

**Aus der Klinik und Poliklinik
für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. H.-J. Möller**

**Untersuchung vermindelter parietaler und
okzipitaler kortikaler Funktion
bei der Alzheimer Krankheit mittels PET und Neuropsychologie**

**Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

vorgelegt von
Friederike Ilse Runge
aus Karlsruhe
2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Stefan J. Teipel

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Walter Koch

Mitbetreuung durch den
Promovierten Mitarbeiter: PhD Arun Bokde

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser
FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 30.04.2009

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|-----------|
| 1. Einleitung | 7 |
| 1.1 Die Demenz vom Alzheimer Typ | 7 |
| 1.1.1 Der Name Alzheimer | 7 |
| 1.1.2 Ätiologie und Pathogenese | 7 |
| 1.1.3 Klinisches Bild | 9 |
| 1.1.4 Bedeutung der Erkrankung | 10 |
| 1.2 Die Bedeutung von Defiziten im Bereich Visuokonstruktion, Aufmerksamkeit, Verarbeitung bei der AD | 11 |
| 1.2.1 Definition | 11 |
| 1.2.2 Der Zahlenverbindungstest | 12 |
| 1.3 Bildgebung | 13 |
| 1.3.1 PET Grundlagen..... | 13 |
| 1.3.2 Untersuchung des Hirnstoffwechsels beim Menschen | 16 |
| 1.3.3 Untersuchung des Hirnstoffwechsels bei AD | 18 |
| 1.3.4 Aktivierungs-PET | 20 |
| 1.3.5 Defizite im Bereich Visuokonstruktion, Aufmerksamkeit und Verarbeitung in Bezug zum Hirnstoffwechsel | 22 |
| 1.4 Fragestellung und Hypothese | 24 |
| 2. Methoden | 26 |
| 2.1 Patienten | 26 |
| 2.2 Untersuchungsmethoden | 27 |
| 2.2.1 Psychometrische Testung | 27 |
| 2.2.1.1 Mini-Mental-State-Examination (MMSE) | 27 |
| 2.2.1.2 CERAD-Testbatterie | 28 |
| 2.2.1.3 Zahlenverbindungstest | 28 |
| 2.2.2 PET | 30 |
| 2.2.2.1 Untersuchungen und Datenaquisition | 30 |
| 2.3 Datenauswertung | 33 |
| 2.3.1 Prozessierung der PET-Daten | 33 |
| 2.4 Statistische Methoden | 34 |
| 3. Ergebnisse | 36 |
| 3.1 Gruppenparameter | 36 |
| 3.2 Testleistungen im Zahlenverbindungstest | 36 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 3.3 | PET | 37 |
| 3.3.1 | Positive Korrelationen zwischen ZVT und PET | 37 |
| 3.3.1.1 | Ruhe | 37 |
| 3.3.1.2 | Aktivierung | 41 |
| 3.3.2 | Negative Korrelationen zwischen ZVT und PET | 44 |
| 3.3.2.1 | Ruhe | 44 |
| 3.3.2.2 | Aktivierung | 44 |
| 3.3.3 | Korrelationen zwischen ZVT und Differenzbild aus Aktivierungs- und Ruhe-PET | 48 |
| 4. | Diskussion | 53 |
| 4.1 | Ergebniszusammenfassung | 53 |
| 4.2 | Methodik | 53 |
| 4.2.1 | Neuropsychologische Testung, Zahlenverbindungstest | 53 |
| 4.2.2 | Doppel-PET | 54 |
| 4.2.3 | Korrelationsanalyse | 55 |
| 4.2.4 | Partieller Volumeneffekt | 56 |
| 4.3 | Korrelationen | 57 |
| 4.3.1 | Bedeutung positiver Korrelationen | 57 |
| 4.3.2 | Bedeutung negativer Korrelationen | 58 |
| 4.3.3 | Der Aktivierungseffekt – Korrelationen mit den Differenzbildern | 59 |
| 4.4 | Zusammenfassung und Ausblick | 60 |
| 5. | Zusammenfassung | 63 |
| 6. | Literaturverzeichnis | 64 |
| 7. | Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen | 77 |
| 8. | Verzeichnis der Abbildungen | 78 |
| 9. | Verzeichnis der Tabellen | 79 |
| 10. | Danksagung | 80 |
| 11. | Lebenslauf | 81 |

1. Einleitung

1.1 Die Demenz vom Alzheimer Typ

1.1.1 Der Name Alzheimer

Die Ausführungen des Arztes und Histopathologen Alois Alzheimer (1864-1915) über seine berühmte Patientin Auguste D., die er ab 1901 betreute, deren Fall er ausführlich dokumentierte und nach dem Tod der Patientin 1906 publizierte, wurden zum Ausgangspunkt für die Erstbeschreibung der Demenz vom Alzheimer Typ (AD) [Neundörfer, Hippus, 2003].

A. Alzheimer ging von einem Zusammenhang zwischen kortikalen Hirnveränderungen und Symptomen der Demenz aus. Er formulierte in diesem Kontext den Begriff der präsenilen Demenz [Alzheimer, 1906]. An der Unterscheidung zwischen der von Emil Kraepelin (1856-1926) als „Alzheimer’sche Krankheit“ bezeichneten präsenilen Demenz [Kraepelin, 1910] und der senilen Demenz als zum einen einer Erkrankung und zum anderen einer dem normalen Alterungsprozess zuzuordnenden Entwicklung zweifelte A. Alzheimer selbst schon in diesen Jahren anhand seiner Beobachtungen [Alzheimer, 1911]. Heute wird die Demenz vom Alzheimer Typ (AD) als eine mit steigendem Alter häufiger auftretende Erkrankung angesehen, die eine erworbene Störung spezifischer kognitiver Funktionen mit psychopathologischen Begleitsymptomen darstellt und mit bestimmten histopathologischen Kriterien einhergeht [Kötter, Hampel, 2003].

1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Die AD begründet sich in einem fortschreitenden degenerativen Prozess des zerebralen Kortex mit zunehmendem Untergang funktionell assoziierter Neuronen, für den die Bildung und extrazelluläre Ablagerung sogenannter seniler Plaques aus β -Amyloid mit neurotoxischen Eigenschaften die bedeutendste Ursachentheorie darstellen soll [Neve, Robakis, 1998; Selkoe, 2000]. Amyloid lagert sich außerdem in den Wänden meningealer und kortikaler Arteriolen

ab und führt so zur zerebralen Amyloidangiopathie [Olichney et al., 1995; Vinters et al., 1996]. Weiter an der Pathogenese beteiligt sind die in den Zellkörpern der Neurone und innerhalb extrazellulärer Plaques zu findenden abnormen Fasern, sogenannte neurofibrilläre Bündel [Spillantini, Goedert, 1998; Braak, Braak, 1991]. Das bei der AD in diesen neurofibrillären Bündeln vorliegende Tau-Protein liegt in hyperphosphorylierter Form vor, in der es seine eigentliche Funktion der Bindung und Stabilisierung des zellulären mikrotubulären Systems nicht mehr besitzt [Patrick et al., 1999]. Es kommt zu einer Störung des axonalen Transportes und in der Folge zu einer irreversiblen Degeneration der Neurone [Trojanowski et al., 1995]. Grutzendler et al. [Grutzendler et al. 2007] konnten zeigen, dass die fibrillären Amyloidablagerungen und deren Umgebung schädlich auf die Dendriten der Neurone wirken und deshalb für die Unterbrechung neuronaler Verbindungen verantwortlich scheinen. Während die Plaques eher gleichmäßig im Gehirn verteilt scheinen, wurden die neurofibrillären Bündel vor allem in den Schichten III und V des Kortex in den Assoziationsarealen (besonders temporal) und den Schichten II und IV des limbischen Systems gefunden [Arnold et al. 1991]. Temporal- und Okzipitallappen wiesen in der Arbeit von Arnold et al. [Arnold et al. 1991] die höchste Plaque-Dichte auf. Sowohl für die Verteilung von neurofibrillären Bündeln als auch von Plaques wurden hierbei keine rechts/links-hemishärischen Unterschiede festgestellt. Die regionale und laminare Verteilung der pathologischen Ablagerungen scheint der Hierarchie kortiko-kortikaler Verbindungen zu folgen, so sind den limbischen Arealen entfernte Regionen weniger betroffen als höher geordnete Assoziationsareale im anterioren und ventromedialen Temporallappen [Arnold et al. 1991]. Neben diesen Faktoren ist auch von einer glialen Beteiligung bei der Pathogenese der AD auszugehen, wobei vor allem inflammatorische Reaktionen eine Rolle spielen [Fassbender et al., 2000]. Die Homöostase der Neurone ist auch durch eine Störung des zellulären Glukose- und Energiestoffwechsels bedroht [Hoyer, 1993]. Schon in frühen Stadien der Neurodegeneration kommt es zu einem progredienten Verlust synaptischer Verbindungen.

Der Grad der Synapsenreduktion steht im Zusammenhang mit der Ausprägung der kognitiven Defizite [De Kosky, Scheff, 1990; Terry et al., 1991]. Die genannten Veränderungen zeigen einen Befall spezifischer Hirnregionen im Verlauf der Erkrankungsstadien. Nach Braak und Braak sind diese die transentorhinale Region in frühen, benachbarte kortikale und subkortikale Teile des limbischen Systems (insbesondere Hippocampus) in mittleren und neokortikale Assoziationsareale in späten Stadien [Braak, Braak, 1991; Braak et al., 1996]. Von den zuerst betroffenen Gebieten schreitet der Diskonnektionsprozess in deren Projektionsareale fort. Auf Neurotransmitterebene kommt es außerdem zu einer Störung im cholinergen System [Geula, 1998].

1.1.3 Klinisches Bild

Bei der AD handelt es sich um ein komplexes klinisches Syndrom mit fortschreitender kognitiver Beeinträchtigung, Verlust von Alltagskompetenzen, psychopathologischen Begleitsymptomen und somatischen Symptomen in späten Stadien [Boetsch et al., 2003]. Zu Beginn der Erkrankung kommt es zu Störungen der mnestischen Funktionen, vor allem des Kurzzeit- und Immediatgedächtnisses (Namen, Gesprächsinhalte werden nicht mehr erinnert, Verlegen von Gegenständen) [Petersen et al., 1994]. Die Symptome schreiten langsam fort. Die Patienten leiden im Verlauf unter zunehmenden Einschränkungen des Denkvermögens, der Sprache, Orientierung, Aufmerksamkeit und visuokonstruktiver Fähigkeiten [Erhardt, Plattner, 1999]. Mit zunehmenden kognitiven Defiziten kommt es zu Schwierigkeiten bei der Verrichtung von Tätigkeiten des Alltags, die die Patienten in ihrer selbstständigen Lebensführung mehr und mehr behindern. Der Verlust von praktischen Fähigkeiten, dem Erkennen von Gesichtern und Gegenständen und exekutiven Funktionen führt im weiteren Verlauf der AD zu einer völligen Desintegration kognitiver und motorischer Funktionen und damit zu Hilfs- und Pflegebedürftigkeit [Reisberg et al., 1992]. Mögliche psychopathologische Symptome können sein Wahn, Wahrnehmungsstörungen, affektive Störungen, Angst, Reizbarkeit und Aggressivität, Antriebsstörungen, Störungen der

Psychomotorik oder des Psychovegetativums, inadäquates Sozialverhalten oder Persönlichkeitsveränderungen [Boetsch et al., 2003]. Diese Symptome unterliegen im Gegensatz zu den kognitiven Funktionseinbußen einer starken Fluktuation [Reisberg et al., 1992]. Im Spätstadium kommt es zum mitunter vollständigen Sprachverlust und auch zur Beeinträchtigung der Motorik, die Patienten sind pflegebedürftig und oft bettlägerig. Es findet sich ein rascher körperlicher Verfall und erheblicher Gewichtsverlust. Zu den häufigen Todesursachen zählen Pneumonien (Aspirationspneumonie) und Folgen von Dekubitusinfektionen. [Maurer et al., 1993 ; Reisberg et al., 1996].

