

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik für Nuklearmedizin des Klinikums rechts der Isar

**Zerebrale Aktivierung bei der Leichten Kognitiven
Störung während räumlicher Navigation und ihre
Veränderung unter Galantamin**

Julia Anna Schreiner

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

Vorsitzender:

Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. A. Drzezga

2. Univ.-Prof. Dr. C. Zimmer

Die Dissertation wurde am 20.10.2010 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 28.09.2011 angenommen.

Für meine Eltern.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Zielsetzung der Studie	5
2	Theoretischer Hintergrund	9
2.1	Die Leichte Kognitive Störung (LKS).....	9
2.1.1	Definition.....	9
2.1.2	Diagnostik.....	11
2.1.3	Diagnosekriterien der Leichten Kognitiven Störung.....	19
2.1.4	Differentialdiagnostik.....	25
2.2	Störung der räumlichen Orientierung bei Patienten mit Demenz und Identifikation dafür verantwortlicher Gehirnstrukturen.....	25
2.3	Physikalische Grundlagen der Positronen-Emissions-Tomographie...	26
2.3.1	Produktion von Radioisotopen und Radiopharmaka.....	27
2.3.2	Der Positronenzerfall.....	28
2.3.3	Messverfahren.....	28
2.3.4	Korrekturen.....	30
2.4	Die Positronen-Emissions-Tomographie in der Diagnostik der Demenz und von MCI.....	32
2.5	Therapeutische Optionen bei der AD und bei MCI.....	34
2.6	Acetylcholinesterasehemmer in der Demenztherapie.....	35
2.6.1	Allgemeines.....	35
2.6.2	Wirkungsweise der AChE-Hemmer.....	36
2.6.3	Charakteristika der AChE-Hemmer.....	37
2.6.4	Galantamin.....	39
3	Material und Methoden	40
3.1	Studienkriterien.....	40
3.2	Patienten und Probanden.....	40
3.2.1	Patientenkollektiv.....	41
3.3	Diagnostik.....	41
3.4	Einteilung in die beiden Gruppen.....	42
3.5	Bildgebung.....	44
3.5.1	Magnetresonanztomographie.....	44
3.5.2	¹⁸ F-FDG-PET.....	44
3.6	Durchführung der Navigationsaufgabe und Datenerhebung durch Messung der regionalen Gehirndurchblutung mit O ¹⁵ -H ₂ O.....	45
3.6.1	Grundlagen.....	45
3.6.2	Vorbereitung.....	47
3.6.3	Versuchsaufbau.....	47
3.6.4	Versuchsablauf.....	49
3.6.5	H ₂ ¹⁵ O-PET.....	51
3.6.6	Datenanalyse.....	51
3.7	Bildverarbeitung.....	53
3.7.1	Umwandlung der Bilder ins Analyseformat mit MRIcro.....	53
3.7.2	Normalisierung mit SPM99.....	53
3.8	Rechnen von Analysen mit SPM99.....	54
3.8.1	Single-Subject-Analysen.....	54
3.8.2	Statistische Vergleiche innerhalb der Gruppen.....	56
3.8.3	Statistische Vergleiche zwischen den Gruppen.....	58
3.8.4	Korrelation des Aktivierungs- bzw. Deaktivierungsmusters mit der benötigten Zeit.....	60

4	Ergebnisse	61
4.1	Erster Untersuchungszeitpunkt (U1)	62
4.1.1	Aktivierung von Gehirnarealen	62
4.1.2	Deaktivierung von Gehirnarealen	63
4.2	Zweiter Untersuchungszeitpunkt: U2	65
4.2.1	Aktivierung von Gehirnarealen	65
4.2.2	Deaktivierung von Gehirnarealen	67
4.2.3	Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich ihres Aktivierungsmusters	68
4.3	Entwicklung des Aktivierungs- bzw. Deaktivierungsmusters im Verlauf der Zeit bis zum Untersuchungszeitpunkt 2	69
4.3.1	Entwicklung des Aktivierungsmusters	69
4.3.2	Entwicklung des Deaktivierungsmusters	70
4.4	Der „Difference of Difference“-Vergleich	72
4.4.1	Unterschied der Aktivierungszunahme der medizierten versus der unmedizierten Patienten	72
4.4.2	Unterschied der Deaktivierungszunahme der medizierten versus der unmedizierten Patienten	73
5	Diskussion	74
5.1	Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse	74
5.2	Unterschiede zwischen Test- und Kontrollbedingung in den beiden Gruppen	75
5.3	Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten innerhalb der Gruppen	78
5.4	Unterschiede zwischen den Gruppen zu den beiden Untersuchungszeitpunkten	83
5.5	Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der Veränderungen innerhalb der Gruppen im Verlauf der Zeit	87
5.5.1	Verstärkte Aktivierung bei Aufmerksamkeit	87
5.5.2	Hemmung der Acetylcholinesterase im Anterioren Cingulum	90
5.6	Kritische Betrachtung	90
6	Zusammenfassung	92
7	Anhang	94
7.1	Tabellenverzeichnis	94
7.2	Abbildungsverzeichnis	96
7.3	Abbildungen	97
7.4	Literaturliste	102
7.5	Abkürzungsverzeichnis	114
7.6	Danksagung	116
7.7	Lebenslauf	117

1 Einleitung und Zielsetzung der Studie

Bei der leichten kognitiven Störung (LKS) handelt es sich um eine klinisch definierte Diagnose, die messbare Beeinträchtigungen der kognitiven Leistungsfähigkeit (z.B. der Gedächtnis-Leistung) bei Patienten beschreibt, die sich vom normalen Altersmaß signifikant abheben, aber noch nicht für die Diagnose einer Demenz ausreichen. Charakteristischerweise sind die betroffenen Patienten in der Alltagskompetenz (Beruf, etc.) noch nicht wesentlich eingeschränkt.

Der Leichten Kognitiven Störung (LKS) wurde in den letzten Jahren mehr und mehr Aufmerksamkeit geschenkt, da vor allem nach der Definition von Petersen et al. (1999) des „mild cognitive impairment“, kurz „MCI“, das der LKS des deutschen Sprachgebrauchs entspricht, allmählich die Erkenntnis etabliert wurde, dass es sich bei dieser Erkrankung um eine Vorstufe der Alzheimer Demenz handeln kann.

Es ist bekannt, dass Patienten mit LKS ein erhöhtes Risiko haben, im weiteren Verlauf eine Alzheimer-Demenz (AD) zu entwickeln. Allerdings schreiten nicht alle Patienten mit einer LKS zu einer AD fort und bisher ist die Diagnose der Alzheimer-Erkrankung im Stadium der LKS nicht möglich. Die Diagnose der Alzheimer-Krankheit in möglichst frühem Stadium hat aber in letzter Zeit zunehmend an Bedeutung gewonnen, da Therapiemöglichkeiten durch Acetylcholinesterasehemmer zur Verfügung stehen, welche die Progression der Krankheitssymptome verlangsamen und dadurch Lebensqualität über einen relevanten Zeitraum aufrecht erhalten können. Diese Frühdiagnostik wird durch neue Therapieformen auch weiterhin an Bedeutung zunehmen und somit eine sinnvolle Therapie ermöglichen, bevor irreversible neuronale Störungen auftreten. Eine sichere Diagnose der AD ist bisher nur anhand von post mortem pathophysiologischen Untersuchungen möglich. Im klinischen Alltag erfolgt die Diagnose anhand von neuropsychologischen Tests wie dem MMST, dem CDR und dem Uhrentest. Auch bildgebende Verfahren wie MRT oder CT gehören routinemäßig zur Demenzabklärung, insbesondere zum Ausschluss nicht-neurodegenerativer organischer Ursachen wie Tumoren, vaskulär oder inflammatorisch bedingter Veränderungen. Moderne funktionell bildgebende

Verfahren, wie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) können für die Demenz-Frühdagnostik wichtige Informationen liefern. Während die mit der kraniellen Kernspintomographie erfassbaren morphologischen Veränderungen des Gehirns relativ spät im Krankheitsprozess stehen, kann die Untersuchung des Glukosemetabolismus mit der F^{18} -FDG PET schon in einem relativ frühen Stadium metabolische Abnormalitäten nachweisen, die eine Reduktion der Nervenzellaktivität reflektieren, bevor morphologische Abnormalitäten nachweisbar sind (Minoshima et al, 1997). Man geht davon aus, dass, noch bevor diese im Ruhezustand auftretenden Veränderungen nachweisbar sind, es zur Änderung der funktionellen Reaktivität des Gehirns auf aktive Anforderungen kommt. So erwartet man bei Alzheimer-Patienten im Gehirn bereits im asymptomatischen Stadium Kompensationsprozesse im Sinne einer „funktionellen Reorganisation“. Das bedeutet, dass das Muster der an der Reizverarbeitung beteiligten Areale des Gehirns im Hinblick auf Intensität und Lokalisation der Aktivierung umstrukturiert wird, wobei zunächst keine Veränderung der Morphologie oder der zerebralen Funktion im Ruhezustand folgt. Die funktionelle Bildgebung ist in der Lage, derartige Veränderungen nachzuweisen. Die dabei angewendeten Verfahren sind neben der $H_2^{15}O$ -PET die funktionelle Kernspintomographie (fMRT) und basieren auf dem Nachweis der synaptischen Aktivität durch Messung der korrespondierenden Blutflusssteigerung in beteiligten zerebralen Arealen. So konnten zerebrale Kompensationsprozesse mit der funktionellen Bildgebung ($H_2^{15}O$ -PET) bei neurologischen Erkrankungen wie z.B. dem M. Huntington oder bei Gehirnfarkten bereits gezeigt werden (Weiler et al., 1992). In einer Studie von Bookheimer et al. (2000) konnte bei gesunden, asymptomatischen Trägern des APOE e4 Allels (statistisch höheres Risiko an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken) eine ausgedehntere und intensivere Aktivierung des Gehirns durch eine Gedächtnisaufgabe mit der fMRT nachgewiesen werden.

Bekannt ist, dass bei Patienten mit AD Störungen der räumlichen Orientierung Teil des Symptomenkomplexes sind (Liu et al., 1991), was es ihnen oftmals zunehmend schwer macht, sich selbst in einer eigentlich bekannten Umwelt zurechtzufinden. Bei der Mehrzahl der Patienten stehen Orientierungsstörungen zwar nicht ganz am Anfang des Krankheitsverlaufs, dennoch sind sie als Frühsymptom im leichten Demenzstadium anzusehen (Förstl, 2001). Neben der

Identifikation der dabei betroffenen Hirnareale sind Kompensationsmechanismen von Interesse, die bei manchen Patienten trotz ansonsten bereits fassbarer Symptomatik (z.B. deutliche Gedächtnisstörung) eine noch weitgehend erhaltene Orientierung ermöglichen. Im Gegensatz zu Gedächtnistests ist eine Überprüfung der Orientierungsfähigkeit unter Untersuchungsbedingungen im PET- oder fMRT-Scanner nicht ohne weiteres durchführbar. In der vorliegenden Studie wurde mit Hilfe der sogenannten virtuellen Realität eine Situation geschaffen, die im Scanner eine möglichst realitätsnahe Annäherung an die menschliche Orientierung und aktive „Navigation“ im Raum ermöglicht.

Unter dem Begriff virtuelle Realität werden verschiedene Verfahren subsummiert, die eine optische Simulation eines räumlichen Erlebnisses generieren. Die Methodik vermittelt auch bei Kopfbewegungen und Änderung der Blickrichtung einen unverändert plastischen Eindruck, so dass der Beobachter sich in die Umgebung integriert fühlt. Der plastische Eindruck wird dabei mittels entsprechender 3D-Helme oder Brillen generiert. Neben dem Nutzen in der Industrie und der Unterhaltungselektronik hat dieses Verfahren auch bereits Eingang in medizinische Anwendungen gefunden. In einer Studie von Bothella et al. (1998) wurde das Verfahren z.B. bereits zur stufenweisen Therapie der Klaustrophobie (Angst vor engen Räumen) angewendet. Die Methode ermöglichte, den phobieauslösenden Stimulus (enger Raum) in variabler Intensität zu präsentieren, so dass eine langsame Adaptation stattfinden konnte, ohne dass der Patient dem „realen“ phobieauslösenden Stimulus exponiert werden musste. Auch in der neurologischen funktionellen Bildgebung wurde das Verfahren der virtuellen Realität in ersten Studien bereits eingesetzt. In einer Studie von Maguire et al. (1998) wurde die Aktivität des menschlichen Gehirns bei Navigation durch eine virtuelle Umgebung bei Gesunden mit $H_2^{15}O$ -PET untersucht. Dabei ließen sich Zentren im Gehirn identifizieren, die an der räumlichen Orientierung beteiligt sind. In Kenntnis dieser Forschungsergebnisse untersuchten bereits Drzezga et al. (2003) die Navigationsfähigkeit von Gesunden, LKS- und AD-Patienten anhand des in unserer Arbeit ebenfalls verwendeten „virtual reality“(VR)-Systems und verglichen diese miteinander.

Zielsetzung

Ziel unserer Arbeit war die Untersuchung der zerebralen Aktivierung während räumlicher Orientierung in virtueller 3-dimensionaler Umgebung durch die Anwendung der $H_2^{15}O$ -PET speziell bei leicht kognitiv beeinträchtigten Patienten. Hierbei sollten die funktionellen Veränderungen des Gehirns identifiziert werden, die mit zunehmender Fehlleistung einhergehen, und nach einem Ablauf von drei Monaten erneut betrachtet wurden. Dabei sollte speziell die Auswirkung des Acetylcholinesterasehemmers Galantamin aufgezeigt werden, um erste Hinweise über mögliche Wirkmechanismen der Therapie erarbeiten zu können. Von dieser medikamentösen Behandlung wurde zwar schon mehrfach ein Effekt auf den klinischen Zustand der Patienten aufgezeigt (Almkvist et al., 2004; Ellis, 2004; Lopez-Pousa et al., 2005) jedoch mangelt es noch an Studien, die die Auswirkung auf die Aktivierung spezifischer Areale des Gehirns beschreiben. Unter Verwendung der $H_2^{15}O$ -PET sollten dabei jeweils bildgebend die relativen Änderungen im regionalen zerebralen Blutfluss (rCBF) in Abhängigkeit von den demonstrierten Stimuli erfasst werden. Aufgrund der engen Kopplung von synaptischer neuronaler Aktivität und regionalem zerebralem Blutfluss kann so die synaptische Aktivität von Gehirnregionen dargestellt und quantifiziert werden. Das verwendete Paradigma weist unterschiedliche Schwierigkeitsgrade auf und erlaubt eine Koregistrierung der Testleistung. Somit ist eine Korrelationsanalyse zwischen rCBF-Änderung und Schwierigkeitsgrad sowie Testleistung möglich. In den Patientengruppen sollte damit die zerebrale Verarbeitung der virtuellen Umgebung vor und nach medikamentöser Behandlung gezeigt und mit der von Patienten ohne erhaltene Therapie verglichen werden. Durch diesen Vergleich kann anschließend der Effekt des Acetylcholinesterasehemmers Galantamin auf die zerebrale Durchblutungsleistung bei Patienten mit leichter kognitiver Störung aufgezeigt und diskutiert werden.

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 Die Leichte Kognitive Störung (LKS)

2.1.1 Definition

Bisher existieren keine vollständig einheitlichen Kriterien zur Definition der LKS. Derzeit gibt es für die LKS unterschiedliche Beschreibungen und Definitionen mit mehr als 25 Termini, darunter das „Mild Cognitive Impairment“ (MCI) nach Petersen et al. (1999) und die „Leichte Kognitive Beeinträchtigung“ (LKB) nach Zaudig (1995, 1999).

Gemeinsam ist aber allen Definitionen: 1.) Eine klinisch zu stellende Diagnose, 2.) die Definition nach formulierten Kriterien, 3.) Kriterien beinhalten dabei immer: a) messbare Beeinträchtigung in kognitiven Domänen Merkfähigkeit bzw. Kurzzeitgedächtnis, Konzentration oder Aufmerksamkeit, die sich in einem größeren Ausmaß als bei der normalem Altersvergesslichkeit äußert (Smith et al., 1996; Petersen et al., 1999), und die signifikant ist im Vergleich mit Werten gesunder Gleichaltriger, b) keine Beeinträchtigung in den Aktivitäten des täglichen Lebens, c) die Kriterien einer Demenz sind nicht erfüllt (wobei als Kriterien für eine Demenz folgende definiert sind: 1 a) Abnahme des Gedächtnisses, 1 b) Abnahme anderer kognitiver Fähigkeiten wie z.B. Urteilsfähigkeit, Denkvermögen, 2. kein Hinweis auf vorübergehenden Verwirrtheitszustand, 3. Störung von Affektkontrolle, Antrieb oder Sozialverhalten, 4. Dauer der genannten Störungen mindestens 6 Monate).

Psychische Störungen als Ursache wie z.B. eine Depression müssen ausgeschlossen werden, auch dürfen keine spezifischen organischen Ursachen und Kriterien für die Diagnose einer Demenz erfüllt sein. Tabelle 1 stellt die detaillierten Kriterien für ein „mild cognitive impairment“ (MCI) nach der am häufigsten in diesem Zusammenhang zitierten Publikation von Petersen et al. (Arch Neurol, 2001) dar:

- subjektiv erlebte Gedächtnisstörungen, bevorzugt fremdanamnestisch bestätigt
- neuropsychologisch objektivierte Gedächtnisstörungen
- normale allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit
- keine Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens
- keine Demenz

Tab. 1: Kriterien des MCI nach Petersen et al. 2001

Neben der Gedächtnisproblematik als vorrangig beschriebenes Hauptsymptom können auch andere kognitive Domänen betroffen sein, wobei man drei Typen unterscheidet:

1. amnestisch, 2. multidomän, 3. eine andere Domäne als das Gedächtnis

Aus Sicht der Patienten und deren Angehörigen stellt sich die LKS meist wie folgt dar: Die Patienten können sich beispielsweise schlechter Telefonnummern und Namen merken, sind weniger konzentriert und aufmerksam oder verlegen Dinge wie ihren Hausschlüssel. Sie erleben sich selbst als stimmungslabiler, aufbrausender, ungeduldiger und zum Teil auch depressiver als davor. Angehörige bemerken, dass die Patienten nicht mehr richtig zuhören und schlechter Gesprächen folgen können. Spricht man die Patienten darauf an, so bemerken auch diese jene Veränderungen. Besonders ausgeprägt zeigt sich die Symptomatik in Gesellschaft oder bei anspruchsvollen Tätigkeiten. Mit diesen Klagen kommen sie meistens zuerst zum Hausarzt, der dann die schwierige Aufgabe hat, eine Grenze zwischen einer beginnenden neurodegenerativen Erkrankung und anderen Ursachen (z.B. Altersvergesslichkeit, zerebrovaskuläre Erkrankungen, depressive Störungen) zu ziehen. Sehr häufig werden diese Probleme aber weder von den Betroffenen noch von den Angehörigen ernst genommen bzw. als krankhaft angesehen, sondern recht schnell unter normalen Folgen des Alterns abgetan. Da die LKS jedoch ein hohes Risiko mit sich bringt, später in eine Alzheimer-Demenz überzugehen (bis zu 50% in 2-3 Jahren nach Bickel und Cooper, 1994) kommt ihrer Erkennung im Sinne der Früherkennung einer Alzheimer Erkrankung eine wichtige Rolle zu, was besonders mit neuen und

in der Entwicklung befindlichen therapeutischen Maßnahmen zunehmend an Bedeutung gewinnen könnte. Neben dem Vorstadium einer sich später entwickelnden Alzheimer-Demenz kann sich auch eine gutartige, sich nicht weiter entwickelnde Altersvergesslichkeit als LKS äußern (Zaudig 1999). Die Symptomatik der LKS kann aber auch stabil bleiben und sich unter Umständen sogar bessern.

2.1.2 Diagnostik

Die leichte kognitive Störung (LKS) ist eine kognitive Störung mit besonderen Problemen im Bereich des Kurzzeitgedächtnisses, der Auffassung und Aufmerksamkeit. Die Patienten klagen darüber, ohne dass sich dies in besonderer Weise in einer Beeinträchtigung der psychosozialen Kompetenz im Alltag zeigt. In den meisten Fällen ist es deshalb der Hausarzt, der zuerst mit diesen Problemen konfrontiert wird und somit auch eine Schlüsselstellung in der Diagnostik und bei der Früherkennung dementieller Prozesse einnimmt. Wenn nach eingehender Befragung, auch von Angehörigen, und nach Durchführung einfacher Tests wie z.B. dem MMST weiterhin der Verdacht besteht, dass die kognitiven Einbußen des Patienten die einer normalen Altersvergesslichkeit überschreiten, sollte der Patient zum Facharzt oder in eine Klinik überwiesen werden. Dort werden kognitive Screeningverfahren eingesetzt, von denen sich nach Petersen et al. 2001 folgende Verfahren besonders gut zur Diagnosefindung eines „mild cognitive impairment“ (MCI) eignen:

Verfahren	Beispiele	Sinnvoller Einsatz
Allgemeine kognitive Screeningverfahren	<ul style="list-style-type: none"> - MMST (Folstein et al. 1975) - Kokmen Short Test of Mental Status (Kokmen et al. 1991) - 7-Minuten-Screening (Solomon et al. 1998) - "Memory Impairment 	Erkennen einer Demenz bei Personen mit Verdacht auf eine kognitive Störung

	Screen" (Buschke et al. 1999)	
Schnelle Screeningverfahren, die nur begrenzte Aspekte kognitiver Funktionen testen	- Uhrentest (Erläuterung siehe unten) - „Time and Change Test“ (Nennen und Ändern von Zeit)	Schnelles Verfahren beim Demenzscreening
Neuropsychologische Testbatterien	Verschiedene Testbatterien, die u.a. prüfen: Alltagsaktivitäten, Affekt, verbales und räumliches Gedächtnis, Orientierung, Kalkulieren, Sprache, Schreiben, Lesen, visuomotorische Funktion, Gedächtnis, Aufmerksamkeit	Erkennen von Patienten mit einer Demenz, vor allem in einer Population mit erhöhtem Risiko für eine kognitive Beeinträchtigung
Strukturiertes Interview	- „Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE)“ (Fuh et al. 1995) - BDRS („Blessed-Roth Dementia Scale“, Lam et al. 1997) - CDR nach Morris JC; 1993 (genaue Beschreibung s. unten)	Erkennen von Demenzpatienten, vor allem in einer Population mit erhöhtem Risiko für eine kognitive Beeinträchtigung

Tab. 2: Screeningverfahren zum Erkennen eines MCI, nach Petersen et al. 2001

Neben diesen Testverfahren sollte bildgebende Diagnostik durchgeführt werden. Mit Hilfe von Computertomogramm (CT) und Kernspintomographie (MRT) können raumfordernde Prozesse oder andere zerebrale Erkrankungen (Infarkte,

Fehlbildungen etc.) ausgeschlossen werden. Ferner können atrophische Prozesse sichtbar gemacht werden. Mit der Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) können Unterschiede im Stoffwechsel verschiedener Hirnareale sichtbar gemacht werden.

2.1.2.1 Erfassung der kognitiven Leistung und Neuropsychologische Testung

In der Diagnostik der LKS haben sich einige Tests zur Prüfung der kognitiven Leistung etabliert, die eine Abgrenzung zur Alzheimer Demenz und auch zu anderen psychischen Beeinträchtigungen wie beispielsweise einer Depression, erlauben. Für die Diagnose soll vor allem eine deutlich unter der altersentsprechenden Norm liegende Gedächtnisleistung nachgewiesen werden, wofür sich am besten Tests eignen, die Kurzzeitgedächtnis, Aufmerksamkeit und Wortflüssigkeit prüfen. Zu den im deutschsprachigen Raum etablierten Verfahren zählen der CERAD, der CDR und der Uhrentest.

2.1.2.1.1 CERAD

Der CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) ist eine nach Welsh et al. (1994) entwickelte neurologische Testbatterie, die sich aus verschiedenen Tests zusammensetzt, und dadurch eine Erfassung der LKS besser möglich macht. Er gilt im deutschsprachigen Raum als der Standard der Basis-Demenztests und enthält u.a. den MMST (Mini-Mental-State-Test), der in den meisten internationalen Studien herangezogen wird, um den Grad der kognitiven Beeinträchtigung zu bestimmen. Der CERAD testet die Sprachproduktion, das (visuelle) Erkennen, die Lernfähigkeit für verbales und figürliches Material und die konstruktive Praxis. Die genauen Einzeltests des CERAD, die alle mit Punkten bewertet werden, sind im folgenden aufgelistet.

1. Verbale Flüssigkeit	
2. Boston Naming	Zeigen von 15 Bildern, die der Patient benennen soll; pro Bild 15 Sekunden
3. MMST	Siehe 2.1.2.1.2
4. Wortliste: Gedächtnis	Zeigen von 10 Wörtern, die der Patient vorlesen soll, in drei Durchgängen; anschließend aus dem Gedächtnis aufsagen
5. Konstruktive Praxis	Abzeichnen von Kreis, Rhombus, Rechtecken, Würfel
6. Wortliste: Abruf	Wiederabrufen der 10 gelernten Wörter
7. Wortliste: Wiedererkennen	Zeigen einer Wortliste mit Wörtern, die zum Teil schon gelernt wurden, zum Teil aber neu sind; Fragen nach bekannt bzw. unbekannt
8. Konstruktive Praxis: Abruf	Wiederabrufen der gezeichneten Figuren und Aufzeichnen aus dem Gedächtnis
9. Rechnen	Kopfrechnen von: 5×9 ; 7×8 ; $23 + 26$; $105 - 7$; $72 : 9$
10. Praxie	Patient verschiedene vorgegebene Befehle ausführen lassen
11. Beobachtung/ Selbsteinschätzung	

Tab. 3: CERAD

2.1.2.1.2 Der Mini-Mental-State-Test (MMST)

Der MMST besteht aus Fragen und Aufgaben, die zur Beurteilung der Orientierung, des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit, der ideatorischen Praxie und der Visuokonstruktion dienen sollen. Es kann ein maximaler Testwert von 30 Punkten erreicht werden, wobei ein niedriger Testwert eine schlechtere Leistung beschreibt. Nach Zaudig und Hiller (1996) und Zaudig (1995) können mit dem MMST für die LKS Wertebereiche von 23 bis 28 Punkten angegeben werden, was zum Startzeitpunkt dieser Studie bei 11 der 15 Patienten der Fall war, drei Patienten lagen knapp oberhalb, einer unter diesem Wertebereich. Eine genaue Beschreibung des MMST liefert die folgende Tabelle:

Max. Punkte	Parameter
5 5	1. Orientierung Welches Jahr, Jahreszeit, Monat, Wochentag, Datum von heute? Wo sind wir? (Land, Bundesland, Ort, Praxis/Klinik, Arztname)
3	2. Aufnahmefähigkeit Nachsprechen: Drei Worte : Zitrone, Schlüssel, Ball (Ein Wort pro Sekunde)
5	3. Aufmerksamkeit und Rechnen Von 100 jeweils 7 subtrahieren (93/86/79/72/65) Jede richtige Antwort 1 Punkt; nach 5 Antworten aufhören
3	4. Frage nach den oben nachgesprochenen Worten (pro Wort ein Punkt)
1 1 1	5. Sprache Benennen: Was ist das? (Bleistift), Was ist das? (Uhr) Nachsprechen: „Wie du mir, so ich dir.“
3	6. Ausführen eines dreiteiligen Befehls: „Nehmen Sie das Blatt in die rechte Hand, falten Sie es in der Mitte und legen sie es auf den Boden.“ (Jeder Teil ein Punkt)
1	7. Lesen und Ausführen (auf separatem Blatt vorbereiten): „Schließen Sie Ihre Augen.“ (1 Punkt nur für beides)
1	8. Schreiben Einen x-beliebigen Satz schreiben lassen (nicht diktieren, muss spontan gesagt werden)
1	9. Kopieren (konstruktive Praxis) Sich überschneidende fünfeckige Figur nachzeichnen lassen (Extrablatt vorlegen)

Tab. 4: Fragebogen des MMST

2.1.2.1.3 CDR

Der CDR (Clinical Dementia Rating Scale) nach Berg et al. 1984 ist ein Fragebogen zur Einschätzung des Schweregrades einer Demenz (Morris 1993). Er ist rein fremdanamnestisch und dient der objektiven Beurteilung, ob eine Demenz vorliegt und falls ja, wie weit diese fortgeschritten ist. Es werden fünf Schweregrade unterschieden, wobei jeder Schweregrad durch einen bestimmten Wert ausgedrückt wird. Dabei steht

- **0** für keine vorliegende Demenz
- **0,5** für eine fragliche Demenz
- **1** für eine leichte Demenz
- **2** für eine mäßige Demenz
- **3** für eine schwere Demenz

Dabei wird mit Hilfe eines ausführlichen und detaillierten Fragebogens ein semi-strukturelles Interview geführt, was bedeutet, dass der durchführende Arzt auch alle Angaben seitens des Befragten, die nicht direkt im Fragebogen abgefragt werden, genau notiert. Es werden Fragen gestellt zu den sechs Bereichen:

1. Gedächtnis
2. Orientierungsvermögen
3. Urteilsvermögen und Problemlösung
4. Leben in der Gemeinschaft
5. Haushalt und Hobbys
6. Körperpflege.

Anders als beim CERAD oder MMST werden hier keine Punkte vergeben, sondern eine objektive Beurteilung seitens des Arztes gemacht und anschließend wird der Patient anhand der oben genannten Einstufungen 0- 3 einem zutreffenden Demenz-Schweregrad zugeordnet.

2.1.2.1.4 Uhrentest

Der Uhrentest vermag visuell-räumliches Vorstellungsvermögen abzubilden, das u.a. eine relativ früh bei der Alzheimer-Demenz betroffene Fähigkeit ist. Er eignet sich als orientierendes Kurzverfahren zur groben Erfassung von

Demenzsyndromen, wobei der LKS-Patient im Unterschied zum Demenzpatienten die Uhr im Wesentlichen richtig zeichnen kann. Dem Patienten wird je nach Leistung ein Score von 1 bis 6 zugeordnet (1 = ohne Fehler, 6 = keine Uhr erkennbar). Anweisungen zur Durchführung des Uhrentests:

1. Geben Sie dem Patienten ein Blatt Papier mit einem vorgezeichneten Kreis. Zeigen Sie ihm, wo oben und unten ist.
2. Geben Sie dem Patienten folgende Anweisung: „Dies soll eine Uhr sein. Ich bitte Sie, in diese Uhr die fehlenden Ziffern zu schreiben. Zeichnen Sie danach die Uhrzeit 10 nach 11 ein.“
3. Machen Sie sich Notizen zur Ausführung der gestellten Aufgabe (Reihenfolge, Korrekturen etc.)
4. Bewerten Sie die angefertigte Zeichnung gemäß den untenstehenden Kriterien. Notieren Sie den Score zusammen mit Datum und Namen des Patienten auf dem Zeichenblatt.
5. Der validierte Cut-Off zur Unterscheidung zwischen Normalbefund einerseits und kognitiver Beeinträchtigung im Sinne einer evtl. vorliegenden Demenz andererseits liegt zwischen 2 und 3. Anders ausgedrückt: Eine Score von größer oder gleich 3 Punkten ist als pathologisch anzusehen.

Bei der Bewertung soll sich der durchführende Untersucher an folgende Richtlinien halten:

Score	Beschreibung
1	<p>„perfekt“</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ziffer 1-12 richtig gesetzt - Zwei Zeiger, die die richtige Uhrzeit (11:10 Uhr) anzeigen
2	<p>leichte visuell räumliche Fehler</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abstände zwischen den Ziffern nicht gleichmäßig - Ziffern außerhalb des Kreises - Blatt wird gedreht, so dass Ziffern auf dem Kopf stehen - Patient verwendet Linien („Speichern“) zur Orientierung
3	<p>fehlerhafte Uhrzeit bei erhaltener visuell-räumlicher Darstellung der Uhr</p> <ul style="list-style-type: none"> - nur ein Zeiger - „10 nach 11“ oder ähnliches als Text hingeschrieben - keine Uhrzeit eingezeichnet
4	<p>mittelgradige visuell-räumliche Desorganisation, so dass ein korrektes Einzeichnen der Uhrzeit unmöglich wird</p> <ul style="list-style-type: none"> - unregelmäßige Zwischenräume - Ziffern vergessen - Perserveration: wiederholt den Kreis, Ziffern jenseits der 12 - Rechts-Links-Umkehr (Ziffern gegen den Uhrzeigersinn) - Dysgraphie – keine lesbare Darstellung der Ziffern
5	<p>schwergradig visuell-räumliche Desorganisation</p> <ul style="list-style-type: none"> - wie unter (4) beschrieben, aber stärker ausgeprägt

Tab. 5: Bewertung des Uhrentests

2.1.3 Diagnosekriterien der Leichten Kognitiven Störung

2.1.3.1 Klinische Diagnosekriterien

Es gibt mindestens drei verschiedene Ansätze, die LKS bezüglich ihrer Ätiologie zu beschreiben:

2.1.3.1.1 Spezifisch organische Ursachen

ICD-10 Kriterien

In ICD-10 Kap. F 06.7 wird die Kategorie der leichten kognitiven Störung beschrieben. Gefordert wird eine eindeutige organische Ätiologie sowie Reversibilität der Störung.

