

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

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

Korrelation klinischer Parameter mit der Anreicherung eines in-vivo
Indikators für Amyloid bei Patienten mit Demenz bei Alzheimer-Krankheit

Timo Grimmer

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. apl. Prof. Dr. A. Kurz

2. Univ.-Prof. Dr. J. Förstl

Die Dissertation wurde am 13.11.2008 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.03.2009 angenommen.

Ich widme diese Arbeit meinem Vater, Johannes Georg Grimmer. Seine unermüdliche Ausdauer bei der Lösung wissenschaftlicher Problemstellungen wird mir immer ein Vorbild bleiben.

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung	5
1.1. Die Amyloid-Hypothese der Alzheimer-Krankheit.....	5
1.2. Topographie und Ausbreitung der Amyloid-Ablagerung.....	6
1.3. Beziehung zwischen klinischen Symptomen und Amyloid-Ablagerung im Gehirn	7
1.4. Zusammenhang zwischen Amyloid-Ablagerung und Amyloid-Konzentration in der Zerebrospinalflüssigkeit.....	9
1.5. PIB: ein möglicher in-vivo-Indikator der Amyloid-Ablagerung.....	10
1.6. Amyloid-Ablagerung als Ansatzpunkt verlaufsmodifizierender Behandlungsformen	11
1.7. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit.....	12
2. Methodik	13
2.1. Patienten	13
2.2. Erfassung des Schweregrades der Demenz	15
2.4. Bildgebende Untersuchungen	16
2.5. Statistische Auswertung	19
3. Ergebnisse	23
3.1. Hypothese 1: Zusammenhang zwischen dem klinischen Schweregrad und der Aufnahme des Radiopharmakons PIB	23
3.2. Hypothese 2: Zusammenhang zwischen der Aufnahme des Radiopharmakons PIB und der Konzentration von A β 42 im Liquor	28
4. Diskussion	37
5. Zusammenfassung	43
6. Anmerkungen	44
7. Literaturverzeichnis	45

Verzeichnis der Abkürzungen

A β : β -Amyloid-Protein

A β 42: β -Amyloid-Protein 1-42

AK: Alzheimer-Krankheit

CSF: Liquor (engl.: Cerebrospinal fluid)

FDG: F18-fluoro-deoxy-D-glucose

LKS: leichte kognitive Störung

MCI: leichte kognitive Störung (engl.: mild cognitive impairment)

MRT: Magnetresonanztomographie/ Kernspintomographie

PET: Positronenemissionstomographie

PIB: Pittsburgh compound B

1. Einleitung

1.1. Die Amyloid-Hypothese der Alzheimer-Krankheit

Die 1991 formulierte Amyloid-Hypothese ist ein verbreiteter Erklärungsversuch für die Entstehung der Alzheimer-Krankheit [18, 19]. Sie schreibt der erhöhten Konzentration und nachfolgenden Ablagerung des Amyloid- β -Peptids eine zentrale Rolle in der Pathogenese zu. Die Generierung des Peptids durch enzymatische Spaltung eines Vorläufer-Proteins (amyloid precursor protein, APP) ist ein physiologischer Vorgang. Man vermutet, dass die erhöhte Konzentration des Spaltungsproduktes bei der häufigen sporadischen, spät einsetzenden Variante der Krankheit durch eine Fehlfunktion von normalen Abbau- und Abräumwegen zu Stande kommt. Dazu gehört beispielsweise die Bindung des Peptids an Apolipoprotein ϵ_4 , die zu einer verstärkten Verklumpung des Amyloids führt und seinen Abtransport behindert. Bei weniger als 2 % aller Patienten führen Mutationen im APP-Gen (Chromosom 21) oder in den Genen der Protease-Komplexe, die an der Spaltung von APP beteiligt sind (Präsenilin 1, Chromosom 14; Präsenilin 2, Chromosom 1) zu einer Überproduktion von unterschiedlich langen Isoformen des Peptids. Das 42 Aminosäuren lange beta-Amyloid ($A\beta_{42}$) zeigt eine besonders ausgeprägte Neigung, sich zu löslichen Oligomeren zusammen zu lagern, die für Nervenzellen besonders schädlich sind. Überwiegend aus diesen löslichen Oligomeren bilden sich schließlich die Kerne der Plaques. Das Amyloid- β -Peptid lagert sich auch in den Wänden kleiner intrazerebraler Gefäße ab. Zur Schädigung benachbarter Neuronen und Synapsen tragen die Aktivierung von Mikrogliazellen und Astrozyten sowie die damit zusammen hängende Entstehung von hoch reaktionsfähigen Sauerstoff-Radikalen (oxidativer Stress) bei. In den geschädigten Nervenzellen bilden sich vermittelt durch eine Verschiebung der Balance zwischen den Kinasen und Phosphatasen, die für die Phosphorylierung des Stützproteins Tau verantwortlich sind, die Neurofibrillenbündel (Tau-Pathologie). Der Untergang von Neuronen und Synapsen in den besonders vulnerablen Hirnregionen des medialen Temporallappens und des angrenzenden Parietallappens äußert sich in den charakteristischen Krankheitssymptomen.

1.2. Topographie und Ausbreitung der Amyloid-Ablagerung

Erkenntnisse über die Topographie der Amyloid-Ablagerungen wurden neuropathologisch gewonnen, also durch mikroskopische und immunhistochemische Untersuchung von Hirnschnitten Verstorbener. Diese Untersuchung lässt sich an einem Patienten nur nach dem Tod durchführen, d. h. eine Längsschnittuntersuchung eines Patienten ist nicht möglich. Aussagen über die Ausbreitung der Amyloid-Ablagerungen im Krankheitsverlauf wurden aus der Untersuchung vieler Patienten unter Einbeziehung der klinischen Informationen abgeleitet.

Nach Thal et al [45] lassen sich 5 Phasen der Amyloid-Ablagerung unterscheiden. Dieses Erkenntnis stützt sich auf die immunhistochemische Darstellung von Amyloid an 47 Fällen.

In Phase 1 finden sich vereinzelte kleine Gruppen von A β -Plaques im frontalen, parietalen, temporalen oder okzipitalen Kortex, während alle anderen Hirnregionen noch keine A β -Ablagerungen zeigen.

In Phase 2 treten darüber hinaus A β -Plaques im entorhinalen Kortex, in der Hippocampusregion CA1 und in der Inselrinde auf. In diesen Bereichen fanden sich in Phase 1 keine Amyloid-Ablagerungen.

In bis zu 50 % der Fälle werden zusätzlich einzelne A β -Ablagerungen in der Amygdala, im Gyrus cingulum, in den hippocampalen Regionen Presubiculum und Fascia dentata beobachtet, sowie Amyloid-Ansammlungen unterhalb der weichen Hirnhaut.

In Phase 3 findet sich A β zusätzlich subkortikal: Im N. caudatus, im Putamen, im Claustrum, in den N. basalis des Vorderhirns, in der Substantia innominata, im Thalamus, im Hypothalamus, einschließlich den Mammilarkörperchen, im lateralen N. habenulae und in der weißen Substanz. In bis zu 45% Prozent der Fälle findet sich A β -Ablagerungen im zentralen Grau des Mittelhirns, in den Colliculi superiores und inferiores, im CA4 des Hippocampus, im N. ruber und im N. subthalamicus.

In Phase 4 kommt es zur weiteren A β -Ablagerungen im N. olivaris inf, in der Formatio reticularis und in der Substantia nigra. Es findet sich in allen Fällen A β im zentralen Grau, den Colliculi sup und inf, in CA4 und im N. ruber. Die in den vorherigen Phasen von A β -Ablagerungen betroffenen Areale bleiben weiterhin betroffen.

In Phase 5 schließlich sind A β -Ablagerungen auch in den N. pontis, den zentralen und dorsalen N. raphe, im Locus coeruleus, im N. parabrachialis, im N. Gudden und im N. Bechterew und im Stratum granulosum des Cerebellums anzutreffen.

1.3. Beziehung zwischen klinischen Symptomen und Amyloid-Ablagerung im Gehirn

Das Ausmaß der Amyloid-Ablagerung konnte bisher nur mit neuropathologischen Methoden bestimmt werden, z. B. als Anzahl von mikroskopisch sichtbaren Amyloid-Plaques, gemessen. In vielen klinisch-neuropathologischen Untersuchungen wurde ein quantitativer Zusammenhang zwischen dem Schweregrad des dementiellen Syndroms und der Anzahl der Plaques gefunden, der jedoch nicht sehr eng ist. Dafür gibt es eine ganze Reihe von Erklärungen. Die Stärke der Korrelationen könnte durch die unterschiedlichen zeitlichen Abstände zwischen klinischer Einschätzung und Autopsie beeinflusst worden sein. Möglicherweise spielt aber auch das abgelagerte Amyloid für die Symptome eine untergeordnete Rolle. Letztlich ist gegenwärtig die ursächliche Bedeutung des Amyloids für die Entstehung der klinischen Symptome unklar.

In neueren Studien zu dieser Fragestellung wurde der Demenzschweregrad mit dem Clinical Dementia Rating (CDR) erhoben. Dieses standardisierte Interview teilt den Schweregrad in 4 Stufen ein, die von 0 (kognitiv unauffällig) bis hin zu 3 (schwergradige Demenz) reichen.

Im Folgenden werden die Studien aus den zurück liegenden 10 Jahren zur Beziehung zwischen dem Ausmaß der Amyloid-Pathologie und den klinischen Symptomen zusammenfassend dargestellt.

J. L. Price et al. [34] beschrieben die Häufigkeit der Plaque-Ablagerungen bei 25 älteren Menschen, von denen 13 ohne kognitive Auffälligkeiten, 6 im Zustand einer sehr leicht- bis leichtgradigen Demenz (mit CDR von 0,5 bis 1) und 6 im Stadium der fortgeschrittenen Demenz (CDR 2-3) verstorben waren. Die Gehirne der kognitiv unauffälligen Älteren ließen sich vereinzelt Plaques im Neokortex nachweisen. In den Gehirnen leichtgradig dementer Patienten waren viele diffuse Plaques über den gesamten Neokortex verteilt.

L. Berg et al. [2] untersuchten 224 konsekutiv autopsierte Verstorbene, bei denen zu Lebzeiten entweder keine kognitive Einschränkung oder eine Demenz bei Alzheimer-Krankheit festgestellt worden war. Hier fielen Unterschiede im Hinblick auf verschiedenen Plaque-Subtypen auf. Die gesunden Fälle wiesen vereinzelt neuritische Plaques auf. Die Häufigkeit der gekernteten Plaques war stärker mit der Einstufung in der CDR korreliert als die Häufigkeit der neuritischen Plaques oder der Gesamtzahl der Plaques. Gekerntete Plaques fanden sich in größter Häufigkeit bei den Patienten mit weit fortgeschrittener Demenz, während die Häufigkeit diffuser Plaques in allen klinischen Schweregraden relativ gleich war. Die Autoren bemerkten allerdings eine sehr ausgeprägte interindividuelle Variabilität in der Plaque-Dichte in allen CDR-Stufen. Als JR McKeel et al. [28] die Stichprobe von Berg et al. [2] unter strengeren Kriterien hinsichtlich der Zählmethode der Plaques nachuntersuchten, fanden sie eine sehr hohe Korrelation der CDR sowohl mit der Anzahl als auch mit der Dichte der Plaques.

B. Cummings et al. [4] berichteten über 20 autopsierte Fälle, bei denen das Spektrum der klinischen Befunde von kognitiver Gesundheit bis zur schwergradigen Alzheimer-Demenz reichte. Auch diese Arbeitsgruppe konnte eine Korrelation der Plaques mit der CDR nachweisen.

G. Gold et al. [14] untersuchten Hirngewebe von insgesamt 153 Fällen von Alzheimer-Demenz, darunter 21 mit einer CDR von 0, und 59 mit einer CDR von 3. Sie wiesen eine hohe Korrelation zwischen der Dichte der Plaques und der CDR nach. In einer linearen Regressionsanalyse wurde 13 % der Varianz der CDR durch die Dichte der Plaques und 4,4% durch das Alter der Probanden erklärt.

V. Haroutunian et al. [20] berichtete über die Autopsiebefunde in einer Gruppe von 66 Heimbewohnern, die sowohl kognitiv Gesunde als auch Patienten mit Alzheimer-Demenz umfasste. Auch in dieser Studie bestand ein enger Zusammenhang zwischen der Dichte der neuritischen Plaques und den CDR-Werten.

P. Prohovnik et al. [35] benutzten dieselbe Hirnbank wie Haroutunian und Mitarbeiter [20] und wiesen bei 81 der Heimbewohner eine Korrelation der Häufigkeit der Plaques mit der CDR nach. Bei sehr alten Patienten (>85 Jahre) konnte allerdings keine Korrelation nachgewiesen werden.

P Tiraboshi [46] berichtete über die klinisch-pathologischen Assoziationen bei 102 Patienten mit Alzheimer-Demenz und 29 kognitiv gesunden Probanden. Die Anzahl der Plaques zwischen Gesunden und Patienten unterschied sich signifikant.

Zusammenfassend zeigen diese klinisch-neuropathologischen Assoziationsstudien einen positiven Zusammenhang zwischen der Ausprägung der klinischen Symptome und der Anzahl der Plaques im Gehirn. Es findet sich allerdings eine hohe Streuung der Einzelbefunde und bei sehr alten Patienten ist kein Zusammenhang mehr nachweisbar.