1.1.4 Bedeutung der Erkrankung

Degenerative Erkrankungen und damit auch demenzielle Syndrome spielen in unserer immer älter werdenden Gesellschaft eine immer größere Rolle. In Deutschland kann man von einer Anzahl von an Demenzsyndromen Erkrankten zwischen 900.000 und 1,1 Millionen ausgehen, wobei die häufigste Ursache die AD darstellt [Lobo et al. 2000]. Die AD ist keine reine Alterserkrankung, obwohl die meisten Patienten nach dem 65. Lebensjahr erkranken. Die Häufigkeit nimmt zum Alter exponentiell zu. 6-8% aller über 65-jährigen und etwa 30% aller über 85-jährigen leiden unter einer AD [Ritchie, Kildea, 1995]. Nach Übertragung der Daten der EURODEM-Studie [Launer et al., 1999] auf die deutsche Altenbevölkerung, kann in Deutschland von jährlich etwa 115.000 Neuerkrankungen ausgegangen werden, etwa 2/3 davon nach dem 80. Lebensjahr. Die Lebenserwartung der Patienten ist erheblich eingeschränkt. Die AD wird als vierthäufigste Todesursache und die häufigste Ursache für Pflegebedürftigkeit im Alter angesehen [Welch et al., 1992]. Weltweit sind im Jahr 2007 etwa 29 Millionen Menschen an der AD erkrankt und es ist mit einer Erhöhung dieser Zahl auf rund 106 Millionen bis zum Jahr 2050 zu rechnen [Brookmeyer et al. 2007]. Dies macht das schon vorhandene, aber in der Zukunft an Bedeutung wachsende, sozial- und gesundheitsökonomische Problem, dass auf die Gesellschaft zukommt, deutlich.

1.2 Die Bedeutung von Defiziten im Bereich Visuokonstruktion, Aufmerksamkeit, Verarbeitung bei der AD

1.2.1 Definition

Die AD stellt eine Krankheit dar, die vor allem das Gedächtnis und die Aufmerksamkeitsleistung der Patienten beeinträchtigt und dies schon in frühen Stadien der Erkrankung. Störungen der visuellen Verarbeitung gehören zu den typischen Symptomen bei der AD [Mentis et al. 1996; Mendez et al. 1990]. Räumlich-visuelle Defizite können schon in sehr frühen und leichtgradigen Stadien beobachtet werden [Kaskie, Storandt 1995]. Eine Reihe von komplexen visuellen Störungen werden bei der AD angetroffen, die möglicherweise das Resultat der bekannten Neuropathologie im visuellen Assoziationskortex sein könnten [Mendez et al. 1990]. Häufige Symptome der AD wie Orientierungsschwierigkeiten in bekannter Umgebung, Probleme beim Erkennen von Gesichtern und Objekten, Verkehrsunfälle, falsche Benutzung von Gegenständen oder langsame („bedächtige“) Bewegungen können mehr durch eine abnorme visuelle Verarbeitung verursacht sein, als allein durch Gedächtnisdefizite, Delirium, Medikamentennebenwirkungen, Beeinträchtigung der Sehschärfe oder andere Probleme bedingt durch Altern oder Demenz [Mentis et al. 1996]. Gerade hierauf beruht die Wichtigkeit, Defizite in der visuellen Verarbeitungsleistung zu erkennen.

Bei der AD können aber auch Aufmerksamkeitsdefizite die Ursache für Leistungsdefizite in anderen kognitiven Bereichen wie Gedächtnis und exekutiven Funktionen sein. Für die leichtgradige AD sind Beeinträchtigungen der visuellen Aufmerksamkeit und der Verarbeitungsgeschwindigkeit charakteristisch [Rizzo et al. 2000]. Aufmerksamkeitsbereiche, die von der AD betroffen sein können sind Orientierung, Konzentration und Ausdauer (Durchhaltevermögen, Geduld) [Mirsky et al. 1991]. Diese Aspekte betreffen alle einfachen Aufgaben in den Bereichen visuelle Suche, Objektwiedererkennung und Arbeitsgedächtnis [Perry, Hodges 1999]. Schon in frühen Stadien der AD können Patienten Defizite auch in

ihren exekutiven Leistungen zeigen. Diese könnten entweder auf eine Schädigung im Frontallappen oder eine fortschreitende Diskonnektion zwischen anterioren und posterioren Assoziationsarealen zurückgeführt werden [Collette et al. 1999]. Von Perry und Hodges definierte Aufmerksamkeitsarten können möglicherweise bestimmten Hirnregionen zugeordnet werden: die selektive Aufmerksamkeit (mit Orientierung, Aufmerksamkeitswechsel und Antwortauswahl) posterior parietal, moduliert durch die anteriore Mittellinie und die Basalganglien, ausdauernde Aufmerksamkeit (beibehalten von Konzentration auf eine Aktivität) rechts frontoparietal und die geteilte Aufmerksamkeit (Konzentration und Reaktion auf mehr als einen Stimulus oder Prozess gleichzeitig) dem dorsolateralen präfrontalen Kortex und dem anterioren Cingulum [Perry, Hodges 1999]. Die erste nicht gedächtnisspezifische neuropsychologische Folge der neokortikalen Dysfunktion in der AD scheint der Verlust der Aufmerksamkeitskapazität zu sein [Grady et al. 1988].

Visuomotorische, visuokonstruktive und visuelle Aufmerksamkeitsbeeinträchtigungen werden in Demenz-Testbatterien häufig weniger berücksichtigt als sprachliche oder mnestische Leistungen.

1.2.2 Der Zahlenverbindungstest

Der Zahlenverbindungstest (ZVT) [Oswald et al. 1979] stellt eine modifizierte Version des Trail Making Test-A (=Pfadfindertest, TMT) [Reitan et al. 1959] dar. Der TMT ist ursprünglich in zwei Teile A und B geteilt. In Teil A müssen mit einem Bleistift 25 aufeinander folgende eingekreiste Zahlen, die zufällig und unregelmäßig auf einem Blatt Papier verteilt sind, der Reihe nach so schnell wie möglich miteinander verbunden werden. Der TMT ist ein Test der Aufmerksamkeitsgeschwindigkeit, des Sequenzierens (Reihenfolgen), der mentalen Flexibilität, der visuellen Suche und der motorischen Funktion, er soll vor allem auf die schnelle visuelle Suche und das visuell-räumliche Sequenzieren abzielen [des Rosiers & Kavanagh 1987, Fossum et al. 1992]. Der TMT-A erfordert Leistungen in der visuellen Suche [Ehrenstein et al. 1982], der Verarbeitungsgeschwindigkeit

und der geteilten Aufmerksamkeit [Rizzo et al. 2000]. Der ZVT (genaue Beschreibung siehe unter Methoden) ist ein Test der „kognitiven Leistungs- und Verarbeitungsgeschwindigkeit“ [Oswald et al. 1978, 1979], er kann als Maß für das allgemeine kognitive Leistungstempo gelten [Oswald et al. 1986]. Im Bereich Aufmerksamkeit hat die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit, die bei vielen hirngeschädigten Patienten verlangsamt ist, große Bedeutung. Mit kognitiver Verlangsamung ist hier die Verlangsamung bei Wahrnehmung, Aufnahme, Verarbeitung, Speicherung, Abruf und Ausgabe gemeint und nicht die Verlangsamung aufgrund motorischer oder sensorischer (z.B. primär visueller) Beeinträchtigung [Cramon et al. 1993, Gaebel et al. 2002]. Mit dem ZVT lassen sich Patienten mit diagnostizierten hirngeschädigten Veränderungen (Alzheimer, Multi-Infarkt) von Personen ohne solchen Befund abgrenzen [Oswald et al. 1986]. Er soll demenzbedingte Leistungsstörungen in den Bereichen der Konzentration und des psychomotorischen Tempos erfassen [Lang 1994]. TMT-A und ZVT können nicht direkt miteinander verglichen werden [Oswald et al. ZVT-Handanweisung], aber durch ihre Ähnlichkeit ist anzunehmen, dass der ZVT ebenfalls visuelle Komponenten erfasst: visuelle Suche, visuelle Suchgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit, exekutive Funktionen.

1.3 Bildgebung

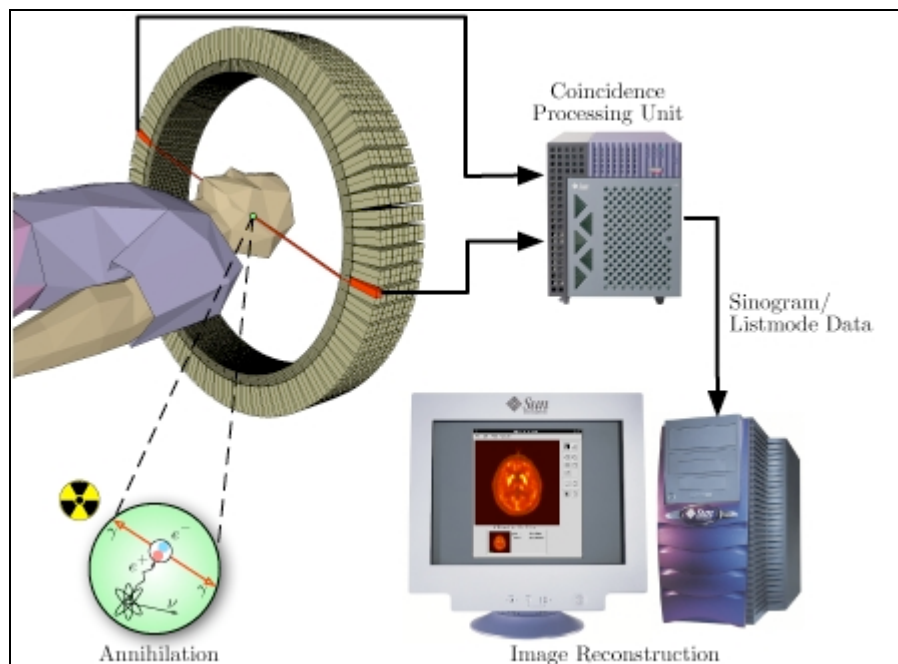
1.3.1 PET Grundlagen

Auf der Suche nach Verfahren zur Darstellung physiologischer Parameter bestimmter Organe im Schnittbildverfahren (Stoffwechsel, Blutvolumen) erwiesen sich Positronen emittierende Isotope als geeignet für die Messung lokaler Konzentrationen, da für die Messung die (im folgenden noch zu beschreibende) Koinzidenzdetektion direkt zur Ortung der Ereignisse führt [Ter-Pogossian et al. 1975]. Instabile Kerne mit einem Überschuss an Protonen haben die Neigung, positiv geladene Positronen (ϵ^+) zu emittieren, die mit identischer Masse die positiv geladenen Antiteilchen zu den negativ geladenen Elektronen (ϵ^-) der Atomhülle sind. Auf

ihrem kurzen Weg durch das Gewebe (einige mm) verlieren inkorporierte Positronen so viel kinetische Energie, dass sie beim Treffen mit einem Elektron in einer Vernichtungsreaktion mit diesem „zerstrahlen“. Nach dem Einstein'schen Gesetz zur Masse-Energie-Äquivalenz wird die Masse des Positrons und des Elektrons vernichtet und es entstehen dafür zwei γ -Photonen mit der Energie von 511keV, die sich in entgegengesetzter Richtung vom Ort des sogenannten Annihilationsereignisses entfernen (Aussendung zweier γ -Photonen mit der Energie von 511keV in einem Winkel von 180°).

Beim PET-Scanner sind die die Strahlung messenden Detektoren ringförmig angeordnet, es wird das zeitlich nahezu gleichzeitige Auftreffen zweier γ -Photonen auf den elektronisch gekoppelten Detektoren erfasst (Koinzidenzdetektion).

