

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Technischen Universität München  
Klinikum rechts der Isar (Univ.-Prof. Dr. J. Förstl)

Zusammenhänge zwischen dem zerebralen  
Glukosemetabolismus (F-18-FDG-PET),  
genetischer Marker (APOE) und den Biomarkern  
(TAU und  $\beta$ -Amyloid im Liquor cerebrospinalis) bei  
Patienten mit einer Alzheimer Krankheit (AD) und  
Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung  
(mild cognitive impairment, MCI)

Bernd Straßner

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

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

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. M. L. Riemenschneider

2. Univ.-Prof. Dr. Dr. R. Senekowitsch - Schmidtke

Die Dissertation wurde am 15.02.2007 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 26.09.2007 angenommen.

Meinen Eltern

## Inhaltsverzeichnis:

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>8</b>
1.1	Einleitende Worte	8
1.2	Alzheimer – Demenz (AD)	9
1.3	Pathologie der Alzheimer Krankheit	12
1.3.1	TAU – Protein	13
1.3.2	$\beta$ - Amyloid Protein	15
1.4	Mild cognitive impairment (MCI)	16
1.5	Apolipoprotein E (APOE) Genotyp	17
1.6	Zerebraler Glukosestoffwechsel	19
1.7	F-18-FDG-PET	20
1.7.1	Grundlagen	20
1.7.2	Produktion von 18F-FDG	21
1.7.3	Physikalische Grundlagen	22
1.7.4	Messung	23
1.8	Zielsetzung	25
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>26</b>
2.1	Patientengruppen	26
2.2	Diagnostik	26
2.2.1	Neuropsychologische Untersuchung	27
2.2.2	Routineblutuntersuchung	27
2.2.3	Magnet Resonanz Tomographie (MRT)	27
2.2.4	TAU Konzentrationsbestimmung	28
2.2.5	A $\beta$ 42 Konzentrationsbestimmung	28
2.2.6	APOE Genotypbestimmung	28
2.2.7	Positronen - Emissions - Tomographie (PET)	28
2.3	Diagnosekriterien	29
2.4	Studienkriterien	29
2.4.1	Einschlusskriterien	29
2.4.2	Ausschlusskriterien	29
2.5	Datenverwaltung	30
2.5.1	Datenbank „PET-Files“	30
2.5.1.1	Zuordnungsprogramm CDREAD	31
2.5.1.2	Archivierung in der „PET-File-Datenbank“	31
2.5.2	Datenbank „Demenz“	32
2.6	Formatierung der PET - Daten	34
2.6.1	Formatierung unter Neurostat	34
2.6.2	Auswertung unter SPM99	35
2.6.3	Darstellung der Ergebnisse	36
<b>3</b>	<b>Ergebnisteil</b>	<b>37</b>
3.1	Ergebnisse der A $\beta$ 42 Analysen	37
3.1.1	A $\beta$ 42 Vergleichsanalyse bei Patienten mit MCI	37
3.1.1.1	Auswahl der Patienten und Gruppencharakteristika	37
3.1.1.1.1	Patientengruppe „A $\beta$ 42 niedrig“	38
3.1.1.1.2	Patientengruppe „A $\beta$ 42 hoch“	38
3.1.2	Ergebnis der SPM Analyse	39
3.1.2.1	Stoffwechseldefizite der Gruppe „A $\beta$ 42 hoch“ vs. „A $\beta$ 42 niedrig“	39
3.1.2.2	Stoffwechseldefizite der Gruppe „A $\beta$ 42 niedrig“ vs. „A $\beta$ 42 hoch“	40
3.1.3	A $\beta$ 42 Korrelationsanalyse bei Patienten mit AD /MCI(AD)	42
3.1.3.1	Auswahl der Patienten und Gruppencharakteristika	42
3.1.3.2	Ergebnis der SPM Analyse	43

<b>3.2</b>	<b>Ergebnisse der TAU Analysen</b>	<b>44</b>
3.2.1	TAU - Vergleichsanalyse bei Patienten mit MCI	44
3.2.1.1	Auswahl der Patienten und Gruppencharakteristika	44
3.2.1.1.1	Patientengruppe „TAU niedrig“	45
3.2.1.1.2	Patientengruppe „TAU hoch“	45
3.2.1.2	Ergebnis der SPM Analyse	46
3.2.1.2.1	Stoffwechseldefizite der Gruppe „TAU niedrig“ vs. „TAU hoch“	46
3.2.1.2.2	Stoffwechseldefizite der Gruppe „TAU hoch“ vs. Gruppe „TAU niedrig“	47
3.2.2	TAU - Korrelationsanalyse bei Patienten mit AD/MCI (AD)	49
3.2.2.1	Auswahl der Patienten und Gruppencharakteristika	49
3.2.2.2	Ergebnis der SPM Analyse	50
<b>3.3</b>	<b>Ergebnisse der APOE Genotyp - Analysen</b>	<b>51</b>
3.3.1	die gesunde Kontrollgruppe	51
3.3.2	Patienten mit AD und APOE Genotypbestimmung	51
3.3.3	Patientengruppen	53
3.3.4	Ergebnis der SPM Vergleichsanalysen	57
3.3.4.1	Stoffwechseldefizite des Normkollektives vs. APOE Patienten	57
3.3.4.2	Stoffwechseldefizite der APOE Patienten vs. Normkollektiv	58
3.3.4.3	Stoffwechseldefizite der Gruppe „APOE negativ“ vs. Normkollektiv	59
3.3.4.4	Stoffwechseldefizite der Gruppe „APOE positiv“ vs. Normkollektiv	60
3.3.4.5	Stoffwechseldefizite der Gruppe „APOE negativ“ vs. „APOE positiv“	61
3.3.4.6	Stoffwechseldefizite der Gruppe „APOE positiv“ vs. „APOE negativ“	62
3.3.4.7	Stoffwechseldefizite der Gruppe „APOE negativ“ vs. „APOE positiv“ (korrigiert)	63
3.3.4.8	Stoffwechseldefizite der Gruppe „APOE positiv“ vs. „APOE negativ“ (korrigiert)	63
3.3.5	Ergebnis der SPM Korrelationsanalysen	65
3.3.5.1	Korrelationsanalyse der Gruppe „APOE negativ“ mit Dauer als Kovariable	65
3.3.5.2	Korrelationsanalyse der Gruppe „APOE positiv“ mit Dauer als Kovariable	65
3.3.5.3	Korrelationsanalyse der Gruppe „APOE negativ“ mit MMST als Kovariable	66
3.3.5.4	Korrelationsanalyse der Gruppe „APOE positiv“ mit MMST als Kovariable	67
3.3.5.5	Korrelationsanalyse der Gruppe „APOE negativ“ mit Alter als Kovariable	68
3.3.5.6	Korrelationsanalyse der Gruppe „APOE positiv“ mit Alter als Kovariable	69
<b>3.4</b>	<b>Gegenprobe</b>	<b>70</b>
3.4.1	Vergleichsanalyse	70
3.4.2	Korrelationsanalyse	71
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>72</b>
<b>4.1</b>	<b>Diskussion zu SPM -Analysen im Allgemeinen</b>	<b>72</b>
<b>4.2</b>	<b>Diskussion zu den Analysen mit A <math>\beta</math>42</b>	<b>75</b>
<b>4.3</b>	<b>Diskussion zu den Analysen mit TAU</b>	<b>77</b>
<b>4.4</b>	<b>Diskussion zu den APOE Analysen</b>	<b>80</b>
4.4.1	Diskussion zu den Vergleichsanalysen der APOE Patienten	80
4.4.2	Diskussion zu den Korrelationsanalysen der APOE Patienten	84
<b>4.5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>86</b>
<b>5</b>	<b>Anhang</b>	<b>88</b>
<b>5.1</b>	<b>Kriterien</b>	<b>88</b>
5.1.1	Die Kriterien nach Petersen	88
5.1.2	Kriterien der ICD-10	88
5.1.3	Kriterien der NINCDS/ADRDA	88
<b>5.2</b>	<b>Verzeichnisse</b>	<b>90</b>
5.2.1	Tabellenverzeichnis	90
5.2.2	Abbildungsverzeichnis	91
5.2.3	Literaturverzeichnis	92

## Verwendete Abkürzung:

A $\beta$ 40	$\beta$ - Amyloid Peptid (Länge: 40 Aminosäuren)
A $\beta$ 42	$\beta$ - Amyloid Peptid (Länge: 42 Aminosäuren)
A $\beta$ 42 hoch	Patienten mit einer $\beta$ A42 Proteinkonzentration über 650 ng/l im Liquor cerebrospinalis
A $\beta$ 42 niedrig	Patienten mit einer $\beta$ A42 Proteinkonzentration unter 650 ng/l im Liquor cerebrospinalis
AC-PC Linie	auch bekannt als Ca-Cp-Linie; Commisura-anterior-Commisura-posterior-Linie
AD	Alzheimer Demenz
ADRD	Alzheimer's disease and related disorders association
Age of onset	Alter, in welchem die ersten Krankheitssymptome zu beobachten waren (eigen-/fremdanamnestisch)
APOE	Apolipoprotein E Genotyp
APOE Patienten	Patienten mit AD und APOE Genotypbestimmung
APOE pos. Patienten	Pat. mit AD, die mind. ein APOE $\epsilon$ 4 Allel tragen
APOE neg. Patienten	Pat. mit AD, die kein APOE $\epsilon$ 4 Allel tragen
Apo E	Apolipoprotein E
$\beta$ A	$\beta$ - Amyloid Protein
$\beta$ APP	$\beta$ - Amyloid - Precursor - Proteins
CCT	cranial Computerized Tomography
ELISA	enzyme linked immunosorbent assay
F-18-FDG	Fluor - 18 - Desoxyglucose
FTD	Frontotemporale Demenz
Gruppe "APOE negativ"	Gruppe mit APOE negativen Patienten
Gruppe "APOE positiv"	Gruppe mit APOE positiven Patienten
ICD	International Classification of Disease
MAP	Mikrotubuli – assoziierte Proteine
Matlab	kommerzielles Mathematikprogramm von Mathworks Inc., MA, USA
MCI	mild cognitive impairment
MCI (AD)	MCI Patienten, die im weiteren Verlauf eine Alzheimer Demenz entwickelten
MMST	Mini – Mental – State – Evaluation
MRT	Magnetresonanztomographie
NFT	neurofibrilläre Bündel
NINCDS	National Institute of neurological and communicative disorders and stroke
PET	Positronen - Emissions - Tomographie
PHF	paarig helikale Filamenten
rCMRglc	regionärer zerebraler Glucose Stoffwechsels
SPECT	Single - Photon - Emissionstomographie
SPM	Statistical Parametric Mapping
TAU	TAU - Protein
TAU hoch	Patienten mit einer TAU Proteinkonzentration über 252 ng/l im Liquor cerebrospinalis
TAU niedrig	Patienten mit einer TAU Proteinkonzentration unter 252 ng/l im Liquor cerebrospinalis
vs.	versus

# 1 Einleitung

## 1.1 Einleitende Worte

Der bayerische Neurologe und Neuropathologe Alois Alzheimer (1864 – 1915) beschrieb 1906 erstmals die Symptome einer dementiellen Erkrankung, die später nach ihm benannt werden sollte (Alzheimer, 1907).

Damals konnte Alois Alzheimer neben genauen Beobachtungen bezüglich des klinischen Verlaufs der Erkrankung, auch von neuropathologischen Veränderungen wie einer autopsisch und makroskopisch sichtbaren, diffusen Hirnatrophie und mikroskopisch sichtbaren, zerebralen Veränderungen, wie pathologischer Fibrillenveränderungen, amyloiden Plaques und Zellatrophie (Alzheimer, 1907) berichten.

Diese Erkrankung bezeichnete er damals als präsenile Demenz, bevor sie nach ihm zur Alzheimer Krankheit umbenannt wurde. Die Demenz vom Alzheimer Typ stellt derzeit die häufigste Form unter den Demenzerkrankungen dar (siehe Abbildung 1).

Aufgrund der Zunahme der Lebenserwartung, steigt die Zahl der Demenzerkrankten und somit auch der Alzheimerpatienten immer weiter an. So wird eine Verdopplung der Prävalenz innerhalb der nächsten 30 Jahre erwartet (Melzer et al., 1997). Dies bedeutet eine große soziale und volkswirtschaftliche, aber vor allem auch eine medizinische Herausforderung. Bei den derzeitigen Therapieoptionen nimmt die frühzeitige Stellung der Diagnose eine wichtige Rolle ein.

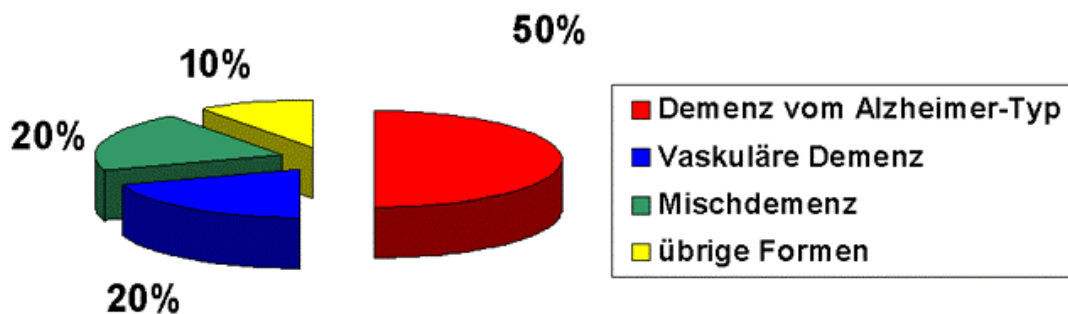


Abbildung 1: Häufigkeiten der Demenzen (Gunne, 2004)

## 1.2 Alzheimer – Demenz (AD)

Unter einem Demenzsyndrom versteht man eine Hirnveränderung, welche zu einem deutlichen Verlust geistiger Fähigkeiten in Form von Gedächtnisstörungen, Abbau des Denkvermögens, Veränderung der Persönlichkeit und somit zu einer Beeinträchtigung in der Alltagsbewältigung führt. Laut ICD 10 müssen die Symptome länger als 6 Monate vorliegen (ICD-10, 1997), um es als demenzielles Syndrom bezeichnen zu können.

Ursachen für ein demenzielles Krankheitsbild können unter anderem sein:

URSACHEN:	BEISPIELE:
Medikamente und Intoxikationen	Aminophyllin, Antiarrhythmika, Antibiotika (v.a. Penicilline), Anticholinergika, Antihypertonika (v.a. Methyldopa, Clonidin), Antiparkinsonmittel, Cimetidin, Kortikosteroide, Digitalisalkaloide, Indomethazin, Interferone, Lithium, Ranitidin, Salizylate, Sedativa, Wismutsalze, Zytostatika, Alkohol, Drogen
Entzugssyndrom	Alkohol, Sedativa, Hypnotika
Metabolische Enzephalopathien	Hypoxie, Hypoglykämie, hepatische, pankreatische, pulmonale und renale Insuffizienz, Porphyrrie
	Avitaminosen (B12, Folat, Nikotinsäure, Thiamin)
	Endokrinopathien (Hyper-, Hypothyreose, Hashimoto-Thyreoiditis, Hyper-, Hypoparathyreoidismus), Hypopituitarismus, M. Addison, M. Cushing, Karzinoid
	Störungen des Elektrolyt-, Säure-Basen- und Wasserhaushalts (Exsikkose)
Infektionen	Intrakraniell (hierunter auch AIDS und M. Whipple)
	Systemisch (akutes rheumatisches Fieber, Brucellose, Diphtherie, Mononukleose, Influenza, Legionellose, Malaria, Mumps, Psittakose, Typhus)
	Bakteriämie, Sepsis, Pneumonie, Endokarditis
Kollagenosen, Vaskulitiden, granulomatöse Entzünd.	v.a. systemischer Lupus erythematodes, Sarkoidose
Paraneoplastisch	
Physikalisch	Hitze, Kälte, Bestrahlung, Elektrotrauma

*Tabelle 1: internistische, metabolische und toxische Ursachen von Verwirrheitszuständen (Wallesch, Förstl, 2005)*

Die typische Trias der Alzheimer-Demenz besteht aus Gedächtnisstörung, visuell-räumlicher Störung und Benennstörung. Diese Kernsymptome können allerdings in ihrer Ausprägung in allen Stadien deutlich individuelle Unterschiede zeigen (Wallesch and Förstl, 2005).

Bei der Gedächtnisstörung steht die Störung des Neugedächtnisses, also die Fähigkeit neue Inhalte aufzunehmen im Vordergrund. Im Gegensatz dazu bleibt das Kurzzeitgedächtnis im Frühstadium meist intakt (Kensinger et al., 2003) und der Zugriff auf alte Inhalte des Langzeitgedächtnisses lange erhalten.

Die visuell-räumliche Störung tritt als Symptom frühzeitig auf und kann sich vielfältig äußern (Orientierung, Zeichnen, Rechnen). Ein Test, der bereits bei leichten Demenzen sensitiv ist, stellt beispielsweise der Uhrentest dar (Shulman, 2000).

Die Benennstörung tritt ebenfalls frühzeitig auf, kann aber durch bestimmte Strategien, bei denen der Patient bestimmte Wörter umschreibt oder vermeidet kompensiert werden und wird lange im Alltagsleben überspielt (Wallesch and Hundsalz, 1994).

Mit zunehmender Krankheitsdauer nimmt die Alltagskompetenz ab und die Patienten werden meist pflegebedürftig. Die Krankheit endet schließlich in Bettlägerigkeit und interkurrenten Infekten, die vor allem in Form der Bronchopneumonie (Burns et al., 1990), (Attems et al., 2005) zum Tode führen.

Derzeit beträgt die durchschnittliche Überlebenszeit der Patienten mit einer Alzheimer Demenz zum Zeitpunkt der Diagnosestellung etwa fünf bis sieben Jahre (Molsa et al., 1995), (Wolfson et al., 2001), (Fitzpatrick et al., 2005), (Ganguli et al., 2005). Eine frühe Diagnosestellung ist notwendig, um den Verlauf der Erkrankung mit den bisherigen therapeutischen Methoden günstig zu beeinflussen und die Lebensqualität so gut und so lange wie möglich zu erhalten und die Lebenszeit zu verlängern. Hierbei könnten sowohl Biomarker und bildgebende Verfahren, wie auch die Kombination beider, eine wichtige Rolle spielen.

Zahlreiche Einflussgrößen werden als mögliche Risikofaktoren, welche die Entwicklung einer Demenz vom Alzheimer Typ begünstigen könnten, diskutiert. Faktoren wie zum Beispiel das Geschlecht, erlittene Schädel-Hirn-Traumen, Schulbildung, Beruf, Alkoholkonsum, Nikotinkonsum, Ernährung oder Medikamenteneinnahme (z.B. Nicht-Steroidale Antiphlogistika, Östrogensubstitution, Lipidsenker, Antioxidantien) werden in der derzeitigen Literatur widersprüchlich diskutiert.

Unstrittig dagegen ist der Einfluss des Alters und des Apolipoprotein E (*APOE*) Genotyp auf das Erkrankungsrisiko.



Mit zunehmendem Alter steigen die Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung an (Jorm et al., 1987), (Fratiglioni et al., 2000), (Lobo et al., 2000).

Jorm et al. (Jorm et al., 1987) beschreiben in einer Studie, dass sich die Prävalenz in konstanten Altersabständen von 5,1 Jahren verdoppelt und zu einer Prävalenzrate von bis zu 30-40% unter den über 90 Jährigen führt.

In der Abbildung 2 ist die Anzahl der Erkrankten pro 100 000 Einwohnern als Funktion der Altersgruppen (Altersintervall: 5 Jahre) dargestellt.

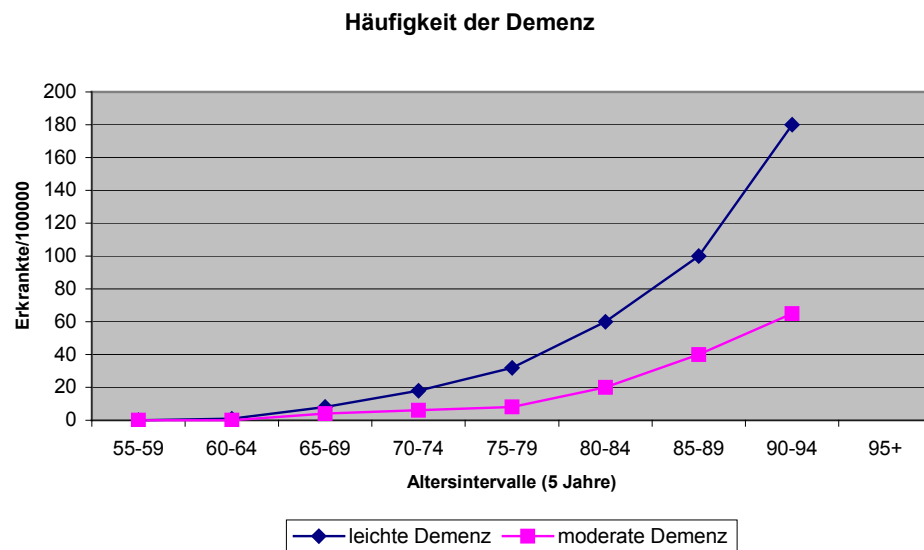


Abbildung 2: Häufigkeitsanstieg der Demenzen mit zunehmendem Alter (Jorm et al., 1987)

Auf den Apolipoprotein E (APOE) Genotyp als Risikofaktor wird im Abschnitt 1.5 näher eingegangen.

## 1.3 Pathologie der Alzheimer Krankheit

Makroskopisch findet sich am Gehirn von Patienten mit AD eine kortikale Atrophie im Temporal-, Frontal- und Parietallappen, sowie eine Reduktion des Hirngewichts und eine Erweiterung der inneren und äußeren Liquorräume.

Histologisch ist die Alzheimer Krankheit gekennzeichnet durch den Verlust von Neuronen und Synapsen, gehäuftem Auftreten von neurofibrillären Bündeln (NFT; siehe hierzu Kapitel 1.3.1) und Amyloidplaques (siehe hierzu Kapitel 1.3.2). Ein Beispiel für Amyloidplaques und neurofibrilläre Bündel zeigt Abbildung 3.



*Abbildung 3: Senile Plaques und neurofibrilläre Bündel (Bombarda, 2004)*

Das Auftreten und die Verteilung der neurofibrillären Bündel verläuft bei der Alzheimer Demenz nach einem Muster, welches eine Stadieneinteilung erlaubt (Braak and Braak, 1991). Man unterscheidet hierbei das transentorhinales (Stadium I + II), das limbische (Stadium III + IV) und das neokortikale Ausbreitungsmuster (Stadium V + VI).

In den Stadien I und II finden sich noch keine klinischen Auffälligkeiten.

In den Stadien III und IV zeigen sich bereits häufig kognitive Beeinträchtigungen des Patienten, die aber noch nicht die Definition einer Demenz erfüllen müssen (siehe auch Kapitel 1.2.)

Die Stadien V und VI gehen immer mit einem demenziellen Syndrom einher und stellen das Vollbild der Alzheimer Demenz dar.

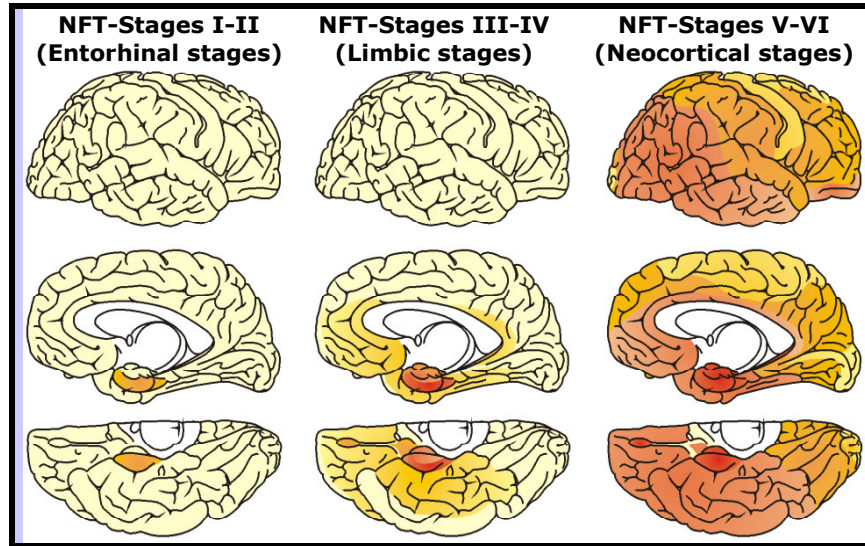


Abbildung 4: Stadien der Neurofibrillärenveränderungen (Braak and Braak, 1991)

Bezüglich der Pathologie und Entstehung von neurofibrillären Bündel und Amyloidplaques siehe Kapitel 1.3.1 und Kapitel 1.3.2.

### 1.3.1 TAU – Protein

Das TAU – Protein ist ein Mikrotubuli - assoziiertes Protein (MAP) und kann in 6 verschiedenen Isoformen vorliegen (Trojanowski and Lee, 2002). Es bindet und stabilisiert die axonalen Mikrotubuli. Diese bestehen aus Tubulin, welches sich wiederum aus  $\alpha$ - und  $\beta$  - Tubulin zusammensetzt und sich in Form einer Röhre zusammenlagert. Dieses Röhrensystem durchspannt die ganze Nervenzelle und ist an vielen neuronalen Funktionen wie zum Beispiel der Motilität beim Axon- und Dendritenwachstum, der Zellteilung, der neuronalen Stabilität und dem Transport von zytoplasmatischen Komponenten beteiligt (Burgoyne, 1991).

Das TAU – Protein kann an bis zu 30 Stellen phosphoryliert werden. Mit zunehmender Phosphorylierung vermindert sich die Bindung an die Mikrotubuli (Trojanowski and Lee, 2002). Durch die Verminderung der Bindungsfähigkeit an die Mikrotubuli, kommt es zu einer intrazellulären Akkumulation, welche zu einer Aggregation der TAU Proteine zu paarigen helikalen Filamenten (PHF) führt. Diese paarigen helikalen Filamente (PHF) stellen den Hauptbestandteil der neurofibrillären Bündel (NFT) dar, welche ein histologisches Hauptmerkmal der Alzheimer Demenz sind (Trojanowski and Lee, 2002), (Clark and Karlawish, 2003), (Goedert and Spillantini, 2001).

Durch diese beschriebenen Prozesse verliert die Nervenzelle zunehmend an Stabilität, der axonale Transport wird behindert und es kommt zur konsekutiven neuronalen Dysfunktion, was

schließlich mit dem Untergang der Zelle endet. Durch den Untergang wird TAU - Protein aus der Zelle freigesetzt und führt zu einer erhöhten TAU - Konzentration im Liquor cerebrospinalis, welcher durch einen ELISA - Test (enzyme linked immunosorbent assay) quantifiziert werden kann (Vandermeeren et al., 1993).

In vielen unabhängigen Studien konnte eine erhöhte Konzentration des TAU Proteins im Liquor cerebrospinalis bei Patienten mit AD im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen aufgezeigt werden und zwar nicht nur für die klinisch manifeste AD (Andreasen et al., 1998), (Arai et al., 1995), (Buch et al., 1998), (Galasko et al., 1998), (Hock et al., 1995), (Blennow et al., 1995), sondern auch für die beginnende AD (Buch et al., 1998), (Galasko et al., 1997), (Riemenschneider et al., 1996).

Patienten mit einer MCI, die im weiteren Verlauf eine Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit bis hin zur AD aufwiesen, zeigten ebenfalls erhöhte TAU – Konzentrationen (Riemenschneider et al., 2002).

Gemessen wurde in den hier aufgeführten Studien und auch in der nachfolgenden Arbeit, die Gesamtkonzentration des TAU – Proteins, ohne dabei zwischen phosphoryliertem und nicht phosphoryliertem TAU zu unterscheiden.

Das TAU – Protein ist kein spezifischer Marker für die AD, sondern ist ein unspezifischer Marker für alle neurodegenerativen Erkrankungen, auch für andere Demenzformen, wie vaskuläre Demenzen (Arai et al., 1995), (Vandermeeren et al., 1993), (Vigo-Pelfrey et al., 1995), frontotemporale Degeneration (Green et al., 1999), (Vigo-Pelfrey et al., 1995), Normaldruckhydrocephalus (Munroe et al., 1995), kortikobasale Degeneration (Mitani et al., 1998), Creutzfeld-Jakob-Krankheit (Otto et al., 1997) und Enzephalitiden (Arai et al., 1995), (Vandermeeren et al., 1993).

Es gibt in der Literatur zahlreiche unterschiedliche Grenzwerte. Siehe hierzu Tabelle 2.

<u>GRENZWERT:</u>	<u>AUTOR:</u>
258 ng/l	(Blennow and Vanmechelen, 1998)
260 ng/l	(Buch et al., 1998)
312 ng/l	(Motter et al., 1995)
252 ng/l	(Hulstaert et al., 1999)

*Tabelle 2: Grenzwerte für TAU Konzentrationen im Liquor cerebrospinalis*

In der vorliegenden Arbeit wurde gemäß den eigenen hausinternen Werten ein Grenzwert von 252 ng/l verwendet.



Einige Arbeitsgruppen konnten eine statistisch signifikante Erniedrigung der Konzentration des  $\beta$  - Amyloid Peptid im Liquor cerebrospinalis bei Patienten mit AD im Vergleich zu gleichaltrigen gesunden Kontrollprobanden nachweisen (Riemenschneider et al., 2000), (Galasko et al., 1998), (Motter et al., 1995), (Tamaoka et al., 1997).

Es fand sich eine inverse Korrelation zwischen der  $\beta$  - Amyloid Konzentration und dem Schweregrad der kognitiven Beeinträchtigung (Kanai et al., 1998), (Nitsch et al., 1995).

Es wurden von einigen Autoren Grenzwerte vorgeschlagen:

<u>GRENZWERT:</u>	<u>AUTOR:</u>
1031,5 ng/l	(Galasko et al., 1998)
505 ng/l	(Motter et al., 1995)
749 ng/l	(Hulstaert et al., 1999)

*Tabelle 3: Grenzwerte für  $\beta$ -Amyloid Konzentrationen im Liquor cerebrospinalis*

In der vorliegenden Arbeit wurde gemäß den eigenen hausinternen Werten ein Grenzwert von 650 ng/l verwendet.

## 1.4 Mild cognitive impairment (MCI)

Der Begriff „mild cognitive impairment“ (MCI) entspricht dem deutschen Begriff der „leichten kognitiven Beeinträchtigung“ (LKB) und charakterisiert den Zustand der verminderten kognitiven Leistungsfähigkeit, der noch nicht die Kriterien für eine Demenz erfüllt.

In der Literatur werden zur Beschreibung kognitiv beeinträchtigter Patienten, die noch nicht die Kriterien einer Demenz erfüllen, mehr als 20 verschiedene Namen verwendet, wie z.B. „age associated memory impairment“, „age-associated cognitive decline“, „age-related cognitive decline“, „benign senescent forgetfulness“ und „late-life forgetfulness“ (Chetelat and Baron, 2003). Durchgesetzt hat sich derzeit der Begriff MCI und mit ihm auch die Definitionskriterien nach Petersen (Petersen et al., 1999).

Der Begriff MCI wird verwendet, wenn folgende Kriterien erfüllt werden:

- Beschwerden mit dem Gedächtnis
- Normale Aktivitäten im Alltagsleben möglich
- Normale kognitive Leistungsfähigkeit
- Eine dem Alter nicht entsprechende Gedächtnisleistung
- Vorliegen keiner Demenz

(Petersen et al., 1999)

Alle Patienten, die in unserer Studie mit dem Begriff des MCI bezeichnet werden, erfüllen diese Kriterien nach Petersen.

Aus dem heterogenen Krankheitsbild der MCI entwickelt ein Teil der Patienten im Verlauf der Erkrankung eine Demenz vom Alzheimer Typ. Die Konversionsraten von dem Krankheitsbild der MCI hin zur Demenz vom Alzheimer Typ betragen laut derzeitiger Literatur ca. 12 - 36% pro Jahr (Petersen et al., 1999), (Riemenschneider et al., 2002), (Drzezga et al., 2003). Die Wahrscheinlichkeit eines gesunden Patienten eine Demenz vom Alzheimer Typ zu entwickeln liegt dagegen bei ca. 1-2% (Petersen et al., 1999). Welche Faktoren dazu führen, dass ein Teil der Patienten mit MCI eine AD entwickeln, ist nicht bekannt.

Laut einer Untersuchung von Petersen (Petersen et al., 1995) existiert ein Zusammenhang zwischen dem *APOE* Genotyp und der Entwicklung einer Demenz vom Alzheimer Typ bei Patienten mit MCI. Die Patienten mit MCI, die zumindest ein *APOE*  $\epsilon$ 4 Allel besitzen, entwickelten mit zunehmendem Alter häufiger eine Alzheimer Demenz als diejenigen welche kein *APOE*  $\epsilon$ 4 Allel besitzen.

## 1.5 Apolipoprotein E (*APOE*) Genotyp

Beim Apolipoprotein E Protein handelt es sich um ein Glykoprotein mit einer Länge von 299 Aminosäuren und einem Gewicht von 34,2 kDa. Es kann von vielen Organen, vor allem aber von der Leber und dem Gehirn synthetisiert werden.

Im Gehirn wird Apo E insbesondere von Nervenzellen und Astrozyten gebildet und ist unter den Apolipoproteinen im Gehirn das häufigste. Als Hauptproteinkomponente des Very – Low – Density – Lipoproteins (VLDL) ist es an der Cholesterinhomöostase und an der Neurogenese und Regeneration von Nervenzellen (Handelmann et al., 1992) beteiligt.

Das Apolipoprotein E kann in drei verschiedenen Isoformen (E2, E3 und E4) vorliegen. Diese Isoformen unterscheiden sich in ihrer Bindung an  $\beta$  - Amyloid und somit auch an der

Ablagerung von  $\beta$  - Amyloid. Vor allem das Apo-E4-Allel scheint die  $\beta$  - Amyloid Aggregation zu erhöhen und auch den Abbau zu verhindern (Clark and Karlawish, 2003).

Ebenso scheinen sich die Isoformen in ihrer Bindung an das TAU Protein zu unterscheiden. Die Apo E4 - Isoform bindet im Gegensatz zur Apo E3 - Isoform weniger stark an das TAU Protein und führt somit zu einer Destabilisierung der Mikrotubuli, die somit wiederum die Bildung von Neurofibrillen fördert (oder: die gebildete Apo E3-Isoform bindet gegenüber Apo E4 Isoform stärker an die Mikrotubulus Bindungsdomäne des Tau Proteins, wodurch diese möglicherweise während des intrazellulären Transports vor übermäßiger Phosphorylierung geschützt wird, die ansonsten zur Bildung von Neurofibrillen führen würde) (Strittmatter et al., 1994).

