwankungen in der Größenordnung von ca. $0,5^\circ$ um den Mittelwert von 180° (Ostertag, 1992). Es resultiert insgesamt eine physikalische Grenze der Ortsauflösung von etwa 3 mm. Die durch die Größe der Detektoren bestimmte technisch realisierte Auflösung (Wienhard et al., 1989) des in der vorliegenden Arbeit verwendeten Gerätes ECAT EXACT PET scanner (CTI, Knoxville, Tenn., USA), 16,2 cm field of view, 3D-mode beträgt 2,4 mm.

Korrekturen

Die gesamte gemessene Koinzidenzzählrate eines Detektorpaares setzt sich zusammen aus der Summe der echten und der zufälligen Koinzidenzereignisse und aus den Streukoinzidenzen. Zu Zählverlusten kommt es durch Abschwächung der Photonen und durch die Totzeit des Systems (Abbildung 2).

Zufällige Koinzidenzereignisse treten auf, wenn Photonen von zwei verschiedenen Positronenvernichtungsereignissen in zwei Detektoren innerhalb der Koinzidenzauflösezeit nachgewiesen werden. Streukoinzidenzen entstehen, wenn Photonen auf ihrem Weg durch Comptoneffekt gestreut und als gleichzeitiges Ereignis in einem Detektorpaar registriert werden. Die Summe dieser fälschlich als Koinzidenzen registrierten Ereignisse kann experimentell ermittelt und von der Gesamtzahl der Koinzidenereignisse subtrahiert werden. Durch die Totzeit des Detektors, durch Mehrfachkoinzidenzen und durch die Systemtotzeit kommt es zu Totzeitverlusten. Diese Verluste werden bei der Bildrekonstruktion durch Korrekturformeln berücksichtigt, so dass auch bei hohen Zählraten eine absolute Quantifizierung gewährleistet ist.

Ein letzter Fehler der Zählrate wird hervorgerufen durch eine Abschwächung, die die Photonen auf ihrem Weg durch den Körper erfahren. Diese Abschwächung hängt ab vom Schwächungskoeffizienten und von der Dicke des absorbierenden Gewebes. Der Schwächungsfaktor kann durch eine individuelle, der eigentlichen Untersuchung

vorgeschalteten Transmissionsmessung sehr exakt bestimmt werden. Für die Messung wurde in der vorliegenden Arbeit ein mit $^{68}\text{Germanium}/^{68}\text{Gallium}$ gefüllter Ring zwischen Objekt und Detektoren angebracht und das Verhältnis der Zählraten mit und ohne Objekt errechnet.

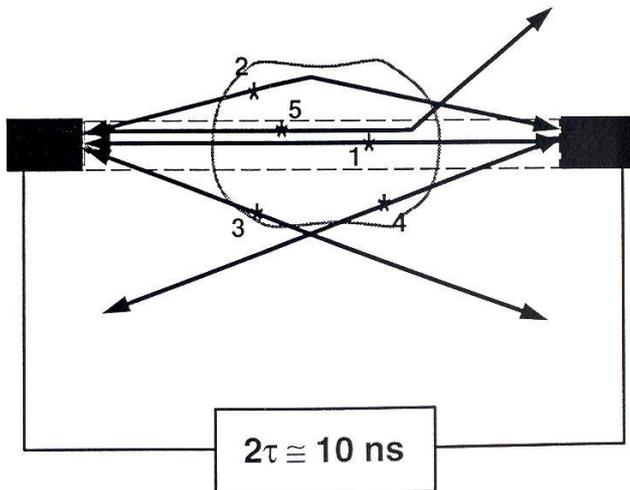


Abbildung 2: Schema des Koinzidenzdetektors (S. Ziegler, Nuklearmedizinische Klinik der TU München). Der empfindliche Bereich liegt zwischen den gestrichelten Linien.

(1) Koinzidentes Ereignis wird dem empfindlichen Bereich zugeordnet. (2) Streueignis wird als gültiges Koinzidenzereignis registriert und fälschlich dem schraffierten Bereich zugeordnet. (3) und (4) zufälliges Koinzidenzereignis wird fälschlicherweise registriert. (5) Streueignis wird fälschlicherweise nicht registriert.

Zusammenfassend ermöglicht die PET durch eine exakte Schwächungskorrektur bei relativ geringer Streuempfindlichkeit eine absolut quantitative Messung der Verteilung der Aktivitätskonzentration im Gewebe. Die Anordnung multipler Detektorenpaare in Ringsystemen erlaubt die gleichzeitige und kontinuierliche Messung des Positronenzerfalls im gesamten Blickfeld, wodurch echte dynamische Studien ermöglicht werden.

2.1.2 Erfassung des regionalen zerebralen Glukosemetabolismus

Da die Energieversorgung des Gehirns nahezu ausschließlich von der Zufuhr von Glukose abhängt, ist der Glukosemetabolismus im Gehirn der wichtigste Stoffwechselprozess, der zur Erfassung der Hirnfunktion untersucht wird (Sokoloff et al., 1981).

Den Glukoseverbrauch mit ^{11}C -Glukose zu bestimmen, ist allerdings mit verschiedenen methodischen Schwierigkeiten verbunden, insbesondere, da Glukose für eine Vielzahl biochemischer Prozesse als Substrat dient. Der Großteil der Glukose, der aus dem Blut in die Zelle aufgenommen wird, wird durch das Enzym Hexokinase zu Glukose-6-Phosphat (G-6-P) phosphoryliert und zu CO_2 und H_2O weitermetabolisiert. Diese beiden Stoffwechselprodukte verlassen die Zelle schnell durch einfache Diffusion. Daneben kann G-6-P z.B. durch die Dehydrogenase oxidiert oder durch die G-6-Phosphatase hydrolysiert, außerdem zur Glykogensynthese verwandt oder zu Fruktose umgewandelt werden (Wienhard et al., 1989).

Um den Glukoseverbrauch trotzdem beurteilen und damit auf neuronale Aktivität rückschließen zu können, bestimmt man die leichter messbare (^{18}F) -2-Fluor-Deoxy-D-Glukose (FDG). Dabei handelt es sich um ein Glukoseanalogon, das durch den Austausch der Hydroxylgruppe am zweiten Kohlenstoffatom durch ^{18}F radioaktiv markiert ist. FDG wird zwar nach dem gleichen Mechanismus wie die Glukose in die Zelle aufgenommen und durch die Hexokinase phosphoryliert, danach aber nicht mehr weiter verstoffwechselt. FDG-6-P akkumuliert in der Zelle und wird erst nach sehr langer Hydrolyse zu freiem FDG, die während des Messzeitraums von unter einer Stunde zu vernachlässigen ist, wieder in das Blutplasma zurücktransportiert (Wienhard et al., 1989). Die im FDG-PET gemessenen Aktivitätswerte reflektieren folglich eine klar definierte Reaktion, nämlich die durch die Hexokinase katalysierte Phosphorylierung der Glukose, d.h. den ersten Schritt im biochemischen Ablauf des Glukoseverbrauchs. Damit dient FDG als energiespezifisches Maß der neuronalen Funktion (Phelps et al., 1981).

Mit Hilfe des für die in vivo Untersuchung des Menschen modifizierten Drei-Kompartiment-Modells nach Sokoloff et al. (1977) kann aus der Aufnahme von ^{18}F -

FDG im Gehirn relativ zuverlässig die regionale zerebrale Stoffwechselrate der Glukose (rCMRG1c) bestimmt werden (Phelps et al., 1979).

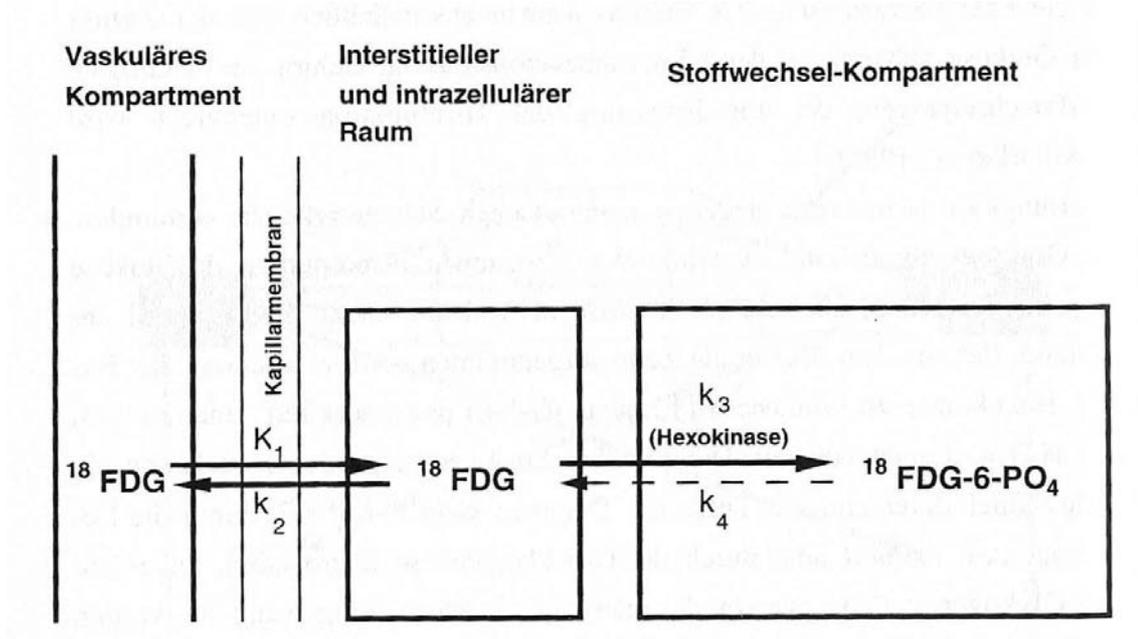


Abbildung 3: Drei-Kompartimentmodell nach Sokoloff et al. (1977) zur Berechnung des regionalen Glukosestoffwechsels. Die Transportkonstante k_4 entspricht der Rückreaktion zu FDG und kann innerhalb der ersten 60 min vernachlässigt werden.

Wie Abbildung 3 zeigt, wird in diesem Modell der Austausch des FDG zwischen Blut und Gewebe, durch Vernachlässigung der Durchblutung und der Rückreaktion von FDG-6-P zu freiem FDG, auf drei Transportparameter k_1 , k_2 und k_3 beschränkt. Zusätzlich werden die vier Kompartimente, in denen FDG nachweisbar ist, durch Zusammenfassen des interstitiären und des zellulären Raumes auf drei Kompartimente reduziert (Wienhard et al., 1989).

Nach dieser Vereinfachung kann man die $rCMRGlc$ nach der Gleichung:

$$rCMRGlc = \frac{C_p}{LC} \cdot \frac{K_1 k_3}{(k_2 + k_3)}$$

aus der im Blutplasma gemessenen ^{18}F -FDG-Aktivität C_p , den drei Transportparametern und aus einer experimentell bestimmten "lumped constant" (LC), die die Unterschiede in den Transport- und Phosphorylierungsraten zwischen Glukose und FDG korrigiert, berechnen.

Für die Anwendung des Sokoloff-Modells sind allerdings dynamische Aufnahmen und kontinuierliche Blutabnahmen nötig. Es wird deswegen in der Klinik häufig die einfachere, für eine statistische PET-Messung geeignete Modifikation dieses Modells nach Phelps et al. (1979) angewandt, die allerdings mit einer größeren Meßungenauigkeit behaftet ist (Wienhard et al., 1989).

Um im Vergleich der untersuchten Kollektive eine optimale Trennschärfe zu erhalten, wurde in der vorliegenden Arbeit auf eine absolute Quantifizierung verzichtet und die Datenauswertung, nach Normierung der Aktivität auf den globalen Mittelwert, anhand eines weiter unten beschriebenen semiquantitativen voxelweisen Vergleichs durchgeführt.

Die gemessenen Werte spiegeln den Glukosemetabolismus über den gesamten Untersuchungszeitraum, beginnend mit der Tracer-Injektion, wider (Raichle, 1987). Die Bestimmung des Glukosemetabolismus mit FDG eignet sich somit zur Untersuchung von länger andauernden physiologischen und pathologischen Phänomenen. Sie wurde in der vorliegenden Arbeit durchgeführt um den Stoffwechsel in Ruhe und unter Aktivierungsbedingungen bei Patienten mit Alzheimer-Demenz darzustellen.

2.2 Patienten

In die Doppel-FDG-Studie wurden insgesamt 25 Patienten mit diagnostizierter/vermuteter Alzheimer-Demenz, die nach den Kriterien von McKhann et al. diagnostiziert wurden, ausgewählt. Nach entsprechender ausführlicher Aufklärung

über den Versuchsablauf sowie die vorliegende Strahlenbelastung, erklärten sich die Probanden schriftlich in Übereinkunft mit der Deklaration von Helsinki mit der Studienteilnahme einverstanden. Zugrunde lag die Genehmigung der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München.

Insgesamt wurden für die hier vorliegende Aktivierungsstudie 17 Patienten mit der klinischen Diagnose einer wahrscheinlich vorliegenden Alzheimer-Demenz entsprechend den NINCDS-ADRDA Kriterien (McKhann et al., 1984) aus der Gedächtnissprechstunde der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität rekrutiert. Dort wurden die Patienten nach einem Routine-Protokoll der Psychogeriatrischen Abteilung der Psychiatrischen Klinik zur Differentialdiagnostik von dementiellen Syndromen untersucht. Nach einer ausführlichen Eigen-, Sozial und Fremdanamnese in Anwesenheit von Angehörigen folgte eine umfassende internistisch-neurologisch orientierte körperliche Untersuchung mit laborchemischen Untersuchungen (großes Blutbild, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Elektrolyte, Glucose, Harnstoff, Kreatinin, Leberenzyme, Cholesterin, HDL, Triglyceride, Antikörper, Rheumafaktoren, VDRL, HIV, Vit. B12, Folsäure, Schilddrüsenfunktionstest und Urin Status). Mittels der Minnesota Minimal State Examination (MMSE) (Folstein et al., 1975), wurden bei den Patienten hierbei Orientierungsvermögen, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit, Rechnen, Erinnerungsfähigkeit, Sprachvermögen und Verständnis getestet und mit der entsprechenden Punkteskala der MMSE ermittelt. Nur Patienten mit gering bis mäßiggradiger Demenz (mit einer Punktzahl über 15) wurden in die Studie eingeschlossen. Eine bildgebende Diagnostik mit Röntgen, ECG, EEG, und MRT des Schädels sollte andere organische Leiden, z.B. Hirntumoren oder anatomische Abnormalitäten als Ursache der reduzierten Gedächtnisleistung ausschließen. Zusätzlich wurden unabhängig von der Ausprägung der Erkrankung alle Studienpatienten molekulargenetisch auf die Ausprägung des Epsilon 4 Allel des Apolipoprotein E Gens (APOE) als einen der bedeutendsten Risikofaktoren für die Entstehung einer Alzheimer Demenz getestet.

Weiterhin erfolgte die Erfassung der Hamilton Depression Rating Scale bei allen Patienten.

Die 17 Patienten, die in die hier vorliegende Studie eingeschlossen wurden, wurden bezüglich ihrer depressiven Symptome und dem Hamilton score in zwei Gruppen eingeteilt. Hierbei bildeten 11 Patienten ohne depressive Symptome und einem Hamilton score <11 die Gruppe 1, die aus acht Männern und drei Frauen im Alter zwischen 61 und 80 Jahren (Durchschnitt 73 Jahre) bestand. Die Gruppe 2 setzte sich aus insgesamt 6 Patienten, davon drei Männer und drei Frauen im Alter von 55 bis 79 Jahren (Durchschnitt 66 Jahre) mit depressiven Symptomen und mit einem Hamilton score > 11 zusammen. Beide Gruppen haben einen vergleichbaren MMSE-Durchschnittswert, der auf eine leichtgradige, bzw. beginnende Demenz hinweist.