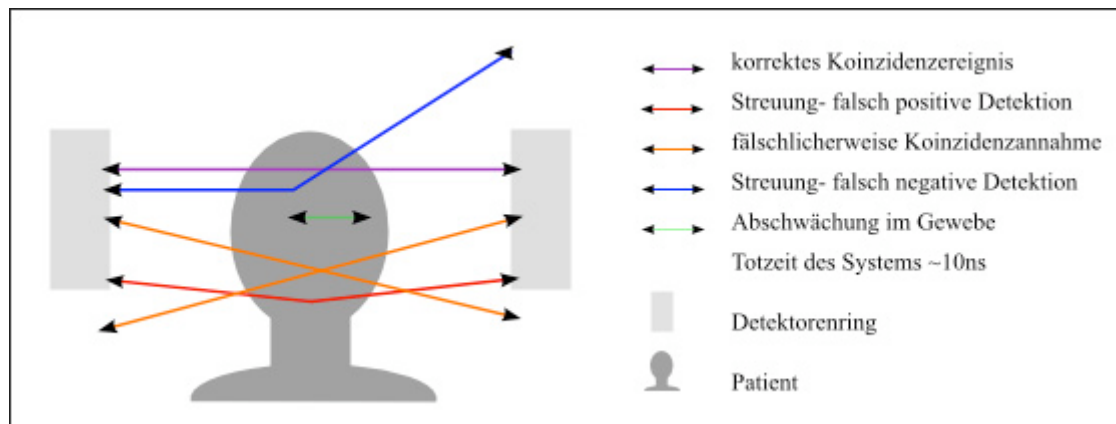
Abb. 1: PET-Schema [Langner 2003]



Das Auftreffen einzelner γ -Photonen wird nicht berücksichtigt, so werden Streuungseffekte durch die Koinzidenzdetektion auch ohne Kollimation reduziert. Durch gefilterte Rückprojektion wird die räumliche Verteilung der Emissionen ermittelt. Als zusätzliche

Informationsquelle zur Lokalisation der Annihilationsereignisse kann die Zeitdifferenz beim Auftreffen der koinzidenten γ -Photonen („Time-of-flight“-Information) dienen.

Abb. 2: Korrektur der Koinzidenzereignisse



Mögliche Ursachen für Fehler bei der Detektion von Annihilationsereignissen bzw. Zustandekommen der Detektion korrekter und falscher Koinzidenzereignisse

Zusammen mit der Transmissionsmessung (siehe Kap 2.2.2.2) können so rechnergestützt Fehler bei der Bildrekonstruktion berücksichtigt und korrigiert werden.

Um die Lokalisation bestimmter Funktionen oder Aufgaben einzelnen Arealen im Gehirn zuzuordnen bedarf es Positronen emittierender Substanzen, deren Akkumulation die lokale Aktivierung des Gehirns widerspiegelt. Eine erhöhte neuronale Aktivität zieht eine gesteigerte metabolische Aktivität nach sich [Yarowsky et al. 1981], Metaboliten des Hirnstoffwechsels sind Glukose und Sauerstoff [Phelps et al. 1986, ch1]. Der neuronale Ruhe- und Funktionsstoffwechsel macht etwa 90% der im Gehirn verstoffwechselten Glukose aus [Sokoloff, 1959]. Somit eignet sich die Rate des zerebralen Glukoseverbrauchs zur Untersuchung der funktionellen Aktivität der Neuronen in bestimmten Regionen des Gehirns. Mit der PET ist es gelungen, die regionale zerebrale Glukoseaufnahme im Kortex und in subkortikalen Regionen darzustellen [Jagust et al. 1990, Pietrini et al. 1998]. Zur Untersuchung der zerebralen Glukoseaufnahme wird die mit dem instabilen Isotop ^{18}F markierte Deoxyglukose (FDG) verwendet. FDG (Fluor-2-deoxy-2-D-Glukose) gelangt

analog des Transportes von Glukose durch Perfusion in das Gehirn und wird bidirektional über die Blut-Hirn-Schranke transportiert. Es akkumuliert in den Neuronen nach Aufnahme in die Zelle und Phosphorylierung durch die zelluläre Hexokinase. Die Menge des nach 30 bis 45 Minuten akkumulierten FDG-6-Phosphat wird mit der PET gemessen.

1.3.2 Untersuchung des Hirnstoffwechsels beim Menschen

Studien zum Stoffwechsel im Gehirn des Menschen wurden schon früh aufgenommen. So postulierten 1890 Roy und Sherrington [Roy, Sherrington 1890] einen Zusammenhang von Änderungen der funktionalen Aktivität im Gehirn und Alterationen im zerebralen Metabolismus und Blutfluss. Bei der in den 1940er Jahren entwickelten sogenannten Kety-Schmidt-Technik handelte es sich um ein Verfahren zur quantitativen Messung des zerebralen Blutflusses beim Menschen, das es möglich machte, die durchschnittliche Rate des Glukoseverbrauchs im Gehirn zu erfassen [Kety, Schmidt 1948]. Es gelang, Änderungen des zirkulatorischen und metabolischen Zustandes des Gehirns als Antwort auf Änderungen der funktionellen Aktivität nachzuweisen [Kety, Schmidt 1945]. Die Entwicklung der 14-C-Deoxyglukose-Autoradiographie zur Messung des lokalen zerebralen Glukoseverbrauchs im Tierversuch wies darauf hin, dass regionale Veränderungen des Hirnstoffwechsels mit regionalen Änderungen der funktionellen Aktivität in Zusammenhang stehen [Sokoloff et al. 1977]. Hierbei wurde festgestellt, dass die metabolische Aktivität im Gehirn nicht hauptsächlich in den Zellkörpern, sondern in synapsenreichen Schichten lokalisiert ist. Dies wurde später von Mata et al. [Mata et al. 1980] unterstützt, die die Effekte des oxidativen Metabolismus größtenteils in der Nähe axonaler Endabschnitte sahen. Mit oxidativem Metabolismus sind hier die Stoffwechselschritte gemeint, die zur Wiederherstellung der Ionenkonzentration in Folge neuronaler Aktivität ablaufen. Die erste Positronen-Emissions-Tomographie führte 1975 Michel Ter-Pogossian durch [Ter-Pogossian et al. 1975]. Mit Etablierung der 18-F-Fluorodeoxyglukose- [Reivich et al. 1979] und der 11-C-Deoxyglukose-Technik [Reivich et al. 1982] als Metaboliten für die PET wurde es möglich, Änderungen im

regionalen Hirnstoffwechsel beim Menschen so zu messen, dass man den die Rate des regionalen zerebralen Glukosemetabolismus ermitteln konnte. In den ersten Jahren konnten unter Verwendung von Fluor-2-deoxy-2-D-Glukose (FDG) Hirnareale, die z.B. für Sehen, Hören, Sprechen und motorische Steuerung verantwortlich sind, bildlich dargestellt werden. Aufgrund der neuronalen Aktivität der für diese Tätigkeiten benötigten Areale steigt der Verbrauch an Glukose, das ist die Grundlage dieses Verfahrens. Hierzu ähnliche Ergebnisse hatten Lassen und Ingvar [Lassen, Ingvar 1978] mit einem Multidetektor-System und intraarteriell injiziertem ¹³³Xenon. Sie erhielten jedoch nur nicht transaxiale Oberflächendarstellungen der gesteigerten Hirndurchblutung. Mit ¹⁵O markiertem Wasser gelang 1983 eine detaillierte tomographische Darstellung der Hirndurchblutung [Herscovitch et al. 1987; Raichle et al. 1983]. Baron et al. [Baron et al. 1982] untersuchten den regionalen zerebralen Blutfluss und den lokalen Glukosestoffwechsel mithilfe von inhalativem ¹⁵C-Sauerstoff und intravenöser Injektion von FDG unter Ruhebedingungen. Sie konnten einen starken Zusammenhang zwischen dem Glukoseverbrauch und dem Blutfluss nachweisen. Phelps et al. [Phelps et al. 1981] konnten in einer FDG-Studie zeigen, dass der zerebrale Glukoseverbrauch unter visueller Stimulation in denselben Arealen ansteigt wie er unter visueller Deprivation abfällt. Zur Untersuchung der funktionellen Spezialisierung einzelner Hirnregionen wurden Korrelationsstudien des zerebralen Blutflusses mit verschiedenen kognitiven Aufgaben durchgeführt [Frackowiak, Friston 1994]. Es herrschte Einigkeit darüber, dass der lokale zerebrale Glukoseverbrauch sowohl unter Ruhebedingungen als auch unter Stimulation mit dem regionalen zerebralen Blutfluss gepaart ist [Jüptner, Weiller 1995]. In der Zwischenzeit wird die FDG-PET mit immer höherer Auflösung und immer besseren computergestützten Bildgenerierungssystemen weiterentwickelt und dient heute nicht nur am gesunden sondern auch am pathologisch veränderten Gehirn als Untersuchungsmethode der funktionalen Aktivität einzelner Hirnregionen.

1.3.3 Untersuchung des Hirnstoffwechsels bei AD

Bei der AD führen die synaptische Dysfunktion und neuronale Degeneration zu einer Verminderung des Glukosestoffwechsels in den betroffenen Hirnarealen, die mit der FDG-PET als objektivem Messinstrument des kortikalen Glukosemetabolismus als signifikante Reduktionen des Glukosestoffwechsels auch in frühen Stadien der AD in neokortikalen Assoziationsgebieten gemessen werden konnten [Herholz 2003]. PET-Studien haben gezeigt, dass AD-Patienten bestimmte Muster der kortikalen Schädigung aufweisen welche bei gesunden Alten nicht zu finden ist. [Hoffmann et al 1989 ; Duara et al. 1986 ; Kumar et al. 1991]. Betroffene Hirnregionen sind hier der temporo-parietale Assoziationskortex, das posteriore Cingulum und der frontolaterale Assoziationskortex [Herholz 1995 ; Minoshima et al. 1997 ; Rapoport 1991]. In einem voll automatisierten, Beobachter-unabhängigen analytischen Versuch für die semiquantitative Analyse von SPECT-Daten fanden Bartenstein et al. [Bartenstein et al. 1997] in einer leichtgradig betroffenen Population mit wahrscheinlicher AD eine steigende Inzidenz für die veränderte temporo-parietale Perfusion mit steigendem Schweregrad der Demenz. Laut Hoffmann et al. [Hoffmann et al. 2000] kann der bilaterale temporo-parietale Hypometabolismus in der FDG-PET als klassische metabolische Veränderung in der AD gesehen werden. In einem Vergleich der Reduktion grauer Substanz und zerebralem Metabolismus mittels voxel-basierter morphometrischer Magnetresonanz-Tomographie und FDG-PET wurden bei sehr leichtgradiger AD morphologische Veränderungen im medialen Temporallappen gefunden, während metabolische Einbußen im Gegensatz dazu im posterioren Cingulum und im Parietallappen zu finden waren [Ishii et al. 2005]. Die metabolischen Defizite können klinischen Symptomen wie kognitiven Beeinträchtigungen sogar vorausgehen [Haxby et al. 1986, Jagust et al. 1996]. Die PET ist als nützliches Instrument zur Quantifizierung der regionalen zerebralen Dysfunktion bei der AD anzusehen, selbst in frühen Stadien der Erkrankung [Duara et al. 1986]. Minderbelegungen fanden sich im Bereich des Parietal- und Temporallappens bei

gleichzeitiger relativer Aussparung primär sensomotorischer und subkortikaler Areale. Der Schweregrad der Demenz korreliert mit der Minderbelegung des temporoparietalen Assoziationskortex [Mielke, Heiss 1998]. Es wurde auch eine relative Reduktion der Glukoseutilisation im okzipitalen Kortex gefunden [Friedland et al. 1989]. Im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen zeigten AD-Patienten eine generelle metabolische Dysfunktion, deren Ausprägung sich mit zunehmender Schwere der Demenz in definierten Hirnregionen verstärkte. Die metabolische Störung in diesen Arealen könnte einen Prädiktor für die mit der Krankheitsprogression zu erwartende, neokortikal vermittelte, kognitive Dysfunktion darstellen [Kumar et al. 1991]. Haxby und Rapoport [Haxby, Rapoport 1986] berichteten, dass zu Beginn der AD die metabolische Rate des gesamten Gehirns reduziert sei und dass diese Reduktion mit der generellen Schwere der Demenz zusammenhänge. Ferner hätten die Assoziationskortex größere Einbußen der metabolischen Rate als primär sensorische oder motorische Areale. Dies würde sich auch in der Beeinträchtigung höherer kognitiver Funktionen wieder spiegeln im Gegensatz zur relativen Aussparung sensorischer und motorischer Funktionen. Der regionale Metabolismus in den Assoziationskortex zeige eine stärkere rechts/links- Asymmetrie im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Die größere metabolische Asymmetrie sei vergesellschaftet mit disproportionierten neuropsychologischen Defiziten entweder im sprachlichen oder im räumlich-visuellen Bereich, abhängig, ob die linke oder rechte Hemisphäre den geringeren Metabolismus aufweise [Haxby, Rapoport 1986]. Bei mittel- bis schwergradig betroffenen AD-Patienten zeigten sich Reduktionen des kortikalen Glukosemetabolismus im prämotorischen Kortex, die genauso schwerwiegend waren, wie die Minderbelegungen im parietalen Assoziationskortex. Die Verteilung des Hypometabolismus auf prämotorische oder parietale Regionen zeigte sich als variabel und verbunden mit verschiedenen Mustern der kognitiven Einschränkung [Haxby et al. 1988]. Studien an Demenzpatienten haben signifikante Zusammenhänge zwischen dem Metabolismus einer besonders betroffenen Hirnhälfte und lateralisierten