Das *APOE* Gen ist auf dem Chromosom 19q13.2 lokalisiert und zeigt einen Polymorphismus. Das am häufigsten in der kaukasischen Bevölkerung vorkommende Allel stellt das  $\epsilon$ 3 - Allel mit ca. 75-80% dar (Engelborghs et al., 2003), (Hubacek et al., 2003), (Feskens et al., 1994). Das Allel  $\epsilon$ 2, tritt in dieser Bevölkerungsgruppe mit ca. 10% auf und diesem wird ein möglicher protektiver Mechanismus bei der Entstehung der Alzheimer Demenz nachgesagt (Corder et al., 1994), (Talbot et al., 1994), (siehe Abbildung 6).

Das  $\epsilon$ 4 - Allel kommt mit 10-15 % in der Bevölkerung vor und ist bei Alzheimer Patienten überdurchschnittlich häufig vorhanden (Chartier-Harlin et al., 1994), (Corder et al., 1993), (Kurz et al., 1994), (Okuizumi et al., 1994), (van Duijn et al., 1994), (Nalbantoglu et al., 1994).

Ob darüber hinaus dieser Risikofaktor auch einen Einfluss auf den Schweregrad und/oder den Verlauf der AD hat wird derzeit noch kontrovers diskutiert.

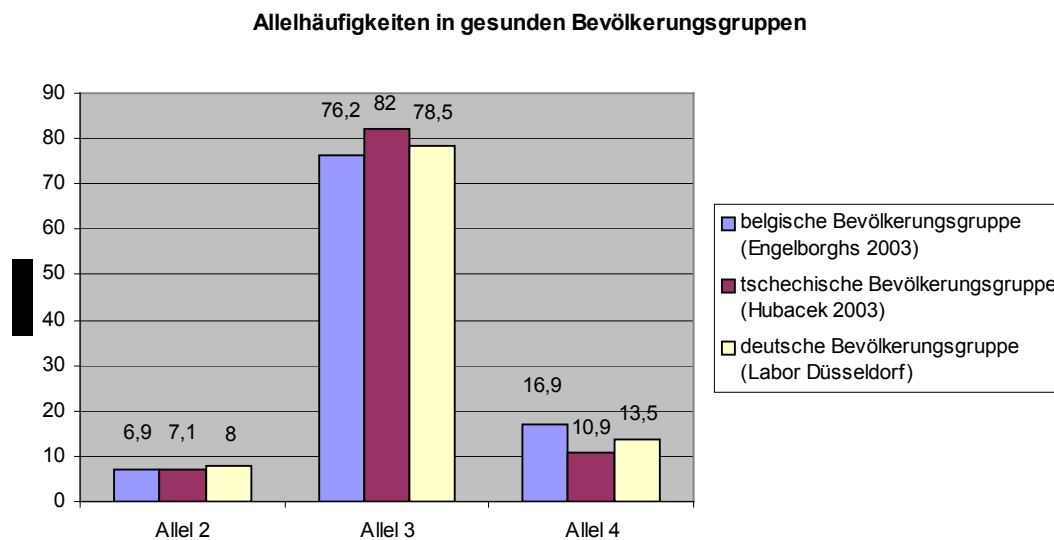


Abbildung 6: Übersicht über die Allelhäufigkeit in verschiedenen gesunden Bevölkerungsgruppen



Ein vermehrtes Auftreten des *APOE*  $\epsilon 4$  - Allels bei der AD ist nicht spezifisch für die Erkrankung. Für Patientengruppen mit anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie z.B. die Lewy - Körperchen Krankheit oder der Parkinson Erkrankung (Benjamin et al., 1994), (Galasko et al., 1994) konnte ebenfalls ein vermehrtes Auftreten des *APOE*  $\epsilon 4$  Allels nachgewiesen werden.

In manchen Arbeiten fand sich neben dem Zusammenhang zwischen *APOE* Genotyp und Entstehung der AD auch ein Zusammenhang mit dem Krankheitsbeginn der AD (Corder et al., 1993), (Poirier et al., 1993), (Gomez-Isla et al., 1996), (Frisoni et al., 1998), (Hirono et al., 2002). Diese Arbeiten zeigten, dass Patienten, die Träger eines oder zwei  $\epsilon 4$  Allele waren, signifikant früher als Patienten mit einer Allelkombination aus den Allelen  $\epsilon 2$  und  $\epsilon 3$  an einer Alzheimer Demenz erkrankten.

Bei Personen über dem 75. Lebensjahr scheint das Erkrankungsrisiko bedingt durch das *APOE*  $\epsilon 4$  Allel abzunehmen und sich dem Erkrankungsrisiko der Personen ohne *APOE*  $\epsilon 4$  Allel anzugleichen (Dartigues and Letenneur, 2000).

Ob der Genotyp auch einen Effekt auf die Progression der Erkrankung haben könnte, wird derzeit in der Literatur noch kontrovers diskutiert. Es gibt Autoren die von keiner Progression berichten (Weiner et al., 1999), (Slooter et al., 1999), (Murphy et al., 1997), (Gomez-Isla et al., 1996) und Autoren, die von einem kleineren (Lange et al., 2002) bzw. größeren Einfluss auf die Progression berichten (Craft et al., 1998), (Tilvis et al., 1998), (Olichney et al., 1997), (Sjogren et al., 2001).

Nach einer Untersuchung von Koivisto hat der *APOE* Genotyp keinen Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten mit AD (Koivisto et al., 2000), während Dal Forno eine verkürzte Überlebenszeit nur bei männlichen *APOE*  $\epsilon 4$  Trägern fand (Dal Forno et al., 2002).

## 1.6 Zerebraler Glukosestoffwechsel

Der zerebrale Glukosestoffwechsel ist zur Aufrechterhaltung der zerebralen Funktion zentral notwendig. Bei der Glykolyse (siehe unten Citrat – Zyklus) entsteht Pyruvat. In einem ersten oxidativen Schritt wird aus Pyruvat die energiereiche Verbindung Acetyl - CoA gebildet (Hoyer, 1990). In der Reaktion mit Cholin entsteht dann mittels dem Enzym Cholinacetyltransferase (ChAT) der Neurotransmitter Acetylcholin. Bei der Alzheimer Demenz findet sich eine reduzierte Aktivität der Cholinacetyltransferase (ChAT) (Sims et al., 1983) und somit ein Mangel an Acetylcholin im synaptischen Spalt. Ein Ziel der derzeitigen medikamentösen Therapie der Alzheimer Demenz besteht in der Behebung dieses Mangels durch Acetylcholinesterasehemmer.

Bei der Demenz vom Alzheimer Typ ist ein deutlich verminderter Glukosemetabolismus im Gehirn zu beobachten (Kogure et al., 2000). Der Schweregrad der Einschränkung des Glukosemetabolismus korreliert dabei mit der Schwere der klinischen Symptome (Hoyer, 1996), (Hoyer, 2002). Die Aufnahme von Glucose in die Gliazelle wird durch die Positronen – Emissionstomographie mit F-18-FDG dargestellt.

Aus diesem Grunde wird diese Bildgebung zur Untersuchung des zerebralen Glukosestoffwechsel verwendet.

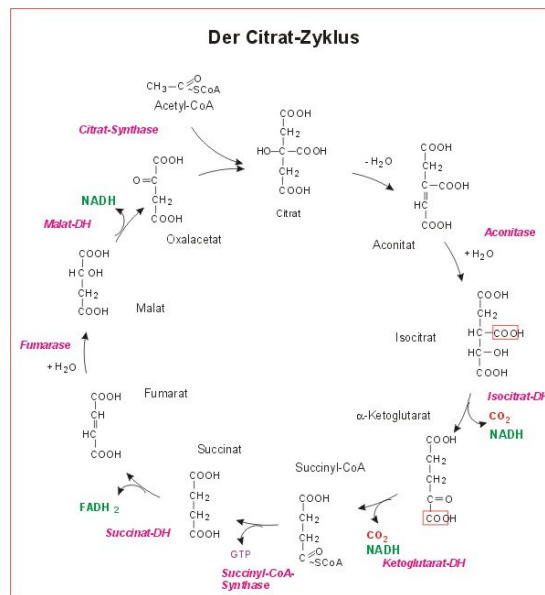


Abbildung 7: Der Citrat-Zyklus (LMU, 2004)

## 1.7 F-18-FDG-PET

### 1.7.1 Grundlagen

Die Positronen - Emissions - Tomographie (PET) ist ein funktionell bildgebendes Verfahren und stellt das Gegenstück zu den strukturell bildgebenden Verfahren wie CCT (cranial computerized tomography) oder MRT (magnet resonance tomography) dar.

Bei den funktionell bildgebenden Verfahren kann die regionale Hirndurchblutung mit Hilfe der SPECT und der regionale Glukoseumsatz mit Hilfe der PET untersucht werden. Die PET weist bezüglich der Erkennung einer Demenz vom Alzheimer Typ gegenüber der SPECT eine höhere Sensitivität auf (Messa et al., 1994), (Mielke et al., 1994b), (De Santi et al., 2001), die sich vor allem durch die höhere Auflösung des PET erklären lässt.

Die PET Untersuchung ist eine nuklearmedizinische Tracer – Technik und ermöglicht die Darstellung verschiedener physiologischer Stoffwechselfvorgänge oder Funktionen in Abhängigkeit vom eingesetzten Radiotracer. Für die Messung des zerebralen Glukosestoffwechsels wird standardmäßig F - 18 - Fluor - Desoxyglukose (F-18-FDG) verwendet.

## 1.7.2 Produktion von $^{18}\text{F}$ -FDG

Zur Produktion von  $^{18}\text{F}$ -FDG benötigt man geladene Teilchen mit einer definierten kinetischen Energie (z.B.  $< 20$  MeV für Protonen p und Deuteronen d). Diese Teilchen werden unter Verwendung eines Zyklotrons (siehe Abbildung 8) beschleunigt.

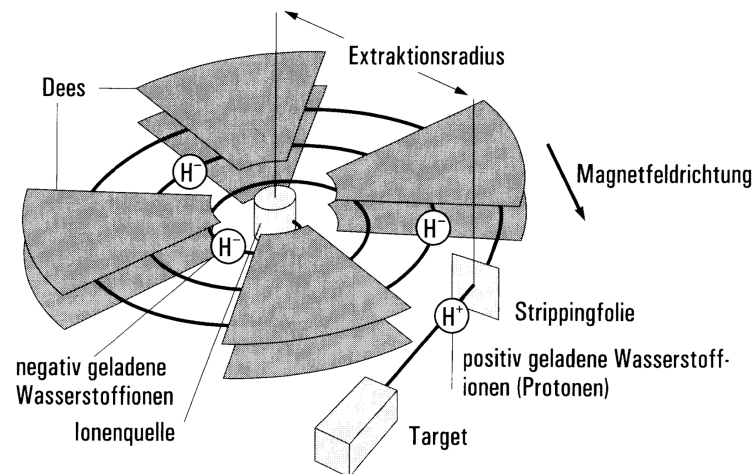
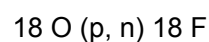


Abbildung 8: Darstellung eines Zyklotrons (Schicha, 2003)

Dabei werden über eine zentral angebrachte Ionenquelle geladene Teilchen in einem Hochfrequenzfeld im Hochvakuum über eine Spiralbahn mit einem immer weiter zunehmenden Radius (aufgrund der höher werdenden Geschwindigkeit) beschleunigt (siehe Abbildung 8).

Die beschleunigten Teilchen werden dann auf  $^{18}\text{O}$  angereichertes Wasser ( $^{18}\text{O}$  Wasser, Anreicherungsgrad  $> 98\%$ ) geschossen und es kommt zur folgenden Kernreaktion:



Dies bedeutet, dass über das Eindringen eines Protons und über das Herausschlagen von einem Neutron  $^{18}\text{F}$  entsteht.

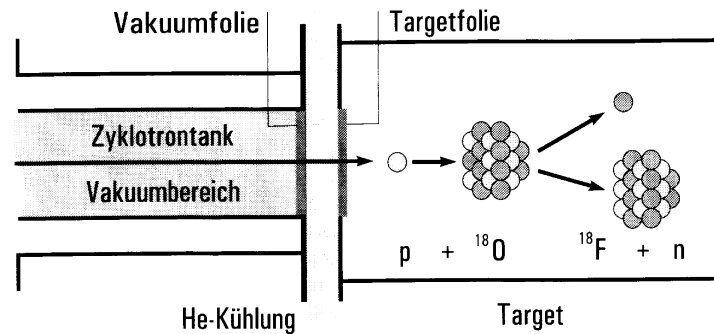


Abbildung 9: FDG (Schicha, 2003)

Nach der Radionuklidproduktion erfolgt die Radiosynthese. Das trägerarme [ $^{18}\text{F}$ ] Fluorid wird mittels großer Kationen (z.B. Tetrabutylamonium - Kationen  $\text{Bu}_4\text{N}^+$ ) in eine reaktivere (nukleophilere) Form überführt. Nach dieser Reaktion erfolgt die Hydrolyse (Abspaltung der Acetyl - Schutzgruppen) des Zwischenproduktes zum eigentlichen Radiopharmakon. Die Reaktionslösung wird weiter gereinigt und schließlich in eine physiologische Injektionslösung überführt.

### 1.7.3 Physikalische Grundlagen

Das physikalische Grundprinzip der PET – Untersuchung ist der Positronenzerfall ( $\beta^+$ -Zerfall). Hierbei wandelt sich ein Proton in ein Neutron um und sendet ein Positron aus. Sobald das Antimaterieteilchen Positron auf ein Elektron trifft, kommt es zur Vernichtung des Positrons. Dieser Vorgang wird als Annihilation bezeichnet. Positron und Elektron werden dabei vollständig in Strahlung umgewandelt. Die beiden entstehenden Gammaquanten entfernen sich voneinander in einem Winkel von  $180^\circ$  und besitzen eine Energie von jeweils 511 keV.

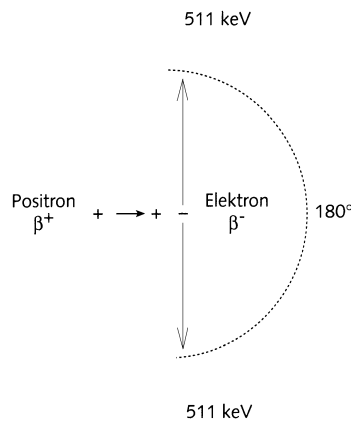


Abbildung 10: Positronenzerfall (Kauffmann, 1996)

## 1.7.4 Messung

Der Positronen - Emissions - Tomograph besteht aus einem Ring von Detektoren. Jeweils gegenüberliegende Detektoren verarbeiten ein ankommendes Signal nur dann, wenn innerhalb eines kurzen Zeitintervalls (ca. 10 ns) jeweils ein Photon mit einer Energie von 511 keV registriert wird. Diese Gleichzeitigkeit wird mit einer Koinzidenzschaltung elektronisch bestimmt (siehe Abbildung 11) und die erhaltenen Informationen rechnerisch weiterverarbeitet.

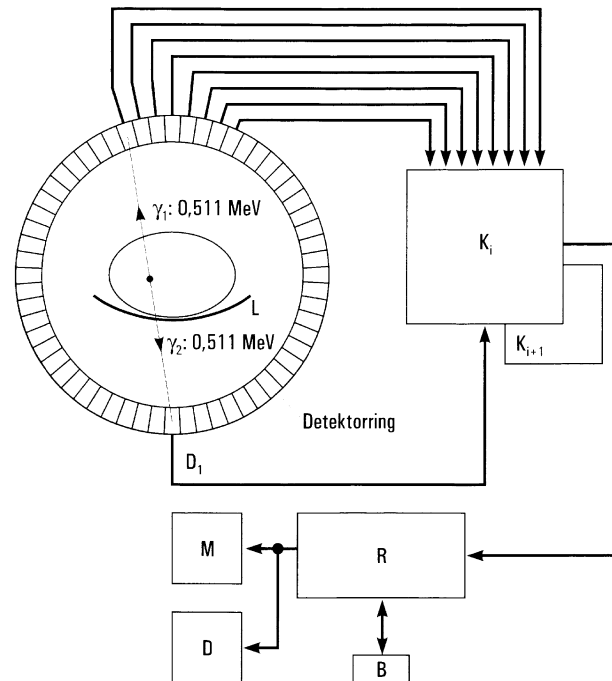


Abbildung 11: Aufbau eines Positronen - Emissions - Tomographen. (Schicha, 2003)

D1 = BGO-oder LSO - Detektoren, K<sub>i</sub> = Koinzidenzschaltungen, R = Rechner mit B = Bedienkonsole, M = Monitor, D = Dokumentation, L = Liege

Das F-18-FDG-PET erlaubt eine in Vivo Darstellung der zerebralen neuronalen Funktion durch Messung des zerebralen Glukosestoffwechsels.

Im Jahr 1982 zeigte Farkas mit PET-Aufnahmen mit Fluordesoxyglukose erstmals, dass der regionale Glukosestoffwechsel bei Patienten mit einer Alzheimer Demenz im Vergleich zu einer gesunden Vergleichsstudiengruppe regional signifikant verringert war. Insbesondere der temporo - parietale Bereich des Gehirns waren davon betroffen (Farkas et al., 1982). Diese Ergebnisse konnten in zahlreichen nachfolgenden Studien bestätigt und vertieft werden (Smith et al., 1992), (Mielke et al., 1994a). Zudem konnte gezeigt werden, dass in späteren

Erkrankungsstadien von AD zunehmend auch der Frontalkortex betroffen ist (Haxby et al., 1988), (Kessler et al., 1991), (Smith et al., 1992), (Ishii, 2002) .

Mittlerweile werden folgende Areale als typisch für die AD gewertet:

- bilateral temporalen Kortex
- parietalen Kortex
- posteriores Cingulum
- präfrontalen Kortex

(Mazziotta et al., 1992) , (Herholz 2003)

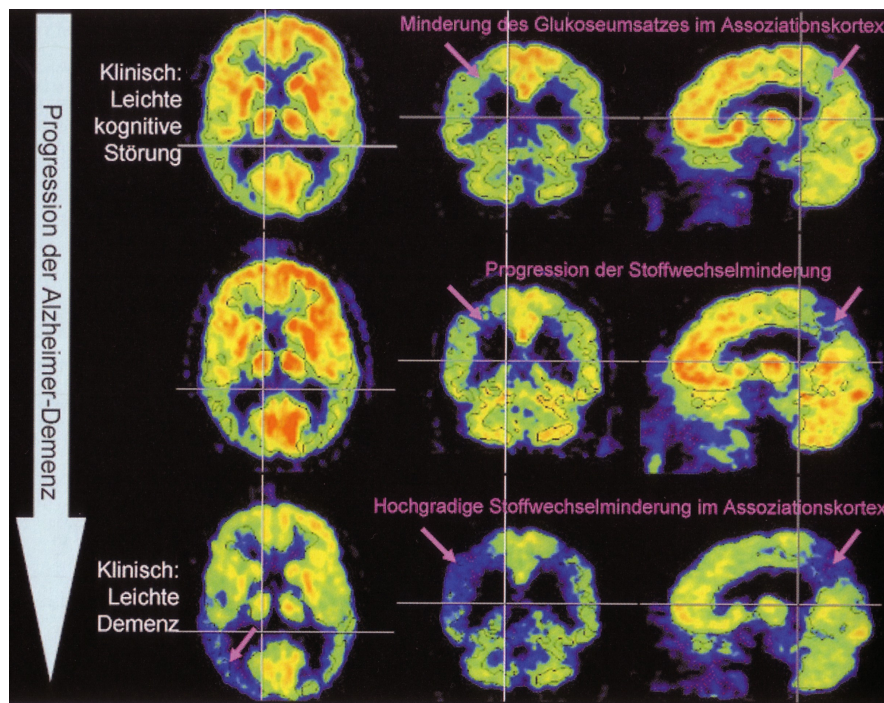


Abbildung 12: Untersuchungsserie mit FDG PET bei einem Patienten mit AD im Verlauf von 2 Jahren (Wallesch, Förstl, 2005)

Areale wie die Basalganglien, das Zerebellum und die primären Rindenareale (sensomotorischer und okzipitaler Kortex) werden in allen Stadien der Erkrankung weitgehend verschont (Heiss et al., 1990). Meist sind die Veränderungen im Sinne einer Stoffwechselfminderung relativ symmetrisch ausgeprägt (Grady et al., 1986), (Foster et al., 1983).

Nach Kessler scheint die im Ruhezustand durchgeführte PET-Aufnahme die tatsächlich bestehenden funktionellen Schäden und Defizite aufzuzeigen, während PET –

Aktivierungsstudien eher die Reservekapazitäten des Gehirns bezüglich der geforderten Aufgabe darstellen (Kessler et al., 1991).

Bei Patienten mit AD, die Träger eines *APOE*  $\epsilon$ 4 Allels waren, konnte im zerebralen Glukosestoffwechsel im Vergleich zu Nicht-Trägern dieses Allels mittels PET ein stärker ausgeprägter Hypometabolismus festgestellt werden (Reiman et al., 2001).

In Untersuchungen bezüglich PET-Untersuchung und *APOE* Genotyp ergab sich bei Corder und Hirono keine signifikante Assoziation zwischen dem *APOE* Genotyp und den metabolischen zerebralen Veränderungen (Corder et al., 1997), (Hirono et al., 1998). Small et al und Reiman et al fanden hingegen Veränderungen bei phänotypisch gesunden Trägern eines E4 Allels, die signifikant stärker ausgeprägt waren als bei Probanden ohne dieses Merkmal (Small et al., 1995), (Reiman et al., 1996).

## 1.8 Zielsetzung

Das TAU und  $\beta$ -Amyloid Protein, sowie der *APOE* Genotyp nehmen in der Pathologie der AD eine wichtige und zentrale Rolle ein. Die Positronen - Emissions - Tomographie (PET) mit F-18-Fluor-Desoxyglukose (F-18-FDG) ermöglicht die Messung des zerebralen Glukosestoffwechsels und stellt somit die geeignete Methode zur Erkennung einer Demenz vom Alzheimer Typ dar (Messa et al., 1994), (Mielke et al., 1994b), (De Santi et al., 2001).

Es wurde daher eine Untersuchung eventueller Zusammenhänge zwischen dem zerebralen Glukosemetabolismus und den Biomarkern TAU und  $\beta$ -Amyloid Protein, sowie dem *APOE* Genotyp angestrebt.

Mit Hilfe der Software SPM99 besteht die Möglichkeit PET Aufnahmen statistisch zu untersuchen. Voraussetzung hierfür sind ausreichend große Patientenkollektive mit kompletten Datensätzen für die jeweiligen Untersuchungsgruppen. Um dies zu erreichen ist eine entsprechende Datenbank notwendig, welche PET Aufnahmen, wie auch psychiatrische Datensätze verwaltet.

Es stellt sich die Frage, ob in einer statistischen Untersuchung der PET Aufnahmen hinsichtlich der Konzentration von TAU und  $\beta$ -Amyloid Protein im Liquor cerebrospinalis, sowie des *APOE* Genotyps signifikante Stoffwechseldefizite nachweisbar sind, die eventuell hinsichtlich Verlauf und Diagnostik der Alzheimer Krankheit eine Rolle spielen könnten.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientengruppen

Die für die statistischen SPM Analysen verwendeten Patientenkollektive lassen sich in folgende Gruppen unterteilen.

- ein Kollektiv aus Patienten mit MCI
- ein Kollektiv aus Patienten mit AD
- ein Kollektiv aus Patienten mit AD und einer TAU Konzentrationsbestimmung
- ein Kollektiv aus Patienten mit AD und einer  $\beta$  – Amyloidkonzentrationsbestimmung (A  $\beta$ 42)
- ein Normkollektiv, dass sich aus freiwilligen Personen, vornehmlich Angehörige von Patienten mit AD zusammensetzte.

Die Dateninformationen der Patienten wurden im Alzheimer Zentrum des Klinikums „Rechts der Isar“ in der Möhlstraße in den Jahren 1996 - 2002 erhoben. Die Patienten wurden von Allgemeinmedizinern, Neurologen, Psychiatern oder anderen Institutionen zur weiteren diagnostischen Abklärung und Therapie an diese Klinik überwiesen. Alle Patienten durchliefen das selbe diagnostische Procedere (siehe Kapitel 2.2), das routinemäßig bei jedem Patienten mit Gedächtnisbeeinträchtigungen in unserer Tagesklinik durchgeführt wird.

### 2.2 Diagnostik

Dieses diagnostische Procedere umfasste:

- ein Patienteninterview,
- eine medizinische, psychiatrische und neurologische Untersuchung,
- neuropsychologische Tests (z.B. MMST)
- und ein Routineblutuntersuchung

Darüber hinaus wurden für Demenzpatienten folgende Untersuchungen durchgeführt:

- MRT
- *APOE* Genotypbestimmung
- PET.



## 2.2.1 Neuropsychologische Untersuchung

Alle Patienten wurden anamnestisch befragt. Besondere Aufmerksamkeit wurde im Verlauf des Interview auf das Alter des Patienten, das Geschlecht, eine positive Familienanamnese bezüglich der Alzheimer Erkrankung im familiären Umfeld und dem ungefähren Krankheitsbeginn („age of onset“) gelegt. Es wurde versucht den ungefähren Krankheitsbeginn durch Eigen- und Fremdanamnese so genau wie möglich festzustellen. Als Krankheitsbeginn wurde das Jahr gewertet, in dem zum ersten Mal Symptome der Erkrankung auftraten. Aus diesen Angaben des ungefähren Krankheitsbeginns („age of onset“) und dem Datum der Untersuchung wurde die Krankheitsdauer in Jahren abgeschätzt.

Als Maßstab für die kognitive Leistungsfähigkeit und die Progression der Erkrankungen wurde bei jedem Patienten ein Mini - Mental - State (MMST) zum Zeitpunkt der PET – Untersuchung ( $\pm 1$  Monat) ermittelt. Zur Durchführung verweisen wir auf die entsprechende Literatur (McKhann et al., 1984).

## 2.2.2 Routineblutuntersuchung

Um mögliche andere Ursachen für die Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit wie zum Beispiel Elektrolytstörungen, Stoffwechselstörungen, Infektionskrankheit und Vitaminmangelerkrankungen (siehe Tabelle 1) auszuschließen, wurde bei jedem Patienten routinemäßig eine Blutuntersuchung durchgeführt.

Zur Routineblutuntersuchung gehört die Durchführung eines großen Blutbildes, der Elektrolyte, der Leber- und Nierenparameter, der Entzündungsparameter, des Serum-Blutzuckerspiegels, der Vitamin B12 und Folsäurespiegel, die Überprüfung der Schilddrüsenhormone und serologische Tests für Syphilis und Lyme Borreliose.

Bei allen Patienten, die für die statistische Auswertung im Rahmen dieser Arbeit ausgewählt wurden, fanden sich keine Abnormitäten in der Routineblutuntersuchung.

## 2.2.3 Magnet Resonanz Tomographie (MRT)

Zum Ausschluss einer vaskulären Demenz, anatomischer Auffälligkeiten und Atrophien wurde ein MRT aufgenommen. Dies wurde unter Verwendung eines 0,5 Tesla Siemens „Magnetom Open“ mit standardisiertem Bildgebungsprotokoll durchgeführt. Patienten mit Auffälligkeiten wurden gemäß der Kriterien unter Kapitel 2.3. von der Studie ausgeschlossen.

## 2.2.4 TAU Konzentrationsbestimmung

Die Daten zu den TAU Konzentrationen im Liquor cerebrospinalis der Patienten wurden von der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der TU München zur Verfügung gestellt (siehe auch Kapitel 2.4.).

Die TAU Konzentration im Liquor cerebrospinalis wurde mittels kommerziell erhältlichen Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) bestimmt (Innogenetics, Ghent, Belgien).

## 2.2.5 A $\beta$ 42 Konzentrationsbestimmung

Die Daten zu den A  $\beta$ 42 Konzentrationen im Liquor cerebrospinalis der Patienten wurden von der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der TU München zur Verfügung gestellt (siehe auch Kapitel 2.4.).

Die Konzentration von A  $\beta$ 42 im Liquor cerebrospinalis wurde mittels kommerziell erhältlichen Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) bestimmt (Innogenetics, Ghent, Belgien).

## 2.2.6 APOE Genotypbestimmung

Die Daten zu den APOE Genotypen der Patienten wurden von der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der TU München zur Verfügung gestellt (siehe auch Kapitel 2.4). Der APOE Genotyp wurde für alle Patienten mit einer RFLP Methode (Zivelin et al., 1997) bestimmt.

## 2.2.7 Positronen - Emissions - Tomographie (PET)

Die Positronen - Emissions - Tomographien wurden in folgenden Schritten durchgeführt:

- die Vorbereitungsphase
- die Injektion des F-18-FDGs
- die Aufnahme des PET

In der Vorbereitungsphase wurde darauf geachtet, dass der Patient vor der Untersuchung mindestens 4 h nüchtern war. Allein die Aufnahme von Wasser war erlaubt. Bei Diabetikern wurde weiterhin darauf geachtet, dass der Blutzuckerspiegel unter 140 mg/dl liegt.

Anschließend verabreichte man unter Ruhebedingungen (liegender Patient mit verdeckten Augen und verschlossene Ohren) einen intravenösen Bolus von ca. 370 MBq F-18 FDG.

Die PET Bildgebung begann 30 min nach Injektion des Tracers. Die Aufnahmen wurden unter standardisierten Bedingungen (liegender Patient mit verdeckten Augen und verschlossene Ohren in einem abgedunkelten Raum) mit einem Siemens 951 R/31 PET Scanner (CTI, Knoxville, Tennessee, USA) gefahren. Es wurde eine Sequenz von 3 Einzelbildern von je 10 min Dauer gestartet.

## 2.3 Diagnosekriterien

Zur Diagnose der AD existieren 2 Diagnosekriteriensysteme, die für die vorliegende Arbeit eine große Rolle spielen. Dies ist zum einen das Diagnosesystem der „International Classification of Disease“ (ICD-10) und zum anderen die Kriterien des „National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke“ (NINCDS) und der „Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association“ (ADRDA) Arbeitsgruppe. Diese Diagnosekriterien sind im Anhang aufgeführt (ICD-10, 1997)

Die Diagnose MCI wurde entsprechend der Kriterien nach Peterson gestellt (siehe Anhang).

## 2.4 Studienkriterien

### 2.4.1 Einschlusskriterien

Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, wenn sie die diagnostischen ICD 10 Kriterien für eine Demenz vom Alzheimer Typ und die klinischen Kriterien für eine mögliche Alzheimer Erkrankung, gemäß der Klassifikation nach McKhan et al. (McKhan 1984) erfüllten (siehe Kapitel 2.3. und Anhang).

Des weiteren wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen eine *APOE* Genotypbestimmung und ein kraniales F-18 FDG PET durchgeführt wurden und deren neuropsychologische Untersuchung (MMST, Beginn der Erkrankung („Age of onset“) und geschätzte Erkrankungsdauer) komplett war.

### 2.4.2 Ausschlusskriterien

Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, falls sie zusätzlich eine andere psychiatrischen Erkrankung außer der Alzheimer Erkrankung aufwiesen (eingeschlossen auch depressive Episoden der Alzheimer Demenz). Des weiteren wurden Patienten ausgeschlossen, die eine zerebrale Erkrankung oder Abnormität zeigten, die ausreichend ist, um eine Gedächtnisbeeinträchtigung hervorzurufen, wie z.B. der Normaldruck - Hydrozephalus, die

Parkinson Erkrankung oder die progressive supranukleäre Paralyse. Patienten mit relevanten ischämischen Prozessen gemäß den NINDS-AIREN (Roman et al., 1993) Kriterien wurden ebenfalls von der Studie ausgeschlossen.

In die vorliegende Studie wurden ebenfalls keine Patienten aufgenommen, bei denen eine extrazerebrale Ursache die neuropsychologische Funktion beeinträchtigte, wie z.B. im Rahmen einer psychotopen Medikation (z.B. Antidepressiva, Neuroleptika, ...) oder ein Substanzmissbrauch.

## 2.5 Datenverwaltung

Eine Hauptaufgabe dieser statistischen Auswertung und Analysen bestand in der Erstellung zweier Datenbanken. Es wurde unter Nutzung der Microsoft Access Software jeweils eine Datenbank der PET-Files und eine Datenbank der psychiatrischen Patienteninformationen erstellt, mit dem Ziel der

- Verwaltung der Patientendaten und
- der späteren Auswahl der Patienten aus dem Gesamtkollektiv, die für die hier bearbeitenden Fragestellung in Frage kommen.

Die Informationen, die in den Datenbanken verwaltet wurden, sind im Zeitraum 1996 – 2000 erhoben worden. Zur Vervollständigung der jeweiligen Datensätze waren Komplettierungen mittels Nachforschungen in den Patientenakten im Aktenarchiv der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Klinikums rechts der Isar (München) erforderlich.

Insgesamt wurden Datensätze von 3057 Patienten für die PET – Aufnahmen verfügbar sind, im folgenden „PET - File - Datenbank“ genannt, und Datensätze von 756 psychiatrischen Patientenuntersuchungen, im folgenden als „Demenz - Datenbank“ bezeichnet, eingegeben. Mit Hilfe spezifischer Suchkriterien wurden Gruppen von Patienten ausgewählt, die für die nachfolgenden dargestellten statistischen Auswertungen und Analysen (siehe Kapitel 3) verwendet wurden.

### 2.5.1 Datenbank „PET-Files“

Die im Klinikum rechts der Isar erstellten PET – Aufnahmen werden auf mobilen Datenträgern in Form von CD-ROMs gespeichert und archiviert.

Das Archiv der gebrannten CD-ROMs, befindet sich in der Klinik für Nuklearmedizin und umfasst 85 CD ROMs. Insgesamt sind 3056 PET-Files mit durchschnittlich 36 PET-Files/CD-ROM (20-80 /CD) gespeichert (Stand: Oktober 2002).



wurden in einem ersten Schritt in ein Excelformat umformatiert und in einem zweiten Schritt zu einer einzigen Datei zusammengefügt. Die weitere Verwaltung wurde mit Microsoft Access durchgeführt, da diese Software zur Verwaltung großer Datenmengen gut geeignet ist.

Die entstandene Datei trägt den Namen „PET-Verzeichnis.mdb“ und enthält in seiner entgültigen Form 3056 PETs mit folgenden Informationen über den Patienten:

- Kennnummer: Eine Nummer, die jedem Patienten zugeteilt wurde
- Name: Vor und Nachname des Patienten
- Nachname: der alleinige Nachname
- Vorname: der alleinige Vorname
- CD: Nummer der CD auf der die PET Aufnahme gespeichert ist
- PET - File: Dateiname der gespeicherten PET-Datei
- Geburtstag: Das Geburtsdatum des Patienten
- Untersuchungsdatum: Datum der Aufnahme des PET-Files

## 2.5.2 Datenbank „Demenz“

Parallel zur „PET-File-Datenbank“ war es notwendig eine weitere Datenbank zu erstellen, welche die psychiatrischen Patienteninformationen verwaltete. Diese Informationen wurden von den Ärzten der psychiatrischen Tagesklinik des Klinikums rechts der Isar in der Möhlstraße (München) erarbeitet, gesammelt, verwaltet und archiviert. Die Informationen über die Demenz – Patienten werden in zahlreichen, verschiedenen Excel – Dateien gespeichert.