Ob bei den Studienpatienten bereits vor der Erkrankung an der Alzheimer Demenz eine depressive Symptomatik bestanden hatte, konnte jedoch nicht bei allen Patienten sicher ausgeschlossen werden.

	Gruppe 1 (n=11)		Gruppe 2 (n=6)		Signifikanzniveau
	Durchschnitt	(Bereich)	Durchschnitt	(Bereich)	
Alter (Jahre)	73	61-80	66	55-79	p<0,85
Hamilton Score	4,3	0-7	13,8	13-15	p<0,001
MMSE	23,5	17-28	24,4	21-29	p<0,56

Hamilton score level of depression: 10-13 gering, 14-17 gering bis mäßiggradig, >17 mäßiggradig bis schwer,
MMSE-Skala: 0-30, <25: Hinweis auf beginnende Demenz

Tabelle 1: Klinische Angaben der in die Studie eingeschlossenen Patienten

2.3 Versuchsaufbau

2.3.1 Material

Um den Probanden während der PET-Untersuchung in liegender Position einen Film zeigen zu können, bedurfte es eines speziellen Versuchsaufbaues. Dieser ist in Abbildung 4 zu sehen.

Hierbei musste es dem Patienten möglich sein, in liegender Position problemlos der Filmsequenz auf dem sich über ihm befindenden Monitor zu folgen. Aus diesem Grund wurde der Flachbildschirm auf ein modifiziertes fahrbares Gestell montiert, das über den im Scanner liegenden Patienten gefahren werden konnte.



Abbildung 4: Versuchsaufbau

2.4 Durchführung des Aktivierungsparadigmas

2.4.1 Grundlagen

In Anlehnung an die Arbeit von Pietrini et al. (2000) wählten wir für unsere Arbeit als passives audiovisuelles Stimulationsparadigma den Spielfilm „Der Zauberer von Oz“ aus.

Die amerikanische Arbeitsgruppe wählte für ihre Studien von zerebralen Aktivierungsmustern bei jüngeren und älteren Patienten mit Down-Syndrom den in Amerika allseits bekannten Kinderfilmklassiker aus, der aufgrund der einfachen Handlung und der plakativen Bilder an die Patienten mit schon fortgeschrittenem dementiellen Syndrom keine höheren intellektuellen Leistungen stellte und somit als passive audiovisuelle Stimulation geeignet war.

2.4.2 Doppel-FDG-Messung

Bisher konnte gezeigt werden, dass bei der AD bereits im Ruhezustand spezifische Störungen des zerebralen Metabolismusters mittels FDG-PET identifiziert werden können, wobei die Veränderungen des Aktivierungsmusters sowie des Metabolismus bereits mit dem Ausprägungsgrad der Erkrankung korreliert werden konnten. Mittels passiver audiovisueller Stimulation konnten die oben genannten Studien Unterschiede der zerebralen Aktivierung aufzeigen, die eine höhere diagnostische Sensitivität als die reinen Ruheuntersuchungen erlauben.

Chang et al. entwickelten 1987 eine Methode, die eine zweifache Messung des zerebralen Glukosestoffwechsels mit der FDG PET in einer einzelnen Untersuchung ermöglicht. Hierbei war eine rechnerische Korrektur und Elimination von noch bestehender Restaktivität von Scan 1 in Scan 2 nötig. Dadurch wurde eine Addition der noch aus Scan 1 bestehenden Aktivität auf die Aktivität von Scan 2 verhindert. Die Ergebnisse der einzeitigen Studientechnik mit der Doppel-FDG-Injektionsmethode zeigten im Vergleich zur zweizeitigen PET-Untersuchung eine geringere intra-individuelle Varianz. Ein weiterer Vorteil der einzeitigen Messung bietet sich für den Patienten, der zwischen den beiden Messungen nicht aus dem Scanner gefahren werden und nur einen Untersuchungstermin wahrnehmen muss.

In unserer hier vorliegenden Studie wurde im Gegensatz zu den Untersuchungen von Chang et al.(1987) und Pietrini et al.(2000), die die Doppel-FDG-PET-Methode bei AD-Patienten und gesunden Probanden angewendet hat, auf eine arterielle Blutentnahme zur Quantifizierung der Ergebnisse verzichtet. Einerseits sollte eine Verfälschung der Ergebnisse durch Schmerzen und Lärm während der Blutentnahme vermieden werden, andererseits stellt der arterielle Zugang für den Patienten eine zusätzliche Belastung dar, die unter ethischen Gesichtspunkten nicht gerechtfertigt erschien.

Zusätzlich sollten in der hier vorliegenden Studie nicht die absoluten, sondern die relativen Veränderungen des Glukosemetabolismus unter audiovisueller Stimulation im Vergleich zu dem Ruhemetabolismus dargestellt werden, was in vielen bereits zuvor erläuterten Methodik-Studien ohne arterielle Quantifizierung ausreichend möglich war.

2.4.3 Versuchsablauf und Datenaquisition

Der Ablauf erfolgte nach einem festen Protokoll, welches sich im Wesentlichen auf das von Chang et al. (1987) erstellte Protokoll für den Ablauf einer Doppel-FDG PET-Untersuchung stützte.

Die PET-Untersuchung der Patienten wurde in der Nuklearmedizinischen Klinik und Poliklinik der TU München durchgeführt. Hierfür gab der Patient nach ausführlicher Aufklärung über den Versuchsablauf und erneuter Unterrichtung, während der gesamten Untersuchung nicht zu sprechen, bzw. sich nicht zu bewegen, seine schriftliche Einverständniserklärung. Anschließend wurde der Patient von einem Doktoranden der Psychiatrischen Klinik der LMU vor Beginn des PET-Scans noch einmal kurz bezüglich seiner aktuellen, bzw. neu aufgetretenen Beschwerden anamnestiziert.

Der Patient musste am Tag der Untersuchung, mindestens jedoch 4 Stunden vor Beginn der Untersuchung, nüchtern sein. Lediglich die Einnahme von Wasser war gestattet. Bei Diabetikern musste zusätzlich ein Blutzuckerwert von unter 140 mg/dl vorliegen.

Es wurde eine zweifache Messung des zerebralen Glukosemetabolismus mit F18-FDG-PET in einer Sitzung durchgeführt. Hierbei wurde stets unter zwei verschiedenen

Bedingungen untersucht: Bedingung A und Bedingung B, die nach einem randomisiertem Schema ausgewählt wurden:

- **Ruhebedingung:** geschlossene Augen, abgedunkeltes Licht, Geräuschschutz

oder

- **Passive audiovisuelle Stimulation:** Präsentation der Spielfilmsequenz mit Ton über einen Bildschirm im Scanner

Diese Vorgehensweise bietet sowohl für den Untersucher als auch für den Patienten den Vorteil, dass zwei Zustände des Gehirns in einer einzelnen Sitzung untersucht werden können, was die benötigte Zeit und den damit verbundenen Aufwand halbiert.

Während des PET-Scans unter Ruhebedingungen lag der Patient bei abgedunkeltem Raumlicht im Scanner, trug eine Augenbinde und zusätzlich Gehörschutzstöpsel. Über einen Monitor wurde der Patient während der Messung überwacht, um eine eventuelles Einschlafen verhindern zu können.

Bei Durchführung der passiven audiovisuellen Stimulation wurde das fahrbare Gestell mit Monitor und Lautsprechern über den Patienten gefahren, so dass ein problemloser Blick auf den Monitor von der liegenden Position des Patienten im Scanner möglich war. Der Abstand der Augen zum Monitor betrug dabei ca. 50-60 cm. Vor Beginn des Experimentes wurde sichergestellt, dass der Patient gute Sicht auf den gesamten Monitor hatte. Videorekorder und PC befanden sich auf dem Rollwagen neben der Patientenliege. Die passive audiovisuelle Stimulation erfolgte dann durch die Präsentation einer standardisierten Spielfilmsequenz mit Ton. Begonnen wurde die Präsentation der Sequenz stets an der selben Stelle. Um die stabile Positionierung des Kopfes während der Untersuchung zu gewährleisten wurde ein Vakuumkissen verwendet. Das fahrbare Gestell war auch unter Ruhebedingung über dem Patienten positioniert, um gleiche Bedingungen hinsichtlich der Umgebung im Vergleich zur Aktivierungsbedingung zu schaffen. Der Patient sollte während der Messung nicht einschlafen, was während der Untersuchung durch Beobachtung des Patientengesichts über eine spezielle Kamera gewährleistet wurde. Vor Beginn der Injektion wurden dem

Patienten jeweils 2 Minuten Zeit gegeben, um sich an die jeweilige Bedingung zu gewöhnen.

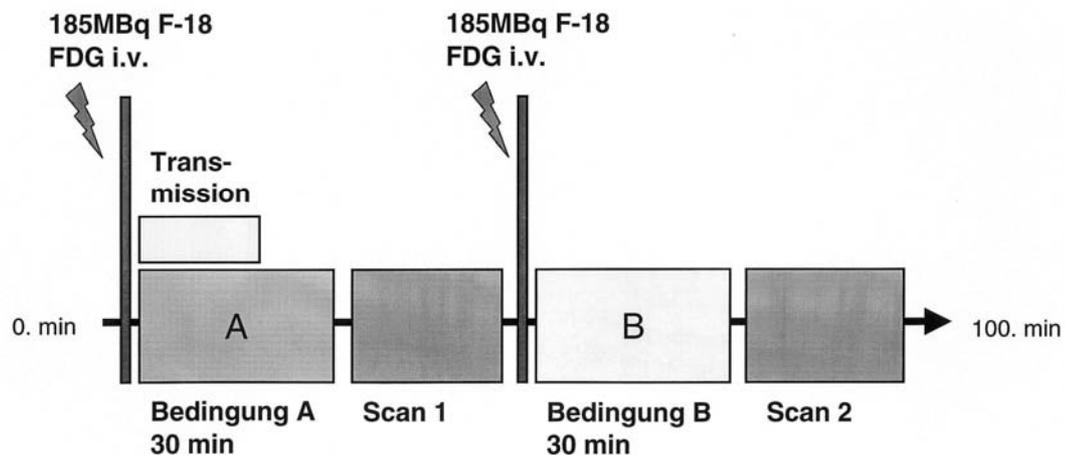


Abbildung 5: Schematischer Ablauf der Untersuchung

Die Untersuchung wurde folgendermaßen durchgeführt:

Während einer der Untersucher den Patienten über den Ablauf der Untersuchung aufklärte, wurde im Untersuchungsraum der Versuchsaufbau vorbereitet, d.h. die Gerätschaften wurden, unabhängig davon, ob man mit der Ruhe- oder der Stimulationsbedingung begann, in Position gebracht. Dies geschah, um zum einen eine gleiche Umgebung für beide Bedingungen zu schaffen, zum anderen, um den Patienten mit dem Aufbau nicht zu beunruhigen bzw. die Ergebnisse zu verfälschen. Nach Aufklärung des Patienten wurde ein venöser Zugang gelegt und der Patient wurde auf der Scannerliege positioniert. Es wurde dann zur Schwächungs-Korrektur, bei gewährleisteteter Kooperation des Patienten, eine kalte Transmissionsmessung durchgeführt, andernfalls erfolgte eine heiße Transmissionsmessung. Es folgte dann die Bedingung A, Injektion von 185 MBq F-18 FDG i.v., anschließend eine Pause von 30 min und dann Start des 1. Scans, 2x10 min. dynamisch. Unmittelbar nach Abschluss des 1. Scans begannen wir mit Durchführung der Bedingung B. 2 Minuten später wurden erneut 185 MBq F-18 FDG i.v. appliziert und nach einer weiteren Pause von 30 min

wurde der 2. Scan gestartet, wieder 2x10 min dynamisch. Verwendet wurde für die Messung ein Siemens 951 R/31 PET Scanner (CTI , Knoxville , Tenn. , USA). Acquisitions waren in 2 D Modus mit einem totalen axialen Feld von 10,5 cm und no inter-plane dead space. Um transaxiale Bilder, die parallel zur Intercommisuralline (AC-PC-line) sind, zu erhalten, wurden die Patienten mit der kanthomeatal Linie parallel zum Detektorring positioniert. Nach der Datenaufzeichnung wurden Zufallskorrektur, dead time und scatter durchgeführt und die Bilder mit einer filtered back-projection mit einem Hamm Filter (cut-off frequency 0.5 cycles/projection element) rekonstruiert und ergaben 47 Schnitte a 128 x 128 pixel matrix (pixel size 2.0 mm) und interplane separation von 3.447 mm.

Auf eine arterielle Blutentnahme zur Quantifizierung der Ergebnisse wurde in der vorliegenden Studie verzichtet. Zum einen wollte man den für den Patienten unangenehmen und belastenden arteriellen Zugang vermeiden, zum anderen gab es ethische Bedenken. Zudem sollte eine Verfälschung der Ergebnisse durch während der Blutentnahme auftretende Schmerzen und Lärm vermieden werden.

Zusammenstellung des Ablaufs der zweifache Messung des zerebralen Glukosemetabolismus mit F18-FDG-PET

- I.: Kalte Transmissionsmessung:
- II: i.v. Gabe von 185 MBq F-18 FDG
- III: **Bedingung A** 30 min
- IV: Datenaquisition über 20 min
(2 frames a 10 min)
- V: i.v. Gabe von 185 MBq F-18 FDG
- VI: **Bedingung B** 30 min
- VII: 2. Datenaquisition über 20 min
(2 frames a 10 min)

2.4.4 Bildrekonstruktion und stereotaktische Normalisierung mit NEUROSTAT

Die Analyse der Bilder wurde mit einer SGI O2 Workstation (Silicon Graphics Inc., Mountain View, CA, USA) durchgeführt. Eine voll automatisierte Software (NEUROSTAT, Department of Internal Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan) wurde zur stereotaktischen Normalisierung der F-18 FDG PET Bilder (Minoshima, Berger et al., 1992), (Minoshima, 1994) verwendet. Diese Routine wurde schon ausgiebig in anderen vorhergehenden Publikationen beschrieben und ist Standard im klinischen und wissenschaftlichen Gebrauch bei Patienten mit dementiellen Erkrankungen und Epilepsie (Bartenstein, Minoshima et al., 1997) , (Minoshima, Frey et al., 1995) , (Drzezga, Arnold et al., 1999).

Der erste Schritt ist die Normierung der Einzelbilder auf die globale Aktivitätskonzentration, da die absoluten Aktivitätswerte von mehreren Faktoren, wie Größe und Blutvolumen des Probanden, abhängen. Indem man die Gesamtaktivität des Gehirns auf 1000 festsetzt, und die regionalen Werte proportional dazu normiert, erhält man relative regionale Blutflusswerte, die später zum Vergleich verschiedener Personen herangezogen werden können (Fox und Raichle, 1984).

Im Koregistrierungsschritt wurden die einzelnen Aufnahmen eines Probanden räumlich aufeinander abgestimmt. Dies war nötig, um Bewegungsartefakte in der weiteren Datenanalyse zu minimieren. Neben einer transversalen und koronaren Rotationskorrektur wurde der Bilddatensatz exakt zentriert (Minoshima et al., 1992).

Da die statistische Analyse über mehrere Probanden erfolgte, mussten die Aufnahmen räumlich normiert werden. Dazu wurde der Bilddatensatz zunächst entsprechend der bikommissuralen Ebene (sogenannte ACPC-Linie) automatisch ausgerichtet (Minoshima et al., 1993). Die ACPC-Linie wurde hierbei nicht direkt ermittelt, sondern einer Linie angenähert, die den Frontalpol, den Occipitalpol, den Vorderrand des Corpus Callosum und Unterrand des Thalamus erfasst.