neuropsychologischen Defiziten ergeben [Foster et al. 1983; Haxby et al. 1985]. Diese Ergebnisse werden auch von Zahn et al. [Zahn et al. 2004] unterstützt, die die links hemisphärische synaptische Dysfunktion, gemessen als regionalen Glukosehypometabolismus, als ausreichend ansahen, die semantischen Beeinträchtigungen ihrer Patienten zu verursachen. Das Muster der kortikalen metabolischen Dysfunktion und der kognitiven Defizite zeigte sich bei AD-Patienten als beständig [Grady et al. 1986]. Die Fortschritte bei der voxel-basierten Analyse von PET/SPECT- und MRI-Daten haben den Wert der neurologischen Bildgebung bei Demenz erheblich gesteigert [Matsuda 2007]. In Kombination mit neuropsychiatrischen Tests und MRT/CT ist die PET als hilfreiche und reliable funktionelle Bildgebungsmethode für die frühe Detektion der Demenz zu sehen [Döbert et al. 2005] und erhöht die diagnostische Sicherheit [Jagust et al. 2007].

1.3.4 Aktivierungs-PET

In sogenannten Aktivierungs-PET Studien zeigte sich, dass der mit der PET gemessene zerebrale Glukosemetabolismus unter Stimulation (bestimmte Tests, Aufgaben oder passive audiovisuelle Stimulation – Film) ein sensitiverer Indikator für die funktionelle (metabolische) Beeinträchtigung der neuronalen Funktionseinheiten in der AD ist als unter Ruhebedingungen [Teipel et al. 1999c]. Der regionale zerebrale Glukosemetabolismus unter Stimulation zeigte sich als ein sensitiverer Indikator für die funktionelle/metabolische Beeinträchtigung der neuronalen Systeme in der AD als unter Ruhebedingungen [Pietrini et al. 1999]. Unter passiver audiovisueller Stimulation fanden Pietrini et al., dass sich das funktionelle Antwortverhalten des Gehirns in frühen Stadien der AD (leichtgradig) in normalen Grenzen bewegen kann [Pietrini et al. 2000]. Während die PET unter Ruhebedingungen das Ausmaß der morphologischen Schäden zeigte, wurden in PET-Studien unter Aktivierung die Reservekapazität des Gehirns auf funktionelle Aufgaben zu antworten deutlich [Kessler et al. 1991]. Die erhöhte zerebrale Glukoseaufnahme zeigte sich in einer doppelblinden Crossover-Studie mit wiederholten Doppel-FDG-PET unter Ruhe- und

Aktivierungsbedingungen unter Stimulation vor allem in den bilateralen Okzipitallappen und superioren temporalen Gyri [Teipel et al. 2006b]. Die pharmakologische Wirkung einer Donepezil-Therapie in dieser Studie zeigte nur räumlich eingegrenzte funktionelle Effekte, die unabhängig von der klinischen Wirksamkeit waren. In der gleichen Untersuchung wurde bei Beachtung von Deaktivierungseffekten ein signifikanter Abfall der Glukoseaufnahme im Gyrus cinguli, im frontalen Kortex und in subkortikalen Strukturen gefunden. Solche Effekte konnten Pietrini et al. [Pietrini et al. 2000] unter Verwendung des gleichen Aktivierungsparadigmas nicht finden. Miller et al. fanden eine unterschiedliche Lateralisierung der Aktivität während der Ausführung einer verbalen Gedächtnisaufgabe zwischen AD-Patienten und Gesunden, was eine vom gesunden verschiedene Art der kognitiven Verarbeitung bei AD-Patienten zeigte [Miller et al. 1987]. Es scheint eine teilweise erhaltene Aktivierungskapazität der unter Ruhebedingungen hypometabolen Areale während eines Aktivierungsparadigma zu geben [Duara et al. 1992]. Mit spezifischeren Stimuli oder Aufgaben wurden umschriebene Hirnregionen in der AD aktiviert, die mit neuroanatomischen Studien konsistent waren. AD-Patienten aktivierten gegenüber gesunden Kontrollen zusätzliche Hirnareale, was an sich unterscheidenden Verarbeitungsprozessen und stärkerem Aufmerksamkeitsbedarf gelegen haben könnte [Grady et al. 1993]. Mit einem sogenannten pattern-flash-Aktivierungsparadigma (Blitzlicht in verschiedenen Frequenzen), bei dem bei niedrigen Frequenzen mittlere temporale Regionen und bei hohen Frequenzen striatale Regionen in der AD weniger aktiviert wurden, konnte gezeigt werden, dass gewisse Anforderungen an das Gehirn funktionelle Einschränkungen zeigen können, die unter Ruhebedingungen nicht nachweisbar sind [Mentis et al. 1996, 1997, 1998]. Zwischen jungen und älteren nicht-dementen Patienten mit Down-Syndrom fand sich im Metabolismus unter Ruhebedingungen kein Unterschied, während unter audiovisueller Stimulation bei den älteren Patienten signifikant niedrigere metabolische Raten in parietalen und temporalen kortikalen Arealen gefunden wurden. Dies zeigt die Sensitivität der Aktivierungs-PET für präklinische

kortikale Dysfunktionen in der AD, da Patienten mit Down-Syndrom bekanntermaßen ein hohes Risiko für die Entwicklung einer AD haben [Pietrini et al. 1997]. Die Möglichkeit Regionen, die unter Ruhebedingungen hypometabol sind, in frühen Stadien noch aktivieren zu können, lässt darauf schließen, dass den funktionellen Beeinträchtigungen nicht ein einzelner pathologischer Mechanismus zugrunde liegt, sondern sich dahinter eine Folge von zum Teil reversiblen pathologischen Prozessen hin zu irreversiblen Stadien verbirgt [Teipel et al. 1999c]. Die Aktivierung neuer funktioneller Regionen in der AD im Vergleich zu Gesunden weist auf eine Plastizität des Gehirns hin, die es bis zu einem gewissen Grad ermöglichen könnte, verlorene strukturelle Ressourcen zu kompensieren [Teipel et al. 1999c]. In mehreren Studien wurden verschiedene räumliche Muster von funktioneller Aktivierung und Deaktivierung auf verschiedene Stimuli gefunden, die darauf hinweisen, dass die Deaktivierungen auf die Stimulation ein funktionell im Sinne von Anpassung verändertes neuronales Antwortverhalten darstellen [Backmann et al. 1999; Grady et al. 1993; Liotti et al. 2000]. Drzezga et al. konnten ein verändertes metabolisches Antwortverhalten im Sinne einer gestörten Deaktivierung der für die Aufgabe irrelevanten Hirnareale bei Patienten, die während der FDG-PET eine aktive Navigations-Aufgabe ausführten finden [Drzezga et al. 2005]. In einer funktionellen MRT-Studie wurde kürzlich festgestellt, dass im Vergleich zur Aktivierung des medialen Temporallappens die Deaktivierung in posteromedialen Bereichen einen sensitiveren Marker für die AD darstellt [Petrella et al. 2007].

1.3.5 Defizite im Bereich Visuokonstruktion, Aufmerksamkeit und Verarbeitung in Bezug zum Hirnstoffwechsel

Die Lokalisation visueller-, Aufmerksamkeits- und Verarbeitungs- Defizite wurde in Korrelationsstudien zwischen bestimmten neuropsychologischen Tests und funktionellen Bildgebungsdaten untersucht. Mit der PET als objektivem Messinstrument der regionalen kortikalen Funktion wurden signifikante Korrelationen zwischen der Zeichenleistung (Visuokonstruktion) und dem kortikalen Metabolismus in okzipitalen und temporo-parietalen

Regionen beider Hemisphären bei AD-Patienten gefunden [Ober et al. 1991]. Der in der CERAD-Testbatterie enthaltene Zeichentest korrelierte mit dem Metabolismus links präfrontal und mit links inferioren parietalen Regionen [Teipel et al. 2006]. Patienten mit hervorgehobener visuokonstruktiver Beeinträchtigung zeigten in einer Studie von Foster et al. einen erniedrigten Glukosemetabolismus in der rechten posterioren Hemisphäre [Foster et al. 1983]. Pietrini et al. zeigten, dass Patienten mit räumlich-visuellen Symptomen größere metabolische Defizite in den bilateralen parietalen und okzipitalen Kortizes hatten als Patienten ohne diese Symptome [Pietrini et al. 1996]. Einen funktionellen Zusammenhang zwischen räumlich-visuellen Störungen und dem bilateralen inferioren Parietallappen fanden Fujimori et al., dagegen korrelierten die Leistungen im Wiedererkennen von Objekten signifikant mit der metabolischen Rate im rechten mittleren Gyrus temporalis. Die Ergebnisse dieser Studie sind konsistent mit denen früherer Untersuchungen, dass der Parietalkortex für räumlich-visuelle Störungen verantwortlich ist, während der Temporalkortex die Störungen der visuellen Wahrnehmung in der AD verursacht [Fujimori et al. 2000]. Die Wichtigkeit des inferioren Parietallappens, speziell des Gyrus angularis, für die räumlich-visuelle Aufmerksamkeit zeigten neuropsychologische Fallstudien [Damasio 1985]. In einer Untersuchung mit gesunden Probanden fanden Nobre et al. funktionelle Aktivierungen im rechten anterioren Gyrus cinguli (Brodmann Areal (BA) 24), im intraparietalen Sulcus des rechten posterioren Parietalkortex und im mesialen und lateralen prämotorischen Kortex (BA 6) als mögliche funktionelle Lokalisierung eines neuronalen Systems der räumlich-visuellen Aufmerksamkeit [Nobre et al. 1997]. In einer fMRT-Studie beobachteten Wojciulik und Kanwisher, dass während der Ausführung eines visuellen Aufmerksamkeitstests bilateral parietale Regionen aktiviert werden [Wojciulik, Kanwisher 1999]. In einer SPECT-Untersuchung fanden Buck et al., dass den rechts- und linkshemisphärischen parietalen Regionen bei den räumlichen und objektbezogenen Komponenten des Aufmerksamkeitswechsels eine spezialisierte Aufgabe zukommt und dass das auf die AD

zurückzuführende kognitive Profil Beeinträchtigungen sowohl der räumlichen als auch der objektbezogenen Aufmerksamkeit beinhaltet [Buck et al. 1997]. Ein Defizit beim Lösen der Aufmerksamkeit bei AD-Patienten schien verbunden mit dem relativen Hypometabolismus im superioren Parietallappen der rechten Hemisphäre [Parasuraman et al. 1992]. In diesen Studien korrelierte die Art der kognitiven Defizite mit dem regionalen Muster der kortikalen Veränderungen in den Bildgebungsdaten. Diese Ergebnisse könnten den Ansatz unterstützen, dass die Korrelationsanalyse zwischen kortikalem Metabolismus und kognitiven Leistungen dazu dienen könnte, die Hirnregionen zu identifizieren, die den spezifischen kognitiven Funktionen in der AD zugrunde liegen.