Im Rahmen der hier vorliegenden Studie wurden sie schrittweise zu einer einzigen Exceldatei zusammengefügt und in die MS – Access-Datenbank „Demenz.mdb“ überführt.

Die von der Tagesklinik des Klinikums rechts der Isar zur Verfügung gestellten Patientendatensätze waren teilweise unvollständig. Durch eine Recherche im Aktenarchiv der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Klinikums rechts der Isar (München) wurden die Datensätze so weit wie möglich ergänzt und vervollständigt.

Die Datenbank „Demenz“ wurde mit Informationen über die PET-Untersuchungen (Filename, Name der CD-ROM, Untersuchungsdatum) aus der Datenbank „PET-Files“ vervollständigt.

Somit entstand eine Datenbank mit 785 psychiatrischen Patienten, die in den Jahren 1996-2002 in der Demenzsprechstunde untersucht wurden. Mit Hilfe von Suchfunktionen, können Patientengruppen gezielt ausgelesen werden und für eine nachfolgende statistische Auswertung genutzt werden.

- ASNR: eine Kennnummer der psychiatrischen Klinik
- Name: Nachname des Patienten
- Vorname: Vorname des Patienten
- Geschl.: Geschlecht des Patienten
- GebT: Geburtstag
- GebM: Geburtsmonat
- GebJ: Geburtsjahr
- Edu: Zahl der Ausbildungsjahre
- UntM: Untersuchungsmonat
- UntJ: Untersuchungsjahr
- Beginn: Jahreszahl zum Zeitpunkt des Erkrankungsbeginns
- Age of onset: Alter bei Erkrankungsbeginn
- Dauer: Dauer von Erkrankungsbeginn bis zur Untersuchung
- APOE: APOE Genotyp
- MMST: Mini-Mental-State-Evaluation
- CD: Name der CD-ROM , auf der die Datei gespeichert ist
- PET-File: genauer Dateiname
- Udatum: Datum der PET-Untersuchung
- TAU: TAU – Konzentration im Liquor cerebrospinalis
- P-TAU: P-TAU- Konzentration im Liquor cerebrospinalis
- Beta-Amyloid42: A  $\beta$ 42 Konzentration im Liquor cerebrospinalis
- Beta-Amyloid Pl.:  $\beta$  - Amyloid Konzentration im Plasma
- Liquor Apo E: Apo E Protein Konzentration im Liquor cerebrospinalis
- Cystatin C: Cystatin Konzentration im Liquor cerebrospinalis
- GOT: GOT
- ICD: Diagnosecode nach ICD-10
- Konvertiert: bei möglicher Veränderung der Diagnose
- Diaklar: Diagnose
- CDR: CDR-Score
- CAMCOG: CAMCOG
- IADL: IADL
- NP: NP
- CT: CT – Untersuchung
- MR: MR – Untersuchung
- SPECT: SPECT – Untersuchung
- PET: PET – Untersuchung
- Liquor: Liquor – Untersuchung
- Familienanamnese: 1 = negativ; 2 = positiv

## 2.6 Formatierung der PET - Daten

### 2.6.1 Formatierung unter Neurostat

In der vorliegenden Studie wurde zur Erstellung statistisch parametrisch auswertbarer Bilder die Software „NEUROSTAT“ der University of Michigan (Ann Arbor, USA) (Minoshima et al., 1993), (Minoshima et al., 1994b) mit einer SGI O2 Workstation (Silicon Graphics Inc., Mountain View, CA, USA) verwendet.

Diese Routine wurde ausgiebig in anderen vorhergehenden Publikationen beschrieben und hat Gültigkeit im klinischen und wissenschaftlichen Gebrauch bei Patienten mit demenziellen Erkrankungen und Epilepsie (Bartenstein et al., 1997), (Minoshima et al., 1995), (Drzezga et al., 1999). Die Formatierung der PET-Aufnahmen lässt sich in 2 Schritte unterteilen:

1. Koregistrierung
2. Stereotaktische Normierung

In einem ersten Analyseschritt wurden die einzelnen Aufnahmen der Patienten bzw. Kontrollpersonen räumlich aufeinander abgestimmt (Koregistrierung). Neben einer transversalen und koronaren Rotationskorrektur wurde der Bilddatensatz exakt zentriert (Minoshima et al., 1992).

Um eine statistische Analyse mehrerer Patienten bzw. Kontrollpersonen zu ermöglichen, ist es notwendig die Aufnahmen räumlich zu normieren. Im zweiten Analyseschritt wird daher der Bilddatensatz zunächst entsprechend der bikommissuralen Ebene (die sogenannte AC-PC-Linie) automatisch ausgerichtet (Minoshima et al., 1993). Die AC-PC-Linie wurde hierbei nicht direkt ermittelt, sondern einer Linie angenähert, die den Frontalpol, den Occipitalpol, den Vorderrand des Corpus Callosum und den Unterrand des Thalamus erfasst. Nach dieser Ausrichtung wurde eine Normierung der Größe des Gehirns durchgeführt, d.h. die äußersten Punkte des individuellen Gehirns wurden in jeder Richtung linear an die Größe eines Standardgehirns, das von Talairach und Tournoux (Talairach and Tournoux, 1988) vorgeschlagen wird angeglichen (Minoshima et al., 1994b). Kleinere Gehirne werden rechnerisch ausgedehnt, größere Gehirne rechnerisch verkleinert. Eine Normierung der inneren Gehirnstrukturen erfolgte durch eine nicht lineare Verformung, d.h. individuelle Strukturen wurden durch unterschiedliche große Faktoren verformt. Als Vorlage dienten die Verbindungslinien zwischen den in einem Standardgehirn prädefinierten sogenannten „Streckungszentrum“, die vor allem die weiße Substanz wie das Corpus Callosum oder die Sehstrahlung markierten, und jeweils mehreren korrespondierenden prädefinierten



Landmarken, 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 Zentrum durch Streckung an den Standardkurvenverlauf angepasst. Die damit festgelegte Landmarke des individuellen Gehirns wurde danach durch Verformung des Gehirns in räumliche Übereinstimmung mit der Landmarke des Standardgehirns gebracht. Durch die Verbindung eines Zentrums mit mehreren Landmarken wurde die dreidimensionale Anpassung einer Region im individuellen Gehirn an die entsprechende Region im Standardgehirn ermöglicht (Minoshima et al., 1994a). Durch diese anatomische Standardisierung, bei der anatomische Abweichungen bei gleichzeitiger Erhaltung der regionalen Aktivitätswerte minimiert werden sollen, wurde ein individuelles Gehirn in ein gemeinsames stereotaktisches Referenzsystem transferiert (Minoshima et al., 1994a), (Friston et al., 1991). Als Referenz wurde das von Talairach und Tournoux (Talairach and Tournoux, 1988) entwickelte stereotaktische System verwendet.

## 2.6.2 Auswertung unter SPM99

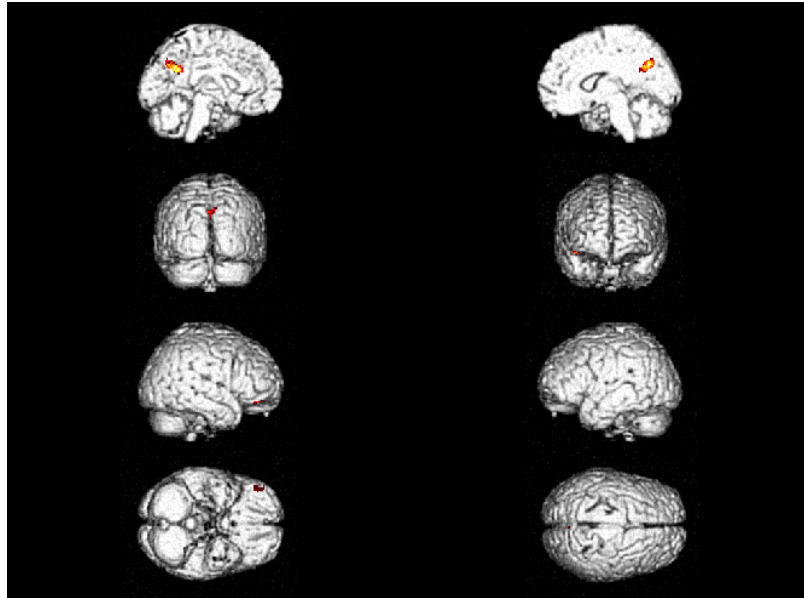
Die weitere statistische Auswertung der Daten erfolgte mit der SPM99 Software (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK). Hierbei handelt es sich um ein in MATLAB 5.3 (kommerzielles Mathematikprogramm von Mathworks Inc., MA, USA) implementiertes Programm, das zur Auswertung von funktionell neuroanatomischen Bilddatensätzen weltweit verbreitet und wissenschaftlich akzeptiert ist (Minoshima et al., 1993), (Minoshima et al., 1994c), (Friston et al., 1991), (Worsley et al., 1992).

Für das Programm SPM 99 wurde die Bilddatensätze vom CTI Format in das ANALYZE Format konvertiert. Die verbleibenden interindividuellen Unterschiede nach Formatierung unter Neurostat und Konvertierung in der gyralen Anatomie wurden in einem nächsten Analyseschritt durch eine Glättung der Bilder mit einem dreidimensionalen, isotropischen Gauß'schen Filter (12 mm FWHM) minimiert (Worsley et al., 1992) und die individuellen globalen Counts durch eine proportionale Skalierung mit einem Mittelwert von 50 Mg/100ml/min normalisiert.

Differenzen oder Korrelationen zwischen und innerhalb der Bilddatensätze der verwendeten Gruppen wurden Voxel für Voxel mittels T-Test (Worsley et al., 1992), (Friston et al., 1991) analysiert. Die Ergebnisse werden in Form von Koordinaten, die dem System von Talairach und Tournoux entsprechen und dem zugehörigen Signifikanzniveau dargestellt.

## 2.6.3 Darstellung der Ergebnisse

Das Ergebnis der Analysen wird in folgender Art und Weise dargestellt:



*Abbildung 13: Beispiel*

- |                  |  |
|------------------|--|
| 1. Reihe links:  | Blick von rechts auf die linke Hemisphäre  |
| 1. Reihe rechts: | Blick von links auf die rechte Hemisphäre  |
| 2. Reihe links:  | Blick von dorsal auf das Gehirn            |
| 2. Reihe rechts: | Blick von rostral auf das Gehirn           |
| 3. Reihe links:  | Blick von rechts auf die rechte Hemisphäre |
| 3. Reihe rechts: | Blick von links auf die linke Hemisphäre   |
| 4. Reihe links:  | Blick von kaudal auf das Gehirn            |
| 4. Reihe rechts: | Blick von kranial auf das Gehirn           |

## 3 Ergebnisteil

### 3.1 Ergebnisse der A $\beta$ 42 Analysen

#### 3.1.1 A $\beta$ 42 Vergleichsanalyse bei Patienten mit MCI

##### 3.1.1.1 Auswahl der Patienten und Gruppencharakteristika

Diese Patientengruppe erfüllt die folgenden Kriterien und Forderungen:

- Diagnose MCI gemäß den Kriterien von Peterson
- PET – Untersuchung
- A  $\beta$ 42 Konzentrationsbestimmung im Liquor cerebrospinalis

Durch eine Suche in den Datenbanken „PET - Files“ und „Demenz“, sowie eigener Recherche konnten 24 Patienten ermittelt werden, welche diese Kriterien erfüllten.

		Anzahl der Pat.
Patienten in der Demenz-Datenbank		756 (100%)
Patienten mit der Diagnose MCI		30 (4%)
Patienten mit MCI + PET		<b>24 (3,2%)</b>
	Patienten mit MCI + PET + A $\beta$ 42 < 650 ng/l	17 (2,2%)
	Patienten mit MCI + PET + A $\beta$ 42 > 650 ng/l	7 (1,0%)

*Tabelle 4: Gruppe der Patienten mit MCI und A  $\beta$ 42 Bestimmung*

In der folgenden Analyse wurden 2 Gruppen von Patienten mit MCI untersucht, welche sich durch die Konzentration von A  $\beta$ 42 im Liquor cerebrospinalis unterschieden.

Die eine Gruppe der Patienten mit MCI wies eine A  $\beta$ 42 – Konzentration im Liquor cerebrospinalis unterhalb des Grenzwertes von 650 ng/l auf und wird im weiteren Verlauf als „A  $\beta$ 42 niedrig“ Gruppe bezeichnet.

Die zweite Gruppe der Patienten mit MCI wies eine A  $\beta$ 42 – Konzentration im Liquor cerebrospinalis oberhalb des Grenzwertes von 650 ng/l auf und wird im weiteren Verlauf als „A  $\beta$ 42 hoch“ Gruppe bezeichnet wird (siehe auch Abkürzungsverzeichnis).

3.1.1.1.1 Patientengruppe „A  $\beta$ 42 niedrig“

Die Gruppe besteht aus insgesamt 17 Patienten, davon waren 10 männlich/ 7 weibliche und die mittlere A  $\beta$ 42 – Konzentration beträgt  $422,8 \pm 127,8$  ng/l. Das durchschnittliche Alter bei Untersuchung liegt bei  $69,4 \pm 8,9$  Jahren und das durchschnittliche Alter bei Erkrankungsbeginn („age of onset“) bei 67,0 Jahren. Elf Patienten zeigen bei der *APOE* Genotypbestimmung einen *APOE* positiven und 6 Patienten einen *APOE* negativen Genotyp (siehe auch Abkürzungsverzeichnis). Die durchschnittlich kognitive Leistungsfähigkeit spiegelt sich im mittleren MMST von  $27,1 \pm 2,0$  wieder.

Die Daten sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Gesamtzahl		N = 17
Geschlecht:	Männlich	10
	Weiblich	7
Durchschnittliche A $\beta$ 42-Konzentration		422,8ng/l
Standardabweichung		127,8 ng/l
Durchschnittsalter bei Untersuchung		69,4 Jahre <sup>1</sup>
Age of onset		67,0 Jahre <sup>2</sup>
<i>APOE</i> Genotyp	<i>APOE</i> $\epsilon$ 4 positiv	11
	<i>APOE</i> $\epsilon$ 4 negativ	6
Durchschnittlicher MMST		27,1 <sup>3</sup>

Tabelle 5: Übersicht über die Patienten der Gruppe „A  $\beta$ 42 niedrig“

<sup>1</sup> Daten von 3 Patienten fehlen <sup>2</sup> Daten von 2 Patienten fehlen <sup>3</sup> Daten von 1 Patienten fehlen

3.1.1.1.2 Patientengruppe „A  $\beta$ 42 hoch“

Die Gruppe besteht aus insgesamt 7 Patienten, davon waren 3 männlich/ 4 weibliche und die mittlere A  $\beta$ 42 – Konzentration beträgt  $1007,1 \pm 239,9$  ng/l. Das durchschnittliche Alter bei Untersuchung liegt bei  $67,8 \pm 7,0$  Jahren und das durchschnittliche Alter bei Erkrankungsbeginn („age of onset“) bei 65,0 Jahren. Drei Patienten zeigen bei der *APOE* Genotypbestimmung einen *APOE* positiven und 4 Patienten einen *APOE* negativen Genotyp (siehe auch Abkürzungsverzeichnis). Die durchschnittlich kognitive Leistungsfähigkeit spiegelt sich im mittleren MMST von  $27,7 \pm 1,0$  wieder.

Die Daten sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Gesamtzahl		N = 7
Geschlecht:	Männlich	3
	Weiblich	4
Durchschnittliche A $\beta$ 42-Konzentration		1007,1 ng/l
Standardabweichung		239,9 ng/l
Durchschnittsalter bei Untersuchung		67,8 Jahre <sup>1</sup>
Age of onset		65,0 Jahre <sup>2</sup>
APOE Genotyp	APOE $\epsilon$ 4 positiv	3
	APOE $\epsilon$ 4 negativ	4
Durchschnittlicher MMST		27,7 <sup>3</sup>

Tabelle 6: Übersicht über die Patienten der Gruppe „A  $\beta$ 42 hoch“

<sup>1</sup> Daten von 1 Patienten fehlen <sup>2</sup> Daten von 1 Patienten fehlen <sup>3</sup> Daten von 1 Patienten fehlen

## 3.1.2 Ergebnis der SPM Analyse

### 3.1.2.1 Stoffwechseldefizite der Gruppe „A $\beta$ 42 hoch“ vs. „A $\beta$ 42 niedrig“

In der folgenden Analyse wurden die oben beschriebenen Gruppen miteinander verglichen. Zuerst wurde überprüft, in welchen Regionen die Patienten der Gruppe „A  $\beta$ 42 hoch“ Stoffwechseldefizite gegenüber den Patienten der Gruppe „A  $\beta$ 42 niedrig“ zeigten.

Hierbei zeigen die Patienten der Gruppe „A  $\beta$ 42 hoch“ signifikante Stoffwechseldefizite in den in Tabelle 7 aufgeführten Arealen des Gyrus frontalis bds.

HEMISPHERE:	P-VALUE UNCOR.	TALAIRACH- KOORDINATEN			BRODMANN- AREAL	REGION
		X	Y	Z		
Rechte Hemisphäre	0,01	29	-29	52	4	Gyrus precentralis
		27	-2	50	6	Gyrus frontalis medius
		20	16	38	32	Gyrus cinguli
Linke Hemisphäre	0,01	-16	25	-16	11	Gyrus frontalis medius
		-25	-4	47	6	Gyrus frontalis medius
		-18	56	-11	11	Gyrus frontalis superior
		-20	58	-9	10	Gyrus frontalis superior

Tabelle 7: Stoffwechseldefizite der Gruppe „A  $\beta$ 42 hoch“ vs. „A  $\beta$ 42 niedrig“

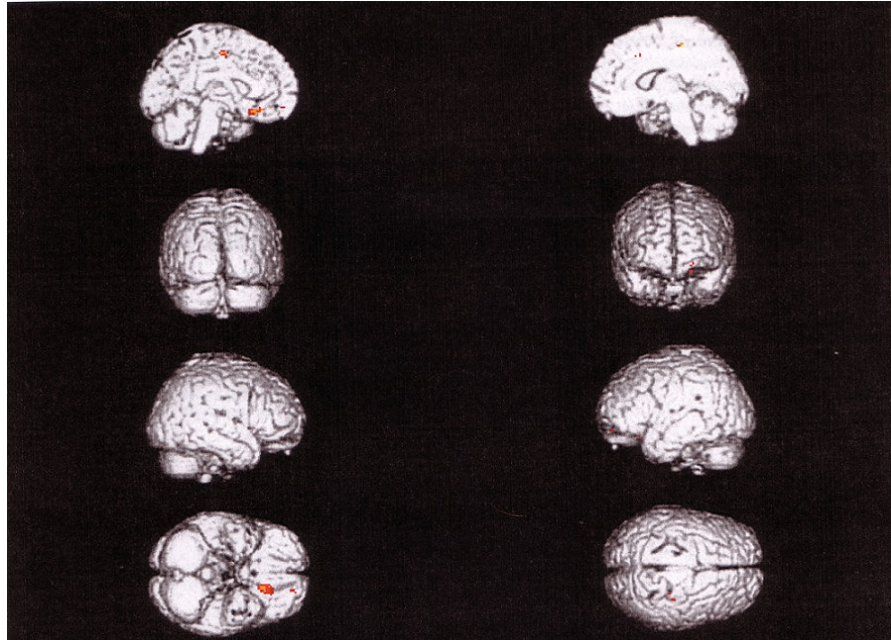


Abbildung 14: Stoffwechseldefizite der Gruppe „A  $\beta$ 42 hoch“ vs. „A  $\beta$ 42 niedrig“

### 3.1.2.2 Stoffwechseldefizite der Gruppe „A $\beta$ 42 niedrig“ vs. „A $\beta$ 42 hoch“

Im einem nächsten Schritt wurde nun geprüft, in welchen Arealen die Gruppe „A  $\beta$ 42 niedrig“ Stoffwechseldefizite im Vergleich zur Gruppe „A  $\beta$ 42 hoch“ aufwies. Hierbei zeigen die Patienten der Gruppe „A  $\beta$ 42 niedrig“ signifikante Stoffwechseldefizite in umschriebenen Arealen des temporofrontalen Lappens (siehe Tabelle 8 bzw. Abbildung 15).

HEMISPHERE:	P-VALUE UNCOR.	TALAIRACH- KOORDINATEN			BRODMANN- AREAL	REGION
		X	Y	Z		
Rechte Hemisphäre	0,01	58	-65	32	40	Gyrus supramarginalis
		68	-32	-14	20	Gyrus temporalis inferior
Linke Hemisphäre	0,01	-2	32	61	6	Gyrus frontalis superior
		0	45	52	8	Gyrus frontalis superior

Tabelle 8: Stoffwechseldefizite der Gruppe „A  $\beta$ 42 niedrig“ vs. „A  $\beta$ 42 hoch“

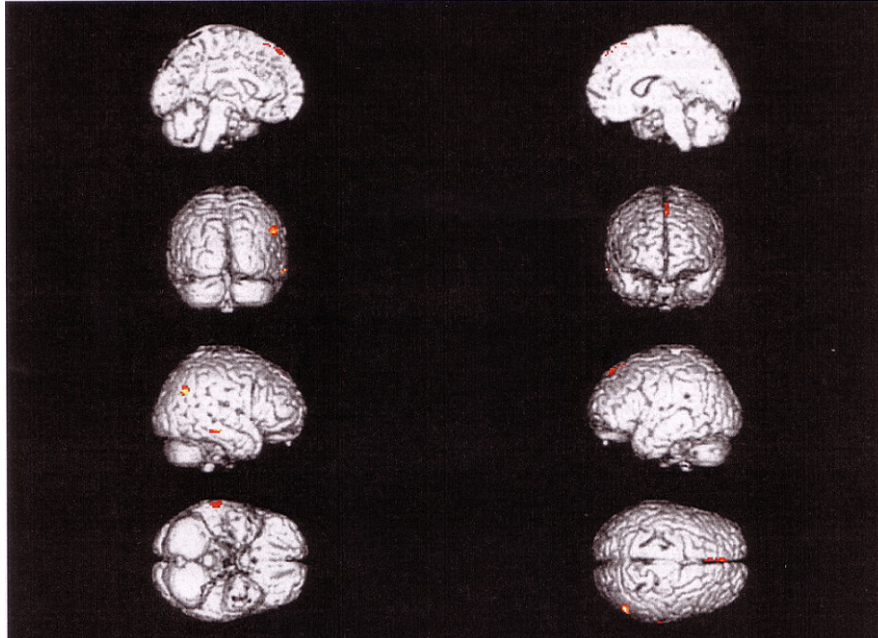


Abbildung 15: Stoffwechseldefizite der Gruppe „A  $\beta$ 42 niedrig“ vs. „A  $\beta$ 42 hoch“

Bei einer neuropsychologischen Nachuntersuchung 12 Monate nach der ersten Untersuchung zeigt sich, dass 7 der 17 Patienten der Gruppe „A  $\beta$ 42 niedrig“ innerhalb dieses Zeitraumes eine Alzheimer Demenz entwickelt hatten. In der Gruppe „A  $\beta$ 42 hoch“ entwickelte hingegen nur ein Patient in diesem Zeitraum eine Alzheimer Demenz (Siehe Abbildung 16).

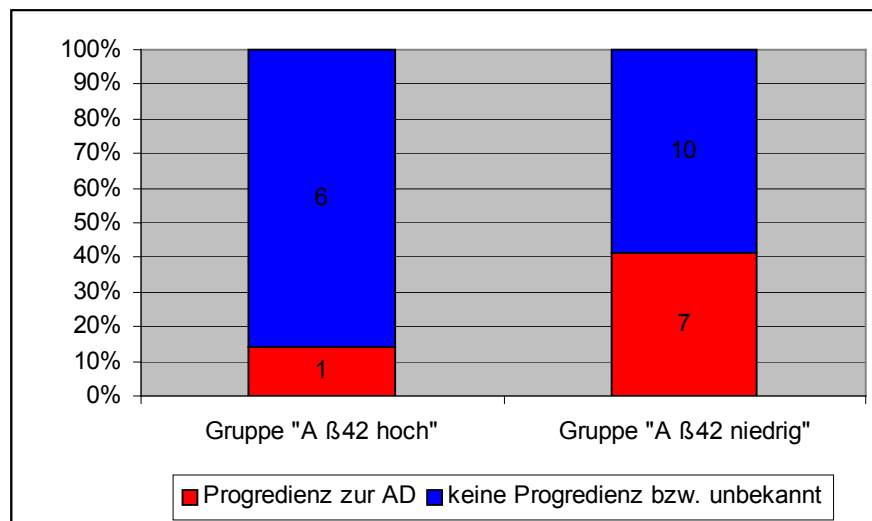


Abbildung 16: Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchung nach 12 Monaten

### 3.1.3 A $\beta$ 42 Korrelationsanalyse bei Patienten mit AD /MCI(AD)

#### 3.1.3.1 Auswahl der Patienten und Gruppencharakteristika

Diese Patientengruppe besteht aus Patienten, die entweder die Kriterien für eine Alzheimer Demenz zum Zeitpunkt der Untersuchung erfüllten bzw. Patienten mit MCI, bei denen im weiteren Krankheitsverlauf eine Alzheimer Demenz beobachtet werden konnte und des weiteren eine PET Untersuchung und eine A  $\beta$ 42 Konzentrationsbestimmung im Liquor cerebrospinalis vorlag. Durch eine Suche in den Datenbanken „PET - Files“ und „Demenz“, sowie weiterer Recherche konnten folgende Patientenzahlen ermittelt werden.

	Anzahl der Pat.
Alle PET - Datensätze insgesamt	3059 (100%)
Patienten mit der Diagnose AD:	459 (15%)
Patienten mit $\beta$ A Bestimmung	160 (5,2%)
Patienten mit der Diagnose MCI (AD):	8 (0,3%)
<b>Patienten mit AD/MCI (AD) + A <math>\beta</math>42 + PET:</b>	<b>39 (1,3%)</b>
Patienten mit AD + A $\beta$ 42 + PET:	31 (1,0%)
Patienten mit MCI (AD) + A $\beta$ 42 + PET:	8 (0,3%)

Tabelle 9: Auswahl der Patienten mit AD/MCI(AD) für die A  $\beta$ 42 Korrelationsanalyse

Die Gruppe setzt sich aus 21 männlichen und 18 weiblichen Patienten zusammen. Die durchschnittliche Konzentration von A  $\beta$ 42 im Liquor cerebrospinalis zum Zeitpunkt der Untersuchung beträgt 579,0 ng/l mit einer Standardabweichung von 324,7 ng/l. Das durchschnittliche Alter der Patienten beträgt 65,8 Jahre (siehe auch Tabelle 10).

Gesamtzahl	N = 39	
Geschlecht:	Männlich	21
	Weiblich	18
Durchschnittliche $\beta$ -Amyloid Konzentration	579,0 ng/l	
Standardabweichung	324,7 ng/l	
Durchschnittsalter bei Untersuchung	65,8 Jahre	

Tabelle 10: Übersicht über die Patienten mit AD/MCI(AD) der A  $\beta$ 42 Korrelationsanalyse



### 3.1.3.2 Ergebnis der SPM Analyse

In dieser Analyse wurde untersucht, ob die oben beschriebene Patientengruppe mit abnehmender Konzentration von A  $\beta$ 42 im Liquor cerebrospinalis zerebrale Stoffwechseldefizite nachwies. Hierbei zeigten sich mit abnehmender Konzentration signifikante Stoffwechseldefizite im rechten Temporallappen (siehe Tabelle 11 und Abbildung 17).

HEMISPHERE:	P-VALUE UNCOR.	TALAIRACH- KOORDINATEN			BRODMANN- AREAL	REGION
		X	Y	Z		
Rechte Hemisphäre	0,01	47	-54	-16	37	Gyrus fusiformis
		54	-45	-16	20	Gyrus temporalis inferior
		52	-36	-9	21	Gyrus temporalis medius
Linke Hemisphäre						

Tabelle 11: Stoffwechseldefizite der Patienten bei sinkender Konzentration von A  $\beta$ 42

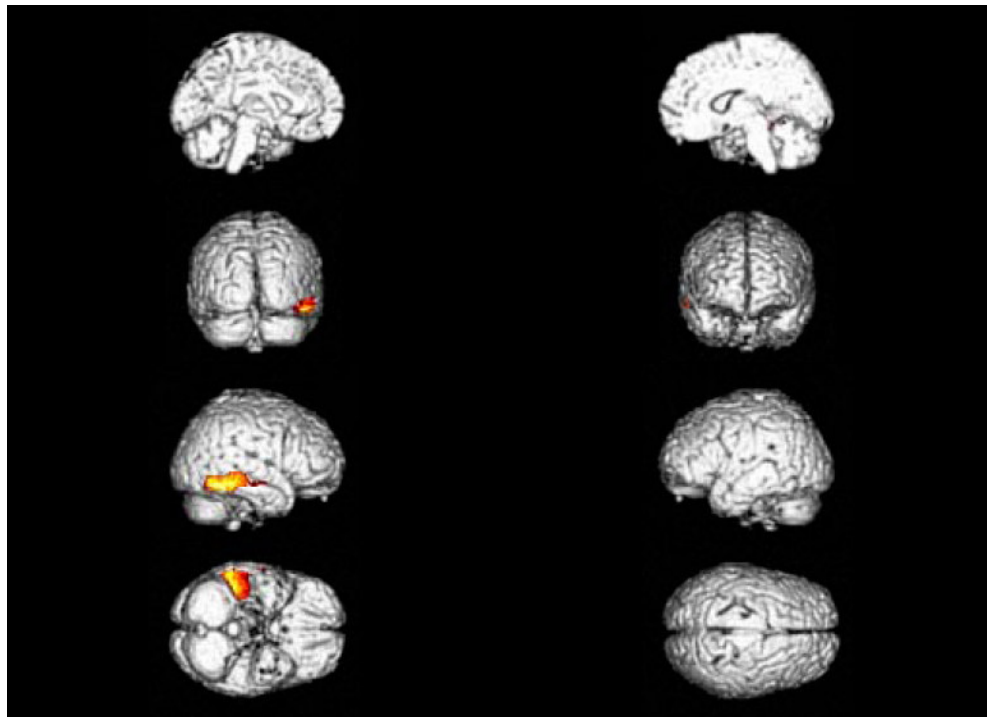


Abbildung 17: Stoffwechseldefizite der Patienten bei sinkender Konzentration von A  $\beta$ 42

## 3.2 Ergebnisse der TAU Analysen

### 3.2.1 TAU - Vergleichsanalyse bei Patienten mit MCI

#### 3.2.1.1 Auswahl der Patienten und Gruppencharakteristika

Diese Patientengruppe erfüllt die folgenden Kriterien und Forderungen:

- Diagnose MCI gemäß den Kriterien von Peterson (siehe Kapitel 2.3.)
- PET – Untersuchung
- TAU – Konzentrationsbestimmung im Liquor cerebrospinalis

Durch eine Suche in den Datenbanken „PET - Files“ und „Demenz“, sowie eigener Recherche konnten 24 Patienten ermittelt werden, welche diese Kriterien erfüllten.

	Anzahl der Pat.
Patienten in der Demenz-Datenbank	756 (100%)
Patienten mit der Diagnose MCI	30 (4%)
Patienten mit MCI + PET	<b>24 (3,2%)</b>
Patienten mit MCI + PET + TAU < 252 ng/l	11 (1,5%)
Patienten mit MCI + PET + TAU > 252 ng/l	13 (1,7%)

*Tabelle 12: Gruppe der Patienten mit MCI und TAU Bestimmung*

In der folgenden Analyse wurden 2 Gruppen von Patienten mit MCI untersucht, welche sich durch die Konzentration von TAU im Liquor cerebrospinalis unterschieden.

Die eine Gruppe der Patienten mit MCI wies eine TAU – Konzentration im Liquor cerebrospinalis unterhalb des Grenzwertes von 252 ng/l auf und wird im weiteren Verlauf als „TAU niedrig“ Gruppe bezeichnet.

Die zweite Gruppe mit Patienten mit MCI wies eine TAU – Konzentration im Liquor cerebrospinalis oberhalb des Grenzwertes von 252 ng/l auf und wird im weiteren Verlauf als „TAU hoch“ Gruppe bezeichnet wird (siehe auch Abkürzungsverzeichnis).

### 3.2.1.1.1 Patientengruppe „TAU niedrig“

Die Gruppe besteht aus insgesamt 11 Patienten, davon waren 6 männlich/5 weibliche und die mittlere TAU – Konzentration beträgt  $161,9 \pm 67,8$  ng/l. Das durchschnittliche Alter bei Untersuchung liegt bei  $67,9 \pm$  Jahren und das durchschnittliche Alter bei Erkrankungsbeginn („age of onset“) bei 65,3 Jahren. Sechs Patienten zeigen bei der *APOE* Genotypbestimmung einen *APOE* positiven und 5 Patienten einen *APOE* negativen Genotyp (siehe auch Abkürzungsverzeichnis). Die durchschnittlich kognitive Leistungsfähigkeit spiegelt sich im mittleren MMST von  $27,6 \pm 1,5$  wieder.

Die Daten sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

Gesamtzahl		N = 11
Geschlecht:	Männlich	6
	Weiblich	5
Durchschnittliche TAU-Konzentration		161,9 ng/l
Standardabweichung		67,8 ng/l
Durchschnittsalter bei Untersuchung		67,9 Jahre <sup>1</sup>
Age of onset		65,3 Jahre <sup>2</sup>
<i>APOE</i> Genotyp	<i>APOE</i> ε4 positiv	6
	<i>APOE</i> ε4 negativ	5
Durchschnittlicher MMST		27,6 <sup>3</sup>

Tabelle 13: Übersicht über die Patienten der Gruppe „TAU niedrig“

<sup>1</sup> Daten von 2 Patienten fehlen <sup>2</sup> Daten von 2 Patienten fehlen <sup>3</sup> Daten von 2 Patienten fehlen

### 3.2.1.1.2 Patientengruppe „TAU hoch“

Die Gruppe besteht aus insgesamt 13 Patienten, davon waren 8 männlich/5 weibliche und die mittlere TAU -Konzentration beträgt  $598,8 \pm 263,7$  ng/l. Das durchschnittliche Alter bei Untersuchung lag bei  $69,8 \pm$  Jahren und das durchschnittliche Alter bei Erkrankungsbeginn („age of onset“) bei 67,3 Jahren. Acht Patienten zeigen bei der *APOE* Genotypbestimmung einen *APOE* ε4 positiven und 5 Patienten einen *APOE* ε4 negativen Genotyp (siehe auch Abkürzungsverzeichnis). Die durchschnittlich kognitive Leistungsfähigkeit spiegelt sich im mittleren MMST von  $27 \pm 2$  wieder.