Die Diagnose der leichten kognitiven Störung ist hierbei nicht auf das Alter beschränkt, auch kognitive Störungen aufgrund einer schweren Virusinfektion, einer dekompensierten Herzinsuffizienz, im Rahmen einer Hypothyreose usw. fallen hierunter. Voraussetzung zur Diagnose der LKS ist der Nachweis von kognitiven Defiziten in zwei oder mehr Leistungsbereichen, welche Einschränkungen der Alltagskompetenz bedingen. Es können alle Bereiche der Kognition betroffen sein, am häufigsten finden sich Gedächtnisstörungen. Störungen der Konzentration und Aufmerksamkeit, der Orientierung, des Sprachverständnisses und der Sprachproduktion, der Praxie und der visuellen Wahrnehmung treten etwas weniger häufig auf (Burns, Förstl und Sattel, 1997). Die Diagnosekriterien der ICD-10 (Version von 1997) sind folgende:

Kriterium 1	Abnahme des Gedächtnisses und anderer kognitiver Fähigkeiten charakterisiert durch eine Verminderung der Urteilsfähigkeit und des Denkvermögens
Kriterium 2	keine Bewusstseinsintrübung
Kriterium 3	verminderte Affektkontrolle mit mindestens einem der folgenden

	Merkmale: <ul style="list-style-type: none"> - emotionale Labilität - Reizbarkeit - Apathie - Vergrößerung des Sozialverhaltens
Kriterium 4	Dauer mindestens 6 Monate

Tab. 6: Diagnosekriterien der ICD-10 (Version 1997)

DSM-IV Kriterien für die leichte Neurokognitive Störung

Nach DSM-IV wird analog die Experimentalkategorie der leichten neurokognitiven Störung beschrieben. Es gibt zwar Ähnlichkeiten zur leichten kognitiven Störung nach ICD-10, die leichte neurokognitive Störung nach DSM-IV wird jedoch nicht als reversibel definiert. Allerdings wird gefordert, dass die Störung mindestens zwei Wochen andauert und dass, ebenso wie bei den Kriterien nach ICD-10, eindeutige oder objektivierbare organische Ursachen vorliegen. Nach Saß et al. (1996) wurden folgende DSM-IV-Forschungskriterien für die Leichte Neurokognitive Störung festgelegt:

- A. Das Vorhandensein von zwei (oder mehr) der folgenden Beeinträchtigungen der kognitiven Funktionen, die die meiste Zeit innerhalb einer Periode von mindestens 2 Wochen andauern (wie durch den Betroffenen oder eine andere zuverlässige Person berichtet wird):
1. Gedächtnisbeeinträchtigung, gekennzeichnet durch eine reduzierte Fähigkeit beim Erlernen oder Wiedergeben von Informationen,
 2. Störungen von Exekutivfunktionen (z.B. Planen, Organisieren, Reihenfolgen bilden, Abstrahieren),
 3. Störung der Aufmerksamkeit und der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit,
 4. Beeinträchtigung der perzeptiven motorischen Fähigkeiten,
 5. Beeinträchtigung der Sprache (z.B. Verstehen, Wortfindung).
- B. Aufgrund der körperlichen Untersuchung oder Laborbefunden (einschließlich bildgebender Verfahren) besteht der objektive Nachweis

eines neurologischen oder medizinischen Krankheitsfaktors, der als ätiologisch für die kognitive Störung beurteilt wird.

- C. Aufgrund neuropsychologischer Tests oder quantifizierender kognitiver Messverfahren besteht der Nachweis einer Abnormalität oder eines Abfalls der zu Leistung.
- D. Die kognitiven Defizite führen zu deutlichem Leiden oder Beeinträchtigung in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen und stellen einen Abfall gegenüber dem bisherigen Leistungsniveau dar.
- E. Die kognitive Störung erfüllt nicht die Kriterien für ein Delir, eine Demenz oder eine amnestische Störung und kann nicht durch eine andere psychische Störung besser erklärt werden (z.B. eine Störung im Zusammenhang mit Psychotropen Substanzen, Major Depression).

Vergleich der Diagnosekriterien

Die an unserer Studie beteiligten Patienten wurden entsprechend des von Petersen definierten „Mild Cognitive Impairment“ (MCI) als LKS-Patienten diagnostiziert, einer Definition, die sich in einigen Punkten von den Kriterien des DSM-IV und ICD-10 unterscheidet:

Diagnose-Kriterien im Vergleich (modifiziert nach Kurz et al., 2004)

Merkmal	Leichte neurokognitive Störung (DSM-IV)	Leichte kognitive Störung (ICD-10)	Mild Cognitive Impairment (MCI)
Subjektive Beschwerden	Bericht über kognitive Störungen entweder durch Patient oder Bezugsperson	Bericht über kognitive Störungen entweder durch Patient oder Bezugsperson	Klagen über Gedächtnisstörungen
Mindestdauer	2 Wochen	2 Wochen	Keine Festlegung
Minderung gegenüber bisherigem Leistungsniveau	Ja	Keine Festlegung	Keine Festlegung

Gedächtnis- störungen obligat	Nein	Nein	Ja
Ätiologischer Faktor	Nachweis eines ursächlichen oder medikamentösen Faktors	Nachweis oder Anamnese einer zerebralen oder systematischen Krankheit als Ursache	Keine Festlegung
Objektivierung durch psycho- metrische Tests	Ja	Ja	Nicht vorgeschrieben
Alltags- funktionen	Kognitive Defizite führen zu deutlichem Leiden oder soz./berufl. Beeinträchtigung	Keine Festlegung	Alltagsbewältigung intakt
Ausschluss	Delir, Demenz, amnestische Störung, andere psychische Störung	Delir, Demenz, amnestisches Syndrom, andere Ursachen	Demenz

Tab. 7: Gegenüberstellung der Diagnose-Kriterien der leichten kognitiven Störung in DSM-IV und ICD-10 sowie dem Mild Cognitive Impairment

2.1.3.1.2 Frühsymptomatik einer Alzheimer-Demenz

Definitionen, die diese „Zwischengruppe“ als Vorstadium einer künftigen Demenz ansehen, sind z.B. die von Roth et al. (1986) und O'Connor et al. (1991) mit der Bezeichnung „minimal dementia“ und die Definition von Gurland (1992) mit dem Begriff „limited dementia“. Eine sichere Prädiktion des Verlaufes in Richtung Demenz konnte mit den Kriterien der o.g. Autoren jedoch bisher noch nicht bestätigt werden. Nach Petersen et al. (1999) liegt das Risiko für Patienten mit LKS, innerhalb eines Jahres eine Demenz vom Alzheimer-Typ zu entwickeln bei 10 - 12%. Auch wenn hinsichtlich dieses Punktes in vorausgegangener Literatur

keine einheitliche Meinung besteht, so gibt es doch einige Studien (Petersen et al., 1995, Tierney et al., 1996; Bowen et al., 1997), die unter Verwendung derselben Kriterien und neuropsychologischen Testverfahren wie Petersen et al. (1999) zu den gleichen prozentualen Ergebnissen kommen. Nach Zaudig (Förstl, Springer Verlag 2001) haben Patienten mit LKS ein Risiko von 30 – 50% spätestens nach 3 – 4 Jahren eine Demenz zu entwickeln.

2.1.3.1.3 Nicht progrediente und auch nicht durch spezifische organische Ursachen bedingte gutartige Altersvergesslichkeit

Unter der Bezeichnung „Nicht progrediente und auch nicht durch spezifische organische Ursachen bedingte gutartige Altersvergesslichkeit“ versteht man eine nicht voranschreitende und damit benigne kognitive Beeinträchtigung, die sich im Alter entwickeln kann und als einfache Altersvergesslichkeit bezeichnet wird. Eine Weiterentwicklung zur Demenz bleibt aus. Die Personen sind vermehrt schusselig und vergesslich, können sich neu erlernte und für sie unwichtige Daten oder Erfahrungen schlechter merken, sind sich dessen aber bewusst und versuchen damit umzugehen, z.B. durch Umschreiben von Gedächtnislücken. Diese Art der Vergesslichkeit wurde in solcher Form erstmals 1962 von Viktor Kral beschrieben und als „Benign Senescent Forgetfulness“ (BSF, gutartige Altersvergesslichkeit) bezeichnet, später dann von Crook et al. (1987) zum Konzept des „Age Associated Memory Impairment“ (AAMI) und darauf von Levy (1994) zur altersassoziierten kognitiven Beeinträchtigung (Ageing Associated Cognitive Decline, AACD) weiterentwickelt.

2.1.3.2 Diagnostische Kriterien der Leichten Kognitiven Beeinträchtigung im Alter (Modifiziert nach Zaudig 1999)

Insgesamt gibt es also mindestens drei verschiedene Ansätze, die LKS als „Zwischenform“ der Demenz unter ätiologischen Gesichtspunkten zu beschreiben. Die Validität der drei unter 2.1.3.1 genannten ätiologischen Ansätze bezüglich des Verlaufs ist aber immer noch sehr umstritten und deswegen schlagen

verschiedene Autoren Diagnosekriterien vor, die sich allein mit der Beschreibung der LKS befassen, also rein deskriptiver Natur sind, wobei ätiologische Gesichtspunkte gar nicht berücksichtigt werden.

Besonders wichtig sind davon folgende Definitionen
(Zaudig 1999):

- „mild dementia“ (Henderson und Huppert 1984)
- „questionable dementia“ (Hughes et al. 1982)
- „mild cognitive impairment“ (Weissman et al. 1985)
- Leichte Kognitive Beeinträchtigung (Zaudig 1995, 1999)
- „Leichte Vergesslichkeit“ (Cooper et al. 1992)

Zaudig fasste 1999 die oben genannten Definitionen der LKS, die rein deskriptive Kriterien aufführen unter folgenden Punkten zusammen:

- A. Für die LKS wird gefordert, dass die Gedächtnisbeeinträchtigung und/oder das Nachlassen der intellektuellen Fähigkeiten objektivierbar sind.
- B. Das Ausmaß der kognitiven Beeinträchtigung beeinflusst die Fähigkeit, den psychosozialen Alltag zu bewältigen nur in sehr leichter Weise, ist gut kompensierbar und erfüllt nicht die Kriterien einer AKL-Skala („activities of daily living“, ADL), die für Demenzen entwickelt wurde.
- C. Eine Verschlechterung der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens oder des Antriebs besteht nicht oder nur in sehr leichter Ausprägung.
- D. Der SIDAM-Score (SISCO) sollte im Bereich von 34-51 liegen oder der SIDAM-MMST zwischen 23 und 28 und/oder ein GDS-Wert von 3 oder CDR-Wert von 0,5 bestehen.
- E. Eine Demenz nach ICD-10 oder DSM-IV muss ausgeschlossen werden.
- F. Andere psychische Störungen wie z.B. depressive Störungen, Delir oder eine Bewusstseinsstörung müssen ausgeschlossen sein und es gibt keine objektiven Hinweise auf eine spezifische organische Ursache für die LKS.
- G. Niedrige Intelligenz und mangelnde Bildung sind ausgeschlossen bzw. berücksichtigt.

Die Störung (Kriterien A, B, C) besteht mindestens für einen Zeitraum von 2 Wochen.

2.1.4 Differentialdiagnostik

Zu den Differentialdiagnosen der LKS gehören die normale Altersvergesslichkeit, die leichte Demenz, die Depression im Alter, organische Ursachen und ein einfach vermindertes Intelligenzniveau. Da der Großteil der Patienten zunächst den Hausarzt konsultiert, trägt dieser die wichtige Aufgabe, die Verdachtsdiagnose LKS zu stellen und den Patienten zur weiterführenden Diagnostik zum Psychiater bzw. in eine Memory-Klinik zu überweisen, um schließlich die Diagnose sichern und Differentialdiagnosen ausschließen zu können. Zur Diagnosestellung muss also einerseits eine deutlich unter der Altersnorm liegende Gedächtnisleistung nachgewiesen werden (Kurz 1999), was am besten durch Gedächtnistests gelingt, die das Kurzzeitgedächtnis, die Wortflüssigkeit und Aufmerksamkeit prüfen. Andererseits sollte eine Demenz ausgeschlossen werden, wobei ein Demenzsyndrom nur durch eine sorgfältige Anamnese und den psychopathologischen Befund zusammen mit einem objektiven Testergebnis (z.B. des MMST) nachgewiesen werden kann (Förstl et al., 2001). Der Ausschluss eines erniedrigten Intelligenzniveaus kann in der Anamnese, besonders beim Thema Berufsausübung und Schulbildung, relativ leicht erfolgen. Desweiteren muss eine Depression im Alter ausgeschlossen werden. Außerdem sollten andere nicht-neurodegenerative organische Ursachen für die Symptomatik abgeklärt werden wie z.B. Tumoren, vaskuläre oder inflammatorische Veränderungen, wobei bildgebende Verfahren behilflich sein können.

2.2 Störung der räumlichen Orientierung bei Patienten mit Demenz und Identifikation dafür verantwortlicher Gehirnstrukturen

Bei Patienten mit Demenzerkrankungen im Allgemeinen und besonders vom Alzheimer Typ werden Schwierigkeiten in der Verarbeitung räumlicher Informationen beobachtet, die dazu beitragen, dass Störungen der Orientierung auftreten (Kurz, 1997). Nach Mendez et al. (1990) ist die Abnahme höherer visueller Funktionen eines der Erkennungsmerkmale der Alzheimer-Demenz,

wobei vor allem die visuelle Aufmerksamkeit und die räumliche Verarbeitungsfähigkeit betroffen sind (Meguro et al., 2001; Rizzo et al., 2000; Parasuraman et al., 1992; Ska et al., 1990). Dies wiederum hat eine deutliche Auswirkung auf das alltägliche Leben der Patienten und spiegelt sich in klinischen Symptomen der AD wieder: Die Patienten verlaufen sich, finden sich in ihrer Umgebung nicht mehr so gut zurecht. Dabei handelt es sich um Symptome, die in einem relativ frühen Stadium auftreten. Betrachtet man nun wiederum die LKS als eine Vorstufe der AD, so kann es auch bereits hier zu einer Störung der räumlichen Orientierung kommen, welche es demnach früh zu erkennen gilt. Vorausgegangene Studien konnten ein kortikales Netzwerk identifizieren, das verantwortlich gemacht wird für die Fähigkeit zur räumlichen Orientierung, und in frühen Stadien der AD betroffen ist. Visuelle Aufmerksamkeit und räumliche Verarbeitungsfähigkeit werden demnach mit dem superioren Parietallappen in Verbindung gebracht (Vandenberghe et al., 2001; Linden et al., 1998; Alivisatos und Petrides, 1997), was auch übereinstimmt mit der Tatsache, dass es bei Patienten mit AD zum verminderten Glucosemetabolismus (Duara et al., 1986) und zur verminderten zerebralen Durchblutung (Perani et al., 1988) im Bereich des Parietallappens kommt.

2.3 Physikalische Grundlagen der Positronen-Emissions-Tomographie

In der PET findet man eine Kombination der Technik der Detektion von Isotopen mit bildrekonstruierenden Methoden, welche ursprünglich für die Computertomographie entwickelt wurde (Houndsfield, 1980). Hier wird die regionale Konzentration positronen-emittierender Radionuklide im Körper gemessen, womit bei Untersuchung des Gehirns z.B. Veränderungen des zerebralen Blutflusses (rCBF), biochemischer Parameter und der Rezeptordichte in vivo erkennbar werden. Zur Durchführung dieser Untersuchung wird ein Tracer verabreicht, an den ein Positronenemittierer (meist ^{15}O , ^{11}C oder ^{13}N) gekoppelt ist. Nach Applizierung, die vorwiegend intravenös (z.T. auch als Gas inhalativ) erfolgt, werden die Patienten in der PET-Kamera untersucht. Es wird die regionale Menge an emittierter Radioaktivität ermittelt und dadurch kann die Konzentration des applizierten Tracers regional quantitativ bestimmt werden. Mit den

sogenannten Sinogrammen als initialen Rohdaten können nach aufwendiger Datenverarbeitung tomographische Bilder der regionalen zerebralen Tracer-Aufnahme bzw. –Lokalisation erstellt werden. Diese bilden die Grundlage weiterer spezifischer Analysen. Vom Auflösungsvermögen des Scanners und der adäquaten Aufarbeitung der Rohdaten hängt die Genauigkeit der endgültigen Bilder ab. Die Streustrahlung, zufällige Koinzidenzen und die Abschwächung im Gesichtsfeld des Tomographen stellen die wichtigsten Faktoren zur Notwendigkeit von Korrekturen dar.

2.3.1 Produktion von Radioisotopen und Radiopharmaka

Anhand der PET lassen sich vaskuläre und metabolische Parameter am lebenden Organismus darstellen. Es werden verschiedene Pharmaka und Biomoleküle mit radioaktiven positronen-emittierenden Isotopen markiert, wodurch das chemische und physikalische Verhalten dieser Tracer im lebenden Organismus durch diese Markierung nicht verändert wird. Die am häufigsten verwendeten Radioisotope sind Kohlenstoff-11 (^{11}C), Stickstoff-13 (^{13}N) und Sauerstoff-15 (^{15}O). Die physikalische Halbwertszeit liegt zwischen 2,05 min (^{15}O) und 20,4 min (^{11}C). Ein Isotop mit längerer Halbwertszeit wäre Fluor-18 (^{18}F) mit 109,7 min. Für die Produktion dieser Isotope ist bereits ein relativ niedrigenergetischer Teilchenbeschleuniger mit einer Beschleunigungsenergie von ca. 11 MeV ausreichend, der auch in unserer Studie verwendet wurde (Wienhard et al., 1989). Aufgrund der kurzen Halbwertszeit ist es nötig, dass ihre Produktion in unmittelbarer Nähe der PET-Kamera stattfindet. Hierfür wurden speziell kleine Zyklotronbeschleuniger konstruiert, die sich auch in Kliniken installieren lassen. In einer Ionenquelle, welche sich in der Mitte des Zyklotrons befindet, werden geladene Teilchen (z.B. Protonen, Deuteronen oder negativ geladene Wasserstoffionen) erzeugt. Durch ein Hochfrequenzfeld im Hochvakuum werden diese Teilchen beschleunigt und durchlaufen eine Spiralbahn mit zunehmendem Radius. Dadurch gewinnen sie immer mehr Energie, bis sie letztendlich am Rand der Vakuumkammer aus dem Magnetfeld gelenkt werden. Dann werden sie durch ein Strahlentransportsystem auf das Target, d.h. auf das für die entsprechende Kernreaktion benötigte Targetgas, fokussiert (Wienhard et al., 1989).

2.3.2 Der Positronenzerfall

Die Atomkerne der erzeugten Radioisotope sind neutronenarm und instabil. Durch radioaktiven Beta-Zerfall gehen sie in einen stabileren Zustand über (Umwandlung eines Protons in ein Neutron, dabei Emission eines Positrons (β^+) und eines Neutrinos (ν)). Hierbei nimmt die Ordnungszahl um eine Einheit ab, während die Anzahl der Nukleonen im Kern gleich bleibt. Die dadurch freiwerdende Energie verteilt sich auf das Positron (β^+) und das Neutrino (ν).

Das Neutrino (ν) geht mit der umgebenden Materie praktisch keine Wechselwirkung ein, da es ein massenloses und elektrisch neutrales Teilchen ist. Dagegen wird das elektrisch positiv geladene Positron (β^+) durch die es umgebenden Elektronen schnell abgebremst (in ca 10^{-10} sec) und vereinigt sich anschließend mit einem Elektron (β^-). Dabei kommt es zur Vernichtung beider Teilchen und zur Erzeugung zweier Photonen. Es entsteht durch die Umwandlung der Massen der beiden Teilchen elektromagnetische Strahlung. Gemäß des Einstein'schen Energie-Massen-Äquivalenzgesetzes $E=mc^2$ werden bei dieser Vernichtungsstrahlung zwei Photonen mit einer Energie von jeweils 511 keV unter einem Winkel von 180° zueinander emittiert. Bei der PET macht man sich diesen Effekt zunutze, indem man die beiden Photonen in zwei außen angebrachten Strahlendetektoren in zeitlicher Koinzidenz registriert.

Desweiteren kann der Ort der Positronenvernichtung aufgrund der gleichzeitigen Entstehung der beiden Photonen und ihrer entgegengesetzten Flugrichtung auf die Verbindungslinie der Detektoren festgelegt werden.

2.3.3 Messverfahren

Üblicherweise bestehen die Detektoren der verwendeten PET-Kamera aus Wismut-Szintillationskristallen ($\text{Bi}_3\text{Ge}_3\text{O}_{12}$), so auch in der vorliegenden Arbeit. Sie sind ringförmig angeordnet. Um größere Objekte gleichzeitig in mehreren Schichtebenen erfassen zu können, werden mehrere Ringe von Detektoren zusammengefasst. Durch Compton- oder Photoeffekt treten die Photonen mit den Kristallatomen in Wechselwirkung, wodurch im Kristall Lichtblitze ausgelöst werden, die anschließend durch einen Photomultiplier verstärkt werden. Die

Information, dass auf der Verbindungslinie zwischen den beiden Detektoren eine Positronenvernichtung stattgefunden hat, wird nun weitergeleitet. Dies geschieht allerdings nur, wenn innerhalb der sogenannten Koinzidenzauflösezeit, also innerhalb eines Zeitintervalls von ca. 12ns, beide Detektoren eines Detektorenpaars je ein Photon von jeweils 511 keV registrieren.

Wie gerade erwähnt, geschieht die Ortsbestimmung nur durch die elektronische Koinzidenzbestimmung, das System ist selbst-kollimierend. Durch diese, auch als elektronische Kollimation bezeichnete, Ortsbestimmung kann auf mechanische Kollimation verzichtet werden. Die Auflösung des Objekts ist weitgehend unabhängig vom Abstand des Objekts zum Detektorsystem (Jones 1980; Wienhard et al.,1989).

Eigenschaften der Detektoren mit Wismutgermanat-Szintillationskristallen:

Dichte (g/cm ³)	7,13
Effektive Ordnungszahl	74
Szintillations-Abklingzeit (nsec)	300
Lichtausbeute (Photon/MeV)	4800
Wellenlänge der max. Lichtemission (nm)	480
Brechungsindex	2,15
Energieauflösung bei 511 keV (%FWHM)	16
Zeitauflösung (nsec, FWHM)	2-10
Hygroskopisch	nein
Linearer Abschwächungskoeffizient bei 511 keV (cm ⁻¹)	0,92

Allerdings stimmt der Ort der Vernichtung nicht mit dem Ort des zerfallenden Nukleotids überein. Dies hat zwei Ursachen: Zum einen ist das Ausmaß des einen Ortungsfehlers abhängig von der Energie des Positrons und von der Dichte des umgebenden abbremsenden Gewebes und begrenzt somit das räumliche Auflösungsvermögen der PET. Der Ortungsfehler beläuft sich im wasseräquivalenten Weichteilgewebe auf ca. 1-2 mm (Ostertag, 1992). Zum anderen kommt ein weniger gewichtiger Ortungsfehler hinzu; bei der Vernichtung des Elektron-Positron-Paares bleibt eine Restenergie von ca. 10 eV übrig, wodurch es zu Winkelschwankungen im Bereich von 0,5° um den Mittelwert von

180° kommt (Ostertag, 1992). Addiert man diese beiden Störgrößen, so resultiert eine physikalische Auflösungsgrenze von ca. 3 mm.

Zu einem großen Teil hängt die Genauigkeit der Ortsbestimmung der PET von der Geometrie und der physikalischen Größe ab. Bewegt man eine Punktquelle senkrecht zwischen der Verbindungslinie zwischen zwei Koinzidentdetektoren D1 und D2, so wird die Strahlung ein Maximum erreichen und, wenn sich die Punktquelle genau zwischen D1 und D2 befindet, stetig auf beiden Seiten des Punktes abfallen. Die Breite der Detektoren bestimmt die Breite dieser Bildfunktion und dessen Form kann durch die Halbwertsbreite (full width at half maximum = FWHM) definiert werden. Die Bildfunktion für zylindrische Detektoren entspricht dabei einer Gauß'schen Kurve. Normalerweise wird die Auflösung einer PET-Kamera durch ihre Halbwertsbreite angegeben. Dies bedeutet, dass zwei Punkte zwei Halbwertsbreiten voneinander entfernt sein müssen, damit man sie nachweisen kann.

2.3.4 Korrekturen

Nimmt man die Summe aus den echten und den zufälligen Koinzidenzereignisse und den Streuergebnissen, so ergibt sich die gesamt gemessene Koinzidenzzählrate eines Detektorpaares. Zu den Zählverlusten kommt es durch Abschwächung der Photonen und durch die Totzeit des Systems

Zufällige Koinzidenzereignisse kommen dadurch zustande, dass Photonen von zwei unterschiedlichen Positronenvernichtungsereignissen in zwei Detektoren innerhalb der Koinzidenzauflösezeit registriert werden. Da diese Koinzidenzauflösezeit nicht beliebig kurz gemacht werden kann, sind so gut wie immer zufällige Koinzidenzen vorhanden. Die Detektoren werden durch angebrachte Bleikollimatoren vor einfallender Aktivität außerhalb des Ringes geschützt. Weiterhin können diese Zufallskoinzidenzen durch einen zusätzlich angebrachten Koinzidenzschaltkreis gezählt werden. Dazu wird ein verzögertes Zeitfenster im Bereich von 2-3 x 100 ns eingesetzt und damit wird verhindert, dass Gammaquanten von demselben Vernichtungskreis registriert werden.

Streukoinzidenzen entstehen dadurch, dass Photonen aufgrund des Comptoneffekts auf ihrem Weg gestreut, und diese Wahrscheinlichkeit ist recht hoch, und in einem Detektorenpaar fälschlicherweise als ein Koinzidenzereignis

registriert werden. Der Effekt der Streustrahlung kann nur begrenzt durch Bleiabschirmung und Erhöhung der Energiediskriminationsschwäche für Photonen reduziert werden. Also müssen diese dadurch fälschlich gemessenen Ereignisse experimentell ermittelt und von der Gesamtzahl der Koinzidenzereignisse subtrahiert werden (Bergström et al., 1983).

Die Totzeitverluste ergeben sich aus der Totzeit des Detektors, aus Mehrfachkoinzidenzen und aus der Systemtotzeit. Die Detektortotzeit kommt hauptsächlich durch die Lichtabklingzeitkonstante im Szintillationskristall zustande. Die Mehrfach-Koinzidenz-Ereignisse treten auf, wenn innerhalb der Koinzidenzverarbeitungszeit mehr als zwei Ereignisse registriert werden. Jedoch ist auch bei hohen Zählraten eine absolute Quantifizierung gewährleistet, da die oben aufgelisteten Verluste bei der Bildrekonstruktion durch Korrekturformeln berücksichtigt werden. Ein idealer Raum, um die Vernichtungsstrahlung zu messen, wäre ein Vakuum. In vivo jedoch erfahren die Photonen durch das sie umgebende Gewebe, das sie durchfliegen, eine Abschwächung. Abhängig ist diese weitere Abschwächung zum einen vom Schwächungskoeffizienten und andererseits von der Dicke des absorbierenden Gewebes. Der Schwächungsfaktor wird durch eine individuelle Transmissionsmessung, die der eigentlichen Untersuchung vorausgeht, exakt bestimmt. In dieser Studie wurde für die Messung eine mit $^{68}\text{Gallium}$ gefüllte, externe positronenstrahlende Ringquelle eingesetzt, zwischen Detektoren und Objekt angebracht und das Verhältnis der Zählraten mit und ohne Objekt errechnet. Das heißt, in unserer Studie ist das Objekt der Kopf, dessen Weg ein Photon eines dort emittierten Positrons bis zum gegenüberliegenden Detektor durch das ganze Gewebe zurücklegen muss, während im anderen Falle, also ohne Objekt, das Photon keinerlei Schwächung erfährt. Durch Subtraktion dieser beiden Aufnahmen kann der Schwächungsfaktor genau für das vorliegende Gewebe errechnet werden.

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

2.4 Die Positronen-Emissions-Tomographie in der Diagnostik der Demenz und von MCI

Seit ungefähr 25 Jahren wird die Positronen-Emissions-Tomographie in der Diagnostik der Alzheimer-Demenz eingesetzt, um damit funktionelle Gehirnveränderungen bei Patienten mit AD zu untersuchen (Farkas et al., 1982; Benson et al., 1983; Friedland et al., 1983; Foster et al., 1983; Kuhl, 1984). Basierend auf dem reduzierten zerebralen Ruhemetabolismus vor allem im parietotemporalen Assoziationskortex wurde zunächst die Methode des ^{18}F -FDG-PET mehr und mehr Standard in der Frühdiagnostik (Friedland et al., 1983; Kuhl, 1984; Kuhl et al., 1985; Friedland et al., 1985; McGeer et al., 1985, Polinsky et al., 1987; Herholz et al., 1990). Dabei wird der Glucosemetabolismus anhand der Glucoseaufnahme der Astrozyten gemessen und spiegelt so die neuronale regionale Aktivität wieder. Es erfolgt die Bestimmung der (^{18}F)-2-Fluor-Deoxy-D-Glucose (FDG), ein Glukoseanalogon, das durch den Austausch der Hydroxylgruppe am zweiten Kohlenstoffatom durch ^{18}F radioaktiv markiert ist. Diese funktionell bildgebende Diagnostikmöglichkeit gehört mittlerweile zum Standard in der AD-Diagnostik um die typischen asymmetrischen temporoparietalen Metabolismusveränderungen nachzuweisen, die im Verlauf der Erkrankung zunehmen.

Man geht jedoch davon aus, dass, noch bevor diese zerebralen Veränderungen im Ruhezustand nachweisbar sind, sich die funktionelle Reaktivität des Gehirns auf aktive Anforderungen ändert. So erwartet man bei Alzheimer-Patienten im Gehirn bereits im asymptomatischen Stadium Kompensationsprozesse im Sinne einer „funktionellen Reorganisation“. Das bedeutet, das Muster der an der Reizverarbeitung beteiligten Areale des Gehirns wird im Hinblick auf Intensität und Lokalisation der Aktivierung umstrukturiert, zunächst ohne dass dabei eine Veränderung der Morphologie oder der zerebralen Funktion im Ruhezustand erfolgt. Funktionell bildgebende Verfahren wie die in unserer Studie verwendete H_2^{15}O -PET oder die funktionelle Kernspintomographie (fMRT) sind in der Lage, derartige Veränderungen nachzuweisen. Die dabei angewendeten Verfahren basieren auf dem Nachweis der synaptischen Aktivität durch Messung der

korrespondierenden Blutflusssteigerung in beteiligten zerebralen Arealen. Johannsen et al. (1999) zeigten bereits veränderte zerebrale Durchblutungsmuster bei Alzheimer-Patienten im Rahmen einer Aufmerksamkeitsaufgabe. Außerdem wurde von Frackowiak et al. (1981) belegt, dass die regionale Gehirndurchblutung in Abhängigkeit vom Schweregrad der Hirnleistungsstörung vermindert ist. Da die Methode des $H_2^{15}O$ -PET aufgrund der Notwendigkeit eines Zyklotrons, das das schnell zerfallende Isotop, Sauerstoff-15 (^{15}O), produziert, jedoch sehr schwer durchzuführen und abhängig vom Vorhandensein eines Zyklotrons ist, ist nach wie vor die etablierte Methode des FDG-PET wesentlich häufiger in Anwendung. Der Hauptgrund für die weit verbreitete Anwendung des FDG-PET ist jedoch folgender: Das FDG ist klinisch viel einfacher zu interpretieren, da es den Ruhemetabolismus wiedergibt, der bei jedem etwa gleich aussehen sollte und außerdem in vielen Studien als klinischer Marker der AD gut belegt ist. Für Aktivierungsstudien gibt es kaum Arbeiten, die eine echte klinische Anwendbarkeit in der Diagnostik zeigen.