1.4 Fragestellung und Hypothese

Mit der in dieser Studie verwendeten FDG-PET untersuchten wir einen indirekten Marker der regionalen neuronalen synaptischen Aktivität, der bei der AD in typischer Weise verändert ist. Der Arbeit liegt die Hypothese zugrunde, dass wir aus der Korrelation der räumlich-visuellen Aufnahme- und Verarbeitungsleistung bei AD-Patienten mit der FDG-PET, die kortikalen Netzwerke, die der visuellen Verarbeitung beim Menschen zugrunde liegen, aufdecken können. Dafür bestimmten wir die räumlich-visuelle Aufnahme- und Verarbeitungsgeschwindigkeit der Patienten mit dem ZVT. Den kortikalen Glukosestoffwechsel maßen wir mit der PET, sowohl unter Ruhebedingungen, als auch unter passiver audiovisueller Stimulation (Aktivierung). Wir ermittelten die Korrelationen zwischen den ZVT-Testwerten und dem Glukosestoffwechsel in spezifischen Hirnregionen bei einer Gruppe von Patienten mit AD. Die vorliegende Untersuchung gliedert sich in die im Folgenden benannten Arbeitsschritte.

- Bestimmung der räumlich-visuellen Aufnahme- und Verarbeitungsgeschwindigkeit mittels ZVT.
- Messung des kortikalen Glukosemetabolismus unter Ruhebedingungen mittels PET.

- Messung des kortikalen Glukosemetabolismus unter passiver audiovisueller Stimulation (Aktivierung) mittels PET.
- Erstellen der Differenzbilder mittels Subtraktion der Ruhebedingungs-PET-Daten von denen unter Aktivierung.
- Bestimmung der Korrelationen zwischen ZVT und Ruhe-PET.
- Bestimmung der Korrelationen zwischen ZVT und Aktivierungs-PET.
- Bestimmung der Korrelationen zwischen ZVT und Differenzbild aus Aktivierungs- und Ruhe-PET.

Die vorliegende Arbeit untersucht die kortikale Repräsentation visuokonstruktiver, kognitiver Leistungen, die mit dem ZVT gemessen werden. Sie bedient sich dabei der AD als einer natürlichen Testsonde. Das bedeutet, dass die gefundenen Korrelationen zwischen kognitiven Defiziten und regionalem kortikalem Metabolismus Hirnregionen identifizieren, die von der AD geschädigt wurden, also einen veränderten regionalen Stoffwechsel aufweisen, und so zu bestimmten kognitiven Dysfunktionen führen. Die Aktivierbarkeit des kortikalen Stoffwechsels unter Stimulation bei AD-Patienten könnte ein Maß für die zerebrale Reservekapazität sein. Die zerebralen metabolischen Veränderungen, die bei der AD auftreten, können so im Sinne eines Läsionsmodells verwendet werden, um mithilfe gezielter neuropsychologischer Tests das neuronale Netzwerk aufzudecken, das bestimmten kognitiven Leistungen beim Menschen zugrunde liegt. Dieser Ansatz stellt die wesentliche Neuheit an dieser Arbeit dar. Möglicherweise könnte mit diesem Ansatz die kortikale Lokalisation weiterer kognitiver Funktionen bestimmt werden. In Bezug auf die AD können die Ergebnisse dieser Forschung hilfreich sein, um die Diagnostik zu verbessern und zukünftig möglicherweise Subgruppen von Patienten zu identifizieren, die unterschiedlich auf spezifische Therapieverfahren ansprechen.

2. Methoden

2.1 Patienten

Die Patienten wurden im Zeitraum zwischen Ende 1999 und Ende 2001 in einer Kooperationsstudie des Alzheimer Gedächtnisentrums der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians Universität München und der Nuklearmedizinischen Klinik der Technischen Universität München untersucht. In der Gruppe ergab sich ein durchschnittliches Alter von 72,7 Jahren (SD = 7,6), der jüngste Patient war zum Untersuchungszeitpunkt 55 Jahre alt, der älteste 83 Jahre. Unter den 21 Patienten befanden sich 10 Frauen und 11 Männer mit jeweils unterschiedlich stark ausgeprägter kognitiver Einschränkung.

Tabelle 1: Klinische Charakteristika der Patienten

| Untersuchte Gruppe (n) | Alter in Jahren Mittelwert [SD] | Altersbereich | Geschlechterverteilung f/m |
|-------------------------------|--|----------------------|-----------------------------------|
| Patienten (21) | 72,7 [7,6] | 55 - 83 | 10 / 11 |

Alle Patienten durchliefen ein Routineprotokoll zur Differentialdiagnose von Demenzsyndromen des Alzheimer Gedächtnisentrums der Psychiatrischen Klinik der Universität München. Bei jedem Patienten wurde eine ausführliche Eigen- und Fremdanamnese (Einbeziehung eines nahen Angehörigen/Betreuungsperson) erhoben, eine ausführliche neuropsychologische Testung wurde durchgeführt. Jeder Patient wurde einer eingehenden internistisch-neurologischen körperlichen Untersuchung unterzogen. Zum Ausschluss sekundärer behandelbarer Demenzursachen wurde außerdem eine mehrzeitige Blutdruckkontrolle nach Riva-Rocci, eine Routinelaboruntersuchung einschließlich Differentialblutbild, Blutsenkung, Elektrolyte, Blutzucker, Harnstoff, Kreatinin, Leberenzyme, Cholesterin (LDL, HDL), Triglyzeride, antinukleäre Antikörper, Rheumafaktor, Lues, HIV, Serum-Vitamin B12, Folsäure, Schilddrüsenfunktionstest, Urin, ein Elektroenzephalogramm (EEG) und eine Kernspintomographie (MRT) des Gehirns

durchgeführt (Auffälligkeiten in der MRT der Patienten (Kortex, subkortikale Areale, Hirnstamm), die auf eine andere Krankheitsursache schließen ließen, führten zum Ausschluss der Patienten).

Die diagnostische Einordnung erfolgte entlang der Kriterien zur klinischen Diagnose der Alzheimer Erkrankung aus dem Report der NINCDS-ADRDA Arbeitsgruppe [McKhann et al. 1984]. In der Patientengruppe betrug die Anzahl der mit wahrscheinlicher Alzheimer Erkrankung diagnostizierten Patienten 17, darunter 13 mit einem leichtgradigen und 3 mit einem mittelgradigen dementiellen Syndrom, 3 Patienten litten unter einer leichten kognitiven Störung bei Verdacht auf eine Alzheimer Erkrankung und ein Patient unter der möglichen Alzheimer Erkrankung mit zusätzlicher Lewy Körperchen Krankheit.

Die Patienten bzw. deren gesetzliche Vertreter wurden über Ziel und Methodik der Studie aufgeklärt, eine Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie wurde von jedem Patienten oder gesetzlichen Vertreter unterzeichnet. Das Einverständnis der lokalen Ethikkommission und der Strahlenschutzbehörde für die Studie lag vor.

2.2 Untersuchungsmethoden

2.2.1 Psychometrische Testung

2.2.1.1 Mini-Mental-State-Examination (MMSE)

Zur Beurteilung des Schweregrades der Demenz wurde als Screeningverfahren der Mini-Mental-State-Examination (MMSE) [Folstein et al. 1975] bei den Patienten durchgeführt. Der MMSE ist ein Test zur quantitativen Beurteilung der kognitiven Beeinträchtigung bei älteren Patienten mit dementiellen Syndromen [Folstein et al. 1975]. Er stellt ein international etabliertes Maß für die Schwere einer Demenz dar, kognitiv unbeeinträchtigte erreichen hierbei Testwerte zwischen 28 und 30. Ab einem Ergebnis von 24 bis 26 Punkten wird von einer kognitiven Beeinträchtigung ausgegangen. Es erreichten 4 Patienten 27 oder mehr Punkte im MMSE.

2.2.1.2 CERAD-Testbatterie

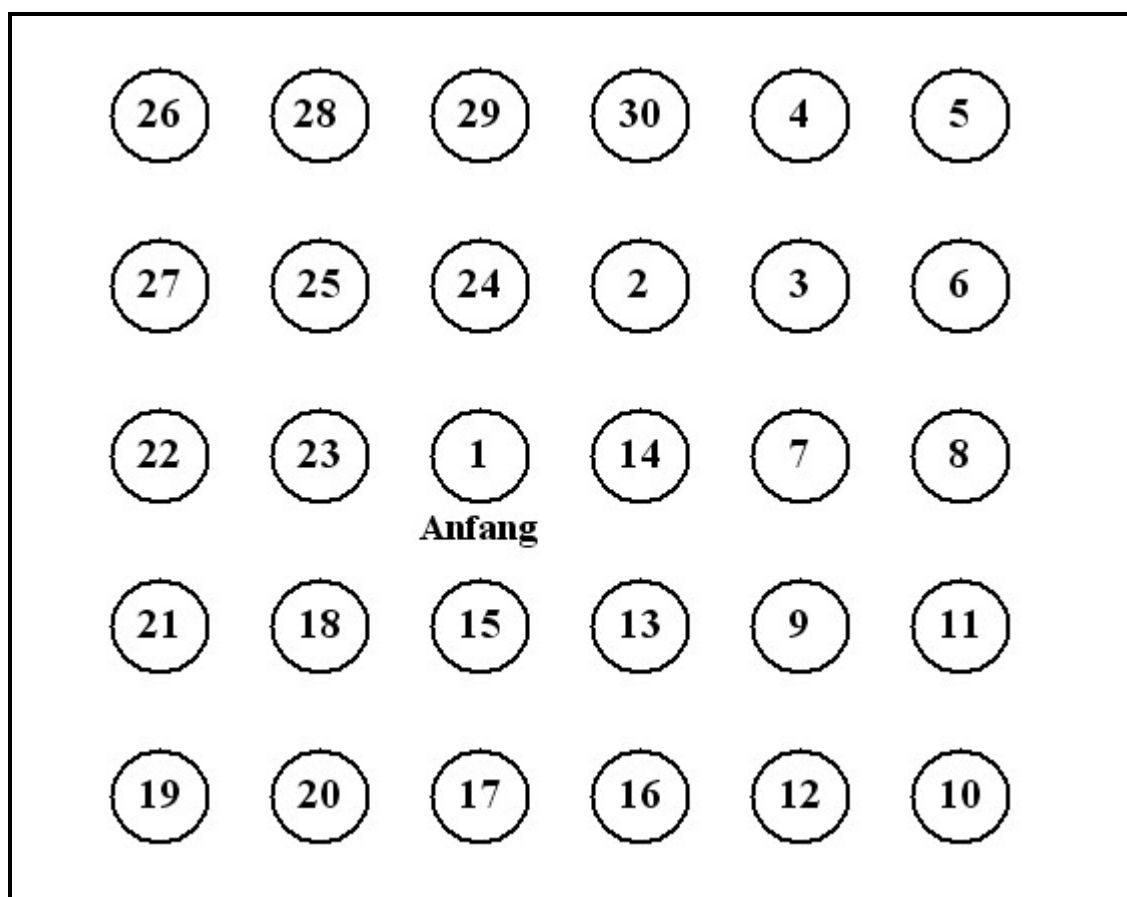
Die CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) [Morris et al. 1988] ist eine neuropsychologische Testbatterie zur Untersuchung von Patienten mit der klinischen Diagnose einer AD. Sie enthält 7 Untertests: MMSE, Wortflüssigkeit, Modified Boston Naming Test (MBNT), konstruktive Praxis, Lernen, Wiedergeben und Wiedererkennen einer Wortliste. Durch diese Einzeltests werden die Bereiche Orientierung, Sprache, konstruktive Praxis und Gedächtnis erfasst [Satzger et al. 2001].