1.4. Zusammenhang zwischen Amyloid-Ablagerung und Amyloid-Konzentration in der Zerebrospinalflüssigkeit

Plaques bestehen überwiegend aus dem Protein beta-Amyloid, insbesondere aus der zu rascher Aggregation neigenden Variante mit einer Länge von 42 Aminosäuren A β 42 [1]. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass die Konzentration von A β 42 in der Zerebrospinalflüssigkeit (Liquor) bei Patienten mit Alzheimer-Demenz im Vergleich zu gesunden Kontrollen vermindert ist. Dieses biochemische Merkmal wird daher als diagnostischer Biomarker für das Vorliegen einer Alzheimer-Krankheit [5, 22, 37, 42] angesehen. Es ist allerdings unklar, wie es zu der paradoxen Konstellation einer verminderten A β 42-Konzentration im Liquor bei erhöhter Zahl von Amyloid-Plaques im Gehirn kommt. Eine verbreitete Hypothese geht davon aus, dass sich A β 42 im Gehirn zusammen lagert und in der Form von Plaques ausgefällt wird, so dass weniger lösliches A β 42 in den Liquor gelangt und dort mit biochemischen Methoden nachweisbar ist [50]. Unterstützung, jedoch keinen endgültigen Beweis, erfährt diese Hypothese durch die Ergebnisse einer Post-mortem-Studie, in der ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer höheren Anzahl von Plaques und

niedrigen CSF A β 42-Werte nachgewiesen wurde [41]. Unter der Annahme einer begrenzten Gesamtmenge an A β 42 könnte man auch den Befund aus Längsschnittstudien, dass die Konzentration von A β 42 im Liquor im Krankheitsverlauf weiter absinkt, als Beleg für diese Hypothese werten [44]. Da A β 42 ständig neu produziert wird, ist diese Annahme jedoch wahrscheinlich nicht zutreffend.

Die Liquor-Spiegel für CSF A β 42 sind bereits in sehr frühen [17, 36] und sogar in präsymptomatischen [31] Krankheitsstadien der Alzheimer-Krankheit niedriger als bei gleichaltrigen kognitiv gesunden Kontrollpersonen. Diese Befunde passen gut zu den neuropathologischen Erkenntnissen, wonach die Ablagerung von Amyloid ein frühzeitiges Geschehen im Verlauf der Alzheimer-Krankheit darstellt, welches dem Beginn klinischer Symptome um Jahrzehnte vorausgehen kann [3].

1.5. PIB: ein möglicher in-vivo-Indikator der Amyloid-Ablagerung

Forscher an der Universität Pittsburgh, U.S.A. entwickelten ein Radiopharmakon, das an die Amyloid-Ablagerungen im Gehirn bindet [24] und in Verbindung mit der Positronenemissionstomographie eingesetzt werden kann. Es wird als „Pittsburgh compound B“ (PIB) bezeichnet. Von seinem Einsatz bei Patienten mit Alzheimer-Demenz erwartet man eine Aussage über die Topographie und die Ausprägung der Amyloid-Ablagerungen.

Seit einigen Jahren besteht die Möglichkeit des Einsatzes dieses Radiopharmakons an der Nuklearmedizinischen Klinik der Technischen Universität München. PIB steht als Abkürzung für Pittsburgh Compound B und benennt die chemische Substanz 6-Hydroxybenzothiazol, die über Methylierung mit dem Radioisotop ^{11}C markiert werden kann. Chemisches Grundgerüst für PIB sind die Stilbene, die ebenfalls das Grundgerüst von Thioflavin-S bilden, einem Standardagens zur Darstellung von Amyloid-Ablagerungen in der Histopathologie.

Die Bindung von PIB an beta-Amyloid erklärt sich über die Wasserstoffbrückenbindung der β -Faltblattstruktur des Amyloids. Auf Grund der

Markierung mit [11C] besitzt das Radiopharmakon eine kurze Halbwertszeit von 20,3 Minuten. Dadurch ist dieses Radiopharmakons nur am Ort der radioaktiven Markierung einsetzbar, d. h. in unmittelbarer Umgebung eines Zyklotrons, einsetzbar. Aus wissenschaftlichen Gründen ist das Radiopharmakon interessant, weil es der erste praktisch einsetzbare in-vivo-Indikator für die Amyloid-Pathologie darstellt. PIB erlaubt es, die Menge des in der Form von Plaques abgelagerten Amyloids darzustellen. Es ist zu erwarten, dass ein solcher Plaque-Indikator ebenso wie die post mortem unter dem Mikroskop ausgezählten Plaques mit den klinischen Symptomen in einem quantitativen Zusammenhang steht.

1.6. Amyloid-Ablagerung als Ansatzpunkt verlaufsmodifizierender Behandlungsformen

Wenn man annimmt, dass die Überproduktion und Ablagerung von A β 42 ein zentrales Ereignis in der pathologischen Kaskade der Alzheimer-Krankheit darstellt [18, 19], ist es konsequent, diese Vorgänge als Ansatzpunkt von therapeutischen Strategien zu wählen. So wird beispielsweise versucht, die Bildung des toxischen A β 42 durch die Stimulation von Enzymen, die zu einer verminderten A β 42-Produktion führen (Alpha-Sekretase-Stimulatoren), oder durch die Hemmung von Enzymen, welche die Entstehung von A β 42 begünstigen (Hemmstoffe der Gamma- und Beta-Sekretase) zu beeinflussen. Weiter wird versucht, die Aggregation von Amyloid durch Anlagerung von kleinen Peptiden zu verhindern und darüber hinaus die Entstehung von Amyloid-Plaques zu hemmen oder bestehende Plaques wieder aufzulösen. Schließlich gibt es Ansätze, das körpereigene Immunsystem gegen Amyloid-Proteine zu stimulieren (aktive und passive Immunisierung).

1.7. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

In der vorliegenden Arbeit werden folgende Hypothesen geprüft:

Hypothese 1: Zwischen dem klinischen Schweregrad des dementiellen Syndroms, eingeschätzt an Hand der CDR und der zerebralen Aufnahme des Radiopharmakons [11C]PIB als Maß für die Menge des abgelagerten cerebralen Amyloid-Proteins besteht bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit ein positiver Zusammenhang.

Hypothese 2: Zwischen der Aufnahme des Radiopharmakons [11C]PIB im Gehirn und der Konzentration von A β 42 im Liquor besteht bei diesen Patienten ein negativer Zusammenhang. Dieser Zusammenhang ist regional unterschiedlich stark ausgeprägt.

2. Methodik

Das Studienprotokoll wurde von der zuständigen Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München geprüft und genehmigt.

Eine Genehmigung der [11C]PIB-PET-Untersuchungen durch das Bundesamt für Strahlenschutz lag vor.

Das Untersuchungsprotokoll wurde durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte als klinische Studie genehmigt.

2.1. Patienten

Bei den untersuchten Patienten handelt es sich um ambulante Patienten des Zentrums für kognitive Störungen der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Technischen Universität München. Die Patienten werden diesem Zentrum von niedergelassenen Fachärzten für Neurologie und Psychiatrie oder von Hausärzten zur diagnostischen Abklärung überwiesen oder stellen sich ohne ärztliche Überweisung vor.

Einschlusskriterien

Teilnehmer an der Untersuchung mussten alle folgenden Kriterien erfüllen.

a) Vorliegen einer Demenz bei wahrscheinlicher Alzheimer-Krankheit. Die Diagnose einer Demenz wurde nach den ICD10-Kriterien [6] gestellt. Die Diagnose einer wahrscheinlichen Alzheimer-Krankheit erfolgte gemäß den NINCDS-ADRDA-Kriterien [29].

b) Schriftliche Einverständniserklärung zur [11C]PIB-PET-Untersuchung nach ausführlicher Aufklärung.

c) Vorliegen eines 3D-Datensatzes aus einer craniellen Magnetresonanztomographie (cMRT)

d) Vorhandensein einer auskunftsgewährenden Bezugsperson zur fremdanamnestic Erhebung des klinischen Schweregrades.

e) In der F18-fluoro-deoxy-D-glucose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET) ein für die Alzheimer-Krankheit typisches Muster der Aufnahme des Radiopharmakons. Im einzelnen bedeutet das eine verminderte Aufnahme (Hypometabolismus) von FDG im temporo-parietalen Kortex, im posterioren Cingulum/ Praecuneus und evtl. im frontalen Kortex bei relativ unbeeinträchtigter Aufnahme des Radiopharmakons im sensomotorischen und primär visuellen Kortex [30]. Diese visuelle Auswertung wird von einem studienunabhängigen Nuklearmediziner vorgenommen.

Ausschlusskriterien

Teilnehmer an der Studie durften keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllen.

a) Vorliegen von Kontraindikationen für die Durchführung einer PET-Untersuchung, d.h. Vorliegen einer schweren Nieren- oder Leberinsuffizienz. Frauen durften vor dem Erreichen der Menopause zur Vermeidung eines teratogenen Risikos durch die Radioaktivität nicht teilnehmen.

b) Im cMRT Hinweis auf zerebrovaskuläre Läsionen, definiert als territorialer Hirninfarkt und/oder mehr als 2 lakunäre Infarkte und/ oder ein oder mehrere strategische Hirninfarkte (z.B. Im Caput N. caudatus) und/ oder mehr als 25% Anteil von T2-Hyperintensitäten in weißen Substanz. Diese Einschätzung wurde durch einen von der Studie unabhängigen Neuroradiologen vorgenommen.

c) Im cMRT Hinweis auf eine andere Hirnerkrankung als Alzheimer-Krankheit: z.B. Normaldruckhydrocephalus (NPH), Meningoencephalitis oder Tumoren.

d) In der Routinediagnostik Hinweis auf andere Erkrankungen, die zu einer Beeinträchtigung der kognitiven Leistungen führen können, z. B. Depression oder Schilddrüsenunterfunktion.

2.2. Erfassung des Schweregrades der Demenz

Zur Erhebung des Schweregrades der Demenz wurde die Summe der Einzelwerte des Clinical Dementia Rating (Clinical Dementia Rating Sum of Boxes, CDR-SOB) heran gezogen. Der Wertebereich dieser Skala reicht von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 18 (maximale Beeinträchtigung). Die Information wird durch ein standardisiertes Interview mit einer Bezugsperson des Patienten gewonnen.

Die CDR SOB wird durch Aufsummieren der Einzelwerte der CDR errechnet und ist eine Verhältnisskala. Die CDR-Stufe (global CDR) hingegen ist eine Ordinalskala die nur die Ausprägung 0; 0,5; 1; 2 oder 3 annehmen kann. Wegen der höheren Variabilität und wegen der feineren Abstufung wurde in der vorliegenden Arbeit die CDR SOB verwendet. Es wurde ein umfassendes Maß wie die CDR gewählt, das nicht nur die kognitive Leistungsfähigkeit sondern auch die wichtigen Dimensionen der Alltagsbewältigung und der sozialen Beziehungen berücksichtigt, und nicht ein kognitives Instrument wie der Mini-Mental-Status Test (MMST) [11], um ein mehrdimensionales Maß zu erhalten, das unabhängig von Tagesform oder kognitivem Profil den Schweregrad des dementiellen Syndroms abbildet. Es ist jedoch anzumerken, dass zwischen CDR und MMST eine hohe Korrelation besteht [33].

2.3. Bestimmung der Konzentration von A β 42 im Liquor

Der Liquor wurde mittels Lumbalpunktion in Höhe von LWK3/4 oder LWK 4/5 gewonnen. Es wurden atraumatische Nadeln des Kalibers 22G verwendet, eine Lokalanästhesie wurde nicht eingesetzt. Die Untersuchung wurde ambulant durchgeführt; die Vitalparameter der Teilnehmer wurden im Anschluss an die Liquorpunktion drei Stunden lang überwacht. 5-8ml Liquor wurde in 3 sterilen Polyethylenröhrchen gesammelt und geschwenkt, um Gradienteneffekte zu verhindern. Im nativen Liquor wurde zunächst eine Routineuntersuchung auf Zellen, Glukose, Laktat, Gesamteiweiß, Liquor/Serum-Quotienten für Albumin und die Immunglobulin-Subklassen sowie auf oligoklonale Banden durchgeführt. Der übrige Liquor wurde für 10 Minuten bei 4000g zentrifugiert und in Aliquots bei -80° Celsius für die spätere A β 42-Bestimmung eingefroren. Die Zeitdauer zwischen Liquorpunktion und Einfrieren der Proben betrug maximal 90 Minuten. Die A β 42-Konzentrationen im Liquor wurden im neurogenetischen Labor der Klinik nach einem Standardverfahren doppelt mit ELISA (der Firma Innogenetics, Zwijndrecht, Belgien) gemessen [48].

2.4. Bildgebende Untersuchungen

Alle Patienten nahmen in einem Zeitintervall von 1 Monat nach Einverständnis an folgenden 3 bildgebenden Untersuchungen teil.