Anschließend erfolgte mittels linearer Verformung die Normierung der Größe des Gehirns, d.h. nach Ermittlung der äußersten Punkte des individuellen Gehirns wurde es in jede Richtung linear an die Größe eines Standardgehirns angeglichen (Minoshima et al., 1994).

Die Normierung der inneren Gehirnstrukturen erfolgte durch nichtlineare Verformung, d.h. durch Verformung der individuellen Strukturen um unterschiedliche große Faktoren. Als Vorlage dienten die Verbindungslinien zwischen den in einem Standardgehirn prädefinierten sogenannten „stretching centers“, die vor allem die weiße Substanz wie das Corpus Callosum oder die Sehstrahlung markierten, und jeweils mehreren korrespondierenden prädefinierten „landmarks“, die vorwiegend oberflächliche graue Substanz wie die unterschiedlichen Gyri markierten. Entlang einer solchen Verbindungsstrecke wurde die Aktivitätsverteilung gemessen. Die Aktivitätskurve, die man an räumlich entsprechender Stelle im individuellen Gehirn erhält, wurde bei fixiertem „center“ durch die Dehnung (=stretching) an den Standardkurvenverlauf angepasst. Die damit festgelegte „landmark“ des individuellen Gehirns wurde danach durch Verformung des Gehirns in räumliche Übereinstimmung mit der „landmark“ des Standardgehirns gebracht. Durch die Verbindung eines „centers“ mit mehreren „landmarks“ wurde die dreidimensionale Anpassung einer Region im individuellen Gehirn an die entsprechende Region im Standardgehirn ermöglicht (Minoshima et al., 1994).

Durch diese anatomische Standardisierung, bei der anatomische Abweichungen bei gleichzeitiger Erhaltung der regionalen Aktivitätswerte minimiert werden sollen, wurde ein individuelles Gehirn in einen gemeinsamen stereotaktischen Raum transferiert (Minoshima et al., 1992; Friston et al., 1991a). Als Referenz wurde das von Talarach und Tournoux (1988) entwickelte stereotaktische System verwendet.

Das Ergebnis war ein standardisiertes Bild mit uniform voxel size of 2.25 mm Interpolation auf 60 Schnitten und einer Matrixgröße von 128 x 128 (Minoshima, Koeppel et al. 1994). Diese Prozedur wurde bei der Normalisierung in der SPM Routine bevorzugt, da vorhergegangene Studien eine mögliche Anfälligkeit für die kortikale Atrophie (Ishii, 1999) zeigen konnten, welche bei den Alzheimer Patienten bestehen könnten.

2.5 Statistische Auswertung

Für die Auswertung der PET-Aufnahmen wurde in der vorliegenden Arbeit ein durch zahlreiche Studien etablierter statistischer Vergleich aller einander entsprechender Voxel bzw. Voxelgruppen zwischen den verschiedenen Bilddatensätzen, wie z.B. den Ruhe- und Stimulationsbildern der Aktivierungsstudie, durchgeführt (Friston et al., 1991b; Worsley et al., 1992). Dieses Verfahren wird als "statistical parametric mapping" bezeichnet (Friston et al., 1991b). Die resultierenden Bilder werden im Folgenden daher als statistisch parametrische Bilder bezeichnet.

2.5.1 Rechnerische Elimination von Restaktivitäten

Da es sich um eine zweifache PET-Untersuchung in einer Sitzung handelte, erfolgte zunächst als wichtiger Schritt vor dem eigentlichen statistischen Vergleich der Datensätze, die rechnerische Korrektur und Elimination von noch bestehender Restaktivität von Scan 1 in Scan 2. Dieser Schritt war nötig um eine Addition der noch aus Scan 1 bestehenden Aktivität auf die Aktivität von Scan 2 zu verhindern. Die verbliebene Aktivität von Scan 1 wurde nach erfolgter Halbwertszeitkorrektur von Scan 2 abgezogen.

2.5.2 Erstellung statistisch-parametrischer Bilder

Die statistisch parametrische Analyse erfolgte unter Verwendung von SPM 99 des Wellcome Departments of Cognitive Neurology in London, UK. Kalkulationen und Bildmatrix Manipulationen wurden auf Basis von MATLAB 5.3 (Mathworks Inc., MA, USA) durchgeführt. Für das Programm SPM 99 wurden alle CTI Format Bilder in das ANALYZE Format konvertiert.

Für die Erstellung statistisch parametrischer Bilder stehen verschiedene Computerprogramme zur Verfügung, die sich zwar in der Realisierung der einzelnen Analyseschritte unterscheiden, gemeinsam ist allen jedoch Einteilung der Analyse in folgenden Einzelschritten:

- a) Normierung der Einzelbilder auf die globale Aktivitätskonzentration
- b) Koregistrierung

- c) Stereotaktische Normierung
- d) Glättung der Bilder mit einer Filterfunktion
- e) Statistischer Vergleich der Bilddatensätze
- f) Bestimmung eines Schwellenwertes für die statistische Signifikanz

Die Schritte a) bis c) wurden bereits unter dem Punkt 2.4.3 erläutert. Die nach anatomischer Standardisierung unter Umständen noch bestehenden individuellen Differenzen in der gyralen Anatomie wurden in der vorliegenden Studie durch Bildglättung mit einem dreidimensionalen Gauß'schen Filter minimiert (Worsley et al., 1992), wodurch sich eine effektive Auflösung von ca. 18 mm Halbwertsbreite ergab. Erreicht wurde damit, dass auch kleinere Aktivierungsfoci, die in unterschiedlichen Subjekten eventuell an nicht exakt derselben Stelle lagen, in der statistischen Gruppenanalyse als sich entsprechende Gebiete erkannt wurden.

Differenzen zwischen den Bilddatensätzen verschiedener Konditionen wurden durch einen Voxel-gegen-Voxel Vergleich mittels t-Test erfasst (Worsley et al., 1992; Friston et al., 1991b) und für die zur Berechnung der t-Werte benötigte Größe der Varianz bestimmt. Danach wurden durch Division jedes Voxels durch diesen Mittelwert, die rCBF-Werte in t-Statistik Werte umgerechnet (Worsley et al., 1992).

In der vorliegenden Studie wurde eine unkorrigierte Signifikanzschwelle von $p \leq 0.001$ angewandt, basierend auf der a priori Hypothese, dass die zu untersuchenden signifikanten Aktivierungsunterschiede in den beiden Patientengruppen überwiegend im frontalen, parietalen und occipitalen Cortex zu erwarten sind.

3 Ergebnisse

3.1 Aktivierung des Glukosemetabolismus unter AV-Stimulation

3.1.1 Gebiete mit Aktivierung innerhalb jeder Gruppe

Im ersten Schritt der Studie wurde jeweils für die elf Patienten der Gruppe 1 ohne depressive Symptome und für die sechs Patienten der Gruppe 2 mit depressiven Symptomen die Areale eines signifikanten Anstieges des Glukosemetabolismus unter passiver audiovisueller Stimulation bei einer Signifikanzschwelle von $p \leq 0.001$ unkorrigiert errechnet.

Mehraktivierung der Gruppe 1

Unter der passiven audiovisuellen Stimulation zeigte sich in der Gruppe der Patienten ohne depressive Symptome ein signifikanter Anstieg der regionalen zerebralen Glukosestoffwechselrate im Gyrus occipitotemporalis medialis links (BA 19) und im Gyrus occipitotemporalis medialis rechts (BA 18), der in der Abbildung 6a zu sehen ist.

In Tabelle 2a sind die Gebiete aufgeführt, in denen der Anstieg der rCMRGlc ein Signifikanzniveau von $p \leq 0.001$ erreichte.

Gehirnareal	Talairachkoordinaten (x; y; z)			Brodmann Area	Z-Wert
Gyrus occipitotemporalis medialis links	-17	-66	-3	19	3.73
Gyrus occipitotemporalis medialis rechts	12	-75	6	18	3.14

Die Koordinaten des Voxels mit der maximalen Signifikanz sind, wie auch in den folgenden Abbildungen, in Millimetern angegeben und entsprechen den Koordinaten des Atlas von Talairach und Tournoux (1988).

Tabelle 2a: Gebiete mit signifikanter Aktivierung unter AV-Stimulation innerhalb der Patientengruppe 1 (n=11, nicht depressiv).

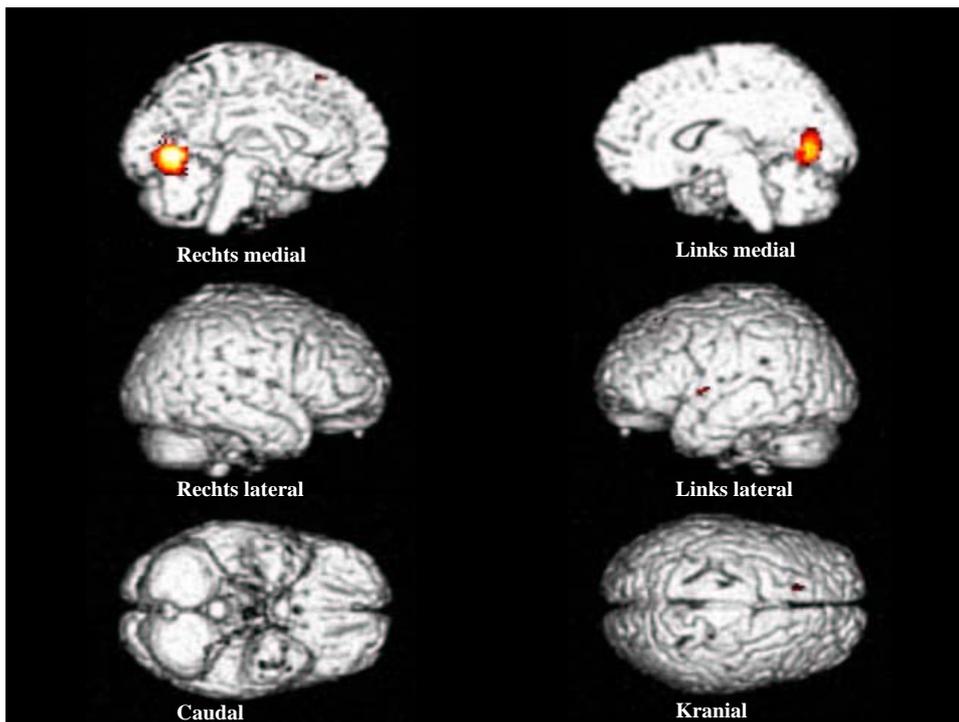


Abbildung 6a: Statistische Bildanalyse: Glukosestoffwechselaktivierung unter AV-Stimulation in der Patientengruppe 1 (n=11, nicht depressiv). Dargestellt sind die Voxel über einem Signifikanzniveau von $p \leq 0.001$.

Mehraktivierung der Gruppe 2

Im vergleichbaren Ausmaß wie bei den Patienten der Gruppe 1 wurde bei den Patienten der Gruppe 2 unter passiver audiovisueller Stimulation die stärkste Aktivierung im Occipitallappen links (BA 18) gesehen.

Im Gegensatz zur Patientengruppe 1 zeigte sich zusätzlich eine Aktivierung des inferioren parietalen Cortex links (BA 40). Ein signifikanter Anstieg im Bereich des präfrontalen Cortex rechts konnte in der Gruppe 2 nicht nachgewiesen werden (siehe Tabelle 2b und Abbildung 6b).

Gehirnareal	Talairachkoordinaten (x; y; z)			Brodmann Area	Z-Wert
Lobulus parietalis inferior links	-37	-37	53	40	3.54
Lobulus parietalis inferior links	-48	-37	46	40	3.23
Gyrus occipitalis links	-10	-80	-3	18	3.23

Die Koordinaten des Voxels mit der maximalen Signifikanz sind, wie auch in den folgenden Abbildungen, in Millimetern angegeben und entsprechen den Koordinaten des Atlas von Talairach und Tournoux (1988).

Tabelle 2b: Gebiete mit signifikanter Aktivierung unter AV-Stimulation innerhalb der Patientengruppe 2 (n=6, depressiv).

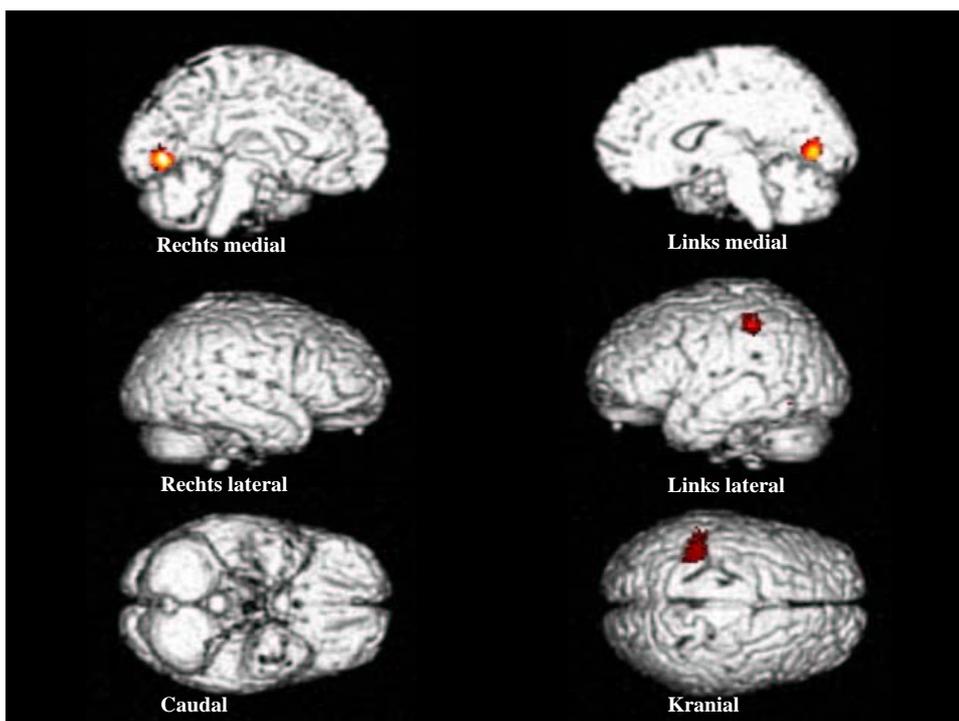


Abbildung 6b: Statistische Bildanalyse: Glukosestoffwechselaktivierung unter AV-Stimulation in der Patientengruppe 2 (n=6, depressiv). Dargestellt sind die Voxel über einem Signifikanzniveau von $p \leq 0.001$.

3.1.2 Vergleich der Glukosemetabolismusaktivierung von beiden Patientengruppen, sog. Difference of differences

Mehraktivierung der Patientengruppe 1 (n=11, nicht depressiv) bzw. verminderte Aktivierung der Patientengruppe 2 (n=6, depressiv)

Im Vergleich der jeweiligen Aktivierung von den elf Patienten der Gruppe 1 ohne depressive Symptome und den sechs Patienten der Gruppe 2 mit depressiven Symptomen unter AV-Stimulation zeigten die Patienten der Gruppe 1 eine signifikant stärkere Aktivierung, bzw. die Patienten der Gruppe 2 eine signifikant vermindert Aktivierbarkeit bilateral im Gyrus frontalis superior (BA 8, 11), bilateral im Gyrus frontalis inferior (BA 47), im Gyrus frontalis medius links (BA6), im Gyrus fusiformis rechts (BA 37), sowie im Gyrus temporalis inferior links (BA 20) bei einem Signifikanzniveau von $p \leq 0.001$. Siehe hierzu Tabelle 3a und Abbildung 7a.