Die Nuklearmedizinische Abteilung der TU München am Klinikum Rechts der Isar verfügt über ein Zyklotron, wodurch in unserer Studie Untersuchungen mittels der Methodik der $H_2^{15}O$ -PET realisiert werden konnten (Drzezga et al., 2005). Die bei der AD typischerweise betroffenen und dadurch im PET darstellbaren Gehirnregionen sind mittlerweile identifiziert und in verschiedensten Studien belegt worden (Frackowiak et al., 1981; Nybäck et al., 1991; Cutler et al., 1985; Friedland et al., 1985; Jagust et al., 1991; Bonnte et al., 1993; Holman et al., 1992; Ishii K et al., 1996). Silverman et al., 2001 belegte in einer großen Multicenter-Studie, dass Patienten mit einer AD mittels FDG-PET mit einer Sensitivität von 94% und einer Spezifität von 73% identifiziert werden können, wobei ein negativer PET-Scan wiederum das Voranschreiten einer neurokognitiven Störung im 3-Jahres-Follow-up sehr unwahrscheinlich macht. Die Limitation des FDG liegt eher darin, dass der Nutzen bei der AD schon zu spät ist und die Patienten dann ja auch schon klinisch an einer Demenz leiden, also diagnostizierbar sind. Aus diesem Grund stellt die PET zwar im Allgemeinen eine wichtige diagnostische Methode dar, die aber bisher im Zusammenhang mit weiteren diagnostischen Verfahren, insbesondere dem neuropsychologischen Test, zu betrachten und bewerten ist.

Bei MCI gibt es bisher lediglich Studien, die sich auf eine Weiterentwicklung von MCI zur AD beziehen. So ergab eine Metaanalyse von Yuan et al., 2009 dass die

FDG-PET (im Vergleich zur SPECT und MRI) die beste Vorhersagekraft bezüglich einer Konversion von MCI-Patienten in eine Alzheimerdemenz hat. Auch Herholz et al., 2007 beschreiben einen verminderten zerebralen Glukosemetabolismus bei MCI-Patienten, die im Verlauf eine AD entwickelt haben. Dieser veränderte Metabolismus tritt noch auf, bevor sich Symptome bemerkbar machen.

2.5 Therapeutische Optionen bei der AD und bei MCI

Es gibt noch keine wissenschaftlich gesichert wirksame pharmakologische Therapie der LKS, was sich ja schon durch die möglichen unterschiedlichen zugrunde liegenden Differentialdiagnosen erschließt, die eine einheitliche Therapie unmöglich machen. In den Fällen, bei denen die LKS ein Vorstadium der AD darstellt, sollte man möglichst früh eine medikamentöse Therapie einleiten um somit prophylaktisch das Fortschreiten der Symptomatik in eine manifeste Demenz verhindern zu können. Nach Zaudig (2000) gibt es bei der LKS drei Therapieoptionen: 1. Die Pharmakotherapie, 2. Die Verhaltenstherapie und 3. Die Soziotherapie.

Da sich unsere Studie allein mit der Pharmakotherapie beschäftigt hat, soll nur auf diese hier näher eingegangen werden.

Analog der Pharmakotherapie bei der Alzheimer-Demenz werden sogenannte Antidementiva eingesetzt, zu denen neben den Acetylcholinesterasehemmern, die weiter unten noch ausführlich behandelt werden, die Nootropika und der Glutamatmodulator Memantine zählen.

Der Wirkmechanismus der Nootropika beruht auf einer Verbesserung des Zellmetabolismus und auf einer Verhinderung der Zellschädigung durch endo- und exogene Noxen. Zu den zugelassenen Nootropika zählen: Piracetam (Nootrop®), Normabrain®), Nimodipin (Nimotop®), Gingko biloba Extrakt (z.B. Tebonin® Forte), Pyritinol (z.B. Encephabol®), Dihydroergotoxin (Hydergin®) und Nicergolin (Sermion®).

Der Glutamatmodulator Memantine, der nach Fuchsberger et al. (2002) ebenfalls in den pharmakologischen Therapieempfehlungen aufgeführt wird, wirkt über die Modulation der glutamergen Neurotransmission. Glutamat, als wichtigster exzitatorischer Neurotransmitter des ZNS, ist an verschiedenen, die Kognition betreffenden Mechanismen beteiligt und soll somit Funktionen wie Lernen oder

Gedächtnis aufrechterhalten oder, wenn möglich, verbessern. Die in Deutschland erhältlichen Präparate sind Axura® und Ebixa®.

2.6 Acetylcholinesterasehemmer in der Demenztherapie

2.6.1 Allgemeines

Die Behandlung der leichten bis mittelgradigen Alzheimer-Demenz mit Acetylcholinesterasehemmern ist derzeit Methode der ersten Wahl. In post mortem Untersuchungen an Gehirnen von an AD erkrankten Patienten wurde festgestellt, dass es bei Vorliegen einer AD zu einem „cholinergen Defizit“ im Gehirn kommt und dies als sogenannte „Acetylcholinmangelhypothese“ bezeichnet (White et al., 2002; Bartus et al., 1982). Dabei nimmt im Rahmen der neuronalen Degeneration die Ausschüttung des Neurotransmitters Acetylcholin ab, was verantwortlich gemacht wird für den Abfall der kognitiven Fähigkeiten bei diesen Patienten. Basierend auf dieser Erkenntnis wurde in einer Studie von Summers et al. (1986) die Wirkung des ersten Acetylcholinesterasehemmers Tacrin beschrieben und damit der Weg für eine symptomatische medikamentöse Therapie der AD gebahnt. Inzwischen gibt es die zweite Generation der Acetylcholinesterasehemmer: Galantamin, Donepezil und Rivastigmin. Durch Ausgleich des cholinergen Defizits und damit Wiederherstellen der Neurotransmission sollen kognitive Störungen verbessert oder zumindest aufgehalten werden. Tatsächlich wurde in vorausgegangenen Studien belegt, dass eine Erhöhung der Konzentration an Acetylcholin durch eine medikamentöse Therapie mit Acetylcholinesterase(AChE-)hemmern eine positive Auswirkung auf die Gedächtnisleistung bei milder bis mäßig fortgeschrittener Alzheimer-Demenz hat, was sich in neuropsychologischen Tests bemerkbar macht (Almkvist et al., 2004; López-Pousa et al., 2004). Auch wurde die Wirksamkeit in zahlreichen placebokontrollierten Studien nachgewiesen (Möller, Thieme-Verlag 2000). Bei Beachten von Kontraindikationen, empfohlener Dosierung und richtiger Compliance hat sich diese Substanzgruppe in der antidementiven Therapie bewährt und wird deswegen von der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft für die Behandlung der leichten bis mittelgradigen AD als Mittel der ersten Wahl empfohlen (Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft 2001).

Dabei gilt jedoch zu beachten, dass als Therapieerfolg bereits ein Aufhalten des Krankheitsfortschrittes gesehen wird und nicht zwingend eine Verbesserung kognitiver Fähigkeiten. Potentielle Behandlungsziele der antidepressiven Therapie sind neben einer Verbesserung der klinischen Symptomatik eine Stabilisierung auf dem Niveau bei Behandlungsbeginn und eine Verlangsamung der Progression der Krankheit, also zunächst einmal die Stagnation der Erkrankung.

In der Behandlung der LKS, welche ja bei den Patienten unserer Studie vorliegt, gelten die AChE-Hemmer derzeit zwar noch nicht als Mittel der ersten Wahl, da es sich bei der LKS jedoch um eine mögliche Vorstufe der AD handelt, wird diese Substanzgruppe z. T. auch hier empfohlen (Müller, Lingua Med 1999). Goekoop et al. (2004) untersuchten zerebrale neurochemische Veränderung bei LKS-Patienten unter Einnahme von Galantamin für insgesamt 12 Monate. Hierbei zeigten sich signifikante Veränderungen, jedoch nur nach längerer Einnahme von Galantamin.

Andere Autoren (Raschetti et al., 2007; Fellgiebel A, 2007; Feldmann et al., 2007; Allain et al., 2007; Sobów et al., 2007) konnten jedoch in placebokontrollierten Studien keine Verzögerung des Fortschreitens von LKS zu einer AD durch die Behandlung von AchE-Hemmern nachweisen. Zum Teil wird sogar eine erhöhte Mortalität bei der genannten Therapie im Vergleich zum Placebo beschrieben (Sobów et al., 2007; Fellgiebel A, 2007). Insgesamt sprechen sich all diese genannten Studien gegen eine Empfehlung der Therapie der LKS mit AchE-Hemmern aus.

Da die Behandlung mit Galantamin in einem frühen Stadium der AD aber durchaus empfohlen wird (Almkvist et al., 2000) und einen nachgewiesenen Nutzen auf die kognitive Leistung erbringt, bei der LKS jedoch aufgrund einer erhöhten Mortalität sogar davon abgeraten wird (Loy C et a., 2006) scheint es schwierig, den richtigen Zeitpunkt für den Therapiebeginn zu bestimmen.

2.6.2 Wirkungsweise der AChE-Hemmer

Acetylcholinesterasehemmer hemmen die Acetylcholinesterase, ein Enzym, das im synaptischen Spalt von Neuronen des Gehirns Acetylcholinmoleküle in seine Einzelkomponenten aufspaltet, die dann in das präsynaptische Neuron aufgenommen werden können und dort wieder zur Synthese neuer

Acetylcholinmoleküle bereitstehen. Acetylcholin fungiert im synaptischen Spalt als Neurotransmitter und dient damit der Erregung von Nerven. Wird dieser Neurotransmitter abgebaut, kommt es zu weniger Erregungsübertragung entlang der Nerven, was prinzipiell Teil des physiologischen Vorgangs der Wiederherstellung neuer ACh-Moleküle ist. Im Falle der Alzheimer-Demenz kommt es jedoch durch Neurodegeneration zum Untergang von Nervenzellen und damit auch zu einer verminderten Konzentration von ACh im synaptischen Spalt zerebraler Neurone, was durch weiteren physiologischen Abbau des Neurotransmitters noch verstärkt wird. Diese als sogenannte „Acetylcholinmangelhypothese“ bezeichnete Erkenntnis wird verantwortlich gemacht für das kognitive Defizit im Rahmen der AD und soll deshalb therapeutisch angegangen werden. Durch Hemmung der AChE wird der Abbau von ACh im synaptischen Spalt vermindert und damit wiederum die Konzentration an ACh in diesem Bereich gesteigert. Dies führt zu einem Ausgleich und Wiederansteigen der verminderten Neurotransmission, die als Ursache für die klinische Symptomatik der AD angesehen und damit behoben wird. Die Substanzgruppe der AChE-Hemmer greift also an der neuronalen Ursache der kognitiven Störung im Rahmen der AD an. Ein therapeutischer Ansatz an den Amyloid-Plaques und Neurofibrillen, die im Gehirn von Alzheimerpatienten nachgewiesen werden können (Förstl et al., 2001), besteht dabei nicht.

2.6.3 Charakteristika der AChE-Hemmer

Wie oben bereits erwähnt, werden derzeit drei Präparate eingesetzt: Galantamin, Donepezil und Rivastigmin. Da in unserer Studie mit Galantamin behandelt wurde, soll im Folgenden besonders auf dieses Medikament eingegangen werden. Grundsätzlich können Galantamin und Donepezil, beides selektive AChE-Hemmer, von Rivastigmin unterschieden werden, das neben der Acetylcholinesterase auch die Butyrylcholinesterase hemmt (Ballard, 2002). Die Butyrylcholinesterase ist ebenfalls ein Enzym, das im Gehirn dem Abbau von ACh dient, jedoch in niedrigerer Konzentration vorhanden ist als die AChE. Und während bei Galantamin und Donepezil die Wirkung relativ schnell reversibel ist, ist Rivastigmin ein langsam reversibler Enzyminhibitor (Ellis et al., 2005). Dennoch

sind die drei Substanzen in ihrer Wirkung und Einsatzmöglichkeit sehr ähnlich und nach López-Pousa et al. (2005) als gleichwertig anzusehen.

Einen Überblick über empfohlene Dosierung und unerwünschte Nebenwirkungen zeigt die folgende Tabelle:

Präparat	Dosierung	Nebenwirkungen
Galantamin (Reminyl®)	2mal täglich 4-12 mg peroral, langsam einschleichende Dosierung mit Dosissteigerung um 8 mg/Tag in vierwöchigen Abständen, auch als Lösung	vor allem während der Titrationsphase Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Schmerzen, Dyspepsie, Appetitminderung, Erschöpfung, Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit
Donezepil (Aricept®)	einmal täglich 5-10 mg peroral, 5 mg-Dosierung mit Dosissteigerung auf 10 mg nach ca. vier Wochen	leichte cholinerge Nebenwirkungen; Durchfall, Muskelkrämpfe, Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerz
Rivastigmin (Exelon®)	2mal täglich 1,5-6 mg peroral, langsam einschleichende Dosierung mit Dosissteigerung um 3 mg/Tag mit mindestens vierwöchigen Abständen, auch als Lösung in flüssiger Form	leichte cholinerge Nebenwirkungen: Durchfall, Muskelkrämpfe, Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerz

Tab. 8: Acetylcholinesterasehemmer

Grundsätzlich wird empfohlen, die Therapie möglichst früh zu beginnen und für mindestens drei Monate durchzuführen, um die Wirksamkeit ausreichend beurteilen zu können (Fuchsberger et al., 2002). Die Therapie sollte dabei in regelmäßigen Abständen anhand klinischer Untersuchungen, psychologischer Tests (z.B. MMST) und der Fremdbeurteilung durch Angehörige kontrolliert werden. Falls die Behandlung gut toleriert wird, sollte sie nach Ellis et al. (2005) so lange wie möglich fortgeführt werden und im Falle einer Unverträglichkeit einer der Substanzen auf ein anderes der drei Präparate umgestellt werden. Bei allen drei

Präparaten muss jedoch unbedingt auf die einschleichende Dosierung geachtet werden, um Nebenwirkungen zu vermeiden und damit die Compliance des Patienten zu erhöhen.

2.6.4 Galantamin

Galantamin (Reminyl®) ist ein Acetylcholinesterasehemmer der zweiten Generation und seit März 2001 in Deutschland zugelassen. In mehreren Studien wurde placebokontrolliert ein signifikanter Unterschied bezüglich kognitiver Fähigkeiten im patientenbezogenen Interview als auch bei der Befragung von Angehörigen zwischen Placebo und dem Verum nachgewiesen (Wilcock et al. 2001, Raskind et al. 2000 und Tariot et al. 2000). Dabei wurde Galantamin in einer Konzentration von 16 mg und 24 mg über einen Zeitraum von drei bis sechs Monaten verabreicht. Dementsprechend wurden auch die Patienten unserer Studie drei Monate lang mit 16 mg Galantamin pro Tag behandelt.

Galantamin sollte zweimal täglich mit den Mahlzeiten eingenommen werden, wobei mit einer Tagesdosis von zweimal 4 mg begonnen wird, die dann nach mindestens vier Wochen auf zweimal 8 mg oder nach weiteren vier Wochen auf zweimal 12 mg erhöht werden kann. Als mögliche Nebenwirkungen werden Gewichtsverlust, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Anorexie beschrieben.

Galantamin ist in Form von Tabletten (4 mg, 8 mg, 12 mg) oder als perorale Lösung (4 mg/ml) erhältlich. Als einziger der drei neueren AChE-Hemmer geht man bei Galantamin von einem „dualen Wirkprinzip“ aus. Nach Raskind (2003) hat es neben der enzymhemmenden eine modulierende Wirkung auf nikotinerge Acetylcholinrezeptoren im Gehirn, was zu einer verstärkten Wirkung von Acetylcholin und seiner Agonisten führt. Noch unklar ist allerdings, inwiefern dieser zusätzliche Mechanismus therapeutisch vorteilhaft gegenüber den anderen beiden Präparaten ist (Coyle et al., 2001).

3 Material und Methoden

3.1 Studienkriterien

In die Studie eingeschlossen wurden 15 Patienten mit LKS, definiert nach den Kriterien der Mayo-Klinik (Petersen, Doody et al., 2001).

Einschlusskriterien:

Rechtshänder mit einem Lateralisationsquotienten von größer 80 im Edinburgh Händigkeitstest (Oldfield, 1971), die nach der Definition der Mayo-Klinik an einer leichten kognitiven Beeinträchtigung leiden.

Ausschlusskriterien:

- Frauen, die jünger als 40 Jahre, sowie Männer, die jünger als 25 Jahre sind
- Hirnorganische Erkrankungen (ermittelt durch MRT)
- Psychiatrische Erkrankungen außerhalb des Demenz-Formenkreises
- Demenz
- Schwangerschaft
- Psychotrope Medikation und Substanzmissbrauch

3.2 Patienten und Probanden

Bei den Patienten wurde eine Befragung bezüglich der Händigkeit nach dem Edinburgh inventory (Oldfield, 1971) gemacht. Damit sollte eine Gleichheit der Patienten bezüglich ihrer dominanten Gehirnhemisphären sichergestellt werden, da ja bekanntlich die Händigkeit eine ganz erhebliche Rolle in der Seitenverteilung der dominierenden Hemisphäre spielt. Dies würde sich entsprechend in den entstehenden Aktivierungsbildern widerspiegeln. Alle teilnehmenden Personen waren nach dem Edinburgh Händigkeitstest Rechtshänder.

Nachdem die Patienten sowohl über die radioaktive Belastung der PET-Untersuchung, als auch über die Untersuchung der räumlichen Orientierungsfähigkeit anhand des 3D-Labyrinths aufgeklärt wurden, gaben sie ein schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme. Außerdem wurden mit Hilfe

eines Fragebogens ein Anfallsleiden bei den Probanden selbst bzw. bei Verwandten und eine vorausgegangene Operation im Bereich des Gehirns ausgeschlossen.

Die Untersuchung hatte die Genehmigung der Ethikkommission der Fakultät der Medizin der Technischen Universität München sowie der Strahlenschutzkommission des Bundesamtes für Strahlenschutz.

3.2.1 Patientenkollektiv

In die Probandengruppe eingeschlossen waren 10 Männer und 5 Frauen, das durchschnittliche Alter lag bei Studienbeginn bei 64+/- 8, der mittlere MMST bei 28+/- 2. Die Patienten wurden aus dem Patientengut der Gedächtnissprechstunde der Psychiatrischen Klinik der TU, Möhlstraße 26, 81675 München rekrutiert. Es wurden alle Patienten vor Einschluss in die Studie neuropsychologisch mit der CERAD-Testbatterie, dem Uhrentest und dem CDR untersucht (vgl. Kapitel 2.1.2.1). Im Rahmen des CERAD wurde auch der MMST-Wert bestimmt, der in den Folgeuntersuchungen als klinischer Verlaufsparemeter verwendet wurde. Daneben wurden zum Ausschluss anderer Ursachen entsprechende laborchemische Untersuchungen, eine ausführliche neurologische und eine internistische Untersuchung durchgeführt. Als technische Untersuchungen erfolgten EEG, MRT, Duplex-Sonographie, EKG, Röntgen, Blutdruckprofil und Liquoruntersuchung. Anhand dieser Untersuchungen konnten andere Ursachen eines neurologischen Defizits ausgeschlossen und somit die endgültige Diagnose der LKS gestellt werden.

3.3 Diagnostik

Alle Patienten, die an dieser Studie teilnahmen wurden über die Demenzsprechstunde der Psychiatrischen Klinik der Technischen Universität München rekrutiert. In der Demenzsprechstunde des Alzheimer-Zentrums der TU München (Gründung nach Kurz et al. 1991) wird bei allen Patienten routinemäßig ein diagnostisches Schema verfolgt, um nach bestimmten vorgegebenen Kriterien die richtige Diagnose stellen zu können. Als Diagnosekriterien für die leichte

kognitive Störung wurde die Definition der Mayo-Klinik (Petersen, Doody et al., 2001) verwendet. Bevor die Patienten in die Studie aufgenommen wurden und die erste PET-Untersuchung durchgeführt wurde, durchliefen sie eine Reihe anderer Untersuchungen (siehe 3.2.1), um, gemäß der Einschlusskriterien, eine LKS sicher diagnostizieren zu können.

3.4 Einteilung in die beiden Gruppen

Nach erfolgten, oben genannten Eingangsuntersuchungen wurden die Patienten zwei Gruppen zugelost. Gruppe 1 enthielt zunächst 9 Probanden. Davon wurden im Verlauf allerdings 3 Probanden ausgeschlossen, da sie nicht in der Lage waren, der dreidimensionalen Welt zu folgen bzw. selbstständig in der Navigationswelt zurechtzukommen. Somit bestand die Gruppe 1 aus insgesamt 6 Probanden, welche über einen Zeitraum von im Mittel 110,5 Tagen (Standardabweichung 12,46 Tage) eine Dosis von 16 mg Galantamin täglich erhielten und als „medizierte“ Gruppe bezeichnet wurden. Gruppe 2 setzte sich aus 9 Probanden zusammen, von denen keiner mit dem Acetylcholinesterase-Hemmer behandelt wurde und somit „unmediziert“ blieb. Es wurde auch kein Placebo verabreicht. Die Gruppen waren bezüglich Alter, MMST-Wert zum ersten und zweiten Untersuchungszeitpunkt und dem zeitlichen Abstand zwischen den beiden Untersuchungen normalverteilt und unterschieden sich hinsichtlich der genannten Parameter nicht statistisch signifikant (s. Tab. 11). Somit konnte davon ausgegangen werden, dass alle Patienten unter denselben Voraussetzungen, was Alter und Schweregrad der Erkrankung betrifft, in die Studie einbezogen wurden und die unterschiedliche Entwicklung der Gruppen im Verlauf der drei Monate nicht durch verschiedene Ausgangsbedingungen zu Studienbeginn verursacht war.

Die Gruppen setzten sich aus folgenden Patienten zusammen:

Gruppe 1: Medizierte Gruppe mit 16 mg Galantamin täglich

Patienten	Ge- schlecht	Alter	Diagnose- stellung	MMST 1	MMST 2	Abstand PET1- PET2 in Tagen
Patient 1	m	57	29.10.02	28	30	119
Patient 2	w	63	15.01.02	28	19	112
Patient 3	m	52	13.12.02	29	27	93
Patient 4	w	62	12.12.01	28	24	87
Patient 5	m	78	02.04.02	21	14	112
Patient 6	m	59	08.11.01	29	19	109
Standardabweichung		8,84		3,0605	5,9133	12,4686
Mittelwert		60,5		28,0000	21,5000	110,5000

Tab. 9: Gruppe der medizierten Patienten, Alter zum Zeitpunkt der 1.PET-Untersuchung, Datum der klinischen Erstdiagnose, MMST-Wert bei erster und zweiter neuropsychologischer Untersuchung, Abstand zwischen der 1. und 2. PET-Untersuchung in Tagen

Gruppe 2: Unmedizierte Gruppe ohne Galantamintherapie

Patient	Ge- schlecht	Alter	Diagnose- stellung	MMST 1	MMST 2	Abstand PET1- PET 2 in Tagen
Patient 1	m	62	01.07.02	26	27	131
Patient 2	m	66	26.02.02	28	17	126
Patient 3	w	65	21.11.01	27	26	94
Patient 4	m	70	17.12.01	25	30	101
Patient 5	m	48	01.10.01	29	30	123
Patient 6	m	68	07.01.02	27	26	99
Patient 7	w	77	24.04.03	27	23	87
Patient 8	w	64	18.09.02	28	27	112
Patient 9	m	69	12.07.03	30	29	102
Standardabweichung		7,8440		1,5092	4,0757	15,3948
Mittelwert		66,0000		27,0000	27,0000	102,0000

Tab. 10: Gruppe der unmedizierten Patienten, Alter zum Zeitpunkt der 1. PET-Untersuchung, Datum der klinischen Erstdiagnose, MMST-Wert bei erster und zweiter neuropsychologischer Untersuchung, Abstand zwischen der 1. und 2. PET-Untersuchung in Tagen

	Alter	MMST 1	MMST 2	PET 1-PET 2
P	0,4208	0,9249	0,2550	0,1352

Tab. 11: T-Test-Vergleich zwischen Alter, MMST 1 und 2 und Abstand von PET 1 und PET 2 in Tagen.

3.5 Bildgebung

3.5.1 Magnetresonanztomographie

Zum Zeitpunkt der Evaluierung wurde bei jedem Patienten ein strukturelles MR unter Verwendung eines 1.5 Siemens „Magnetom Open“ gemacht. Dadurch sollten eventuelle anatomische Atrophien oder auch Abnormalitäten von Gefäßverläufen ausgeschlossen bzw. entdeckt werden. Es wurde mit sagittal T1 gewichteten (TR 22 ms, TE 8 ms) flair Aufnahmen in einer 3D-gradient-echo Technik die lange Achse der hippocampalen Formation, die eventuelle zerebrale Atrophie und eventuelle vaskuläre Läsionen bestimmt. Patienten mit Auffälligkeiten wurden gemäß der unter 3.1 genannten Ausschlusskriterien nicht in die Studie aufgenommen.

3.5.2 ¹⁸F-FDG-PET

Bei allen Patienten unserer Studie wurde ein FDG-PET mit ¹⁸F-Glucose durchgeführt. Damit sollten die für die Diagnose typischen Veränderungen im Gehirnstoffwechsel dargestellt werden, die bei Patienten mit einer LKS vorhanden sind, aus der sich später einmal eine AD entwickeln wird. In vorangehenden Studien wurden die entsprechenden Areale bereits aufgezeigt (De Santi et al., 2001; Drzezga et al., 2003; Cao et al. 2002). Damit gelang es uns, anhand der typischen FDG-Befunde, die LKS-Gruppe mit Alzheimer-verdächtigen Probanden anzureichern. Den Patienten wurde in Ruhe und bei geschlossenen Augen ¹⁸F-FDG i.v. appliziert und die Messung mit einem Siemens ECAT HR+ PET Scanner (CTI, Knoxville, Tenn., USA) unter Standard-Ruhebedingungen (geschlossene Augen, gedimmtes Licht) durchgeführt. Der Scan wurde 30 min nach Applikation der ¹⁸F-FDG gestartet und die Daten anschließend mit NEUROSTAT (Univ. of

Michigan, USA) analysiert wie bereits in früheren Studien beschrieben (Drzezga et al. 2003; Minoshima et al., 1995).

3.6 Durchführung der Navigationsaufgabe und Datenerhebung durch Messung der regionalen Gehirndurchblutung mit O¹⁵-H₂O

3.6.1 Grundlagen

Die Navigationsaufgabe wurde in Anlehnung an die Arbeit von Maguire et al. (1998) entwickelt, einer Studie, in der der regionale zerebrale Stoffwechsel von gesunden Probanden gemessen wurde während diese sich über einen Bildschirm innerhalb einer virtuellen Welt bewegten. Analog dieser Arbeit wurde auch in unserer Studie ein computerbasiertes „Virtual Reality“ (VR)- System entwickelt, in welchem man mittels einer speziellen „Space-mouse“ (Abbildung 3) von einem Start- zu einem Zielpunkt gelangen kann. Unter dem Begriff virtuelle Realität werden verschiedene Verfahren subsummiert, die eine optische Simulation eines räumlichen Erlebnisses generieren. Die Methodik vermittelt auch bei Kopfbewegungen und Änderung der Blickrichtung einen unverändert plastischen Eindruck, so dass der Beobachter sich in die Umgebung integriert fühlt. Es wurde ein spezielles Software-System entwickelt, das eine Darstellung der virtuellen Welt in hoher Auflösung und ausreichender Geschwindigkeit ermöglicht, in einer Form, die bei Betrachtung mit der sog. „Shutter-Brille“ (Abbildung 1) einen plastischen Eindruck erweckt. Hierzu wurde der sogenannte „virtual world navigator“ programmiert. Dieses Programm erlaubt neben der 3-dimensionalen Darstellung (Abbildung 2) eine interaktive Steuerung durch die virtuelle Umgebung mittels einer sogenannten „Space-mouse“. Dabei handelt es sich um ein Instrument, das eine Steuerung in 3 Ebenen ermöglicht.



Abb. 1: Shutter-Brille, Stereographics©



Abb. 2: Virtual World Navigator



Abb.3: Space-Mouse, Labtec©

3.6.2 Vorbereitung

Das Paradigma wurde bereits in einer Testphase (außerhalb des PET-Scanners) von 40 Personen evaluiert. Es handelte sich dabei um 10 Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung, 6 Patienten mit klinisch beginnender Alzheimer-Demenz und 24 gesunde altersentsprechende Probanden. Experimentelle Testläufe im PET-Scanner wurden durchgeführt. Die Patienten wurden während der gesamten Untersuchung von einem Arzt betreut.

Am Tag der PET-Untersuchung kam der Patient in die Nuklearmedizinische Abteilung der TU München ins Klinikum Rechts der Isar. Zu Beginn wurde jeder Patient noch einmal kurz zu aktuellen und eventuell neu aufgetretenen Beschwerden befragt und danach mit der bevorstehenden Untersuchung vertraut gemacht. Dabei wurde die Navigationsaufgabe, die liegend im PET-Scanner bewältigt werden sollte, genau erläutert und vor allem der Umgang mit der Maus erklärt. Jeder Patient hatte die Möglichkeit unter Aufsicht einer die Studie betreuenden Person die ihm bevorstehende Aufgabe mit den drei unterschiedlichen Testbedingungen ausreichend zu üben und bei Unklarheit um Hilfe zu fragen. Keiner der Patienten wurde somit während des PET-Scans vor eine ihm nicht bekannte Anforderung gestellt. Vor Beginn der PET-Untersuchung unterschrieb jeder Patient eine Einverständniserklärung und bekam dann eine intravenöse Kanüle, über welche später das mit ^{15}O angereicherte Wasser injiziert werden sollte. Es wurde darauf geachtet, dass möglichst wenig Zeit zwischen der „Übungsphase“ und der eigentlichen Aufgabe im PET-Scanner verging, um zu gewährleisten, dass die gerade gelernte Aufgabe zeitlich noch nicht allzu lange her und damit bereits in Vergessenheit geraten war. Insgesamt wurde dieser Prozess bei jedem Patienten zweimal, im Abstand von ungefähr 3 Monaten durchgeführt.

3.6.3 Versuchsaufbau

Um die virtuelle Umgebung möglichst real erscheinen zu lassen, wurde diese in dreidimensionaler Darstellung entwickelt. Teil des Systems ist der sog. „virtual world editor“, ein Programm mit welchem eine 3-dimensionale Umgebung von beliebiger Ausdehnung interaktiv gestaltet werden kann. Dabei können in die

virtuellen Räume Wände, Türen und verschiedene Gegenstände oder Möbelstücke eingefügt oder entfernt werden.

Basierend auf dem VR-System, wurden drei verschiedene virtuelle Umgebungstypen entworfen:

1. Eine Kontrollbedingung ohne Anfangs- und Zielpunkt, quadratisch aufgebaut, die endlos in Runden durchlaufen werden kann. Diese Bedingung wurde mit „l“ für leicht bezeichnet.
2. Eine mittelschwere Testbedingung, bezeichnet mit „m“, bei der man über einen vorbestimmten Weg von einem Start- zu einem Zielpunkt gelangt. Dabei sollten insgesamt vier Räume durchquert werden, wobei es keine Sackgassen oder falsche Wege, die eingeschlagen werden konnten, gab.
3. Eine schwere Testbedingung, betitelt mit „s“, analog aufgebaut wie die Testbedingung m, aber mit dem Unterschied, dass es außer dem richtigen Weg verschiedene Sackgassen und zusätzliche falsche Türen gab, die kein Weiterkommen mehr erlaubten und die Testperson zum Umdrehen zwangen.

Zur erleichterten Orientierung wurden verschiedene Elemente wie z.B. Stühle oder Regale innerhalb der Räume angebracht und ließen so alle drei Bedingungen dem Inneren eines Gebäudes ähnlich werden. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Gestaltung einfach gehalten wurde und die einzelnen Umgebungselemente identisch blieben, so dass die Patienten nicht unnötig verwirrt wurden. Das beschriebene System wurde in vorausgegangenen Experimenten anhand von Patienten mit Alzheimer-Demenz entwickelt und getestet (Drzezga et al., 2003). Pro Patient wurde jede Testbedingung 4 mal in randomisierter Reihenfolge präsentiert und für jeden der insgesamt 12 Durchgänge ein PET-Scan durchgeführt.