Craniale Magnetresonanztomographie (cMRT)

Alle Patienten wurden auf einem Siemens 1.5 Tesla Magnetom Symphony MRT nach einem standardisierten Protokoll untersucht, das die folgenden Mess-Sequenzen umfasste:

- 3D T1 Datensatz (TR 1520 ms, TE 3.93 ms, 256x256 matrix, flip angle 15°, 1 mm Schichten);
- axiale T2-gewichtete Turbo-Spin-Echo-Sequenz (TR 4510 ms, TE 104 ms, 19 Schichten (Voxel-Größe 0.6 x 0.5 x 6.0 mm));
- koronare T1-gewichtete Spin-Echo-Sequenz (TR 527 ms, TE 17 ms, 19 Schichten, Voxel-Größe 0.9 x 0.9 x 6.0 mm)
- T2-gewichtete Gradienten-Echo-Sequenz (TR 725, TE 29, 19 Schichten, Voxel-Größe 0.7 x 0.7 x 6.0 mm).

Alle Sequenzen wurden visuell zur Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien durch einen von der Studie unabhängigen Neuroradiologen beurteilt.

Zusätzlich wurde der 3D-Datensatz automatisch räumlich auf ein "Standardgehirn" verzerrt. Dabei handelt es sich um ein in der statistischen Auswertungssoftware für Bildgebungsdaten, dem Statistical Parametric Mapping (SPM) in der Version SPM2 [12], enthaltenes Standardhirn des Montreal Neurological Institute (MNI). Ziel dieses Verfahrens ist die Erhebung der Verzerrungsparameter für die spätere räumliche Normalisierung des [11C]PIB-PET Datensatzes (s. u.). Dieses Vorgehen wurde von publizierten Vorgehensweisen übernommen [7].

[18F]FDG PET

Die Patienten erhielten in entspannter Haltung sitzend und bei geschlossenen Augen über einen venösen Zugang 370MBq [18F]FDG. Dieses Vorgehen soll eine geringe Anreicherung des Traubenzuckeranalogons FDG in der Muskulatur und im Bereich der Sehrinde ermöglichen. Danach wurden die Patienten im PET-Gerät so positioniert, dass der Kopf parallel zur canthomeatalen Linie in der Gantry-Röhre lag. 30 Minuten nach der Injektion des Radiopharmakons wurden die PET-Aufnahmen unter standardisierten Ruhebedingungen durchgeführt, d.h. mit geschlossenen Augen in einem abgedunkelten Raum. Bei dem PET handelte es sich um einen ECAT HR+ PET-Gerät (CTI, Knoxville, Tenn., USA). Die Durchführung entsprach publiziertem Standardvorgehen [15].

Es wurden eine Aufnahme von 10-minütiger Dauer und 2 Aufnahmen von 5-minütiger Dauer durchgeführt, die später zu einem Bild aufsummiert wurden. Die Aufnahmen wurden im 3D-Modus durchgeführt, der gemessene Bereich betrug 15,5 cm. Im Anschluss wurde eine Transmissionsaufnahme für die spätere Schwächungskorrektur der Signale erhoben.

[11C]PIB PET

Diese Untersuchung wurde auf demselben PET-Gerät wie die FDG Untersuchung nach einem bereits publizierten Standardprotokoll durchgeführt [26]. Alle Patienten erhielten in Ruhe über einen venösen Zugang eine Injektion mit 370 MBq [11C]PIB. Nach 30min wurden sie in das Gerät gelegt, und 40min nach Injektion wurde mit den Aufnahmen begonnen. Es wurden 3 aufeinanderfolgende Aufnahmen von 10-minütiger Länge erhoben, die im Anschluss zu einem Bild aufsummiert wurden. Die Aufnahmen wurden ebenfalls im 3D-Modus durchgeführt. Im Anschluss wurde eine Transmissionsmessung zur späteren Schwächungskorrektur durchgeführt. Die Bilder wurden in der Nachverarbeitung zunächst rekonstruiert, korrigiert für „Totzeit“ und unspezifische Signale und schließlich schwächungskorrigiert. Danach wurden die Bilder unter Zuhilfenahme der Algorithmen aus SPM2 räumlich normalisiert. Dazu wurden die [11C]PIB-Bilder eines Patienten mit dem zugehörigen MRT koregistriert und dann automatisch unter Anwendung der Verzerrungsparameter aus der MRT-Normalisierung (siehe dort) auf das MNI-Standardhirn normalisiert. Die Anwendbarkeit dieses Vorgehens ist für [11C]PIB-Datensätze ebenfalls publiziert [27, 52].

2.5. Statistische Auswertung

Hypothese 1

Nacheinander wurden 2 aufeinander aufbauende statistische Verfahren zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem klinischen Demenzschweregrad, eingeschätzt an Hand der CDR SOB und der [11C]PIB-Aufnahme angewendet. Zunächst wurden lineare Regressionsanalysen in anatomisch definierten Zielregionen durchgeführt. Zusätzlich zur CDR SOB wurden potentiell konfundierende Variablen eingeschlossen, um über die Variablenselektion diejenigen Variablen zu identifizieren, welche Variabilität der [11C]PIB-Aufnahme erklären. Daran anschließend wurde eine voxel-basierte parametrische multiple Regressionsanalyse mit Hilfe von SPM2 [13] berechnet. Mit diesem Verfahren sollte festgestellt werden, in welchen Hirnarealen ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem klinischen Schweregrad und der [11C]PIB-Aufnahme besteht. Mit anderen Worten sollte die Topographie der Assoziation zwischen diesen beiden Größen ermittelt werden.

2.5.1 Lineare Regressionsanalyse in anatomisch definierten Zielregionen

Es wurden separate lineare Regressionsanalysen in vordefinierten Zielregionen mit dem Schweregrad der Demenz als unabhängiger Variable, der Aufnahme des Radiopharmakons als abhängiger Variable, und dem ApoE-Genotyp sowie dem Alter der Patienten bei Untersuchung als mögliche konfundierende Variablen berechnet. Es wurde die Methode des schrittweisen Einschusses von Variablen (F-Wert für Einschluss ≤ 0.05 ; F-Wert für Ausschluss ≥ 0.1) gewählt. Ziele dieser Analysen waren zum einen die oben dargestellte Variablenselektion, zum anderen die Ermittlung des durch diese Variablen erklärten Varianzanteils, also einer Einschätzung der Stärke des Zusammenhangs. Diese Analysen wurden mit der Statistiksoftware SPSS 15.0 durchgeführt. Um die Zielregionen zu definieren, wurde das Gehirn in anatomisch definierte Regionen unterteilt. Davon betrafen 8 den

cerebralen Kortex und 14 die subkortikalen Kerngebiete. Die Abgrenzung der anatomischen Regionen erfolgte mit standardisierten Verfahren [47]. In den so definierten Regionen wurde jeweils die durchschnittliche Aufnahme des Radiopharmakons für die 90% der Volumenpunkte mit der größten Aktivität berechnet. Hierfür wurde die Auswertungssoftware für nuklearmedizinische Daten AMIDE [25] eingesetzt. Zusätzlich wurde eine Zielregion für den Kleinhirnwurm definiert und die durchschnittliche Aufnahme des Radiopharmakons für dieses Areal berechnet. Diese Region diente als Referenzregion, um für interindividuelle Schwankungen der Gesamtaufnahme des Radiopharmakons zu korrigieren. Dazu wurden die gemessenen Werte jeder Zielregion eines Patienten durch den jeweiligen Wert im Kleinhirnwurm geteilt. Die Berechnung solcher Radiopharmakonquotienten ist ebenfalls ein gängiges Verfahren [26].

2.5.2 Voxel-basierte multiple Regressionsanalyse

Anschließend wurde eine voxel-basierte parametrische multiple Regressionsanalyse mit Hilfe von SPM2 [13] berechnet

Ebenso wie im vorstehend dargestellten Analyseschritt wurde zunächst eine Korrektur im Hinblick auf die interindividuell unterschiedliche Gesamtdosis des Radiopharmakons durchgeführt. Dazu wurden alle Bildpunkte der [11C]PIB-SUV40-70min-Bilder auf den jeweiligen Kleinhirnwurm mit Hilfe o. g. Methoden [47] [25] normalisiert. Alle Bilder wurden mit Hilfe eines Gauss-Kerns von 10x10x10mm geglättet. Um der Vielzahl der einzelnen Vergleiche statistisch Rechnung zu tragen, wurden alle Analysen mit dem „familywise error“ (entspricht der Bonferroni-Korrektur) für multiple Vergleiche korrigiert. In das statistische Modell wurden diejenigen unter 2.5.1. ausgewählten Variablen aufgenommen, d.h. die CDR-SOB als unabhängige und ApoE als konfundierende Variable.

Um fest zu stellen, ob das Alter der Patienten einen Einfluss auf die Ergebnisse der Analyse hat, wurde in einem weiteren Berechnungsschritt das Alter der Patienten bei PET-Untersuchung als weitere mögliche konfundierende Variable aufgenommen. Der Grund für diese zusätzliche Analyse lag in der Beobachtung, dass eine negative

Korrelation zwischen dem Alter und der [11C]PIB-Aufnahme in der Referenzregion, also dem Kleinhirnwurm, bestand. Die Aufnahme dieser Variable erfolgte, obwohl Alter keine Variabilität in der Analyse zur Variablenselektion erklärte.

Hypothese 2:

Zur Untersuchung, ob es einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen [11C]PIB und CSF A β 42 gibt, wurde der standardisierte Regressionskoeffizient zwischen der Aufnahme von [11C]PIB im Großhirn und der Konzentration von CSF A β 42 in einer für den ApoE-Genotyp, Erkrankungsdauer und Alter kontrollierten Analyse berechnet. Mittels einer etablierten Matrix [47] wurden zwei anatomische Zielregionen definiert, um eine interindividuelle Vergleichbarkeit der [11C]PIB-Aufnahme zu erreichen. Die erste Zielregion umfasste die komplette graue Substanz des Großhirns, die zweite den Kleinhirnwurm als Referenzregion. Die durchschnittliche [11C]PIB-Aufnahme wurde unter Berücksichtigung der 95% Voxel mit der höchsten Aktivität mittels einer Standardsoftware [25] berechnet. Der Großhirn/Kleinhirnwurm-Quotient wurde für jeden Patienten einzeln ermittelt, um Artefakte aufgrund interindividueller Schwankungen der [11C]PIB-Aufnahme zu vermeiden [26]. Mittels einer linearen Regressionsanalyse wurde der Zusammenhang zwischen [11C]PIB-Großhirn/Kleinhirnwurm-Aufnahme und den Konzentrationen für CSF A β 42 (in ng/l) berechnet. In diese Analyse gingen die Konzentration von A β 42 im Liquor als unabhängige und die Aufnahme des Radiopharmakons als abhängige Variable ein, sowie der ApoE-Genotyp, die Krankheitsdauer und das Alter der Patienten als potentiell konfundierende Variablen. Es wurde die Methode des schrittweisen Einschusses von Variablen (F-Wert für Einschluss ≤ 0.05 ; F-Wert für Ausschluss ≥ 0.1) gewählt und die Analyse mit der Software SPSS 15.0 (www.spss.com) berechnet.

Um mögliche regionale Unterschiede in der Stärke des Zusammenhangs zwischen [11C]PIB-Aufnahme und CSF A β 42 zu untersuchen, wurde darüber hinaus (a) eine

Korrelationsanalyse in 90 anatomisch definierten ROI und (b) eine voxel-basierte Regressionsanalyse durchgeführt.

Dazu wurde das Gehirn in 90 anatomisch definierte Zielregionen unterteilt, welche die gesamte graue Substanz des Großhirns bedeckten [47]. Die

Großhirn/Kleinhirnwurm-Quotienten wurden wie oben beschrieben berechnet.

Mittels der SPM2-Software [13] wurde eine voxel-basierte Regressionsanalyse zwischen [11C]PIB-Aufnahme und CSF A β 42 durchgeführt. Wie in den vorherigen

Analysen wurden die Voxel des [11C]PIB SUV40-70min-Bildes jedes Patienten auf den jeweiligen Kleinhirnwurm normalisiert [47] [25]. Im Anschluss wurden die Bilder

mit einem Gauss-Kern von 10x10x10mm geglättet. Als statistische

Signifikanzschwelle wurde ein p-Wert von 0.01 gewählt. Die Ergebnisse der lokalen statistischen Maxima wurden mit den standardisierten stereotaktischen Koordinaten

im Talairach-Raum [43], den z-scores, den entsprechenden anatomischen Regionen und Brodmann-Regionen unter Verwendung der Software Talairach Client

(talairach.org) und den p-Werten angegeben.

3. Ergebnisse

3.1. Hypothese 1: Zusammenhang zwischen dem klinischen Schweregrad und der Aufnahme des Radiopharmakons PIB

Patienten

Es konnten 32 Patienten zur Prüfung dieser ersten Hypothese ausgewertet werden. Die demographischen und klinischen Daten dieser Stichprobe finden sich in Tabelle 1.

Tabelle 1: Klinische und demographische Patientendaten

Anzahl	32
Männlich : weiblich	13 : 19
ApoE ε 4 Allele: 0 : 1 : 2	10 : 15 : 7
Alter (Mittelwert/ Standardabweichung) in Jahren	66,9 ± 8,5 (range 51-84)
CDR SOB (Mittelwert/ Standardabweichung)	4,9 ± 3,2 (range 0,5-14)
MMST (Mittelwert/ Standardabweichung)	21,7 ± 4,9 (range 8-28)

Legende: ApoE: Apolipoprotein E; CDR SOB: Clinical Dementia Rating, Sum of Boxes; MMST: Mini-Mental-Status-Test

Alle Patienten zeigten ein mit der Diagnose Alzheimer's disease (AD) vereinbares Muster der Aufnahme des Radiopharmakons im [18F]FDG PET.