Die Daten sind in Tabelle 14 zusammengefasst.

Gesamtzahl		N = 13
Geschlecht:	Männlich:	8
	Weiblich:	5
Durchschnittliche TAU-Konzentration		598,8 ng/l
Standardabweichung		263,7 ng/l
Durchschnittsalter bei Untersuchung		69,8 Jahre <sup>1</sup>
Age of onset		67,3 Jahre <sup>2</sup>
Apo E Genotyp	Apo E ε4 positiv	8
	Apo E ε4 negativ	5
Durchschnittlicher MMST		27

Tabelle 14: Übersicht über die Patienten der Gruppe „TAU hoch“

<sup>1</sup> Daten von 2 Patienten fehlen <sup>2</sup> Daten von 2 Patienten fehlen

### 3.2.1.2 Ergebnis der SPM Analyse

#### 3.2.1.2.1 Stoffwechseldefizite der Gruppe „TAU niedrig“ vs. „TAU hoch“

In der folgenden Analyse wurden die oben beschriebenen Gruppen miteinander verglichen. Zuerst wurde überprüft, in welchen Regionen die Patienten der Gruppe „TAU negativ“ Stoffwechseldefizite gegenüber den Patienten der Gruppe „TAU positiv“ zeigten. Hierbei wiesen die Patienten der Gruppe „TAU niedrig“ signifikante Stoffwechseldefizite im linken Temporallappen auf.

HEMISPHERE:	P-VALUE UNCOR.	TALAIRACH- KOORDINATEN			BRODMANN- AREAL	REGION
		X	Y	Z		
Rechte Hemisphäre	0,01	32	07	56	6	Gyrus frontalis medius
		18	04	22		Fasciculus occipitofrontalis
		00	-34	-18		Kleinhirn
Linke Hemisphäre	0,01	-58	-2	14	6	Globus pallidus medialis
		-16	-07	56	6	Gyrus frontalis medialis
		-58	-18	38	4	Gyrus precentralis
		-38	-20	34	2	Gyrus postcentralis

Tabelle 15: Stoffwechseldefizite der Gruppe „TAU niedrig“ vs. Gruppe „TAU hoch“

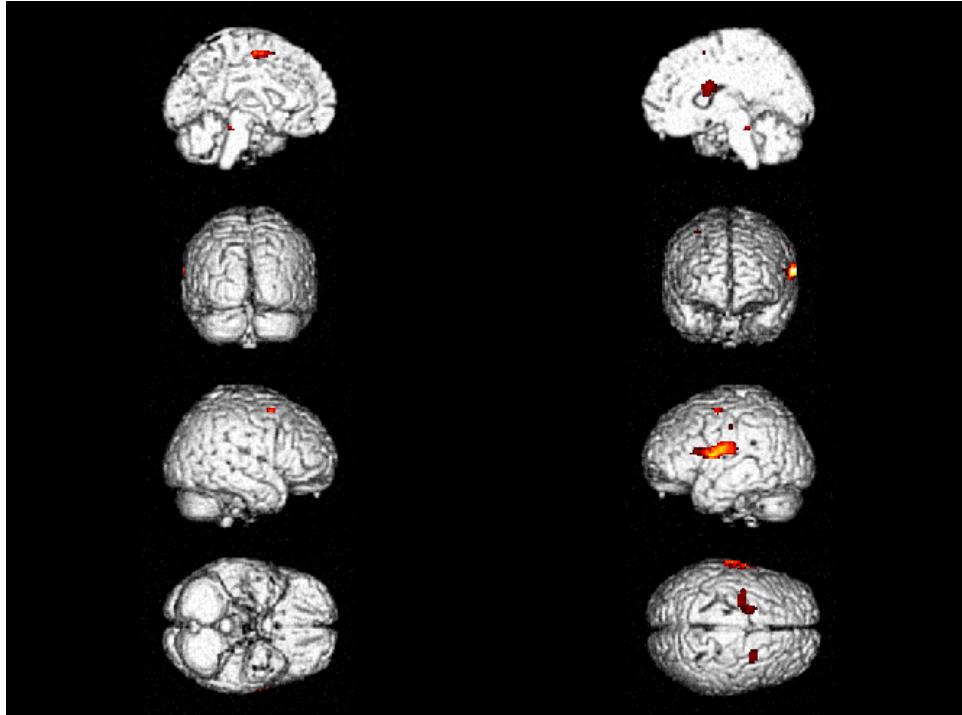


Abbildung 18: Stoffwechseldefizite der Gruppe „TAU niedrig“ vs. Gruppe „TAU hoch“

### 3.2.1.2.2 Stoffwechseldefizite der Gruppe „TAU hoch“ vs. Gruppe „TAU niedrig“

Im einem nächsten Schritt wurde nun geprüft, in welchen Arealen die Patienten der Gruppe „TAU hoch“ Stoffwechseldefizite im Vergleich zur Gruppe „TAU niedrig“ aufwies. Hierbei zeigten sich signifikante Stoffwechseldefizite im posterioren Cingulum bei Patienten der Gruppe „TAU hoch“ (siehe Tabelle 16 bzw. Abbildung 19).

HEMISPHERE:	P-VALUE UNCOR.	TALAIRACH- KOORDINATEN			BRODMANN- AREAL	REGION
		X	Y	Z		
Rechte Hemisphäre	0,01	47	43	-14	47	Gyrus frontalis inferior
Linke Hemisphäre		-7	-56	27	31	Gyrus cinguli

Tabelle 16: Stoffwechseldefizite der Gruppe „TAU hoch“ vs. Gruppe „TAU niedrig“

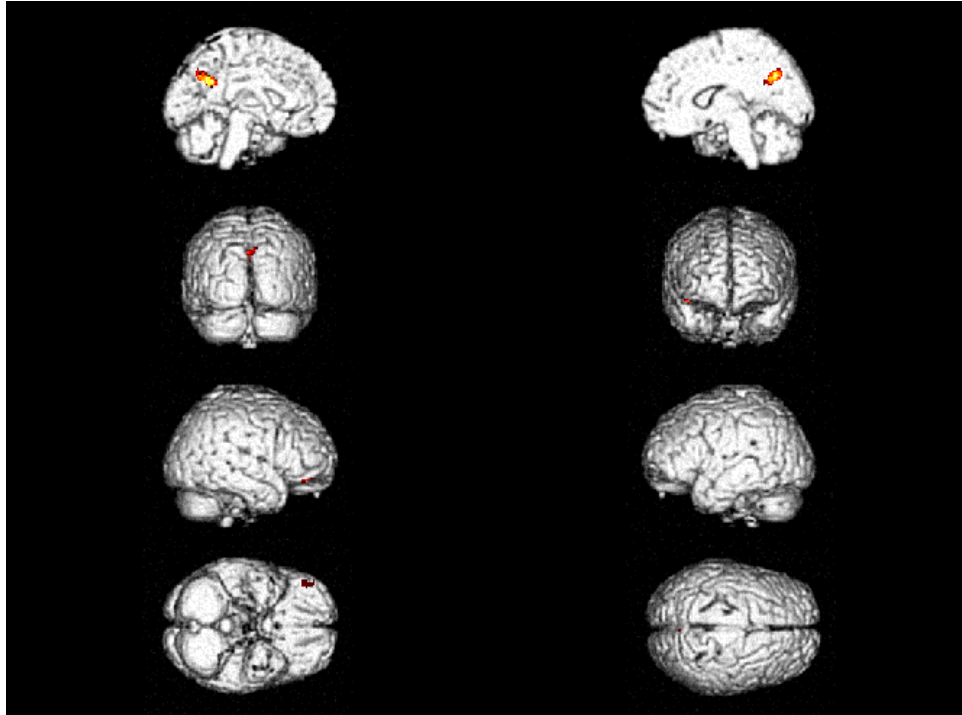


Abbildung 19: Stoffwechseldefizite der Gruppe „TAU hoch“ vs. Gruppe „TAU niedrig“

Bei einer neuropsychologischen Nachuntersuchung 12 Monate nach der ersten Untersuchung zeigte sich, dass 8 der 13 Patienten der Gruppe „TAU hoch“ innerhalb dieses Zeitraumes eine Alzheimer Demenz entwickelt hatten. In der Gruppe „TAU niedrig“ ist in diesem Zeitraum keine Alzheimer Demenz entwickelt worden.

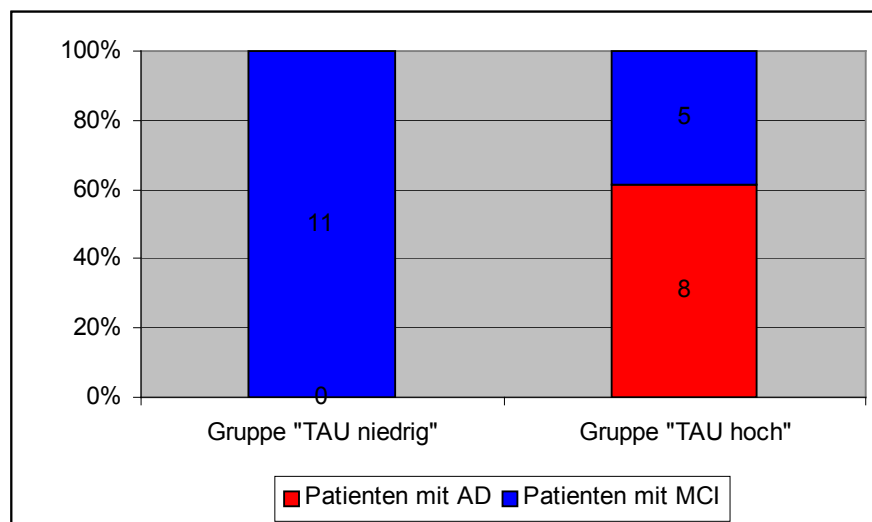


Abbildung 20: Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchung nach 12 Monaten

## 3.2.2 TAU - Korrelationsanalyse bei Patienten mit AD/MCI (AD)

### 3.2.2.1 Auswahl der Patienten und Gruppencharakteristika

Diese Patientengruppe besteht aus Patienten, die entweder die Kriterien für eine Alzheimer Demenz zum Zeitpunkt der Untersuchung erfüllten bzw. Patienten mit MCI, bei denen im weiteren Krankheitsverlauf eine Alzheimer Demenz entsprechend der Einschlusskriterien beobachtet werden konnte und des weiteren eine PET Untersuchung und eine TAU Konzentrationsbestimmung im Liquor cerebrospinalis vorlag. Durch eine Suche in den Datenbanken „PET – Files“ und „Demenz“, sowie weiterer Recherche konnten folgende Patientenzahlen ermittelt werden.

	Anzahl der Pat.
Alle PET - Datensätze insgesamt	3059 (100%)
Patienten mit der Diagnose AD:	459 (15%)
Patienten mit TAU Bestimmung	160 (5,2%)
Patienten mit der Diagnose MCI (AD):	8 (0,3%)
<b>Patienten mit AD/MCI (AD) + TAU + PET:</b>	<b>39 (1,3%)</b>
Patienten mit AD + TAU + PET:	31 (1,0%)
Patienten mit MCI (AD) + TAU + PET:	8 (0,3%)

Tabelle 17: Auswahl der Patienten zur TAU Korrelationsanalyse

Die Gruppe setzt sich aus 21 männlichen und 18 weiblichen Patienten zusammen. Die durchschnittliche TAU – Konzentration im Liquor cerebrospinalis zum Zeitpunkt der Untersuchung beträgt 496,8 ng/l mit einer Standardabweichung von 360,2 ng/l. Das durchschnittliche Alter der Patienten liegt bei 65,8 Jahre.

Gesamtzahl	N = 39	
Geschlecht:	Männlich	21
	Weiblich	18
Durchschnittliche TAU-Konzentration	496,8 ng/l	
Standardabweichung	360,2 ng/l	
Durchschnittsalter bei Untersuchung	65,8 Jahre	

Tabelle 18: Übersicht über die Patienten mit AD/MCI(AD) der TAU Korrelationsanalyse

### 3.2.2.2 Ergebnis der SPM Analyse

In dieser Analyse wurden die oben beschriebenen Patienten untersucht. Es wurde untersucht in welchen Gehirnarealen die Patienten mit ansteigender TAU – Konzentration im Liquor cerebrospinalis ein zunehmendes Stoffwechseldefizit zeigten. Es konnte keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden.

HEMISPHERE:	P-VALUE UNCOR.	TALAIRACH- KOORDINATEN			BRODMANN- AREAL	REGION
		X	Y	Z		
Rechte Hemisphäre	0,01					Keine Korrelation
Linke Hemisphäre						Keine Korrelation

*Tabelle 19: Stoffwechseldefizite der Patienten mit AD/ MCI(AD) bei ansteigender TAU Konzentration*



## 3.3 Ergebnisse der APOE Genotyp - Analysen

### 3.3.1 die gesunde Kontrollgruppe

Die Personen der Kontrollgruppe sind Freiwillige, die über die psychiatrische Tagesklinik (Demenz-Sprechstunde) in der Möhlstraße des Klinikums rechts der Isar (München) rekrutiert wurden. Es handelt sich hierbei meist um Angehörige von Patienten, die sich für diese Untersuchung bereit erklärt haben.

Die Freiwilligen durchliefen das gleiche Untersuchungsschema, welches auch die Patienten mit AD durchlaufen hatten. Alle bei den Patienten durchgeführten Untersuchungen lagen im Normbereich.

Bei den Personen der Kontrollgruppe wurde jedoch keine Bestimmung des Apolipoprotein E Genotyp durchgeführt. Die Kontrollgruppe setzte sich aus insgesamt 14 Patienten zusammen, die folgende Verteilung zeigt.

	ANZAHL
Gesamtzahl:	N = 14
Geschlecht: Männlich	7
Geschlecht: Weiblich	7

*Tabelle 20: Übersicht über die Kontrollgruppe*

### 3.3.2 Patienten mit AD und APOE Genotypbestimmung

In der Datenbank „Demenz Patienten“ sind 459 Patienten aufgeführt, für welche die Diagnose Alzheimer Demenz gestellt und eine APOE Genotypbestimmung durchgeführt wurde. Dieses Patientenkollektiv wird im folgenden näher betrachtet, da aus dieser Gruppe die Patienten stammen, welche in den folgenden Analysen untersucht wurden.

Im weiteren Verlauf unterscheiden wir folgende 2 Gruppen:

- Gruppe „APOE negativ“: Patienten mit AD, die Träger keines APOE  $\epsilon$  4 Allels sind
- Gruppe „APOE positiv“: Patienten mit AD, die zumindest Träger eines APOE  $\epsilon$  4 Allels sind

Die gesamte Gruppe aus 459 Patienten zeigen bezüglich der möglichen Allelkombinationen ( $\epsilon 2/\epsilon 2$ ,  $\epsilon 2/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 3/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 2/\epsilon 4$ ,  $\epsilon 3/\epsilon 4$ ,  $\epsilon 4/\epsilon 4$ ) folgende Verteilung.

	ALLELKOMBINATION	ANZAHL	MÄNNER	FRAUEN
APOE neg.	$\epsilon 2/\epsilon 2$	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	$\epsilon 2/\epsilon 3$	33 (7,2%)	16 (9,9%)	17 (5,7%)
	$\epsilon 3/\epsilon 3$	181 (39,4%)	67 (41,6%)	114 (38,3%)
APOE pos.	$\epsilon 2/\epsilon 4$	10 (2,2%)	6 (3,7%)	4 (13,4%)
	$\epsilon 3/\epsilon 4$	190 (41,4%)	57 (35,4%)	133 (44,6%)
	$\epsilon 4/\epsilon 4$	45 (9,8%)	15 (9,3%)	30 (10%)
Ges.:		<b>459</b>	<b>161 (35%)</b>	<b>298 (65%)</b>

Tabelle 21: Gruppenverteilung nach Allelkombination und Häufigkeit in der Gesamtgruppe

Unter den 459 Patienten findet sich kein Patient mit der Allelkombination  $\epsilon 2/\epsilon 2$ .

In unserer Patientengruppe findet sich das APOE  $\epsilon 4$  Allel ca. 3,5 mal häufiger als in der kaukasischen Normalbevölkerung (Engelborghs et al., 2003), (Hubacek et al., 2003). Dies steht im Einklang mit anderen Studien (Chartier-Harlin et al., 1994), (Corder et al., 1993), (Kurz et al., 1994), (Okuizumi et al., 1994), (van Duijn et al., 1994), (Nalbantoglu et al., 1994).

#### Allelhäufigkeiten

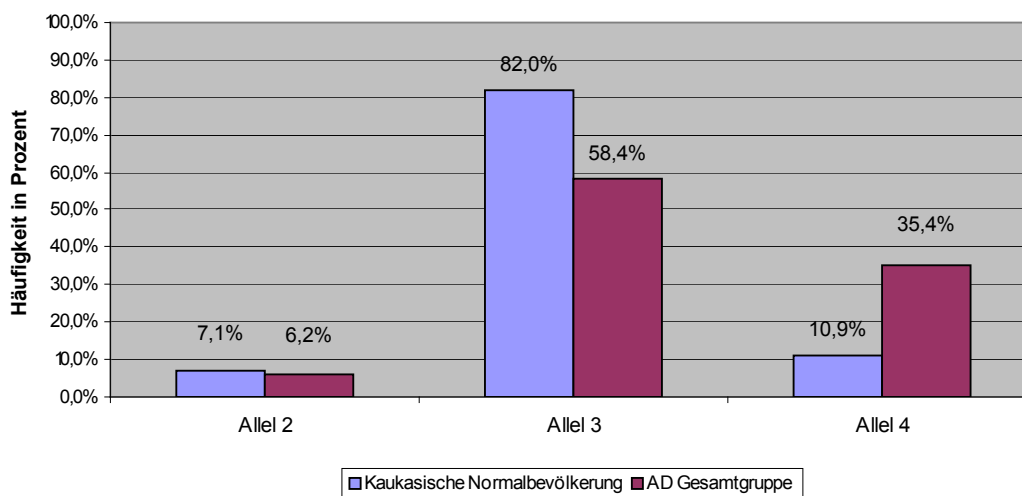


Abbildung 21: Allelhäufigkeiten bei der kaukasischen Normalbevölkerung und der AD Gesamtgruppe

### 3.3.3 Patientengruppen

Nach Recherche und Vergleich der Datenbanken „Demenz“ und „PET – Files“ finden sich 83 Patienten mit AD, einer Apolipoprotein E Genotyp und einer PET Untersuchung.

Es erfolgte wie bereits unter Punkt 3.3.2 erwähnt die Unterteilung in die Gruppen „APOE positiv“ und „APOE negativ“. Die Gruppengröße, Genotypverteilung und Häufigkeit der einzelnen Kombinationen sind in der folgenden Abbildung aufgeführt.

	ALLELKOMBINATION	GRUPPE APOE GENOTYP + PET	GRUPPE APOE GENOTYP
ApoE neg.	$\epsilon 2/\epsilon 2$	0 (0%)	0 (0%)
	$\epsilon 2/\epsilon 3$	5 (6%)	33 (7,2%)
	$\epsilon 3/\epsilon 3$	36 (43,4%)	181 (39,4%)
ApoE pos.	$\epsilon 2/\epsilon 4$	1 (1,2%)	10 (2,2%)
	$\epsilon 3/\epsilon 4$	36 (43,4%)	190 (41,4%)
	$\epsilon 4/\epsilon 4$	5 (6%)	45 (9,8%)
Ges.		83	459

Tabelle 22: Gruppenverteilung nach Allelkombination und Häufigkeit in der Studiengruppe

SPM – Analysen entsprechend der einzelnen Allelkombinationen wären möglich gewesen. Zur Steigerung der statistischen Aussagekraft wurde allerdings der Einteilung in die oben genannten Untergruppen („APOE positiv“ und „APOE negativ“) der Vorzug gegeben.

Die Verteilung der Allelkombination ist in der Studiengruppe ähnlich der Verteilung in der Gesamtgruppe. Die Häufigkeit des APOE  $\epsilon 4$  Allels in unserer Gruppe mit Alzheimer Demenz ist signifikant erhöht zur Verteilung in der kaukasischen Normalbevölkerung. Die Häufigkeit des APOE  $\epsilon 4$  Allels ist in unserem Studienkollektiv um das 2,6 -fache größer als die in der kaukasischen Normalbevölkerung.

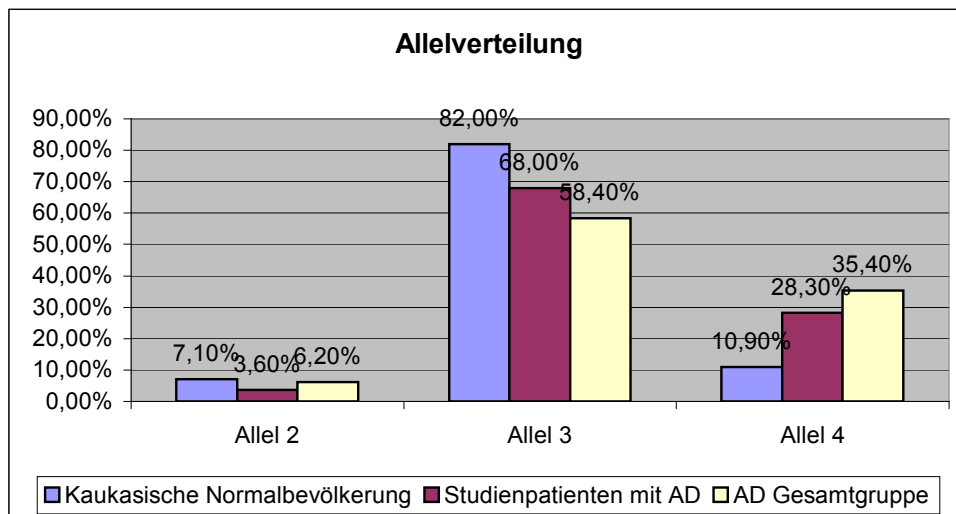


Abbildung 22: Vergleich der Studienpatienten mit der kaukasischen Normalbevölkerung

Die beiden Untergruppen sind hinsichtlich der Gesamtanzahl und geschlechtlicher Verteilung sehr ähnlich und zeigen folgende Verteilung nach Krankheitsbeginn („age of onset“), Alter zum Untersuchungszeitpunkt, kognitiver Leistungsfähigkeit (gemessen durch den MMST), Dauer der Erkrankung und Familienanamnese.

		APOE POS.	APOE NEG.
Gesamtanzahl		42	41
Geschlecht	Weiblich	18	20
	Männlich	24	21
Age of onset		65,0 J. $\pm$ 10,1	62,2 J. $\pm$ 12,3
Alter bei der Untersuchung		67,5 J. $\pm$ 9,9	64,9 J. $\pm$ 12,1
MMST		22,8 $\pm$ 5,0	23,8 $\pm$ 3,6
Dauer		2,5 J. $\pm$ 2,1	3,1 J. $\pm$ 2,2
Familienanamnese	Pos.	15	26
	Neg.	22	11
	Unbekannt	5	4
Ausbildungsjahre		12,1 $\pm$ 2,6 <sup>1</sup>	12,3 $\pm$ 2,9 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> bei 2 Pat. nicht feststellbar; <sup>2</sup> bei 4 Pat. nicht feststellbar

Tabelle 23: Verteilung der beiden Untergruppen nach bestimmten Faktoren

Die Gruppe „APOE positiv“ zeigt bei der Evaluierung des MMST zum Zeitpunkt der Untersuchung einen Unterschied von 1,0 Punkten zur Gruppe „APOE negativ“. Dieser Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist nicht signifikant. Die Erkrankungsdauer ist im direkten Vergleich kürzer (2,5 Jahre anstelle von 3,1 Jahren). Aber auch dieser Unterschied ist statistisch gesehen nicht signifikant. Diese beiden Fakten könnte man als Hinweis auf eine verstärkte Progression der Erkrankung deuten, für die es auch in vielen Veröffentlichungen Hinweise zu geben scheint (Craft et al., 1998), (Tilvis et al., 1998), (Olichney et al., 1997), (Sjogren et al., 2001).

In der Abbildung 23 werden die Daten nochmals bildlich dargestellt. Zu erkennen ist eine ähnliche und homogene Verteilung der beiden Untergruppen hinsichtlich Gesamtzahl, Geschlecht, Erkrankungsbeginn, Alter bei Untersuchung, kognitiver Leistungsfähigkeit und Dauer.

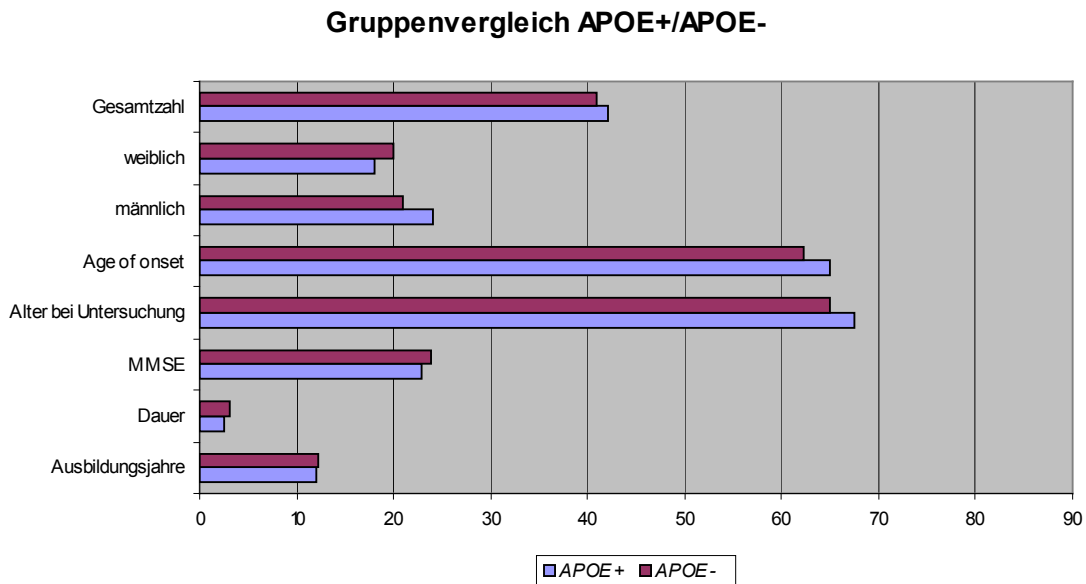


Abbildung 23: Gruppenvergleich der beiden Untergruppen

Die Anwendung eines zweiseitigen t - Tests zeigte für den Gruppenvergleich („APOE positiv“ gegen „APOE negativ“) bezüglich Erkrankungsbeginn („age of onset“), Alter zum Untersuchungszeitpunkt, Punktzahl beim MMST und Dauer der Erkrankung keine signifikante Unterschiede, die auch der unten aufgeführten Tabelle zu entnehmen sind und die keine Korrelation erkennen lassen.

	P-Werte für unabhängige Stichproben
Age of onset	0,34
Alter bei der Untersuchung	0,29
MMST	0,34
Dauer	0,26

*Tabelle 24: T-Tests zwischen den beiden APOE Untergruppen*

Für die Interpretation der Ergebnisse der SPM Analysen im Kapitel 4 ist es notwendig eventuelle Zusammenhänge zwischen den Kovariablen Alter, Dauer und MMST zu untersuchen. Folgende Kombinationen aus den 3 Kovariablen sind möglich:

- Alter und Dauer
- Alter und MMST
- Dauer und MMST

Wie in den Tabellen 24 und 25 zu sehen ist, gibt es in den Untergruppen keine signifikanten Korrelation.

	APOE POS.	APOE NEG.	GESAMT
Alter und Dauer	-0,02	0,19	0,08
Alter und MMST	-0,02	-0,06	-0,05
Dauer und MMST	-0,16	-0,12	-0,13

*Tabelle 25: Pearson Korrelationskoeffizienten*

### 3.3.4 Ergebnis der SPM Vergleichsanalysen

#### 3.3.4.1 Stoffwechseldefizite des Normkollektives vs. APOE Patienten

Diese Analyse untersuchte, ob die Teilnehmer des Normkollektivs im Vergleich zu Patienten der beiden APOE Gruppen Stoffwechseldefizite aufweist.

Scheinbar weist das Normkollektiv signifikante Stoffwechseldefizite gegenüber den Patienten mit AD auf. Zu beachten ist hierbei, dass alle der angegebenen Areale außerhalb des Koordinatensystems von Talairach oder im Ventrikelsystem liegen. Es könnte sich bei diesem Ergebnis um mögliche Artefakte handeln.

HEMISPHERE:	P-VALUE UNCOR.	TALAIRACH- KOORDINATEN			BRODMANN- AREAL	REGION
		X	Y	Z		
Rechte Hemisphäre	0,001	9	72	-7		Kleinhirn , IV. Ventrikel
		61	22	2	19	Gyrus lingualis <sup>1</sup>
		70	-9	0	21	Gyrus tempo. sup. <sup>1</sup>
		63	9	32	44	Gyrus frontalis inf. <sup>1</sup>
		38	58	25	10	Gyrus frontalis medius <sup>1</sup>
		38	54	32	9	Gyrus frontalis sup <sup>1</sup>
		7	-101	-2	17	Cuneus <sup>1</sup>
		27	63	27	9	Gyrus frontalis sup <sup>1</sup>
		2	-61	-4		Kleinhirn <sup>1</sup>
Linke Hemisphäre	0,001	-61	25	20	45	Gyrus frontalis inf. <sup>1</sup>
		-65	2	20	44	Gyrus frontalis inf. <sup>1</sup>
		-54	45	18	46	Gyrus frontalis medius <sup>1</sup>
		-36	54	32	9	Gyrus frontalis sup <sup>1</sup>
		-56	40	18	46	Gyrus frontalis medius <sup>1</sup>
		-56	9	43	6	Gyrus frontalis medius
		-56	20	-4	5	Gyrus frontalis inf. <sup>1</sup>
		-58	27	2	45	Gyrus frontalis inf. <sup>1</sup>
		-58	-11	47	3	Gyrus precentralis <sup>1</sup>
		-34	58	27	9	Gyrus frontalis sup <sup>1</sup>
		-54	0	50	4	Gyrus precentralis <sup>1</sup>
-61	7	34	9	Gyrus frontalis medius <sup>1</sup>		
-54	11	45	6	Gyrus frontalis medius <sup>1</sup>		

<sup>1</sup> Koordinaten liegen nicht innerhalb der Koordinaten des Talairach Atlases

Tabelle 26: Stoffwechseldefizite des Normkollektivs vs. APOE Patienten

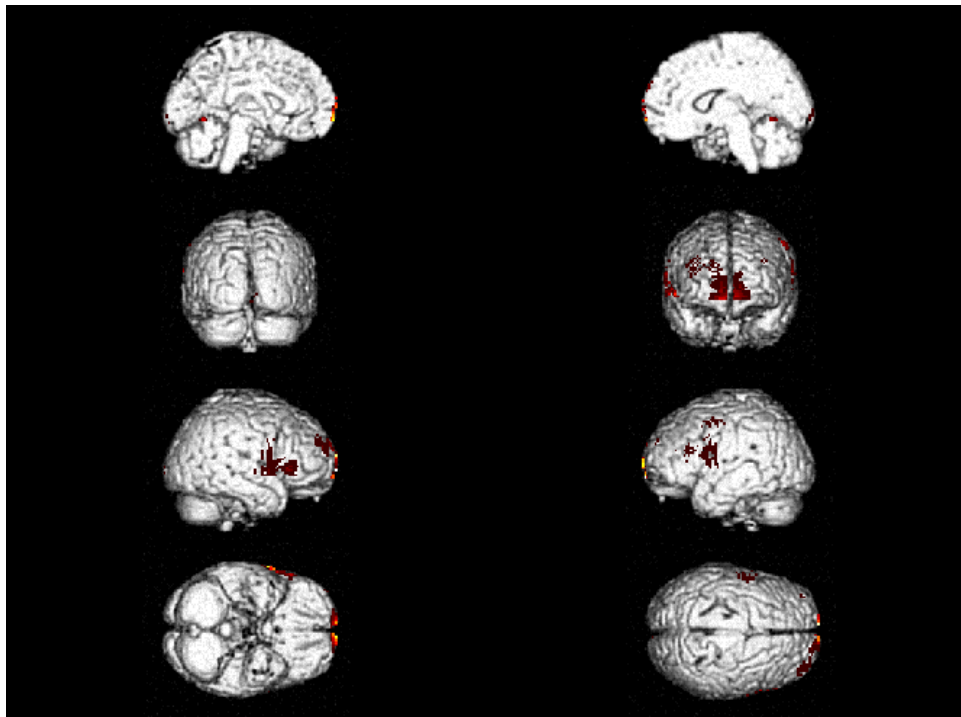


Abbildung 24: Stoffwechseldefizite des Normkollektivs vs. APOE Patienten

### 3.3.4.2 Stoffwechseldefizite der APOE Patienten vs. Normkollektiv

In einer weiteren Analyse wurde untersucht, in welchen Regionen die Patienten der APOE Gruppe signifikante Stoffwechseldefizite im Vergleich zur Gruppe des Normkollektivs aufwiesen.

Hierbei zeigten die Patienten der APOE Gruppe ausgeprägte und signifikante Stoffwechseldefizite im Bereich des temporoparietalen Kortex und Thalamus mit Aussparung des prä- und postcentralen Gyrus (siehe Tabelle 27 und Abbildung 25).