Für die Präsentation der virtuellen Umgebung wurde ein Monitor verwendet, der mit einer Halterung über der PET-Kamera in einer Position befestigt war, die eine Betrachtung aus dem Scanner heraus erlaubte. Für die 3-dimensional animierte Darstellung wurde die Shutter-Brille (Abb. 1) verwendet, die beim Blick auf den Monitor eine plastische Wahrnehmung ermöglichte. Die Steuerung durch den Raum erfolgte mit der sog. Space-Mouse (Abb. 3). Hierbei wurde vor allem darauf geachtet, dass minimale Handbewegungen zur Steuerung ausreichten, ohne dass der Rest des Körpers bewegt werden musste. Dazu wurde die Maus (Spaceball

Labtec Inc., Vancouver, WA, USA) an der rechten Seite des Scanners befestigt und dem Patienten über eine Armstütze eine bequeme Handhabung ermöglicht. Der Bildschirm wurde vor dem PET-Scanner mit einer Entfernung von ungefähr 1 m von den Augen des Probanden aufgebaut, auf einer speziell für diesen Zweck konstruierten Vorrichtung, wodurch der Monitor um ca. 45° nach vorne geneigt wurde und so dem liegenden Probanden eine optimale Sicht gewährleistet werden konnte. Während der Steuerung durch das Labyrinth kann die gewählte Route vom Untersucher auf einem externen Monitor zeitgleich beobachtet werden und somit können Fehler sowie Geschwindigkeit, mit der durch das Labyrinth gesteuert wird, automatisch koregistriert werden. Die Patienten lagen ruhig und mit fixiertem Kopf, die Position wurde regelmäßig anhand der Laser-Kreuz-Kontrolle überprüft.

3.6.4 Versuchsablauf

Den Patienten wurde im Scanner auf einem Monitor insgesamt 12 x in Folge ein animiertes Labyrinth präsentiert, in dem die Patienten sich interaktiv orientierend bewegen konnten und von einem vorgegebenen Ausgangspunkt zu einem definierten Zielpunkt steuern sollten. Der verwendete Schwierigkeitsgrad ließ sich dabei zwischen drei Stufen variieren. Jeder der drei Schwierigkeitsgrade wurde viermal präsentiert. Die Abfolge der Untersuchungsbedingungen wurde für jeden Patienten pseudorandomisiert, um Ordnungseffekte zu vermeiden.

Um eine Schwächungskorrektur durchführen zu können, wurde vor der intravenösen Injektion des radioaktiven H_2^{15}O ein Transmissionsscan gemacht. Anschließend hatten die Patienten erneut die Möglichkeit, den Durchlauf im virtuellen Labyrinth zu üben.

Das im Zyklotron der Nuklearmedizinischen Abteilung des Klinikums Rechts der Isar produzierte, mit radioaktivem ^{15}O angereicherte Wasser wurde vor jedem der 12 Scans über eine intravenöse Kanüle in den linken Arm injiziert. Da die Halbwertszeit von ^{15}O nur 2,05 Minuten beträgt, musste das zeitliche Intervall zwischen Produktion des ^{15}O und Start des PET-Scans möglichst gering gehalten werden. Zu diesem Zwecke wurde das radioaktive Wasser vom Zyklotron direkt in den Untersuchungsraum befördert, dort sofort übernommen und in die Vene des Probanden injiziert. Bis zum Start des PET-Scans wurde anschließend 30 Sekunden gewartet, da erfahrungsgemäß ein solches Zeitintervall nötig ist, bis das

injizierte H_2^{15}O von der Armvene im Gehirn angeflutet ist und dann dort nachgewiesen werden kann. Der Patient startete dann auf ein Zeichen mit der Navigationsübung. Auch wurde ihm bei jedem Durchgang mitgeteilt, um welche der drei Bedingungen es sich handelte, welche ihm in zufälliger und damit unterschiedlicher Reihenfolge angeboten wurden. Der Sinn der sog. „randomisierten“ Reihenfolge in der die einzelnen Bedingungen präsentiert wurden, liegt darin, dass man keinen „order effect“ bekommt, d.h. einen Reihenfolgeeffekt. Damit soll verhindert werden, dass man Effekte erhält, die nur durch den Zeitpunkt bestimmt wären und nicht durch die Bedingung an sich (z.B. Langeweile, Ungemütlichkeit, Ungeduld, etc.). Bei jedem einzelnen Scan wurde die Zeit notiert, die der jeweilige Patient zum Erreichen des Zielpunktes benötigte. Waren dies im Falle der beiden Testbedingungen mehr als 3 Minuten, so wurde der Patient zum Stoppen der Aufgabe angehalten und die „Performance-Zeit“ mit 180 Sekunden dokumentiert. Bei der Kontrollbedingung wurde den Patienten 3 Minuten Zeit gelassen und anschließend notiert, wie oft diese in der vorgegebenen Zeit das quadratisch aufgebaute Labyrinth durchfahren konnten, das heißt, wie viele Runden geschafft wurden.

Zwischen den einzelnen Scans wurde jedesmal eine Pause von 10 Minuten gemacht, um sicherzugehen, dass die gesamte Radioaktivität des injizierten Wassers zerfallen war. Dabei blieb der Patient im PET-Scanner liegen und wurde über Kamera und Fenster von einem anderen Raum aus beobachtet. Nach 10 Minuten veranlasste die Medizinisch Technische Assistentin eine weitere Produktion von H_2^{15}O und der nächste Durchlauf konnte somit beginnen. Insgesamt wurden bei jedem Patienten wie bereits erwähnt 12 Durchgänge und somit 12 Scans gemacht. In jeglichem Falle von Unbehagen, Erschöpfung u.ä. wäre die Untersuchung abgebrochen worden.

Während der gesamten Untersuchung im PET-Scanner wurden die Patienten von einem Studienleiter beobachtet um den korrekten Ablauf jedes einzelnen Scans gewährleisten zu können. Sie wurden darauf hingewiesen, nicht zu sprechen und außer der zur Steuerung der Maus benötigten Hand nichts zu bewegen. Der Studienleiter beobachtete den Ablauf der Untersuchung still und notierte eventuelle Zwischenfälle wie z.B. Lärm im Raum oder Sprechen des Patienten. Jeder Patient durchlief somit also zu jedem der zwei Untersuchungszeitpunkte insgesamt zwölf ^{15}O -Wasser-Aktivierungs-PET-Scans während der Anforderung

einer räumlichen Navigationsaufgabe und einer Kontrollbedingung in einer virtuellen Welt. Somit wurden also insgesamt zweimal 180 Scans gemacht, was alles in allem 360 Scans ergab.

Alle Patienten waren in der Lage, die ihnen gestellte Anforderung zu erfüllen, nachdem sie im Vorfeld bereits die Möglichkeit hatten, sich mit der Aufgabe vertraut zu machen. Auch während der Untersuchungen gab es keine Vorkommnisse oder Zwischenfälle, die zum Abbruch der laufenden Untersuchung gezwungen hätten.

3.6.5 H₂¹⁵O-PET

Für die ¹⁵O -PET-Messungen (3-D-Modus, axiales Sichtfeld: 15,5cm) wurde ein Siemens ECAT HR+ PET Scanner (CTI, Knoxville TN, USA) verwendet. Für jeden Scan wurden 350 MBq/10 mCi H₂¹⁵O als Bolus langsam intravenös mittels einer Infusionspumpe injiziert und danach das VR-System gestartet. Um den relativen zerebralen Blutfluss zu messen, dauerte jeder Scan ca. 2 min. Die schwächungskorrigierten Daten (durch außerhalb des Gehirns liegende Strukturen wie z.B. dem Schädelknochen wird die Radioaktivität abgeschwächt) wurden anschließend rekonstruiert (63 Schichten, 128 x128 Pixel Matrix, Pixelgröße 2,0 mm, Ebenentrennung 2,42 mm).

3.6.6 Datenanalyse

Für die Schritte „Realignment“, Transformation in einen standardgemäßen stereotaktischen Raum, Glättung und statistische Analyse wurde die etablierte „Statistical parametric mapping software“ (SPM 99, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) verwendet, wie bereits vorher schon von Friston et al. (1995) veröffentlicht. Die Bilder können in 26 Schichten mit einer Pixelgröße von 2 x 2 mm und 4 mm Abstand zwischen den Schichten aufgeteilt werden. Basierend auf vorangegangenen Studien (Maguire et al., 1998; Hartley et al., 2003; Maguire et al., 1999; Kawashima et al., 1999) wurde vorher das kortikales Netzwerk definiert, in welchem wir eine zerebrale Aktivierung während einer räumlichen Orientierungsaufgabe und aktiver Navigation erwarteten. Dieses

Netzwerk beinhaltete zum visuellen System gehörende Regionen, zu welchem folgende Areale zählen: primärer und sekundärer visueller Kortex, inferotemporaler Kortex, ventrolateral präfrontaler Kortex, posteriorer Parietalkortex und dorsolateraler Präfrontalkortex (Trepel, 1999). Außerdem wurden noch zerebrale Bereiche, die für gewöhnlich an räumlicher Orientierung beteiligt sind, in das Netzwerk mit aufgenommen. Hierzu gehören neben dem Hippocampus (Auffinden einer bestimmten Stelle, Erinnern an die Position eines Objektes, Maguire et al., 1998) der posteriore (Hartley et al., 2003) und superiore Parietalkortex (Vandenberghe et al., 2001; Linden et al., 1998; Alivisatos und Petrides, 1997) und das posteriore Cingulum (Kim et al., 2007). Da die gestellte Navigationsaufgabe aktive motorische Bewegung der Hand erforderte, erwarteten wir zusätzlich noch eine Aktivierung von Systemen, die an der Motorik beteiligt sind wie der prämotorische Kortex, der supplementär- sowie primär motorische Kortex, der vor allem mit Bewegungsplanung und –durchführung assoziiert ist. Die stereotaktischen Koordinaten dieser anatomischen Gehirnregionen wurden gemäß den Brodmann-Arealen (BAs) im Atlas nach Talairach und Tournoux (1988) herausgesucht.

Außer den genannten Arealen der Aktivierung erwarteten wir ebenso eine Deaktivierung von Regionen des auditorischen Kortex, da es sich um eine visuelle Aufgabe handelte, bei der keinerlei akustische Signale angeboten wurden. Auch hierfür wurde somit ein kortikales Netzwerk vordefiniert, in dem wir mit einem verminderten regionalen Blutfluss rechneten. Dabei hielten wir uns an bereits veröffentlichte Arbeiten von Penhune et al. (1996) und Rauschecker et al. (2000), die das Ausmaß des auditorischen Kortex beschreiben und an Studien, die die Deaktivierung von auditorischen Arealen während visueller Aufgaben untersuchten (Haxby et al., 1994; Shulman et al., 1997). Zu diesem Netzwerk zählten die Brodmannareale 41, 42 und 21, 22 beider Hemisphären, die den primär auditorischen Kortex und die zugehörigen Assoziationsareale darstellen (Rauschecker et al., 2000; Kaas et al., 2000). Angesichts der interindividuellen und interhemisphärischen Variabilität der genauen Lokalisation des auditorischen Kortex, definierten wir 3-dimensionale Bereiche, für jede Hemisphäre unabhängig, die der wahrscheinlichen Lage des primär auditorischen Kortex nach Penhune et al. (1996) entsprachen. Diese Hirnvolumina wurden in das stereotaktische Referenzsystem übertragen, um eine korrekte anatomische Festlegung der

Ergebnisse zu gewährleisten. Mit diesen im Voraus definierten kortikalen Aktivierungs- und Deaktivierungsnetzwerken wurde für alle statistischen Ergebnisse eine single-voxel z-Schwelle von $p < 0,001$ festgelegt, unkorrigiert für mehrfache Vergleiche, um nur die statistisch signifikanten Areale sichtbar zu machen.

3.7 Bildverarbeitung

3.7.1 Umwandlung der Bilder ins Analyseformat mit MRICro

Um mit den Bildern Korrelationsanalysen mittels SPM99 des Wellcome Departments of Cognitive Neurology in London, UK rechnen zu können, sind zunächst einige Schritte der Bildvorverarbeitung nötig. Noch gänzlich unbearbeitete Schnittbilder, die direkt vom PET-Scanner kommen, befinden sich im ECAT-Format und müssen zuerst ins Analyseformat umgewandelt werden. Da die weitere Analyse der Bilder mit SPM99 erfolgte, wurde für diesen Umwandlungsschritt mit MRICro gearbeitet, einem Programm, das u.a. Schnittbilder im ECAT-Format dahingehend verändert, dass mit SPM99 weitergearbeitet werden kann. Im gleichen Schritt wurden die Bilder durch die Option „flip“ in ihrer Orientierung gedreht und somit die ECAT-Schnittbilder, die eine ursprünglich radiologische Orientierung (d.h. rechts = links) aufwiesen, in die neurologische Orientierung (d.h. rechts = rechts) gebracht.

3.7.2 Normalisierung mit SPM99

Nun konnten die weiteren Schritte zur Erstellung statistisch parametrischer Bilder mittels SPM99 erfolgen. Sowohl Bildmatrix-Manipulationen als auch spätere Korrelationsanalysen laufen auf Basis von MATLAB 5.3 (Mathworks Inc., MA, USA). Zunächst sollten Lagerungsunterschiede und Bewegungsartefakte der verschiedenen Patienten und ihrer Gehirnbilder ausgeglichen und einander angepasst werden. Dazu wurde von jedem Patienten ein Bild ausgesucht und in eine zuvor festgelegte Position gebracht, was durch die Optionen „forward, up, right, pitch und yaw“ möglich ist. Auf diese Standardposition erfolgte dann eine

Angleichung der restlichen 11 der insgesamt 12 Scans pro Patient mittels des Befehls „*Realign*“. Anschließend wurden alle 12 Scans jedes Patienten räumlich normalisiert, so dass sie der standardanatomischen Schablone entsprachen. Dies erfolgte durch den Befehl „*Normalize*“. Somit wurde für alle Bilder eine anatomische Standardisierung erreicht, die eine Voraussetzung für einen statistischen Vergleich ist. Noch bestehende individuelle Differenzen in der gyralen Anatomie wurden durch Glättung mit einem dreidimensionalen Gauß'schen Filter im Schritt „*Smooth*“ minimiert.

Im Zuge dieser Normalisierung mit SPM99 wurde die Option „*radiological convention*“ gewählt und somit die nach dem MRIcro-Schritt sich in neurologischer Orientierung befindenden Bilder wieder zurück in die radiologische Orientierung gedreht.

3.8 Rechnen von Analysen mit SPM99

Die Korrelationsanalysen wurden mit SPM99, wiederum auf der Basis von MATLAB 5.3 gemacht. Es wurden Korrelationen nur gewertet, wenn sie eine statistische Signifikanz von $p < 0,001$ unkorrigiert überschritten (Clustergröße 15 voxels).

3.8.1 Single-Subject-Analysen

3.8.1.1 Aktivierungs- und Deaktivierungsmuster bei den einzelnen Patienten

Mit dem Ziel, die individuellen Aktivierungs- bzw. Deaktivierungsmuster während aktiver Navigation bei den einzelnen Patienten zu ermitteln, wurden für jeden Patienten Subtraktionsanalysen zwischen einer Kontroll- (entspricht Bedingung A) und einer Testbedingung (entspricht Bedingung B) berechnet. Je nachdem, ob man $1 - 1$ (Bedingung A minus Bedingung B) oder $-1 1$ (Bedingung B minus Bedingung A) auswertet, kann so sowohl die Aktivierung als auch die Deaktivierung im Gehirn gezeigt werden. Über eine *single-subjects-Analyse* wurden bei jedem Patienten die Scans unter Testbedingung mit denen unter Kontrollbedingung verglichen, wobei die Bedingungen m (mittel) und s (schwer)

dem Probanden eine aktive räumliche Navigation abverlangen und daher zur sogenannten Testbedingung zusammengefasst wurden. I (leicht) stand für die wesentlich einfachere Kontrollbedingung. Zunächst mussten für diese Analyse die 12 Scans des jeweiligen Patienten jeweils der entsprechenden Bedingung zugeordnet werden. Die Variablen l, m, s wurden somit in der exakt gleichen Reihenfolge ihren zugehörigen Scans zugeordnet. Durch Definieren der unten genannten Kontraste konnte sowohl die Aktivierung als auch die Deaktivierung der Gehirndurchblutung für jeden Patienten dargestellt werden. Dabei wurden bei Darstellung der Aktivierung die Scans unter Kontrollbedingung von denen unter Testbedingung subtrahiert ($1 - 1$) und umgekehrt erfolgte bei Darstellung der Deaktivierung eine statistische Subtraktion der Scans unter Testbedingung von denen unter Kontrollbedingung ($-1 - 1$).

3.8.1.2 Vergleich zwischen den Aktivierungs- und Deaktivierungsmustern der beiden Untersuchungen bei jedem Patienten

Um die Entwicklung bezüglich Aktivierung und Deaktivierung der Gruppen im zeitlichen Verlauf miteinander vergleichen zu können, wurde eine weitere Serie von Einzelanalysen der Patienten angefertigt, mit denen dann später Gruppenvergleiche berechnet werden sollten. Diese Einzelbildanalysen zeigen bei jedem einzelnen Patienten den Vergleich zwischen erster und zweiter PET-Untersuchung auf, d.h. die individuelle Veränderung des Aktivierungs- und Deaktivierungsmusters jedes Patienten nach drei Monaten. Sie wurden wiederum mit einem *single-subjects-Modell* gemacht, bei dem für jeden Patienten alle Bilder (also die Bilder von Kontroll- und Testbedingung) zum ersten Untersuchungszeitpunkt U1 mit denen von U2 verrechnet wurden. Zur globalen Normalisierung wurde die proportionale Skalierung gewählt. Alle 12 Scans (jeweils 4 Scans für leicht, mittel und schwer) wurden dabei „gematcht“ voneinander abgezogen: der Kontrast $-2+1+1+2-1-1$ (leicht, mittel, schwer bei U1 und leicht, mittel, schwer bei U2) gibt somit eine vermehrte Aktivierung bei U1, verglichen mit U2, wieder bzw. eine stärkere Deaktivierung bei U2 verglichen mit U1. Umgekehrt wird mit dem Kontrast $+2-1-1-2+1+1$ die stärkere Aktivierung bei U2 bzw. die vermehrte Deaktivierung bei U1 definiert. Es wurden somit die Bilder der einzelnen

Bedingungen bei jedem Patienten miteinander verrechnet, um diese – wie im folgenden Kapitel beschrieben- für Analysen der jeweilige Gruppe, in der sich die Patienten befanden, verwenden zu können.

3.8.2 Statistische Vergleiche innerhalb der Gruppen

Die Ergebnisse der unter 3.8.1.2 beschriebenen Einzelanalysen wurden in einer sogenannten „second-level“- Analyse für Gruppenanalysen verwendet. Dabei wurden alle Einzelanalysen der Patienten einer Gruppe gruppiert und statistisch mit der Gruppierung der anderen Gruppe verglichen. Diese waren notwendig, um im folgenden Schritt statistische Vergleiche der Gruppen, denen die Patienten zugeteilt wurden, zu berechnen. Es wurden verschiedene Gruppenanalysen durchgeführt:

Zu den beiden Untersuchungszeitpunkten wurde innerhalb der Gruppen jeweils sowohl die Gehirnaktivierung als auch die –deaktivierung gemessen. Dies erfolgte über einen *one sample t-test*. Der Kontrast +1 gab dabei eine Aktivierung (Analyse A, B, E, F; siehe Tab. 13), -1 eine Deaktivierung wieder (Analyse C, D, G, H; Tab. 13). Eine exakt identische Analyse wurde im Gesamtkollektiv aller Patienten, also medizierte und unmedizierte zusammengefasst, gemacht. Der Hintergedanke dabei war, ein Aktivierungsmuster identifizieren zu können, das sich im gesamten Probandenkollektiv bei Durchführen der Navigationsaufgabe zeigte. Dabei sollte eine grobe Vorstellung vom zerebralen Aktivierungsmuster im Gesamtkollektiv erlangt werden.

Mit den Bildern beider Untersuchungszeitpunkte wurden in jeder Gruppe Subtraktionsanalysen zwischen den beiden Zeitpunkten berechnet um so die stattgehabte Veränderung im Aktivierungs- bzw. Deaktivierungsmuster im Verlauf der Zeit, also vom ersten Untersuchungszeitpunkt bis zum zweiten aufzuzeigen. Dabei wurden die Bilder beider Zeitpunkte in einer Analyse miteinander verrechnet (wie bereits unter 3.7.1.2 beschrieben). Das heißt, der Unterschied zwischen Kontroll- und Testbedingung zum Zeitpunkt 1 wird mit dem Unterschied zwischen Kontroll- und Testbedingung zum Zeitpunkt 2 verglichen. Wie in Tabelle 14 beschrieben, kann dabei durch unterschiedliche Berechnungen die jeweilige Veränderung an Aktivierung und Deaktivierung in den beiden Gruppen dargestellt

werden (Analysen 2nd level). Eine entsprechende Analyse wurde wiederum im Gesamtkollektiv aller an der Studie teilnehmenden Probanden berechnet. Die folgende Tabelle soll zum Verständnis der Bezeichnungen der sich anschließenden Tabellen beitragen:

Bedingungen	Zeitpunkt 1	Zeitpunkt 2
Kontrollbedingung Gruppe1 (mediziert)	G1U1kont	G1U2kont
Testbedingung Gruppe 1	G1U1test	G1U2test
Kontrollbedingung Gruppe 2 (unmediziert)	G2U1kont	G2U2kont
Testbedingung Gruppe 2	G2U1test	G2U2test

Tab.12: Kontroll- bzw. Testbedingung in den Gruppen

Analysen:

Analysen 1st level	Berechnung	Bedeutung
Analyse A	G1U1test -G1U1kont Kontrast: -211	Aktivierung Gruppe 1 Zeitpunkt 1
Analyse B	G1U2test -G1U2kont Kontrast:-211	Aktivierung Gruppe 1 Zeitpunkt 2
Analyse C	G1U1kont -G1U1test Kontrast: 2-1-1	Deaktivierung Gruppe 1 Zeitpunkt 1
Analyse D	G1U2kont – G1U2test Kontrast: 2-1-1	Deaktivierung Gruppe 1 Zeitpunkt 2
Analyse E	G2U1test – G2U1kont Kontrast: -211	Aktivierung Gruppe 2 Zeitpunkt 1
Analyse F	G2U2test – G2U2kont Kontrast: -211	Aktivierung Gruppe 2 Zeitpunkt 2
Analyse G	G2U1kont – G2U1test Kontrast: 2-1-1	Deaktivierung Gruppe 2 Zeitpunkt 1
Analyse H	G2U2kont – G2U2test Kontrast: 2-1-1	Deaktivierung Gruppe 2 Zeitpunkt 2

Tab.13: 1st level-Analysen

Analysen 2nd level

Analyse A – Analyse B Kontrast: -2112-1-1	Stärkere Aktivierung Zeitpunkt 1 verglichen mit Zeitpunkt 2 bzw. stärkere Deaktivierung Zeitpunkt 2 verglichen mit Zeitpunkt 1 in der Gruppe 1
Analyse B – Analyse A Kontrast: 2-1-1-211	Stärkere Aktivierung Zeitpunkt 2 verglichen mit Zeitpunkt 1 bzw. stärkere Deaktivierung Zeitpunkt 1 verglichen mit Zeitpunkt 2 in der Gruppe 1
Analyse E – Analyse F Kontrast: -2112-1-1	Stärkere Aktivierung Zeitpunkt 1 verglichen mit Zeitpunkt 2 bzw. stärkere Deaktivierung Zeitpunkt 2 verglichen mit Zeitpunkt 1 in der Gruppe 2
Analyse F – Analyse E Kontrast: 2-1-1-211	Stärkere Aktivierung Zeitpunkt 2 verglichen mit Zeitpunkt 1 bzw. stärkere Deaktivierung Zeitpunkt 1 verglichen mit Zeitpunkt 2 in der Gruppe 2

Tab.14: 2nd-level-Analysen mit one-sample-t-test

3.8.3 Statistische Vergleiche zwischen den Gruppen

Beim Vergleich der beiden Gruppen interessierte uns zum einen, inwiefern sich diese bezüglich ihres Aktivierungs- bzw. Deaktivierungsmusters jeweils zu den Zeitpunkten U1 und U2 unterschieden. Die Kernfrage war jedoch, wie sich das Aktivierungsmuster über die Zeit bei der medizierten im Vergleich zur unmedizierten Gruppe veränderte.

Sowohl mit den Einzelaktivierungsbildern der ersten als auch mit denen der zweiten PET-Untersuchung (siehe Kapitel 3.7.1.2) wurde ein *two sample t-test* berechnet, der den direkten Vergleich der Gruppen zu den einzelnen Zeitpunkten ermöglichte. Wiederum legten wir uns auf folgende Einstellungen fest: *no grand mean scaling, none threshold masking, omit global calculation*. Die Analysen wurden wie in Tabelle 14 beschrieben mit den Aktivierungsbildern der jeweiligen Gruppe berechnet, d.h. für jeden der beiden Zeitpunkte wurden jeweils die Areale mit der stärkeren Aktivierung der einen Gruppe, verglichen mit der anderen dargestellt (Analysenbezeichnung siehe Tab. 13):

Analyse A – Analyse E Kontrast: 1-1	Stärkere Aktivierung in der Gruppe 1 als in der Gruppe 2 zum Zeitpunkt 1
Analyse E – Analyse A Kontrast: -11	Stärkere Aktivierung in der Gruppe 2 als in der Gruppe 1 zum Zeitpunkt 1
Analyse B – Analyse F Kontrast: 1-1	Stärkere Aktivierung in der Gruppe 1 als in der Gruppe 2 zum Zeitpunkt 2
Analyse F – Analyse B Kontrast: -11	Stärkere Aktivierung in der Gruppe 2 als in der Gruppe 1 zum Zeitpunkt 2

Tab. 15: Gruppenvergleich bezüglich der Aktivierungsmuster zu den jeweiligen Zeitpunkten

Schließlich sollte noch die jeweilige Veränderung des Aktivierungsmusters im Verlauf der Zeit zwischen den Gruppen verglichen werden. Es handelt sich hierbei um die sogenannte „difference-of-difference-Analyse“. Unter Verwendung der unter 3.7.1.2 beschriebenen Einzelanalysen wurde ein statistischer Gruppenvergleich der unterschiedlichen Verläufe beider Gruppen gegeneinander über einen *two sample t-test* durchgeführt. Die unterschiedlichen Berechnungen werden wiederum in der folgenden Tabelle 16 aufgelistet und mit der jeweiligen Interpretation versehen.

Analyse A – Analyse B – (Analyse E – Analyse F)	Stärkere Aktivierung zum Zeitpunkt 1 als zum Zeitpunkt 2 in der medizierten verglichen mit der unmedizierten Gruppe bzw. stärkere Deaktivierung zum Zeitpunkt 2 als zum Zeitpunkt 1 in der medizierten, verglichen mit der unmedizierten Gruppe.
Analyse E - Analyse F – (Analyse A – Analyse B)	Stärkere Aktivierung zum Zeitpunkt 1 als zum Zeitpunkt 2 in der unmedizierten verglichen mit der medizierten Gruppe bzw. stärkere Deaktivierung zum Zeitpunkt 2 als zum Zeitpunkt 1 in der unmedizierten, verglichen mit der medizierten Gruppe
Analyse B – Analyse A – (Analyse F – Analyse E)	Stärkere Aktivierung zum Zeitpunkt 2 als zum Zeitpunkt 1 in der medizierten,

	verglichen mit der unmedizierten Gruppe bzw. stärkere Deaktivierung zum Zeitpunkt 1 als zum Zeitpunkt 2 in der medizierten, verglichen mit der unmedizierten Gruppe
Analyse F – Analyse E – (Analyse B – Analyse A)	Stärkere Aktivierung zum Zeitpunkt 2 als zum Zeitpunkt 1 in der unmedizierten, verglichen mit der medizierten Gruppe bzw. stärkere Deaktivierung in der zum Zeitpunkt 1 als zum Zeitpunkt 2 in der unmedizierten, verglichen mit der medizierten Gruppe

Tab. 16: Vergleich der Entwicklung von Aktivierung und Deaktivierung zwischen den Gruppen, sog. „difference-of-difference-Analyse“

3.8.4 Korrelation des Aktivierungs- bzw. Deaktivierungsmusters mit der benötigten Zeit

Während in den oben beschriebenen Analysen das Durchblutungsmuster des Gehirns lediglich mit den Testbedingungen der Navigationsaufgabe verrechnet wurde, haben wir schließlich noch die zeitliche Leistung, also die gemessene Zeit, die für die unterschiedlichen Aufgaben benötigt wurde, bei weiteren Analysen berücksichtigt und miteinberechnet. Zur Berechnung der relativen Veränderung der zeitlichen Performance, also die relative Verbesserung bzw. Verschlechterung, wurde bei jedem Patienten und zu jedem Untersuchungszeitpunkt der Mittelwert aus der benötigten Zeit in Sekunden während der beiden Testbedingungen berechnet und anschließend der Quotient aus dem Mittelwert zu U1 und dem Mittelwert zu U2 gebildet und –um praktikablere Werte zu erhalten - mit 1000 multipliziert. Die so errechneten Werte wurden dann in SPM in einer *simple regression Analyse* mit den bereits weiter oben beschriebenen Einzelanalysen jedes Patienten korreliert. Der Quotient der zeitlichen Performance wurde bei dieser *simple regression Analyse* als geforderte Kovariate miteinberechnet. Dabei waren folgende Analysen von Interesse:

1. Hirnareale, deren stärkere Aktivierung mit einer Verbesserung der Testleistung nach Medikation einherging.
2. Hirnareale, deren verminderte Aktivierung mit einer Verbesserung der Testleistung nach Medikation einherging.

Anhand dieser Analysen konnten Gehirnareale identifiziert werden, die in der medizierten Gruppen mit zunehmender Leistung (d.h. abnehmender benötigter Zeit) im Verlauf mehr bzw. weniger aktiviert wurden.

4 Ergebnisse

Zusammenfassend konnten alle in die Studie eingeschlossenen Patienten das Paradigma gut bewältigen. Drei Patienten der ursprünglich aus neun Probanden bestehenden medizierten Gruppe mussten im Verlauf ausgeschlossen werden. Der Grund dafür war, dass die Kriterien der LKS nicht mehr erfüllt wurden. Zu beiden Untersuchungszeitpunkten gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den zeitlichen Leistungen der Aktivierungsscans der beiden Gruppen (Tab. 17). Auch beim Vergleich der Zeiten der Aktivierungsscans der beiden Untersuchungszeitpunkte innerhalb der jeweiligen Gruppe gab es keinen signifikanten Unterschied (Tab.18).

	Zeitpunkt 1	Zeitpunkt 2
P-Wert	0,1347	0,0977

Tab.17: T-Test-Vergleich der Gruppen bezüglich der zeitlichen Performance bei Aktivierung zu den beiden Zeitpunkten

	Gruppe 1	Gruppe 2
P-Wert	0,8604	0,6935

Tab.18: T-Test-Vergleich der Zeitpunkte bezüglich Performance bei Aktivierung in den beiden Gruppen

4.1 Erster Untersuchungszeitpunkt (U1)

4.1.1 Aktivierung von Gehirnarealen

Führt man einen statistischen Gruppenvergleich zwischen der Kontroll- und den beiden Navigationsbedingungen durch, so erhält man, je nachdem ob man 1 –1 oder –1 1 auswertet, diejenigen Gehirnareale, die zum Erledigen einer Navigationsaufgabe aktiviert bzw. deaktiviert werden. Bei den aktivierten Arealen handelt es sich folglich um Regionen des Gehirns, die bei einer räumlichen Orientierungsaufgabe mehr benötigt werden als andere Bereiche des Gehirns und deswegen einen gesteigerten Stoffwechsel aufweisen, der sich durch eine erhöhte Durchblutungsrate zeigt.