Lineare Regressionsanalyse in vordefinierten Zielregionen

Die Ergebnisse der Regressionsanalysen in den 8 kortikalen und 14 subkortikalen Zielregionen sind in Tabelle 2 (siehe unten) mit Angabe des p-Werts, des 95%-Konfidenzintervalls und dem erklärten Varianzanteil (korrigiertes R^2) dargestellt.

Der Zusammenhang zwischen dem Wert in der CDR SOB und der relativen [11C]PIB-Aufnahme-Quotienten erreichte statistische Signifikanz in beiden Frontallappen und im anterioren Cingulum beidseits. In den subkortikalen Zielregionen war der Zusammenhang in beiden N. lentiformes (Putamen/ Pallidum) statistisch signifikant. Alle Korrelationen waren positiv gerichtet. Daraus ergibt sich, dass die Ausprägung des dementiellen Syndroms mit höherer [11C]PIB-Aufnahme ansteigt. Im Bereich der Temporal- und Parietallappen erreichte der Zusammenhang nicht die statistische Signifikanzschwelle,

Die CDR SOB erklärte einen Varianzanteil zwischen 11-22% der [11C]PIB-Aufnahme ($R^2_{corrected} = 0,106-0,219$).

In Abbildung 1 (siehe unten) wird beispielhaft ein Streudiagramm dieser Analysen gezeigt.

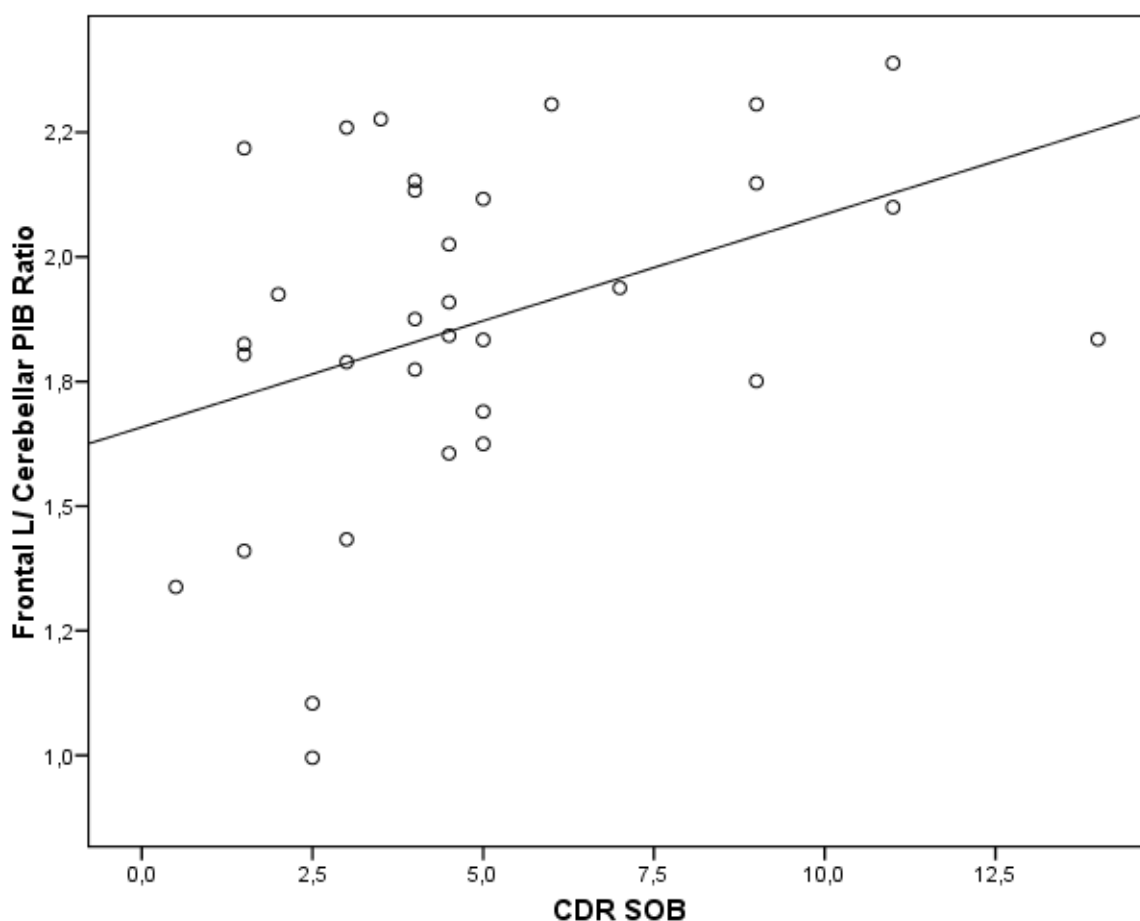
Tabelle 2: Regressionsanalysen der [11C]PIB Aufnahme (abhängige Variable) und der CDRSOB (unabhängige Variable) kontrolliert für ApoE-Genotyp.

Zielregion	p-Wert	95% Konfidenzintervall	Durch CDR SOB erklärter Varianzanteil der [11C]PIB-Aufnahme
FrontalR	0,042*	0,001; 0,067	0,106
FrontalL	0,027*	0,005; 0,074	0,127
TemporalR	0,094	-0,006; 0,071	
TemporallL	0,266	-0,014; 0,049	
ParietalR	0,155	-0,011; 0,067	
ParietalL	0,163	-0,011; 0,063	
OccipitalR	0,367	-0,018; 0,047	
OccipitalL	0,654	-0,025; 0,039	

AntCingR	0,014*	0,011; 0,087	0,161
AntCingL	0,021*	0,007; 0,084	0,140
PostCing/PrecuneusR	0,086	-0,005; 0,078	
PostCing/PrecuneusL	0,106	-0,006; 0,061	
HippocampusR	0,773	-0,017; 0,022	
HippocampusL	0,906	-0,020; 0,023	
ThalamusR	0,563	-0,020; 0,053	
ThalamusL	0,593	-0,021; 0,036	
CaudatusR	0,300	-0,072; 0,023	
CaudatusL	0,729	-0,059; 0,042	
N.LentiformisR (Putamen/ Pallidum)	0,004*	0,016; 0,077	0,219
N.LentiformisL (Putamen/ Pallidum)	0,010*	0,012; 0,079	0,185
StriatumL	0,201	-0,013; 0,057	
StriatumR	0,320	-0,016; 0,048	

Legende: R: rechts; L: links; * P < 0,05 (unkorrigiert); PIB: Pittsburgh Compound B;
CDR SOB: Clinical Dementia Rating, Sum of Boxes

Abbildung 1: Regressionsanalyse zwischen CDR SOB und [11C]PIB-Aufnahme
Frontal links/ Kleinhirnwurm



Legende: CDR SOB: Clinical Dementia Rating, Sum of Boxes; PIB: Pittsburgh Compound B; vorveröffentlicht in [16]

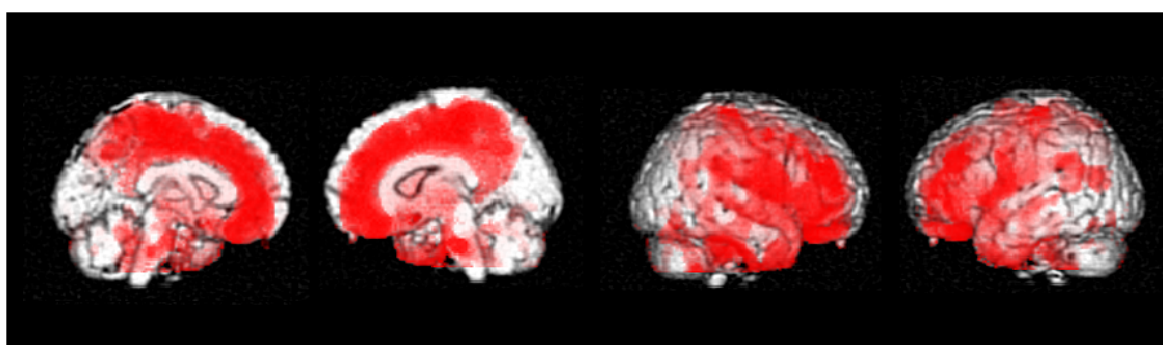
SPM basierte multiple Regressionsanalyse

Die SPM-basierte Regressionsanalyse erbrachte einen statistisch signifikanten ($p < 0,01$, FWE korrigiert) Zusammenhang zwischen der CDR SOB und der [11C]PIB-Aufnahme in ausgedehnten Hirnregionen mit Schwerpunkt im lateralen präfrontalen Kortex, dem polaren und basalen Anteil des temporalen Kortex, den Basalganglien sowie über dem gesamten Cingulum. Über das Gesamthirn betrachtet fanden sich stärkere Korrelationen in frontalen als in dorsalen kortikalen Arealen. Im okzipitalen Kortex zeigte sich kein Zusammenhang (Abbildung 2a).

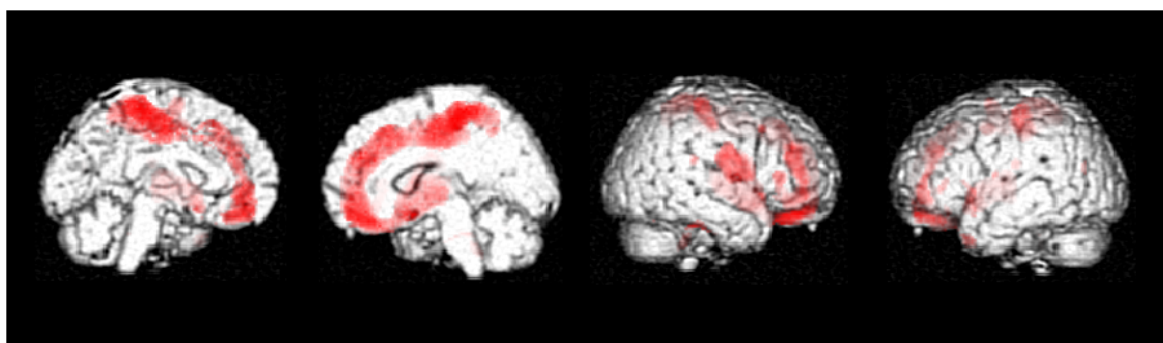
In der ergänzenden Analyse, die zusätzlich das Alter der Patienten als potentiell konfundierende Variable enthält, verringerte sich das statistische Signifikanzniveau deutlich. Allerdings blieb das regionale Verteilungsmuster der Korrelationen vergleichbar (Abbildung 2b). Die lokalen Maxima der einzelnen Cluster und ihre anatomische Entsprechung (über den Talairach client berechnet; ric.uthscsa.edu) sind in Tabelle 3 (siehe unten) zusammengefasst.

Abbildung 2:

a) SPM-Analyse der Korrelation zwischen der CDR SOB und der [11C]PIB-Aufnahme (kontrolliert für den ApoE-Genotyp) $p < 0,01$, FWE korrigiert



b) SPM-Analyse der Korrelation zwischen der CDR SOB und der [11C]PIB-Aufnahme (kontrolliert für das Alter und den ApoE-Genotyp) $p < 0,05$, unkorrigiert



Legende: Signifikante Korrelationen sind in rot dargestellt und auf eine standardisierte Oberfläche aus SPM projiziert. Ansichten: links mesial, rechts mesial,

rechts lateral, links lateral. ApoE: Apolipoprotein E; CDR SOB: Clinical Dementia Rating, Sum of Boxes; FWE: Familywise Error; PIB: Pittsburgh Compound B; SPM: Statistical Parametric Mapping; vorveröffentlicht in [16]

Tabelle 3: Lokale Maxima der Korrelationen in SPM ($p < 0.01$, FWE korrigiert)

x	y	z	Lokalisation	Brodmann-Region	Hemisphäre	Z-score	Z*-score
28	-8	4	N. lentiformis	Putamen	Rechts	5.15	2.95
20	10	-14	G. frontalis inf.	47	Rechts	5.10	2.74
30	6	-8	N. lentiformis	Putamen/ Clastrum	Rechts	5.08	2.69
6	-28	60	Lobus paracentralis	6	Rechts	5.08	2.81
60	20	-10	G. frontalis inf.	47	Rechts	5.03	1.77
-38	-22	56	G. praecentralis	4	Links	5.02	2.44
12	22	40	Cingulum	32	Rechts	4.98	2.44
66	-6	12	G. postcentralis	43	Rechts	4.98	2.34
36	-30	60	G. postcentralis	3	Rechts	4.98	2.50

Legende: x/y/z: Koordinaten im Talairach-Raum; SPM: Statistical Parametric Mapping; FWE: Family Wise Error; Z*: z-scores aus der für das Alter kontrollierten Analyse; vorveröffentlicht in [16].

3.2. Hypothese 2: Zusammenhang zwischen der Aufnahme des Radiopharmakons PIB und der Konzentration von A β 42 im Liquor

Patienten

Zur Prüfung dieser zweiten Hypothese konnten 30 Patienten ausgewertet werden. Die klinischen und demographischen Informationen sind in Tabelle 4 dargestellt. Die

Daten von 16 dieser Patienten gingen in die vorstehende Analyse über den Zusammenhang zwischen dem Demenzschweregrad und [11C]PIB-Aufnahme ein.