Gehirnareal	Talairachkoordinaten (x; y; z)			Brodmann Area	Z-Wert (Signifikanzniveau)
Gyrus frontalis superior links	-21	17	48	8	3.18
Gyrus frontalis superior links	-24	66	-17	11	3.00
Gyrus frontalis superior rechts	6	78	-21	11	3.34
Gyrus frontalis inferior links	-35	19	-8	47	3.14
Gyrus frontalis inferior rechts	35	21	-12	47	3.33
Gyrus frontalis medius links	-24	1	51	6	3.32
Gyrus fusiformis rechts	19	-46	-12	37	3.01
Gyrus temporalis inferior links	-30	-3	-30	20	3.37

Die Koordinaten des Voxels mit der maximalen Signifikanz sind, wie auch in den folgenden Abbildungen, in Millimetern angegeben und entsprechen den Koordinaten des Atlas von Talairach und Tournoux (1988).

Tabelle 3a: Gebiete mit signifikant vermehrtem Glukosestoffwechsel unter AV-Stimulation in der Patientengruppe 1 (n=11, nicht depressiv) im direkten Vergleich mit der Patientengruppe 2 (n=6, depressiv).

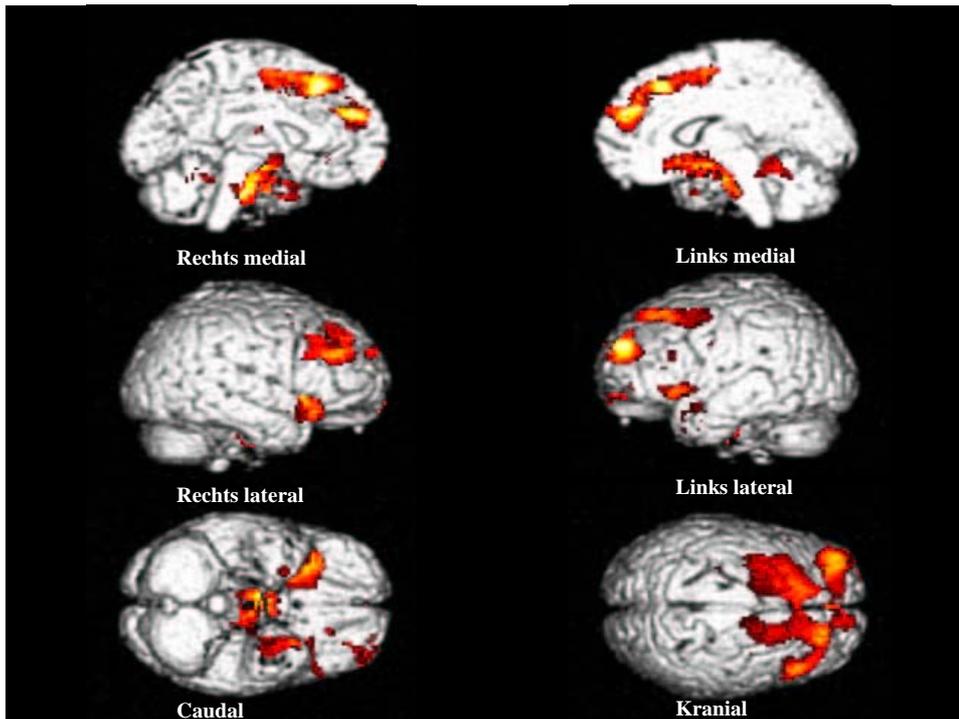


Abbildung 7a: Difference of differences der Aktivierungsmuster der Patientengruppe 1 und der Patientengruppe 2. Dargestellt sind die Voxel, die in der Patientengruppe 1 eine signifikant höhere Aktivierung ($p \leq 0.001$) zeigten.

Mehraktivierung der Patientengruppe 2 (n=6, depressiv), bzw. verminderte Aktivierung der Patientengruppe 1 (n=11, nicht depressiv)

Eine signifikant stärkere Aktivierung bei den Patienten mit depressiven Symptomen, bzw. eine signifikant verminderte Aktivierbarkeit bei den Patienten ohne depressive Symptome unter AV-Stimulation fand sich im inferioren Parietalcortex links (BA 40). In der Abbildung 7b sind die Voxel mit einer signifikant höheren Aktivierung in der entsprechenden Patientengruppe mit einem Signifikanzniveau von $p \leq 0.001$ dargestellt, die zugehörigen Koordinaten finden sich in der Tabelle 3b.

Gehirnareal	Talairachkoordinaten (x; y; z)			Brodmann Area	Z-Wert (Signifikanzniveau)
Lobulus parietalis inferior links	-39	-37	51	40	3.49
Lobulus parietalis inferior links	-48	-37	46	40	3.34

Die Koordinaten des Voxels mit der maximalen Signifikanz sind, wie auch in den folgenden Abbildungen, in Millimetern angegeben und entsprechen den Koordinaten des Atlas von Talairach und Tournoux (1988).

Tabelle 3b: Gebiete mit signifikant vermehrtem Glukosestoffwechsel unter AV-Stimulation in der Patientengruppe 2 (n=6, depressiv) im direkten Vergleich mit der Patientengruppe 1 (n=11, nicht depressiv).

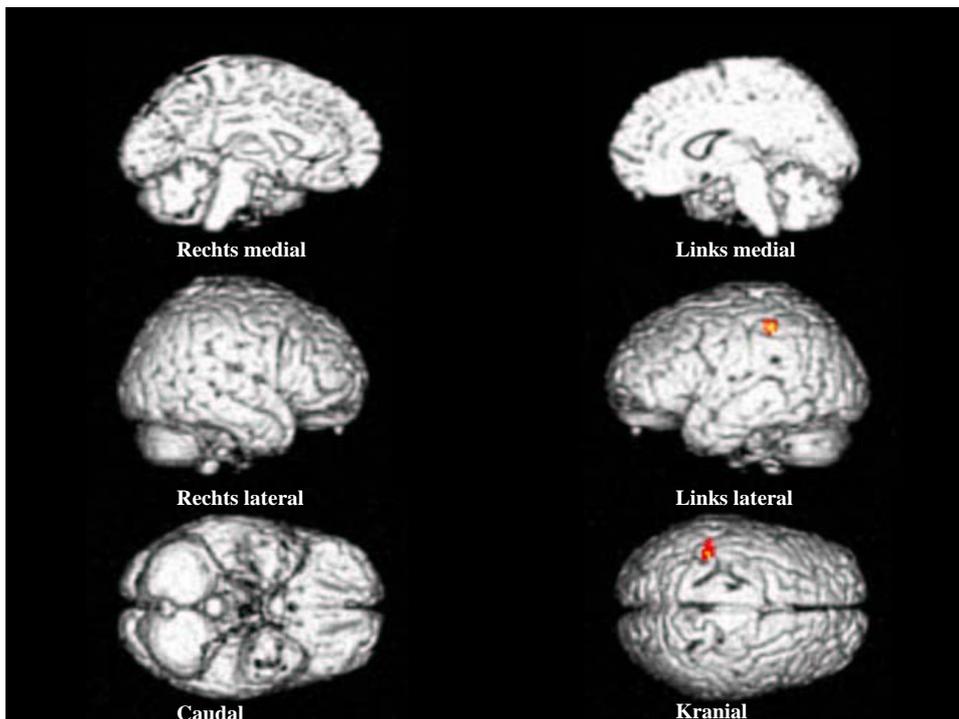


Abbildung 7b: Difference of differences der Aktivierungsmuster der Patientengruppe 1 und der Patientengruppe 2. Dargestellt sind die Voxel, die in der Patientengruppe 2 eine signifikant höhere Aktivierung ($p \leq 0.001$) zeigten.

3.2 Deaktivierung des Glukosemetabolismus unter AV-Stimulation

3.2.1 Gebiete mit Deaktivierung innerhalb jeder Gruppe

In diesem Teil der Studie wurde jeweils für die elf Patienten der Gruppe 1 ohne depressive Symptome und für die sechs Patienten der Gruppe 2 mit depressiven Symptomen die Areale einer signifikanten Deaktivierung unter passiver audiovisueller Stimulation bei einer Signifikanzschwelle von $p \leq 0.001$ errechnet.

Deaktivierung der Gruppe 1

Unter der passiven audiovisuellen Stimulation zeigte sich in der Gruppe der Patienten ohne depressive Symptome eine signifikante Deaktivierung in einigen umschriebenen Hirnarealen.

Diese Gebiete lagen jeweils im linken Gyrus frontalis inferior, medius und medialis links (BA 44, 46, 47, 11,25), im Gyrus subcallosus rechts (BA 25), im rechten Gyrus temporalis superior rechts (BA 38) sowie im Cingulum links (BA 35). Siehe hierzu Tabelle 4a und Abbildung 8a.

Gehirnareal	Talairachkoordinaten (x; y; z)			Brodmann Area	Z-Wert (Signifikanzniveau)
Gyrus frontalis inferior links	-57	44	1	44	3.78
Gyrus frontalis inferior links	-62	37	10	46	3.02
Gyrus frontalis inferior links	-33	17	-10	47	3.46
Gyrus frontalis inferior links	-39	30	-17	47	3.05
Gyrus frontalis medius links	-24	44	-15	11	3.18
Gyrus frontalis medialis links	-3	-46	-15	11	3.42
Gyrus frontalis medialis links	-3	24	-15	25	3.11
Gyrus subcallosus rechts	1	8	-12	25	3.77
Gyrus temporalis superior rechts	64	12	-24	38	2.97
Cingulum links	-24	-30	-10	35	3.06

Die Koordinaten des Voxels mit der maximalen Signifikanz sind, wie auch in den folgenden Abbildungen, in Millimetern angegeben und entsprechen den Koordinaten des Atlas von Talairach und Tournoux (1988).

Tabelle 4a: Gebiete mit signifikanter Deaktivierung unter AV-Stimulation innerhalb der Patientengruppe 1 (n=11, nicht depressiv).

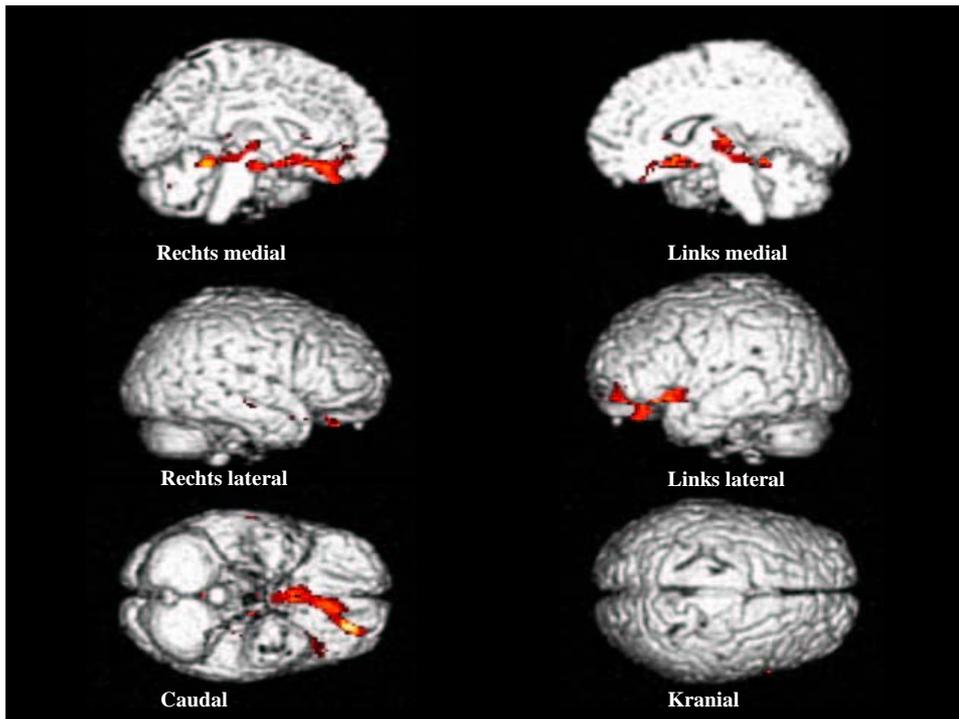


Abbildung 8a: Statistische Bildanalyse: Glukosestoffwechseldeaktivierung unter AV-Stimulation in der Patientengruppe 1 (n=11, nicht depressiv). Dargestellt sind die Voxel über einem Signifikanzniveau von $p \leq 0.001$.

Deaktivierung der Gruppe 2

In der Tabelle 4b und in der Abbildung 8b sind die Areale mit einer signifikanten Deaktivierung unter AV-Stimulation in der Patientengruppe 2 dargestellt.

Hierbei zeigte sich eine deutliche Deaktivierung im Bereich des linken Gyrus frontalis inferior (BA 47) mit einem Z-Wert von 4.66 bei einem Signifikanzniveau von $p \leq 0.001$, in der Commissura anterior rechts (BA 34) sowie im Fasciculus occipitofrontalis rechts (BA 23).

Gehirnareal	Talairachkoordinaten (x; y; z)			Brodmann Area	Z-Wert (Signifikanzniveau)
Gyrus frontalis inferior links	-33	19	-10	47	4.66
Commissura anterior rechts	26	3	-17	34	4.75
Fasciculus occipitofrontalis rechts	17	3	26	23	3.19

Die Koordinaten des Voxels mit der maximalen Signifikanz sind, wie auch in den folgenden Abbildungen, in Millimetern angegeben und entsprechen den Koordinaten des Atlas von Talairach und Tournoux (1988).

Tabelle 4b: Gebiete mit signifikanter Deaktivierung unter AV-Stimulation innerhalb der Patientengruppe 2 (n=6, depressiv).

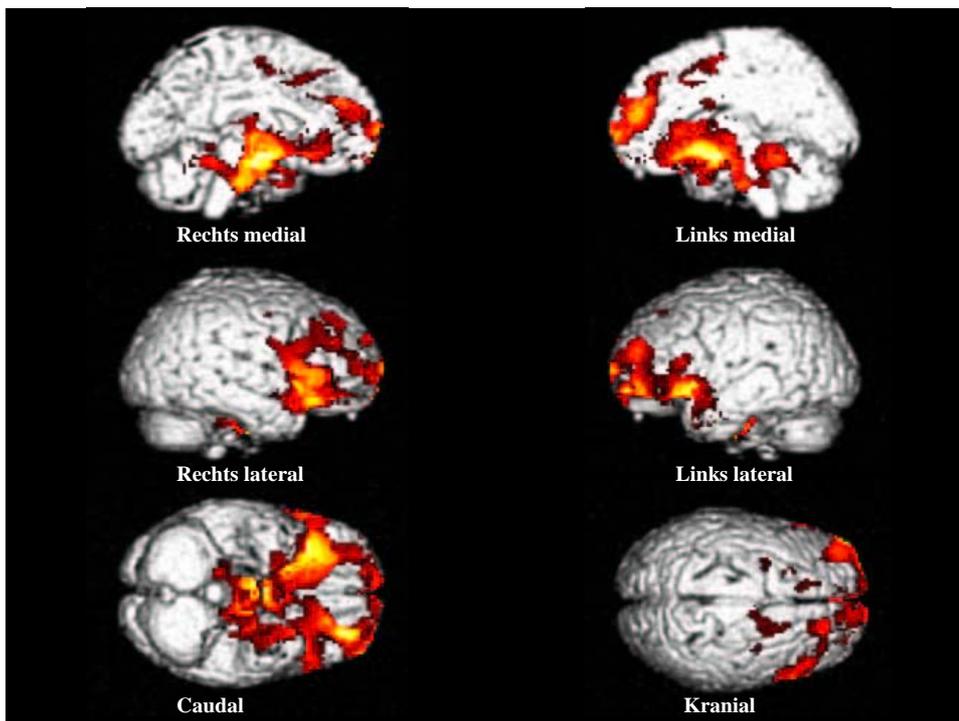


Abbildung 8b: Statistische Bildanalyse: Glukosestoffwechseldeaktivierung unter AV-Stimulation in der Patientengruppe 2 (n=6, depressiv). Dargestellt sind die Voxel über einem Signifikanzniveau von $p \leq 0.001$.