Die Patienten beider Gruppen aktivierten während der Navigationsbedingungen vorwiegend die visuellen Areale des Okzipitallappens mit dem primär visuellen Kortex (BA 17) und der sekundären Sehrinde (BA 18 und 19). Außerdem zeigte sich eine erhöhte Durchblutungsrate in Teilen des Gyrus cinguli, des Frontallappens und im Gyrus parahippocampalis. Die Gruppe, die im weiteren Verlauf mediziert wurde, aktivierte daneben noch den Gyrus fusiformis des Temporallappens, den Thalamus und das Mittelhirn (Abb. 4). Die Gruppe der Patienten, die kein Galantamin erhalten sollte, aktivierte zusätzlich den Precuneus im Bereich des Parietallappens (Abb. 5). Damit ist eine vergleichbare Ausgangssituation bezüglich des Aktivierungsmusters in beiden Gruppen gegeben, wobei vor allem die Aktivierung visueller Areale betrachtet werden muss. (Tab. 19 und 20, Abb. 4 und 5).

Aktivierungsareale in der medizierten Gruppe zu U1

Talairach-Koordinaten: x, y, z (mm)	Brodmann-Areal	Region (Cluster- Maximum)
Linke Hemisphäre		
-16, -79, 13	17	Okzipitallappen, Cuneus
-34, -86, 14	19	Gyrus occipitalis inferior
-42, 28, 17	48	Gyrus frontalis inferior
-10, -35, 40		Gyrus cinguli

-30, -37, -5	37	Gyrus parahippocampalis
-50, -59, -17	37	Gyrus fusiformis
-4, -7, 6		Thalamus
-4, -31, -7	27	Hirnstamm, Mittelhirn
Rechte Hemisphäre		
2, -95, 7	18	Okzipitallappen, Cuneus
26, -68, 31	19	Gyrus occipitalis medialis
20, -74, -1	18	Gyrus lingualis
22, 20, -18	11	Gyrus frontalis inferior

Tab. 19: Aktivierungsareale in der medizierten Gruppe zu U1, p (unkorr.) < 0.001

Aktivierungsareale in der unmedizierten Gruppe zu U1

Talairach-Koordinaten: x, y, z (mm)	Brodmann-Areal	Region (ClusterMaximum)
Linke Hemisphäre		
-20, -82, 26	18	Okzipitallappen, Cuneus
-28, -39, -8	36	Gyrus parahippocampalis
-30, 29, -6	47	Gyrus frontalis inferior
-38, 32, -23	38	Gyrus frontalis inferior
Rechte Hemisphäre		
10, -73, 26	18	Okzipitallappen, Cuneus
28, -66, 2	19	Gyrus lingualis
14, -47, -24	23	Posteriores Cingulum
8, -40, 52		Mediales Cingulum
10, -68, 42	7	Parietallappen, Precuneus
22, 10, 44		Gyrus frontalis medialis

Tab. 20: Aktivierungsareale in der unmedizierten Gruppe zu U1, wobei p (unkorr.) < 0.001

4.1.2 Deaktivierung von Gehirnarealen

Ebenso wie man, wie unter 4.1.1 beschrieben, durch den statistischen Gruppenvergleich zwischen Kontroll- und Testbedingungen die Erhöhung der regionalen Durchblutungsrate messen kann, kann eine Reduktion derselben

gemessen werden, was dann als Deaktivierung von den entsprechenden Arealen des Gehirns interpretiert wird.

Beide Gruppen deaktivierten Areale des auditorischen Kortex mit den Brodmann-Arealen 21 und 41, die der primären Hörrinde zugehörig sind und das BA 22 der sekundären Hörrinde. Daneben wurden BA 48 im Bereich des Frontal- sowie des Temporal- und Parietallappens vermindert durchblutet, außerdem kam es zur Deaktivierung im Bereich des Frontallappens im Gyrus prä- und postcentralis und im BA 11, sowie im Temporalpol (BA 38). Schließlich zeigten beide Gruppen noch eine Deaktivierung im Anterioren Cingulum. In der Gruppe der später medizierten Patienten verminderte sich die zerebrale Durchblutungsrate neben den genannten Regionen noch zusätzlich im Thalamus. Auch in dieser Analyse konnten keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der Deaktivierung von Gehirnarealen festgestellt werden, wiederum zeigten die Patienten beider Gruppen somit vergleichbare Ausgangsbedingungen. (Tab. 21 und 22).

Deaktivierungsareale in U1 in der medizierten Gruppe

Talairach-Koordinaten: x, y, z (mm)	Brodmann-Areal	Region (ClusterMaximum)
Linke Hemisphäre		
-50, 14, -26	38	Temporalpol
-62, -20, 2	37	Gyrus temporalis medius
-48, -2, 14	48	Pars opercularis
-58, -26, 40	2	Gyrus supramarginalis
-8, -38, 84	27	Lobulus paracentralis
-66, -14, 32	43	Gyrus postcentralis
-2, 40, -2	11	Anteriores Cingulum
-46, -8, 32	4	Gyrus präcentralis
Rechte Hemisphäre		
56, -20, 2	22	Gyrus temporalis superior
62, -30, 0	21	Gyrus temporalis medius
42, -32, 26	48	Gyrus supramarginalia
48, -4, 10	48	Pars opercularis
6, 46, -16	11	Gyrus rectus

4, 36, -12	11	Gyrus frontalis medius
8, -18, 0		Thalamus

Tab. 21: Deaktivierungsareale in medizierten Gruppe zu U1, p(unkorr.) < 0,001

Deaktivierungsareale in U1 in der unmedizierten Gruppe

Talairach-Koordinaten: x, y, z (mm)	Brodman-Areal	Region (ClusterMaximum)
Linke Hemisphäre		
-42, -22, -2	48	Gyrus temporalis medius
-32, 28, 26	48	Gyrus frontalis medius
-46, 16, -16	38	Temporalpol
-2, 28, 30	24	Anteriores Cingulum
-18, 12, 36	32	Mediales Cingulum
-50, -24, 58	3	Gyrus postcentralis
-4, -36, -26		Cerebellum
Rechte Hemisphäre		
48, -42, 20	41	Gyrus temporalis superior
40, -10, -44	20	Gyrus temporalis inferior
62, -14, 16	48	Gyrus postcentralis
36, 10, 4	48	Insel
24, 58, -18	11	Gyrus frontalis medius
8, 40, 4	11	Anteriores Cingulum
56, 30, 6	45	Gyrus frontalis inferior
58, 2, 40	6	Gyrus präcentralis

Tab. 22: Deaktivierungsareale der unmedizierte Gruppe zu U1, p(unkorr.) < 0,001

4.2 Zweiter Untersuchungszeitpunkt: U2

4.2.1 Aktivierung von Gehirnarealen

Analog der unter 4.1.1 beschriebenen Analyse wurde von der PET-Untersuchung des zweiten Zeitpunkts ein statistischer Gruppenvergleich zwischen der Kontroll- und den Testbedingungen in den einzelnen Gruppen durchgeführt. Daraus

ergaben sich als signifikante Aktivierungsareale in der Gruppe der medizierten Patienten Regionen des Frontalkortex mit dem rechten Gyrus frontalis medius und Gyrus rectus und dem linken Gyrus frontalis superior (Tab. 23). Die Gruppe der unmedizierten Patienten aktivierte zu diesem Untersuchungszeitpunkt signifikant vor allem Bereiche des visuellen Kortex (BA 18 und 19), das mediale Cingulum, einen orbitalen Anteil des Frontalkortex und das Kleinhirn (Tab. 24).

Aktivierungsareale in der medizierten Gruppe zu U2

Talairach-Koordinaten: x, y, z (mm)	Broadman n-Areal	Region (Cluster-Maximum)
Linke Hemisphäre		
-34, -86, 28	18	Gyrus occipitalis medius
-22, 66, 6	11	Gyrus frontalis superior
Rechte Hemisphäre		
8, 52, 26	32	Gyrus frontalis medius, Pars orbitalis
22, 58, 22	46	Gyrus frontalis superior, Pars orbitalis
32, -90, 14	18	Gyrus occipitalis medius
2, 64, 16	10	Gyrus rectus

Tab. 23: Aktivierungsareale in der medizierten Gruppe zu U2 , p (unkorr.) < 0,001

Aktivierungsareale in der unmedizierten Gruppe zu U2

Talairach-Koordinaten: x, y, z (mm)	Broadmann-Areal	Region (Cluster-Maximum)
Linke Hemisphäre		
-12, -86, -36		Kleinhirn
-18, -76, 12		Kleinhirn
Rechte Hemisphäre		
38, -70, 34	19	Gyrus occipitalis medius
18, -92, 12	18	Okzipitallappen, Cuneus

2, -44, 36	23	Mediales Cingulum
32, 62, -2	11	Gyrus frontalis superior, Pars orbitalis
6, -70, 50	7	Precuneus

Tab. 24: Aktivierungsareale in der unmedizierten Gruppe zu U2, p (unkorr.) < 0,001

4.2.2 Deaktivierung von Gehirnarealen

Betrachtet man die Regionen des Gehirns, die eine verringerte regionale Durchblutungsrate aufweisen so resultierten zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung in beiden Gruppe Areale des auditorischen Kortex. Die Gruppe der medizierten Patienten wies eine verminderte zerebrale Durchblutungsrate im medialen Cingulum rechts und im auditorischen Kortex der linken Hemisphäre auf (BA 21 und 22). Außerdem wurde der linke Thalamus deaktiviert (Tab. 25). Die Gruppe der unmedizierten Patienten zeigte in dieser Analyse Deaktivierungsmuster im auditorischen Assoziationskortex (BA 48) beider Hemisphären und im medialen Cingulum sowie im Gyrus postcentralis der rechten Seite (Tab. 26).

Deaktivierungsareale der medizierten Gruppe zu U2

Talairach-Koordinaten: x, y, z (mm)	Brodmann-Areal	Region (Cluster-Maximum)
Linke Hemisphäre		
-56, -42, 40	40	Gyrus temporalis medius
-46, -36, 42	21	Lobus parietalis inferior
-70, -16, 2	22	Gyrus temporalis medius
-24, -24, 52		Thalamus
-4, -32, 54	27	Gyrus lingualis
Rechte Hemisphäre		
8, -24, 40		Mediales Cingulum

Tab. 25: Deaktivierungsareale der medizierten Gruppe zu U2, p (unkorr.) < 0,001

Deaktivierungsareale der unmedizierten Gruppe zu U2

Talairach-Koordinaten: x, y, z (mm)	Brodmann-Areal	Region (Cluster-Maximum)
Linke Hemisphäre		
-56, -12, 12	48	Gyrus temporalis superior
Rechte Hemisphäre		
36, -4, 10	48	Insel, auditorischer Kortex
2, -28, 54	4	Mediales Cingulum
38, -34, 50	3	Gyrus postcentralis
38, -34, 70	3	Gyrus postcentralis

Tab. 26: Deaktivierungsareale der unmedizierten Gruppe zu U2, p (unkorr.) < 0,001

4.2.3 Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich ihres Aktivierungsmusters

4.2.3.1 Stärkere Aktivierung in der medizierten Gruppe zu U1 und U2

Die folgende Tabelle 27 zeigt diejenigen Gehirnareale, die in der Galantamin-Gruppe zu den beiden Untersuchungszeitpunkten jeweils signifikant stärker aktiviert wurden als in der unmedizierten Gruppe (vergleiche auch Abb. 7).

Berechnet wird dabei $G1U1_{\text{test}} - G2U1_{\text{test}}$ (für den Zeitpunkt U1) bzw. $G1U2_{\text{test}} - G2U2_{\text{test}}$ (für den Zeitpunkt U2).

Zeitpunkt	Med > Unmed
U 1	<u>Linke Hemisphäre:</u> Cerebellum Gyrus occipitalis superior (BA 18)
U 2	<u>Linke Hemisphäre:</u> Gyrus frontalis superior (BA 11) <u>Rechte Hemisphäre:</u> Gyrus frontalis superior, Pars orbitalis (BA 10)

Tab. 27: Med > Unmed bei U1 und U2 (stärkere Aktivierung in der medizierten Gruppe als in der unmedizierten Gruppe), p (unkorr.) < 0,001

4.2.3.2 Stärkere Aktivierung in der unmedizierten Gruppe zu U1 und U2

Die folgende Tabelle 28 zeigt diejenigen Gehirnareale, die in der unmedizierten Gruppe zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten signifikant stärker aktiviert wurden als in der medizierten Gruppe. Die Berechnung erfolgt dabei folgendermaßen: G2U1test – G1U1test (für den Zeitpunkt U1) bzw. G2U2test – G1U2test (für den Zeitpunkt U2).

Zeitpunkt	Unmed > Med
U 1	<u>Linke Hemisphäre:</u> Cerebellum (p = 0,000) <u>Rechte Hemisphäre:</u> Gyrus fusiformis (BA 19) ; (p = 0,000)
U 2	<u>Linke Hemisphäre:</u> Gyrus parietalis inferior (BA 21); (p = 0,001) Insel (BA 6); (p = 0,000) Gyrus präcentralis (BA 48); (p = 0,000) <u>Rechte Hemisphäre:</u> Calcarinus (BA 17); (p = 0,000)

Tab. 28: Unmed > Med bei U1 und U2 (stärkere Aktivierung in der unmedizierten Gruppe als in der medizierten Gruppe), p (unkorr.) < 0,001

4.3 Entwicklung des Aktivierungs- bzw. Deaktivierungsmusters im Verlauf der Zeit bis zum Untersuchungszeitpunkt 2

4.3.1 Entwicklung des Aktivierungsmusters

Vergleicht man statistisch die Kontrollbedingung mit den Aktivierungsbedingungen innerhalb der Gruppen zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten, so können diejenigen Areale berechnet werden, die eine Zunahme an Aktivierung zum zweiten Untersuchungszeitpunkt, verglichen mit dem ersten, zeigen. Hierbei wird deutlich, dass sich die beiden Gruppen hinsichtlich der Entwicklung ihres Aktivierungsmusters im Verlauf der Zeit klar unterscheiden.

So entwickelte sich in der Gruppe der medizierten Patienten eine Zunahme an Aktivierung im Gyrus frontalis inferior und im anterioren Cingulum (Tab. 29, Abb.

6), welche in der Gruppe der unmedizierten Patienten dagegen nicht zu sehen war. Hier wurde eine erhöhte zerebrale Durchblutungsrate im Gyrus fusiformis rechts, sowie im Thalamus beobachtet (Tab. 30).

Aktivierungszunahme nach 3 Monaten in der medizierten Gruppe

Talairach-Koordinaten: x, y, z (mm)	Brodmann-Areal	Region (Cluster-Maximum)
Linke Hemisphäre		
-60, 22, 32	44	Gyrus frontalis inferior, Pars triangularis
-52, 16, 24	48 (47)	Gyrus frontalis inferior, Pars opercularis
-2, 40, -4	11	Anteriores Cingulum
Rechte Hemisphäre		
14, 50, 14	32	Anteriores Cingulum

Tab. 29: Aktivierungszunahme nach 3 Monaten in der medizierten Gruppe, p (unkorr.) < 0,001

Aktivierungszunahme nach 3 Monaten in der unmedizierten Gruppe

Talairach-Koordinaten: x, y, z (mm)	Brodmann-Areal	Region (Cluster-Maximum)
Rechte Hemisphäre		
40, -6, -32	20	Gyrus fusiformis
Interhemisphär		
0, -18, 14		Thalamus

Tab. 30: Aktivierungszunahme nach 3 Monaten in der unmedizierten Gruppe, p (unkorr.) < 0,001

4.3.2 Entwicklung des Deaktivierungsmusters

Führt man eine Subtraktionsanalyse zwischen den Ergebnissen der Deaktivierungsanalysen der beiden Untersuchungen in den jeweiligen Gruppen durch, so kann man die Veränderung der Deaktivierungsmuster im Gehirn der

beiden Gruppen beobachten. Hierbei resultiert in der medizierten Gruppe eine Deaktivierungszunahme im rechten Lobulus paracentralis. Die Gruppe der unmedizierten Patienten zeigte eine Deaktivierungszunahme im linken Temporallappen (auditorischer Assoziationskortex), Lobulus paracentralis und Gyrus frontalis medius, sowie rechts im Cerebellum (Tab. 31 und 32).

Deaktivierungszunahme nach 3 Monaten in der medizierten Gruppe

Talairach-Koordinaten: x, y, z (mm)	Brodmann-Areal	Region (Cluster-Maximum)
Rechte Hemisphäre		
2, -42, 64	5	Lobulus paracentralis

Tab. 31: Deaktivierungszunahme nach 3 Monaten in der medizierten Gruppe, p (unkorr.) < 0,001

Deaktivierungszunahme nach 3 Monaten in der unmedizierten Gruppe

Talairach-Koordinaten: x, y, z (mm)	Brodmann-Areal	Region (Cluster-Maximum)
Linke Hemisphäre		
-24, -98, -12	18	Gyrus lingualis
-8, -50, 66	5	Lobulus paracentralis
-48, 36, 32	45	Gyrus frontalis medius
Rechte Hemisphäre		
14, -72, -34		Cerebellum

Tab. 32: Deaktivierungszunahme nach 3 Monaten in der unmedizierten Gruppe, p (unkorr.) < 0,001

Betrachtet man diejenigen Bereiche, in denen die Deaktivierung im Verlauf abgenommen hat, so ergaben sich für die medikamentös behandelten Patienten Bereiche des Frontalkortex mit dem Gyrus rectus und dem Anterioren Cingulum (BA 11) und die Insel (BA 48). In der ohne Medikament verbliebenen Gruppe nahm die Deaktivierung nach 3 Monaten im Bereich des auditorischen Kortex der rechten Hemisphäre ab (Tab. 33 und 34).

Abnahme an Deaktivierung nach 3 Monaten in der medizierten Gruppe

Talairach-Koordinaten: x, y, z (mm)	Brodmann- Areal	Region (Cluster-Maximum)
Linke Hemisphäre		
-40, 0, 2	48	Insel
-2, 40, -4	11	Anteriores Cingulum
Rechte Hemisphäre		
4, 46, -18	11	Gyrus rectus

Tab. 33: Abnahme an Deaktivierung nach 3 Monaten in der medizierten Gruppe, p (unkorr.) < 0,001

Abnahme an Deaktivierung nach 3 Monaten in der unmedizierten Gruppe

Talairach-Koordinaten: x, y, z (mm)	Brodmann- areal	Region (Cluster-Maximum)
Rechte Hemisphäre		
58, -46, -4	21	Gyrus temporalis medius
36, 14, 0	48 (47)	Insel

Tab. 34: Abnahme an Deaktivierung nach 3 Monaten in der unmedizierten Gruppe, p (unkorr.) < 0,001

4.4 Der „Difference of Difference“-Vergleich

Betrachtet man die Veränderung der Aktivierungs-, sowie auch der Deaktivierungsmuster innerhalb der einzelnen Gruppen im Verlauf der Zeit und vergleicht diese direkt miteinander, so erhält man den „Vergleich der Vergleiche“ oder die sogenannte „difference of difference“. Im Folgenden wird beschrieben, inwiefern sich die Aktivierungs- und Deaktivierungszunahme der beiden Gruppen unterscheiden.

4.4.1 Unterschied der Aktivierungszunahme der medizierten versus der unmedizierten Patienten

Vergleicht man die Veränderung der Aktivierung im Verlauf der Zeit der jeweiligen Gruppen miteinander, so resultiert bei den medizierten Patienten ein größerer

Anstieg der zerebralen Durchblutungsrate im Anteriores Cingulum rechts (Tabelle 35, vgl. Abb. 8). Die unmedizierten Patienten zeigten eine vergleichsweise stärkere Aktivierungszunahme im Cerebellum rechts (Tabelle 36).

Talairach-Koordinaten: x, y, z (mm)	Brodmann- Areal	Region (Cluster-Maximum)
2, 44, -14	11	Anteriores Cingulum

Tab.35: Größere Aktivierungszunahme in der medizierten im Vergleich mit der unmedizierten Gruppe im Verlauf der Zeit, p (unkorr.) < 0,001

Talairach-Koordinaten: x, y, z (mm)	Brodmann- areal	Region (Cluster-Maximum)
Rechte Hemisphäre		
8, -52, -18	18	Cerebellum

Tab. 36: Größere Aktivierungszunahme in der unmedizierten im Vergleich mit der medizierten Gruppe im Verlauf der Zeit, p (unkorr.) < 0,001

4.4.2 Unterschied der Deaktivierungszunahme der medizierten versus der unmedizierten Patienten

Eine vergleichsweise stärkere Zunahme an Deaktivierung, sprich eine größere Abnahme der zerebralen Durchblutungsrate, zeigte die Gruppe der medizierten Patienten im Bereich der rechten Sehrinde (Tabelle 37). Dieser Wert war allerdings nicht statistisch signifikant. Bei der unmediziert gebliebenen Gruppe ergab sich bei diesem Vergleich eine größere Deaktivierungszunahme im Anteriores Cingulum und im Gyrus rectus der rechten Hemisphäre (Tabelle 38).

Talairach-Koordinaten: x, y, z (mm)	Brodmann- Areal	Region (Cluster-Maximum)
Rechte Hemisphäre		
30, -80, 40	19	Gyrus occipitalis superior

Tab. 37: Größere Deaktivierungszunahme in der medizierten im Vergleich mit der unmedizierten Gruppe im Verlauf der Zeit, p (unkorr) < 0,002

Talairach-Koordinaten: x, y, z (mm)	Brodmann- Areal	Region (Cluster-Maximum)
Rechte Hemisphäre		
22, 40, 18	32	Anteriores Cingulum
2, 44, -14	10	Gyrus rectus

Tab. 38: Größere Deaktivierungszunahme in der unmedizierten im Vergleich mit der medizierten Gruppe im Verlauf der Zeit, p (unkorr.) < 0,001

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse

Bei den verschiedenen Analysen, die wir im Rahmen unserer Arbeit durchführten, kamen wir zu unterschiedlichen Ergebnissen, die es zu interpretieren galt. Im Folgenden möchte ich die wesentlichen Ergebnisse hervorheben und diese mithilfe bereits publizierter Studien versuchen, zu interpretieren.

Im Kapitel 5.2 sollen die wesentlichen Unterschiede zwischen Test- und Kontrollbedingung innerhalb der beiden Gruppen zu den jeweiligen Zeitpunkten erläutert werden. Hierbei fällt auf, dass beim gesamten Patientenkollektiv anhand seines zerebralen Aktivierungsmusters zu Beginn der Studie die Diagnose LKS bestätigt werden kann und aufgrund des Deaktivierungsmusters eine Demenz vom Alzheimer-Typ ausgeschlossen werden kann.

Kapitel 5.3 interpretiert die wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten innerhalb der beiden einzelnen Gruppen. Es hebt sich deutlich eine Zunahme an Aktivierung im Präfrontalkortex in der medizierten Gruppe hervor, die in der unmedizierten Gruppe nicht zu sehen ist. Letztere zeigte eine Aktivierungszunahme lediglich im Thalamus.

Kapitel 5.4 beschäftigt sich mit den Unterschieden zwischen den beiden Gruppen zu den Untersuchungszeitpunkten U1 und U2. Kernergebnis dabei ist, dass die medizierte Gruppe zum zweiten Untersuchungszeitpunkt den Gyrus frontalis superior rechts (BA 10) mehr aktivierte als die unmedizierte. Die unmedizierte Gruppe aktivierte, verglichen mit der medizierten, zum genannten Zeitpunkt verstärkt den Calcarinus rechts (BA 17), welcher einen Teil der primären Sehrinde darstellt.

Kapitel 5.5 erläutert schließlich die wesentlichen Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der Veränderungen, die sich über den zeitlichen Verlauf innerhalb der Gruppen ergeben haben. Dabei muss ganz deutlich eine Zunahme an Aktivierung im Anterioren Cingulum im Verlauf der Zeit betont werden, die sich in der medizierten Gruppe, verglichen mit der unmedizierten, gezeigt hat.

5.2 Unterschiede zwischen Test- und Kontrollbedingung in den beiden Gruppen

Betrachten wir die Aktivierungsmuster der Probanden beider Gruppen zum Ausgangszeitpunkt, so fällt auf, dass sich diese bereits von Aktivierungsmustern gesunder Probanden unterscheiden und somit eine Korrelation mit der klinischen Diagnose „Leichte kognitive Störung“ besteht. Wir erwarteten uns ein für räumliche Orientierung und aktive Navigation typisches kortikales Netzwerk, das bei visuell-räumlichen Prozessen in einem gesunden Kollektiv in vorangegangenen Studien identifiziert und als spezifisch definiert wurde. Üblicherweise kommt es nach Maguire et al. (1998, 1999), Hartley et al. (2003) und Kawashima et al. (1999) zur Aktivierung zerebraler Regionen, die zum ventralen und dorsalen Streifen des visuellen Systems gehören, wie: primärer und sekundärer visueller Kortex, inferotemporaler Kortex, ventrolateraler Präfrontalkortex, posteriorer Präfrontalkortex und dorsolateraler Präfrontalkortex. Zusätzlich und speziell bei räumlicher Orientierung werden der Hippocampus, der posteriore und superiore Parietalkortex und das Posteriore Cingulum aktiviert. Aufgrund von Vorarbeiten mit derselben Navigationsaufgabe fanden Drzezga et al. (2005) eine verstärkte Aktivierung höhergradiger visueller Areale (BA 19) bei Gesunden. Bei LKS-Patienten war die Aktivierung dieser Areale bei Navigation weniger stark ausgeprägt, bei Alzheimerpatienten gar nicht vorhanden. Im Gegensatz dazu wurde bei Patienten mit AD eine starke Aktivierung von primär visuellen Arealen (BA 17/18) beobachtet, die bei LKS weniger und bei Gesunden gar nicht ausgeprägt war. In unseren beiden Gruppen fehlte bereits bei Studienbeginn die Aktivierung im Bereich des Temporal- und Parietallappens, während Areale des primär visuellen Systems (Cuneus, Gyrus occipitalis inferior, Gyrus occipitalis medialis, Gyrus lingualis) in den Testbedingungen verstärkt aktiviert wurden. Dieses Aktivierungsmuster spricht nach der oben genannten Studie für ein

Vorliegen von LKS, da sowohl noch das BA 19, als auch BA 17 und 18 aktiviert wurden. Außerdem ist das Ergebnis vereinbar mit zahlreichen Studien, die allesamt die typischen zerebralen Veränderungen im Rahmen einer Alzheimerdemenz zuerst in temporalen und parietalen Bereichen, sowie im Posterioeren Cingulum aufzeigen (Drzezga et al., 2003; Grossman et al., 2003; Kogure et al. 1999; Minoshima et al., 1995; Small et al., 2000). Somit zeigt sich also auch bei der LKS ein kortikales Muster, das Ähnlichkeiten aufweist mit dem der Alzheimerdemenz, während klinisch noch keine Anzeichen für ein Fortschreiten der dementiellen Erkrankung hin zum Alzheimerstyp vorliegen. Da die LKS, wie bereits erwähnt, eine Vorstufe der Alzheimerdemenz darstellen kann, würde dies bedeuten, dass eine PET-Untersuchung der Art wie sie in unserer Studie durchgeführt wurde, ein sehr frühes Stadium der Alzheimerdemenz aufzeigen könnte. Dies erscheint sinnvoll, da eine medikamentöse Therapie möglichst früh angefangen werden sollte, um die Erkrankung an einem Punkt aufzuhalten, an dem sie klinisch noch wenig fortgeschritten ist. Inwieweit sich eine medikamentöse Behandlung in diesem Stadium im Aktivierungsmuster der Patienten bemerkbar macht war die eigentliche Idee dieser Arbeit und deswegen sollte speziell die Wirkung des Acetylcholinesterasehemmers Galantamin auf die Durchblutung des Gehirns bei Patienten mit LKS untersucht werden. Um die direkte Auswirkung des Medikaments besser beurteilen zu können wurde zum Vergleich eine LKS-Gruppe ohne Medikament mituntersucht. Zu Beginn der Studie zeigten beide Gruppen sehr ähnliche und somit vergleichbare Ausgangsbedingungen, sowohl im klinischen Erscheinungsbild als auch im MMST. Auch was das zerebrale Durchblutungsmuster betrifft, so ergeben sich nur wenige signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zum ersten Untersuchungszeitpunkt (vgl. Tabelle 27 und 28). Betrachtet man die dazu gehörigen PET-Bilder (Abbildung 4 und 5) so erscheinen einem die Bilder im Vergleich allerdings doch recht unterschiedlich zu sein. Dies könnte vor allem daran liegen, dass die Gruppen jeweils sehr klein sind und deswegen kleine Differenzen stärker ins Gewicht fallen.

Diese also vergleichbaren Ausgangsbedingungen gewährleisten, dass sich die Unterschiede zwischen den Gruppen, die sich nach der Behandlung mit Galantamin zeigen, direkt auf die Wirkung des Medikaments zurückgeführt werden können.

Die Therapie mit Acetylcholinesterasehemmern wird ja bekanntlicherweise bei der Demenz vom Alzheimer-Typ eingesetzt, um den Fortschritt der Erkrankung zu verhindern bzw. eventuell sogar schon vorhandene kognitive Defizite zu mildern. Tatsächlich beschreiben Brown et al. (1996) in einer den zerebralen Blutfluss von Alzheimerpatienten untersuchenden Studie, dass sich die Krankheit in ihren unterschiedlichen Stadien auch in verschiedenen Bereichen des Gehirns manifestiert. Ist zunächst in einem milden Stadium vor allem der posteriore Assoziationskortex betroffen, so kommt es bei weiterem Voranschreiten der Demenz zu einer Aktivitätsminderung im Frontalkortex, die mit einer Zunahme von kognitiven Defiziten korreliert. Demnach wird also der Frontalkortex erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Krankheit betroffen, was sich in einer Abnahme der Durchblutungsrate in diesem Bereich äußert. Übertragen wir dieses Erkenntnis auf unsere Studie, so könnte sich ein Hinweis ergeben, dass die Therapie mit Galantamin ein Fortschreiten zur Alzheimerdemenz verhindert bzw. sogar eine eventuelle Funktionsverbesserung cholinergischer Neurone bewirkt hat. Dieser Schluss wird aus der Tatsache gefolgert, dass es zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung in keiner der beiden Gruppen zur Aktivierung des Frontalkortex kam und sich somit beide Gruppen bereits in einem fortgeschrittenen Stadium befanden. Bei der Verlaufsuntersuchung war die medizierte Gruppe jedoch wieder fähig, den Frontalkortex zu aktivieren, was tatsächlich auf eine Funktionsverbesserung cholinergischer Neurone in dieser Region spekulieren ließe. Da nach Bickel u. Cooper (1994) der durchschnittliche Zeitverlauf, in dem Patienten mit LKS eine leichte Demenz entwickeln können, 30 Monate beträgt, ist der vom Galantamin bewirkte Effekt der Funktionsverbesserung cholinergischer Neurone wesentlich wahrscheinlicher als das Verhindern des Erkrankungsfortschritts im Verlauf von drei Monaten.

Bezüglich der Deaktivierung von Gehirnarealen ergaben sich wider Erwarten kaum bemerkenswerte Unterschiede zwischen den Gruppen. Zu beiden Untersuchungszeitpunkten wurden in beiden Gruppen vor allem die Regionen des auditorischen Kortex deaktiviert (Tab.14, 15, 18, 19). Der Nachweis dieser gewissen Deaktivierung des auditorischen Kortex weist darauf hin, dass unsere Patienten keine voll ausgeprägte Alzheimer Demenz hatten. Dazu muss eine Studie von Drzezga et al. (2005) betrachtet werden, bei der sich im Gehirn von Patienten mit Alzheimer-Demenz überhaupt keine Deaktivierung der genannten

Region mehr hat nachweisen lassen. Dass unser Patientengut zu dieser Deaktivierung in der Lage ist, ist gut damit vereinbar, dass die Patienten noch keine voll ausgeprägte Alzheimer Demenz aufwiesen.