Alle Patienten zeigten ein Metabolismmuster im [18F]FDG PET, das vereinbar war mit der Diagnose einer Alzheimer-Krankheit.

Das durchschnittliche Zeitintervall zwischen [11C]PIB PET und Lumbalpunktion betrug 29 ± 41 Tage.

Tabelle 4: Klinische und demographische Patientendaten

Anzahl	30
Männlich : weiblich	20 : 10
ApoE ε 4 Allele: 0 : 1 : 2	11 : 11 : 8
Alter (Mittelwert/ Standardabweichung) in Jahren	$66,8 \pm 8,0$ (range 51-82)
Krankheitsdauer in Jahren	$3,2 \pm 2,1$ (range 0-9)
CDR SOB (Mittelwert/ Standardabweichung)	$4,2 \pm 2,6$ (range 0,5-11)
MMST (Mittelwert/ Standardabweichung)	$23,1 \pm 4,7$ (range 11-30)

Legende: ApoE: Apolipoprotein E; CDR SOB: Clinical Dementia Rating, Sum of Boxes; MMST: Mini-Mental-Status-Test

Visuelle Beurteilung der [11C]PIB-Bilder

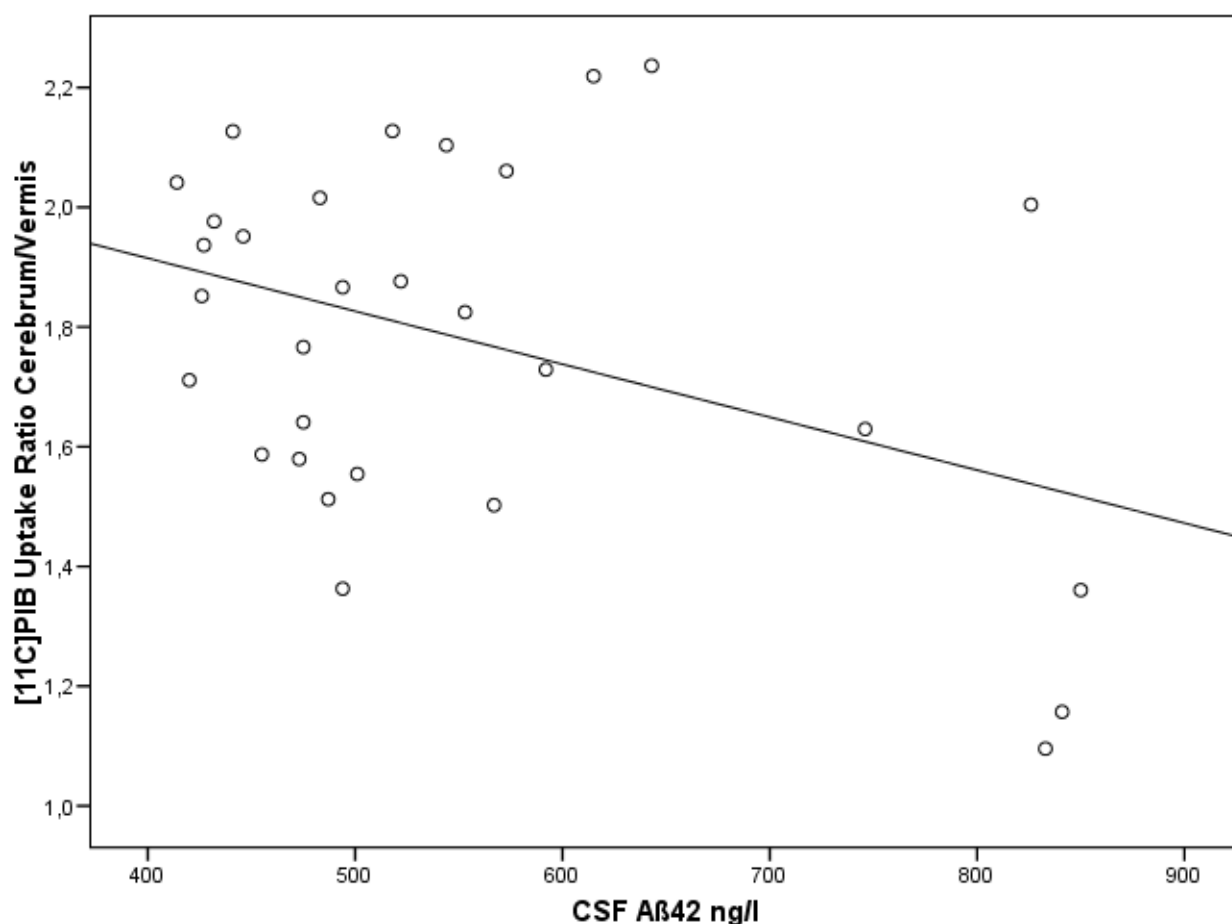
In der visuellen Auswertung zeigten die [11C]PIB-Bilder aller Patienten eine für die Alzheimer-Krankheit typische Aufnahme des Radiopharmakons, d. h. eine Anreicherung im frontalen, temporalen und parietalen Kortex, im posterioren Cingulum und im Striatum [7, 23].

Lineare Regressionsanalyse zwischen [11C]PIB-Aufnahme und CSF A β 42

In die lineare Regressionsanalyse zur Variablenselektion mit CSF A β 42 als abhängiger Variable wurde der [11C]PIB-Großhirn/Kleinhirnwurm-Quotient als unabhängige Variable aufgenommen und die Variablen Krankheitsdauer, Alter und ApoE-Genotyp ausgeschlossen.

Der standardisierte Regressionskoeffizient Beta lag bei $-0,478$ mit einem p-Wert von 0.01 ; d.h. es besteht ein umgekehrter Zusammenhang zwischen dem [11C]PIB-Großhirn/Kleinhirnwurm-Quotienten und CSF A β 42. In Abbildung 3 ist das Punktdiagramm dieser Analyse gezeigt.

Abbildung 3: Lineare Regressionsanalyse zwischen [11C]PIB-Großhirn/Kleinhirnwurm-Quotienten ([11C]PIB cerebrum/vermis uptake ratio) und CSF A β 42



Legende: standardisierter Regressionskoeffizient Beta = $-0,478$, $p = 0,01$. CSF: cerebrospinal fluid; A β 42: Beta amyloid 1-42; PIB: Pittsburgh Compound B

Regionale Unterschiede der Stärke des statistischen Zusammenhangs

Die Zusammenhänge zwischen der [11C]PIB-Aufnahme in den 90 anatomischen ROI und der CSF A β 42 sind mit Pearson's Korrelationskoeffizient r und p -Wert (unkorrigiert für multiple Vergleiche) in Tabelle 5 (siehe unten) dargestellt.

In allen Zielregionen wurde ein umgekehrter Zusammenhang gefunden. Besonders hohe Korrelationskoeffizienten ($p < 0,05$, unkorrigiert für multiple Vergleiche) fanden sich in ROI in direkter Nachbarschaft zum Ventrikelsystem des Gehirns (G. cingulum

beidseits; Praecuneus beidseits; N. caudatus beidseits; Thalamus beidseits; G. calcarinus links; Hippocampus beidseits; G. lingualis links; G. olfactorius beidseits; G. parahippocampalis beidseits). Zusätzlich fanden sich starke Zusammenhänge ($p < 0,05$) zwischen [11C]PIB und CSF A β 42 in verschiedenen Zielregionen in Nachbarschaft zu den basalen Anteilen der äußeren Liquorräume (frontobasal: G. rectus links; laterale und mesiale orbitale Anteile des mittleren G. frontalis beidseits; linker orbitaler Anteil des G. frontalis superior; triangulärer Anteil des G. frontalis inferior beidseits. Okzipitobasal: G. lingualis links, G. fusiformis beidseits, G. calcarinus links, G. occipitalis inferior links, G. temporalis inferior links).

In der voxel-basierten Regressionsanalyse fand sich ein räumlich weitausgedehntes Muster statistisch signifikanter Zusammenhänge zwischen [11C]PIB-Aufnahme und CSF A β 42. Die topographische Verteilung der lokalen statistischen Maxima war dem in der auf Zielregionen beruhenden Analyse gefundenen Muster vergleichbar. In Tabelle 6 (siehe unten) sind die lokalen Maxima mit Talairach-Koordinaten, z-scores, p-Werten, anatomischen Regionen und Brodmann-Regionen aufgelistet.

In Abbildung 4 (siehe unten) sind typische Projektionen des Zusammenhangs auf ein über 152 Probanden gemittelttes T2-gewichtetes MRT (in SPM2 installiert) dargestellt. Deutlich lassen sich die auffälligen Zusammenhänge in den Hirnregionen erkennen, die dem Liquorsystem benachbart sind.

Tabelle 5: Korrelationsanalyse zwischen der [11C]PIB-Aufnahme in 90 anatomisch definierten ROI und CSF A β 42

Zielregion	r	p-Wert	p < 0.05	Zielregion	r	p-Wert	p < 0.05
Precentral_R	-0,361	0,050		Lingual_R	-0,289	0,122	
Precentral_L	-0,296	0,112		Lingual_L	-0,421	0,020	*
Frontal_Sup_R	-0,280	0,133		Occipital_Sup_R	-0,140	0,461	
Frontal_Sup_L	-0,331	0,074		Occipital_Sup_L	-0,321	0,083	
Frontal_Sup_Orb_R	-0,350	0,058		Occipital_Mid_R	-0,231	0,220	

Frontal_Sup_Orb_L	-0,386	0,035	*	Occipital_Mid_L	-0,348	0,060	
Frontal_Mid_R	-0,358	0,052		Occipital_Inf_R	-0,210	0,266	
Frontal_Mid_L	-0,388	0,034	*	Occipital_Inf_L	-0,363	0,048	*
Frontal_Mid_Orb_lat_R	-0,364	0,048	*	Fusiform_R	-0,377	0,040	*
Frontal_Mid_Orb_lat_L	-0,406	0,026	*	Fusiform_L	-0,489	0,006	*
Frontal_Inf_Oper_R	-0,338	0,068		Postcentral_R	-0,344	0,063	
Frontal_Inf_Oper_L	-0,260	0,165		Postcentral_L	-0,245	0,192	
Frontal_Inf_Tri_R	-0,386	0,035	*	Parietal_Sup_R	-0,298	0,110	
Frontal_Inf_Tri_L	-0,393	0,032	*	Lingual_R	-0,289	0,122	
Frontal_Inf_Orb_R	-0,360	0,051		Lingual_L	-0,421	0,020	*
Frontal_Inf_Orb_L	-0,354	0,055		Parietal_Sup_L	-0,247	0,188	
Rolandic_Oper_R	-0,342	0,064		Parietal_Inf_R	-0,400	0,029	*
Rolandic_Oper_L	-0,342	0,064		Parietal_Inf_L	-0,337	0,069	
Supp_Motor_Area_R	-0,303	0,104		SupraMarginal_R	-0,364	0,048	*
Supp_Motor_Area_L	-0,364	0,048	*	SupraMarginal_L	-0,366	0,047	*
Olfactory_R	-0,390	0,033	*	Angular_R	-0,386	0,035	*
Olfactory_L	-0,482	0,007	*	Angular_L	-0,319	0,086	
Frontal_Sup_Medial_R	-0,341	0,065		Precuneus_R	-0,400	0,029	*
Frontal_Sup_Medial_L	-0,336	0,069		Precuneus_L	-0,444	0,014	*
Frontal_Mid_Orb_mes_R	-0,380	0,038	*	Paracentral_Lobule_R	-0,128	0,501	
Frontal_Mid_Orb_mes_L	-0,407	0,026	*	Paracentral_Lobule_L	-0,227	0,228	
Rectus_R	-0,347	0,061		Caudate_R	-0,455	0,011	*
Rectus_L	-0,425	0,019	*	Caudate_L	-0,459	0,011	*
Insula_R	-0,353	0,055		Putamen_R	-0,300	0,107	
Insula_L	-0,408	0,025	*	Putamen_L	-0,323	0,081	
Cingulum_Ant_R	-0,421	0,021	*	Pallidum_R	-0,307	0,099	
Cingulum_Ant_L	-0,381	0,038	*	Pallidum_L	-0,075	0,692	
Cingulum_Mid_R	-0,378	0,039	*	Thalamus_R	-0,460	0,011	*
Cingulum_Mid_L	-0,436	0,016	*	Thalamus_L	-0,508	0,004	*
Cingulum_Post_R	-0,495	0,005	*	Heschl_R	-0,398	0,029	*
Cingulum_Post_L	-0,569	0,001	*	Heschl_L	-0,376	0,041	*
Hippocampus_R	-0,392	0,032	*	Temporal_Sup_R	-0,421	0,021	*
Hippocampus_L	-0,398	0,030	*	Temporal_Sup_L	-0,399	0,029	*
ParaHippocampal_R	-0,503	0,005	*	Temporal_Pole_Sup_R	-0,410	0,024	*
ParaHippocampal_L	-0,526	0,003	*	Temporal_Pole_Sup_L	-0,356	0,054	
Amygdala_R	-0,309	0,097		Temporal_Mid_R	-0,324	0,081	
Amygdala_L	-0,269	0,150		Temporal_Mid_L	-0,382	0,037	*
Calcarine_R	-0,236	0,209		Temporal_Pole_Mid_R	-0,347	0,060	
Calcarine_L	-0,376	0,041	*	Temporal_Pole_Mid_L	-0,309	0,096	
Cuneus_R	-0,207	0,272		Temporal_Inf_R	-0,328	0,077	