HEMISPHERE:	P-VALUE UNCOR.	TALAIRACH-KOORDINATEN			BRODMANN- AREAL	REGION
		X	Y	Z		
Rechte Hemisphäre	0,001	54	-45	36	40	Gyrus supramarginalis
		00	-11	11		Thalamus <sup>1</sup>
		38	27	02	47	Gyrus frontalis inferior
		43	40	16	46	Gyrus frontalis medius
		04	22	63	6	Gyrus frontalis sup.
Linke Hemisphäre						

<sup>1</sup> Koordinaten liegen nicht innerhalb der Koordinaten des Talairach Atlases

Tabelle 27: Stoffwechseldefizite der APOE Patienten vs. Normkollektiv



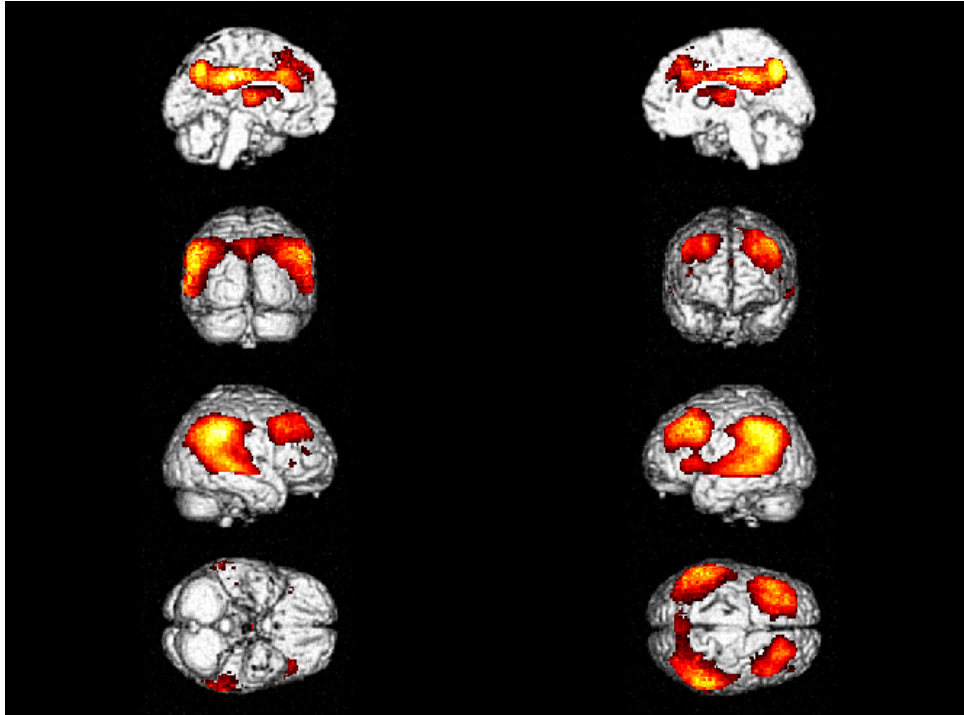


Abbildung 25: Stoffwechseldefizite der APOE Patienten vs. Normkollektiv

### 3.3.4.3 Stoffwechseldefizite der Gruppe „APOE negativ“ vs. Normkollektiv

Anschließend wurden die beiden Untergruppen separat von einander mit dem Normkollektiv verglichen. Hierbei zeigten die Patienten der Gruppe „APOE negativ“ signifikante Stoffwechseldefizite im temporoparietalen Bereich mit Aussparung des prä- und postzentralen Gyrus.

HEMISPHERE:	P-VALUE UNCOR.	TALAIRACH-KOORDINATEN			BRODMANN- AREAL	REGION
		X	Y	Z		
Rechte Hemisphäre	0,001	32	-04	-34	38	Gyrus temporalis med.
		36	29	02	47	Gyrus frontalis inferior
		47	50	02	10	Gyrus frontalis inferior
		38	-14	-22	36	Gyrus parahippocampi
Linke Hemisphäre		- 38	14	29	9	Gyrus frontalis med.
		-52	-52	29	40	Gyrus supramarginalis
		-34	-16	-25	36	Gyrus parahippocampi

Tabelle 28: Stoffwechseldefizite der Gruppe „APOE negativ“ vs. Normkollektiv

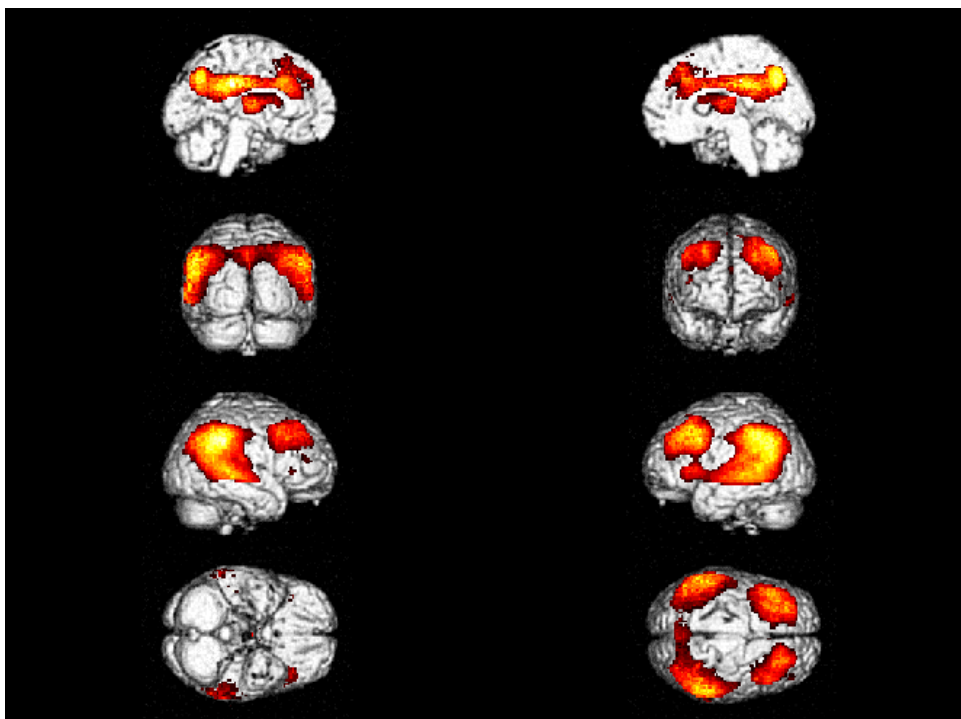


Abbildung 26: Stoffwechseldefizite der Gruppe „APOE negativ“ vs. Normkollektiv

#### 3.3.4.4 Stoffwechseldefizite der Gruppe „APOE positiv“ vs. Normkollektiv

Nach der Untersuchung der Gruppe „APOE negativ“ wurde die Gruppe „APOE positiv“ im direkten Vergleich mit dem Normkollektiv untersucht. Die Analyse ergab ähnliche Defizite im temporoparietalen Bereich mit Ausparung des prä- und postzentralen Gyrus zu erkennen. Visuell sind signifikante Unterschiede im Vergleich zur Gruppe „APOE negativ“ im regionalen Glukosestoffwechsel nur schwer zu erkennen.

HEMISPHERE	P-VALUE UNCOR.	TALAIRACH-KOORDINATEN			BRODMANN- AREAL	REGION
		X	Y	Z		
Rechte Hemisphäre	0,001	54	-47	32	40	Gyrus supramarginalis
		38	29	2	47	Gyrus frontalis inferior
Linke Hemisphäre		-16	-34	2	27	Gyrus parahippocampi

Tabelle 29: Stoffwechseldefizite der Gruppe „APOE positiv“ vs. Normkollektiv

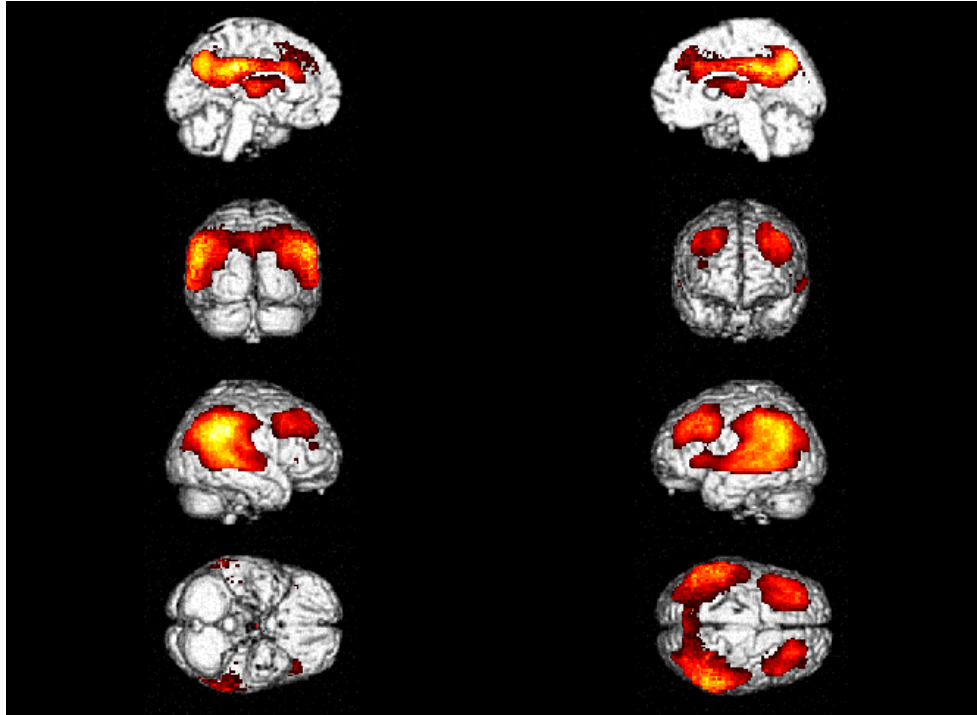


Abbildung 27: Stoffwechseldefizite der Gruppe „APOE positiv“ vs. Normkollektiv

### 3.3.4.5 Stoffwechseldefizite der Gruppe „APOE negativ“ vs. „APOE positiv“

Um die Unterschiede im zerebralen Glukosestoffwechsel bei diesen Gruppen darzustellen, wurde eine Vergleichsanalyse durchgeführt, die für die Gruppe „APOE negativ“ folgende Defizite im Vergleich zur Gruppe „APOE positiv“ aufwies.

Hierbei zeigen die Patienten der Gruppe „APOE negativ“ in keinen Arealen signifikante Stoffwechseldefizite im Vergleich zur Gruppe „APOE positiv“.

HEMISPHERE	P-VALUE UNCOR.	TALAIRACH-KOORDINATEN			BRODMANN- AREAL	REGION
		x	y	z		
	0,001	Keine				

Tabelle 30: Stoffwechseldefizite der Gruppe „APOE negativ“ vs. Gruppe „APOE positiv“

### 3.3.4.6 Stoffwechseldefizite der Gruppe „APOE positiv“ vs. „APOE negativ“

Im Gegensatz dazu zeigen die Patienten der Gruppe „APOE positiv“ signifikante Stoffwechseldefizite im Temporoparietallappen beidseits im direkten Vergleich zu den Patienten der Gruppe „APOE negativ“

HEMISPHERE	P-VALUE UNCOR.	TALAIRACH-KOORDINATEN			BRODMANN- AREAL	REGION
		X	Y	Z		
Rechte Hemisphäre	0,001	54	-25	47	40	Lobulus parietalis inferior
		00	-32	27	23	Gyrus cinguli
		38	-32	38	40	Lobulus parietalis inferior
		36	-43	56	40	Lobulus parietalis inferior
		16	-29	43	7	Precuneus
		61	-63	07	37	Gyrus temporalis medius
		65	-52	20	22	Gyrus temporalis superior
		20	-29	40	31	Gyrus cinguli
Linke Hemisphäre		-04	-92	27	19	Gyrus occipitalis medius
		-63	-29	07	42	Gyrus temporalis superior
		-16	-32	40	31	Gyrus cinguli
		-43	-36	54	40	Lobulus parietalis inferior
		-02	-99	00	17	Cuneus
		-43	-83	11	19	Gyrus occipitalis medius

Tabelle 31: Stoffwechseldefizite der Gruppe „APOE positiv“ vs. Gruppe „APOE negativ“

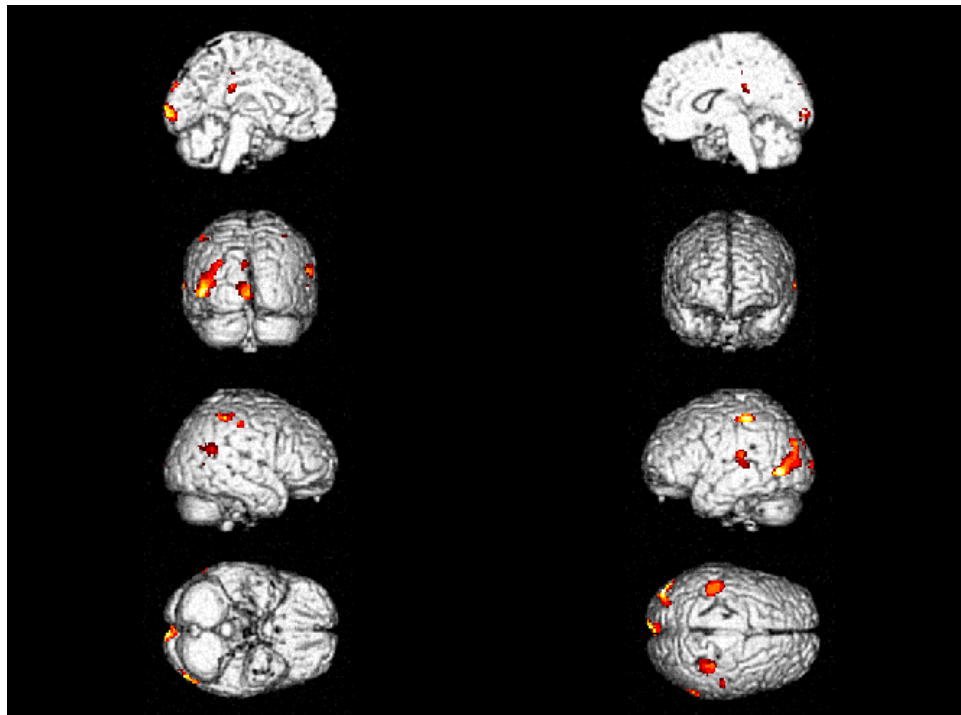


Abbildung 28: Stoffwechseldefizite der Gruppe „APOE positiv“ vs. Gruppe „APOE negativ“

### 3.3.4.7 Stoffwechseldefizite der Gruppe „APOE negativ“ vs. „APOE positiv“ (korrigiert)

Um unerwünschte Einflüsseffekte auszuschließen, wurde das Alter, die Krankheitsdauer und der Zustand der kognitiven Leistungsfähigkeit (gemessen durch den MMST), als mögliche Störfaktoren berücksichtigt. Die Vergleichsanalyse unter Berücksichtigung der oben genannten Einflussgrößen zeigen die Patienten der Gruppe „APOE negativ“ im Vergleich zur Gruppe „APOE positiv“ ebenfalls keine signifikante Stoffwechseldefizite

HEMIPSHÄRE	P-VALUE UNCOR.	TALAIRACH-KOORDINATEN			BRODMANN- AREAL	REGION
		X	Y	Z		
	0,001	Keine				

Tabelle 32: Stoffwechseldefizite der Gruppe „APOE negativ“ vs. Gruppe „APOE positiv“ (korrigiert)

### 3.3.4.8 Stoffwechseldefizite der Gruppe „APOE positiv“ vs. „APOE negativ“ (korrigiert)

Die Patienten der Gruppe „APOE positiv“ zeigen mit Berücksichtigung der oben genannten Einflussgrößen eine ähnliche Verteilung der Stoffwechseldefizite im Temporoparietallappen bds.

HEMIPHERE:	P-VALUE UNCOR.	TALAIRACH-KOORDINATEN			BRODMANN- AREAL	REGION
		X	Y	Z		
Rechte Hemisphäre	0,001	65	-52	20	22	Gyrus temporalis superior
		38	-32	38	40	Lobulus parietalis inferior
		58	-65	25	39	Lobulus parietalis inferior
		61	-63	22	39	Gyrus temporalis superior
		38	-40	54	40	Lobulus parietalis inferior
		54	-25	47	40	Lobulus parietalis inferior
Linke Hemisphäre		-04	-92	27	19	Cuneus
		-29	-36	-02	27	Hippocampus
		-16	-32	40	31	Gyrus cinguli
		-07	-40	11	29	Gyrus cinguli
		-04	-92	27	19	Cuneus
		-38	-47	-04	19	Gyrus parahippocampi
		-43	-36	54	40	Lobulus parietalis inferior
		-02	-99	0	17	Cuneus
		-43	-83	11	19	Gyrus occipitalis medius
		-54	-29	18	42	Gyrus temporalis superior

Tabelle 33: Stoffwechseldefizite der Gruppe „APOE positiv“ vs. Gruppe „APOE negativ“ (korrigiert)

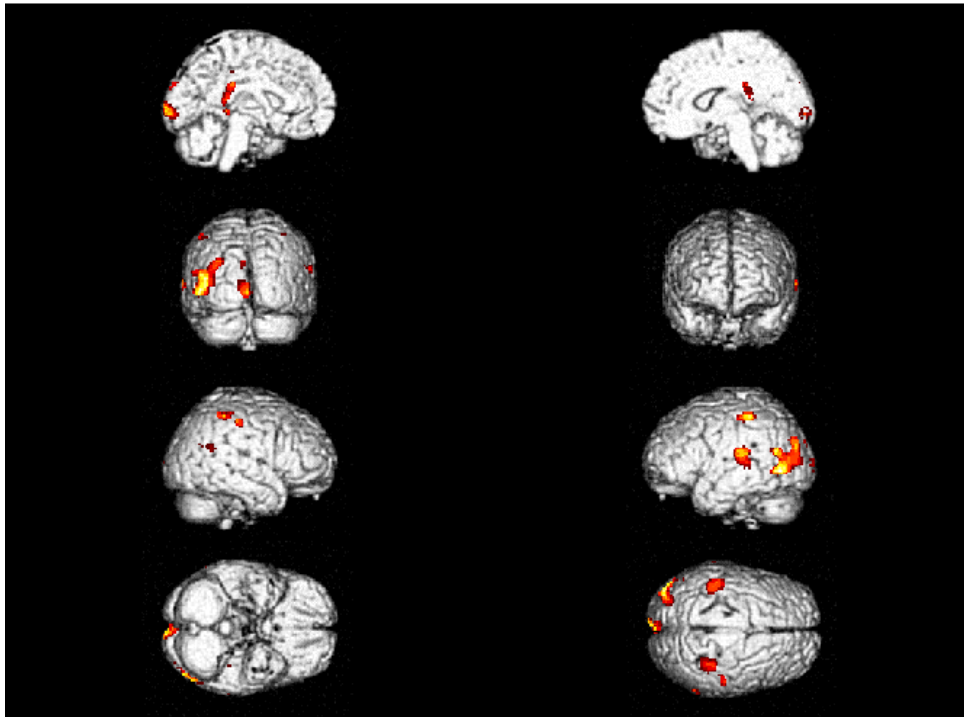


Abbildung 29: Stoffwechseldefizite der Gruppe „APOE positiv“ vs. Gruppe „APOE negativ“ (korrigiert)

### 3.3.5 Ergebnis der SPM Korrelationsanalysen

#### 3.3.5.1 Korrelationsanalyse der Gruppe „APOE negativ“ mit Dauer als Kovariable

In dieser Analyse wurde untersucht, ob mit ansteigender Erkrankungsdauer in der Gruppe „APOE negativ“ signifikante Defizite zu beobachten sind. Es konnte keine signifikanten Stoffwechseldefizite in der Gruppe „APOE negativ“ gefunden werden

HEMISPHERE	P-VALUE UNCOR.	TALAIRACH-KOORDINATEN			BRODMANN- AREAL	REGION
		X	Y	Z		
	0,001	Keine				

*Tabelle 34: Stoffwechseldefizite bei ansteigender Dauer in der Gruppe „APOE negativ“*

#### 3.3.5.2 Korrelationsanalyse der Gruppe „APOE positiv“ mit Dauer als Kovariable

Diese Korrelationsanalyse wurde ebenso für die Gruppe „APOE positiv“ durchgeführt. Hierbei zeigt sich ein kleines Areal im Lobulus paracentralis.

HEMISPHERE	P-VALUE UNCOR.	TALAIRACH-KOORDINATEN			BRODMANN- AREAL	REGION
		X	Y	Z		
Rechte Hemisphäre	0,001	00	-32	56	7	Lobulus paracentralis

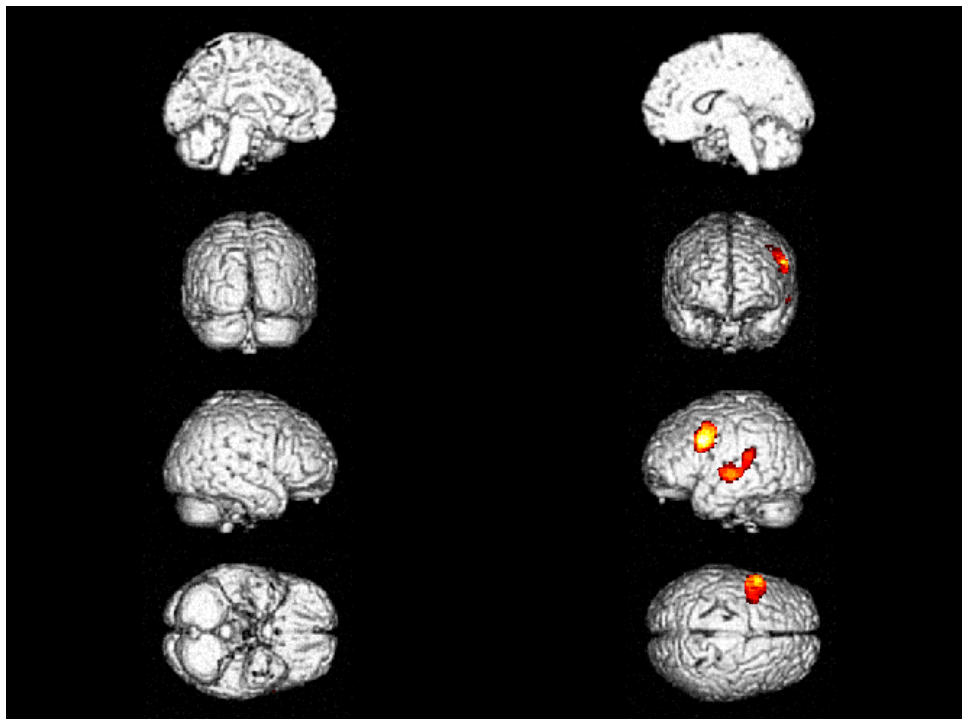
*Tabelle 35: Stoffwechseldefizite bei ansteigender Dauer in der Gruppe „APOE positiv“*

### 3.3.5.3 Korrelationsanalyse der Gruppe „APOE negativ“ mit MMST als Kovariable

In der folgenden Analysen wurde untersucht, ob die kognitive Leistungsfähigkeit, gemessen durch den MMST, sich im zerebralen Glukosestoffwechsel widerspiegelt. Die Patienten der Gruppe „APOE negativ“ zeigen signifikante Stoffwechseldefizite in Teilen des linken Temporallappen und Frontallappens.

HEMISPHERE:	P-VALUE UNCOR.	TALAIRACH-KOORDINATEN			BRODMANN- AREAL	REGION
		X	Y	Z		
Linke Hemisphäre	0,001	-47	09	36	9	Gyrus frontalis medius
		-52	-18	-2	21	Gyrus temporalis sup.

*Tabelle 36: Stoffwechseldefizite bei sinkendem MMST in der Gruppe „APOE negativ“*



*Abbildung 30: Stoffwechseldefizite bei sinkendem MMST in der Gruppe „APOE negativ“*



### 3.3.5.4 Korrelationsanalyse der Gruppe „APOE positiv“ mit MMST als Kovariable

Für die Gruppe „APOE positiv“ finden sich bei zunehmender kognitiver Beeinträchtigung signifikante Stoffwechseldefizite in Teilen des linken Temporallappens.

HEMISPHERE	P-VALUE UNCOR.	TALAIRACH-KOORDINATEN			BRODMANN- AREAL	REGION
		X	Y	Z		
Linke Hemisphäre	0,001	-52	-45	-02	21	Gyrus temporalis med.

Tabelle 37: Stoffwechseldefizite bei sinkendem MMST in der Gruppe „APOE positiv“

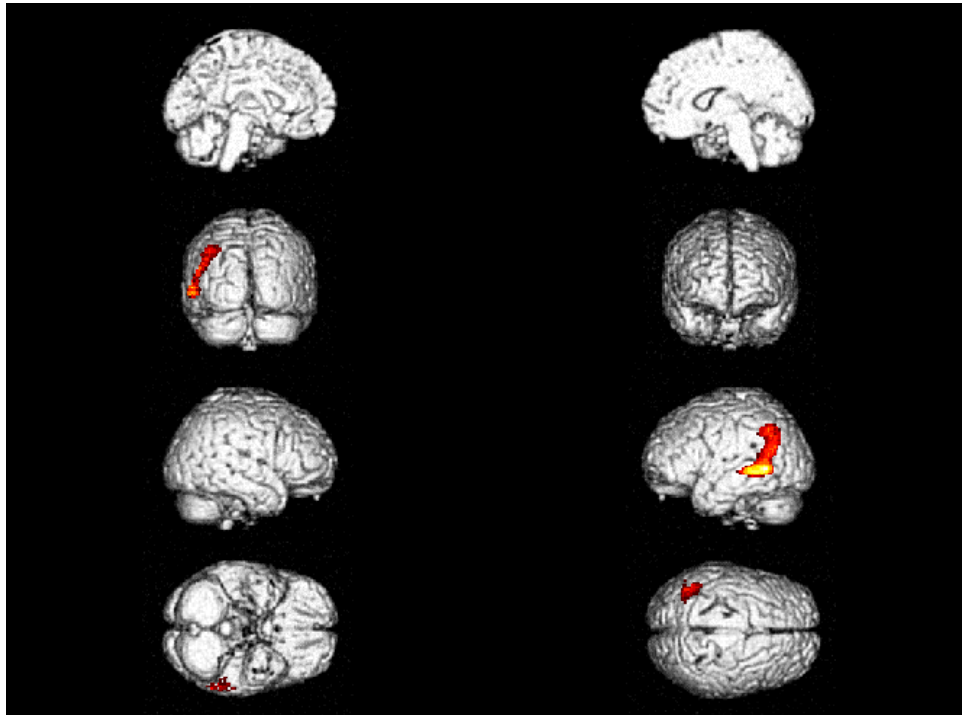


Abbildung 31: Stoffwechseldefizite bei sinkendem MMST in der Gruppe „APOE negativ“.

### 3.3.5.5 Korrelationsanalyse der Gruppe „APOE negativ“ mit Alter als Kovariable

Es wurde untersucht, ob das Alter einen Einfluss auf den zerebralen Stoffwechsel in Abhängigkeit vom APOE Genotyp hat. Die Gruppe „APOE negativ“ zeigen in Abhängigkeit vom Alter signifikante Stoffwechseldefizite im Frontallappen.

HEMISPHERE	P-VALUE UNCOR.	TALAIRACH-KOORDINATEN			BRODMANN- AREAL	REGION
		X	Y	Z		
Rechte Hemisphäre	0,001	16	27	14	24	Gyrus cinguli
		58	-02	47	4	Gyrus precentralis
		00	61	22	10	Gyrus frontalis superior
		47	07	-02	22	Gyrus temporalis sup.
Linke Hemisphäre		-61	-38	43	40	Lobulus parietalis inf.
		-02	36	56	8	Gyrus frontalis superior
		-50	11	00	22	Gyrus temporalis sup.
		-68	-27	16	42	Gyrus temporalis sup.

Tabelle 38: Stoffwechseldefizite bei ansteigendem Alter in der Gruppe „APOE negativ“

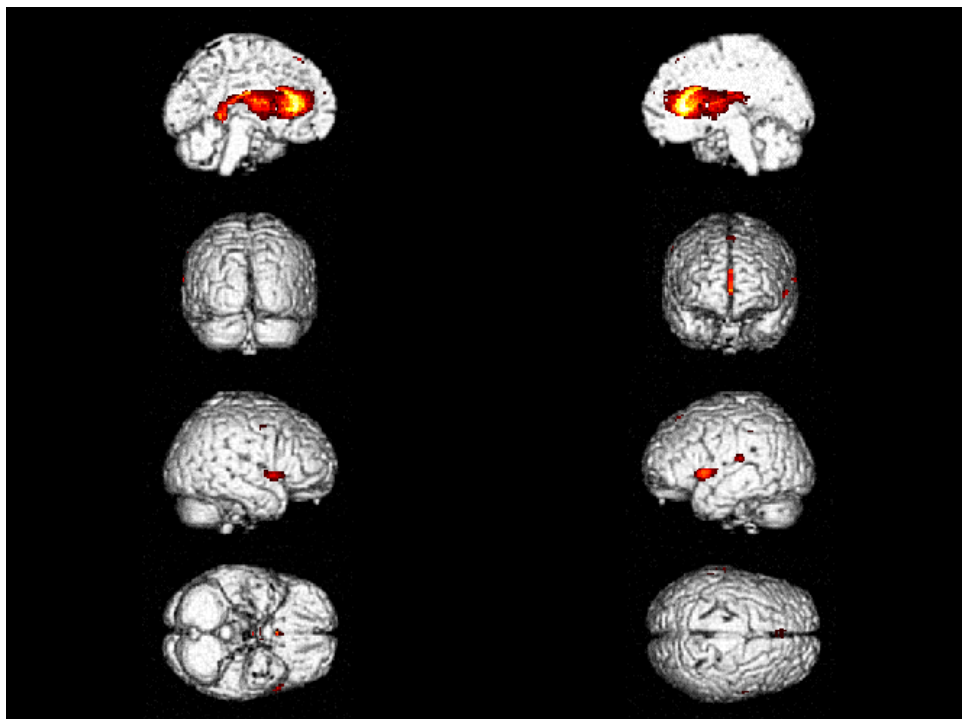


Abbildung 32: Stoffwechseldefizite bei ansteigendem Alter in der Gruppe „APOE negativ“

### 3.3.5.6 Korrelationsanalyse der Gruppe „APOE positiv“ mit Alter als Kovariable

Die Gruppe „APOE positiv“ zeigen ebenfalls mit ansteigendem Alter signifikante Stoffwechseldefizite im Frontallappen. Bezüglich des Verteilungsmuster zeigen sich allenfalls geringe Unterschiede.

HEMISPHERE	P-VALUE UNCOR.	TALAIRACH-KOORDINATEN			BRODMANN- AREAL	REGION
		X	Y	Z		
Rechte Hemisphäre	0,001	04	04	36	24	Gyrus cinguli
		32	-43	02	19	Gyrus lingualis
Linke Hemisphäre		-40	-07	04	22	Gyrus temporalis sup.
		-22	-50	02	19	Gyrus lingualis

Tabelle 39: Stoffwechseldefizite bei ansteigendem Alter in der Gruppe „APOE positiv“

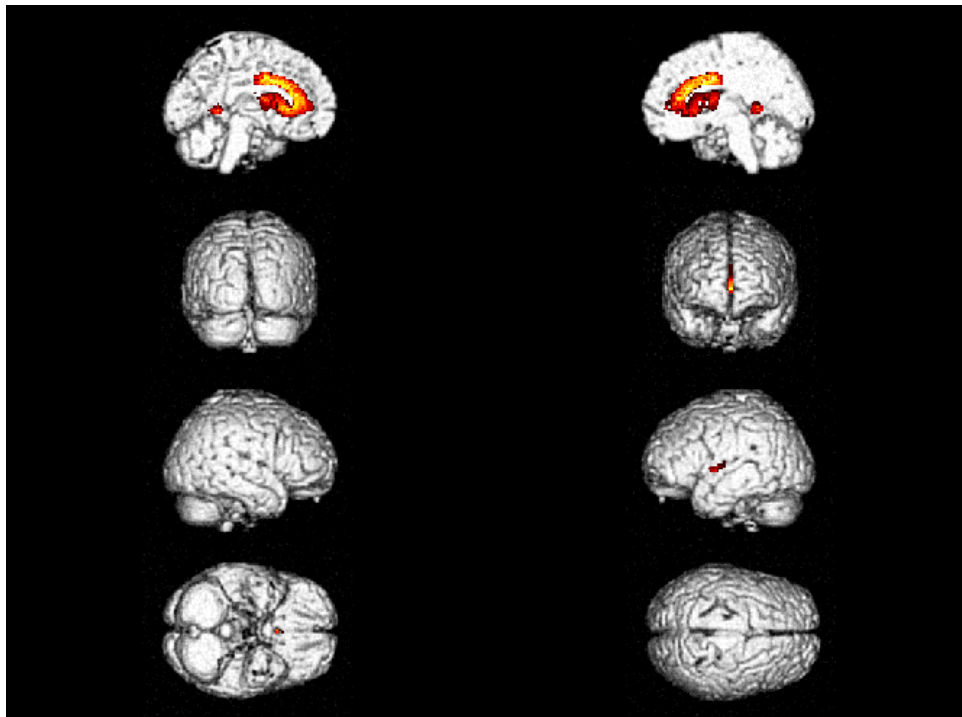


Abbildung 33: Stoffwechseldefizite bei ansteigendem Alter in der Gruppe „APOE positiv“

## 3.4 Gegenprobe

Um die Validität der vorangegangenen Analysen zu stützen und zu stärken wurde eine Gegenprobe durchgeführt. Diese erfolgte einerseits in Form einer Vergleichsanalyse und andererseits in Form einer Korrelationsanalyse. Diese beiden Formen der Analyse kamen in der vorliegenden Arbeit am häufigsten zur Anwendung.

In der Gegenprobe wurde untersucht, ob Zusammenhänge zwischen zerebralem Glukosestoffwechsel und willkürlichen Datensätzen feststellbar waren.

So wurde untersucht, ob der zerebrale Glukosestoffwechsel in einem Zusammenhang mit der Quersumme der Vor- und Nachnamen der Patienten mit AD steht.

Für die Gegenprobe wurden die Patienten, welche auch für die APOE Analysen verwendet wurden, eingesetzt, da es sich hierbei um die größte Gruppe handelte (N = 83 Patienten). Für alle Patienten wurde die Quersumme aus Vor- und Nachnamen gebildet (siehe Beispiel).

Zum Beispiel: Max Mustermann → 13

Paul Probe → 9

Diese Datensätze wurden dann in Form einer Vergleichs- und einer Korrelationsanalyse untersucht.

### 3.4.1 Vergleichsanalyse

In der Vergleichsanalyse wurde untersucht, ob sich der zerebrale Glukosestoffwechsel der Patienten mit AD, deren Quersumme des Vor- und Nachnamen größer als 15 Buchstaben von denen der Patienten mit AD und einer Quersumme des Vor- und Nachnamen kleiner gleich 15 unterschieden.

HEMISPHERE	P-VALUE UNCOR.	TALAIRACH-KOORDINATEN			BRODMANN- AREAL	REGION
		X	Y	Z		
Rechte Hemisphäre	0,001					
Linke Hemisphäre						

*Tabelle 40: Gegenprobe Vergleichsanalyse*

In der Gegenprobe in Form einer Vergleichsanalyse konnte kein signifikanter Unterschied im zerebralen Glukosestoffwechsel festgestellt werden.

### 3.4.2 Korrelationsanalyse

In der Gegenprobe in Form der Korrelationsanalyse wurde untersucht, ob mit ansteigender Quersumme des Vor- und Nachnamen signifikante Stoffwechseldefizite im zerebralen Glukosestoffwechsel nachweisbar waren.

HEMISPHERE	P-VALUE UNCOR.	TALAIRACH-KOORDINATEN			BRODMANN- AREAL	REGION
		X	Y	Z		
Rechte Hemisphäre	0,001					
Linke Hemisphäre						

*Tabelle 41: Gegenprobe Korrelationsanalyse*

Ebenso wie in der Vergleichsanalyse konnten in der Korrelationsanalyse keine signifikanten Stoffwechseldefizite nachgewiesen werden.