5.3 Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten innerhalb der Gruppen

Als sich hervorhebendes Ergebnis muss hier sicherlich die deutlich verstärkte Aktivierung im Verlauf der Zeit im Bereich der Frontalregionen rechts sowie auch links in der Gruppe der medizierten Patienten gesehen werden, die in der anderen Gruppe nicht nachweisbar war. Da eine Aktivierung des Frontalkortex unter anderem bei Aufmerksamkeitsaufgaben beobachtet wird, könnte dieses Kernergebnis unserer Studie gedeutet werden als vermehrte Fähigkeit, der gestellten Aufgabe verstärkt Aufmerksamkeit zu schenken: Cabeza und Nyberg stellten 2000 in einer zusammenfassenden Arbeit von 275 PET und fMRT-Studien fest, dass für Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis unter anderem präfrontale Regionen aktiviert werden. Da bei den unbehandelten Patienten unserer Studie die frontale Aktivierung beim Vergleich der Erst- mit der Zweituntersuchung nicht signifikant zunimmt, und bei der Erstuntersuchung in keiner der beiden Gruppen beobachtet wurde, könnte die erhöhte frontale Durchblutungsrate der medizierten Patienten nach Ablauf der medikamentösen Behandlung von ungefähr drei Monaten dem therapeutischen Effekt des Acetylcholinesterasehemmers zugeordnet werden.

In einer Studie von Desgranges et al. (1998), deren Ziel es war, die neuronale Basis für Gedächtnisschwäche bei der AD zu definieren, fehlte bei direkter Prüfung des Arbeitsgedächtnisses von Alzheimerpatienten mittels eines Tests die bei Gesunden vorhandene präfrontale Aktivierung komplett. Dies wäre mit dem Aktivierungsmuster unserer unmedizierten Patienten vergleichbar und spräche ebenfalls für die Wirkung des Galantamin in den Gyri frontalis superior und frontalis medius (jeweils Pars orbitalis) der medizierten Patienten.

Tatsächlich wurde eine Aktivierungszunahme im Bereich des Frontalkortex nach einer medikamentösen Therapie mit einem Acetylcholinesterasehemmer schon mehrfach vorbeschrieben. In einer Arbeit von Stefanova et al. (2005) wurde nach

einer zwölfmonatigen Behandlung mit Rivastigmin ebenfalls eine Mehraktivierung in Ruhe unter anderem des rechten mittleren Frontalkortex beobachtet. Hierbei handelt es sich zwar um eine FDG-PET Studie, womit der Glukosestoffwechsel im Gehirn unter Ruhebedingungen beschrieben wird, dennoch wurde dies als stabilisierender Effekt im zerebralen Stoffwechsel von Alzheimerpatienten eines frühen Stadiums durch das Medikament interpretiert. Bei dem Therapeutikum Rivastigmin handelt es sich ebenfalls um einen Acetylcholinesterasehemmer, der, genauso wie Galantamin, bei Demenzen vom Alzheimerstyp eingesetzt wird. Die drei in der Praxis eingesetzten Acetylcholinesterasehemmer Galantamin, Rivastigmin und Donepezil sind in ihrer Auswirkung auf die klinischen Symptome gleichwertig (Jay M. Ellis, 2005) und werden ohne Bevorzugung einer der Stoffe auch gleichwertig eingesetzt. Auch Venneri et al. (2001) untersuchten die zerebralen Auswirkungen von Rivastigmin in einer Gruppe von Alzheimer-Patienten. Mittels HMPAO SPECT wurde die zerebrale Durchblutungsrate zu Baseline, nach drei und nach sechs Monaten untersucht. Sie beschrieben hierbei einen vergleichsweise höchsten Anstieg der Durchblutungsrate unter anderem medial frontal, der sich schon nach drei Monaten zeigte und nach sechs Monaten immer noch unverändert vorhanden war. Hierbei wurde zwar die Perfusion in Ruhe beschrieben, dennoch weist auch diese Studie darauf hin, dass es unter der Therapie mit Acetylcholinesterasehemmern zu einem Effekt im frontalen Kortex kommt (ähnlich wie in unserer Arbeit), in diesem Fall bereits zu einer vermehrten Perfusion in Ruhebedingungen.

Eine Studie von Almkvist et al., 2004, die die Auswirkung von Acetylcholinesterasehemmern untersuchte, fand heraus, dass nach einer zwölfmonatigen Behandlung mit Rivastigmin von Patienten mit LKS und Alzheimerdemenz vor allem Aufmerksamkeit, Gedächtnis und die räumliche Orientierungsfähigkeit verbessert werden. Damit werden auf eine positive Art und Weise Fähigkeiten beeinträchtigt, die auch in unserer Studie durchaus geprüft wurden. Da Daueraufmerksamkeit und das Arbeitsgedächtnis hauptsächlich im rechten dorsolateralen Präfrontalkortex repräsentiert sind (Almkvist, 2000; Cabeza und Nyberg, 2000), spricht eine Steigerung an Aktivität in diesem Areal nach einer Behandlung mit einem Acetylcholinesterasehemmer dafür (so wie in der medizierten Gruppe), dass es durch das Medikament zur Verbesserung der Aufmerksamkeitsfähigkeit gekommen ist.

Parallelen ergeben sich außerdem mit einer vorausgehenden Studie, die ebenfalls mittels Bildgebung den Effekt von Galantamin auf das Gehirn von Patienten mit LKS untersuchte. In der Arbeit von Goekoop et al. (2004) wurden LKS Patienten mittels funktioneller Magnetresonanztomographie bezüglich der Aktivität ihres zerebralen cholinergen Systems, das ja der Angriffspunkt für die Acetylcholinesterasehemmer ist, zu Beginn und nach einer längeren Therapie mit Galantamin untersucht. Mit einem Gedächtnistest wurde speziell das Arbeitsgedächtnis geprüft und dabei zuerst ohne Medikation, dann nach einer Einmaldosis und schließlich nach längerer Einnahme von Galantamin die Veränderung der Signalstärke in der fMRT gemessen. Hierbei kam es ebenfalls im rechten mittleren Frontalgyrus zu einer signifikanten Aktivitätssteigerung unter der Behandlung von Galantamin, die vor allem bei Betätigung des Arbeitsgedächtnisses auftrat. Dieser Effekt wurde interpretiert als ein möglicher cholinerges Effekt bei visueller Aufmerksamkeit. Auch andere Studien beschreiben Effekte einer cholinergen Steigerung auf die Aktivität des Gehirns bei Betätigung des Arbeitsgedächtnisses unter anderem präfrontal (Due et al., 2002; Ernst et al., 2001; Furey et al., 2000; Kumari et al., 2003; Lawrence et al., 2002; Parry et al., 2003). All diese Ergebnisse würden wiederum dafür sprechen, dass es sich bei der hier gefundenen Zunahme an präfrontaler Aktivierung tatsächlich um einen Effekt des Acetylcholinesterasehemmers Galantamin handeln könnte. Furey et al. (2000) beschreiben sogar eine positive Korrelation zwischen der Veränderung des regionalen zerebralen Blutflusses im rechten Präfrontalkortex bei Gesunden und der Leistung in einem Test des Arbeitsgedächtnisses nach Physostigmineinnahme, gemessen an der Schnelligkeit, in der die Aufgabe gelöst wird.

Betrachtet man das Ausmaß der Enzymhemmung im Gehirn von Alzheimerpatienten, so zeigt sich nach einer dreimonatigen Behandlung mit Donepezil eine deutliche Inhibition der Acetylcholinesterase dorsolateral präfrontal. Bohnen et al. (2005) fanden eine Steigerung der Enzymhemmung in diesem Areal von 22,2%. Die in unserer Studie zunehmende Aktivierung im dorsolateralen Präfrontalkortex in der medizierten Gruppe könnte so betrachtet also aus einer durch Galantamin ebenfalls verminderten Acetylcholinesteraseaktivität resultieren. Dies würde sich in einem verbesserten Transmitterverhältnis zeigen und könnte ein bei der LKS bereits bestehendes

cholinerges Defizit (Jay M Ellis, 2005) ausgleichen und dadurch zu einer gesteigerten Aktivierung in den betroffenen zerebralen Regionen führen.

In der Gruppe ohne Galantamin kam es bei diesem statistischen Vergleich im Verlauf der Zeit lediglich zur Aktivierungszunahme im Thalamus. Eine Erklärung hierfür könnte das Modell der fronto-subkortikalen Schaltkreise liefern. Weindl (Förstl H, Springer-Verlag 2001) beschreibt fünf dieser Schaltkreise, die bei unterschiedlichen Formen der Demenz unterbrochen sind und dadurch bestimmte kognitive Fähigkeiten unmöglich machen. Im sogenannten dorsolateralen präfrontalen Schaltkreis projiziert der Thalamus als vorletzte Instanz auf den dorsolateralen Präfrontalkortex. In unserem Fall wird, wie weiter oben schon ausführlich diskutiert, dieser Bereich im Frontalkortex in der betroffenen Gruppe nicht aktiviert. Eine Mehraktivierung im Thalamus könnte aus einer kompensatorischen Mehrdurchblutung in diesem Bereich resultieren, die deswegen entsteht, weil die nachgeschaltete Instanz nicht aktiviert wird. Eine Beeinträchtigung dieses Schaltkreises führt zur Störung exekutiver Funktionen und motorischer Programme mit Schwierigkeiten im Entwickeln von Strategien und Wiedererkennen. Dieses sogenannte Syndrom des dorsolateralen präfrontalen Kortex ist mit den Problemen im Bewältigen der gestellten Navigationsaufgabe durchaus vereinbar und könnte die verstärkte Aktivierung im Thalamus, die sich im Verlauf der drei Monate durch Fortschreiten der LKS entwickelt hat, sinnvoll erklären.

Ein anderes Erklärungsmodell wäre eine kompensatorische Mehraktivierung im Thalamus aufgrund einer zunehmenden Atrophie von grauer Substanz in dieser Region. Chetelat et al. (2005) fanden eine im Verlauf von 18 Monaten fortschreitende Abnahme an grauer Substanz bei Patienten mit LKS unter anderem im Thalamus. Damit die Funktionen dieser Hirnregion trotz der abnehmenden Masse dennoch aufrechterhalten werden können, muss eine gesteigerte Durchblutung aufgebracht werden, die das Defizit an Masse kompensieren soll. Interpretiert man die vermehrte thalamische Durchblutung auf diese Art und Weise, so würde sie für eine Abnahme an grauer Substanz im Thalamus in der unmedizierten Gruppe sprechen, die in der normalen Entwicklung der LKS auftritt, durch eine medikamentöse Therapie mit Galantamin jedoch

scheinbar verhindert werden kann, da diese Entwicklung in der behandelten Gruppe nicht beobachtet wurde.

In einer Studie von Kogure et al. (1999), in der die longitudinale Entwicklung der Gehirndurchblutung bei der Alzheimerdemenz im Frühstadium betrachtet und mit der von gesunden Probanden verglichen wird, wurde bereits zu Beginn der Beobachtung im Vergleich eine stärkere Durchblutung im Thalamus in der Gruppe der Alzheimerpatienten als bei den gesunden Probanden gesehen. Somit kommt es im Frühstadium der Demenz vom Alzheimerstyp zu einer vergleichsweise verstärkten Aktivierung im Thalamus, die sich dann im Verlauf der Erkrankung aber nicht noch weiter verstärkt. Diese Erkenntnis könnte in unserem Fall für den Übergang der LKS zur Alzheimerdemenz bei den unmedizierten Patienten sprechen, welche sich demnach zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung in einem frühen Stadium der Demenz befinden würden. Leider wird für diese Beobachtung in der genannten Studie keine Erklärung geliefert, dennoch ist das Ergebnis eine feststehende Tatsache und mit dem unserer Studie durchaus vergleichbar. Denkt man z.B. daran, dass der Thalamus die zentrale Umschaltstation des Gehirns für Sinneseindrücke aller Art darstellt, wo sensible Nervenbahnen zusammenlaufen und dann umgeschaltet werden, um sinnvoll verwertet werden zu können, so könnte eine verstärkte Aktivierung dieser zentralen Hirnregion bedeuten, dass jene genannten Umschaltvorgänge, die in einem gesunden Gehirn automatisch ablaufen, in der LKS-Gruppe nicht mehr ohne weiteres funktionieren und deswegen Kompensationsvorgänge stattfinden. Eine Aufgabe wie die Navigationsaufgabe unserer Studie stellt eine große Herausforderung an das Gehirn dar, es müssen verschiedenste Sinneseindrücke verarbeitet und verschaltet werden, um dann sinnvolle motorische Handlungen tätigen zu können. Ist eine solche Anforderung aber nicht mehr automatisiert möglich, so muss das Gehirn kompensatorisch bestimmte Regionen, die bei der Ausführung bzw. Verarbeitung beteiligt sind, vermehrt aktivieren, sie verstärkt beanspruchen. Der Thalamus stellt solch eine Gehirnregion dar. Eine im Verlauf verstärkte Durchblutung könnte somit für ein Fortschreiten der neurodegenerativen Erkrankung sprechen, weil eine verstärkte Aktivierung nötig ist, um die gestellten Anforderungen sinnvoll bewältigen zu können, während das Aktivierungsmuster in der Gruppe der medizierten Patienten in dieser Hinsicht dem normalen Muster ähnlich zu sein scheint.

5.4 Unterschiede zwischen den Gruppen zu den beiden Untersuchungszeitpunkten

Vergleicht man die Aktivierungsmuster beider Gruppen zum Zeitpunkt der Folgeuntersuchung (U2) direkt miteinander, so ergibt sich in der medizierten Gruppe eine signifikant stärkere Aktivierung im rechten Gyrus frontalis superior (BA 10) als in der unmedizierten Gruppe. Im Folgenden möchte ich erläutern, wie diese stärkere Aktivierung im Frontalkortex bei den medizierten Patienten im Hinblick auf die Entwicklung ihrer neurologisch degenerativen Erkrankung interpretiert und inwiefern diese mit der Galantamintherapie in Verbindung gebracht werden kann.

Drzezga et al. (2003) beschrieben eine zerebrale Stoffwechseleränderung in der Langzeituntersuchung von Patienten mit LKS ebenfalls im BA 10 der rechten Hemisphäre. Bemerkenswert hierbei ist, dass sich eine Abnahme des zerebralen Glukosestoffwechsels mittels FDG-PET nur in der Gruppe der LKS-Patienten zeigte, die im beobachteten Zeitraum eine Demenz vom Alzheimer-Typ entwickelten. Die andere Gruppe, deren symptomatischer Erkrankungsgrad stagnierte, zeigte dagegen keine Veränderung in diesem Gehirnareal. Dies würde dafür sprechen, dass sich in unserem Falle die Gruppe der unbehandelten Patienten, die ja im Vergleich zur behandelten Gruppe das BA 10 weniger bzw. gar nicht aktivierte, mehr in Richtung Alzheimer-Demenz entwickelte, während die andere Gruppe bezüglich ihres Erkrankungsstadiums der LKS gleich blieb. Hier kann man an zwei mögliche Ursachen denken: Entweder handelt es sich in der medizierten Gruppe im Vergleich zur unmedizierten um LKS-Patienten, deren neurodegenerative Erkrankung sich auch ohne Medikament nicht zu einer Alzheimer-Demenz entwickelt hätte. Oder die Behandlung mit Galantamin hätte ein Fortschreiten der Erkrankung verhindert, was jedoch, den kurzen Zeitraum von 3 Monaten betrachtend, eher unwahrscheinlich ist.

Johannsen et al. (1999) beschrieben in einer Alzheimer-Patienten und gesunde Probanden untersuchenden Vergleichsstudie eine Aktivierung des mittleren Frontalgyrus rechts (BA 10) bei Aufmerksamkeit bei den gesunden Probanden, die in der Alzheimer-Gruppe fehlte. Im Gegensatz dazu wurde bei den dementen

Probanden sogar eine Deaktivierung speziell bei Daueraufmerksamkeit im BA 10 beidseits beobachtet. Beim direkten statistischen Vergleich der beiden Gruppen ergab sich folglich ebenfalls eine Mehraktivierung der gesunden Probanden im BA 10 rechts, was exakt dem Ergebnis unseres Vergleichs zum Zeitpunkt U2 entspricht. Hierbei entspräche die Gruppe der gesunden Probanden unserer medizierten Gruppe und die der dementen unserer unmedizierten Patientengruppe.

Unsere Patienten hatten ja vor Ablauf der Untersuchung im PET-Scanner bereits die Möglichkeit, sich mit der gestellten Navigationsaufgabe vertraut zu machen und das Erreichen des Zielpunktes vorab zu üben. Sie wurden also während der eigentlichen Untersuchung mit bereits Gesehenem konfrontiert und sollten somit durch ein Wiedererkennen des schon einmal durchlaufenen Labyrinths den Zielpunkt erneut finden. Hierzu, nämlich zum Wiedererkennen von Gesehenem, wird speziell das BA 10 des rechten anterioren Präfrontalkortex aktiviert (Ragland et al., 1999). Dieses Aktivierungsmuster bezieht sich allerdings auf gesunde Probanden. Da eine Aktivierung im BA 10 in der Gruppe der LKS-Patienten ohne Galantamintherapie signifikant geringer ausfällt, sind diese Patienten möglicherweise weniger gut in der Lage, das im Vorfeld bereits Erlernte wiederzuerkennen und dafür die entsprechende Region zu aktivieren. Auch die andere Gruppe konnte dies zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung noch nicht. Beim zweiten PET-Durchlauf, nämlich nach der dreimonatigen Galantaminbehandlung, verändert sich die Aktivierungsleistung der beiden Gruppen jedoch dahingehend, dass es durch die Therapie zu einer vergleichsweise stärkeren Aktivierung des BA 10 kommt. Ein Phänomen, das eigentlich bei gesunden Probanden bekannt ist. Diese Tatsache könnte so gedeutet werden, dass das durch die Acetylcholinesterasehemmer verbesserte Transmitterverhältnis eventuell eine Rückkehr des Aktivierungsmusters in Richtung „normal“ erlaubt, da auch bereits teilgeschädigte Hirnstrukturen mit Hilfe der Medikation ihrer Funktion wieder einigermaßen nachkommen können.

Neben dem BA 10 der rechten Hemisphäre kam es in der medizierten Gruppe, verglichen mit der unmedizierten zum zweiten Untersuchungszeitpunkt außerdem zur verstärkten Aktivierung im linken Gyrus frontalis superior (BA 11). Taylor et al., 1997 und Pardo et al., 1990 überprüften die Gehirnaktivierung von Gesunden beim Durchführen des Strooptests, ein die selektive Aufmerksamkeit prüfender

Gedächtnistest. Sie beschreiben dabei eine Aktivierung im linken Frontalkortex. Demnach scheinen unsere medizierten Patienten nach Einnahme von Galantamin fähig geworden zu sein, die für selektive Aufmerksamkeit verantwortlichen Gehirnstrukturen zu aktivieren. Dazu waren sie zu Beginn der Studie, d.h. vor der Therapie mit Galantamin nicht in der Lage. Der linke anteriore Präfrontalkortex wird außerdem beim Wiedererkennen von zuvor Gelernten aktiviert (Rugg et al., 1999), wodurch ihm eine bedeutende Rolle als Repräsentant des Kurzzeitgedächtnisses zugeschrieben wird (Fletscher et al., 1998; Rugg et al., 1999). Die medizierte Gruppe scheint nach längerdauernder Galantamintherapie im Vergleich mit der unbehandelten Gruppe die Fähigkeit erlangt haben, diese genannte Gehirnregion zur Erledigung der Aufgabe zu aktivieren. Diese Tatsache könnte wiederum auf ein durch das Medikament verbessertes Transmitterverhältnis im cholinergen System zurückgeführt werden. Speziell die visuelle Aufmerksamkeit auch im Sinne räumlicher Aufmerksamkeit ist bei der Alzheimerdemenz beeinträchtigt. Hao et al. (2005) entdeckten, dass bei einer visuellen Suchaufgabe sich die Aktivierungsverhältnisse im Gehirn von Alzheimer-Patienten und Gesunden unter anderem im linken Frontalkortex unterscheiden. Die dementen Probanden zeigten eine geringere Aktivierung links frontal als die gesunden. Um die Navigationsaufgabe unserer Studie bewältigen zu können, wird die Fähigkeit zur räumlichen Orientierung gebraucht, was wiederum visuelle Aufmerksamkeit erfordert. Die Aufgabe in der Studie von Hao et al. (2005) verlangt außerdem, dass den Probanden aus einem Angebot visueller Stimuli ein Stimulus auffällt, der sich von den anderen unterscheidet. Zum leichteren Finden des Weges in unserer virtuellen Welt sind bestimmte Merkmale im Sinne von Wegweisern angebracht (z.B. Stuhl, Schrank, Regal), die den Probanden ins Auge fallen sollten und ihnen damit beim Erreichen des Ziels behilflich sein könnten. Diese räumliche Aufmerksamkeit wird also unter anderem im linken Frontalkortex präsentiert und ist bei Vorliegen einer Alzheimerdemenz beeinträchtigt (Hao et al., 2005). Eine fehlende Aktivierung in diesem Bereich in der Gruppe der unmedizierten Patienten würde demnach also wiederum dafür sprechen, dass diese Gruppe, im Vergleich zu der anderen, ein Alzheimerpatienten-ähnliches Aktivierungsmuster des Gehirns aufweist.

Auf Seiten der unmedizierten Gruppe kam es zum Untersuchungszeitpunkt 2 beim direkten Vergleich mit der medizierten Gruppe zu einer signifikant verstärkten Aktivierung im Calcarinus rechts (BA 17), welcher einen Teil der primären Sehrinde bildet. Bezüglich des visuellen Kortex muss gesagt werden, dass in beiden Gruppen zu beiden Untersuchungszeitpunkten die einzelnen Areale der Sehrinde aktiviert wurden. Dazu gehören sowohl Bereiche des primären visuellen Kortex mit den Brodmanarealen 17 und 18, als auch höhergradige, sekundäre Areale wie das BA 19. Da die dreidimensional konstruierte virtuelle Welt eine Aufgabe darstellt, die das visuelle System beansprucht, ist eine Aktivierung der Sehrinde zu erwarten und in keiner der beiden Gruppen ungewöhnlich. Dennoch ist zu erwähnen, dass die unmedizierte Gruppe nur eine verstärkte Aktivierung im Bereich der primären Sehrinde zeigt. Hierbei kann eine vorangehende Arbeit von Drzezga et al. (2005) aufgeführt werden, bei der eine starke Aktivierung des BA 17 in der Gruppe der Alzheimerpatienten beobachtet wurde, die in der Gruppe der LKS-Patienten zwar vorhanden, aber weniger stark ausgeprägt war. Im gesunden Kollektiv zeigte sich keinerlei Aktivierung in dieser Region, dafür aber eine starke Aktivierung im BA 19, was zum höhergradigen visuellen System gezählt wird. Hier wiederum aktivierten die LKS-Patienten vermindert und die AD-Patienten nicht. Dies lässt vermuten, dass eine durch die Navigationsaufgabe erforderte höhere kognitive Anforderung bei Patienten mit Alzheimerdemenz bzw. LKS auf niedergradige Systeme der visuellen Hierarchie beschränkt bleibt und zu keinem Einbeziehen von höheren visuellen Systemen wie bei gesunden Probanden führt. Überträgt man diese Erkenntnisse wiederum auf unser Ergebnis, so lässt sich ein Vergleich anstellen zwischen unserer unmedizierten Gruppe und der Gruppe mit Alzheimerdemenz bei Drzezga et al. (2005), bei denen es jeweils zu einer Mehraktivierung des BA 17 kam. Diese Mehraktivierung wird also gesehen als ein Kompensationsmechanismus von Seiten der unmedizierten Patienten, denen es nicht mehr möglich ist, höhergradige zerebrale Strukturen zu verwenden und zu aktivieren und die deswegen kompensatorisch auf simplere Systeme zurückgreifen, indem sie diese verstärkt aktivieren.

5.5 Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der Veränderungen innerhalb der Gruppen im Verlauf der Zeit

Betrachtet man die Entwicklung des zerebralen Aktivierungsmusters der Gruppe mit Medikation, so fällt eine Aktivierungszunahme im Anterioren Cingulum auf, die sich linksseitig im BA 11 befindet und im Bereich der rechten Hemisphäre im BA 32. Bemerkenswert dabei ist, dass in der Gruppe ohne Galantamintherapie diese Zunahme an Aktivierung vollkommen fehlt. Außerdem resultiert im „Difference of difference“-Vergleich ebenfalls eine stärkere Aktivierungszunahme im Anterioren Cingulum in der medizierten Patientengruppe. Dieses Ergebnis kann von zwei Seiten aus betrachtet und interpretiert werden:

1. Die verstärkte Aktivierung im Anterioren Cingulum bei den medizierten Patienten kann mit dem Aktivierungsmuster von kognitiv unbeeinträchtigten Probanden verglichen werden, bei denen es unter selektiver Aufmerksamkeit typischerweise zu einer Aktivierung der genannten Region kommt (Studien siehe folgender Text).
2. Die Hemmung der Acetylcholinesterase findet vor allem im Anterioren Cingulum statt, was sich als verstärkte Aktivierung dieser Region äußert.

Diese beiden Gesichtspunkte sollen im Folgenden genauer erläutert werden.

5.5.1 Verstärkte Aktivierung bei Aufmerksamkeit

Betrachtet man die in unserer Studie gestellte Anforderung an die Probanden, so fällt auf, dass mehrere Aspekte geprüft werden. Da es sich um eine Aufgabe handelt, die unter anderem das Zurechtfinden in einer virtuellen Welt erfordert, wird zum einen die räumliche Begabung geprüft. Desweiteren kommt es beim Sich-Zurechtfinden in dieser Welt zu einer visuell gesteuerten, motorischen Planung, die mittels Handbewegungen an der dafür vorgesehenen Maus realisiert wird. Beim sogenannten Perzeptual Maze Test (PMT) werden genau die eben genannten Fähigkeiten geprüft. Dabei kommt es im Gehirn von Gesunden zu einer Aktivitätszunahme ebenfalls im Bereich des Anterioren Cingulums (Ghatan et al., 1995). Das Studiendesign von Ghatan et al. ist recht ähnlich gestaltet wie unseres.

Es erfolgt gleichermaßen eine PET-Untersuchung mittels des Tracers ^{15}O -Butanol, und genauso wie bei uns liegen die Probanden mit dem Kopf im PET-Scanner während sie über einen Bildschirm die gestellten Aufgaben präsentiert bekommen, die sie dann über kleine Handbewegungen - in diesem Falle auf einem Keyboard – bewältigen. Demnach liegen durchaus vergleichbare Ausgangsbedingungen vor. Das Erwähnenswerte an diesem Vergleich ist, dass es sich bei Ghatan et al. ausschließlich um gesunde Probanden handelt. In unserer Studie zeigte sich zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung in der medizierten Gruppe noch keine Aktivierung des Anterioren Cingulums, diese kristallisierte sich erst bei Betrachtung über den zeitlichen Verlauf heraus. Demnach könnte dieses Ergebnis also in die Richtung gedeutet werden, dass unsere Patienten sich über den ca. dreimonatigen Studienverlauf hin in Richtung „gesund“ verändert haben. Da diese Beobachtung nur in der Gruppe der medizierten Patienten auftritt, kann schlussgefolgert werden, dass es sich hierbei um einen Effekt handelt, der auf die Behandlung mit Galantamin zurückzuführen ist. Dies bedeutet also, dass der Acetylcholinesterasehemmer die Patienten bezüglich ihres zerebralen Durchblutungsmusters zum Teil wieder mit einem gesunden Kollektiv vergleichbar macht, während bei Studienbeginn und damit vor Beginn der medikamentösen Behandlung, zumindest in dieser Hinsicht, noch keine Parallelen mit kognitiv unbeeinträchtigten Probanden gezogen werden konnten. Eine Erklärung also, die dafür spricht, dass das Therapeutikum Galantamin nicht nur die Symptome einer Alzheimer-Demenz wirksam behandeln könnte, sondern auch zu einer Veränderung des Durchblutungsmusters im Gehirn führt, das wieder dem eines gesunden Kollektivs gleicht.

Auch hier kann, ähnlich wie weiter oben schon angeführt, ein Vergleich gestellt werden mit Studien, die selektiv die Aufmerksamkeit prüfen. Um die gestellte Aufgabe zu bewältigen, ist Aufmerksamkeit seitens der Probanden erforderlich, anders könnten sie erstens das im Vorfeld erübte nicht anwenden, und zweitens könnten sie nicht aktiv vom Start- zum Zielpunkt steuern, wenn sie sich nicht aufmerksam der Anforderung widmen würden. Es steht also außer Diskussion, dass zum erfolgreichen Ausführen der Navigationsaufgabe ein gewisses Maß an Aufmerksamkeit aufgebracht werden muss. Selektive Aufmerksamkeit kann anhand des Stroop-Tests geprüft werden. Carter et al. (1995) machten während der Durchführung des Stroop-Tests bei gesunden Probanden eine PET-

Untersuchung mittels $H_2^{15}O$ -PET. Es wurde unter anderem das Anteriore Cingulum als eines der Areale identifiziert, die speziell bei selektiver Aufmerksamkeit aktiviert werden. Hierbei handelte es sich um Bereiche beider Hemisphären, insbesondere rechts um das BA 32, das damit mit unserem Ergebnis identisch ist. Dieses Ergebnis stützt sich außerdem auf die Hypothese anderer vorausgegangener Arbeiten (Pardo et al., 1990; Bench et al., 1993; Paus et al., 1993), in denen dem Anterioren Cingulum eine entscheidende Rolle bei selektiver Aufmerksamkeit zugeschrieben wurde.

Betrachtet man das Aktivierungsmuster der anderen, nämlich nicht behandelten Gruppe, so fehlt die Aktivierung des Anterioren Cingulums zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung. Auch in der Erstuntersuchung kann diese nicht beobachtet werden, und zwar in keiner der beiden Gruppen. Geht man nun davon aus, dass zu Beginn der Studie sich die Patienten beider Gruppen bezüglich des Erkrankungsgrades der LKS nicht unterschieden, so kann gefolgert werden, dass die Patienten in diesem Stadium aufgrund ihrer leichten kognitiven Beeinträchtigung nicht fähig waren, der Aufgabe selektiv Aufmerksamkeit zu schenken und deswegen das Anteriore Cingulum nicht aktivierten. Nach drei Monaten Galantamintherapie wird diese Fähigkeit jedoch offensichtlich zurückerlangt, während in der Gruppe der unbehandelten Patienten nach wie vor keine Aktivierung des Anterioren Cingulums erfolgt. Somit kommt es in den jeweiligen Gruppen zu unterschiedlichen Entwicklungen ihrer zerebralen Durchblutungsmuster, wobei nahe liegt, dass dieser Unterschied aus der Behandlung mit Galantamin resultiert. Das Medikament verändert das Aktivierungsmuster der medizierten Gruppe dahingehend, dass es mit dem eines gesunden Kollektivs verglichen werden kann, während dieses eine Aufgabe ausführt, die die selektive Aufmerksamkeit prüft. Da Aufmerksamkeit außerdem oft die erste, nicht das Gedächtnis betreffende Komponente ist, die bei der Demenz vom Alzheimerstyp betroffen ist (Matsuda et al., 2001) und somit also schon im Frühstadium dieser Erkrankung beeinträchtigt wird, kann dieser Sachverhalt der durch die Therapie zurückerlangten Fähigkeit, das betroffene Areal zu aktivieren, folgendermaßen gedeutet werden: Durch eine bereits im Stadium der LKS, die ja ein Vorstadium der Alzheimerdemenz darstellen kann, begonnene Therapie mit Galantamin können Frühzeichen im Sinne einer verminderten zerebralen Aktivierung wieder zurückgebildet werden.

5.5.2 Hemmung der Acetylcholinesterase im Anterioren Cingulum

Im vorausgehenden Punkt wurde der Schluss gezogen, dass der Unterschied im Aktivierungsmuster zwischen den beiden Gruppen auf die Behandlung mit Acetylcholinesterasehemmern zurückzuführen ist. Diese Annahme wird bestätigt durch eine Arbeit von Bohnen et al. (2005), in der der Grad der Enzymhemmung im Gehirn von Alzheimerpatienten nach einer dreimonatigen Behandlung mit dem Acetylcholinesterasehemmer Donezepil mittels PET gemessen wurde. Dabei wird ein radioaktiv markierter Radioligand ($^{11}\text{CPMP}$) eingesetzt, der dem Acetylcholin analog ist und als selektives Substrat der Acetylcholinesterase fungiert. Durch die enzymatische Hydrolyse des Radioliganden kann sein hydrophiles Produkt mittels PET im Gehirn nachgewiesen werden. Das Ausmaß der Hemmung der Acetylcholinesterase durch Donezepil kann somit anhand der Abnahme des hydrophilen Produkt des $^{11}\text{CPMP}$ gemessen werden. Als Ergebnis zeigte sich bei Bohnen et al. das größte Ausmaß der Enzymhemmung unter Donezepil im Anterioren Cingulum. Aus der daraus resultierenden erhöhten Acetylcholinaktivität ergibt sich somit die Aktivierungszunahme im besagten Bereich, die entsprechend bei der Gruppe ohne medikamentöse Therapie fehlte. Darüber hinaus korrelierte in der genannten Studie das Ausmaß der Enzymhemmung mit einer Verbesserung im Stroop-Test und somit mit einer verbesserten Fähigkeit, sich einer Aufgabe aufmerksam zu widmen. Hier stellt sich also eine Verbindung zu dem im Punkt 5.5.1. diskutierten Sachverhaltes her, nämlich dass eine Aktivierung im Anterioren Cingulum ein Ausdruck von selektiver Aufmerksamkeit ist, welche wiederum im Gehirn von Gesunden beobachtet wird. Damit könnte auch in unserem Fall die nur in der behandelten Gruppe vorliegende Zunahme an Aktivierung im Anterioren Cingulum durch die dadurch erhöhte Acetylcholinesteraseaktivität in ebenfalls nur dieser Gruppe erklärt werden.