Cuneus_L	-0,249	0,184		Temporal_Inf_L	-0,411	0,024	*
----------	--------	-------	--	----------------	--------	-------	---

Legende: r: Korrelationskoeffizient (Pearson); *: p<0,05; CSF: cerebrospinal fluid (Liquor); A β 42: Beta amyloid 1-42, L: links; R: rechts ; Benennung der Zielregionen aus [47]

Tabelle 6: Lokale Maxima des statistischen Zusammenhangs zwischen [11C]PIB-Aufnahme und CSF A β 42 in der voxel-basierten Regressionsanalyse

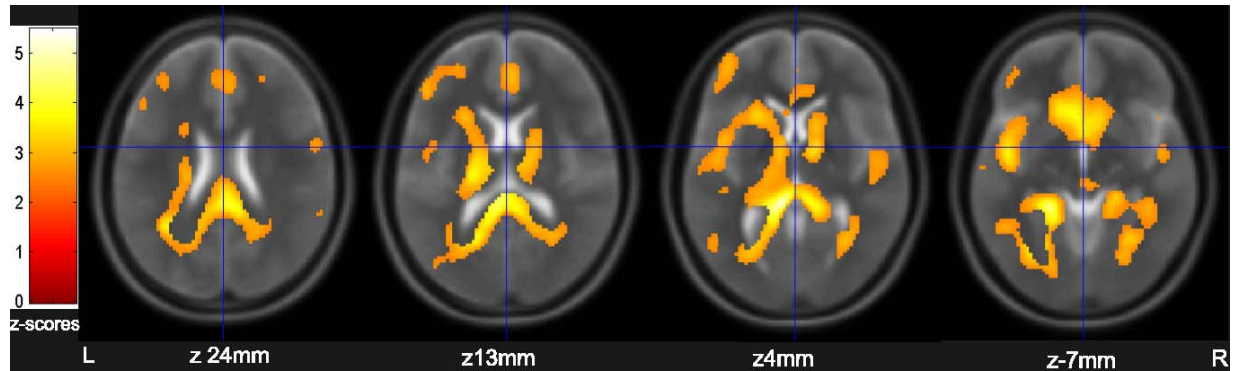
x	y	z	Hemi-sphäre	Hirnlappen	Region	BA	z-scores	p-Wert
-6.75	-35.97	7.96	Links	Sub-lobar	Thalamus	*	4.48	<0.001
-19.55	-38.41	-5.1	Links	Limbic Lobe	Parahippocampal Gyrus	30	3.88	<0.001
2.33	-39.1	20.43	Rechts	Limbic Lobe	Posterior Cingulate	29	3.69	<0.001
39.96	9.08	-12.2	Rechts	Temporal Lobe	Superior Temporal Gyrus	38	3.08	0.001
34.49	7.94	-19.61	Rechts	Temporal Lobe	Superior Temporal Gyrus	38	2.9	0.002
43.56	-0.78	-7.67	Rechts	Temporal Lobe	Middle Temporal Gyrus	21	2.84	0.002
-17.29	59.68	-8.38	Links	Frontal Lobe	Middle Frontal Gyrus	10	3.04	0.001
22.62	15.12	42.13	Rechts	Frontal Lobe	Superior Frontal Gyrus	8	2.76	0.003
-47.37	30.79	19.01	Links	Frontal Lobe	Middle Frontal Gyrus	46	2.73	0.003
-39.81	44.67	11.44	Links	Frontal Lobe	Middle Frontal Gyrus	10	2.68	0.004
-28.83	41.87	20.37	Links	Frontal Lobe	Middle Frontal Gyrus	10	2.52	0.006
31.73	-6.12	47.47	Rechts	Frontal Lobe	Middle Frontal Gyrus	6	2.72	0.003
42.79	-13.8	48.74	Rechts	Frontal Lobe	Precentral Gyrus	4	2.66	0.004
35.43	-31.7	39.71	Rechts	Parietal Lobe	Inferior Parietal Lobule	40	2.59	0.005
52.32	-4.48	29.96	Rechts	Frontal Lobe	Precentral Gyrus	6	2.53	0.006
43.07	-2.57	29.99	Rechts	Frontal Lobe	Precentral Gyrus	6	2.39	0.008
-27.66	-58.16	43.34	Links	Parietal Lobe	Superior Parietal Lobule	7	2.49	0.006
-41.88	-30.03	6.13	Links	Temporal Lobe	Superior Temporal Gyrus	41	2.44	0.007
27.21	-0.29	-31.32	Rechts	Limbic Lobe	Uncus	36	2.42	0.008
20.98	34.98	31.37	Rechts	Frontal Lobe	Medial Frontal Gyrus	9	2.4	0.008
30.33	33.77	24.2	Rechts	Frontal Lobe	Middle Frontal Gyrus	9	2.37	0.009
-51.4	-24.62	28.1	Links	Parietal Lobe	Postcentral Gyrus	2	2.38	0.009

-29.37	3.16	50.92	Links	Frontal Lobe	Middle Frontal Gyrus	6	2.38	0.009
55.97	-45.15	22.57	Rechts	Parietal Lobe	Inferior Parietal Lobule	40	2.35	0.009
-5.07	24.93	38.98	Links	Limbic Lobe	Cingulate Gyrus	32	2.33	0.010
51.08	42.04	-3.49	Rechts	Frontal Lobe	Inferior Frontal Gyrus	10	2.33	0.010
5.73	-21.24	49.21	Rechts	Frontal Lobe	Medial Frontal Gyrus	6	2.33	0.010

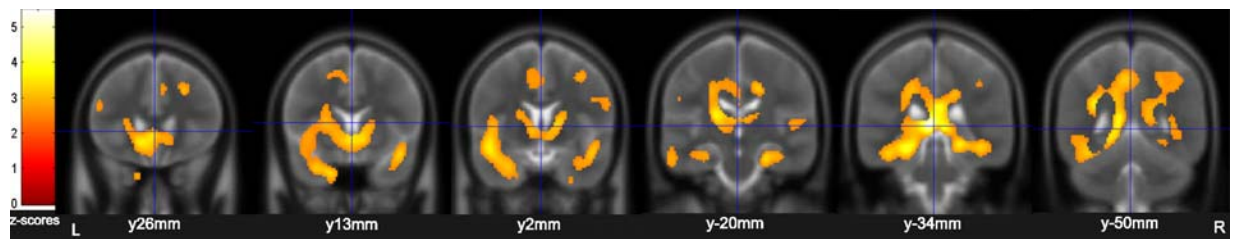
Legende: x/y/z: Talairach Koordinaten, BA: Brodmann-Regionen, Angaben nach Berechnung mit Talairach client (ric.uthscsa.edu)

Abbildung 4: Voxel-basierte Regressionsanalyse zwischen [11C]PIB-Aufnahme und CSF A β 42

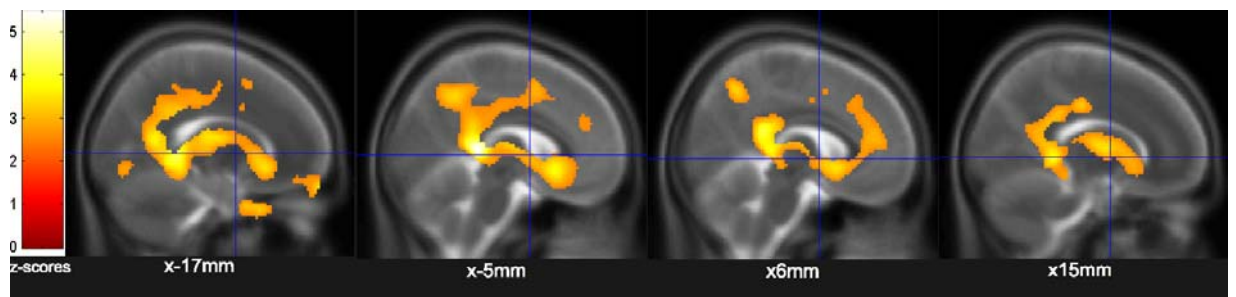
a)



b)



c)



Legende: Statistisch signifikante ($p < 0.01$) Zusammenhänge projiziert auf ein T2-gewichtete MRT (Durchschnitt von 152-Bildern in SPM2). a) axial, b) koronar, c) sagittal. x/y/z: Koordinaten der Schichten im Talairach-Raum. L: links; R: rechts.

4. Diskussion

Die erste Fragestellung der vorliegenden Arbeit galt dem Zusammenhang zwischen dem Demenzschweregrad und der Aufnahme des Radiopharmakons PIB bei Patienten mit zugrunde liegender Alzheimer-Krankheit.

Die CDR SOB wurde als Maß für den Schweregrad der Demenz herangezogen, die Untersuchung mit [11C]PIB PET wurde als Indikator für das in Form von Plaques abgelagerte cerebrale Amyloid verwendet.

In dem auf anatomisch definierten Zielregionen gegründeten linearen Regressionsmodell ergab sich, dass die CDR SOB zwischen 11 bis 22% der Varianz der [11C]PIB-Aufnahme erklärt. In einer klinisch-pathologischen Studie, in der der Zusammenhang zwischen dem klinischen Schweregrad der Demenz und der Amyloid-Plaque-Dichte untersucht wurde, ergab sich ein Zusammenhang vergleichbarer Größe [14]. In dieser Studie wurde ein Anteil von 13% der Plaque-Dichte durch die CDR erklärt.

In den auf Zielregionen beruhenden Regressionsanalysen zur Topographie des Zusammenhangs zeigten sich die stärksten Korrelationen zwischen den Werten der CDR SOB und den Amyloid-Ablagerungen beidseits im anterioren cingulären Kortex, beidseits im Frontallappen und beidseits im Putamen. Im Vergleich dazu fand sich im SPM-Ansatz, der keine Vorannahmen bezüglich bestimmter Zielregionen trifft, ein regional weiter ausgedehntes Muster der signifikanten Korrelationen zwischen der CDR SOB und der [11C]PIB-Aufnahme. Die regionale Verteilung der statistischen Maxima war jedoch zwischen beiden Methoden vergleichbar. In der voxel-basierten Analyse fanden sich statistische Zusammenhänge zwischen den beiden Maßen beidseits im lateralen praefrontalen Kortex, beidseits im temporalen Kortex, besonders in polaren und basalen Anteilen, in den Basalganglien (Putamen) und im G. cingulum.

Die Bereiche des Zusammenhangs waren symmetrisch über beide Hemisphären verteilt und zeigten stärkere Korrelationen in frontalen als in dorsalen kortikalen Arealen. Im Okzipitallappen ließ sich kein statistischer Zusammenhang nachweisen. Das Fehlen eines statistischen Zusammenhangs mit dem klinischen Schweregrad ist allerdings nicht mit der Abwesenheit einer [11C]PIB-Anreicherung in diesen Arealen gleichzusetzen. Plaque-Ablagerungen würden in mehr Regionen erwartet werden als

in denen, die in unserer Analyse einen statistischen Zusammenhang zwischen klinischem Demenzschweregrad und Amyloid-Ablagerungen zeigen [45]. Der Einfluss des Alters der Patienten auf die Ergebnisse unterschied sich in den beiden unterschiedlichen statistischen Verfahren. In den auf Zielregionen beruhenden linearen Regressionen konnte das Alter keine Variabilität der [11C]PIB-Aufnahme erklären. In dem voxel-basierten Ansatz hingegen wurde das Signifikanzniveau des Zusammenhangs zwischen CDR SOB und [11C]PIB-Aufnahme bei Hinzunahme der Variable Alter abgesenkt, ohne das regionale topographische Muster der Assoziationen zu verändern. Möglicherweise ist eine negativ gerichtete Korrelation zwischen Alter und [11C]PIB-Aufnahme im Kleinhirnwurm, der als Referenzregion verwendet wurde, für diesen abschwächenden Effekt verantwortlich. Alternativ könnte auch die Amyloid-Pathologie im Gehirn unabhängig vom Grad des dementiellen Syndroms mit zunehmendem Alter zunehmen. Neuropathologische Studien konnten jedoch keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Alter der Patienten und cerebralem A β bei Patienten mit Alzheimer-Demenz zeigen, bei gesunden Kontrollen allerdings schon [21]. Der Einfluss des Alters auf die [11C]PIB-Aufnahme sollte daher in weiteren Studien untersucht werden.

Das räumliche Verteilungsmuster des Zusammenhangs zwischen der CDR SOB und der [11-C]PIB-Aufnahme in der voxel-basierten Analyse ist vereinbar mit der ausgedehnten Verteilung der Amyloid-Plaques, wie sie in neuropathologischen Studien gefunden wurde [45]. Ein besonders enger Zusammenhang zwischen dem klinischen Demenzschweregrad und der Menge von A β im Gehirn wurde in einer klinisch-pathologischen Studie ebenso wie in der vorliegenden Arbeit im Frontallappen gefunden. In der klinisch-pathologischen Studie wurde der A β -Gehalt verschiedener Bereiche des Gehirns von Alzheimer-Patienten bestimmt [32]. Der anterior-posterior-Gradient des statistischen Zusammenhangs hängt möglicherweise mit dem starken frontalen Anreicherungsverhalten von [11C]PIB zusammen [23].