## 4 Diskussion

### 4.1 Diskussion zu SPM -Analysen im Allgemeinen

Das Programm „Statistical Parametric mapping“ (SPM) wurde Mitte der 90er Jahre von der Forschungseinrichtung „Wellcome Department of Imaging Neuroscience“ (London, UK) auf den Markt gebracht. Die in dieser Arbeit verwendete Version stammt aus dem Jahre 1999. Positronen - Emissions - Tomographien, welche wie in Kapitel 2.6 beschrieben formatiert wurden, können mit Hilfe dieses Programmes statistisch ausgewertet werden.

Der Vorteil statistischer Analyseprogramme (wie SPM99) ist, dass mögliche pathologische wie auch physiologische Stoffwechselfvorgänge und Morphologien des Gehirns statistisch an großen Gruppennzahlen untersucht werden können. Dieser Vorteil stellt gleichzeitig einen großen Nachteil dar. Durch die Möglichkeit Bildgebungen von mehreren Patienten miteinander zu vergleichen, entstehen sehr große Datenmengen, die häufig so groß sind, dass sie nicht vollständig in eine Publikation mit eingeschlossen werden können (Barinaga 2003). Dies wiederum erschwert dem Leser der Publikation die dargestellten Ergebnisse nachzuprüfen.

Die großen Datenmengen erfordern daher eine gute Dokumentation, um die Reproduzierbarkeit und Nachvollziehbarkeit der durchgeführten Analysen zu garantieren (Barinaga 2003). Dies betrifft sowohl die Auswahl der Studienpatienten als auch das Studiendesign.

Um das Argument der Nichtreproduzierbarkeit der Daten und Analysen zu entkräften, wurde in der vorliegenden Arbeit auf eine sehr genaue und detaillierte Dokumentation bei der Erstellung der hier verwendeten Datenbanken, der Veranschaulichung der Auswahl der Studienpatienten, sowie bei der Auswahl der Analysenart Wert gelegt, um das Vorgehen so nachvollziehbar wie nur möglich zu machen.

Die statistische und somit objektivierte Auswertung und Verarbeitung der Datensätze hat die früher übliche visuelle Beurteilung abgelöst. Ein Nachteil der visuellen Beurteilung war die Tatsache, dass sie stark von den Fertigkeiten des Beurteilers abhängig war. Nun existiert ein Mittel, mit dem man verschiedene Bilder unabhängig voneinander betrachten und objektiv, sowie quantitativ miteinander vergleichen kann.

Die Ergebnisse der SPM - Analysen werden durch die Talairach - Koordinaten wiedergegeben (Talairach and Tournoux, 1988) und somit werden die Ergebnisse verschiedener Analysen bezüglich ihrer Lokalisation leichter und objektiver vergleichbar.

Nach Auswahl der Studienpatienten wurden die PET - Aufnahmen der einzelnen Patientengehirne normalisiert. Bei diesem Schritt werden die individuellen Datensätze, welche

auf Grund von Form-, Lage- und Größenunterschieden nicht miteinander vergleichbar sind, in eine einheitlich genormte Form gebracht.

Dies geschieht durch die Verwendung eines Algorithmus, welcher die Datensätze zentriert, ihre unterschiedliche Größenausdehnung berücksichtigt und sie entsprechend der transversalen und koronaren Ebene in eine normierte Form rotiert (Minoshima et al., 1994a), (Minoshima et al., 1993), (Minoshima et al., 1992).

Dieser Schritt von der individuellen zur genormten und somit vergleichbaren PET – Aufnahme läuft nicht ohne einen statistischen Fehler ab, welcher sich natürlich in den aus den PET – Aufnahmen abgeleiteten Analysen widerspiegeln kann.

Diese Fehlerquelle liegt nach Minoshima et al. in einer Größenordnung von unter einem Prozent (Minoshima et al., 1992). Mit diesem statistischen Fehler erhält man aber die Möglichkeit genormte Datensätze zu vergleichen und zu untersuchen.

Um das Auftreten dieses statistischen Fehlers und eine mögliche Fehlinterpretation zu vermeiden, wurden 2 Methoden angewendet. Einerseits wurde der p – Wert möglichst klein gewählt (zumeist  $p < 0,001$ ) und andererseits die Gruppengröße so groß wie nur möglich. In Tabelle 42 sind einige der in den vergangenen Jahren durchgeführten SPM Analysen mit Gruppengröße und p-Wert aufgeführt.

	GRUPPE 1	GRUPPE 2	P - WERT
(Bookheimer et al., 2000)	N = 16	N = 18	$p \leq 0,001$
(Migneco et al., 2001)	N = 28	N = 13	$0,02 \leq p \leq 0,35$
(Desgranges et al., 2002)	N = 20	N = 20	$p \leq 0,05$
(Drzezga et al., 2003)	N = 8	N = 12	$p \leq 0,001$
(Chetelat et al., 2003)	N = 7	N = 10	$p \leq 0,02$
(Mosconi et al., 2004)	N = 46	N = 40	$p \leq 0,001$
(Fellgiebel et al., 2004)	N = 16		$p \leq 0,009$
<u>Vorliegende Arbeit:</u>			
Vergleichsanalyse Aß42(TAU)	N = 17 (11)	N = 7 (13)	$p \leq 0,01$
Korrelationsanalyse Aß42/TAU	N = 39		$p \leq 0,001$
APOE Analysen	N = 84	N = 14	$p \leq 0,001$
	N = 43	N = 41	$p \leq 0,001$

Tabelle 42: Vergleich der Gruppengrößen und p-Werten in einigen Studien

Im Vergleich zu vielen der bestehenden SPM Analysen sind die Gruppengrößen der vorliegenden Arbeit mindestens genauso groß, wenn nicht sogar wie bei den *APOE* Analysen deutlich größer.

Prinzipiell sind hinsichtlich der statistischen Aussagekraft noch größere Patientengruppen wünschenswert. Da sehr viele Faktoren erfüllt werden müssen (gleiche Diagnose, Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien, Vorhandensein einer PET Aufnahme, Vorhandensein von TAU bzw. A $\beta$ 42 Konzentration im Liquor cerebrospinalis, Vorhandensein des *APOE* Genotyps), ist es schwierig ausreichend große Gruppen zu bilden (siehe hierzu Tabelle 4, Tabelle 9, Tabelle 12, Tabelle 17). Im Vergleich zu anderen Analysen finden sich teilweise deutlich niedrigere p – Werte. Dies unterstreicht die Signifikanz der Ergebnisse im Vergleich zu anderen Analysen.

Zur Stärkung der Validität der Ergebnisse der SPM Analysen wurde eine Gegenprobe (siehe Kapitel 3.4.) durchgeführt. Diese Gegenprobe erfolgte in Form einer Vergleichsanalyse und einer Korrelationsanalyse, da diese beiden Verfahren in der vorliegenden Arbeit hauptsächlich zur Anwendung kamen. Untersucht wurde, ob sich statistisch signifikante Stoffwechseldefizite für unplausible und willkürliche Datensätze nachweisen ließen. Zu diesem Zweck wurde der zerebrale Glukosestoffwechsel mit der Quersumme des Vor- und Nachnamen korreliert bzw. verglichen.

Als Kollektiv wurden die Patienten aus der *APOE* Gruppe verwendet, da es sich zahlenmäßig um die größte Gruppe handelt. Beide Gegenproben zeigen keine signifikanten Stoffwechseldefizite. Dies beweist zwar nicht, dass nicht doch falsch positive Ergebnisse bei den Analysen vorliegen können, unterstreicht aber die Validität der Ergebnisse.

Bei Vergleichsanalysen zwischen einer zahlenmäßig starken und einer zahlenmäßig schwachen Patientengruppe (siehe Kapitel 3.1.4) fanden sich Stoffwechseldefizite, welche bei der Identifizierung mit Hilfe des Talairach - Atlas (Talairach and Tournoux, 1988) größtenteils (>90%) außerhalb des Gehirns bzw. innerhalb des Ventrikelsystems lokalisiert waren und durch multiple kleine Cluster gekennzeichnet waren. Hierbei handelt es sich vermutlich um Artefakte, welche durch einen statistischen Fehler bei der Normalisierung der PET Aufnahmen bedingt sind.



## 4.2 Diskussion zu den Analysen mit A $\beta$ 42

Bei Patienten mit AD ist eine signifikante Erniedrigung der Konzentration des A  $\beta$ 42 im Liquor cerebrospinalis feststellbar (Riemenschneider et al., 2000), (Galasko et al., 1998), (Motter et al., 1995), (Tamaoka et al., 1997). Diese signifikante Erniedrigung ist nicht nur für Patienten mit AD, sondern auch mitunter für Patienten mit MCI nachweisbar (Riemenschneider et al., 2002).

Es wurde daher eine Vergleichsanalyse bei Patienten mit MCI und einer im Normbereich liegenden A  $\beta$ 42 Konzentration, sowie Patienten mit MCI und einer unterhalb der Norm liegenden A  $\beta$ 42 Konzentration durchgeführt. Diese beiden Patientengruppen zeigen keinerlei signifikante Unterschiede hinsichtlich Alter, Erkrankungsbeginn („age of onset“) und kognitivem Status (gemessen mittels MMST).

Zu erwarten war hinsichtlich des zerebralen Glucosestoffwechsels, dass eventuell bei der Gruppe „A  $\beta$ 42 niedrig“ Stoffwechseldefizite nachweisbar sind, da die erniedrigte A  $\beta$ 42 Konzentration auf eine etwas weiter fortgeschrittene Neurodegeneration hinweisen könnte, welche wiederum zu Defiziten im zerebralen Glucosestoffwechsel führen könnten.

Tatsächlich sind in der Vergleichsanalyse signifikante Stoffwechseldefizite der Patienten der Gruppe „A  $\beta$ 42 niedrig“ im Gyrus frontalis und Gyrus temporalis nachweisbar. Diese Stoffwechseldefizite liegen in Gebieten, welche unter anderem zu den bei der AD typischerweise betroffenen Arealen (Mazziotta et al., 1992), (Herholz 2003) zählen.

Die Stoffwechseldefizite der Patienten der Gruppe „A  $\beta$ 42 niedrig“ könnten dadurch erklärt werden, dass der Grad der Neurodegeneration bei diesen Patienten ausgeprägter ist und somit die signifikanten Stoffwechseldefizite zustande kommen.

Ein Hinweis, dass diese These zutreffen könnte, findet sich in der höheren Progredienzrate. Sieben Patienten der Gruppe „A  $\beta$ 42 niedrig“ zeigen bei einer neuropsychologischen Kontrolluntersuchung nach 12 Monaten eine Progredienz von MCI zur AD (siehe auch Abbildung 16). Dieser Anteil ist somit in der Gruppe „A  $\beta$ 42 niedrig“ 3 mal höher als in der Gruppe „A  $\beta$ 42 hoch“

Ein Argument, welches dieser These widersprechen würde, ist jedoch, dass die Patienten der Gruppe „A  $\beta$ 42 hoch“ ebenfalls signifikante Stoffwechseldefizite im Vergleich zu den Patienten der Gruppe „A  $\beta$ 42 niedrig“ zeigen. Diese Stoffwechseldefizite liegen vorwiegend im Frontallappen und nicht im Temporallappen. Bei Patienten mit einer im Normbereich liegenden A  $\beta$ 42 Konzentration würde man daher eher einen geringeren Grad der Neurodegeneration vermuten und erwarten, dass diese Patienten im direkten Vergleich keinerlei signifikante Stoffwechseldefizite aufweisen.

Warum diese Patientengruppe im direkten Vergleich signifikante Stoffwechseldefizite zeigen, könnte darin begründet sein, dass diese Patienten zwar bei der neuropsychologische Kontrolluntersuchung nach 12 Monaten seltener eine Progredienz zur AD zeigen, aber nicht bekannt ist, ob diese Patienten im weiteren Krankheitsverlauf nicht doch eine Demenzerkrankung entwickelten oder ob diese Diagnose zum Zeitpunkt der neuropsychologischen Kontrolluntersuchung nicht eindeutig diagnostiziert werden konnte.

Angesichts der Ergebnisse aus der Vergleichsanalyse bei Patienten mit MCI wurde in einem nächsten Schritt der eventuelle Zusammenhang der A  $\beta$ 42 Konzentration und dem zerebralen Glukosestoffwechsel anhand von Patienten mit AD untersucht. Zur Erhöhung der statistischen Aussagefähigkeit wurden neben Patienten mit AD noch Patienten mit MCI, welche im weiteren Verlauf eine AD entwickelten eingeschlossen. Auf eine Vergleichsanalyse wurde angesichts der großen Gruppengrößenunterschiede zugunsten einer Korrelationsanalyse verzichtet.

Hierbei können mit absinkender A  $\beta$ 42 Konzentration signifikante Stoffwechseldefizite im rechten Temporallappen nachgewiesen werden, welche sich teilweise mit den Stoffwechseldefiziten aus der Vergleichsanalyse übereinstimmen. Dieser Punkt unterstützt die These, dass es sich bei den Ergebnissen der Vergleichsanalyse bezüglich der Defizite im Temporallappen nicht um falsch positive Ergebnisse handelt.

Warum die Stoffwechseldefizite in der Korrelationsanalyse rechtsseitig und nicht beidseits ausgeprägt sind, ist nicht ganz klar, da bei der AD Stoffwechseldefizite normalerweise beide Hemisphären betreffen (Grady et al., 1986), (Foster et al., 1983), auch wenn es vereinzelte Quellen über Lateralisierungseffekte gibt. Der Lateralisierungseffekt in der Korrelationsanalyse zugunsten der rechten Seite könnte eventuell mit der Händigkeit der Patienten in Zusammenhang stehen. Leider sind retrospektiv diesbezüglich keine Daten mehr eruirbar.

Eine weitere Erklärung für die Stoffwechseldefizite im rechten Temporallappen könnte ein falsch positives Ergebnis sein. Mega et al. fanden in ihrer Arbeit gerade für den Temporallappen keine signifikante Korrelation zwischen der  $\beta$  – Amyloid Konzentration und dem zerebralen Metabolismus (Mega et al., 1999).

Die im Vergleich zu anderen in der Literatur beschriebenen Analysen eher relativ große Gesamtgruppe und der eher relativ niedrige p – Wert sprechen aber eher gegen ein falsch positives Ergebnis.

## 4.3 Diskussion zu den Analysen mit TAU

In diesem Abschnitt wird auf das Ergebnis der Vergleichsanalyse der Patienten mit MCI und erhöhten („TAU positiv“) und erniedrigten („TAU negativ“) TAU Konzentration näher eingegangen. Bisher ist bekannt, dass die Konzentration des TAU Proteins im Liquor cerebrospinalis bei Patienten mit einer neurodegenerativen Erkrankung erhöht ist, somit auch bei der Alzheimer Demenz (Andreasen et al., 1998), (Arai et al., 1995), (Buch et al., 1998), (Galasko et al., 1998), (Blennow et al., 1995). Für Patienten mit MCI konnte ebenfalls eine erhöhte TAU Konzentration nachgewiesen werden (Riemenschneider et al., 2002).

In der vorliegenden Arbeit wurde deswegen untersucht, ob Patienten mit MCI, die sich durch die Konzentration des TAU Proteins im Liquor cerebrospinalis voneinander unterschieden, auch durch Unterschiede im zerebralen Glukosestoffwechsel gekennzeichnet waren.

Zuerst wurde untersucht, ob die Patienten der Gruppe „TAU negativ“ im Vergleich zu den Patienten der Gruppe „TAU positiv“ zerebrale Stoffwechseldefizite aufwiesen. Da das TAU Protein ein Marker für die Neurodegeneration ist, wäre wohl zu vermuten, dass Patienten mit niedriger Konzentration vermutlich weniger (oder vielleicht sogar keine) Stoffwechseldefizite gegenüber denen mit einer erhöhten Konzentration aufweisen. Die Vergleichsanalyse zeigt allerdings, dass die TAU negativen Patienten im Vergleich zu den TAU positiven Patienten Stoffwechseldefizite im Bereich des linken Temporallappens zeigen.

Es gibt mehrere Möglichkeiten diese signifikanten Stoffwechseldefizite im linken Temporallappen zu erklären. Einerseits könnte es sich um einen statistischen Fehler handeln, da bei dieser Analyse im Vergleich zu den noch folgenden Analysen erstens die Gruppengröße am kleinsten und zweitens der  $p$  - Wert am größten war. Im Vergleich zu Analysen in der derzeitigen Literatur bewegen sich Gruppengröße und  $p$  Wert im Mittelfeld.

Andererseits können Stoffwechseldefizite im Bereich des Temporallappens auch bei einigen anderen Erkrankungen auftreten. Zum Beispiel können bei der Frontotemporalen Demenz (FTD) im vorderen Teil des Temporallappens Stoffwechseldefizite nachgewiesen werden, welche häufig sogar sehr asymmetrisch ausgeprägt sein können (Salmon et al., 2003). Bei der nach 12 Monaten folgenden neuropsychologischen Untersuchung konnte in der Gruppe „TAU negativ“ keine Frontotemporale Demenz (FTD) nachgewiesen werden. Ob und welche mögliche dementielle Erkrankung, diese Patienten im weiteren Verlauf entwickelt haben, ist aber nicht bekannt.

Ebenso können neben der Frontotemporalen Demenz (FTD) auch andere Erkrankungen, wie chronischer Alkohol - oder Kokainabusus, progressive supranukleäre Blickparese, spinozerebelläre Atrophien und Psychosen zu Stoffwechsellinderungen im Temporallappen

führen (Wallesch and Förstl, 2005). Zum Zeitpunkt der Untersuchung lagen die genannten Erkrankungen bei den Patienten mit MCI nicht vor.

Es erfolgte dann die Untersuchung, ob bei Patienten der Gruppe „TAU positiv“ im Vergleich zu Patienten der Gruppe „TAU negativ“ signifikante Stoffwechseldefizite feststellbar waren. Hierbei zeigt sich, dass die Patienten der Gruppe „TAU positiv“ signifikante Stoffwechseldefizite im posterioren Cingulum aufweisen. Drzega et al. konnte in einer Vergleichsanalyse zwischen gesunden Probanden und Patienten mit MCI ebenfalls einen signifikanten Hypometabolismus im Bereich des Temporoparietallappens und des posterioren Cingulums nachweisen (Drzega et al., 2003).

Als Erklärung für den Hypometabolismus im posterioren Cingulum bei den Patienten der Gruppe „TAU positiv“ im Vergleich zu den Patienten der Gruppe „TAU negativ“ könnte einerseits der Untergang von Neuronen in diesem Bereich sein, da schließlich das TAU Protein im Liquor cerebrospinalis als Marker der Neurodegeneration gilt. Des weiteren könnte es aber auch möglich sein, dass die neuronale Projektion aus anderen Gehirnarealen in das posteriore Cingulum zu einer Inhibition der neuronalen Aktivität und somit zu einem Hypometabolismus in diesem Bereich führen.

Klar ist allerdings, dass das posteriore Cingulum als eine für die Alzheimer Demenz typische Region gilt (Mazziotta et al., 1992), (Herholz 2003). Ebenso ist auffallend, dass 8 der 13 Patienten der Gruppe „TAU positiv“ in einer neuropsychologischen Untersuchung nach 12 Monaten tatsächlich eine Alzheimer Demenz entwickelt hatten. Dies entspricht einer Konversionsrate von 66% innerhalb eines Jahres und liegt somit deutlich über den in der Literatur angegebenen Konversionsraten von 12 – 36 %/ Jahr (Petersen et al., 1999), (Riemenschneider et al., 2002), (Drzega et al., 2003).

Da in der Vergleichsanalyse die MCI Patienten mit erhöhten TAU Konzentrationen signifikante Stoffwechseldefizite in einer für AD typischen Region zeigten, wurde in einem nächsten Schritt untersucht, ob in Abhängigkeit von der ansteigenden TAU Konzentration im Liquor cerebrospinalis bei Patienten mit AD ein signifikanter Hypometabolismus in einer eventuell Alzheimer typischen Region nachweisbar ist.

Um die statistische Aussagekraft zu erhöhen, wurden neben den Patienten mit AD auch diejenigen Patienten mit MCI eingeschlossen, welche innerhalb von 12 Monaten eine AD entwickelt hatten. Die vorliegende Korrelationsanalyse konnte jedoch keine signifikante Korrelation zwischen TAU Konzentration und zerebralem Glukosestoffwechsel nachweisen.

Es könnte sich hierbei um ein falsch negatives Ergebnis handeln. Hierfür könnte eine eventuell zu kleine Gruppengröße verantwortlich sein. Für Korrelationsanalysen könnten größere

Patientenkollektive notwendig sein. Im Vergleich zu anderen in der Literatur beschriebenen SPM Analysen (siehe Kapitel 4.2.) ist die Gruppengröße gleich groß, wenn nicht sogar deutlich größer. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit könnte in der großen Heterogenität der untersuchten Gruppe liegen. Die untersuchte Gruppe enthielt neben Patienten, von denen man wusste sie werden innerhalb der nächsten 12 Monate eine AD entwickeln, Patienten mit einer leichten bis hin zu Patienten mit einer schweren AD.

Es ist zwar bekannt, dass bei Patienten mit AD eine erhöhte TAU Konzentration im Liquor cerebrospinalis nachweisbar ist (Andreasen et al., 1998), (Arai et al., 1995), (Buch et al., 1998), (Galasko et al., 1997), (Galasko et al., 1998), (Hock et al., 1995), (Blennow et al., 1995), (Riemenschneider et al., 1996), (Riemenschneider et al., 2002), jedoch wird in der derzeitigen Literatur kontrovers diskutiert, ob die Konzentration auch mit der kognitiven Leistungsfähigkeit bzw. der Schwere der Erkrankung korreliert. Bisher konnten lediglich zwei Studien nachweisen, dass eine erhöhte TAU - Konzentration mit einer verminderten kognitiven Leistungsfähigkeit einherging (Hock et al., 1995), (Tato et al., 1995).

Sollte es der Fall sein, dass bei einer schweren im Vergleich zu einer mittelschweren AD die TAU Konzentration stagniert oder vielleicht sogar wieder absinkt, so wäre in einer Korrelationsanalyse in einer Patientengruppe mit allen Schweregraden der Erkrankung nur schwerlich eine Korrelation nachweisbar. Hierfür wäre wohl eine Korrelationsanalyse für eine bestimmte Teilgruppe von Patienten mit AD (z.B. nur Patienten mit einer leichten AD, ...) besser geeignet.

Ein weiterer Grund für den Nichtnachweis einer Korrelation könnte möglicherweise darin begründet liegen, dass in den vorliegenden Analysen die Gesamt TAU Konzentration im Liquor cerebrospinalis im Gegensatz zur Konzentration des phosphorylierten TAU Proteins verwendet wurde. Die Spezifität von phosphoryliertem TAU Protein ist höher als die des Gesamt TAU Proteins (Blennow and Hampel, 2003).

Zum Beispiel konnte Fellgiebel et al. einen Zusammenhang zwischen der Konzentration von phosphoryliertem TAU im Liquor cerebrospinalis und dem zerebralem Glukosestoffwechsel bei Patienten mit MCI feststellen (Fellgiebel et al., 2004).

## 4.4 Diskussion zu den APOE Analysen

### 4.4.1 Diskussion zu den Vergleichsanalysen der APOE Patienten

In diesem Abschnitt wird näher auf die Ergebnisse der Vergleichsanalysen des regionären zerebralen Glucosestoffwechsels (rCMRglc) bei APOE Patienten eingegangen.

Die für die Analysen ausgewählten APOE positiven und APOE negativen Patienten sind bezüglich ihres Alters zum Zeitpunkt der Untersuchung, ihres Geschlechtes, ihrem Beginn der Erkrankung („age of onset“), ihrer Dauer der Erkrankung, ihrem kognitiven Status (festgestellt durch den MMST (McKhann et al., 1984)), sowie ihres Ausbildungsstandes vergleichbar und zeigen keine signifikante Unterschiede. Dies und die etwa gleich großen Gruppengrößen optimieren die Vergleichbarkeit dieser Gruppen.

Die Vergleichsanalyse der Patienten mit AD mit dem Normkollektiv ergibt deutliche Stoffwechseldefizite in Gehirnarealen, die typischerweise im Verlauf der Alzheimer Erkrankung betroffen werden und stimmen somit mit der bisherigen Literatur überein (Mazziotta et al., 1992). Da der APOE Genotyp bei den Personen des Normkollektivs nicht bekannt ist, könnte man ein falsch positives Ergebnis vermuten. Sollte das Normkollektiv nicht normal verteilt gewesen sein und APOE positive gesunde Patienten im Normkollektiv überdurchschnittlich repräsentiert gewesen sein, so hätte das Ergebnis der Analyse eher zu einer Unterschätzung als zu falsch positiven Ergebnissen geführt.

Beim Vergleich der Untergruppen („APOE positiv“ und „APOE negativ“) mit dem Normkollektiv zeige sich, dass die Verteilungsmuster der metabolischen zerebralen Stoffwechseldefizite der APOE positiven und APOE negativen Patienten gegenüber dem Normkollektiv eine große Ähnlichkeit aufwiesen. Ob dabei die Stoffwechseldefizite bei APOE positiven oder APOE negativen Patienten mit AD ausgeprägter waren, konnte durch einen visuellen Vergleich nicht sicher festgestellt werden. Beim visuellen Vergleich liegt die Vermutung vor, dass die Patienten der Gruppe „APOE positiv“ deutlichere Stoffwechseldefizite aufweisen als die Patienten der Gruppe „APOE negativ“. Da visuelle Beurteilungen stark vom jeweiligen Untersucher abhängig sind, wurde daher zur weiteren Objektivierung dieses Ergebnisses eine direkte Vergleichsanalyse durchgeführt.

Diese Vergleichsanalyse bestätigte die Vermutung und zeigt für die Patienten der Gruppe „APOE positiv“ signifikante metabolische Stoffwechseldefizite im temporo - parietalen Lappen im Vergleich zu den Patienten der Gruppe „APOE negativ“. Hingegen zeigen die APOE negativen Patienten im direkten Vergleich keine Defizite im gesamten zerebralen Stoffwechsel (siehe hierzu auch (Drzezga et al., 2005).

Da es sich hierbei um Analysen mit einer relativ großen Patientengruppe ( $n = 84$ ) und einem relativ niedrigen  $p$  Wert ( $p \leq 0,001$ ) handelt, ist ein falsch positives Ergebnis aufgrund eines statistischen Fehlers nicht auszuschließen, aber wohl eher unwahrscheinlich.

Andere Störgrößen könnten allerdings dieses Ergebnis beeinflusst haben. Die beiden Untergruppen zeigen zwar bezüglich verschiedener Kriterien (Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung, Geschlecht, Beginn der Erkrankung, Dauer der Erkrankung, kognitiver Status, Ausbildungsstand) keine signifikanten Unterschiede, dennoch könnten diese Einfluss auf das Ergebnis der Analyse gehabt haben. Aus diesem Grunde wurde die Analyse unter Berücksichtigung dieser Faktoren, welche als potenziell größte Einflussgrößen auf den zerebralen Glukosestoffwechsel gewertet wurden (Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung, Dauer der Erkrankung, kognitiver Status), wiederholt. Das Ergebnis der Vergleichsanalyse konnte auch nach Berücksichtigung der genannten Faktoren bestätigt werden. Der *APOE* Genotyp scheint unter Berücksichtigung dieses Ergebnisses nicht nur die Wahrscheinlichkeit eine AD zu entwickeln zu erhöhen, sondern auch einen signifikanten Einfluss auf das Muster der zerebralen Stoffwechseldefizite zu haben.

Unterschiedliche Muster bei morphologischen Veränderungen in Zusammenhang mit dem *APOE* Genotyp konnten bereits in zahlreichen Arbeiten dargestellt werden. In Zusammenhang mit dem *APOE*  $\epsilon 4$  Allel finden sich hauptsächlich Atrophien im Hippocampus. Zum Beispiel berichtet Lehtovirta von einer zunehmenden Atrophie in Hippocampus und Amygdala bei ansteigender Häufigkeit des *APOE*  $\epsilon 4$  Allels bei Patienten mit AD (Lehtovirta et al., 1995). Geroldi et al. zeigte in einer Studie eine *APOE* abhängigen Atrophie im Bereich des Hippocampus, des enterorhinalen Kortex und des anterioren temporalen Lappens und überraschenderweise relativ größere Volumina im Frontalkortex bei ansteigender *APOE*  $\epsilon 4$  Dosis bei Patienten mit AD (Geroldi et al., 1999). Bigler et al. konnte ebenfalls in einer Studie deutlich geringere hippocampale Volumina bei Allel  $\epsilon 4$  Trägern mit AD zeigen (Bigler et al., 2000). Den Heijer et al. zeigten eine verstärkte Atrophie im Bereich des Hippocampus und der Amygdala im direkten Vergleich zu  $\epsilon 3/\epsilon 3$  Allelträgern mit AD (den Heijer et al., 2002). Eine Studie von Mori et al. ergab einen Zusammenhang zwischen dem Apolipoprotein E Genotyp und einer hippocampalen Atrophie, der auf einen Gen Dosis Effekt schließen ließ (Mori et al., 2002). Hashimoto et al. bestätigten ebenfalls die *APOE*  $\epsilon 4$  abhängigen Atrophie im Bereich des Hippocampus und der Amygdala (Hashimoto et al., 2001). Yasuda et al. beschreiben ebenfalls eine positive Korrelation der Atrophie und der *APOE*  $\epsilon 4$  Dosis bei Patienten mit AD (Yasuda et al., 1998). Im Gegensatz zu den vielen Studien, die diesen Zusammenhang entdeckten, gibt es nur wenige, die diesen Effekt nicht bestätigen konnten (Jack et al., 1998).

Die berichteten Atrophiebereiche in diesen Arbeiten stimmen nicht mit den zerebralen Stoffwechseldefiziten in der vorliegenden Arbeit überein. Die zerebrale Atrophie ist Folge eines neurodegenerativen Prozesses, welcher scheinbar durch den *APOE* Genotyp signifikant beeinflusst wird. Die signifikanten Stoffwechseldefizite in Abhängigkeit vom *APOE* Genotyp in der vorliegenden Arbeit muss nicht direkt mit einem neurodegenerativen Prozessen in diesem Bereich in Zusammenhang stehen, sondern könnte auch durch Defizite in der neuronalen Projektion in dieses Areal bedingt sein und somit zu einem Hypometabolismus führen.

Bei Arbeiten in Bezug auf den Zusammenhang mit funktionell bildgebenden Verfahren und dem *APOE* Genotyp findet sich unterschiedliche Ergebnisse. Es gibt Ergebnisse, die keinen Zusammenhang diesbezüglich finden. Zum Beispiel zeigte Mielke et al. in einer Studie mit 49 Patienten mit AD, dass die Stärke der Demenz und der *APOE* Genotyp unabhängige Faktoren auf den zerebralen Stoffwechsel sind (Mielke et al., 1998). Corder et al. fanden in einer Studie mit 46 Patienten ebenfalls keinen Unterschied im zerebralen Stoffwechsels im FDG - PET hinsichtlich des *APOE* Genotyps (Corder et al., 1997). Auch Hirono et al. entdeckten keine Korrelation ( $n = 83$ ) zwischen der *APOE*  $\epsilon 4$  Dosis mit regionalen Stoffwechseldefizite im zerebralen Metabolismus (Hirono et al., 1998). Hinsichtlich der Gruppengröße und der damit verbundenen statistischen Aussagefähigkeit war aber lediglich die Studie von Hirono et al. mit der vorliegenden Arbeit vergleichbar.

Einige Arbeiten berichten von einem Zusammenhang zwischen zerebralem Glucosestoffwechsel und *APOE* Genotyp. Zum Beispiel konnte Scarmeas et al in einer Aktivierungsstudie Unterschiede im zerebralen Aktivierungsmuster bei Patienten mit AD und unterschiedlichen *APOE* Genotyp feststellen (Scarmeas et al., 2004). Einen signifikant niedrigeren Glucosestoffwechsel im Frontallappen und Cingulum konnte bei Patienten mit AD, die Trägern mindestens eines *APOE*  $\epsilon 4$  Allels im Vergleich zu Patienten mit AD, die Trägern keines *APOE* 4 Allels waren von Mosconi et al. nachgewiesen werden (Mosconi et al., 2004).

Reimann et al. dagegen beschreibt einen Abfall des zerebralen Metabolismus bei gesunden *APOE* positiven Patienten mit AD in Hirnarealen, die typischerweise bei der AD betroffen sind (Reiman et al., 1996), (Reiman et al., 2001). Small et al. beobachtete in einer Studie mit Patienten mit AD über einen Zeitraum von 2 Jahren ebenfalls einen metabolischen Abfall in temporo-parietalen und posterioren cingulären Regionen bei *APOE*  $\epsilon 4$  Allelträgern gegenüber den *APOE*  $\epsilon 4$  Allel – Nichtträgern (Small et al., 2000). Bezüglich eines Zusammenhangs zwischen *APOE* Genotyps und funktioneller Bildgebung gibt es somit widersprüchliche Ergebnisse.



Sollte es Unterschiede im zerebralen Glukosestoffwechsel in Abhängigkeit vom *APOE* Genotyp geben, so könnten Unterschiede im klinischen Verlauf der AD erwarten. Der Einfluss des *APOE* Genotyp auf den klinischen Verlauf der AD wird in der gegenwärtigen Literatur allerdings kontrovers diskutiert. Einige Autoren konnten einen Einfluss nachweisen (Sjogren et al., 2001), während andere keinen Zusammenhang fanden (Basun et al., 1995), (Dal Forno et al., 1996), (Hirono et al., 1999). In den Gruppen „*APOE* positiv“ und „*APOE* negativ“ findet sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des MMST. Den Verlauf der aktuellen Neurodegeneration mit neuropsychologischen Tests innerhalb eines Zeitraums festzustellen, stellt sich als schwierig dar, insbesondere wenn man die möglichen hohen interindividuellen Unterschiede bezüglich der Korrelation zwischen Beginn der Neurodegeneration und Beginn des kognitiven Verfalls betrachtet. Es ist bekannt, dass die kognitive Leistungsfähigkeit für einen bestimmten Zeitraum relativ konstant gehalten werden kann, trotz der bereits beginnenden Neurodegeneration. Des Weiteren sind neuropsychologische Tests nicht geeignet, um relativ geringe Unterschiede im Verlauf der Erkrankung festzustellen.

Ebenso könnten Kompensationsstrategien der Patienten mit AD einen Unterschied hinsichtlich der kognitiven Leistungsfähigkeit kaschieren. Der Ausbildungsstand der Patienten könnte Hinweise auf eventuelle Kompensationsstrategien geben. Der Ausbildungsstand in beiden Untergruppen zeigt allerdings keine signifikanten Unterschiede.

Obwohl keine signifikanten Unterschiede im MMST festgestellt werden konnten, so könnte doch das etwas geringere Ergebnis im MMST bei *APOE* positiven Patienten einen Hinweis auf ein mögliches neuropsychologisches Defizit hinweisen. Die ebenfalls kürzere Erkrankungsdauer der *APOE* positiven Patienten mit AD scheint dies zu stützen. Die Unterschiede bezüglich des MMST und der Erkrankungsdauer sind zwar nicht signifikant, können aber als Hinweis auf ein mögliches neuropsychologisches Defizit der *APOE* positiven Patienten mit AD nicht verleugnet werden.