2.2.1.3 Zahlenverbindungstest

Der Zahlenverbindungstest Form „G“ für Alterspatienten (55-95 Jahre, ZVT-G, im weiteren ZVT genannt) [Oswald et al. 1979] ist ein sprachfreier Test der kognitiven und visuomotorischen Leistungsgeschwindigkeit und stellt damit auch allgemeine Intelligenzleistungen dar [Oswald et al. 1979]. Er wurde aus dem Trail Making Test-A (TMT-A) [Reitan et al. 1956] entwickelt. Der ZVT ist ein Test im sogenannten Paper-Pencil-Verfahren. Der Patient bekommt Testbögen vorgelegt, auf denen er jeweils 30 Zahlen der Reihenfolge nach so schnell es ihm möglich ist verbinden soll. Aus der jeweiligen Bearbeitungszeit (in Sekunden) zweier Testmatrizen wird der Mittelwert gebildet, unter Berücksichtigung des Alters wird das Ergebnis aus einer Normierungstabelle entnehmbar, Patienten mit hirnrorganischen Veränderungen lassen sich gegenüber Personen ohne solchen Befund abgrenzen [Tabelle siehe bei Oswald et al. 1986]. Für den ZVT sind sowohl die Durchführungs- als auch die Auswertungsobjektivität gegeben, er zeichnet sich durch eine hohe Zuverlässigkeit (altersunabhängige Split-half-Zuverlässigkeit mit verschiedenen ZVT-G-Parallelversionen im Bereich von $r_{tt}=0,93$, $n=1686$, für Patienten mit Hirnleistungsstörungen $r_{tt}=0,92$, $n=194$, Zuverlässigkeit anhand von Retest-Koeffizienten: zwischen $r_{tt}=0,96$, $n=207$ und $r_{tt}=0,74$, $n=112$). Alters- und diagnoseabhängige Werte für den Standardmessfehler liegen zwischen 6 und 17 Sekunden [Oswald und Fleischmann, 1995]. Der Test weist eine deutliche Altersabhängigkeit auf ($r=0,39$), bei hirnrorganisch Erkrankten

dagegen war der Zusammenhang zwischen kognitivem Leistungstempo und dem Lebensalter viel geringer ($r=0,05$). Weitgehend unabhängig zeigten sich die ZVT-Testleistungen von Geschlecht, Familienstand und Pensionierungsalter, dafür wurde eine schwache Beziehung zum Schulbildungsstand und eine deutliche zum vormals ausgeübten Beruf gefunden. [Oswald und Fleischmann, 1995]. Die Leistungsgeschwindigkeit ist beim ZVT im Gegensatz zum TMT-A nicht durch die psychomotorische Geschwindigkeit limitiert (ausgenommen motorische Einschränkungen durch neurologische Defizite), sondern durch den Entscheidungsprozess des Patienten.

Abb. 3: Beispiel Bearbeitungsblatt Zahlenverbindungstest Form G



2.2.2 PET

2.2.2.1 Untersuchungen und Datenaquisition

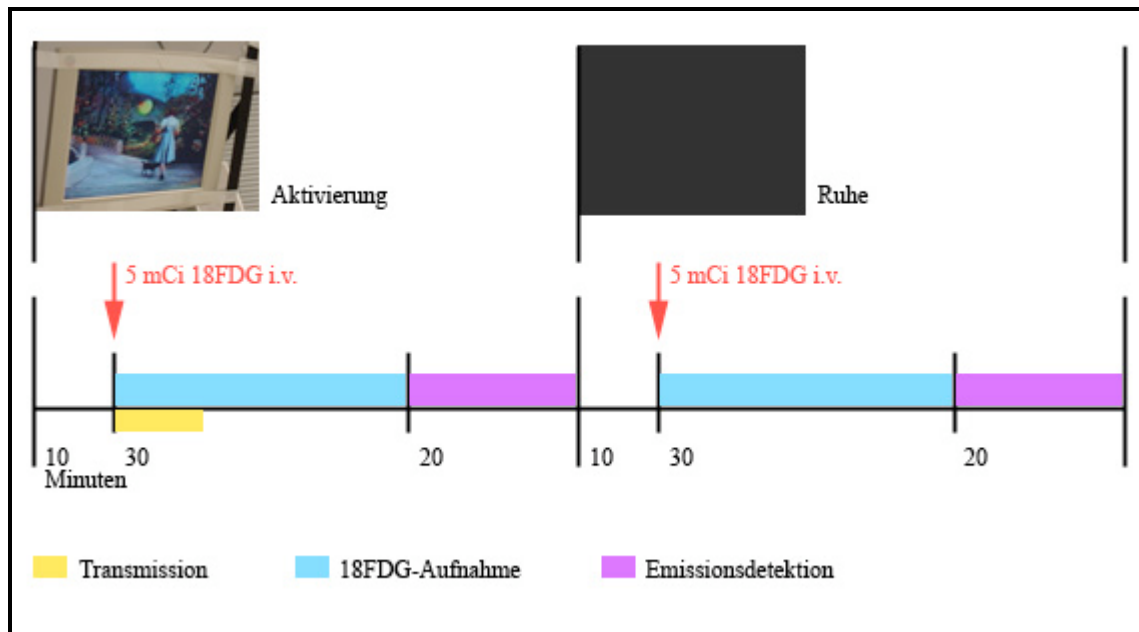
Zur Untersuchung der zerebralen FDG-Aufnahme wurde ein ECAT EXACT HR+ Pet-Scanner verwendet [CTI Knoxville, Tennessee, USA]. Die Patienten, die für die PET-Untersuchung nüchtern waren (KEIN Kaffee, Tee, KEIN Nikotin!), wurden für die Untersuchung auf dem Rücken liegend positioniert, der Kopf wurde durch ein angeformtes Vakuumkissen in seiner Lage möglichst stabil gehalten. Mithilfe von Laser-Richtstrahlen und Markierungen auf der Haut wurde die Kopfposition und die Orientierung relativ zum Detektorenring zusätzlich gemessen. Für den Untersuchungsablauf wurde ein Aktivierungsparadigma angewendet, das von der Arbeitsgruppe von Pietrini entwickelt wurde [Pietrini et al., 1997]. Unter Ruhebedingungen wurde die Raumbeleuchtung auf ein Minimum reduziert, Augen und Ohren abgedeckt und laute Hintergrundgeräusche vermieden. Die Aktivierung erfolgte in gleicher Körperlage unter passiver audiovisueller Stimulation, d.h. die Patienten bekamen eine Sequenz aus einem hellen, sehr farbenfrohen und reichlich musikalisch unterlegten Film gezeigt [„Der Zauberer von Oz“].

Abb. 4: Positionierung im PET



Die Reihenfolge der Aufnahmen (Ruhe/Aktivierung) wurde randomisiert. Sowohl die Ruhe- als auch die Aktivierungsbedingungen wurden etwa zehn Minuten vor Beginn der PET-Sitzung aufgenommen und jeweils während der gesamten Untersuchungszeit (etwa 50 Minuten) beibehalten. Die Patienten erhielten vor jeder Sitzung jeweils 5 mCi ^{18}F FDG intravenös verabreicht (zwei intravenöse Zugänge), 30 Minuten nach der Injektion erfolgte die Emissionsdetektion. Diese setzte sich aus 2 Bilddatensätzen aus je einer Aquisition von 10min Dauer, die zu einem Gesamtbild zusammengefügt wurden. Die Doppel-FDG-Injektionsmethode hatte den Vorteil einer einzeitigen Untersuchung und damit auch einer geringeren intraindividuellen Varianz [Pietrini et al., 2000].

Abb. 5: Versuchsablauf



Die γ -Strahlung im Gehirn wurde simultan in 63 aufeinander folgenden Schichten gemessen. Um die Abschwächung der Strahlung im Gewebe zu erfassen und korrigieren zu können wurde auf gleicher Höhe wie der Emissions-Scan ein mehrschichtiger Transmissions-Scan durchgeführt. Hierfür wurde eine ^{68}Ge -Ringquelle als Positronenstrahler mit definierter Intensität benutzt [Carson 1987].

Die Emissionsaquirierung erfolgte in einem dreidimensionalen Modus mit einem totalen axialen Gesichtsfeld von 15,52 cm und keinem Totraum zwischen den Schichten. Die räumliche Verteilung der emittierten Radioaktivität wurde durch gefilterte Rückprojektion und mithilfe eines Hamming-Filters als Bilddaten errechnet. Bei der Rückprojektion wurden die von den Detektoren registrierten korrespondierenden Inzidenzen einander zugeordnet und auf einer virtuellen Verbindungsgerade der Ort ihres Ursprungs ermittelt. Durch Aufsummation der Rückprojektionen wurden die einzelnen Bildpunkte (Pixel) produziert. Es entstanden 63 Schichten mit einer 128×128 Pixel Matrix und einer Pixelgröße von 2×2 mm, der Abstand der Schichten voneinander betrug 2,25 mm ($x, y = 0,205941\text{cm}$; $z = 0,2425\text{cm}$). Der Filter sorgte für eine schärfere Auflösung, indem er seitlich der lokalen Maxima negative

Werte erzeugt. Somit wurde die Unschärfe durch die außerhalb der Bildpunkte nicht sofort abfallende Verteilung vermindert.

Durch ein automatisiertes Programm wurden die erhaltenen Bilder koregistriert, größennormiert und an der Interkommissurallinie (AC-PC-Linie) ausgerichtet (SGI O2 Workstation; NEUROSTAT), [Minoshima et al., 1992, 1993, 1994]. Bei der Koregistrierung handelt es sich um eine räumliche Abstimmung der Aufnahmen des einzelnen Patienten zur Minimierung von Bewegungsartefakten (transversale und koronare Rotationskorrektur und exakte Zentrierung). Die entstandenen dreidimensionalen Datensätze (stereotaktische Oberflächenprojektionen) bestanden aus 60 aufeinanderfolgenden Schichten, hatten eine Matrixgröße von 128*128, die Voxelgröße betrug nun 2,25*2,25*2,25mm.

2.3 Datenauswertung

2.3.1 Prozessierung der PET-Daten

Aus den erhaltenen Bilddaten aus den PET-Untersuchungen wurde an SUN-Rechnern (SUN Microsystem Inc.) auf einem Linux-Betriebssystem in der Nuklearmedizinischen Klinik der Technischen Universität München die Korrektur der persistierenden Aktivität bei den jeweils zweiten Bildern aus dem jeweils ersten Untersuchungsgang durch eine matlab-Programmroutine durchgeführt (matlab 6.5, The MathWorks, Inc., Natick, USA) [Chang et al., 1987]. Die PET-Daten wurden zur weiteren Bearbeitung vom CTI-Format [CTI Knoxville, Tennessee] in das ANALYZE-Format [The Biomedical Imaging Resource at the Mayo Foundation, Rochester, Minnesota] konvertiert (dabei wurden auch Bildqualität, -ausrichtung und Header-Informationen überprüft, sowie die Schichtabfolge umgekehrt). Die weiteren Bearbeitungsschritte und statistische Analyse wurden auf einem Computer mit einem Intel Pentium III Prozessor (San Jose, California, USA) unter dem RedHat-Linux-Betriebssystem durchgeführt (RedHat – Linux release 6.0, Red Hat, Rayleigh, North Carolina, USA) [Friston et al. 1995a,b].

Alle PET-Scans wurden mittels linearer und nichtlinearer Transformation räumlich auf den Montreal Neurological Institute (MNI) Talairach und Tournoux stereotaktischen Raum normalisiert [Talairach und Tournoux, 1988; SPM99-Software, Wellcome Departement of Cognitive Neurology in London, UK], sodass die anatomischen Hirnregionen in allen Bildern im gleichen dreidimensionalen Raum lokalisiert wurden. Die Parameter hierfür wurden aus den PET-Bildern unter Ruhebedingungen ermittelt. Dieses Vorgehen gleicht anatomische interindividuelle Unterschiede aus und ermöglicht so eine Vergleichbarkeit der Datensätze innerhalb der Gruppe. Durch das sogenannte „Smoothing“ (eine Filterfunktion) mit einem isotropen (dreidimensionalen) Gaussian'schen Filter (FWHM (=Halbwertsbreite) 12*12*12 mm) [SPM99-Software] wurde der Tatsache Rechnung getragen, dass funktionell gleiche Hirnareale interindividuell unterschiedlich anatomisch lokalisiert sein können. Es wurde erreicht, dass auch kleinere Aktivierungsfoci, die in verschiedenen Individuen nicht an exakt derselben Stelle lagen, in der statistischen Analyse als sich entsprechende Areale erkannt wurden [Friston et al., 1991]. Alle PET-Daten wurden auf eine globale Aktivität von 10 (ml/100g/min) proportional skaliert durch eine MATLAB-Programmroutine um Unterschiede im Verteilungsvolumen (Körpergröße, Körpergewicht, Blutvolumen) auszugleichen [NOR6, MATLAB 5.3]. Zur Betrachtung des Aktivierungseffektes gegenüber dem Metabolismus unter Ruhebedingungen wurden ebenfalls mithilfe einer MATLAB-Programmroutine jeweils die Ruhedaten von denen unter Aktivierung subtrahiert [Subtract, MATLAB 5.3]. Die so erhaltenen Differenzbilder wurden wie die Ruhe- und Aktivierungsbilder wie im folgenden beschrieben ausgewertet.