Bisher wurde nur in wenigen Studien der Zusammenhang zwischen klinischen Maßen und der Aufnahme von [11C]PIB untersucht. In einer Studie von Rowe et al. [38] wurde mit dem MMST eine kognitive Skala als ein Maß für die Symptome verwendet. Dabei konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem MMST-Wert und der [11C]PIB-Aufnahme in einer kleinen Gruppe von 17 Patienten

mit Alzheimer-Demenz gezeigt werden. In einer longitudinalen Studie von Engler et al. [9] wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem MMST-Wert und der Aufnahme von [11C]PIB im frontalen, parietalen und okzipitalen Kortex bei Erstuntersuchung gefunden. Dieser war bei Verlaufsuntersuchung nach durchschnittlich 24 Monaten nicht mehr nachweisbar. Interessanterweise zeigten Patienten, die sich klinisch verschlechterten, eine statistisch signifikante Zunahme der [11C]PIB-Aufnahme, während die Aufnahme bei Patienten ohne Symptomverschlechterung konstant blieb. Diese Diskrepanz der Ergebnisse wird möglicherweise durch die Wahl des Erhebungsinstruments für die klinischen Symptome, durch die geringen Fallzahlen, oder durch unterschiedliche Patientenpopulationen erklärt. Weitere Studien mit anderen klinischen Messinstrumenten sind notwendig, um weitere Aufschlüsse in dieser Frage zu erhalten.

Wichtig zu erwähnen ist, dass der Zusammenhang zwischen klinischen Symptomen und Amyloid-Ablagerung möglicherweise mit zunehmendem Alter der Patienten [35] und in fortgeschrittenen Krankheitsstadien [2] abnimmt. In der vorliegenden Arbeit wurden jedoch Patienten mit Alzheimer-Krankheit im fortgeschrittenen Stadium und in einem sehr hohen Lebensalter nicht eingeschlossen.

Die vorliegende Arbeit unterstützt die Amyloid-Hypothese der Alzheimer-Krankheit, die den Amyloid-Ablagerungen im Gehirn eine ursächliche Rolle in der Entwicklung des dementiellen Syndroms zuschreibt. Je schwergradiger das dementielle Syndrom ausgeprägt war, desto höher war die [11C]PIB-Aufnahme. Da nur ein relativ geringer Varianzanteil von 11-22% der [11C]PIB-Aufnahme durch den Schweregrad des dementiellen Syndroms erklärt werden konnte, ist von weiteren Einflussfaktoren auf die [11C]PIB-Aufnahme auszugehen. Es wäre beispielsweise möglich, dass im Sinne der Theorie von der zerebralen Reserve [40] die schädigende Wirkung der Amyloid-Ablagerungen teilweise vom Gehirn kompensiert werden kann und sich deshalb nicht in Symptomen niederschlägt. Ebenfalls ist denkbar, dass andere pathologische Veränderungen als die Amyloid-Ablagerungen, die von der [11C]PIB-Bildgebung nicht erfasst werden, klinische Symptome bewirken. Das sind z. B. die Anzahl der Neurofibrillenbündel, der Untergang von Synapsen, und die Nervenzelldichte.

Mit der vorliegenden Untersuchung wurde jedoch gezeigt, dass der Zusammenhang des dementiellen Syndroms mit der [11C]PIB-Aufnahme in einem vergleichbaren Zusammenhang steht, wie die in anderen Arbeiten histopathologisch ausgezählten Plaques. Damit erscheint es möglich, zukünftig bei Fragestellungen zum Zusammenhang zwischen Demenzschweregrad und Amyloid-Ablagerungen die [11C]PIB-Aufnahme als ein Maß für die Dichte der Amyloid-Ablagerungen im Gehirn zu verwenden. Die Möglichkeit der nicht-invasiven in-vivo-Messung ist dabei ein wichtiger Vorteil. Hilfreich könnte dieser Indikator daher beispielsweise in der Abschätzung sein, ob eine gegen Amyloid gerichtete Therapie bei einem Patienten anspricht. So könnte eine Verminderung der [11C]PIB-Aufnahme in einer Verlaufsmessung nach Therapiebeginn möglicherweise ein Ansprechen der Therapie anzeigen, noch bevor dies anhand klinischer Skalen gelingt. Eine Identifikation von Therapieversagern wäre damit frühzeitig möglich. Ebenfalls könnte sich dieser Indikator anbieten, um objektiv die Wirksamkeit neuer gegen Amyloid gerichteter Therapien zu beurteilen. Die Wirksamkeit könnte mit diesem Maß möglicherweise an kleineren Stichproben und zu einem früheren Zeitpunkt belegt werden.

Die zweite Fragestellung der vorliegenden Arbeit betraf den Zusammenhang zwischen der Anreicherung von [11C]PIB und der Konzentration von A β 42 im Liquor (CSF A β 42) bei Patienten mit wahrscheinlicher Alzheimer-Demenz.

Es ergab sich eine negative signifikante Korrelation zwischen den beiden Maßen in einer Gruppe von Patienten, die ausnahmslos eine cerebrale [11C]PIB-Anreicherung zeigten. Das Ergebnis könnte man als in-vivo-Parallele einer post-mortem-Untersuchung betrachten, die zeigte, dass die erhöhte Anzahl neuritischer Plaques im Neokortex und im Hippocampus in engem Zusammenhang mit niedrigen bei Autopsie gemessenen intraventrikulären A β 42-Konzentrationen steht [41]. Erwähnenswert ist eine weitere Untersuchung, die das zu Lebzeiten gemessene CSF A β 42 und die bei Autopsie ermittelte Anzahl seniler Plaques (nach der Braak-Klassifikation) zueinander in Beziehung setzte [8]. Diese konnte keinen Zusammenhang zeigen, möglicherweise aufgrund des zumindest bei einigen Patienten sehr langen Intervalls zwischen der Bestimmung der beiden Maße.

Die hier vorgelegte Arbeit entspricht auch dem Ergebnis einer anderen in-vivo-Studie, die den Zusammenhang zwischen [11C]PIB-Aufnahme und CSF A β 42 untersuchte [10]. Dort wurde eine heterogene Population aus 4 Patienten mit Alzheimer-Demenz, 2 Patienten mit Demenz anderer Ätiologie und 18 gesunden Kontrollen untersucht. Das Zeitintervall zwischen dem [11C]PIB PET und der CSF A β 42-Messung betrug 1 bis 2 Jahre. Über die diagnostische Zuordnung hinweg gab es [11C]PIB-positive und [11C]PIB-negative Probanden, wobei die [11C]PIB-positiven signifikant niedrigere A β 42-Spiegel aufwiesen. Die hier vorgelegte Arbeit übertrifft diese Ergebnisse, da in einer ausschließlich aus Alzheimer-Demenz-Patienten bestehenden Patientenpopulation eine umgekehrt lineare Korrelation zwischen der [11C]PIB-Aufnahme und der A β 42-Konzentration gezeigt wurde. Ein weiterer interessanter Befund ist die Verteilung der Stärke des statistischen Zusammenhangs im Gehirn. Dieser ist nicht gleichmäßig verteilt, sondern scheint besonders in Hirnregionen, die nahe dem Ventrikelsystem und den basalen Anteilen der äußeren Liquorräume liegen, zu bestehen. Dieser Befund ist nicht einfach zu erklären. Wir gehen davon aus, dass die Ablagerung von A β 42 in nahe dem Liquorsystem gelegenen Hirnregionen am meisten zu den niedrigen A β 42-Konzentrationen im Liquor beiträgt. Ursächlich könnten unterschiedliche Drainagewege von A β 42 im Gehirn sein. In Tierstudien [49, 51] wurde A β 42 aus Bereichen nahe dem Liquorsystem direkt dorthin abgeleitet, während A β 42 aus entfernteren Regionen über andere Kanäle wie den Perivaskulärräumen entlang der kortikalen Arterien drainiert wurde. Auch ein möglicher Zusammenhang des letztgenannten Drainagewegs mit dem Auftreten der Amyloid-Angiopathie erscheint denkbar.

Die Ergebnisse im Zusammenhang mit dieser zweiten Hypothese lassen sich mit der Hypothese vereinbaren, dass die verminderten A β 42-Spiegel im Liquor dadurch bedingt sind, dass gelöstes Amyloid durch Ausfällung „weggefangen“ und als Amyloid-Plaques im Gehirn abgelagert wird. Die Messung besonders niedriger A β 42-Spiegel im Liquor bei Patienten mit Alzheimer-Demenz wäre damit als Zeichen einer besonders starken Bildung von Amyloid-Plaques zu werten.

Grenzen der vorliegenden Arbeit

Die vorliegende Arbeit hat mehrere Einschränkungen, die bei der Würdigung der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen. Erstens wurde bei den eingeschlossenen Patienten beider Stichproben nur die klinische Diagnose einer wahrscheinlichen Alzheimer-Demenz gestellt. Eine autoptische Sicherung der Diagnose ist bisher in keinem Fall erfolgt. Daher könnte eine Fehlklassifizierung von Patienten als Alzheimer-Demenz zu einer Beeinflussung der Stärke der statistischen Zusammenhänge beigetragen haben. Allerdings wurden nur Patienten eingeschlossen, die einen für Alzheimer typischen FDG PET-Befund aufwiesen, um die Diagnosesicherheit zu erhöhen [39].

Zweitens handelte es sich um zwei Querschnittsstudien. Die Zusammenhänge könnten daher zufällig durch die Auswahl der Patienten beeinflusst worden sein. Der Zusammenhang einerseits zwischen klinischem Demenzschweregrad und [11C]PIB-Aufnahme und andererseits der umgekehrte Zusammenhang zwischen [11C]PIB-Aufnahme und CSF A β 42 sollten daher in Längsschnittstudien bestätigt werden. Drittens handelte es sich jeweils um eine relativ kleine Fallzahl von Patienten, und Patienten mit schwergradiger Demenz wurden nicht untersucht. Daher ist eine Verallgemeinerung der Zusammenhänge auf das gesamte Spektrum des Demenzschweregrads nicht möglich. Schwergradig demente Patienten konnten jedoch nicht eingeschlossen werden, da Sie die notwendigen Einwilligungserklärungen zur Studienteilnahme nicht mehr verstehen würden und daher einer Teilnahme nicht mehr zustimmen könnten.

Viertens wurden alle [11C]PIB-Daten auf den Kleinhirnwurm als Referenzregion normalisiert. Ein möglicher Zusammenhang sowohl von klinischem Demenzschweregrad als auch von CSF A β 42 mit Amyloid-Plaque-Ablagerungen im Kleinhirnwurm würde übersehen worden sein. Im Kleinhirn zeigt sich Amyloid-Plaque-Pathologie allerdings erst in den fortgeschrittenen Stadien der Alzheimer-Demenz [45]. Diese wurden, wie bereits erwähnt, nicht eingeschlossen.

5. Zusammenfassung

In der vorgelegten Arbeit ist zunächst die Hypothese geprüft worden, dass zwischen dem klinischen Schweregrad des dementiellen Syndroms, eingeschätzt an Hand der CDR, und der zerebralen Aufnahme des Radiopharmakons PIB als Maß für die Menge des abgelagerten cerebralen Amyloid-Proteins, bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit ein positiver Zusammenhang bestehe. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen diesen beiden Maßen ist gezeigt worden. Die Stärke des Zusammenhangs liegt in einer Größenordnung, die dem Zusammenhang zwischen klinischem Schweregrad und Plaquedichte vergleichbar ist. Man könnte daher die vorliegende Untersuchung als eine Validierung von $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ PET als quantitativen in-vivo-Indikator zur Beurteilung der mit dem Demenzschweregrad in Zusammenhang stehenden Amyloid-Ablagerungen im Gehirn sehen. Longitudinale Studien sollten folgen, um den Zusammenhang zwischen Demenzschweregrad und $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ -Aufnahme zu bestätigen. Die Messung von $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ könnte einen wertvollen Beitrag in der Abschätzung der Wirksamkeit von Therapiestrategien gegen Amyloid bei der Alzheimer-Krankheit und in der Identifikation von Patienten, die von einer solchen Therapie profitieren, liefern.

Weiter wurde die Hypothese geprüft, dass zwischen der Aufnahme des Radiopharmakons $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ im Gehirn und der Konzentration von $\text{A}\beta_{42}$ im Liquor bestehe bei Patienten mit Alzheimer-Demenz ein negativer Zusammenhang besteht und dieser Zusammenhang regional unterschiedlich stark ausgeprägt sei. Die Prüfung dieser Hypothese ergab einen statistisch signifikanten umgekehrten linearen Zusammenhang zwischen der $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ -Aufnahme und CSF $\text{A}\beta_{42}$ bei Patienten mit wahrscheinlicher Alzheimer-Demenz. Dieser Befund ist mit der "sink"-Hypothese, die die erniedrigten $\text{A}\beta_{42}$ -Konzentrationen im Liquor als Folge der Bildung von Amyloid-Plaques unter Einschluss von $\text{A}\beta_{42}$ im Gehirn erklärt, vereinbar. Aus dem Ergebnis könnte man ableiten, besonders niedrige $\text{A}\beta_{42}$ -Spiegel im Liquor als Zeichen einer besonders starken Aktivität der Amyloid-Plaque-Bildung zu werten.