Es scheint wahrscheinlich, dass eine signifikante Veränderung des zerebralen Stoffwechsels bei *APOE*  $\epsilon$ 4 Allelträgern bei AD vorliegt. Aus physiologischer Sicht heraus kann ein genetischer Marker, der einen Einfluss auf die Prädisposition der Erkrankung hat, sehr wohl auch einen Einfluss auf die Progression der Erkrankung haben. Es wurde diskutiert, ob das *APOE*  $\epsilon$ 4 Allel das neuronale Wachstum und die dendritische Plastizität behindert. In manchen Arbeiten wird diskutiert, ob *APOE* positive Patienten mit AD über einen beeinträchtigten Reparatur - bzw. Regenerationsmechanismus verfügen, der nicht nur zu einer höheren Wahrscheinlichkeit für diese Erkrankung, sondern auch zu einer schnelleren Progression führt (Nathan et al., 2002), (Arendt et al., 1997).

Andere Gruppen halten einen Einfluss des *APOE*  $\epsilon$ 4 Allels auf das TAU - Protein oder auf das extrazelluläre Amyloid Precursor Protein“ ( $\beta$ APP) und den Stoffwechsel des  $\beta$  - Amyloid Proteins ( $\beta$ A) (Roses 1997) für wahrscheinlicher.

Es wurde vermutet, dass das Apolipoprotein E eine Rolle bei der Clearance des  $\beta$  - Amyloid Proteins ( $\beta$ A) spielt. Beffert et al. zeigten einen Zusammenhang zwischen den niedrigen Konzentrationen des Apo E Proteins bei *APOE*  $\epsilon$ 4 Trägern mit einer beeinträchtigten Clearance von löslichem  $\beta$  - Amyloid und einer erhöhten Rate der Amyloidablagerung im Kortex und Hippocampus bei *APOE*  $\epsilon$ 4 positiven Patienten mit AD (Beffert et al., 1999). Ähnlich zeigten Ohm et al., dass die Präsenz des *APOE*  $\epsilon$ 4 Allels statistisch assoziiert ist mit einem höheren Grad an beta/A4 - Peptid Ablagerung und der neurofibrillären Formationen (entsprechend der Braak's Klassifikation) (Ohm et al., 1999). Sie schlossen daraus, dass die Variante des *APOE*  $\epsilon$ 4 Allels verschiedene Effekte auf die Geschwindigkeit der histopathologischen Formation haben und dass klinischer Beginn, Verlauf und Pathogenese der AD durch den *APOE* Genotyp beeinflusst sind.

#### 4.4.2 Diskussion zu den Korrelationsanalysen der *APOE* Patienten

In diesem Kapitel wird näher auf die Ergebnisse der Korrelationsanalyse bei Patienten, bei denen der *APOE* Genotyp bestimmt worden war, eingegangen. Motivation dieser Analysen war es zu untersuchen, ob es eventuelle Korrelationen innerhalb der Untergruppen („*APOE* positiv“ und „*APOE* negativ“) in Hinsicht auf bestimmte Kovariablen (Dauer der Erkrankung, kognitive Leistungsfähigkeit im MMST und Alter des Patienten) gibt. Dabei handelt es sich bei der Dauer der Erkrankung und dem Alter des Patienten, um Größen, welche einen Einfluss auf den zerebralen Glukosestoffwechsel haben und beim MMST als Messgröße für die kognitive Leistungsfähigkeit um eine Größe, welcher eher Folge eines verminderten zerebralen Glukosestoffwechsel ist.

Als erstes wurde die Erkrankungsdauer als Korrelationsgröße untersucht. Es wäre zu erwarten, dass mit ansteigender Erkrankungsdauer ein Rückgang im zerebralen Glukosestoffwechsel zu beobachten ist. In unserer Untersuchung kann jedoch kein Zusammenhang zwischen Erkrankungsdauer und dem zerebralen Glukosestoffwechsel festgestellt werden. Dieses Ergebnis stimmt zumindest mit einer Arbeit von Jagust et al. überein (Jagust et al., 1996), welche ebenfalls keinen Zusammenhang feststellen konnte.

In unserer Patientengruppe sind Erkrankungsdauer und kognitive Leistungsfähigkeit (gemessen durch den MMST) zwei unabhängige Größen und korrelieren nicht signifikant miteinander.

Daher wurde in einem nächsten Schritt untersucht, ob der Grad der kognitiven Einschränkung eine Korrelation mit dem zerebralen Glukosestoffwechsel zeigt. Mit absinkender kognitiver Leistungsfähigkeit finden sich korrelierende signifikante Stoffwechseldefizite im linken Temporallappen. Das Verteilungsmuster unterscheidet sich hierbei für die Gruppen „APOE positiv“ und „APOE negativ“ allenfalls geringfügig.

Bekannt ist, dass Stoffwechseldefizite bei der AD in Regionen wie dem temporoparietelen Kortex und dem posterioren Cingulum frühzeitig nachweisbar sind, wohingegen Gebiete wie der Primärkortex, die Basalganglien und das Cerebellum lange unbeeinträchtigt bleiben (Mazziotta et al., 1992), (Herholz 2003), (Heiss et al., 1990). Bei einem durchschnittlichen MMST von  $22,8 \pm 5$  bzw.  $23,8 \pm 3,6$  (siehe auch 3.3) ist zu ersehen, dass in beiden Gruppen hauptsächlich Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Demenz vertreten sind und kaum Patienten mit einer schweren Demenz.

Allerdings sind die zerebralen Stoffwechseldefizite bei der AD meist relativ symmetrisch ausgeprägt (Grady et al., 1986), (Foster et al., 1983). Asymmetrien in der Verteilung der Stoffwechseldefizite könnten individuell durch die jeweilige betroffene dominante bzw. nicht dominante Hemisphäre erklärt werden. In den vorliegenden untersuchten Gruppen ist allerdings die jeweilige dominante bzw. nicht dominante Hemisphäre nicht bekannt.

In einem letzten Schritt wurde untersucht, ob das Alter des Patienten mit dem zerebralen Glukosestoffwechsel korreliert. In dieser Korrelationsanalyse finden sich mit zunehmendem Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung signifikante Stoffwechseldefizite im Frontalhirn. Auch hier finden sich allenfalls geringfügige Unterschiede in den Gruppen „APOE positiv“ und „APOE negativ“. Stoffwechseldefizite im Frontalhirn gehören nicht zu den AD typischen Veränderungen im zerebralen Glukosestoffwechsel. Eine Erklärung für diese Ergebnis könnte darin liegen, dass die gefundene Korrelation nicht im Zusammenhang mit der AD Erkrankung steht, sondern vielmehr ein physiologischer Prozess ist.

## 4.5 Zusammenfassung

Um die Zusammenhänge zwischen dem zerebralen Glukosestoffwechsel und den Biomarkern TAU Protein und  $\beta$  Amyloid, sowie dem *APOE* Genotyp zu untersuchen, erfolgte zunächst die Erstellung zweier Datenbanken. Die erste erstellte Datenbank verwaltet die PET Aufnahmen von psychiatrischen Patienten des Klinikums rechts der Isar ( $n = 3057$ ), während die zweite Datenbank die Datensätze von psychiatrischen Patientenuntersuchungen ( $n = 756$ ) verwaltet, die in der Tagesklinik des Klinikums rechts der Isar in der Möhlstraße erarbeitetet und gesammelt wurden. Mit Hilfe dieser Datenbanken konnten die Patienten ermittelt werden, für die komplette Datensätze (PET Aufnahme, *APOE* Genotyp, TAU und  $\beta$ -Amyloidkonzentration im Liquor cerebrospinalis) verfügbar waren. Somit konnten mehrere Gruppen erstellt werden.

Zunächst erfolgte eine Formatierung und Normierung der PET Aufnahmen mit Hilfe des Programmes „Neurostat“. Im nächsten Schritt erfolgte dann die statistische Untersuchung mittels der Software SPM99. Diese Analysen ergaben folgende Ergebnisse.

### Analysen mit A $\beta$ 42:

In den Vergleichsanalysen zeigen die Patienten mit einer hohen A $\beta$ 42 Konzentration (Gruppe „A $\beta$ 42 hoch“) im Vergleich zu Patienten mit einer niedrigen A $\beta$ 42 Konzentration (Gruppe „A $\beta$ 42 niedrig“) signifikante Stoffwechseldefizite im Gyrus cinguli und Gyrus frontalis. Im Gegensatz hierzu zeigen Patienten aus der Gruppe „A $\beta$ 42 niedrig“ im Vergleich zu Patienten der Gruppe „A $\beta$ 42 hoch“ signifikante Stoffwechseldefizite im Gyrus frontalis und Gyrus temporalis.

Eine Korrelationsanalyse mit Patienten mit AD und Patienten mit MCI, welche im weiteren Verlauf eine AD entwickelten, zeigen mit absinkender Konzentration von A $\beta$ 42 einen signifikanten Hypometabolismus im rechten Temporallappen. Diese Areale stimmen mitunter mit den Stoffwechseldefiziten der Gruppe „A $\beta$ 42 niedrig“ aus der entsprechenden Vergleichsanalyse überein.

### Analysen mit TAU - Protein:

In den Vergleichsanalysen zeigen die Patienten mit einer niedrigen TAU Konzentration (Gruppe „TAU niedrig“) im Vergleich zu Patienten mit einer hohen TAU Konzentration (Gruppe „TAU hoch“) Stoffwechseldefizite, welche hauptsächlich im linken Temporallappen lokalisiert sind.

Die Patienten aus der Gruppe „TAU hoch“ zeigen hingegen im Vergleich zu Patienten der Gruppe „TAU niedrig“ einen signifikanten Hypometabolismus im posterioren Cingulum. Diese Region gilt als typisch für die Alzheimer Demenz. In einer 12 Monate später durchgeführten neuropsychologischen Untersuchung zeigt sich, dass ein Großteil der Patienten (8 von 13) der Gruppe „TAU hoch“ eine AD entwickelt hatten.

Eine Korrelationsanalyse von Patienten mit AD und Patienten mit MCI, welche im weiteren Verlauf eine AD entwickelten, zeigen bei ansteigender TAU Konzentration im Liquor cerebrospinalis keine signifikanten zerebralen Stoffwechseldefizite.

#### Analysen mit *APOE* Genotyp:

Die Patienten mit AD zeigen im Vergleich zum Normkollektiv deutliche und signifikante Stoffwechseldefizite in AD typischen Regionen. Beim direkten Vergleich zwischen *APOE* positiven und *APOE* negativen Patienten zeigt sich, dass die Patienten aus der Gruppe „*APOE* positiv“ signifikante Stoffwechseldefizite im temporo-parietalen Bereich aufweisen, während die Patienten aus der Gruppe „*APOE* negativ“ keinerlei signifikante Stoffwechseldefizite aufweisen.

Dieses Ergebnis war nach Einbeziehung von eventuellen Störfaktoren wie dem Alter des Patienten zum Untersuchungszeitpunkt, dem kognitiven Status (gemessen durch den MMST) und der Dauer der Erkrankung weiterhin nachweisbar ( $p$ -Wert < 0,001). Es erfolgte dann die Untersuchung, ob eine der eben erwähnten Variablen einen Einfluss auf den zerebralen Glukosestoffwechsel in einer der Untergruppen hat. Die Variablen (Alter des Patienten zum Untersuchungszeitpunkt, kognitiver Status (gemessen durch den MMST), Dauer der Erkrankung) waren untereinander unabhängige Größen.

Für die Erkrankungsdauer konnte kein Einfluss auf die Defizite im zerebralen Glukosestoffwechsel innerhalb der Untergruppen festgestellt werden. Hingegen fand sich, dass mit zunehmendem Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung deutliche Defizite im Frontalhirn nachzuweisen sind, die sich für *APOE* positive und *APOE* negative Patienten geringfügig unterscheiden. Mit abnehmendem MMST Ergebnis und somit abnehmender kognitiver Leistungsfähigkeit fanden sich deutliche Stoffwechseldefizite im linken Temporallappen. Auch diese Defizite zeigten für *APOE* positive und *APOE* negative Patienten ein geringfügig unterschiedliches Verteilungsmuster.

In den durchgeführten statistischen Analysen lassen sich signifikante Stoffwechseldefizite in Abhängigkeit von der TAU- und  $\beta$ -Amyloidkonzentration im Liquor cerebrospinalis, sowie des *APOE* Genotyps nachweisen. Diese Ergebnisse erlauben zum jetzigen Zeitpunkt noch keine Rückschlüsse auf Verlauf oder Diagnostik der Alzheimer Krankheit, könnten jedoch zukünftig eine wichtige Rolle spielen.

## 5 Anhang

### 5.1 Kriterien

#### 5.1.1 Die Kriterien nach Petersen

Nach dieser Definition findet sich eine „leichte kognitive Beeinträchtigung“ bei einem Patienten, wenn er folgende Kriterien erfüllt (Petersen, 1995).

- Beschwerden mit dem Gedächtnis
- Normale Aktivitäten im Alltagsleben möglich
- Normale kognitive Leistungsfähigkeit
- Eine dem Alter nicht entsprechende Gedächtnisleistung
- Vorliegen keiner Demenz

#### 5.1.2 Kriterien der ICD-10

Kriterium 1:	Abnahme des Gedächtnisses und anderer kognitiver Fähigkeiten charakterisiert durch eine Verminderung der Urteilsfähigkeit und des Denkvermögens
Kriterium 2:	keine Bewußtseinsbeeinträchtigung
Kriterium 3:	verminderte Affektkontrolle mit mindestens einem der folgenden Merkmale: <ul style="list-style-type: none"> <li>• emotionale Labilität</li> <li>• Reizbarkeit</li> <li>• Apathie</li> <li>• Vergröberung des Sozialverhaltens</li> </ul>
Kriterium 4:	Dauer mindestens 6 Monate

*Tabelle 43: Demenzkriterien nach ICD-10 (ICD-10, 1997)*

#### 5.1.3 Kriterien der NINCDS/ADRDA

1. Klinische Diagnosekriterien für eine „wahrscheinliche Alzheimer Krankheit“:

- Durch klinische Untersuchung diagnostizierte Demenz, dokumentiert durch den Mini-Mental-Status-Test, die Blessed-Demenz-Skala oder ähnliche Untersuchungen sowie durch neuropsychologische Tests bestätigt.
- Defizit in mindestens 2 kognitiven Funktionen, progressive Verschlechterung der Gedächtnisleistung und anderer kognitiver Funktionen

- keine Bewusstseinsbeeinträchtigung
- Auftreten zwischen 40 und 90 Jahren, am häufigsten mit über 65 Jahren
- Ausschluss systemischer oder zerebraler Erkrankungen, die direkt oder indirekt für Ausschluss der fortschreitenden Ausfälle von Gedächtnis und kognitiven Funktionen verantwortlich sein können.

2. Die Diagnose einer „wahrscheinlichen Alzheimer Krankheit“ wird zusätzlich gestützt durch:

- Progressive Verschlechterung in z.B. folgenden kognitiven Funktionen: Sprache (Aphasie), motorische Fähigkeiten (Apraxie) und Wahrnehmung (Agnosie)
- Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten und Verhaltensänderungen
- Sekundärfälle in der Familie (insbesondere, wenn neuropathologisch bestätigt)
- unauffällige Liquoruntersuchung mit konventionellen Methoden
- EEG unauffällig oder unspezifische Veränderungen wie erhöhte langsame Aktivität
- progressive Atrophie in wiederholten magnetresonanz- und computertomographischen Untersuchungen des Gehirns

3. weitere unterstützende Befunde, wenn andere Demenzursachen ausgeschlossen sind:

- Vorübergehende Plateaus ohne Progression im Krankheitsverlauf, Begleitsymptome von Depressionen, Schlaflosigkeit, Inkontinenz, Wahnvorstellungen, Halluzinationen, plötzlich verbale emotionelle, physische Ausbrüche, sexuelle Störungen und Gewichtsverlust, neurologische Störungen insbesondere in fortgeschrittenen Stadien: motorische Beeinträchtigungen, Myoklonien, Gangstörungen und erhöhter Muskeltonus
- Krampfanfälle in fortgeschrittenen Stadien
- Magnetresonanz- und Computertomographie des Gehirns unauffällig für das Alter

4. Folgende Symptome lassen an der Diagnose einer „wahrscheinlichen Alzheimer Krankheit“ zweifeln:

- plötzliches, infarktartiges Auftreten
- fokale neurologische Zeichen wie Hemiparese, Empfindungsstörungen, Einschränkungen des Gesichtsfeldes, Koordinationsstörungen im frühen Krankheitsstadium
- Krampfanfälle oder Gangstörungen in der Anfangsphase der Krankheit

(McKhann et al., 1984)

## 5.2 Verzeichnisse

### 5.2.1 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: internistische, metabolische und toxische Ursachen von Verwirrheitszuständen (Wallesch, Förstl 2005)</i>	9
<i>Tabelle 2: Grenzwerte für TAU Konzentrationen im Liquor cerebrospinalis</i>	14
<i>Tabelle 3: Grenzwerte für <math>\beta</math>-Amyloid Konzentrationen im Liquor cerebrospinalis</i>	16
<i>Tabelle 4: Gruppe der Patienten mit MCI und A <math>\beta</math>42 Bestimmung</i>	37
<i>Tabelle 5: Übersicht über die Patienten der Gruppe „A <math>\beta</math>42 niedrig“</i>	38
<i>Tabelle 6: Übersicht über die Patienten der Gruppe „A <math>\beta</math>42 hoch“</i>	39
<i>Tabelle 7: Stoffwechseldefizite der Gruppe „A <math>\beta</math>42 hoch“ vs. „A <math>\beta</math>42 niedrig“</i>	39
<i>Tabelle 8: Stoffwechseldefizite der Gruppe „A <math>\beta</math>42 niedrig“ vs. „A <math>\beta</math>42 hoch“</i>	40
<i>Tabelle 9: Auswahl der Patienten mit AD/MCI(AD) für die A <math>\beta</math>42 Korrelationsanalyse</i>	42
<i>Tabelle 10: Übersicht über die Patienten mit AD/MCI(AD) der A <math>\beta</math>42 Korrelationsanalyse</i>	42
<i>Tabelle 11: Stoffwechseldefizite der Patienten bei sinkender Konzentration von A <math>\beta</math>42</i>	43
<i>Tabelle 12: Gruppe der Patienten mit MCI und TAU Bestimmung</i>	44
<i>Tabelle 13: Übersicht über die Patienten der Gruppe „TAU niedrig“</i>	45
<i>Tabelle 14: Übersicht über die Patienten der Gruppe „TAU hoch“</i>	46
<i>Tabelle 15: Stoffwechseldefizite der Gruppe „TAU niedrig“ vs. Gruppe „TAU hoch“</i>	46
<i>Tabelle 16: Stoffwechseldefizite der Gruppe „TAU hoch“ vs. Gruppe „TAU niedrig“</i>	47
<i>Tabelle 17: Auswahl der Patienten zur TAU Korrelationsanalyse</i>	49
<i>Tabelle 18: Übersicht über die Patienten mit AD/MCI(AD) der TAU Korrelationsanalyse</i>	49
<i>Tabelle 19: Stoffwechseldefizite der Patienten mit AD/ MCI(AD) bei ansteigender TAU Konzentration</i>	50
<i>Tabelle 20: Übersicht über die Kontrollgruppe</i>	51
<i>Tabelle 21: Gruppenverteilung nach Allelkombination und Häufigkeit in der Gesamtgruppe</i>	52
<i>Tabelle 22: Gruppenverteilung nach Allelkombination und Häufigkeit in der Studiengruppe</i>	53
<i>Tabelle 23: Verteilung der beiden Untergruppen nach bestimmten Faktoren</i>	54
<i>Tabelle 24: T-Tests zwischen den beiden APOE Untergruppen</i>	56
<i>Tabelle 25: Pearson Korrelationskoeffizienten</i>	56
<i>Tabelle 26: Stoffwechseldefizite des Normkollektivs vs. APOE Patienten</i>	57
<i>Tabelle 27: Stoffwechseldefizite der APOE Patienten vs. Normkollektiv</i>	58
<i>Tabelle 28: Stoffwechseldefizite der Gruppe „APOE negativ“ vs. Normkollektiv</i>	59
<i>Tabelle 29: Stoffwechseldefizite der Gruppe „APOE positiv“ vs. Normkollektiv</i>	60
<i>Tabelle 30: Stoffwechseldefizite der Gruppe „APOE negativ“ vs. Gruppe „APOE positiv“</i>	61
<i>Tabelle 31: Stoffwechseldefizite der Gruppe „APOE positiv“ vs. Gruppe „APOE negativ“</i>	62
<i>Tabelle 32: Stoffwechseldefizite der Gruppe „APOE negativ“ vs. Gruppe „APOE positiv“ (korrigiert)</i>	63
<i>Tabelle 33: Stoffwechseldefizite der Gruppe „APOE positiv“ vs. Gruppe „APOE negativ“ (korrigiert)</i>	63
<i>Tabelle 34: Stoffwechseldefizite bei ansteigender Dauer in der Gruppe „APOE negativ“</i>	65
<i>Tabelle 35: Stoffwechseldefizite bei ansteigender Dauer in der Gruppe „APOE positiv“</i>	65
<i>Tabelle 36: Stoffwechseldefizite bei sinkendem MMST in der Gruppe „APOE negativ“</i>	66
<i>Tabelle 37: Stoffwechseldefizite bei sinkendem MMST in der Gruppe „APOE positiv“</i>	67
<i>Tabelle 38: Stoffwechseldefizite bei ansteigendem Alter in der Gruppe „APOE negativ“</i>	68
<i>Tabelle 39: Stoffwechseldefizite bei ansteigendem Alter in der Gruppe „APOE positiv“</i>	69
<i>Tabelle 40: Gegenprobe Vergleichsanalyse</i>	70
<i>Tabelle 41: Gegenprobe Korrelationsanalyse</i>	71
<i>Tabelle 42: Vergleich der Gruppengrößen und p-Werten in einigen Studien</i>	73
<i>Tabelle 43: Demenzkriterien nach ICD-10 (ICD-10 1997)</i>	88



## 5.2.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Häufigkeiten der Demenzen (Gunne 2004) .....	8
Abbildung 2: Häufigkeitsanstieg der Demenzen mit zunehmendem Alter (Jorm AF 1987).....	11
Abbildung 3: Senile Plaques und neurofibrilläre Bündel (Bombarda 2004) .....	12
Abbildung 4: Stadien der Neurofibrillärenveränderungen (Braak and Braak 1991) .....	13
Abbildung 5: Amyloid Precursor Protein Processing (Mayo Clinic 2005).....	15
Abbildung 6: Übersicht über die Allelhäufigkeit in verschiedenen gesunden Bevölkerungsgruppen .....	18
Abbildung 7: Der Citrat-Zyklus (LMU 2004).....	20
Abbildung 8: Darstellung eines Zyklotrons (Schicha 2003) .....	21
Abbildung 9: FDG (Schicha 2003) .....	22
Abbildung 10: Positronenzerfall (Kauffmann 1996).....	22
Abbildung 11: Aufbau eines Positronen - Emissions - Tomographen. (Schicha 2003).....	23
Abbildung 12: Untersuchungsserie mit FDG PET bei einem Patienten mit AD im Verlauf von 2 Jahren (Wallesch, Förstl 2005) .....	24
Abbildung 13: Beispiel .....	36
Abbildung 14: Stoffwechseldefizite der Gruppe „A $\beta$ 42 hoch“ vs. „A $\beta$ 42 niedrig“ .....	40
Abbildung 15: Stoffwechseldefizite der Gruppe „A $\beta$ 42 niedrig“ vs. „A $\beta$ 42 hoch“ .....	41
Abbildung 16: Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchung nach 12 Monaten .....	41
Abbildung 17: Stoffwechseldefizite der Patienten bei sinkender Konzentration von A $\beta$ 42.....	43
Abbildung 18: Stoffwechseldefizite der Gruppe „TAU niedrig“ vs. Gruppe „TAU hoch“ .....	47
Abbildung 19: Stoffwechseldefizite der Gruppe „TAU hoch“ vs. Gruppe „TAU niedrig“ .....	48
Abbildung 20: Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchung nach 12 Monaten .....	48
Abbildung 21: Allelhäufigkeiten bei der kaukasischen Normalbevölkerung und der AD Gesamtgruppe .....	52
Abbildung 22: Vergleich der Studienpatienten mit der kaukasischen Normalbevölkerung.....	54
Abbildung 23: Gruppenvergleich der beiden Untergruppen .....	55
Abbildung 24: Stoffwechseldefizite des Normkollektivs vs. APOE Patienten.....	58
Abbildung 25: Stoffwechseldefizite der APOE Patienten vs. Normkollektiv .....	59
Abbildung 26: Stoffwechseldefizite der Gruppe „APOE negativ“ vs. Normkollektiv.....	60
Abbildung 27: Stoffwechseldefizite der Gruppe „APOE positiv“ vs. Normkollektiv.....	61
Abbildung 28: Stoffwechseldefizite der Gruppe „APOE positiv“ vs. Gruppe „APOE negativ“ .....	62
Abbildung 29: Stoffwechseldefizite der Gruppe „APOE positiv“ vs. Gruppe „APOE negativ“ (korrigiert) .....	64
Abbildung 30: Stoffwechseldefizite bei sinkendem MMST in der Gruppe „APOE negativ“ .....	66
Abbildung 31: Stoffwechseldefizite bei sinkendem MMST in der Gruppe „APOE negativ“ .....	67
Abbildung 32: Stoffwechseldefizite bei ansteigendem Alter in der Gruppe „APOE negativ“ .....	68
Abbildung 33: Stoffwechseldefizite bei ansteigendem Alter in der Gruppe „APOE positiv“ .....	69

### 5.2.3 Literaturverzeichnis

- ALZHEIMER, A. 1907. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Zeitschrift für Psychiatrie*, 64.
- ANDREASEN, N., VANMECHELEN, E., VAN DE VOORDE, A., DAVIDSSON, P., HESSE, C., TARVONEN, S., RAIHA, I., SOURANDER, L., WINBLAD, B. and BLENNOW, K. 1998. Cerebrospinal fluid tau protein as a biochemical marker for Alzheimer's disease: a community based follow up study [Mar]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 64(3).298-305.
- ARAI, H., TERAJIMA, M., MIURA, M., HIGUCHI, S., MURAMATSU, T., MACHIDA, N., SEIKI, H., TAKASE, S., CLARK, CM. and LEE, VM. 1995. Tau in cerebrospinal fluid: a potential diagnostic marker in Alzheimer's disease [Oct]. *Ann Neurol*, 38(4):.649-52.
- ARENDR, T., SCHINDLER, C., BRUCKNER, MK., ESCHRICH, K., BIGL, V., ZEDLICK, D. and MARCOVA, L. 1997. Plastic neuronal remodeling is impaired in patients with Alzheimer's disease carrying apolipoprotein epsilon 4 allele [Jan 15]. *J Neurosci*, 17(2).516-29.
- ATTEMS, J., KONIG, C., HUBER, M., LINTNER, F. and JELLINGER, K. A. 2005. Cause of death in demented and non-demented elderly inpatients; an autopsy study of 308 cases [Sep]. *J Alzheimers Dis*, 8.57-62.
- BARINAGA, M. 2003. Still debated, Brain image archives are catching on [April 4]. *Science*, 300.43-45.
- BARTENSTEIN, P., MINOSHIMA, S., HIRSCH, C., BUCH, K., WILLOCH, F., MOSCH, D., SCHAD, D., SCHWAIGER, M. and KURZ, A. 1997. Quantitative assessment of cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease by SPECT. *J Nucl Med*, 38.1095-101.
- BASUN, H., GRUT, M., WINBLAD, B. and LANNFELT, L. 1995. Apolipoprotein epsilon 4 allele and disease progression in patients with late-onset Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*, 183(1-2).32-4.
- BEFFERT, U., COHN, JS., PETIT-TURCOTTE, C., TREMBLAY, M., AUMONT, N., RAMASSAMY, C., DAVIGNON, J. and POIRIER, J. 1999. Apolipoprotein E and beta-amyloid levels in the hippocampus and frontal cortex of Alzheimer's disease subjects are disease-related and apolipoprotein E genotype dependent [Oct 2]. *Brain Res*, 843(1-2).87-94.
- BENJAMIN, R., LEAKE, A., EDWARDSON, JA., MCKEITH, IG., INCE, PG., PERRY, RH. and MORRIS, CM. 1994. Apolipoprotein E genes in Lewy body and Parkinson's disease. *Lancet*, 343.1565.
- BIGLER, ED., LOWRY, CM., ANDERSON, CV., JOHNSON, SC., TERRY, J. and STEED, M. 2000. Dementia, quantitative neuroimaging, and apolipoprotein E genotype. *AJNR Am J Neuroradiol*, 21(10).1857-68.
- BLENNOW, K. and VANMECHELEN, E. 1998. Combination of the different biological markers for increasing specificity of in vivo Alzheimer's testing. *J Neural Transm Suppl*, 53:.223-35.
- BLENNOW, K. and HAMPEL, H. 2003. CSF markers for incipient Alzheimer's disease [Oct]. *Lancet Neurol*, 2.605-13.
- BLENNOW, K., WALLIN, A., AGREN, H., SPENGER, C., SIEGFRIED, J. and VANMECHELEN, E. 1995. Tau protein in cerebrospinal fluid: a biochemical marker for axonal degeneration in Alzheimer disease? [Dec]. *Mol Chem Neuropathol*, 26(3).231-45.
- BOMBARDA, F. 2004. Senile plaques and neurofibrillary tangles in Alzheimer's. <http://www.neuroanatomy.hpg.com.br/nhp2.htm>
- BOOKHEIMER, SY., STROJWAS, MH., COHEN, MS., SAUNDERS, AM., PERICAK-VANCE, MA., MAZZIOTTA, JC. and SMALL, GW. 2000. Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease [Aug 17]. *N Engl J Med*, 343(7).450-6.
- BRAAK, H. and BRAAK, E. 1991. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)*, 82.239-59.

- BUCH, K., RIEMENSCHNEIDER, M., BARTENSTEIN, P., WILLOCH, F., MULLER, U., SCHMOLKE, M., NOLDE, T., STEINMANN, C., GUDER, W.G. and KURZ, A. 1998. [Tau protein. A potential biological indicator for early detection of Alzheimer disease] [May]. *Nervenarzt*, 69(5):379-85.
- BURGOYNE, R. 1991. High molecular weight microtubule-associated proteins of brain; in Burgoyne R, *The neuronal cytoskeleton*. New York.
- BURNS, A., JACOBY, R., LUTHER, P. and LEVY, R. 1990. Cause of death in Alzheimer's disease [Sept]. *Age Ageing*, 19(5):341-4.
- CHARTIER-HARLIN, M.C., PARFITT, M. and LEGRAIN, S. 1994. Apolipoprotein E, e4 allele as a major risk factor for sporadic early and late-onset forms of Alzheimer's disease: analysis of the 19q13.2 chromosomal region. *Hum Mol Genet*, 3:569-74.
- CHETELAT, G. and BARON, J. C. 2003. Early diagnosis of Alzheimer's disease: contribution of structural neuroimaging. *Neuroimage*, 18:525-41.
- CHETELAT, G., DESGRANGES, B., DE LA SAYETTE, V., VIADER, F., EUSTACHE, F. and BARON, J.C. 2003. Mild cognitive impairment: Can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? [Apr 22]. *Neurology*, 60(8):1374-7.
- CLARK, C. M. and KARLAWISH, J. H. 2003. Alzheimer disease: current concepts and emerging diagnostic and therapeutic strategies [Mar 4]. *Ann Intern Med*, 138:400-10.
- CORDER, E.H., SAUNDERS, A.M. and RISCH, N.J. 1994. Apolipoprotein E type 2 allele decreases the risk of late-onset Alzheimer disease. *Nature Genet*, 7:180-84.
- CORDER, E.H., JELIC, V., BASUN, H., LANNFELT, L., VALIND, S., WINBLAD, B. and NORDBERG, A. 1997. No difference in cerebral glucose metabolism in patients with Alzheimer disease and differing apolipoprotein E genotypes. *Arch Neurol*, 54(3):273-7.
- CORDER, E.H., SAUNDERS, A.M., STRITTMATTER, W.J., SCHMECHEL, D.E., GASKELL, P.C., SMALL, G.W., ROSES, A.D., HAINES, J.L. and PERICAK-VANCE, M.A. 1993. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, 261(5123):921-3.
- CRAFT, S., TERI, L., EDLAND, S.D., KUKULL, W.A., SCHELLENBERG, G., MCCORMICK, W.C., BOWEN, J.D. and LARSON, E.B. 1998. Accelerated decline in apolipoprotein E-epsilon4 homozygotes with Alzheimer's disease. *Neurology*, 51(1):149-53.
- DAL FORNO, G., CARSON, K.A., BROOKMEYER, R., TRONCOSO, J., KAWAS, C.H. and BRANDT, J. 2002. APOE genotype and survival in men and women with Alzheimer's disease. *Neurology*, 58:1045-50.
- DAL FORNO, G., RASMUSSEN, D.X., BRANDT, J., CARSON, K.A., BROOKMEYER, R., TRONCOSO, J. and KAWAS, C.H. 1996. Apolipoprotein E genotype and rate of decline in probable Alzheimer's disease. *Arch Neurol*, 53(4):345-50.
- DARTIGUES, J. F. and LETENNEUR, L. 2000. Genetic epidemiology of Alzheimer's disease [Aug]. *Curr Opin Neurol*, 13:385-9.
- DE SANTI, S., DE LEON, M. J., RUSINEK, H., CONVIT, A., TARSHISH, C. Y., ROCHE, A., TSUI, W. H., KANDIL, E., BOPANA, M., DAISLEY, K., WANG, G. J., SCHLYER, D. and FOWLER, J. 2001. Hippocampal formation glucose metabolism and volume losses in MCI and AD. *Neurobiol Aging*, 22:529-39.
- DEN HEIJER, T., OUDKERK, M., LAUNER, L.J., VAN DUIJN, C.M., HOFMAN, A. and BRETELIER, M.M. 2002. Hippocampal, amygdalar, and global brain atrophy in different apolipoprotein E genotypes. *Neurology*, 59(5):746-8.
- DESGRANGES, B., BARON, J.C., LALEVEE, C., GIFFARD, B., VIADER, F., DE LA SAYETTE, V. and EUSTACHE, F. 2002. The neural substrates of episodic memory impairment in Alzheimer's disease as revealed by FDG-PET: relationship to degree of deterioration [May]. *Brain*, 125(Pt 5):1116-24.