5.6 Kritische Betrachtung

Wie schon mehrfach erwähnt, kann sich eine leichte kognitive Beeinträchtigung zu einer Demenz vom Alzheimertyp entwickeln. Dies ist aber nur bei einigen Patienten (nicht allen) der Fall. Die übrigen bleiben auf der Stufe einer LKS

stehen, ein Fortschreiten der Erkrankung bleibt aus. Patienten mit LKS müssen außerdem nicht zwingend eine neurodegenerative Erkrankung haben, sie können auch an Depression, einer vaskulären Pathologie oder einfach nur am Alter bzw. an gar keiner Erkrankung leiden. Diejenigen Patienten, die tatsächlich eine „Neurodegeneration“ haben, schreiten immer fort. Die Patienten unseres Kollektivs zeigten zu Beginn der Studie alle die typische Symptomatik einer LKS und es wurde nach etablierten Kriterien (Petersen et al., 1999) die Diagnose der LKS gestellt. Betrachtet man nur die zerebralen Aktivierungsmuster der Gruppe unserer LKS-Patienten, so könnte man vermuten, dass sich bei einigen dieser Patienten eine Alzheimerdemenz entwickeln wird, was aber nicht zwingend der Fall sein muss. Für einen Krankheitsfortschritt spräche die fehlende Aktivierung im Bereich des Hippocampus und des Parietallappens (Gyrus parietalis inferior und posterior), die man bei räumlicher Navigation im Gehirn von Gesunden erwarten würde (Hartley et al., 2003; Kawashima et al., 1999; Maguire et al., 1998 und 1999). In beiden Patientengruppen fehlt die Aktivierung in den genannten Regionen zu jedem der Untersuchungszeitpunkte. Außerdem könnten vergleichsweise auch die Studien von Drzezga et al., 2003; Grossman et al., 2003; Kogure et al., 1999; Minoshima et al., 1995; Small et al., 2000 betrachtet werden, die den Ruhemetabolismus im Gehirn von Alzheimerpatienten untersuchten. Hierbei fand sich typischerweise eine sehr frühe Veränderung ebenfalls im Bereich des Temporal- und Parietallappens (Gyrus parietalis inferior und superior, Gyrus temporalis inferior und medius, parietaler Assoziationskortex), was wiederum hinweisen könnte auf Effekte in den betroffenen Regionen, die durch die LKS entstanden sind und sich nicht wie bei der AD bereits in Ruhe, sondern zunächst bei Aktivierung zeigen.

Zum anderen fehlt zu Beginn der Studie in beiden Gruppen und nach Ablauf der Studienzeit nur noch in der unmedizierten Gruppe eine Aktivierung im Frontalkortex. Eine frontale Aktivierung würde man aber bei gesunden Probanden bei Aufmerksamkeit erwarten (Cabeza und Nyberg 2000). Kogure et al. (1999) beobachteten bei LKS-Patienten, die im Verlauf von 2 Jahren eine AD entwickelten, eine Abnahme des zerebralen Blutflusses in beiden Gyri frontales medii. Regionen im Frontalhirn scheinen also in einer Frühphase der Alzheimerdemenz betroffen zu sein, was darauf hinweisen könnte, dass die unmedizierte Gruppe zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung in Ihrer Erkrankung

eher fortgeschritten war als die medizierten LKS-Patienten. Hier muss allerdings betont werden, dass ein nachweisliches Fortschreiten innerhalb des kurzen Zeitraumes von 3 Monaten und damit ein Effekt auf den Krankheitsverlauf nach Ablauf dieser, relativ gesehen, kurzen Zeit wenig wahrscheinlich ist.

Ein Punkt, der gegen die Annahme spricht, unsere Patienten könnten bereits an einer Alzheimerdemenz erkrankt sein, ist die Deaktivierung des auditorischen Kortex, die beide Gruppen zu beiden Untersuchungszeitpunkten zeigten. Wie schon vorher beschrieben, müsste nach Drzezga et al. (2005) eine Deaktivierung in den Brodmann-Arealen 21, 22 und 41 typischerweise fehlen, wenn eine Demenz vom Alzheimer-Typ vorläge. Bei unseren Patienten wurde diese Deaktivierung jedoch gesehen, was mit dem Deaktivierungsmuster von gesunden Probanden bei Aufgaben mit visueller Komponente vergleichbar wäre und somit gegen das Vorliegen einer Alzheimer-Erkrankung spräche. Die noch vorhandene Deaktivierung könnte zum Beispiel so erklärt werden, dass sich die Patienten, falls sie an einer Alzheimer-Erkrankung leiden würden, noch in einem weniger fortgeschrittenen Stadium befänden. Eine weitere Erklärung wäre, dass die Patientengruppe einige Patienten mit Alzheimer-Erkrankung beinhaltet und einige ohne. In der Gruppenanalyse würden sich die Ergebnisse natürlich vermischen, so dass im Gesamten noch eine Deaktivierung im auditorischen Kortex in der Gruppe gemessen würde auch wenn z.B. ein Drittel der Patienten keine Deaktivierung mehr hat.

6 Zusammenfassung

Die LKS ist eine kognitive Störung mit besonderen Problemen im Bereich des Kurzzeitgedächtnisses, der Auffassung und Aufmerksamkeit. Sie kann im Verlauf zu einer Alzheimer-Demenz fortschreiten oder aber auch stabil bleiben bzw. sich sogar bessern. Acetylcholinesterasehemmer gehören zu den in der Praxis eingesetzten Antidementiva und sollten möglichst in einem frühen Stadium der Demenz, und zwar noch bevor irreversible neuronale Störungen auftreten, eingesetzt werden. Es gibt bisher noch keine einheitliche Empfehlung für eine Therapie der LKS mit Acetylcholinesterasehemmern. In Anbetracht der Tatsache, dass die LKS eine mögliche Vorstufe einer Alzheimerdemenz darstellen kann,

könnte eine Therapie in diesem Stadium sinnvoll sein. Unser Ziel war es, die Auswirkung von Galantamin auf die zerebrale Durchblutungsrate im Stadium der LKS aufzuzeigen um damit den Effekt dieser Therapie identifizieren zu können, um vielleicht etwas über den Wirkmechanismus von Galantamin zu verstehen. Dazu untersuchten wir mittels O^{15} -H₂O-PET die Gehirnaktivierung bei LKS-Patienten. Da sich eine Alzheimerdemenz im Frühstadium in der Fähigkeit zur räumlichen Orientierung manifestiert, wurde die Gehirnaktivierung während Durchführung einer Navigationsaufgabe gemessen. Unsere Probanden zeigten zu Beginn der Studie allesamt eine leichte kognitive Störung, eine Demenz lag nicht vor. Es wurden zwei Gruppen gebildet, von denen eine Gruppe über drei Monate lang mit dem Acetylcholinesterasehemmer Galantamin behandelt wurde. Die andere Gruppe blieb unbehandelt. Nach Ablauf des genannten Zeitraums wurde die Untersuchung in identischer Weise bei jedem Patienten nochmals durchgeführt. Bei denjenigen Patienten, die das Medikament erhalten hatten, wurde eine Veränderung im Aktivierungsmuster vor allem im Frontalhirn gesehen: Beim Vergleich der beiden Untersuchungen seitens der medizierten Patienten kam es im Verlauf (bei Untersuchung 2) zu einer Zunahme der frontalen Aktivierung. Beim Vergleich der Veränderungen der Aktivierungsmuster im Verlauf der Zeit zwischen den Gruppen kam es in der medizierten Gruppe zur stärkeren Aktivierung des Anterioren Cingulums als in der unmedizierten Gruppe. Bei Gesunden kommt es bei Aufmerksamkeit typischerweise zur Aktivierung im Bereich des Frontalhirns und im Anterioren Cingulum. Dies lässt vermuten, dass ein durch den Acetylcholinesterasehemmer verbessertes Transmitterverhältnis seitens der medizierten Gruppe eventuell eine Rückkehr des Aktivierungsmusters in Richtung „normal“ erlaubt, da auch bereits teilgeschädigte Hirnstrukturen mit Hilfe der Medikation ihrer Funktion wieder einigermaßen nachkommen können. Die unbehandelte Gruppe zeigte keinerlei Aktivierung in diesem Bereich, sondern blieb in ihrem Aktivierungsmuster im Verlauf der Zeit relativ unverändert. Bedenkt man, dass eine LKS recht langsam fortschreitet, würde dies für einen normalen Fortschritt der Erkrankung sprechen, der sich innerhalb des kurzen Zeitraums von ca. drei Monaten nicht anhand eines veränderten zerebralen Aktivierungsmusters zeigen muss.

Der Einsatz von Acetylcholinesterasehemmern bereits im Stadium der LKS macht sich im zerebralen Aktivierungsmuster unserer Probanden bemerkbar und

erscheint somit durchaus sinnvoll. Unter Medikation sind bei der LKS spezifische Veränderungen des Aktivierungsmusters erkennbar, die im Sinne einer Normalisierung in Richtung des Aktivierungsmusters bei gesunden Kontrollpersonen interpretierbar sind. Dies könnte ein Hinweis auf den Wirkmechanismus der Acetylcholinesterasehemmer sein und außerdem darauf hinweisen, dass in der Gruppe der LKS bereits Abweichungen von der gesunden Norm erkennbar sind, die sich mittels der Therapie partiell normalisieren lassen. Dies könnte auch als Argument für den Einsatz dieser Therapeutika in frühen Stadien der Erkrankung zu werten sein.

7 Anhang

7.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kriterien des MCI nach Petersen et al. 2001

Tabelle 2: Screeningverfahren zum Erkennen eines MCI, nach Petersen et al. 2001

Tabelle 3: CERAD

Tabelle 4: Fragebogen des MMST

Tabelle 5: Bewertung des Uhrentests

Tabelle 6: Diagnosekriterien der ICD-10 (Version 1997)

Tabelle 7: Gegenüberstellung der Diagnose-Kriterien der leichten kognitiven Störung in DSM-IV und ICD-10 sowie dem Mild Cognitive Impairment

Tabelle 8: Acetylcholinesterasehemmer

Tabelle 9: Gruppe der medizierten Patienten, Alter zum Zeitpunkt der 1. PET-Untersuchung, Datum der klinischen Erstdiagnose, MMST-Wert bei erster und zweiter neuropsychologischer Untersuchung, Datum der 1. und 2. PET-Untersuchung

Tabelle 10: Gruppe der unmedizierten Patienten, Alter zum Zeitpunkt der 1. PET-Untersuchung, Datum der klinischen Erstdiagnose, MMST-Wert bei erster und zweiter neuropsychologischer Untersuchung, Datum der 1. und 2. PET-Untersuchung

- Tabelle 11: T-Test-Vergleich zwischen Alter, MMST 1 und 2 und Abstand von PET 1 und PET 2 in Tagen.
- Tabelle 12: Kontroll- bzw. Testbedingung in den Gruppen
- Tabelle 13: 1st level-Analysen
- Tabelle 14: 2nd-level-Analysen mit one-sample-t-test
- Tabelle 15: Gruppenvergleich bezüglich der Aktivierungsmuster zu den jeweiligen Zeitpunkten
- Tabelle 16: Vergleich der Entwicklung von Aktivierung und Deaktivierung zwischen den Gruppen, sog. „difference-of-difference-Analyse“
- Tabelle 17: T-Test-Vergleich der Gruppen bezüglich der zeitlichen Performance bei Aktivierung zu den beiden Zeitpunkten
- Tabelle 18: T-Test-Vergleich der Zeitpunkte bezüglich Performance bei Aktivierung in den beiden Gruppen
- Tabelle 19: Aktivierungsareale in der medizierten Gruppe zu U1
- Tabelle 20: Aktivierungsareale in der unmedizierten Gruppe zu U1
- Tabelle 21: Deaktivierungsareale in der medizierten Gruppe zu U1
- Tabelle 22: Deaktivierungsareale der unmedizierten Gruppe zu U1
- Tabelle 23: Aktivierungsareale in der medizierten Gruppe zu U2
- Tabelle 24: Aktivierungsareale in der unmedizierten Gruppe zu U2
- Tabelle 25: Deaktivierungsareale der medizierten Gruppe zu U2
- Tabelle 26: Deaktivierungsareale der unmedizierten Gruppe zu U2
- Tabelle 27: Med > Unmed bei U1 und U2 (stärkere Aktivierung in der medizierten Gruppe als in der unmedizierten Gruppe)
- Tabelle 28: Unmed > Med bei U1 und U2 (stärkere Aktivierung in der unmedizierten Gruppe als in der medizierten Gruppe)
- Tabelle 29: Aktivierungszunahme nach 3 Monaten in der medizierten Gruppe
- Tabelle 30: Aktivierungszunahme nach 3 Monaten in der unmedizierten Gruppe
- Tabelle 31: Deaktivierungszunahme nach 3 Monaten in der medizierten Gruppe
- Tabelle 32: Deaktivierungszunahme nach 3 Monaten in der unmedizierten Gruppe
- Tabelle 33: Abnahme an Deaktivierung nach 3 Monaten in der medizierten Gruppe
- Tabelle 34: Abnahme an Deaktivierung nach 3 Monaten in der unmedizierten Gruppe
- Tabelle 35: Größere Aktivierungszunahme in der medizierten im Vergleich mit der unmedizierten Gruppe im Verlauf der Zeit

Tabelle 36: Größere Aktivierungszunahme in der unmedizierten im Vergleich mit der medizierten Gruppe im Verlauf der Zeit

Tabelle 37: Größere Deaktivierungszunahme in der medizierten im Vergleich mit der unmedizierten Gruppe im Verlauf der Zeit

Tabelle 38: Größere Deaktivierungszunahme in der unmedizierten im Vergleich mit der medizierten Gruppe im Verlauf der Zeit

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Shutter-Brille, Stereographics©

Abbildung 2: Virtual World Navigator

Abbildung 3: Space-Mouse

Abbildung 4: Aktivierungsareale in der medizierten Gruppe bei U1; $p=0,05$; ext.=15

Abbildung 5: Aktivierungsareale in der unmedizierten Gruppe zu U1; $p=0,05$; ext.= 15

Abbildung 6: Zunahme an Aktivierung in der medizierten Gruppe im Verlauf der Zeit; $p=0,05$; ext.=15

Abbildung 7: Stärkere Aktivierung in der medizierten als in der unmedizierten Gruppe beim direkten Vergleich bei U2; $p=0,05$, ext.=15

Abbildung 8: Stärkere Zunahme an Aktivierung im Verlauf der Zeit in der medizierten Gruppe verglichen mit Aktivierungszunahme der unmedizierten Gruppe (sog. Difference of difference); $p = 0,01$, extent-threshold (voxel) = 15. Aktivierungsmaximum im Anterioren Cingulum

7.3 Abbildungen

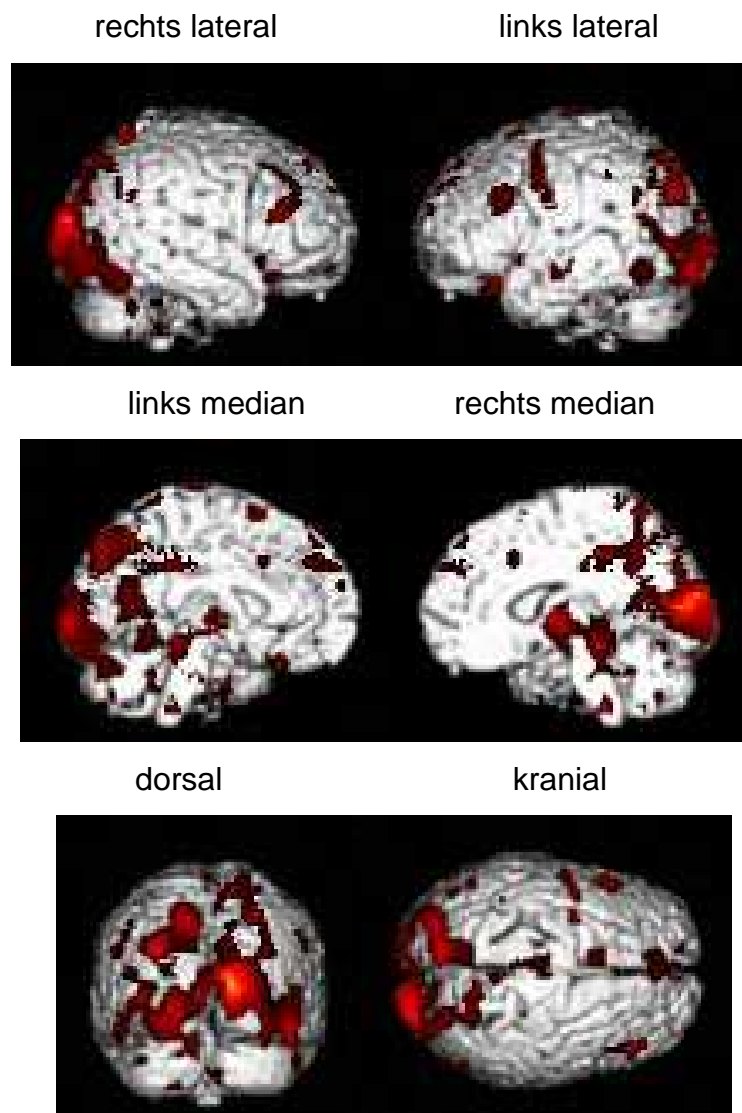


Abb. 4: Aktivierungsareale in der medizierten Gruppe bei U1, $p=0,05$, extent-threshold (voxel) = 15

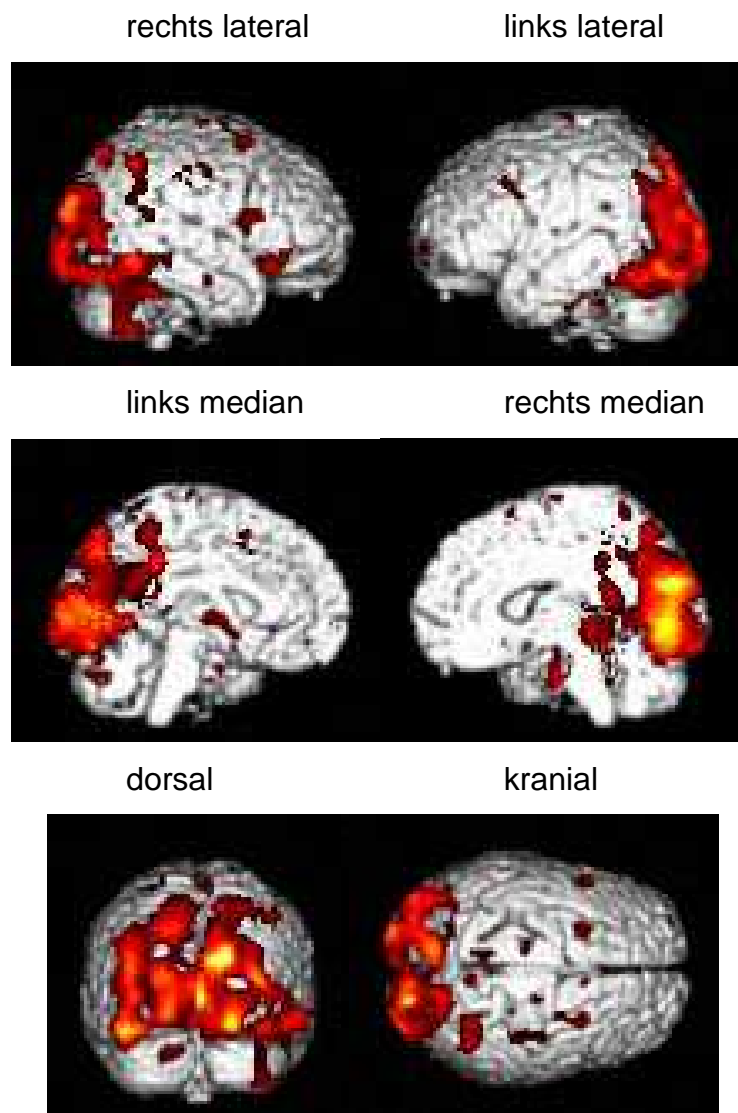


Abb. 5: Aktivierungsareale in der unmedizierten Gruppe zu U1; $p=0,05$; extent-threshold (voxel)= 15

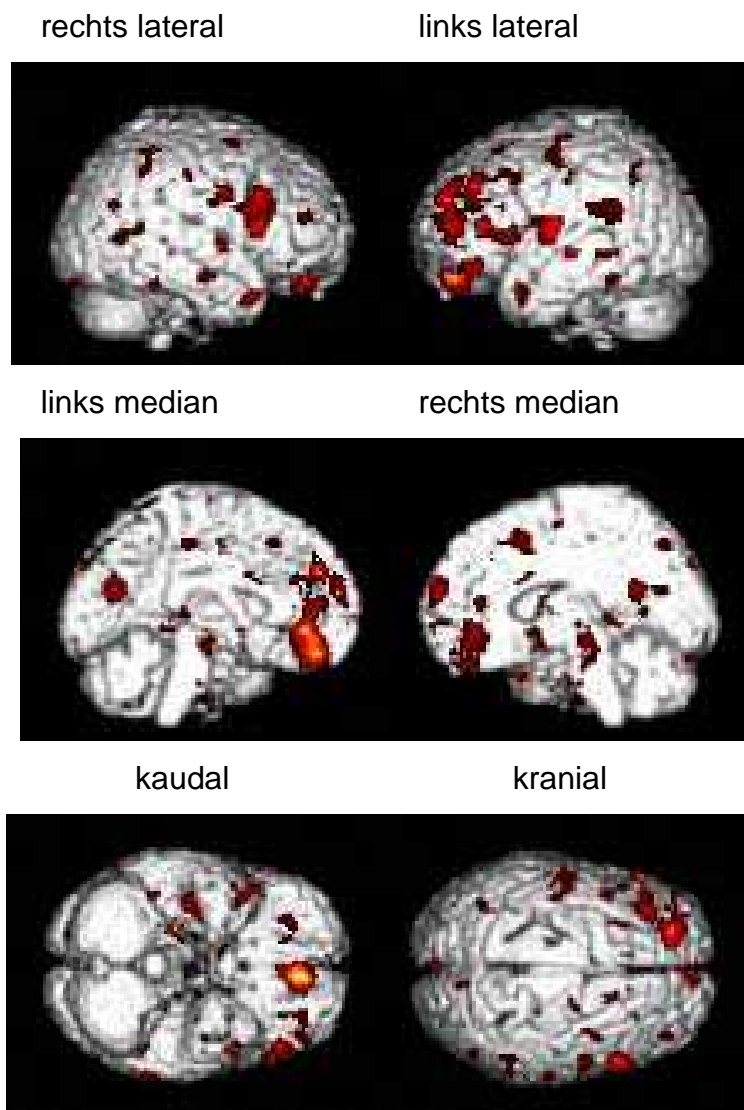


Abb. 6: Zunahme an Aktivierung in der medizierten Gruppe im Verlauf der Zeit,
 $p=0,05$, extent-threshold (voxel) =15

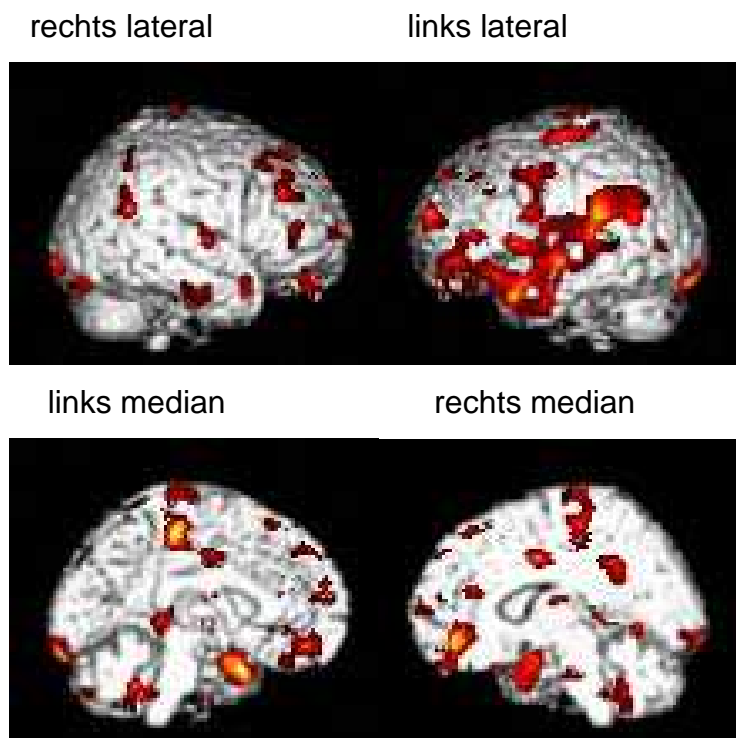


Abb. 7: Stärkere Aktivierung in der medizierten als in der unmedizierten Gruppe beim direkten Vergleich bei U2; $p=0,05$, extent-threshold (voxel) =15

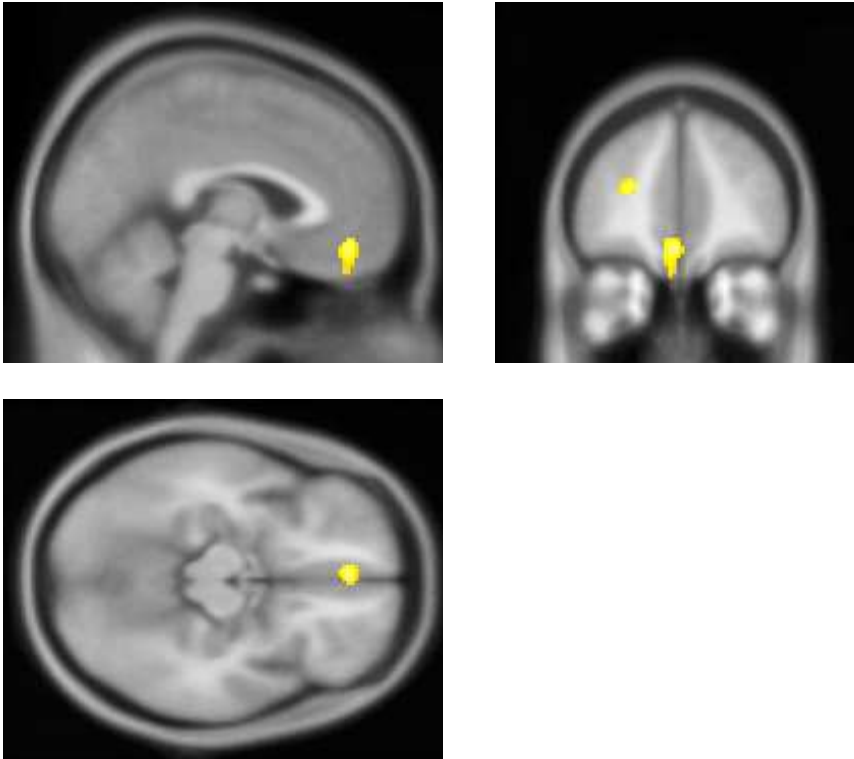


Abb. 8: Stärkere Zunahme an Aktivierung im Verlauf der Zeit in der medizierten Gruppe verglichen mit Aktivierungszunahme der unmedizierten Gruppe (sog. Difference of difference); $p = 0,01$, extent-threshold (voxel) = 15. Aktivitätsmaximum im Anterioren Cingulum

7.4 Literaturliste

Alivisatos B, Petrides M. Functional activation of the human brain during mental rotation. *Neuropsychologia* 1997; 35:111-118

Allain H, Bentué-Ferrer D, Akwa Y. Treatment of the mild cognitive impairment (MCI). *Hum Psychopharmacol*. 2007 Jun;22(4):189-97. Review.

Almkvist O. Functional brain imaging as a lookingglass into the degraded brain: reviewing evidence from Alzheimer disease in relation to normal aging. *Acta Psychol* 2000; 105:255-277

Almkvist O, Darreh-Shori T, Stefanova E, Spiegel R, Nordberg A. Preserved cognitive function after 12 months of treatment with rivastigmine in mild Alzheimer's disease in comparison with untreated AD and MCI. *Europ J of Neurol* 2004; 11:253-261

Arnaiz E, Jelic B, Almkvist O, Wahlund LO, Winblad B, Valind S, Nordberg A. Impaired cerebral glucose metabolism and cognitive functioning predict deterioration in mild cognitive impairment. *Neuroreport* 2001; 12:851-855

Ballard CG. Advances in the treatment of Alzheimer's disease: benefits of dual cholinesterase inhibition [review]. *Eur Neurol*. 2002; 47:64-70

Bartus RT, Dean RL 3rd, Beer B, Lippa AS. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 1982; 217:408-414

Becker JT, Mintun MA, Alleva K, Wiseman MB, Nichols T, DeKosky ST. Compensatory reallocation of brain resources supporting verbal episodic memory in Alzheimer's disease. *Neurology* 1996; 46: 692-700

Bench CJ, Frith CD, Grasby PM, Friston KJ, Paulesu E, Frackowiak RSJ, Dolan RJ. Investigations of the functional anatomy of attention using the Stroop test. *Neuropsychologia* 1993; 31(9): 907-922

Benson DF, Kuhl DE, Hawkins RA, Phelps ME, Cummings JL, Tsai SY. The fluorodeoxyglucose ¹⁸F scan in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Arch Neurol* 1983; 40:711-714

Berg L. Clinical Dementia Rating. *Br J Psychiatry* 1984; 145: 339

Bickel H, Cooper B. Incidence and relative risk of dementia in an urban elderly population: Findings of a prospective field-study. *Psychol Med* 1994; 24:179-199

Bohnen NI, Kaufer DI, Hendrickson R, Ivancic LS, Lopresti BJ, Koeppe RA, Meltzer CC, Constantine G, Davis JG, Mathis CA, DeKosky ST, Moore RY. Degree of inhibition of cortical acetylcholinesterase activity and cognitive effects by donepezil treatment in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(3):315-319

Bonnte FJ, Tintner R, Weiner MF, Bigino EH, White III CL. Brain blood flow in the dementias: SPECT with histopathologic correlation. *Radiology* 1993; 186:361-365

Bookheimer SY, Strojwas MH, Cohen MS, Saunders AM, Pericak-Vance MA, Mazziotta JC, Small GW. Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease. *New Engl J Med* 2000; 17: 450-456

Botella C, Banos RM, Perpina C, Villa H, Alcaniz M, Rey A. Virtual reality treatment of claustrophobia: a case report. *Behav Res Ther* 1998; 32: 239-246

Bowen J, Teri L, Kukull W, McCormick W, McCurry S, Larson E. Progression to dementia in patients with isolated memory loss. *Lancet* 1997; 349:763-765

Brown D.R.P., Hunter R., Wyper D.J., Patterson J., Kelly R.C., Montaldi D., McCulloch J. Longitudinal changes in cognitive function and regional cerebral function in Alzheimer's disease: A SPECT Blood flow study. *J psychiat. Res* 1996; 30(2):109-126

Burns A, Förstl H, Sattel H. Alzheimer-Demenz - Diagnose, Symptome und Verlauf. Förstl (Hrsg.): *Lehrbuch der Gerontopsychiatrie*; Enke Verlag: Stuttgart 1997; 263-277

Buschke H, Kulansky G, Katz M, Stewart WF, Sliwinski MJ, Eckholdt HM, Lipton RB. Screening for dementia with the Memory Impairment Screen. *Neurology* 1999; 52: 231-238

Cabeza R, Nyberg L. Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci* 2000; 12(1): 1-47. Review

Cao Q, Jiang K, Liu , Zhang M, Xiao S, Zuo C, Huang H. The Comparison of the regional cerebral metabolism rate of glucose in Alzheimer's disease with mild cognitive impairment. *Zhonghua Yi Xue*, 2002; 10: 1613

Carter CS, Mintun M, Cohen JD. Interference and facilitation effects during selective attention : an H₂¹⁵O PET study of Stroop Task performance. *NeuroImage* 1995; 2:264-272

Chetelat G, Landeau B, Eustache F, Mezenge F, Viader F, de la Sayette V, Desgranges B, Baron JC. Using voxel-based morphometry to map the structural changes associated with rapid conversion in MCI: a longitudinal MRI study. *Neuroimage* 2005; 27(4):934-46

Cooper B, Bickel H, Schäufele M. Demenzerkrankungen und leichtere kognitive Beeinträchtigungen bei älteren Patienten in der ärztlichen Allgemeinpraxis. Ergebnisse einer Querschnittuntersuchung.