6. Anmerkungen

Die Durchführung dieser Arbeit wurde finanziell in Teilen durch die Kommission zur Förderung der klinischen Forschung der KKF der Technischen Universität München unterstützt (KKF-Nr. 8764151).

Erklärung:

Der Autor dieser Arbeit hat die genannten Patienten alle selbst untersucht, die Verarbeitung der Bilder selbst durchgeführt, die statistischen Analysen selbst berechnet, Teile der Ergebnisse selbstständig zur Veröffentlichung in wissenschaftlichen Fachzeitschriften eingereicht und bei Veröffentlichung diese ordnungsgemäß angezeigt.

7. Literaturverzeichnis

- [1] Bailey P. Biological Marker in Alzheimer's Disease. *Can J Neurol Sci* 2007;34:72-6.
- [2] Berg L, McKeel DW, Miller JP, Storandt M, Rubin EH, Morris JC, Baty J, Coats M, Norton J, Goate AM, Price JL, Gearing M, Mirra SS, Saunders AM. Clinicopathologic studies in cognitively healthy aging and Alzheimer's disease: relation of histologic markers to dementia severity, age, sex, and apolipoprotein E genotype. *Arch Neurol* 1998;55(3):326-35.
- [3] Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991;82:239-59.
- [4] Cummings BJ, Pike CJ, Shankle R, Cotman CW. β -Amyloid Deposition and other measures of Neuropathology predict cognitive status in Alzheimer's Disease. *Neurobiol aging* 1996;17(6):921-33.
- [5] de Jong D, Kremer BPH, Olde Rikkert MGM, Verbeek MM. Current state and future directions of neurochemical biomarkers for Alzheimer's disease. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:1421-34.
- [6] Dilling H, Mombour W, Schmidt MH. Weltgesundheitsorganisation: Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien. Bern, Göttingen, Toronto: Huber. Bern, Göttingen, Toronto: Huber, 1991.
- [7] Drzezga A, Grimmer T, Henriksen G, Stangier I, Perneczky R, Diehl-Schmid J, Mathis CA, Klunk WE, Price J, DeKosky ST, Wester HJ, Schwaiger M, Kurz A. Imaging of Amyloid Plaques and Cerebral Glucose Metabolism in Semantic Dementia and Alzheimer's Disease. *Neuroimage* 2008;39(2):619-33.
- [8] Engelborghs S, Sleegers K, Cras P, Brouwers N, Serneels S, De Leenheir E, Martin J-J, Vanmechelen E, Van Broeckhoven C, De Deyn PP. No association of CSF biomarkers with APOE ϵ 4, plaque and tangle burden in definite Alzheimer's disease. *Brain* 2007;130:2320-6.
- [9] Engler H, Forsberg A, Almkvist O, Blomquist G, Larsson E, Savitcheva I, Wall A, Ringheim A, Längström B, Nordberg A. Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain* 2006;129:2856-66.
- [10] Fagan AM, Mintun MA, Mach RH, Lee SY, Dence CS, Shah AR, LaRossa GN, Spinner ML, Klunk WE, Mathis CA, DeKosky ST, Morris JC, Holtzman DM. Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans., 59 Edition 2006. p 512-9.
- [11] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 'Mini Mental State'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res* 1975;12:189-98.

- [12] Friston KJ, Frith CD, Liddle PF. The relationship between global and local changes in PET scans. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990;10:458-66.
- [13] Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ. Statistical Parametric Mapping in Functional Imaging: A General Linear Approach. *Hum Brain Mapp* 1995;2:189-210.
- [14] Gold G, Kövari E, Corte G, Herrmann F, Canuto A, Bussiere T, Hof PR, Bouras C, Giannakopoulos A. Clinical Validity of A β -Protein Deposition Staging in Brain Aging and Alzheimer Disease. *J Neuropath Exp Neurol* 2001;60(10):946-52.
- [15] Grimmer T, Diehl J, Drzezga A, Förstl H, Kurz A. Region-Specific Decline of Cerebral Glucose Metabolism in Patients with Frontotemporal Dementia: A prospective 18F-FDG-PET Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;18(1):32-6.
- [16] Grimmer T, Henriksen G, Wester HJ, Förstl H, Klunk WE, Mathis CA, Kurz A, Drzezga A. Clinical severity of Alzheimer's disease is associated with PIB uptake in PET. *Neurobiol aging* 2008;in press:doi:10.1016/j.neurobiolaging.2008.01.016.
- [17] Hampel H, Teipel SJ, Fuchsberger T, Andreasen N, Wiltfang J, Otto M, Shen J, Dodel R, Du Y, Farlow M, Möller HJ, Blennow K. Value of CSF beta-amyloid1-42 and tau as predictors of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Mol Psychiatry* 2004;9(7):705-10.
- [18] Hardy J, Allsop D. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci* 1991;12(10):383-8.
- [19] Hardy J, Selkoe DJ. The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics. *Science* 2002;297:353-6.
- [20] Haroutunian V, Perl DP, Purohit DP, Marin D, Khan K, Davis KL, Mohs R. Regional distribution of neuritic plaques in the nondemented elderly and subjects with very mild Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1998;55.
- [21] Hellström-Lindahl E, Ravid R, Nordberg A. Age-dependent decline of neprilysin in Alzheimer's disease and normal brain: Inverse correlation with A β levels. *Neurobiol aging* 2006;doi:10.1016/j.neurobiolaging.2006.10.010.
- [22] 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, Vanderstichele H. Improved discrimination of AD patients using β -amyloid (1-42) and tau levels in CSF. *Neurology* 1999;52:1555-62.
- [23] Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, Bergstrom M, Savitcheva I, Huang GF, Estrada S, Ausen B, Debnath ML, Barletta J, Price JC, Sandell J, Lopresti BJ, Wall A, Koivisto P, Antoni G, Mathis CA, Langstrom B. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 2004;55:306-19.

- [24] Lockhart A, Lamb JR, Osredkar T, Sue LI, Joyce JN, Ye L, Libri V, Leppert D, Beach TG. PIB is a non-specific imaging marker of amyloid-beta ($A\beta$) pptide-related cerebral amyloidosis. *Brain* 2007;130:2607-15.
- [25] Loening AM, Gambhir SS. AMIDE: a free software tool for multimodality medical image analysis. *Mol Imaging* 2003;2:131-7.
- [26] Lopresti BJ, Klunk WE, Mathis CA, Hoge JA, Ziolkko SK, Lu X, Meltzer CC, Schimmel K, Tsopelas ND, DeKosky ST, Price JC. Simplified quantification of Pittsburgh Compound B amyloid imaging PET studies: a comparative analysis. *J Nucl Med* 2005;46:1959-72.
- [27] Mathis, C. A., Ziolkko, S. K., and Price, J. L. Voxel-bases Analyses of Pittsburgh Compound-B and FDG in AD [abstract]. In: Anonymous. 2006. p 323.
- [28] McKeel DW, Price JL, Miller JP, Grant EA, Xiong C, Berg L, Morris JC. Neuropathologic Criteria for Diagnosing Alzheimer Disease in Persons with Pure Dementia of Alzheimer Type. *J Neuropath Exp Neurol* 2004;63:1028-37.
- [29] McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-44.
- [30] Minoshima S. Imaging Alzheimer's disease: clinical applications. *Neuroimaging Clin N Am* 2003;13:769-80.
- [31] Moonis M, Swearer JM, Dayaw MPE, George-Hyslop PSt, Rogaeva E, Kawarai T, Pollen DA. Familial Alzheimer disease: Decreases in CSF $A\beta_{42}$ levels precede cognitiv decline. *Neurology* 2005;65:323-5.
- [32] Näßlund J, Haroutunian V, Mohs R, Davis KL, Davies P, Greengard P, Buxbaum JD. Correlation between elevated levels of amyloid β -Peptide in the brain and cognitive decline. *JAMA* 2000;283(12):1571-7.
- [33] Perneczky R, Wagenpfeil S, Komossa K, Grimmer T, Diehl J, Kurz A. Mapping scores onto stages: Mini-Mental State examination and clinical dementia rating. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14(2):139-44.
- [34] Price JL, Klunk WE, Lopresti BJ, Lu X, Hodges JR, Ziolkko SK, Holt DP, Meltzer CC, DeKosky ST, Mathis CA. Kinetic modeling of amyloid binding in humans using PET imaging and Pittsburgh Compound-B. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005;25:1528-47.
- [35] Prohovnik I, Perl DP, Davis KL, Libow L, Lesser G, Haroutunian V. Dissociation of neuropathology from severity of dementia in late-onset Alzheimer. *Neurology* 2006;66:49-55.
- [36] Riemenschneider M, Lautenschlager N, Wagenpfeil S, Diehl J, Drzezga A, Kurz A. Cerebrospinal Fluid Tau an β -Amyloid 42 Proteins Identify Alzheimer Disease in Subjects With Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol* 2002;59:1729-34.

- [37] Riemenschneider M, Schmolke M, Lautenschlager N, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Guder WG, Kurz A. Association of CSF apolipoprotein E, A β 42 and cognition in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2002;23:205-11.
- [38] Rowe CC, Ng S, Ackermann SJ, Gong SJ, Pike K, Savage G, Cowie TF, Dickinson KL, Maruff P, Darby D, Smith C, Woodward M, Merory J, Tochon-Danguy H, O'Keefe G, Klunk WE, Mathis CA, Price JC, Masters CL, Villemagne VL. Imaging β -amyloid burden in aging and dementia. *Neurology* 2007;68:1718-25.
- [39] Silverman DHS, Cummings JL, Small GW, Gambhir SS, Chen W, Czernin J, Phelps ME. Added clinical benefit of incorporating 2-deoxy-2-18F-fluoro-D-glucose with positron emission tomography into the clinical evaluation of patients with cognitive impairment. *Mol Imaging Biol* 2002;4:1536-632.
- [40] Stern Y. Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006;20(2):112-7.
- [41] Strozyk D, Blennow K, White LR, Launer LJ. CSF A β 42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study. *Neurology* 2003;60:652-6.
- [42] Sunderland T, Linker G, Mirza N, Putnam KT, Friedman DL, Kimmel LH, Bergeson J, Manetti GJ, Zimmermann M, Tang B, Bartko JJ, Cohen RM. Decreased β -Amyloid 1-42 and Increased Tau Levels in Cerebrospinal Fluid of Patients With Alzheimer Disease. *JAMA* 2003;289(16):2094-103.
- [43] Talairach J, Tournoux P. Co-planar stereotactical atlas of the human brain: 3-dimensional proportional system - an approach to cerebral imaging. 1988.
- [44] Tapiola T, Pirttilä T, Mikkonen M, Mehta PD, Alafuzoff I, Koivisto K, Soininen H. Three-year follow-up of cerebrospinal fluid tau, β -amyloid 42 and 40 concentrations in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2000;280:119-22.
- [45] Thal DR, Rüb U, Orantes M, Braak H. Phases of A β -deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology* 2002;58:1791-800.
- [46] Tiraboschi P, Hansen LA, Thal LJ, Corey-Bloom J. The importance of neuritic plaques and tangles to the development and evolution. *Neurology* 2004;62:1984-9.
- [47] Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B, Joliot M. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 2002;15:273-89.
- [48] Vandermeeren M, Mercken M, Vanmechelen E, Six J, Van-De-Voorde A, Martin JJ, Cras P. Detection of tau proteins in normal and Alzheimer's disease cerebrospinal fluid with sensitive sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. *J Neurochem* 1993;61(5):1828-34.

- [49] Weller RO. Pathology of cerebrospinal fluid and interstitial fluid of the CNS: significance for Alzheimer disease, prion disorders and multiple sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998;57(10):885-94.
- [50] Weller RO. How well does the CSF inform upon pathology in the brain in Creutzfeldt-Jakob and Alzheimer's diseases? *J Pathol* 2001;194:1-3.
- [51] Zhang ET, Richards HK, Kida S, Weller RO. Directional and compartmentalised drainage of interstitial fluid and cerebrospinal fluid from the rat brain. *Acta Neuropathol* 1992;83(3):233-9.
- [52] Ziolko SK, Weissfeld LA, Klunk WE, Mathis CA, Hoge JA, Lopresti BJ, DeKosky ST, Price JC. Evaluation of voxel-based methods for the statistical analysis of PIB PET amyloid imaging studies in Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2006;33:94-102.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Alexander Kurz, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, für seine aufmerksamen und kritischen Kommentare, für sein ausgeprägtes Sprachgefühl und für beständige Unterstützung meiner Forschungstätigkeit.

Herrn Prof. Dr. Hans Förstl, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, für sein Vertrauen in meine Arbeit und die beständige finanzielle Unterstützung.

Herrn PD Dr. Alexander Drzezga, Nuklearmedizinische Klinik, für die wunderbare Kooperation, die Ermöglichung der Untersuchungen und für seine Freundschaft.

Herrn Prof. Gjermund Henriksen, Nuklearmedizinische Klinik, für die zuverlässige Lieferung von PIB.

Herrn Prof. Hans-Jürgen Wester, Nuklearmedizinische Klinik, für die Unterstützung der PIB-Projekte.