4 Diskussion

4.1 Methodische Aspekte

4.1.1 Ruhemetabolismus bei Alzheimer Demenz

Wie in zahlreichen Studien (Hoffman et al., 2000; Herholz, 1995; Rapaport et al., 1999) gezeigt werden konnte, ist die FDG-PET eine sensitive Methode, um schon in frühen Krankheitsstadien der Alzheimer-Demenz pathologische Befunde zu sichern und das Fortschreiten des neuropathologischen Prozesses in wiederholten Messungen zu verfolgen und dies mit der kognitiven Beeinträchtigung des Patienten zu vergleichen (Pietrini et al., 2000).

Somit konnten zum Beispiel bei Alzheimer Patienten im Vergleich mit Normalpersonen eine Abnahme des rCMRGlc und des rCBF unter Ruhebedingungen nachgewiesen werden, die mit Fortschreiten der Erkrankung weiter zunimmt (Haxby et al., 1985). Diese Abnahme zeigt sich weniger in den primären Corteces als vielmehr in den Assoziationsarealen, da dort eine größere Dichte von Pyramidalneuronen vorliegt sowie eine erhöhte synaptische Aktivität erfolgt (Lewis et al., 1987; DeCarli et al., 1992).

So zeigte sich bei Alzheimer Patienten unter Ruhebedingungen zuerst eine signifikante ($p < 0.001$) Abnahme des rCMRGlc in den parietalen und temporalen Assoziationscorteces im Vergleich zu gesunden Probanden, weiterhin ein verminderter Glukosemetabolismus im Bereich des occipitalen und frontalen Assoziationcortex sowie im Bereich des posterioren Cingulums (Frackowiak et al., 1981; de Leon et al., 1983; Ibanez et al., 1998).

Die FDG-PET unter Ruhebedingungen ist ebenfalls ein sensitives Verfahren, um das Fortschreiten der Alzheimer-Demenz zu verifizieren. So konnten Alexander et al. (2002) nach einem Jahr bei Alzheimer Patienten einen zusätzlich signifikant verminderten Ruhemetabolismus in den bereits schon beeinträchtigten parietalen, temporalen, frontalen Corteces sowie im posterioren Cingulum nachweisen, wobei die größte Abnahme in den Assoziationsarealen des Frontalkortex gemessen wurde. Somit kann bei der Alzheimererkrankung von einem Fortschreiten des gestörten

Glucosemetabolismus und somit der funktionellen Aktivität des Gehirns von den posterioren zu den anterioren Assoziationsarealen ausgegangen werden.

4.1.2 Ruhemetabolismus bei Depression

Bei der Depression ändern sich die neuronalen Aktivierungsmuster in mehreren Gebieten des menschlichen Gehirns. Durch die funktionelle Bildgebung bei depressiven Patienten sollen diese Veränderungen sichtbar gemacht und die entsprechenden Hirnareale identifiziert werden können, die für die Ausbildung depressiver Symptome bzw. Stimmungsveränderungen verantwortlich sind.

So konnten bisher in mehreren Studien mittels PET und fMRI die funktionelle Neuroanatomie der Major Depression charakterisiert werden. In Vergleichsstudien von Depressiven Patienten mit gesunden Probanden unter Ruhebedingungen konnten globale (Baxter et al., 1985) und lokale (Baxter et al., 1989, Bench et al., 1993) Veränderungen in der regionalen zerebralen Stoffwechselrate der Glukose und dem daran gekoppelten zerebralen Blutfluss charakterisiert werden. Hierbei zeigte sich vor allem eine Abnahme des rCBF oder des Metabolismus im linken dorsolateralen präfrontalen Cortex (Baxter et al., 1989, Bench et al., 1993). Weiterhin gab es eine Minderbelegung im linken mittleren Frontalgyrus (Baxter et al., 1989), dem linken medialen präfrontalen Cortex (Bench et al., 1993), dem linken Cingulum (Bench et al., 1993) sowie dem Nucleus caudatus (Baxter et al., 1985) und in den Amygdala (Drevets, 2000). Der Schweregrad der Depression korreliert zusätzlich mit einer Abnahme des Metabolismus bilateral in den anterolateralen präfrontalen Cortices (Baxter et al., 1989).

Zusätzlich konnte ein enger Zusammenhang zwischen den Veränderungen des Blutflusses und des Metabolismus und der aktuellen Gemütslage des Patienten gezeigt werden. So können die Minderbelegungen in den entsprechenden Hirnarealen mit dem Rückgang der depressiven Symptome reversibel sein. In orbitalen Regionen und in den Arealen des medialen präfrontalen Cortex hingegen bleibt die Minderbelegung auch nach Rückgang der depressiven Episode bestehen. In diesen Bereichen konnten in post mortem Studien bei an Major Depression erkrankten Patienten ein Rückgang des Cortexvolumens und/oder histopathologische Veränderungen im Gehirn nachgewiesen werden (Drevets, 2000).

4.1.3 Ruhemetabolismus bei Patienten mit Alzheimer Demenz und depressiven Symptomen

Verschiedene PET- und SPECT-Studien konnten bisher bei Patienten mit primärer depressiver Erkrankung oder depressiven Symptomen in Folge einer neurologischen Erkrankung Veränderungen im Bereich des Frontallappens, besonders der präfrontalen und paralimbisch frontalen Cortices nachweisen (Cummings, 1993; Mayberg, 1994; Baxter et al., 1989).

Depressive Symptome sind bei AD-Patienten mit einer Prävalenz von 30% bis 40% ausgeprägt, so dass sich die Frage stellt, ob in Hinblick auf die oben genannten Studien bei AD-Patienten eine Korrelation mit dem frontalen Glukosemetabolismus und der Ausprägung depressiver Symptome bestehen könnte.

Insgesamt gibt es bis zum jetzigen Zeitpunkt diesbezüglich nur sehr wenige Studien, die diese Hypothese belegen. Sultzer et al. gelang es in einer PET-Studie 1995 nicht, die depressiven Symptome bei Alzheimer-Patienten mit dem Glukosemetabolismus im Frontallappen zu korrelieren. Ebenso konnte Craig et al., 1996 mittels SPECT keinen Zusammenhang zwischen dem NPI score (Cummings et al., 1994) und dem regionalen frontalen Blutfluss bei AD-Patienten herstellen.

In einer FDG-PET Studie von Hirono et al., 1998 wurden bei 53 AD-Patienten die Ausprägung depressiver Symptome, die mit Hilfe des Neuropsychiatric Inventory (NPI) Scores erfasst wurden, mit dem regionalen cerebralen Glukosemetabolismus korreliert. Hierbei zeigte sich, dass das Vorliegen depressiver Symptome signifikant mit einem Rückgang des Glukosemetabolismus vor allem bilateral in den superioren frontalen Gyri und im linken anterioren Cingulum korrelierte. Weitere Areale im Frontallappen zeigten ebenfalls einen, wenn auch nicht signifikanten, Glukosehypometabolismus.

Somit konnte erstmals bewiesen werden, dass die AD-assoziierte Depression mit signifikanten Abnormalitäten des cerebralen Metabolismus einhergeht. Diese zeigen sich vor allem in einem Rückgang der Aktivität im Frontallappen. Diese Studie bestätigt die bisher gewonnenen Ergebnisse, dass der Glukosemetabolismus im Frontallappen, vor allem linksseitig, unabhängig von der Ätiologie, signifikant mit der Ausprägung depressiver Symptome korreliert. Dies unterstützt die Hypothese, dass die Entstehung depressiver Symptome auf einer funktionellen Beeinträchtigung umschriebener

kortikaler Netzwerke basiert, so dass eine neurodegenerative, z.B. durch Alzheimer-Demenz bedingte, Beteiligung des frontalen Cortex zur Ausbildung depressiver Symptome führen kann. Weiterhin muss allerdings ebenfalls diskutiert werden, ob nicht auch der frontale Hypometabolismus, wie bei der klassischen Depression, auf eine reaktive Depression bei Alzheimer-Demenz, also ohne organische Genese, zurückgeführt werden kann.

Auf eine Reproduktion der in den oben genannten zahlreichen Studien ausgeführten und validierten Veränderungen des cerebralen Glucosemetabolismus unter Ruhebedingungen bei AD-Patienten und depressiven Patienten wurde in der vorliegenden Studie ausdrücklich verzichtet, da das Patientenkollektiv aufgrund der technisch aufwendigen und sehr zeitintensiven Untersuchungsmethode einerseits sehr klein war, und andererseits ein vergleichbarer Ruhezustand durch die Doppel-FDG-Methode und die anschließend präsentierte Filmsequenz nicht erreicht werden konnte.

4.2 Aktivierungsstudien bei Alzheimer-Demenz und Depression

Seit Mitte der 80er Jahre wurden weiterhin Aktivierungs-PET-Studien bei Alzheimer-Demenz-Patienten sowie bei depressiven Patienten durchgeführt, um somit die zerebrale Aktivierbarkeit während unterschiedlicher Stimulationsparadigmen zu untersuchen (z.B. Grady et al., 1993; Beauregard et al., 1998).

Eine Untersuchung der Veränderungen des Glukosemetabolismus unter Aktivierung von AD-Patienten mit Depression erfolgte nun erstmals in der hier vorliegenden Studie.

Aufgrund der geringen Fallzahlen der in die Studie mit eingeschlossenen Patienten sollten in den folgenden Vergleichen durch Aktivierung vor allem individuelle Veränderungen unter passiver audiovisueller Stimulation sensitiver als unter Ruhebedingungen detektiert werden, um somit eine spezifische individuelle Diagnose für jeden einzelnen Patienten stellen zu können.

4.2.1 Aktivierungsstudien bei Alzheimer Demenz

Neben den oben erwähnten Studien zur Korrelation neuropsychologischer Defizite mit dem kortikalen Metabolismus in Ruhe wurden seit Mitte der 80er Jahre auch

Aktivierungs-PET-Studien bei AD-Patienten durchgeführt, um somit die zerebrale Aktivierbarkeit während unterschiedlicher kognitiver Stimulationsparadigma zu untersuchen (z.B. Grady et al., 1993; Rapaport et al., 1993). Diese Studienbedingungen setzen jedoch die Mitarbeit der Patienten voraus, welche bei fortgeschrittenem Demenzstadium nicht mehr gewährleistet ist. Zusätzlich werden hohe Anforderungen an unterschiedliche kognitive Fähigkeiten wie z.B. Aufmerksamkeit, visuelle Wahrnehmung, Wiedererkennung und verbale Antworten gestellt, die je nach Krankheitsstadium der Alzheimer Demenz stark beeinträchtigt sind. Aus diesem Grunde wurden verschiedene Aktivierungsstudien, wie auch die hier vorliegende Studie, mittels passiver audiovisueller Stimulation (Filmsequenz mit Ton) zur Untersuchung der zerebralen Aktivierbarkeit unabhängig vom Stadium der Demenz durchgeführt (z.B. Pietrini et al., 1999).

In diesen Studien zeigte sich bereits unter Ruhebedingungen, wie schon in den oben genannten Studien ausgeführt, bei AD-Patienten ein signifikant verminderter Glukosemetabolismus in den frontalen, temporalen, parietalen und occipitalen Assoziationsarealen im Vergleich zu den gesunden Probanden (Pietrini et al., 2000). Primär sensorische und motorische Areale, sowie subkortikale Regionen bleiben hingegen bis in schwere Stadien der AD-Erkrankung weitgehend unberührt.

In den Anfangsstadien der Alzheimerdemenz, noch vor dem Auftreten klinischer Symptome, kann aufgrund einer Hypertrophie der Synapsen und somit einer gesteigerten synaptischen Aktivität (DeKosky et al., 1990) ein relativ stabiler Glucosemetabolismus unter Ruhebedingungen aufrechterhalten werden.

Aus diesem Grunde wurde in zahlreichen Studien bei AD-Patienten der regionale Glukosemetabolismus unter Ruhebedingungen und unter passiver audiovisueller Stimulation gemessen. Ziel hierbei war es zu untersuchen, bis zu welchem Maße Hirnareale mit vermindertem Glukosmetabolismus unter Ruhe bei Alzheimer-Patienten durch eine passive audiovisuelle Stimulation aktiviert werden können. Diese Daten wurden dann mit den Ergebnissen der Aktivierungsstudie bei gesunden Probanden entsprechenden Alters verglichen (Pietrini et al., 2000).

Hierbei zeigte sich bei gesunden Probanden ein signifikanter Anstieg des rCMRGlc gegenüber den Ruhebedingungen im auditiven und visuellen Cortex (superior temporal,

occipitaler Assoziationscortex, occipitoparietal, occipitotemporal, Calcarinus). Eine Minderbelegung im Vergleich zum Ruhemetabolismus war im Orbitofrontalcortex sowie bilateral in den limbischen Regionen zu sehen.

Die AD-Patienten hatten, genau wie die gesunden Probanden, unter Aktivierung ebenfalls einen signifikanten Anstieg der Regionen des auditiven und visuellen Cortex, zusätzlich auch im inferioren und medialen parietalen Cortex, entsprechend den Ergebnissen der vorliegenden Studie, in der die AD-Patienten unter AV-Stimulation unabhängig von der Ausprägung depressiver Symptome die signifikanteste Aktivierung im visuellen Cortex zeigten. Eine signifikante Reduktion der rCMRGlc unter Aktivierung war in der Patientengruppe im Gegensatz zu den Probanden in der Studie von Pietrini et al. allerdings nicht zu sehen.

In der Studie von Pietrini et al., 2000 nahm mit zunehmendem Schweregrad der Demenz unter Aktivierung der rCMRGlc im rechten occipitotemporalen Cortex, im rechten und linken occipitalen Assoziationscortex sowie im Bereich des linken Calcarinus signifikant ab.

Somit konnte gezeigt werden, dass durch adiovisuelle Stimulation bei Patienten mit leicht- bis mittelgradiger Demenz und bei gesunden Probanden gleicher Alters- und Geschlechtsverteilung und trotz eines verminderten Glukosestoffwechsels bei AD-Patienten in Ruhe ähnliche bzw. vergleichbare Hirnareale aktiviert wurden. Mit zunehmender Schwere der Demenz nahm unter Aktivierung der absolute Anstieg des rCMRGlc in den Bereichen des visuellen Cortex im Vergleich zu den Probanden signifikant ab. Patienten mit schwerer Demenz zeigten nur noch ein minimales, bzw. überhaupt kein Ansprechen mehr auf die audiovisuelle Aktivierung (Grady et al., 1993, Duara et al., 1992, Pietrini et al., 2000).

Diese Ergebnisse bestätigen die Hypothese, dass in den Anfangsstadien der Alzheimer-Demenz spezifische kortikale Netzwerke unter Stimulation aktiviert werden können, möglicherweise um den Verlust und den Zusammenbruch kortikaler Regionen zu kompensieren (Duara et al., 1992).

Mit Fortschreiten der Erkrankung und dem Verlust bzw. schweren Dysfunktion der Synapsen und der Neurotransmitterfunktion scheint jedoch auch dieser

Kompensationsmechanismus nicht mehr ausreichend zu sein (Terry et al., 1991, Hatanpää et al., 1996 und 1999).

Bei den gesunden Probanden hat sich unter Aktivierung neben dem Anstieg des Glukosemetabolismus in den visuellen und auditiven Cortices zusätzlich eine signifikante Minderbelegung in den frontalen und limbischen Regionen gezeigt. In mehreren anderen Aktivierungsstudien wurde bereits eine Minderbelegung solcher Hirnareale beschrieben, die nicht direkt zur Bewältigung der kognitiven Aufgaben benötigt werden (Seitz et al., 1992, Haxby et al., 1994, Kawashima et al., 1995). Diese Deaktivierung erfolgt durch eine regionale Unterdrückung der synaptischen Aktivität dieser Areale während einer selektiven Beanspruchung entsprechender Hirnregionen durch gezielte Stimulation. Bei den AD-Patienten fehlt diese metabolische Deaktivierung unter Stimulation, was die Zerstörung von kortikokortikalen Verbindungen erklären könnte (Morrison et al., 1990, Azari et al., 1992).