Coyle J, Kershaw P. Galantamine, a cholinesterase inhibitor that allosterically modulates nicotinic receptors: effects on the course of Alzheimer's disease. *Biol-Psychiatry* 2001; 49(3):289-299

- Crook T, Bahar H, Sudilovsky A. Age-associated memory impairment: diagnostic criteria and treatment strategies. *Int J Neurol* 1987-88; 21-22: 73-82, Review
- Cutler NR, Haxby JV, Duara R, Grady CL, Kay AD, Kessler RM, Sundaram M, Rapaport SI. Clinical history, brain metabolism and neuropsychological function in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1985; 18:298-309
- Desgranges B, Baron JC, de la Sayette V, Petit-Taboue MC, Benali K, Landeau B, Lechevalier B, Eustache F. The neural substrates of memory systems impairment in Alzheimer's disease. A PET study of resting brain glucose utilization. *Brain* 1998, 121(4):611-31
- Desgranges B, Baron J-C, Giffard B, Chételat, Lalevée, Viader F, de la Sayette V, Eustache F. The neural basis of intrusions in free recall and cued recall: a PET study in Alzheimer's disease. *NeuroImage* 2002; 17:1658-1664
- De Santi S, de Leon MJ, Rusinek H, Convit A, Tarish CY, Roche A, Tsui WH, Kandil E, Boppana M, Daisley K, Wang GJ, Schlyer D, Fowler J. Hippocampal formation glucose metabolism and volume losses in MCI and AD. *Neurobiology of Aging* 2001; 22: 529-539
- Drzezga A, Lautenschlager N, Siebner H, Riemenschneider M, Willoch F, Minoshima S, Schwaiger M, Kurz A. Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30(8): 1104-1113
- Drzezga A, Grimmer T, Peller M, Wermke M, Siebner H, Rauschdecker JP, Schwaiger M, Kurz A. Impaired Cross-Modal Inhibition in Alzheimer's Disease. *PLoS Med.* 2005; 2(10):e288. Epub 2005 Sep 20
- Duara R, Gady C, Haxby J, Sundaram M, Cutler NR, Moore A, Schlageter N, Larson S, Rapoport SI. Positron emission tomography in Alzheimer's disease. *Neurology* 1986; 36:879-887
- Due, D.L, Huettel, S.A., Hall, W.G., Rubin, D.C. Activation in mesolimbic and visuospatial neural circuits elicited by smoking cues: evidence from functional magnetic resonance imaging. *Am. J. Psychiatry* 2002; 159:954-960
- Ellis JM. Cholinesterase Inhibitors in the Treatment of Dementia. *JAOA* 2005; 105(3):145-158
- Ernst M, Matochik JA, Heishman SJ, Van Horn JD, Jons PH, Henningfield JE, London ED. Effect of nicotine on brain activation during performance of a working memory task. *Proc. Acad. Natl. Sci. U.S.A.* 2001; 98:4728-4733
- Farkas T, Ferris SH, Wolf AP, De Leon MJ, Christman DR, Reisberg B, Alavi A, Fowler JS, George AE, Reivich M. 18F-2-fluoro-D-glucose as a tracer in the positron emission tomographic study of senile dementia. *Am J Psychiatry* 1982; 139:352-353

Feldman HH, Ferris S, Winblad B, Sfikas N, Mancione L, He Y, Tekin S, Burns A, Cummings J, del Ser T, Inzitari D, Orgogozo JM, Sauer H, Scheltens P, Scarpini E, Herrmann N, Farlow M, Potkins S, Charles HC, Fox NC, Lane R. Effect of rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment : the InDDEX study. *Lancet Neurol.* 2007 Jan;6(6):501-12.

Fellgiebel A. Alzheimer drugs for mild cognitive impairment. *Neuropsychiatr.* 2007;21(3):230-3.

Fletcher PC, Shallice T, Dolan RJ. The functional roles of prefrontal cortex in episodic memory. *Brain* 1998; 121: 1239-1248

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State. A practical method for grading the cognitive stage of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-198

Förstl H, Kurz A, Calabrese P, Hartmann T. „Alzheimer-Demenz“. Förstl H (Hrsg.): *Demenzen in Theorie und Praxis*; Springer 2001; 43-61

Foster NL, Chase TN, Fedio P, Patronas NJ, Brooks RA, Di Chiro G. Alzheimer's disease: focal cortical changes shown by positron emission tomography. *Neurology* 1983; 33:961-965

Frackowiak RSJ, Lenzi GL, Jones T, Heather JD. Quantitative measurement of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in man using ¹⁵O and positron emission tomography: theory, procedure and normal values. *J Comput Assist Tomogr.* 1980; 4(6):727-736

Frackowiak RSJ, Pozzilli C, Legg NJ, Du Boulay GH, Marshall J, Lenzi GL, Jones T. Regional cerebral oxygen supply and utilization in dementia. A clinical and physiological study with oxygen-15 and positron tomography. *Brain* 1981;104: 753-778

Friedland RP, Budinger TF, Ganz E, Yano Y, Mathis CA, Koss B, Ober BA, Huesman RH, Derenzo SE. Regional cerebral metabolic alterations in dementia of the Alzheimer type: PET with [18F]fluorodeoxyglucose. *J Comput Assist Tomogr* 1983; 7:590-598

Friedland RP, Budinger TF, Koss E, Ober BA. Alzheimer's disease: anterior-posterior and lateral hemispheric alterations in cortical glucose utilization. *Neurosci Lett* 1985; 53:235-240

Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Frith CK. Statistical Parametric Mapping in Functional Imaging: A General Linear Approach. *Human Brain Mapping* 1995; 2:189-210

Fuchsberger T, Padberg F, Bürger K, Möller HJ, Faltraco F, Hampel H. Antidementive Therapie der Alzheimer-Demenz. *Hausarzt Kolleg* 2002; 1: 23-29

Fuh JT, Teng EL, Lin KN, Larson EB, Wang SJ, Liu CY, Chou P. The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) as a screening for

dementia for a predominantly illiterate Chinese population. *Neurology* 1995; 45(1): 92-96

Furey ML, Pietrini P, Haxby JV. Cholinergic enhancement and increased selectivity of perceptual processing during working memory. *Science* 2000; 290:2315-2319

Garrido GEJ, Furuie SS, Buchpiguel CA, Bottino CMC, Almeida OP, Cid CG, Camargo CHP, Castro CC, Glabus MF; Busatto GF. Relation between medial temporal atrophy and functional brain activity during memory processing in Alzheimer's disease: a combined MRI and SPECT study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 508-516

Grossman M, Koenig P, Glosser G, DeVita C, Moore P, Rhee J, Detre J, Alsop D, Gee J. Neural basis for semantic memory difficulty in Alzheimer's disease: an fMRI study. *Brain* 2003; 126:292-311.

Ghatan PH, Hisieh JC, Wirsén-Meurling A, Wredeling R, Eriksson L, Stone-Elander S, Levander S, Ingvar M. Brain activation induced by the Perceptual Maze Test: a PET study of cognitive performance. *NeuroImage* 1995; 2:112-124

Goekoop R, Rombouts S, Jonker C, Hibbel An, Knol DL, Tryen L, Barkhof F, Scheltens P. Challenging the cholinergic system in mild cognitive impairment: a pharmacological fMRI study. *NeuroImage* 2004; 23:1450-1459

Hao J, Li K, Li Ke, Zhang D, Wang W, Yang Y, Yan B, Shan B, Zhou X. Visual attention deficits in Alzheimer's disease: an fMRI study. *Neuroscience Letters* 2005; 385:18-23

Hartley T, Maguire EA, Spiers HJ, Burgess N. The well-worn route and the path less traveled: distinct neural bases of route following and wayfinding in humans. *Neuron* 2003; 37:877-888

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

Henderson AS, Huppert FA. The problem of mild dementia. *Psychol Med* 1984; 14(1): 5-11

Herholz K, Carter SF, Jones M. Positron emission tomography imaging in dementia. *BR J Radiol* 2007 Dec; 80 Spec No 2: 160-7

Herholz K, Adams R, Kessler J, Szelies B, Grond M, Heiss WD. Criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease with PET. *Dementia* 1990; 1:156-164

Holman BL, Johnson KA, Gerada B, Carvalho PA, Satlin A. The scintigraphic appearance of Alzheimer's disease: a prospective study using technetium-99m-HMPAO SPECT. *J Nucl Med* 1992 33:181-185

Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982; 140: 566-572

Ishii K, Kitagaki H, Kono M, Mori E. Decreased medial temporal oxygen metabolism in Alzheimer's disease shown by PET. *J Nucl Med* 1996; 37(7):1159-65

Jagust WJ, Seab JP, Huesman RH, Valk PE, Mathis CA, Reed BR, Coxson PG, Budinger TF. Diminished glucose transport in Alzheimer's disease: dynamic PET studies. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991; 11:323-330

Johannsen P, Jakobsen J, Bruhn P, Gjedde A. Cortical responses to sustained and divided attention in Alzheimer's disease. *NeuroImage* 1999; 10:269-281

Jones T. Positron emission tomography and measurements of regional tissue function in man. *British Medical Bulletin* 1980; 36: 231-236

Kaas JH, Hackett TA. Subdivisions of auditory cortex and processing streams in primates. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 11793-11799

Kawashima R, Imaizumi S, Mori K, Okada K, Goto R, Kiritani S, Ogawa A, Fukuda H. Selective visual and auditory attention toward utterances- a PET study. *Neuroimage* 1999; 10: 209-215

Kessler J, Herholz K, Grond M, Heiss WD. Impaired metabolic activation in Alzheimer's disease: a PET study during continuous visual recognition. *Neuropsychologia* 1991, 29(3):229-43

Kim JH, Park KY, Seo SW, Na DL, Chung CS, Lee KH, Kim GM. Reversible verbal and visual memory deficits after left retrosplenial infarction. *J Clin Neurol*. 2007 Mar;3(1):62-6. Epub 2007 Mar 20

Kogure D, Matsuda H, Ohnishi T, Asada T, Uno M, Kunihiro T, Nakano S, Takasaki M. Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. *J Nucl Med* 2000; 41:1155-1162

Kokmen E, Smith GE, Petersen RC, Tangalos E, Ivnik RC. The short test of mental status: correlations with standardized psychometric testing. *Arch Neurol* 1991; 48: 725-728

Kral VA. Senescent forgetfulness: Benign and malignant. *Canad Med Assoc* 1962; 86: 257-260

Kuhl DE. Imaging local brain function with emission computed tomography. *Radiology* 1984; 150:625-631

Kuhl DE, Metter EJ, Riege WH. Patterns of cerebral glucose utilization in depression, multiple infarct dementia, and Alzheimer's disease. *Res. Pub Assoc Res Nerv Ment Dis* 1985; 63:211-226

Kumari V, Gray JA, Ffytche DH, Mitterschiffthaler MT, Das M, Zachariah E, Vythelingum GN, Williams SCR, Simmons A, Sharma T. Cognitive effects of nicotine in humans: an fMRI study. *NeuroImage* 2003; 19:1002-1013

Kurz A. Verlauf der kognitiven Störungen. Weis, S. (Hrsg); Weber, G. (Hrsg): *Handbuch Morbus Alzheimer*. Weinheim: Psychologie Verlags Union 1997

Kurz A. Andere organische psychische Störungen, die leichte kognitive Störung. Möller HJ, Laux G, Kapfhammer H-P (Hrsg.): *Psychiatrie und Psychotherapie*. Springer, Berlin Heidelberg New York 1999

Lam LCW, Chiu HFK, Li SW, Chan WF, Chan CK, Wong M, Ng KO. Screening for dementia - a preliminary study on the validity of the Chinese version of the Blessed-Roth Dementiy Scale. *Int. Psychogeriatr* 1997; 9:39-46

Lawrence NS, Ross TJ, Stein EA. Cognitive mechanisms of nicotine on visual attention. *Neuron* 2002; 36:539-548

Levy R. Ageing-associated cognitive decline. Working Party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization. *Int Psychogeriatr* 1994 Spring; 6(1): 63-68

Log C, Schneider L. Galantamin for Alzheimer`s disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006 Jan 25; (1): CD001747. Review.

López-Pousa S, Turon-Estrada A, Garre-Olmo J, Pericot-Nierga I, Lozano-Gallego M, Vilalta-Franch M, Hernández-Ferrándiz M, Morante-Munoz V, Iser-Vila A, Gelada-Btllle E, Majó-Llopart J. Differential efficacy of treatment with Acetylcholinesterase Inhibitors in Patients with mild and moderate Alzheimer's disease over a 6-month-period. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 19:189-195

Linden EDJ, Dierks T, Prvulovic D, Lanfermann H, Zanella FE, Maurer K, Singer W, Goebel R. Reading the clock in different ways: Separation of the cortical representations of attention to angles and attention to colours. *J Cogn Neurosci. (Suppl)* 1998; 137

Liu L, Gauthier L, Gauthier S. Spatial disorientation in persons with early senile dementia of the Alzheimer type. *Am J Occup Ther* 1991; 45: 67-74

Madden DJ, Turkington TG, Coleman RE, Provenzale JM, DeGrado TR, Hoffman JM. Adult differences in regional cerebral blood flow during visual world identification: evidence from H215O PET. *Neuroimage* 1996; 3(2):127-142

Maguire E A, Burgess N, Donnett J G, Frackowiak R S J, Frith C D, O'Keefe J. Knowing where and getting there: A human navigation network. *Science* 1998; 280:921-923

Maguire E A, Burgess N, O'Keefe J. Human spatial navigation: cognitive maps, sexual dimorphism, and neural substrates. *Curr Opin Neurobiol* 1999; 9: 171-177

- Matsuda H. Cerebral bloodflow and metabolic abnormalities in Alzheimer's disease. *Ann Nucl Med*. 2001, 15(2):85-92
- McGeer PL, Kamo H, Harrop R, Li DK, Tuokko H, McGeer EG, Adam MJ, Ammann W, Beattie BL, Calne DB. Positron emission tomography in patients with clinically diagnosed Alzheimer's disease. *Can Med Assoc J* 1986; 134:597-607
- Meguro K, Shimada M, Horikawa A, Yamadori A. Hemispatial visual-searching impairment correlated with decreased contralateral parietal blood flow in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol. Behav. Neurol.* 2001; 14:213-218
- Mendez MF, Mendez MA, Martin R, Smyth KA, Whitehouse PJ. Complex visual disturbances in Alzheimer's disease *Neurology* 1990; 40:439-443
- Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, Foster NL, Kuhl DE. A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med* 1995; 36:1238-1248
- Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease, *Ann Neurol* 1997; 42:85-94
- Möller HJ (Hrsg): Therapie psychiatrischer Erkrankungen. 2. überarbeitete Ausgabe. Thieme Stuttgart 2000
- Morris JC. Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 1993; 43:2412-2414
- Müller WE. Antidementiva: Pharmakologische und therapeutische Bewertung. Müller WE (Hrsg): Dementielle Erkrankungen: Erkennen und behandeln. *Lingua Med* 1999; Neu-Isenvurg, 63-86
- Nobili F, Koulibaly M, Bitali P, Migneco O, Mariani G, Ebkmeier K, Pupi A, Robert PH, Rodriguez G, Darcourt J. Brain perfusion follow-up in Alzheimer's patients during treatment with Acetylcholinesterase Inhibitors. *J Nucl Med* 2002; 43:983-990
- Nybäck H, Nyman H, Blomqvist G, Sjögren I, Stone-Elander S. Brain metabolism in Alzheimer's dementia: studies of ¹¹C-deoxyglucose-accumulation. CSF monoamine metabolites and neuropsychological test performance in patients and healthy subjects. *J Neurol Neurosurg Psych* 1991; 54:672-678
- O'Connor DW, Pollitt PA, Jones BJ, Hyde BJ, Fellowes JL, Miller ND. Continued clinical validation of dementia diagnosed in the community using the Cambridge Mental disorders of the Elderly Examination. *Acta Psychiat Scand* 1991; 83: 41-45
- Oldfield RC. Analysis of handedness: the Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia* 1971; 9:97-113

Ostertag, HJ. Positronen-Emissions-Tomographie. Ein diagnostisches Verfahren zur in vivo Stoffwechseluntersuchung mit Positronenstrahlern. *Phys B1* 48 (1992): 77-83.

Parasuraman R, Greenwood PM, Haxby JV, Grady CL. Visuospatial attention in dementia of the Alzheimer type. *Brain* 1992; 115:711-733

Pardo JV, Pardo PJ, Janer KW, Raichle ME. The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the Stroop attentional conflict paradigm. *Proc.Natl.Acad.Sci. USA* 1990; 87:256-259

Parry AMM, Scott RB, Palace J, Smith S, Matthews PM, Potentially adaptive functional changes in cognitive processing for patients with multiple sclerosis and their acute modulation by rivastigmine. *Brain* 2003; 126:2750-2760

Paus T, Petrides M, Evans A, Meyer E. role of the human anterior cingulate cortex in the control of oculomotor, manual and speech responses: a PET study. *J Physiol* 1993; 70:453-469

Penhune VB, Zatorre RJ, MacDonald JD, Evans AC. Interhemispheric anatomical differences in human primary auditory cortex: probabilistic mapping and volume measurement from magnetic resonance scans. *Cereb Cortex* 1996; 6:661-672

Perani D, Di Piero V, Vallar G, Cappa S, Messa C, Bottini G, Berti A, Passafiume D, Scarlato G, Gerundivi P. Technetium-99m HM-PAO-SPECT study of regional cerebral perfusion in early Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 1988; 29:1507-1514

Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ. Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. *JAMA* 1995; 273: 1274-1278

Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild Cognitive Impairment. Clinical Characterization and Outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303-308

Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, Ritchie K, Rossor M, Thal L, Winblad B. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 2001; 58: 1985-1992

Pietrini P, Furey ML, Alexander GE, Mentis MJ, Dani A, Guazzelli M, Rapoport SI, Schapiro MB. Association between brain functional failure and dementia severity in Alzheimer's disease: resting versus stimulation PET study. *Am J Psy* 1999; 156:470-473

Polinsky RJ, Noble H, Di Chiro G, Nee LE, Feldmann RG, Brown RT. Dominantly inherited Alzheimer's disease: cerebral glucose metabolism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50:752-757

Powers WJ, Perlmutter JS, Videen, Herscovitch P, Griffeth LK, Royal HD, Siegel BA, Morris JC, Berg L. Blinded clinical evaluation of positron emission tomography for diagnosis of probable Alzheimer's disease. *Neurology* 1992; 42:765-770

Ragland JD, Gur RC, Lazarev MJ, Smith RJ, Schroeder L, Raz J, Turetsky BI, Alavi A, Gur RE. Hemispheric activation of anterior and inferior prefrontal cortex during verbal encoding and recognition: a PET study of healthy volunteers. *NeuroImage* 2000; 11:624-633

Rapoport SI. PET and Alzheimer`s Disease. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1991; 3(4):299-329

Rapoport SI. In vivo PET imaging and postmortem studies suggest potentially reversible and irreversible stages of brain metabolic failure in Alzheimer`s disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 249:46-55.

Raschetti R, Albanese E, Vanacore N, Maggini M. Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: a systematic review of randomised trials. *PLoS Med.* 2007 Nov 27; 4(11):e338.Review.

Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W. Galantamine in Alzheimer's disease. A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The Galantamine USA-1 study group. *Neurology* 2000; 54:2261-2268

Raskind MA. Update on Alzheimer drugs (galantamine). *Neurologist* 2003; 99: 235-240

Rauschecker JP, Tian B. Mechanisms and streams for processing of "what" and "where" in auditory cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97:11800-11806

Rizzo M, Anderson SW, Dawson J, Myers R, Ball K. Visual attention impairments in Alzheimer's disease. *Neurology* (2000); 54:1954-1959

Roth M, Tym E, Mountjoy CQ, Huppert FA, Hendrie H, Verma S, Goddard R. CAMDEX. A standardized instrument for the diagnosis of mental disorders in the elderly with special reference to the early detection of dementia. *Brit. Psychiat* 1986; 149:698-709

Rugg MD, Fletcher PC, Chua PM-L, Kolan RJ. The role of the prefrontal cortex in recognition memory an memory for source: an fMRI study. *NeuroImage* 1999, 10:520-529

Saß H, Wittchen HU, Zaudig M. Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen. DSM-IV. Deutsche Bearbeitung und Einführung. Hogrefe, Göttingen Bern Toronto Seattle 1996

Shulman GL, Corbetta M, Buckner RL, Raichle ME, Fiez JA, Miezin FM, Petersen SEI. Topdown modulation of early sensory cortex. *Cereb Cortex* 1997; 7:193-206

Silverman DH, Small GW, Chang CY, Lu CS, Kung De Aburto MA, Chen W, Czernin J, Rapoport SI, Pietrini P, Alexander GE, Schapiro MB, Jagust WJ, Hoffman JM, Welsh-Bohmer KA, Alavi A, Clark CM, Salmon E, de Leon MJ, Mielke R, Cummings JL, Kowell AP, Gambhir SS, Hoh CK, Phelps ME. Positron

emission tomography in evaluation of dementia: regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA* 2001 Nov 7; 286(17): 2120-7

Ska B, Poissant A, Joannette Y. Line orientation judgement in normal elderly and subjects with dementia of Alzheimer's type. *Ann Neurol* 1990; 45:466-472

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, Phelps ME. Cerebral metabolic and cognitive decline in persons at genetic risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 23:6037-6042.

Smith GE, Petersen RC, Parisi JE, Ivnik JF, Kokmen E, Tangalos EG, Waring SC. Definition, course and outcome of mild cognitive impairment. *Aging, Neuropsychology and Cognition* 1996; 99:191-7

Sobów T, Kloszewska I. Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurol Neurochir Pol.* 2007 Jan-Feb;41(1):13-21.

Solomon PR, Hirschhoff A, Kelly B, Relin M, Brush M, DeVeaux RD, Pendlebury WW. A 7-minute neurocognitive screening battery highly sensitive to Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1998; 55:349-355

Stefanova E, Wall A, Almkvist O, Nilsson A, Forsberg A, Langström B, Nordberg A. Longitudinal PET evaluation of cerebral glucose metabolism in rivastigmine treated patients with mild Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 2006; 113: 205-218

Summers WK, Majovski LV, Marsh GM, Tachiki K, Kling A. Oral tetrahydroaminoacridine in long-term treatment of senile dementia, Alzheimer type. *N Engl J Med* 1986; 315:1241-1245

Talairach J, Tournoux P. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. New York: Thieme 1988

Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding C. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in Alzheimer's disease. The Galantamine USA-10 study group. *Neurology* 2000; 54:2269-2276

Taylor SF, Kornblum S, Lauber EJ, Minoshima S, Koeppe RA. Isolation of Specific Interference Processing in the Stroop Task: PET Activation Studies. *NeuroImage* 1997 ; 6:81-92

Tierney MC, Szalai JP, Snow WG, Fisher RH, Nores A, Nadon G, Dunn E, St George-Hyslop PH. Prediction of probable Alzheimer's disease in memory impaired patients:a prospective longitudinal study. *Neurology* 1996; 46:661-665

Trepel M. Neuroanatomie; Urban und Fischer Verlag 1999; 216-217

Vandenberghe R, Gitelman DR, Parrish TB, Mesulam. Functional specificity of superior parietal mediation of spatial shifting. *NeuroImage* 2001; 14:661-673

Venneri A, Shanks MF, Staff RT, Pestell SJ, Forbes KE, Gemmell HG, Murray AD. Cerebral blood flow and cognitive responses to rivastigmine treatment in Alzheimer's disease. *NeuroReport* 2001; 13:83-87

Weiller C, Chollet F, Friston KJ, Wise RJ, Frackowiack RS. Functional reorganization of the brain in recovery from striatocapsular infarction in man. *Ann Neurol* 1992; 31: 463-472

Weindl A. „Parkinson Plus“/ Lewy-Körper-Demenz, Chorea Huntington und andere Demenzen bei Basalganglienerkrankungen. Förstl H: Demenzen in Theorie und Praxis. Springer Verlag 2001; 83-107

Weissman MM, Myers JK, Tischler GL, Holzer CE 3rd, Leaf PJ, Orvaschel H, Brody JA. Psychiatric disorders (DSM-III) and cognitive impairment among the elderly in a U.S. urban community. *Acta Psychiatr Scand* 1985; 71(4): 366-379

Welsh KA, Butters N, Mohs RC, Beekly D, Edland S, Fellenbaum G, Heyman A. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part V. A normative study of the neuropsychological battery *Neurology*. 1994; 44(4):609-614

White KG, Ruske AC. Memory deficits in Alzheimer's disease: The encoding hypothesis and cholinergic function. *Psychon Bull Rev* 2002; 29:426-437

Wienhard K, Wagner R, Heiss WD. Grundlagen und Anwendungen der Positronen-Emissions-Tomographie. Springer Verlag Berlin, 1989

Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2000; 321:1-7

Yuan Y, Gu ZX, Wei WA. Fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography, single-photon emission tomography, and structural MR imaging for prediction of rapid conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment: a meta-analysis. *AJNR Am J Neurol* 2009 Feb; 30(2): 404-10. Epub 2008 Nov 11

Zald DH, Curtis C, Folley BS, Pardo JV. Prefrontal contributions to delayed spatial and object alternation: a positron emission tomography study. *Neuropsychology* 2002; 16(2):182-189

Zaudig M. Demenz und leichte kognitive Beeinträchtigung im Alter. Diagnostik, Früherkennung und Therapie. Huber, Bern Göttingen Toronto Seattle, 1995

Zaudig M, Hiller W. SIDAM-Handbuch. Strukturiertes Interview für die Diagnose einer Demenz vom Alzheimer-Typ, der Multi-Infarkt-(oder vaskulären) Demenz und Demenzen anderer Ätiologien nach DSM-III, DSM-IV und ICD-10. Huber, Bern Göttingen Toronto Seattle 1996

Zaudig M. Die "Leichte Kognitive Beeinträchtigung" im Alter. Müller WE (Hrsg) Dementielle Erkrankungen: Erkennen und Behandeln. Lingua Med, Neu-Isenburg 1999; 35-62

Zaudig M. "Leichte kognitive Beeinträchtigung" im Alter. Förstl H (Hrsg.): Demenzen in Theorie und Praxis; Springer 2001; 23-42

7.5 Abkürzungsverzeichnis

AACD	Ageing Associated Cognitive Decline
AAMI	Ageing Associated Memory Impairment
ACh	Acetylcholin
AChE	Acetylcholinesterase
AD	Alzheimer-Demenz
ADL	Activities of Daily Living
BA	Broadmann-Areal
BDRS	Blessed-Roth Dementia-Scale
BSF	Benign Senescent Forgetfulness
CAMDEX	Cambridge Mental Disorders of Elderly Examination
CBF	Regionaler zerebraler Blutfluss
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CDR	Clinical Dementia Rating Scale
CT	Computer-Tomographie
DSM-IV	Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders
EEG	Elektroenzephalographie
EKG	Elektrokardiographie
FDG	Fluor-Deoxy-D-Glukose
FWHM	full with at half maximum
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
ICD	International Clasification of Diseases
IQCODE	Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly
LKB	Leichte Kognitive Beeinträchtigung
LKS	Leichte Kognitive Störung
MCI	Mild Cognitive Impairment
MMST	Mini-Mental-State-Test

MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PMT	Perzeptual Maze Test
SIDAM	Strukturiertes Interview für die Diagnose einer Demenz vom Alzheimer Demenz, der Multiinfarkt- (oder vaskulären) Demenz und Demenzen anderer Ätiologie
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computertomographie
TU	Technische Universität
Unkorr	unkorrigiert
VR	Virtual Reality

7.6 Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. M. Schwaiger, Klinikdirektor der Nuklearmedizin im Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München, für die Überlassung des Themas und die Bereitstellung der technischen Voraussetzungen bedanken.

Mein großer Dank gilt dem Betreuer dieser Arbeit, Privatdozent Dr. med. A. Drzezga (Klinik für Nuklearmedizin des Klinikums Rechts der Isar) für die durchgehend gute Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit und für die stets enge und produktive Zusammenarbeit. Er stand mir zu jeder Zeit und an jedem Ort für Rückfragen und Probleme zur Verfügung.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei Dr. med. Timo Grimmer (Klinik und Poliklinik für Psychiatrie des Klinikums Rechts der Isar) für die Rekrutierung der Patienten und die Hilfe bei der praktischen Durchführung der Untersuchungen bedanken.

Meinen Eltern, Annemarie und Peter Schreiner, danke ich für die Unterstützung während meines gesamten Studiums bis zum heutigen Zeitpunkt, die mir damit auch diese Arbeit möglich gemacht haben. Ein großer Dank gilt meinem Freund Benedikt Zirngibl für seine ständige Geduld. Seine Motivation hat zu einem großen Teil zur Fertigstellung der Arbeit beigetragen.

7.7 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Julia Anna Schreiner
Geburtsdatum: 11.08.1979
Geburtsort: München
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch
Konfession: römisch-katholisch

Beruflicher Werdegang

02/07 – 07/11 Assistenzärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe am
Kreiskrankenhaus Landshut-Achdorf
Seit 08/11 Assistenzärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe am
Klinikum Harlaching (Städtische Klinikum GmbH
München)

Studium

09/06 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
03/05 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
03/03 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2002 bis 2006 Studium der Humanmedizin im klinischen Abschnitt an
der Technischen Universität München

03/02 Ärztliche Vorprüfung
2000 bis 2002 Studium der Humanmedizin im vorklinischen Abschnitt
an der Ludwig-Maximilian-Universität München

Schule

06/1999 Allgemeine Hochschulreife
1996 bis 1999 Bernhard-Strigl-Gymnasium Memmingen
1990 bis 1996 Rupert-Neß-Gymnasium Ottobeuren
1986 bis 1990 Grundschule Ottobeuren

Praktische Tätigkeiten

Praktisches Jahr 09/05 – 09/06

Gynäkologie/Geburtshilfe Frauenklinik des Klinikums Rechts der Isar (Technische
Universität München)

Innere Medizin Chirurgie	Rotkreuzkrankenhaus München Hospital Militar Central, Buenos Aires (Lehrkrankenhaus der Universität von Buenos Aires, Argentinien)
-----------------------------	---

Famulaturen

03/04	Kardiologie, Klinikum Neuperlach München
08/03 – 09/03	Chirurgie und Innere Medizin, Scarborough Hospital, Tobago
09/02	Praxis Dr. M. Kraus, Innere Medizin und Rettungsmedizin, Berlin

Dissertation

„Zerebrale Aktivierung bei der Leichten Kognitiven Störung während räumlicher Navigation und deren Veränderung unter Galantamin“
Klinische Doktorarbeit im Rahmen einer PET-Studie an der Klinik für Nuklearmedizin der TU München, in Zusammenarbeit mit der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der TU München.

Kurse/Fortbildungen

2009	Grundkurs Dopplersonografie TU München
2009	Englischkurs „Business-English“
2010	Psychosomatische Grundversorgung
2010	Grundkurs Mammasonografie
2011	Grundkurs Kolposkopie

Sonstiges

Sprachen	Spanisch: fließend in Schrift und Sprache Englisch: fließend in Schrift und Sprache Französisch: Schulkenntnisse Großes Latinum
Interessen	Sport (Mountainbike, Fitness, Segeln, Bergwandern), Fremdsprachen, Reisen