2.4 Statistische Methoden

Die Analyse beinhaltete die Erfassung aller möglichen Korrelationen durch die lineare Korrelationsanalyse zwischen dem kortikalen Metabolismus gemessen mit der PET und der externen Variable (=Testwert im ZVT). Die Berechnung erfolgte durch einen linearen

Programm-Algorithmus [corr, MATLAB 5.3]. Diese Programmroutine berechnete den Korrelationskoeffizienten r für jedes einzelne Voxel. Statistische Signifikanz wurde ab einem Fehlerniveau von $p < 0.02$ (für den Fehler erster Art bei zweiseitiger Testung) angenommen. Als Schwellenwerte, ab denen eine signifikante Korrelation angenommen werden konnte, wurden unter Berücksichtigung der Gruppengröße ($n=21$) 0,51 beziehungsweise $-0,51$ festgelegt.

Die Lokalisation der Hirnregionen höchster Korrelation wurde mithilfe einer ebenfalls als MATLAB-Skript gefertigten Programmroutine ermittelt [findlocalmaxf, MATLAB 5.3]. Sie arbeitete mit einem Schwellenwert für die Voxelintensität von 0,51. Die in diesem Programm verwendete Maske berücksichtigte nur Endhirn, Mittelhirn, Zwischenhirn und Teile des Hirnstamms, zerebelläre Anteile wurden nicht erfasst. Mittels eines nichtlinearen Algorithmus [mni2tal, MATLAB 5.3; Brett 2002] wurden die Ergebniskoordinaten (MNI-Koordinaten) in Talairach-Koordinaten transformiert. Die Zuordnung der Ergebniskoordinaten größter Korrelation zu Hirnregionen, also anatomischen Bezeichnungen und Brodmann Arealen erfolgte mit der Talairach Daemon-Software [Lancaster et al. 2000] und dem Talairach-Atlas [Talairach, Tournoux 1988].

3. Ergebnisse

3.1 Gruppenparameter

Die Patienten erreichten zum Zeitpunkt der Untersuchung im MMSE im Schnitt einen Punktwert von 23,9 (SD = 3,0) mit einer Spannweite der Testergebnisse von 17 und 29 (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Testergebnisse im Mini-Mental-State-Examination (MMSE)

| Untersuchte Gruppe (n) | MMSE Mittelwert [SD] | MMSE Bereich |
|-------------------------------|-----------------------------|---------------------|
| Patienten (21) | 23,9 [3,0] | 17 - 29 |

Die nachfolgende Tabelle gibt die Verteilung der MMSE-Testleistungen innerhalb der Gruppe wieder, anhand derer sich die Anzahl der Patienten mit jeweils unterschiedlichem Ausmaß der kognitiven Beeinträchtigung erkennen lässt.

Tabelle 3: Einteilung der Patienten nach Schweregrad der kognitiven Beeinträchtigung anhand des MMSE

| MMSE-Score | Anzahl Patienten |
|-------------------|-------------------------|
| 27 - 30 | 4 |
| 24 - 26 | 9 |
| 19 - 23 | 7 |
| 12 - 18 | 1 |
| 0 - 11 | 0 |

0 – 11 schwere Demenz, 12 – 18 mittelschwere Demenz, 19 – 23 leichte Demenz, 24 – 26 kognitive Beeinträchtigung, 27 – 30 unbeeinträchtigte Leistungsfähigkeit [Fillenbaum et al. 1994]

3.2 Testleistungen im Zahlenverbindungstest

Im ZVT erreichten die Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung im Mittel einen Normwert von 90,9 (SD = 11,2) mit einer Spannweite der Testergebnisse von 75 bis 110. Höhere Werte repräsentieren bessere Testleistungen.

Die folgende Tabelle stellt die Ergebnisse der Patienten der Gruppe im ZVT als alterskorrigierte Normwerte dar.

Tabelle 4: Testergebnisse im ZVT

| Untersuchte Gruppe (n) | ZVT Mittelwert [SD] | ZVT Bereich |
|-------------------------------|----------------------------|--------------------|
| Patienten (21) | 90,9 [11,2] | 75 - 110 |

3.3 PET

3.3.1 Positive Korrelationen zwischen ZVT und PET

Positive Korrelation bedeutet, je geringer die Leistung der Patienten im ZVT war, umso geringer war der Stoffwechsel in der Region und je höher der Stoffwechsel in der Region war, umso besser schnitten die Patienten beim ZVT ab.

In der untersuchten Patientengruppe wurden signifikante Korrelationen ($p < 0,02$; $r > 0,51$) zwischen ZVT-Werten und Metabolismus sowohl in den bilateralen Parietallappen als auch in den bilateralen Okzipitallappen und den Brodmann Arealen 18 und 19 gefunden. Diese Effekte zeigten sich unter Ruhe- und unter Aktivierungsbedingungen.

3.3.1.1 Ruhe

In Ruhe zeigten sich Höchstwerte der Korrelationen vor allem bilateral in den Occipital- und Parietallappen in Lobulus parietalis superior, Precuneus und Cuneus, in den linken Gyri occipitales medius und inferior und bilateral im Temporallappen (Brodmann Areale 7, 18, 19, 20, 31, 36, 38). Desweiteren fanden sich, wie auch der Tabelle im folgenden zu entnehmen, Korrelationen im rechten Gyrus frontalis medius und im posterioren Cingulum (Brodmann Areale 6, 31).

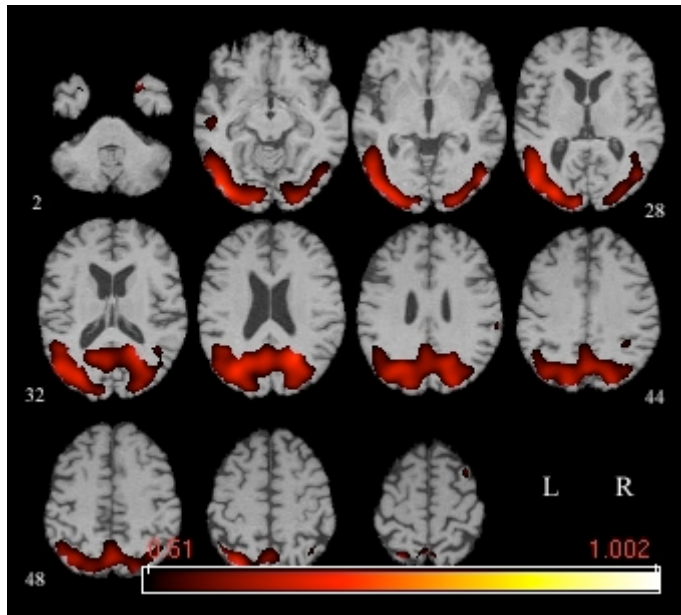
Tabelle 5: Lokalisation der positiven Korrelationen zwischen ZVT und Ruhe-PET

| Lokalisation | | | Brodmann Areal | x | y | z | r |
|--------------|----------------|-----------------------------|----------------|-----|-----|-----|------|
| L | L. parietalis | Lobulus parietalis superior | 7 | -28 | -75 | 55 | 0,72 |
| L | L. occipitalis | Gyrus occipitalis inferior | 18 | -42 | -86 | -9 | 0,73 |
| L | L. occipitalis | Gyrus occipitalis medius | 18 | -30 | -89 | 4 | 0,70 |
| L | L. occipitalis | Cuneus | 18 | -10 | -99 | 7 | 0,65 |
| L | L. occipitalis | Gyrus occipitalis medius | 19 | -50 | -73 | 7 | 0,70 |
| L | L. occipitalis | Gyrus occipitalis medius | 19 | -30 | -75 | 22 | 0,70 |
| L | L. occipitalis | Cuneus | 19 | -16 | -86 | 36 | 0,65 |
| L | L. temporalis | Gyrus temporalis inferior | 20 | -59 | -23 | -24 | 0,59 |
| L | L. occipitalis | Precuneus | 31 | -2 | -65 | 20 | 0,66 |
| L | L. temporalis | Gyrus fusiformis | 36 | -40 | -36 | -25 | 0,69 |
| L | L. temporalis | Gyrus temporalis superior | 38 | -38 | 22 | -35 | 0,58 |
| R | L. frontalis | Gyrus frontalis medius | 6 | 38 | 9 | 62 | 0,57 |
| R | L. parietalis | Precuneus | 7 | 4 | -72 | 40 | 0,64 |
| R | L. parietalis | Lobulus parietalis superior | 7 | 48 | -61 | 53 | 0,54 |
| R | L. occipitalis | Gyrus occipitalis inferior | 18 | 28 | -95 | -5 | 0,65 |
| R | L. occipitalis | Cuneus | 19 | 26 | -82 | 32 | 0,65 |
| R | L. temporalis | Gyrus temporalis inferior | 19 | 57 | -74 | -1 | 0,65 |
| R | L. limbicus | Posterior cingulum | 31 | 30 | -61 | 18 | 0,72 |
| R | L. temporalis | Gyrus temporalis superior | 38 | 34 | 15 | -41 | 0,62 |
| R | L. temporalis | Gyrus temporalis medius | 39 | 50 | -56 | 12 | 0,55 |
| R | L. parietalis | Lobulus parietalis inferior | 40 | 42 | -49 | 36 | 0,53 |
| R | L. parietalis | Lobulus parietalis inferior | 40 | 71 | -32 | 26 | 0,55 |

Hirnregionen sind durch Talairach und Tournoux -Koordinaten x, y und z gezeigt (Talairach und Tournoux, 1988), x = Distanz von medial nach lateral relativ zur Mittellinie (positiv = rechte Hemisphäre), y = Distanz von anterior nach posterior relativ zur anterioren Kommissur (positiv = anterior), z = Distanz von superior nach inferior relativ zur Linie zwischen anteriorer und posteriorer Kommissur (positiv = superior); mit r wird der Korrelationskoeffizient in der jeweiligen Region angegeben. ($p < 0,02$; $r > 0,51$)

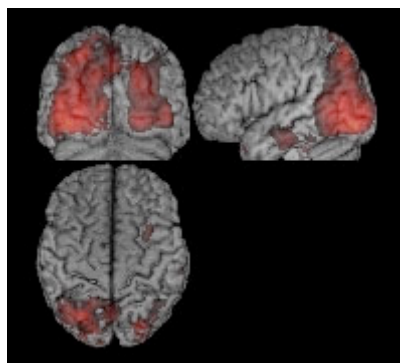
Diese Ergebnisse sind im folgenden als Projektion der Areale der höchsten Korrelationen als statistische Aufsichtprojektion auf das MRT eines unserer Patienten, sowohl in transversalen (axialen) Schichten als auch auf eine 3D-Rekonstruktion [mricro-Software; Rorden, Brett 2000], zur besseren anatomischen Orientierung dargestellt.