Die zusätzliche Aktivierung des inferioren und medialen parietalen Cortex bei AD-Patienten unter Stimulation, die bei den gesunden Probanden nicht zu verzeichnen war, kann durch eine Aktivierung alternativer kortikaler Netzwerke erklärt werden, um den Verlust anderer bereits zerstörter Areale zu kompensieren (Grady et al., 1993). Die Hypothese der noch vorhandene Kompensationsmechanismen unter Aktivierung im erkrankten Hirn wird dadurch unterstützt, dass der Parietalcortex gewöhnlich das erste Hirnareal ist, das Veränderungen im Ruhemetabolismus zeigt.

Zusammenfassend konnte in vielen Aktivierungsstudien bisher gezeigt werden, dass mit der Positronen Emissions Tomographie ein Instrument zur Verfügung steht, um die synaptische Aktivität und die Neurotransmission in Abhängigkeit zum Schweregrad der Alzheimer Erkrankung darzustellen und im Verlauf zu beobachten. Die Aktivierungsstudien mit der FDG-PET erlauben daher, mit höherer diagnostischer Sensitivität als die reinen Ruheuntersuchungen, den Zusammenhang zwischen der neuropsychologischen Leistungsfähigkeit von Alzheimer-Patienten und dem individuellen Aktivierungs- bzw. Metabolismuster bei passiver Stimulation herzustellen, um Kompensationsmechanismen als Anpassung an die progrediente kortikale Schädigung zu identifizieren und reversible neuronale Dysfunktionen zu objektivieren.

4.2.2 Aktivierungsstudien bei Major Depression

In Anlehnung an diverse Aktivierungsstudien mit der FDG-PET bei Alzheimer-Patienten, mit denen durch Stimulationsparadigmen Aussagen über den funktionellen Status bzw. noch wirksame Anpassungsvorgänge des erkrankten Gehirns mit einer höheren Sensitivität möglich sind, wurden auch bei Patienten mit Major Depression Aktivierungsstudien durchgeführt. Hierbei erhoffte man sich, kognitive und affektive Abnormalitäten bei Depressionspatienten mittels gezielter Stimulation aufdecken zu können.

So konnten z.B. George et al., 1995, Lane et al., 1997, Pardo et al., 1993 und Teasdale et al., 1999 mit der PET bei gesunden Probanden durch die Präsentation einer emotionalen, traurigen Filmsequenz einen signifikanten Anstieg des rCBF bilateral im medialen präfrontalen Cortex, bilateral im inferioren präfrontalen Cortex, im mittleren Temporalcortex, im Cerebellum, sowie im Caudatus nachweisen. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass diese Hirnareale ein Teil des neuronalen Netzwerkes für die Verarbeitung von transienter Traurigkeit sind.

In einer fMRI-Aktivierungsstudie bei gesunden Probanden und depressiven Patienten (Beauregard et al., 1998) zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Anstieg entsprechender Areale bei den gesunden Probanden während der Vorführung einer traurig-emotionalen Filmsequenz. Bei den depressiven Patienten fand sich eine signifikante Aktivierung im medialen und inferioren präfrontalen Cortex, dem mittleren temporalen Cortex, dem fusiformen Gyrus, dem mittleren occipitalen Cortex, dem Cerebellum und dem Nucleus caudatus. Im direkten Vergleich zwischen depressiven Patienten und den gesunden Probanden rief die Demonstration der traurigen Filmsequenz bei den depressiven Patienten eine signifikant größere Aktivierung im linken präfrontalen Cortex und im rechten Cingulum als bei den Probanden hervor (Beauregard et al., 1998). Diese Areale könnten somit Teile des neuronalen Netzwerkes darstellen, das für die Pathophysiologie der Major Depression verantwortlich ist.

Mit den Aktivierungsstudien scheint auch bei dem Krankheitsbild der Depression genau wie bei der Alzheimer Demenz ein sehr sensitives Verfahren gefunden worden zu sein, die cerebrale Anatomie und die pathophysiologischen Mechanismen darstellen und verstehen zu können.

4.3 Passive audiovisuelle Stimulation bei AD-Patienten mit und ohne depressive Symptome

In der hier vorliegenden Arbeit wurden nun erstmals AD-Patienten mit und ohne depressive Symptome in einer PET-Studie unter passiver audiovisueller Stimulation miteinander verglichen.

Hierbei wurden zunächst die Gebiete mit einer Aktivierung des Glukosemetabolismus unter passiver audiovisueller Stimulation mittels einer Filmsequenz jeweils für die Gruppe von Alzheimerpatienten ohne depressive Symptome als auch für die Alzheimerpatienten mit depressiven Symptomen errechnet.

4.3.1 Gebiete mit vermehrter Aktivierung unter AV-Stimulation

In der vorliegenden Studie fand sich unter passiver audiovisueller Stimulation in der Gruppe der AD-Patienten ohne depressive Symptome sowie in der Gruppe der AD-Patienten mit depressiven Symptomen der signifikanteste Anstieg des regionalen Glukosemetabolismus jeweils im Occipitallappen (BA 18 und BA 19). Diese Areale entsprechen dem sekundären visuellen Cortex und sind unter anderem für die vertikalen und schrägen Augenbewegungen verantwortlich. Die BA 18 und 19 sind über lange Assoziationsfaserbündel mit dem frontalen Oculomotorius Zentrum, mit dem sensomotorischen Cortex sowie dem auditiven Cortex verbunden.

Diese aktivierten Areale stimmen überein mit den Ergebnissen einer Vergleichsstudie des Glukosemetabolismus unter passiver audiovisueller Stimulation von AD-Patienten mit leicht- und mittelgradiger Demenz und gesunden Probanden, in der Pietrini et al. 2000 bei den AD-Patienten genauso wie bei den gesunden Probanden einen signifikanten Anstieg des rCMRGlc im visuellen Cortex (occipitaler Assoziationscortex, occipitoparietal, occipitotemporal) gegenüber dem Ruhemetabolismus nachweisen konnte.

In der vorliegenden Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Aktivierung im visuellen Cortex zwischen beiden Patientengruppen, so dass das Vorhandensein depressiver Symptome bei leicht- bis mittelgradiger Alzheimer-Demenz noch keinen Einfluss auf die Aktivierbarkeit in den Bereichen des visuellen Cortex zu haben scheint. Diese Ergebnisse sind gut vereinbar mit dem klinischen Bild der Alzheimer-Demenz,

bei der die visuellen Funktionen meist noch bis im fortgeschrittenen Stadium erhalten bleiben und der visuelle Cortex eine späte bis fehlende Beteiligung am neurodegenerativen Prozess aufzeigt.

Zusätzlich zur Aktivierung des visuellen Cortex konnte bei den AD-Patienten mit Ausprägung depressiver Symptome eine signifikante Aktivierung im inferioren parietalen Cortex links nachgewiesen werden. Grady et al. beschrieben 1993 ebenfalls eine zusätzliche Aktivierung des inferioren und medialen parietalen Cortex bei AD-Patienten unter Stimulation, die bei den gesunden Probanden nicht zu verzeichnen war. Dieses zusätzliche Aktivierungsmuster legt die Vermutung nahe, dass unter Stimulation alternative kortikale Netzwerke aktiviert werden können, um den Verlust anderer bereits zerstörter Areale zu kompensieren.

4.3.2 Difference of differences

In diesem Teil der Studie wurden die Aktivierungen der beiden Patientengruppen unter AV-Stimulation miteinander verglichen, um dadurch eine Mehraktivierung bzw. verminderte Aktivierung auf einen entsprechenden Stimulus darstellen zu können.

Während der passiven audiovisuellen Stimulation zeigten die AD-Patienten ohne depressive Symptome eine signifikant stärkere Aktivierung bilateral im frontalen Cortex (Gyrus frontalis superior und inferior, Gyrus frontalis medius links) als die AD-Patienten mit depressiven Symptomen. Im Umkehrschluss sprechen diese Ergebnisse für eine verminderte Antwort der Patienten mit depressiver Symptomatik in eben diesen genannten Hirnarealen auf die passive audiovisuelle Stimulation, bzw. auf eine Deaktivierung der entsprechenden Areale im Vergleich zu der Patientengruppe ohne depressive Symptome.

Somit konnte gezeigt werden, dass die Patientengruppe mit Alzheimerdemenz und zusätzlicher depressiver Komponente mit einer signifikant verminderten Aktivierung des Glukosemetabolismus auf die passive audiovisuelle Stimulation in den Hirnarealen des Frontalcortex beidseits reagiert.

In mehreren Vergleichstudien von depressiven Patienten mit gesunden Probanden konnte bereits, wie oben erläutert, eine Abnahme des Glukosemetabolismus bei

depressiven Patienten im linken dorsolateralen präfrontalen Cortex (Baxter et al., 1989, Bench et al., 1993) schon unter Ruhebedingungen aufgezeigt werden.

Post mortem Studien zeigten in eben diesen Bereichen des Frontallappens bei an Depression erkrankten Patienten einen Cortexvolumenrückgang und/oder histopathologische Veränderungen im Gehirn (Drevets, 2000).

Übereinstimmend mit den Studienergebnissen von Hirono et al., 1998, der erstmals zeigen konnte, dass das Vorliegen depressiver Symptome bei AD-Patienten signifikant mit einem Rückgang des Glukosemetabolismus vor allem bilateral in den Arealen des Frontallappens einhergeht, konnte in der vorliegenden Studie die Hypothese bestätigt werden, dass die Entstehung depressiver Symptome bei Alzheimer Demenz auf einer funktionellen Beeinträchtigung umschriebener kortikaler Netzwerke basieren könnte.

Zusätzlich zeigte sich in der Difference of differences-Untersuchung der beiden Patientengruppen eine größere Aktivierung im Bereich des parietalen Cortex links in der Gruppe der Patienten mit depressiver Symptomatik als in der Gruppe ohne depressive Symptomatik. Dem entsprechenden BA 40 werden überwiegend assoziative Funktionen vor allem Verbindungen mit den BA 18, 19, 22, zum Temporal- sowie zum Frontallappen zugeordnet, wie z.B. assoziativ visuell /räumliches Denken.

Diese Aktivierung kann ebenfalls im Hinblick auf die oben bereits schon angeführten Studienergebnisse von Grady et al., 1993 als kompensatorische Mehraktivierung der depressiven AD-Patienten zum Ausgleich beeinträchtigter bzw. schon zerstörter Hirnareale, v.a. im Bereich der Assoziationscortices, interpretiert werden.

4.3.3 Gebiete mit Deaktivierung unter AV-Stimulation

Im letzten Teil der vorliegenden Studie wurde jeweils für die Gruppe der AD-Patienten ohne und mit depressiven Symptomen die Gebiete errechnet, in denen die Patienten mit einer signifikanten Deaktivierung von Hirnarealen auf die passive audiovisuelle Stimulation reagierten. Hierbei wurden die relativen Gebiete der Deaktivierung im intrapersonellen Vergleich ermittelt.

Hierbei zeigte sich bei den Patienten mit depressiver Symptomatik eine deutliche, großflächige bilaterale Deaktivierung im Bereich des Frontallappens (Gyrus frontalis

inferior links, BA 47, Commissura anterior rechts, BA 34, sowie im Fasciculus occipitofrontalis rechts, BA 23).

In der Gruppe der AD-Patienten ohne depressive Symptomatik hingegen kam es nur zu einer Deaktivierung in kleinen Arealen des vor allem linksseitigen Frontalcortex sowie im Gyrus temporalis superior und im linken Cingulum.

Diese Ergebnisse machen deutlich, dass bei depressiven AD-Patienten im Vergleich zu den nicht depressiven AD-Patienten unter passiver audiovisueller Stimulation nicht nur eine verminderte Aktivierbarkeit im Bereich des Frontallappens vorliegt, sondern auch eine deutliche Deaktivierung, vor allem im Bereich des Gyrus frontalis inferior links, erfolgt.

Emotional induzierte Deaktivierungen in verschiedenen Hirnarealen sind bisher in anderen PET- Aktivierungsstudien beschrieben worden. So beschrieben z.B. Gemar et al., 1997 und Liotti et al., 2000 durch Traurigkeit und Angst (Kimbrell et al., 1999) hervorgerufene Deaktivierungen im Bereich des rechten praefrontalen Cortex bei gesunden Probanden.

Liotti et al. stellten 2000 als Erklärungsversuch für die cerebrale Deaktivierung die Hypothese auf, dass corticale Deaktivierungen, die durch einen emotionalen Stimulus erzeugt wurden, eine wichtige Rolle spielen in der Regulation der Stimmungslage, die die Entstehung, das Aufrechterhalten und die Unterdrückung von Emotionen mit einschließt. Entsprechende Hirnareale also, die für die Empfindung, Aufrechterhaltung und Bewertung entsprechender emotionaler Stimuli verantwortlich sind, könnten somit aktiv über eine Unterdrückung entsprechender Efferenzen zu einer cerebralen Deaktivierung führen.

Die in der vorliegenden Studie gesehene deutliche Minderaktivierbarkeit und zusätzliche Deaktivierung des Frontalcortex bei AD-Patienten mit depressiver Symptomatik könnte somit die neuropsychologische Interaktion zwischen kognitiven und emotionalen Vorgängen im Gehirn widerspiegeln. In Anlehnung an die Studie von Beaugard et al., 1998, in der besonders eine Beeinträchtigung von praefrontalen und paralimbischen Arealen bei dem Krankheitsbild der Depression beschrieben werden, können die gewonnenen Ergebnisse die Hypothese unterstützen, dass frontalthalamisch- limbische Verbindungen in der Regulation von Emotionen und der

Pathogenese der Depression im Rahmen einer Alzheimer Demenz eine entscheidende Rolle spielen.

5 Zusammenfassung

Ziel der Studie war, Unterschiede zwischen den Veränderungen des cerebralen Metabolismus bei Alzheimer Demenz-Patienten mit und ohne depressive Symptome unter passiver audiovisueller Stimulation darzustellen. In Anlehnung an die Arbeit einer amerikanischen Arbeitsgruppe um Pietrini (Pietrini et al., 2000) wurde dazu ein compliance- unabhängiges Aktivierungsparadigma in einer Doppel-FDG-PET-Studie gewählt.

Damit sollte eine Methode entwickelt werden, um die Verteilung kortikaler Netzwerke bei AD-Patienten besonders im Hinblick auf depressive Symptome, ein typisches psychiatrisches Begleitsymptom, darstellen zu können.

Eine Analyse der unter passiver audiovisueller Stimulation aktivierten Hirnareale zeigte in beiden Gruppen einen signifikanten Anstieg des Glukosemetabolismus vor allem im visuellen Cortex, unabhängig von der Ausprägung depressiver Symptome, so dass das Vorhandensein depressiver Symptome bei leicht- bis mittelgradiger Alzheimer-Demenz noch keinen Einfluss auf die cerebrale Aktivierbarkeit in den Bereichen des occipitalen Cortex zu haben scheint.

Eine zusätzliche Aktivierung im parietalen Cortex bei AD-Patienten mit depressiven Symptomen kann, in Übereinstimmung mit den Studienergebnissen von Grady et al., 1993, jedoch als eine zusätzliche Aktivierung alternativer kortikaler Netzwerke interpretiert werden, um den Verlust bereits zerstörter anderer Hirnareale zu kompensieren.