- DRZEZGA, A., LAUTENSCHLAGER, N., SIEBNER, H., RIEMENSCHNEIDER, M., WILLOCH, F., MINOSHIMA, S., SCHWAIGER, M. and KURZ, A. 2003. Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study. [Aug]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 30(8).1104-13.
- DRZEZGA, A., ARNOLD, S., MINOSHIMA, S., NOACHTAR, S., SZECSI, J., WINKLER, P., RÖMER, W., TATSCH, K., WEBER, W. and BARTENSTEIN, P. 1999. F-18 FDG PET studies in patients with extratemporal and temporal epilepsy: evaluation of an observer-independent analysis. *J Nuc Med*, 40.737-46.
- DRZEZGA, A., RIEMENSCHNEIDER, M., STRASSNER, B., GRIMMER, T., PELLER, M., KNOLL, A., WAGENPFEIL, S., MINOSHIMA, S., SCHWAIGER, M. and KURZ, A. 2005. Cerebral glucose metabolism in patients with AD and different APOE genotypes [Jan 11]. *Neurology*, 64.102-7.
- ENGELBORGH, S., DERMAUT, B., GOEMAN, J., SAERENS, J., MARIEN, P., PICKUT, BA., VAN DEN BROECK, M., SERNEELS, S., CRUTS, M., VAN BROECKHOVEN, C. and DE DEYN, PP. 2003. Prospective Belgian study of neurodegenerative and vascular dementia: APOE genotype effects [Aug]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74(8).1148-51.
- FARKAS, T., FERRIS, SH., WOLF, AP., DE LEON, MJ., CHRISTMAN, DR., REISBERG, B., ALAVI, A., FOWLER, JS., GEORGE, AE. and REIVICH, M. 1982. 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose as a tracer in the positron emission tomographic study of senile dementia. *Am J Psychiatry*, 139(3).352-3.
- FELLGIEBEL, A., SIESSMEIER, T., SCHEURICH, A., WINTERER, G., BARTENSTEIN, P., SCHMIDT, L. G. and MULLER, M. J. 2004. Association of elevated phospho-tau levels with Alzheimer-typical 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography findings in patients with mild cognitive impairment [Aug 15]. *Biol Psychiatry*, 56.279-83.
- FESKENS, EJ., HAVEKES, LM., KALMIJN, S., DE KNIJFF, P., LAUNER, LJ. and KROMHOUT, D. 1994. Apolipoprotein e4 allele and cognitive decline in elderly men. [Nov 5]. *BMJ*, 309(6963):.1202-6.
- FITZPATRICK, A. L., KULLER, L. H., LOPEZ, O. L., KAWAS, C. H. and JAGUST, W. 2005. Survival following dementia onset: Alzheimer's disease and vascular dementia [Mar 15]. *J Neurol Sci*, 229-230.43-9.
- FOSTER, NL., CHASE, TN., FEDIO, P., PATRONAS, NJ., BROOKS, RA. and DI CHIRO, G. 1983. Alzheimer's disease: focal cortical changes shown by positron emission tomography. *Neurology*, 33(8).961-5.
- FRATIGLIONI, L., LAUNER, L. J., ANDERSEN, K., BRETELER, M. M., COPELAND, J. R., DARTIGUES, J. F., LOBO, A., MARTINEZ-LAGE, J., SOININEN, H. and HOFMAN, A. 2000. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*, 54.S10-5.
- FRISONI, GB., MANFREDI, M., GEROLDI, C., BINETTI, G., ZANETTI, O., BIANCHETTI, A. and TRABUCCHI, M. 1998. The prevalence of apoE-epsilon4 in Alzheimer's disease is age dependent [Jul]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 65(1):.103-6.
- FRISTON, KJ., FRITH, CD., LIDDLE, PF. and FRACKOWIACK, RSJ. 1991. Comparing functional (PET) images: the assessment of significant change. *J Cereb Blood Flow Metab*, 11.690-99.
- GALASKO, D., SAITOH, T., XIA, Y., THAL, LJ., KATZMAN, R., HILL, LR. and HANSEN, L. 1994. The apolipoprotein E allele e4 is overrepresented in patients with the Lewy body variant of Alzheimer's disease. *Neurology*, 44.1950-51.
- GALASKO, D., CLARK, C., CHANG, L., MILLER, B., GREEN, RC., MOTTER, R. and SEUBERT, P. 1997. Assessment of CSF levels of tau protein in mildly demented patients with Alzheimer's disease [Mar]. *Neurology*, 48(3):.632-5.

- GALASKO, D., CHANG, L., MOTTER, R., CLARK, CM., KAYE, J., KNOPMAN, D., THOMAS, R., KHOLODENKO, D., SCHENK, D., LIEBERBURG, I., MILLER, B., GREEN, R., BASHERAD, R., KERTILES, L., BOSS, MA. and SEUBERT, P. 1998. High cerebrospinal fluid tau and low amyloid beta42 levels in the clinical diagnosis of Alzheimer disease and relation to apolipoprotein E genotype [Jul]. *Arch Neurol*, 55(7):937-45.
- GANGULI, M., DODGE, H. H., SHEN, C., PANDAV, R. S. and DEKOSKY, S. T. 2005. Alzheimer disease and mortality: a 15-year epidemiological study [May]. *Arch Neurol*, 62:779-84.
- GEROLDI, C., PIHLAJAMAKI, M., LAAKSO, MP., DECARLI, C., BELTRAMELLO, A., BIANCHETTI, A., SOININEN, H., TRABUCCHI, M. and FRISONI, GB. 1999. APOE-epsilon4 is associated with less frontal and more medial temporal lobe atrophy in AD. *Neurology*, 53(8):1825-32.
- GOEDERT, M. and SPILLANTINI, M. G. 2001. Tau gene mutations and neurodegeneration. *Biochem Soc Symp*:59-71.
- GOMEZ-ISLA, T., WEST, HL., REBECK, GW., HARR, SD., GROWDON, JH., LOCASCIO, JJ., PERLS, TT., LIPSITZ, LA. and HYMAN, BT. 1996. Clinical and pathological correlates of apolipoprotein E epsilon 4 in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 39(1):62-70.
- GRADY, CL., HAXBY, JV., SCHLAGETER, NL., BERG, G. and RAPOPORT, SI. 1986. Stability of metabolic and neuropsychological asymmetries in dementia of the Alzheimer type. *Neurology*, 36(10):1390-2.
- GREEN, AJ., HARVEY, RJ., THOMPSON, EJ. and ROSSOR, MN. 1999. Increased tau in the cerebrospinal fluid of patients with frontotemporal dementia and Alzheimer's disease [Jan 8]. *Neurosci Lett*, 259(2):133-5.
- GUNNE. 2004. Demenzen - Häufigkeitsverteilung.  
<http://www.neurogeriatrie.de/seiten/arzt/gunne2/3.htm>
- HANDELMANN, GE., BOYLES, JK., WEISGRABER, KH., MAHLEY, RW. and PITAS, RE. 1992. Effects of apolipoprotein E, beta-very low density lipoproteins, and cholesterol on the extension of neurites by rabbit dorsal root ganglion neurons in vitro [Nov]. *J Lipid Res*, 33(11):1677-88.
- HASHIMOTO, M., YASUDA, M., TANIMUKAI, S., MATSUI, M., HIRONO, N., KAZUI, H. and MORI, E. 2001. Apolipoprotein E epsilon 4 and the pattern of regional brain atrophy in Alzheimer's disease. *Neurology*, 57(8):1461-6.
- HAXBY, JV., GRADY, CL., KOSS, E., HORWITZ, B., SCHAPIRO, M., FRIEDLAND, RP. and RAPOPORT, SI. 1988. Heterogeneous anterior-posterior metabolic patterns in dementia of the Alzheimer type. *Neurology*, 38(12):1853-63.
- HEISS, WD., SZELIES, B., ADAMS, R., KESSLER, J., PAWLIK, G. and HERHOLZ, K. 1990. Alzheimer's disease. Epidemiology, neuropathology, neurochemistry and clinics: PET criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease and other dementias. Wien, New York: Springer.
- HERHOLZ, K. 2003. PET studies in dementia [Apr]. *Ann Nucl Med*, 17(2):79-89.
- HIRONO, N., HASHIMOTO, M., YASUDA, M., ISHII, K., SAKAMOTO, S., KAZUI, H. and MORI, E. 2002. The effect of APOE epsilon4 allele on cerebral glucose metabolism in AD is a function of age at onset. *Neurology*, 58(5):743-50.
- HIRONO, N., MORI, E., YASUDA, M., IMAMURA, T., SHIMOMURA, T., HASHIMOTO, M., TANIMUKAI, S., KAZUI, H. and YAMASHITA, H. 1999. Lack of effect of apolipoprotein E E4 allele on neuropsychiatric manifestations in Alzheimer's disease [Winter]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 11(1):66-70.
- HIRONO, N., MORI, E., YASUDA, M., ISHII, K., IKEJIRI, Y., IMAMURA, T., SHIMOMURA, T., HASHIMOTO, M., YAMASHITA, H. and SASAKI, M. 1998. Lack of association of apolipoprotein E epsilon4 allele dose with cerebral glucose metabolism in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 12(4):362-7.

- HOCK, C., GOLOMBOWSKI, S., NASER, W. and MULLER-SPAHN, F. 1995. Increased levels of tau protein in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease--correlation with degree of cognitive impairment [Mar]. *Ann Neurol*, 37(3):414-5.
- HOYER, S. 1990. Brain glucose and energy metabolism during normal aging [Sep]. *Aging (Milano)*, 2:245-58.
- . 1996. Oxidative metabolism deficiencies in brains of patients with Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand Suppl*, 165:18-24.
- . 2002. The brain insulin signal transduction system and sporadic (type II) Alzheimer disease: an update [Mar]. *J Neural Transm*, 109:341-60.
- HUBACEK, JA., PITHA, J., ADAMKOVA, V., SKODOVA, Z., LANSKA, V. and POLEDNE, R. 2003. Apolipoprotein E and apolipoprotein CI polymorphisms in the Czech population: almost complete linkage disequilibrium of the less frequent alleles of both polymorphisms. *Physiol Res*, 52(2):195-200.
- HULSTAERT, F., BLENNOW, K., IVANOIU, A., SCHOONDERWALDT, HC., RIEMENSCHNEIDER, M., DE DEYN, PP., BANCHER, C., CRAS, P., WILTFANG, J., MEHTA, PD., IQBAL, K., POTTEL, H., VANMECHELEN, E. and VANDERSTICHELE. 1999. Improved discrimination of AD patients using beta-amyloid(1-42) and tau levels in CSF. [12 May]. *Neurology*, 52(8):1555-62.
- ICD-10. 1997. ICD-10.
- ISHII, K. 2002. Clinical application of positron emission tomography for diagnosis of dementia. *Ann Nucl Med*, 16:515-25.
- JACK, CR JR., PETERSEN, RC., XU, YC., O'BRIEN, PC., WARING, SC., TANGALOS, EG., SMITH, GE., IVNIK, RJ., THIBODEAU, SN. and KOKMEN, E. 1998. Hippocampal atrophy and apolipoprotein E genotype are independently associated with Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 43(3):303-10.
- JAGUST, W. J., HAAN, M. N., EBERLING, J. L., WOLFE, N. and REED, B. R. 1996. Functional imaging predicts cognitive decline in Alzheimer's disease [Jul]. *J Neuroimaging*, 6:156-60.
- JORM, AF., KORTEN, AE. and HENDERSON, AS. 1987. The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature [Nov]. *Acta Psychiatr Scand*, 76(5):465-79.
- KANAI, M., MATSUBARA, E., ISOE, K., URAKAMI, K., NAKASHIMA, K., ARAI, H., SASAKI, H., ABE, K., IWATSUBO, T., KOSAKA, T., WATANABE, M., TOMIDOKORO, Y., SHIZUKA, M., MIZUSHIMA, K., NAKAMURA, T., IGETA, Y., IKEDA, Y., AMARI, M., KAWARABAYASHI, T., ISHIGURO, K., HARIGAYA, Y., WAKABAYASHI, K., OKAMOTO, K., HIRAI, S. and SHOJI, M. 1998. Longitudinal study of cerebrospinal fluid levels of tau, A beta1-40, and A beta1-42(43) in Alzheimer's disease: a study in Japan [Jul]. *Ann Neurol*, 44:17-26.
- KANG, J., LEMAIRE, HG., UNTERBECK, A., SALBAUM, JM., MASTERS, CL., GRZESCHIK, KH., MULTHAUP, G., BEYREUTHER, K. and MULLER-HILL, B. 1987. The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor [Feb 19-25]. *Nature*, 325(6106):733-6.
- KAUFFMANN, MOSER, SAUNER. 1996. *Radiologie. Grundlagen der Radiodiagnostik, Radiotherapie und Nuklearmedizin*. München, Wien, Baltimore: Urban und Schwarzenberg.
- KENSINGER, E. A., SHEARER, D. K., LOCASCIO, J. J., GROWDON, J. H. and CORKIN, S. 2003. Working memory in mild Alzheimer's disease and early Parkinson's disease [Apr]. *Neuropsychology*, 17:230-9.
- KESSLER, J., HERHOLZ, K., GROND, M. and HEISS, WD. 1991. Impaired metabolic activation in Alzheimer's disease: a PET study during continuous visual recognition. *Neuropsychologia*, 29(3):229-43.

- KOGURE, D., MATSUDA, H., OHNISHI, T., ASADA, T., UNO, M., KUNIHITO, T., NAKANO, S. and TAKASAKI, M. 2000. Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. *J Nucl Med*, 41.1155-62.
- KOIVISTO, AM., LEMPIAINEN, P., KOIVISTO, K., HELKALA, EL., MYKKANEN, L., KUUSISTO, J., KERVINEN, K., KESANIEMI, YA., LAAKSO, M. and SOININEN, H. 2000. Apolipoprotein E phenotype alone does not influence survival in Alzheimer's disease: a population-based longitudinal study. *Neuroepidemiology*, 19(6).327-32.
- KURZ, A., LAUTENSCHLAGER, N., HAUPT, M., ZIMMER, R., VON THULEN, B., ALTLAND, K., LAUTER, H. and MULLER, U. 1994. Das Apolipoprotein-E-e4-Allel ist ein Risikofaktor für die Alzheimer-Krankheit mit frühem und spätem Beginn. *Nervenarzt*, 65.774-79.
- LANGE, KL., BONDI, MW., SALMON, DP., GALASKO, D., DELIS, DC., THOMAS, RG. and THAL, LJ. 2002. Decline in verbal memory during preclinical Alzheimer's disease: examination of the effect of APOE genotype. *J Int Neuropsychol Soc*, 8.943-55.
- LEHTOVIRTA, M., LAAKSO, MP., SOININEN, H., HELISALMI, S., MANNERMAA, A., HELKALA, EL., PARTANEN, K., RYYNANEN, M., VAINIO, P. and HARTIKAINEN, P. 1995. Volumes of hippocampus, amygdala and frontal lobe in Alzheimer patients with different apolipoprotein E genotypes. *Neuroscience*, 67(1).65-72.
- LMU, MÜNCHEN, BIOCHEMIE. 2004. Der Citrat - Zyklus. <http://biochemie.web.med.uni-muenchen.de/biotutor/citrat.htm>
- LOBO, A., LAUNER, L. J., FRATIGLIONI, L., ANDERSEN, K., DI CARLO, A., BRETILER, M. M., COPELAND, J. R., DARTIGUES, J. F., JAGGER, C., MARTINEZ-LAGE, J., SOININEN, H. and HOFMAN, A. 2000. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*, 54.S4-9.
- MAYO CLINIC, COLLEGE OF MEDICINE. 2005. Amyloid Precursor Protein Processing. <http://mayoresearch.mayo.edu/mayo/research/mcj/Amyloid.cfm>
- MAZZIOTTA, J. C., FRACKOWIAK, R. S. and PHELPS, M. E. 1992. The use of positron emission tomography in the clinical assessment of dementia. *Semin Nucl Med*, 22.233-46.
- MCKHANN, G., FOLSTEIN, M., KATZMANN, R., PRICE, D. and STADLAN, E.M. 1984. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRA work group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34.939-44.
- MEGA, M. S., CHU, T., MAZZIOTTA, J. C., TRIVEDI, K. H., THOMPSON, P. M., SHAH, A., COLE, G., FRAUTSCHY, S. A. and TOGA, A. W. 1999. Mapping biochemistry to metabolism: FDG-PET and amyloid burden in Alzheimer's disease [Sep 29]. *Neuroreport*, 10.2911-7.
- MELZER, D., ELY, M. and BRAYNE, C. 1997. Cognitive impairment in elderly people: population based estimate of the future in England, Scotland, and Wales [Aug 23]. *Bmj*, 315.462.
- MESSA, C., PERANI, D., LUCIGNANI, G., ZENORINI, A., ZITO, F., RIZZO, G., GRASSI, F., DEL SOLE, A., FRANCESCHI, M. and GILARDI, MC. 1994. High-resolution technetium-99m-HMPAO SPECT in patients with probable Alzheimer's disease: comparison with fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med*, 35(2):.210-6.
- MIELKE, R., HERHOLZ, K., GROND, M., KESSLER, J. and HEISS, W. D. 1994a. Clinical deterioration in probable Alzheimer's disease correlates with progressive metabolic impairment of association areas. *Dementia*, 5.36-41.
- MIELKE, R., ZERRES, K., UHLHAAS, S., KESSLER, J. and HEISS, W. D. 1998. Apolipoprotein E polymorphism influences the cerebral metabolic pattern in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*, 254.49-52.
- MIELKE, R., PIETRZYK, U., JACOBS, A., FINK, GR., ICHIMIYA, A., KESSLER, J., HERHOLZ, K. and HEISS, WD. 1994b. HMPAO SPET and FDG PET in Alzheimer's disease and vascular

- dementia: comparison of perfusion and metabolic pattern. *Eur J Nucl Med*, 21(10).1052-60.
- MIGNECO, O., BENOIT, M., KOULIBALY, P. M., DYGAJ, I., BERTOGLIATI, C., DESVIGNES, P., ROBERT, P. H., MALANDAIN, G., BUSSIERE, F. and DARCOURT, J. 2001. Perfusion brain SPECT and statistical parametric mapping analysis indicate that apathy is a cingulate syndrome: a study in Alzheimer's disease and nondemented patients. *Neuroimage*, 13.896-902.
- MINOSHIMA, S., KOEPPE, R.A., FREY, K.A. and KUHL, D.E. 1994a. Anatomic standardization: linear scaling and nonlinear warping of functional brain images. *J Nucl Med*, 35.1528-37.
- MINOSHIMA, S., BERGER, KL., LEE, KS. and MINTUN, MA. 1992. An automated method for rotational correction and centering of three-dimensional functional brain images. *J Nucl Med*, 33.1579-85.
- MINOSHIMA, S., KOEPPE, RA., KUHL, DE. and ARIMIZU, N. 1994b. [Integrated and automated data analysis for neuronal activation studies using positron emission tomography: methodology and applications]. *Kaku Igaku*, 31.891-908.
- MINOSHIMA, S., KOEPPE, RA., FREY, KA., ISHIHARA, M. and KUHL, DE. 1994c. Stereotactic PET atlas of the human brain: aid for visual interpretation of functional brain images. *J Nucl Med*, 35.949-54.
- MINOSHIMA, S., FREY, KA., KOEPPE, RA., FOSTER, NL. and KUHL, DE. 1995. A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med*, 36.1238-48.
- MINOSHIMA, S., KOEPPE, RA., MINTUN, MA., BERGER, KL., TAYLOR, SF., FREY, KA. and KUHL, DE. 1993. Automated detection of the intercommissural line for stereotactic localization of functional brain images. *J Nucl Med*, 34.322-9.
- MITANI, K., FURIYA, Y., UCHIHARA, T., ISHII, K., YAMANOUCHI, H., MIZUSAWA, H. and MORI, H. 1998. Increased CSF tau protein in corticobasal degeneration [Jan]. *J Neurol*, 245(1):.44-6.
- MOLSA, PK., MARTTILA, RJ. and RINNE, UK. 1995. Long-term survival and predictors of mortality in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia [Mar]. *Acta Neurol Scand.*, 91(3):.159-64.
- MORI, E., LEE, K., YASUDA, M., HASHIMOTO, M., KAZUI, H., HIRONO, N. and MATSUI, M. 2002. Accelerated hippocampal atrophy in Alzheimer's disease with apolipoprotein E epsilon4 allele. *Ann Neurol*, 51.209-14.
- MORISHIMA-KAWASHIMA, M. and IHARA, Y. 2002. Alzheimer's disease: beta-Amyloid protein and tau [Nov 1]. *J Neurosci Res*, 70(3):.392-401.
- MOSCONI, L., SORBI, S., NACMIAS, B., DE CRISTOFARO, M. T., FAYYAZ, M., BRACCO, L., HERHOLZ, K. and PUPI, A. 2004. Age and ApoE genotype interaction in Alzheimer's disease: an FDG-PET study [Feb 15]. *Psychiatry Res*, 130.141-51.
- MOTTER, R., VIGO-PELFREY, C., KHOLODENKO, D., BARBOUR, R., JOHNSON-WOOD, K., GALASKO, D., CHANG, L., MILLER, B., CLARK, C. and GREEN, R. 1995. Reduction of beta-amyloid peptide42 in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease [Oct]. *Ann Neurol*, 38(4):.643-8.
- MUNROE, WA., SOUTHWICK, PC., CHANG, L., SCHARRE, DW., ECHOLS, CL JR., FU, PC., WHALEY, JM. and WOLFERT, RL. 1995. Tau protein in cerebrospinal fluid as an aid in the diagnosis of Alzheimer's disease [May-Jun]. *Ann Clin Lab Sci*, 25(3):.207-17.
- MURPHY, GM JR., TAYLOR, J., KRAEMER, HC., YESAVAGE, J. and TINKLENBERG, JR. 1997. No association between apolipoprotein E epsilon 4 allele and rate of decline in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, 154(5).603-8.
- NALBANTOGLU, J., GILFIX, BM., BERTRAND, P., ROBITAILLE, Y., GAUTHIER, S., ROSENBLATT, DS. and POIRIER, J. 1994. Predictive value of apolipoprotein E genotyping in



- Alzheimer's disease: results of an autopsy series and analysis of several combined studies. *Ann Neurol*, 36.889-95.
- NATHAN, BP., JIANG, Y., WONG, GK., SHEN, F., BREWER, GJ. and STRUBLE, RG. 2002. Apolipoprotein E4 inhibits, and apolipoprotein E3 promotes neurite outgrowth in cultured adult mouse cortical neurons through the low-density lipoprotein receptor-related protein [Feb 22]. *Brain Res*, 928(1-2):.96-105.
- NITSCH, RM., REBECK, GW., DENG, M., RICHARDSON, UI., TENNIS, M., SCHENK, DB., VIGOPELFREY, C., LIEBERBURG, I., WURTMAN, RJ. and HYMAN, BT. 1995. Cerebrospinal fluid levels of amyloid beta-protein in Alzheimer's disease: inverse correlation with severity of dementia and effect of apolipoprotein E genotype [Apr]. *Ann Neurol*, 37.512-8.
- OHM, TG., SCHARNAGL, H., MARZ, W. and BOHL, J. 1999. Apolipoprotein E isoforms and the development of low and high Braak stages of Alzheimer's disease-related lesions. [Sep.]. *Acta Neuropathol (Berl)*. 98(3).273-80.
- OKUIZUMI, K., ONODERA, O., TANAKA, H., KOBAYASHI, H., TSUJI, S., TAKAHASHI, H., OYANAGI, K., SEKI, K., TANAKA, M. and NARUSE, S. 1994. Apoe-e4 and early-onset Alzheimer's. *Nature Genetics*, 7.10-11.
- OLICHNEY, JM., SABBAGH, MN., HOFSTETTER, CR., GALASKO, D., GRUNDMAN, M., KATZMAN, R. and THAL, LJ. 1997. The impact of apolipoprotein E4 on cause of death in Alzheimer's disease. *Neurology*, 49(1).76-81.
- OTTO, M., WILTFANG, J., TUMANI, H., ZERR, I., LANTSCH, M., KORNHUBER, J., WEBER, T., KRETZSCHMAR, HA. and POSER, S. 1997. Elevated levels of tau-protein in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease [Apr 11]. *Neurosci Lett*, 225(3):.210-2.
- PETERSEN, R.C. 1995. Mild Cognitive Impairment, and Early Alzheimer's Disease. *The Neurologist*, 1.326-44.
- PETERSEN, RC., SMITH, GE., WARING, SC., IVNIK, RJ., TANGALOS, EG. and KOKMEN, E. 1999. Mild Cognitive Impairment. Clinical Characterization and Outcome. *Arch Neurol*, 56.303-08.
- PETERSEN, RC., SMITH, GE., IVNIK, RJ., TANGALOS, EG., SCHAID, DJ., THIBODEAU, SN., KOKMEN, E., WARING, SC. and KURLAND, LT. 1995. Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. *Jama*, 273.1274-8.
- POIRIER, J., DAVIGNON, J., BOUTHILLIER, D., KOGAN, S., BERTRAND, P. and GAUTHIER, S. 1993. Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease. *Lancet*, 342(8873).697-9.
- REIMAN, EM., CASELLI, RJ., CHEN, K., ALEXANDER, GE., BANDY, D. and FROST, J. 2001. Declining brain activity in cognitively normal apolipoprotein E epsilon 4 heterozygotes: A foundation for using positron emission tomography to efficiently test treatments to prevent Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98.3334-9.
- REIMAN, EM., CASELLI, RJ., YUN, LS., CHEN, K., BANDY, D., MINOSHIMA, S., THIBODEAU, SN. and OSBORNE, D. 1996. Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the epsilon 4 allele for apolipoprotein E. [Mar 21]. *N Engl J Med*, 334(12).752-8.
- RIEMENSCHNEIDER, M., BUCH, K., SCHMOLKE, M., KURZ, A. and GUDER, WG. 1996. Cerebrospinal protein tau is elevated in early Alzheimer's disease [Jul 19]. *Neurosci Lett*, 212(3):.209-11.
- RIEMENSCHNEIDER, M., LAUTENSCHLAGER, N., WAGENPFEL, S., DIEHL, J., DRZEZGA, A. and KURZ, A. 2002. Cerebrospinal fluid tau and beta-amyloid 42 proteins identify Alzheimer disease in subjects with mild cognitive impairment [Nov]. *Arch Neurol*, 59.1729-34.
- RIEMENSCHNEIDER, M., SCHMOLKE, M., LAUTENSCHLAGER, N., GUDER, W. G., VANDERSTICHELE, H., VANMECHELEN, E. and KURZ, A. 2000. Cerebrospinal beta-

- amyloid ((1-42)) in early Alzheimer's disease: association with apolipoprotein E genotype and cognitive decline [Apr 21]. *Neurosci Lett*, 284.85-8.
- ROMAN, GC., TATEMACHI, TK., ERKINJUNTI, T., CUMMINGS, JL., MASDEU, JC., GARCIA, JH., AMADUCCI, L., ORGOGOZO, JM., BRUN, A. and HOFMAN, A. 1993. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*, 43.250-60.
- ROSES, AD. 1997. Apolipoprotein E, a gene with complex biological interactions in the aging brain. *Neurobiol Dis*, 4(3-4):170-85.
- SALMON, E., GARRAUX, G., DELBEUCK, X., COLLETTE, F., KALBE, E., ZUENDORF, G., PERANI, D., FAZIO, F. and HERHOLZ, K. 2003. Predominant ventromedial frontopolar metabolic impairment in frontotemporal dementia [Sep]. *Neuroimage*, 20.435-40.
- SCARMEAS, N., ANDERSON, K. E., HILTON, J., PARK, A., HABECK, C., FLYNN, J., TYCKO, B. and STERN, Y. 2004. APOE-dependent PET patterns of brain activation in Alzheimer disease [Sep 14]. *Neurology*, 63.913-5.
- SCHICHA, SCHOBER. 2003. *Nuklearmedizin. Basiswissen und klinische Anwendung*. Stuttgart: Schattauer.
- SHULMAN, K. I. 2000. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? [Jun]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 15.548-61.
- SIMS, N. R., BOWEN, D. M., NEARY, D. and DAVISON, A. N. 1983. Metabolic processes in Alzheimer's disease: adenine nucleotide content and production of  $^{14}\text{CO}_2$  from [ $^{14}\text{C}$ ]glucose in vitro in human neocortex [Nov]. *J Neurochem*, 41.1329-34.
- SJOGREN, M., HESSE, C., BASUN, H., KOL, G., THOSTRUP, H., KILANDER, L., MARCUSSON, J., EDMAN, A., WALLIN, A., KARLSSON, I., TROELL, M., WACHTMAISTER, G., EKDAHL, A., OLOFSSON, H., SANDSTROM, A., ANDREASEN, N., MINTHON, L. and BLENNOW, K. 2001. Tacrine and rate of progression in Alzheimer's disease--relation to ApoE allele genotype. *J Neural Transm*, 108.451-8.
- SLOOTER, AJ., HOUWING-DUISTERMAAT, JJ., VAN HASKAMP, F., CRUTS, M., VAN BROECKHOVEN, C., BRETELER, MM., HOFMAN, A., STIJNEN, T. and VAN DUIJN, CM. 1999. Apolipoprotein E genotype and progression of Alzheimer's disease: the Rotterdam Study. *J Neurol*, 246(4).304-8.
- SMALL, GW., MAZZIOTTA, JC., COLLINS, MT., BAXTER, LR., PHELPS, ME., MANDELKERN, MA., KAPLAN, A., LA RUE, A., ADAMSON, CF. and CHANG, L. 1995. Apolipoprotein E type 4 allele and cerebral glucose metabolism in relatives at risk for familial Alzheimer disease [Mar 22-29]. *JAMA*, 273(12).942-7.
- SMALL, GW., ERCOLI, LM., SILVERMAN, DH., HUANG, SC., KOMO, S., BOOKHEIMER, SY., LAVRETSKY, H., MILLER, K., SIDDARTH, P., RASGON, NL., MAZZIOTTA, JC., SAXENA, S., WU, HM., MEGA, MS., CUMMINGS, JL., SAUNDERS, AM., PERICAK-VANCE, MA., ROSES, AD., BARRIO, JR. and PHELPS, ME. 2000. Cerebral metabolic and cognitive decline in persons at genetic risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci*, 23.6037-42.
- SMITH, GS., DE LEON, MJ., GEORGE, AE., KLUGER, A., VOLKOW, ND., MCRAE, T., GOLOMB, J., FERRIS, SH., REISBERG, B. and CIARAVINO, J. 1992. Topography of cross-sectional and longitudinal glucose metabolic deficits in Alzheimer's disease. Pathophysiologic implications. *Arch Neurol*, 49(11).1142-50.
- STRITTMATTER, WJ., SAUNDERS, AM., GOEDERT, M., WEISGRABER, KH., DONG, LM., JAKES, R., HUANG, DY., PERICAK-VANCE, M., SCHMECHEL, D. and ROSES, AD. 1994. Isoform-specific interactions of apolipoprotein E with microtubule-associated protein tau: implications for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 91.11183-6.
- TALAIRACH, J. and TOURNOUX, P. 1988. *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*. New York: Thieme.

- TALBOT, C., LENDON, C., CRADDOCK, N., SHEARS, S., MORRIS, JC. and GOATE, A. 1994. Protection against Alzheimer's disease with apoE e2. *Lancet*, 343.1432-33.
- TAMAOKA, A., SAWAMURA, N., FUKUSHIMA, T., SHOJI, S., MATSUBARA, E., SHOJI, M., HIRAI, S., FURIYA, Y., ENDOH, R. and MORI, H. 1997. Amyloid beta protein 42(43) in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease [May 1]. *J Neurol Sci*, 148.41-5.
- TATO, RE., FRANK, A. and HERNANZ, A. 1995. Tau protein concentrations in cerebrospinal fluid of patients with dementia of the Alzheimer type [Sept]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 59(3):.280-3.
- TILVIS, RS., STRANDBERG, TE. and JUVA, K. 1998. Apolipoprotein E phenotypes, dementia and mortality in a prospective population sample. *J Am Geriatr Soc*, 46(6).712-5.
- TROJANOWSKI, J. Q. and LEE, V. M. 2002. The role of tau in Alzheimer's disease [May]. *Med Clin North Am*, 86.615-27.
- VAN DUJN, CM., DE KNIJFF, P., CRUTS, M., WEHNERT, A., HAVEKES, LM., HOFMAN, A. and VAN BROECKHOVEN, C. 1994. Apolipoprotein E4 allele in a population based study of early onset Alzheimer's disease. *Nat Genet*, 7.74-78.
- VANDERMEEREN, M., MERCKEN, M., VANMECHELEN, E., SIX, J., VAN DE VOORDE, A., MARTIN, JJ. and CRAS, P. 1993. Detection of tau proteins in normal and Alzheimer's disease cerebrospinal fluid with a sensitive sandwich enzyme-linked immunosorbent assay [Nov]. *J Neurochem*, 61(5):.1828-34.
- VIGO-PELFREY, C., SEUBERT, P., BARBOUR, R., BLOMQUIST, C., LEE, M., LEE, D., CORIA, F., CHANG, L., MILLER, B. and LIEBERBURG, I. 1995. Elevation of microtubule-associated protein tau in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease [Apr]. *Neurology*, 45(4):.788-93.
- WALLESCH, C. and FÖRSTL, H. 2005. Demenzen. Stuttgart. New York.: Georg Thieme Verlag.
- WALLESCH, C. W. and HUNDSALZ, A. 1994. Language function in delirium: a comparison of single word processing in acute confusional states and probable Alzheimer's disease [May]. *Brain Lang*, 46.592-606.
- WEINER, MF., VEGA, G., RISSER, RC., HONIG, LS., CULLUM, CM., CRUMPACKER, D. and ROSENBERG, RN. 1999. Apolipoprotein E epsilon 4, other risk factors, and course of Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*, 45(5).633-8.
- WOLFSON, C., WOLFSON, DB., ASGHARIAN, M., M'LAN, CE., OSTBYE, T., ROCKWOOD, K. and HOGAN, DB. 2001. A reevaluation of the duration of survival after the onset of dementia. [Apr 12]. *N Engl J Med.*, 344(15):.1111-6.
- WORSLEY, KJ., EVANS, AC., MARRETT, S. and NEELIN, P. 1992. A three-dimensional statistical analysis for CBF activation studies in human brain. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.*, 12.900 – 18.
- YASUDA, M., MORI, E., KITAGAKI, H., YAMASHITA, H., HIRONO, N., SHIMADA, K., MAEDA, K. and TANAKA, C. 1998. Apolipoprotein E epsilon 4 allele and whole brain atrophy in late-onset Alzheimer's disease [Jun]. *Am J Psychiatry*, 155(6).779-84.
- ZIVELIN, A., ROSENBERG, N., PERETZ, H., AMIT, Y., KORNBROT, N. and SELIGSOHN, U. 1997. Improved method for genotyping apolipoprotein E polymorphisms by a PCR-based assay simultaneously utilizing two distinct restriction enzymes. *Clin Chem*, 43.1657-9.