Im Vergleich der Aktivierungen beider Patientengruppen (Difference of differences) reagierten die AD-Patienten mit depressiven Symptomen auf die passive AV-Stimulation mit einem signifikant verminderten Glukosemetabolismus bilateral im frontalen Cortex. In mehreren Studien (Baxter et al., 1989, Bench et al., 1993) konnte bereits nachgewiesen werden, dass bei primär depressiven Patienten in genau diesen frontalen Arealen eine Abnahme des Metabolismus zu verzeichnen war. Somit konnte in der vorliegenden Studie die Hypothese bestätigt werden, dass die Entstehung depressiver Symptome bei Alzheimer Demenz auf einer funktionellen Beeinträchtigung umschriebener kortikaler Netzwerke basieren könnte. Zusätzlich zeigte sich in der

Gruppe der depressiven AD-Patienten unter AV-Stimulation im Bereich des Frontallappens, vor allem im Gyrus frontalis inferior links, nicht nur eine verminderte Aktivierbarkeit, sondern auch eine deutliche Deaktivierung.

In der Literatur wurden bereits emotional induzierte Deaktivierungen in verschiedenen Hirnarealen berichtet (Liotti et al., 2000, Kimbrell et al., 1999), so dass die zusätzliche Deaktivierung bei depressiven AD-Patienten als eine neuropsychologische Interaktion zwischen kognitiven und emotionalen Vorgängen im Gehirn interpretiert werden könnte.

Zusammenfassend scheint es möglich, dass mittels FDG-PET-Aktivierungsstudien bei dem Krankheitsbild der Alzheimer Demenz Hypothesen zur regionalen Verteilung kortikaler Netzwerke, deren Dysfunktion zur Ausprägung psychiatrischer Symptome führen, dargestellt werden können.

Die dadurch gewonnenen detaillierten Erkenntnisse der neuronalen Verbindungen im Gehirn, die bei der Alzheimer Demenz und der Depression beeinträchtigt sind, ermöglichen die Entwicklung spezifischer Behandlungsstrategien, wie z.B. die transkranielle Magnetstimulation entsprechender Hirnareale.

Weiterhin bleibt allerdings zu diskutieren, ob sich der frontale Metabolismus bei depressiven Alzheimer-Patienten auf die neurodegenerative Beteiligung des Frontalcortex im Rahmen der Alzheimer-Demenz oder auf die reaktive, nicht organisch bedingte, Depression mit konsekutiver frontaler Minderbelegung zurückführen lässt.

Diesbezüglich sollten in Zukunft, auf den Ergebnissen unserer Studie basierend, weitere Studien mit großen Patientenkollektiven über einen langen Zeitraum durchgeführt werden, um z.B. Effekte von Therapieansätzen in Korrelation zur Veränderung der neuropsychologischen Leistungsfähigkeit erfassen zu können, und somit auf lange Sicht einen individuell geeigneten Therapieansatz sowie eine suffiziente Therapiekontrolle zu ermöglichen.

6 Literaturverzeichnis

- Alexander, GE, Chen, K, Pietrini, P, Rapaport, SI, Reiman, EM. Longitudinal PET Evaluation of Cerebral Metabolic Decline in Dementia: A Potential Outcome Measure in Alzheimer's Disease Treatment Studies
Am J Psychiatry 2002 May; 159(5):738-45

- Auer, SR, Monteiro, IM, Reisberg, B. The Empirical Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease (E-BEHAVE-AD) Rating Scale.
Int Psychogeriatr. (1996) Summer;8(2):247-66

- Azari, NP, Rapaport, SI, Grady, CL, DeCarli, CS, Haxby, JV. Patterns of interregional correlations of cerebral glucose metabolic rates in patients with dementia of the Alzheimer type.
Neurodegeneration. (1992);1:101-111.

- Bachman, DL, Wolf, PA, Linn, R, Knoefel, JE, Cobb, J, Belanger, A, D'Agostino, RB. Prevalence of dementia and probable senile dementia of the Alzheimer type in the Framingham Study.
Neurology 42 (1992), 115-119

- Bartenstein, P, Minoshima, S, Hirsch, C, Buch, K, Willoch, F, Mosch, D, Schad, D, Schwaiger, M, Kurz, A. Quantitative assessment of cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease by SPECT.
J Nucl Med. 1997 Jul;38(7):1095-101.

- Baxter LR, Phelps, ME, Mazziotta, JC, Schwartz, JM, Gerner, RH, Selin, CE, Sumida, RM. Cerebral metabolic rates for glucose in mood disorders. Studies with positron emission tomography and fluorodeoxyglucose F18.
Arch Gen Psychiatry (1985) May;42(5):441-7.

- Baxter, LR, Schwartz, JM, Phelps, ME, Mazziotta, JC, Guze, BH, Selin, CE, Gerner, RH, Sumida, RM. Reduction of Prefrontal Cortex Glucose Metabolism Common to Three Types of Depression.
Arch Gen Psychiatry (1989) March;46:243-250.

- Beauregard, M, Leroux, JM, Bergmann, S, Arzoumanian, Y, Beaudoin, G, Bourgouin, P, Stip, E. The functional neuroanatomy of major depression: an fMRI study using an emotional activation paradigm.
Neuroreport. 1998 Oct 5;9(14):3253-8.

- Bench, CJ, Friston, KJ, Brown, RG, Frackowiak, RS, Dolan, RJ. Regional cerebral blood flow in depression measured by positron emission tomography: the relationship with clinical dimensions.
Psychol Med. (1993); 23:579-590.

- Chang, JY, Duara, R, Barker, W, Apicella, A, Finn, R. Two Behavioral States Studied in a Single PET/FDG Procedure: Theory, Method, and Preliminary Results.
J Nucl Med (1987), 28:852-860

- Chui, HC, 1989. Dementia: a review emphasizing clinicopathologic correlation and brain-behavior relationships.
Arch. Neurol. 46, 806-814

- Conrad, B, Klingelhöfer, J. Dynamics of regional cerebral blood flow for various visual stimuli.
Exp brain Res 77 (1989): 437-441

- Craig, AH, Cummings, JL, Fairbanks, L, Itti, L, Miller, BL, Li, J, Mena, I. Cerebral blood flow correlates of apathy in Alzheimer disease
Arch Neurol 1996;53:1116-1120.

- Cummings, JL. The neuroanatomy of depression.
J Clin Psychiatry 1993;54(suppl 11):14-20.

- Cummings, JL, Mega, M, Gray, K, Rosenberg-Thompson, S, Carusi, DA, Gornbem, J.: The Neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. Neurology 1994 Dec;44(12):2308-14.

- Cummings, JL, Ross, W, Absher, J, Gornbein, J, Hadjiaghai, L. Depressive symptoms in Alzheimer disease: assessment and determinants.
Alzheimer Dis Assoc Disord 1995;9:87-93.

- DeCarli, CS, Atack, JR, Ball, MJ, et al. Post-mortem regional neurofibrillary tangle densities but not senile plaque densities are related to regional cerebral metabolic rates for glucose during life Alzheimer's disease patients.
Neurodegeneration. 1992;1:113-121

- DeKosky, ST, Scheff, SW: Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity.
Ann Neurol 1990; 27: 457-464

- DeLeon, MJ, Ferris, SH, George, AE, Reisberg, B, Christman, DR, Kricheff, II, Wolf, AP: Computed tomography and positron emission transaxial evaluations of normal aging and Alzheimer's disease.
J Cereb Blood Flow Metab 1983;3:391-394

- Drevets, WC: Functional anatomic abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression,.
Prog Brain Res. 2000; 126: 413-31.

- Drzezga, A, Arnold, S, Minoshima, S, Noachtar, S, Szecsi, J, Winkler, P, Romer, W, Tatsch, K, Weber, W, Bartenstein, P. 18F-FDG PET studies in patients with extratemporal and temporal epilepsy: evaluation of an observer-independent analysis.
J Nucl Med. 1999 May;40(5):737-46.

- Duara, R, Barker, WW, Chang, J, Yoshii, F, Loewenstein, DA, Pascal, S. Viability of neocortical function shown in behavioral activation state PET studies in Alzheimer disease.
J Cereb Blood Flow Metab. 1992; 12:927-934.

- Evans, DA, Funkenstein, HH, Albert, MS, Scherr, PA, Cook, NR, Chown, MJ, Hebert, LE, Hennekens, CH, Taylor, JO. 1989. Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons.
J. Am. Med. Ass. 262, 2551-2556

- Fava, M. The role of the serotonergic and noradrenergic neurotransmitter systems in the treatment of psychological and physical symptoms of depression.
J Clin Psychiatry. 2003;64 Suppl 13:26-9
- Folstein, MF, Folstein, SE and McHugh, PR (1975). Mini-Mental State: A practical method for grading the state of patients for the clinician,
Journal of Psychiatric Research, 12: 189-198.
- Fox, PT, Raichle, ME. Stimulus rate dependence of regional cerebral blood flow in human striate cortex, demonstrated by positron emission tomography.
J Neurophysiol 54 (1984): 1109-20
- Fox, PT, Raichle, ME. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation un human subjects,
Proc Natl Acad Sci USA 83 (1986): 1140-4
- Fox, PT, Raichle, ME, Mintum, MA, Dence, C. Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity.
Science 241 (1988): 462-4
- Frackowiak, RSJ, Pozzilli, C, Legg, NJ, DuBoulay, GH, Marshall, J, Lenzi, GL, Jones, T: Regional cerebral oxygen supply and utilization in dementia: a clinical and physiological study with oxygen-15 and positron emission tomography.
Brain 1981; 104: 753-778
-

- Frahm, J, Bruhn, H, Merboldt, KD, Hanicke, W. Dynamic MR imaging of human brain oxygenation during rest and photic stimulation.
J Magn Reson Imaging 2 (1992): 501-5

- Friston, KJ, Frith, CD, Liddle, PF, Frackowiak, RS. Plastic transformation of PET images.
J Comput Assist Tomogr 15 (1991a): 634-639

- Friston, KJ, Frith, CD, Liddle, PF, Frackowiak, RS. Comparing functional (PET) images: the assessment of significant change.
J Cereb Blood Flow Metab 11 (1991b): 690-9

- Gemar, MC, Kapur, S, Segal, ZV, Brown, GM, Houle, S: Effects of self-generated sad mood on regional cerebral activity: A PET study in normal subjects.
Depression (1997) 4:81-88-

- George, MS, Ketter, TA, Parekh, PI, Horwitz, B, Herscovitch, ST, Post, RM. Brain activity during transient sadness and happiness in healthy women.
Am J Psychiatry. 1995 Mar;152(3):341-51.

- Grady, CL, Haxby, JV, Schapiro, MB, Gonzales-Aviles, A, Kumar, A, Ball, MJ, Heston, L, Rapoport, SI. Subgroups in dementia of the Alzheimer type identified using positron emission tomography.
J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2, 1990, 373-384

- Grady, CL, Haxby, JV, Horwitz, B, Gilette, J, Salerno, JA, Gonzales-Aviles, A, Carson, RE, Herscovitch, P, Schapiro, MB, Rapaport, SI. Activation of cerebral blood flow during a visoperceptual task in patients with Alzheimer-type dementia. *Neurobiol Aging*. 1993; 14:35-44

- Hamacher, K, Coenen, HH, Stöcklin, 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

- Hamilton, M.: Development of a rating scale; for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol*. 1967 Dec; 6(4): 278-96.

- Hatanpää, K, Brady, DR, Stoll, J, Rapaport, SI, Chandrasekaran, K. Neuronal activity and early neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1996; 40:411-420.

- Hatanpää, K, Isaacs, KR, Shirao, T, Brady, DR, Rapaport, SI. Loss of proteins regulating synaptic plasticity in normal aging of the human brain and in Alzheimer's disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1999; 48:637-643.

- Haxby, JV, Duara, R, Grady, CL, Cutler, NR, Rapaport, SI. Relations between neuropsychological and cerebral metabolic asymmetries in early Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1985;5:193-200.

- Haxby, JV, Horwitz, B, Ungerleider, LG, Maisog, JM, Pietrini, P, Grady, CL. The functional organization of human extrastriate cortex: a PET-rCBF study of selective attention to faces and locations.
J Neurosci. 1994; 14:6336-6353.

- Herholz, K. FDG PET and differential diagnosis of dementia.
Alzheimer Dis Assoc Disord 1995 Spring; 9(1):6-16.

- Herscovitch, P, Markham, J, Raichle, ME. Brain blood flow measured with intravenous H₂(15)O. I. Theory and error analysis.
J Nucl Med 24 (1983) 24: 782-789

- Hirono, N, Mori, E, Ishii, K, Ikejiri, Y, Imamura, T, Shimomura, T, Hashimoto, M, Yamashita, H, Sasaki, M: Frontal lobe hypometabolism and depression in Alzheimer's disease. Neurology 1998 Feb; 50(2):380-3

- Hoffman, JM, Welsh-Bohmer, KA, Hanson, M, Craig, B, Hulette, C, Earl, N, Coleman, RE. FDG PET imaging in patients with pathologically verified dementia
J Nucl Med. 2000 Nov; 41(11):1929-32

- Ibanez, V, Pietrini, P, Alexander, GE, Furey, ML, Teichberg, D, Rajapakse, JC, Rapoport, SI, Schapiro, MB, Horwitz, B: Abnormal metabolic patterns in Alzheimer's disease after correction for partial volume effects.
Neurology 1998; 50:1585-1593.

- Ishii, K, Yamaji, S, Kitagaki, H, Imamura, T, Hirono, N, Mori, E. Regional cerebral blood flow difference between dementia with Lewy bodies and AD.
Neurology. 1999 Jul 22;53(2):413-6.

- Jones, T. Positron emission tomography and measurements of regional tissue function in man.
British Medical Bulletin 36 (1980):231-6.

- Kawashima, R , O'Sullivan, BT, Roland, PE. Positron emission tomography studies of cross-modality inhibition in selective attentional tasks: closing the „mind's eye“.
Proc Natl Acad Sci USA. 1995;92:5969-5972.

- Kew, JJ, Goldstein, LH, Leigh, PN, Abrahams, S, Cosgrave, N, Passingham, RE, Frackowiak RS, Brooks, DJ. The relationship between abnormalities of cognitive function and cerebral activation in amyotrophic lateral sclerosis. A neuropsychological and positron emission tomography study.
Brain 116 (1993): 1399-423.

- Kimbrell, TA, George, MS, Parekh, PI, Ketter, TA, Podell, DM, Danielson, AL, Repella, JD, Benson, BE, Willis, MW, Herscovitch, P, Post, RM. Regional brain activity during transient self-induced anxiety and anger in healthy subjects.
Biol Psychiatry (1999). 46:454-465.

- Koeppe, RA, Hutchins, GD, Rothely, JM, Hichwa, RD. Examination of assumptions for local cerebral blood flow studies in PET.
J Nucl Med 28 (1987): 1695-703.

- Kumar, A, Schapiro, MB, Grady, C, Haxby, JV, Wagner, E, Salerno, JA, Friedland, RP, Rapaport, SI. High- resolution PET studies in Alzheimer´s Disease. *Neuropsychopharmacology*. 1991; 4:35-46.

- Kwong, KK, Belliveau, JW, Chesler, DA, Goldberg, IE, Weisskopf, RM, Poncelet, BP, Kennedy, DN, Hoppel, BE, Cohen, MS, Turner, R, Cheng, HM, Brady, TJ, Rosen, BR. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 89 (1992): 5675-9.

- Lane, RD, Reiman EM, Ahern GL, Schwartz GE, Davidson RJ. Neuroanatomical correlates of happiness, sadness and disgust. *Am J Psychiatry*. 1997 Jul;154(7):926-33.

- Laux, G., Möller, H.-J., Deister, A.: *Psychiatrie*, Stuttgart: Hippokrates, 1996.

- Lewis, DA, Campbell, MJ, Terry, RD, Morrison, JH. Laminar and regional distributions of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in Alzheimer´s Disease: a quantitative study of visual and auditory cortices. *J Neurosci*. 1987;7:1799-1808.

- Lindauer, U, Villringer, A, Dirnagl, U. Characterization of CBF response to somatosensory stimulation: model and influence of anesthetics. *Am J Physiol* 264 (1993): H1223-8.

- Liotti, M, Mayberg, HS, Brannan, SK, McGinnis, S, Jerabek, P, Fox, PT. Differential limbic-cortical correlates of sadness and anxiety healthy subjects: implications for affective disorders.
Biol Psychiatry. 2000 Jul 1; 48(1):30-42.

- Lleo, A, Berezovska, O, Growdon, JH, Hyman, BT. Clinical, Pathological, and Biochemical Spectrum of Alzheimer Disease Associated With PS-1 Mutations.
Am J Geriatr Psychiatry. 2004 Mar-Apr;12(2):146-56.

- Locke, PA, Conneally, PM, Tanzi, RE, Gusella, JF, Haines, JL. Apolipoprotein E4 allele and Alzheimer disease: examination of allelic association and effect on age at onset in both early-and late-onset cases.
Genet Epidemiol. 1995;12(1):83-92.

- Masuhr, Karl F. und Neumann, M., :
Neurologie :119 Tabellen, Stuttgart: Hippokrates, 1998

- Mayberg, HS. Clinical correlates of PET- and SPECT- identified defects in dementia.
J Clin Psychiatry 1994;55(suppl 11):12-21.

- Mayberg, HS. Frontal lobe dysfunction in secendory depression.
J neuropsychiatry Clin Neurosci 1994;6:428-442.

- McKhann, G, Drachman, D, Folstein, M, Katzman, R, Price, D, Stadlan, EM. 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):939-944.

- Minoshima, S, Berger, KL, Lee, KS, Mintun, MA. An automated method for rotational correction and centering of three-dimensional functional brain images.
J Nucl Med 33 (1992): 1579-85.

- Minoshima, S, Koeppe, RA, Mintun, MA, Berger, KL, Taylor, SF, Frey, KA, Kuhl, DE. Automated detection of the intercommissural line for stereotactic localization of functional brain images.
J Nucl Med 34 (1993):322-9.

- Minoshima, S, Koeppe, RA, Frey, KA, Kuhl, DE. Anatomic standardization: linear scaling and nonlinear warping of functional brain images.
J Nucl Med 35 (1994): 1528-37.

- Minoshima, S, Frey, KA, Koeppe, RA, Foster, NL, Kuhl, DE. A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of (F-18) FDG PET.
J Nucl Med 36 (1995): 1238-48.

- Mirra, SS., Heyman, A., McKeel, D, Sumi, SM, Crain, BJ, Brownlee, LM, Vogel, FS, Hughes, JP, van Belle, G, Berg, L. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease.
Neurology, 1991, vol. 41, pp. 479—486.

- Morrison, JH, Hof, PR, Campbell, MJ. Cellular pathology in Alzheimer's disease: implications for corticocortical disconnection and differential vulnerability. In: Petit, H, Leys, D, Christen, Y, eds.
Imaging, Cerebral Topography and Alzheimer's Disease: Research and Perspectives in Alzheimer's Disease. Berlin, Germany: Fondation Ipsen, Springer-Verlag; 1990:19-40.

- Nobler, MS, Pelton, GH, Sackheim, HA.: Cerebral blood flow and metabolism in late-life depression and dementia.
J Geriatr Psychiatry Neurol. 1999 Fall; 12 (3): 118-27.

- Ostertag, HJ. Positronen-Emissions-Tomographie. Ein diagnostisches Verfahren zur in vivo Stoffwechseluntersuchung mit Positronenstrahlern.
Phys B 1 48 (1992): 77-83.

- Pardo, JV, Pardo, PJ, Raichle, ME: Neural correlates of self-induced dysphoria.
Am J Psychiatry (1993) 150:713-719.

- Phelps, ME, Huang, SC, Hoffman, EJ, Selin, C, Sokoloff, L, Kuhl, DE. Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose: Validation of Method.
Ann Neurol 6 (1979): 371-88.

- Phelps, ME, Mazziotta, JC, Kuhl, DE, Nuwer, M, Packwood, J, Metter, J, Engel, JJ. Tomographic mapping of human cerebral metabolism visual stimulation and deprivation. Neurology 31 (1981).

- Pietrini, P, Dani, A, Furey, ML, Alexander, GE, Freo, U, Grady, CL, Mentis, MJ, Mangot, D, Simon, EW, Horwitz, B, Haxby, JV, Schapiro, MB: Low glucose metabolism during brain stimulation in older Down's syndrome subjects at risk for Alzheimer's disease prior to dementia.
Am J Psychiatry 1997; 154:1063-1069.

- Pietrini, P, Furey, ML, Alexander, GE, Mentis, MJ, Dani, A, Guazzelli, M, Rapaport, SI, Schapiro, MB. Association Between Brain Functional Failure and Dementia Severity in Alzheimer's Disease: Resting Versus Stimulation PET Study
Am J Psychiatry March 1999, 156:470-473.

- Pietrini, P, Alexander, G.E, Furey, M.L, Dani, A, Mentis, M.J, Horwitz, B, Guazzelli, M, Schapiro, MB, Rapaport, St I.: Cerebral metabolic response to passive audiovisual stimulation in patients with Alzheimer's disease and healthy volunteers assessed by PET.
J Nucl Med 2000; 41:575-583.

- Pietrini, P, Alexander, GE, Furey, ML, Hampel, H, Guazzelli, M. The neurometabolic landscape of cognitive decline: in vivo studies with positron emission tomography in Alzheimer's disease
International Journal of Psychophysiology 37 (2000) 87-98.

- Raichle, ME, Martin, WR, Herscovitch, P, Mintun, MA, Markham, J. Brain blood flow measured with intravenous H₂(¹⁵O). II. Implementation and validation.
J Nucl Med 24 (1983): 790-8.

- Raichle, ME. Circulatory and metabolic correlates of brain function in normal humans. In: Handbook of Physiology, The nervous system V. Mountcastle VB, Plum F, Geiger SR, Bethesda MD, American Physiological Society: (1987): 643-74.

- Rapoport, SI, Grady, CL. Parametric in vivo brain imaging during activation to examine pathological mechanisms of functional failure in Alzheimer disease. Int J Neurosci. 1993; 70: 39-56.

- Rapoport, SI. In vivo PET imaging and postmortem studies suggest potentially reversible and irreversible stages of brain metabolic failure in Alzheimer's disease. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1999.

- Rees, M, Norton, N, Jones I, McCandless, F, Scourfield, J, Holmans, P, Moorhead, S, Feldman, E, Sadler, S, Cole, T, Redman, K, Farmer, A, McGuffin, P, Owen, MJ, Craddock, N: Association studies of bipolar disorder at the human serotonin transporter gene (hSERT; 5HTT). Mol Psychiatry 1997 Sep;2(5):398-402

- Reisberg, B, Auer, SR, Monteiro, IM. Behavioral pathology in Alzheimer's disease (BEHAVE-AD) rating scale. Int Psychogeriatr. 1996;8 Suppl 3:301-8

- Roy, C, Sherrington, C. On the regulation of the blood supply of the brain. J Physiol 11 (1890): 85-108.

- Saunders, AM, Schmader, K, Breitner, JC, Benson, MD, Brown, WT, Goldfarb, L, Goldgaber, D, Manwaring, MG, Szymanski, MH, McCown, N, Man-Waring, MG, Schmader, K, Breitner, JCS, Goldgaber, D, Benson, MD, Goldfarb, L, Brown, WT. Apolipoprotein E epsilon 4 allele distributions in late-onset Alzheimer's disease and in other amyloid-forming diseases.
Lancet. 1993 Sep 18;342(8873):710-1.

- Seitz, RJ, Roland , PE. Vibratory stimulation increases and decreases the regional cerebral blood flow and oxidative metabolism: a positron emission tomography (PET) study.
Acta Neurol. Scand. 1992; 86:60-67.

- Sokoloff, L, Reivich, M, Kennedy, C, Des Rosiers, MH, Patlak, CS, Pettigrew, KD, Sakurada, O, Shinohara, M. The (C-14)deoxyglucose method for measurements of the local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat.
J Neurochem 28 (1977): 897-916.

- Sokoloff, L. The relationship between function and energy metabolism: ist use in the localization of functional activity in the nervous system.
Neurosci Res Program Bull 19 (1981): 159-210.

- Sokoloff, L. Relationship between functional activity and energy metabolism in the nervous system: wether, where and why. In: Lassen NA, Ingvar DH, Raichle ME, Friberg I, eds. Brain work and Mental Activity: Quantitativ Studies withe Radioactive Tracers, Copenhagen, Denmark, Munksgaard; 1991: 52-67.

- Sullivan, PF, Neale, MC, Kendler, KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis.
Am J Psychiatry. 2000 Oct;157(10):1552-62.

- Sultzer, DL, Mahler, ME, Mandelkern, MA, Cummings, JL, van Gorp, WG, Hinkin, CH, Berisford, MA. The relationship between psychiatric symptoms and regional cortical metabolism in Alzheimer's disease.
J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1995;7:476-484.

- Talairach, J, Tournoux, P, Co-planar stereotaxic atlas of the human brain.
Georg Thieme-Verlag: Stuttgart (1988)

- Teasdale, JD, Howard, RJ, Cox, SG, Ha, Y, Brammer, MJ, Williams, SC, Checkley, SA. Functional MRI study of the cognitive generation of affect.
Am J Psychiatry (1999):156:209-215.

- Terry, RD, Masliah, E, Salmon, DP, Butters, N, DeFeresa, R, Hill, R, Hansen, LA, Katzmann, R. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment.
Ann Neurol. 1991;30:572-580.

- Troisi, A, Pasini, A, Gori, G, Sorbi, T, Biagini, C, Aulisi, A, Baroni, A, Ciani, N. Assessment of depression in Alzheimer's disease: symptoms, syndrom and computer tomography findings.
Dementia. 1993 Mar-Apr;4(2):87-93.

- Urani, A, Gass, P. Corticosteroid receptor transgenic mice: models for depression?
Amn N Y Acad Sci. 2003 Dec; 1007:379-93.

- Villringer, A, Planck, J, Hock, C, Schleinkofer, L, Dirnagl, U. Near infrared spectroscopy (NIRS): a new tool study hemodynamic changes during activation of brain function in human adults.
Neurosci Lett 154 (1993): 101-4.

- Villringer, A, Dirnagl, U. Coupling of brain activity and cerebral blood flow: basis of functional neuroimaging
Cerebrovasc Brain Metab Rev 7 (1995): 240-76.

- Welsh, KA, Butters, N, Mohs, RC, Beekly, D, Edland, S, Fillenbaum, G, Heyman, A. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part V. A normative study of the neuropsychological battery.
Neurology. 1994 Apr;44(4):609-14.

- Wenzel, R, Bartenstein, P, Dietrich, M, Danek, A, Weindl, A, Minoshima, S, Ziegler, S, Schwaiger M, Brandt, T. Deactivation of human visual cortex during involuntary ocular oscillations: a PET activation study.
Brain 119 (1996): 101-10.

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

- Worsely, KJ, Evans, AC, Marrett, S, Neelin, P. A three-dimensional statistical analysis for CBF activation studies in human brain.
J Cereb Blood Flow Metab 12 (1992): 900-18.

- Wragg, RE, Jeste, DV. Overview of depression and psychosis in Alzheimer's disease.
Am J Psychiatry. 1989 May; 146(5):577-87.

- Yarowsky, PJ, Ingvar, DH. Neuronal activity and energy metabolism.
Fred Proc. 1981; 40: 2353-2362.

7 Abkürzungen, Abbildungen und Tabellen

7.1 Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

AD	Alzheimer Demenz
AV	Audiovisuell
BA	Brodman Area
BOLD	Blood-Oxygenation Level Dependent
CERAD	The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CBF	zerebraler Blutfluß
E-BEHAVE-AD	Empirical Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease
EMG	Elektromyographie
FDG	(18F)-2-Fluor-Deoxy-D-Glukose
fMRT	funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie
G-6-P	Glukose-6-Phosphat
GABA	gamma-Amino-Buttersäure
HAM-D	Hamilton Rating Scale for Depression
LC	lumped constant
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
MMSE	Minnesota Minimental State Examination
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
MVGT	Münchner Verbaler Gedächtnistest
NPI	Neuropsychiatric Inventory
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
rCBF	regionaler zerebraler Blutfluss

rCMRGlc

regionale zerebrale Glukosestoffwechselrate

SPECT

Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie

7.2 Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1:	Schema der Positronenvernichtung
Abbildung 2:	Schema des Koinzidenzdetektors
Abbildung 3:	Drei-Kompartimentmodell nach Sokoloff et al. (1977) zur Berechnung des regionalen Glukosestoffwechsels
Abbildung 4:	Versuchsaufbau
Abbildung 5:	Schematischer Ablauf der Untersuchung
Abbildung 6a:	Statistische Bildanalyse: Glukosestoffwechselaktivierung unter AV-Stimulation in der Patientengruppe 1 (n=11)
Abbildung 6b:	Statistische Bildanalyse: Glukosestoffwechselaktivierung unter AV-Stimulation in der Patientengruppe 2 (n=6).
Abbildung 7a:	Difference of differences der Aktivierungsmuster der Patientengruppe 1 und der Patientengruppe 2.
Abbildung 7b:	Difference of differences der Aktivierungsmuster der Patientengruppe 1 und der Patientengruppe 2.
Abbildung 8a:	Statistische Bildanalyse: Glukosestoffwechseldeaktivierung unter AV-Stimulation in der Patientengruppe 1 (n=11, nicht depressiv).
Abbildung 8b:	Statistische Bildanalyse: Glukosestoffwechseldeaktivierung unter AV-Stimulation in der Patientengruppe 2 (n=6, depressiv).

7.3 Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1:	Klinische Angaben der in die Studie eingeschlossenen Patienten
Tabelle 2a:	Gebiete mit signifikanter Aktivierung unter AV-Stimulation innerhalb der Patientengruppe 1 (n=11, nicht depressiv).
Tabelle 2b:	Gebiete mit signifikanter Aktivierung unter AV-Stimulation innerhalb der Patientengruppe 2 (n=6, depressiv).
Tabelle 3a:	Gebiete mit signifikant vermehrtem Glukosestoffwechsel unter AV-Stimulation in der Patientengruppe 1 (n=11, nicht depressiv) im direkten Vergleich mit der Patientengruppe 2 (n=6, depressiv).
Tabelle 3b:	Gebiete mit signifikant vermehrtem Glukosestoffwechsel unter AV-Stimulation in der Patientengruppe 2 (n=6, depressiv) im direkten Vergleich mit der Patientengruppe 1 (n=11, nicht depressiv).
Tabelle 4a:	Gebiete mit signifikanter Deaktivierung unter AV-Stimulation innerhalb der Patientengruppe 1 (n=11, nicht depressiv).
Tabelle 4b:	Gebiete mit signifikanter Deaktivierung unter AV-Stimulation innerhalb der Patientengruppe 2 (n=6, depressiv)

8 Danksagung

Danken möchte ich dem Direktor der Nuklearmedizinischen Klinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München,

Herrn Univ. Prof. Dr. med. Markus Schwaiger,

unter dessen Leitung ich meine wissenschaftliche Arbeit durchführen durfte.

Mein ganz besonderer Dank gilt

Herrn Dr. med. Alexander Drzezga,

der mich bei Planung, Durchführung und Auswertung meiner Arbeit hervorragend betreute.

Des weiteren gilt mein grosser Dank dem gesamten „PET-Team“, das durch tatkräftige Unterstützung den reibungslosen Ablauf der PET-Untersuchungen ermöglichte.

Besonders danke ich meinem Mitdoktoranden und guten Freund Marc Wermke, der mir in der Zeit in der Nuklearmedizin moralisch zur Seite stand.

Für die Unterstützung und ausnahmslose Geduld seitens meiner Familie und meiner Freunde während der letzten Jahre möchte ich mich auf diesem Wege herzlichst bedanken.

Mareike Strätz