Abb. 6: Positive Korrelationen zwischen ZVT und Ruhe-PET



Projektion der Areale der höchsten Korrelationen (= statistisches Overlay) zwischen ZVT und kortikalem Metabolismus unter Ruhebedingungen auf das MRT eines Patienten. Der Farbbalken spiegelt die Farbkodierung der Korrelationsstärke wieder (dunkelrot = Koeffizienten ab 0,51; hellgelb = Koeffizienten nahe 1).
 ($p < 0,02$; $r > 0,51$)

Abb. 7: 3D-Projektion der Regionen positiver Korrelationen

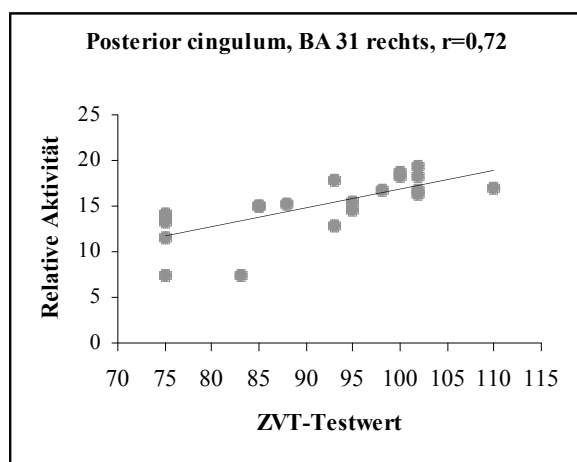
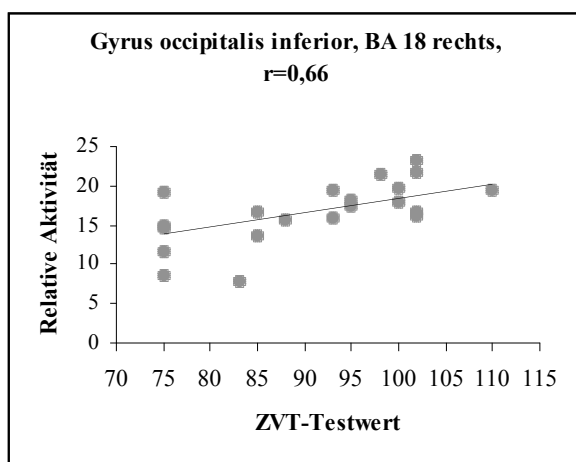
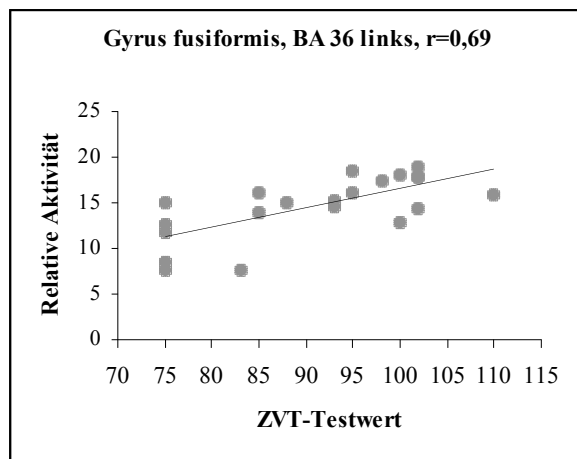
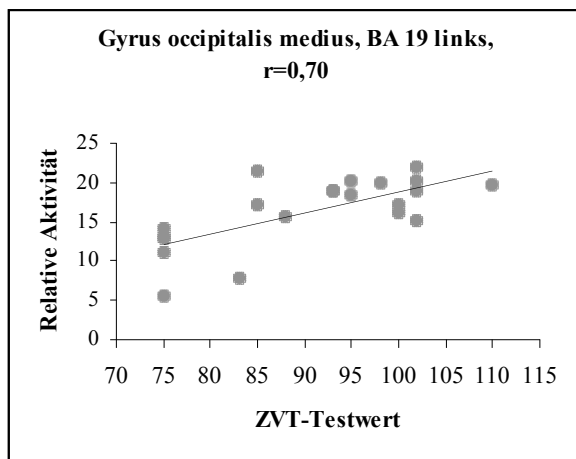
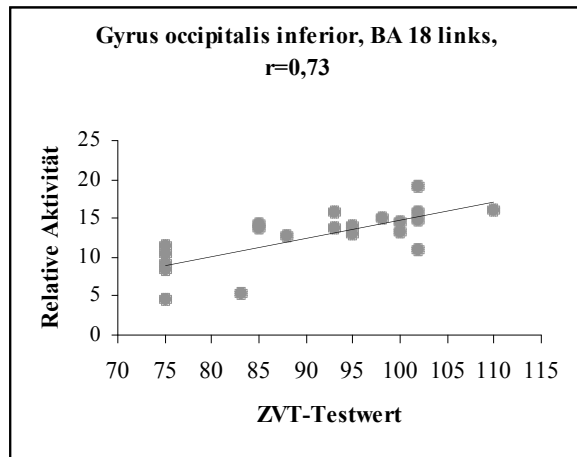
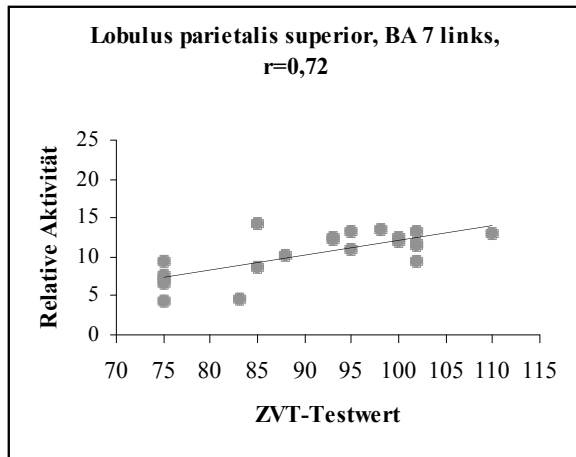


Ansicht von dorsal
 L R

Ansicht von lateral
 auf die linke
 Hemisphäre

Ansicht von cranial
 Ant.
 L R
 Post.

Abb. 8: Beziehung zwischen den Testleistungen im ZVT und der metabolischen Antwort des Gehirns in Ruhe. Die Abszisse repräsentiert die Testleistung im ZVT, die Ordinate repräsentiert die relative metabolische Aktivität gemessen mit der PET unter Ruhebedingungen (es sind auch höhere und niedrigere Werte theoretisch möglich, als die Skalen anzeigen). ($p < 0,02$; $r > 0,51$)



3.3.1.2 Aktivierung

Unter Aktivierung wurden Korrelationen in den bilateralen Okzipitallappen mit der größten Ausdehnung und höchsten Werten in Precuneus und Cuneus, linken Lobulus parietalis superior und rechten Lobulus parietalis inferior gefunden, zusätzlich auch in linkem Okzipitallappen, bilateralen Gyri frontales medius und superior und bilateralem Gyrus temporalis medius (Brodmann Areale 6, 7, 17, 18, 19, 39, 40). Die regionalen Effekte sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

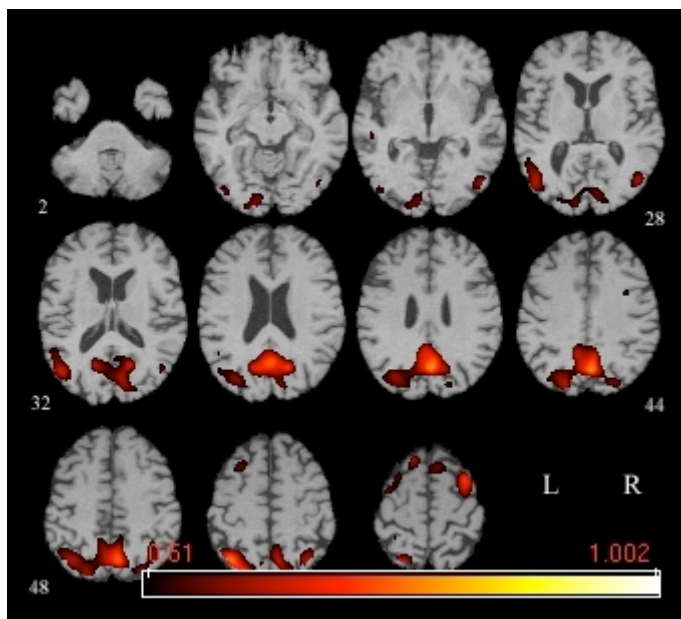
Tabelle 6: Lokalisation der positiven Korrelationen zwischen ZVT und Aktivierungs-PET

| Lokalisation | | | Brodmann Areal | x | y | z | r |
|--------------|----------------|-----------------------------|----------------|-----|-----|----|------|
| L | L. frontalis | Gyrus frontalis medius | 6 | -40 | -1 | 55 | 0,67 |
| L | L. frontalis | Gyrus frontalis medius | 6 | -30 | 12 | 55 | 0,58 |
| L | L. frontalis | Gyrus frontalis superior | 6 | -16 | -12 | 72 | 0,56 |
| L | L. frontalis | Gyrus frontalis superior | 6 | -12 | 30 | 56 | 0,62 |
| L | L. parietalis | Lobulus parietalis superior | 7 | -36 | -67 | 51 | 0,76 |
| L | L. occipitalis | Gyrus lingualis | 17 | -10 | -94 | -7 | 0,59 |
| L | L. occipitalis | Cuneus | 17 | -8 | -93 | 6 | 0,57 |
| L | L. occipitalis | Gyrus occipitalis inferior | 18 | -42 | -84 | -9 | 0,56 |
| L | L. occipitalis | Gyrus occipitalis medius | 18 | -22 | -91 | 6 | 0,54 |
| L | L. occipitalis | Gyrus occipitalis superior | 19 | -30 | -78 | 26 | 0,61 |
| L | L. parietalis | Precuneus | 19 | -20 | -82 | 37 | 0,63 |
| L | L. temporalis | Gyrus temporalis medius | 21 | -53 | -31 | -2 | 0,56 |
| L | L. temporalis | Gyrus temporalis medius | 39 | -48 | -71 | 11 | 0,66 |
| R | L. frontalis | Gyrus frontalis inferior | 9 (8) | 42 | 5 | 31 | 0,55 |
| R | L. frontalis | Gyrus frontalis superior | 6 | 8 | 19 | 62 | 0,60 |
| R | L. frontalis | Gyrus frontalis superior | 6 | 22 | 0 | 70 | 0,59 |
| R | L. frontalis | Gyrus frontalis medius | 6 | 38 | 9 | 60 | 0,71 |
| R | L. parietalis | Lobulus parietalis inferior | 7 | 42 | -66 | 47 | 0,64 |
| R | L. parietalis | Precuneus | 7 | 6 | -67 | 29 | 0,78 |
| R | L. occipitalis | Cuneus | 18 | 22 | -67 | 18 | 0,73 |
| R | L. occipitalis | Cuneus | 19 | 24 | -82 | 34 | 0,58 |
| R | L. parietalis | Precuneus | 19 | 34 | -79 | 43 | 0,60 |
| R | L. occipitalis | Gyrus occipitalis medius | 19 | 55 | -74 | -3 | 0,60 |
| R | L. temporalis | Gyrus temporalis medius | 39 | 53 | -71 | 9 | 0,63 |
| R | L. parietalis | Lobulus parietalis inferior | 40 | 44 | -49 | 39 | 0,55 |
| R | L. frontalis | Gyrus frontalis medius | 46 | 42 | 18 | 19 | 0,53 |

Hirnregionen sind durch Talairach und Tournoux -Koordinaten x, y und z gezeigt (Talairach und Tournoux, 1988), x = Distanz von medial nach lateral relativ zur Mittellinie (positiv = rechte Hemisphäre), y = Distanz von anterior nach posterior relativ zur anterioren Kommissur (positiv = anterior), z = Distanz von superior nach inferior relativ zur Linie zwischen anteriorer und posteriorer Kommissur (positiv = superior); mit r wird der Korrelationskoeffizient in der jeweiligen Region angegeben. (p < 0,02; r > 0,51)

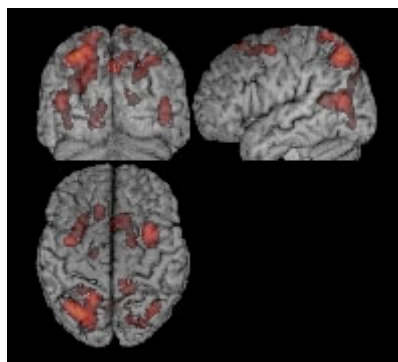
Diese Ergebnisse sind im folgenden als Projektion der Areale der höchsten Korrelationen als statistische Aufsichtprojektion auf das MRT eines unserer Patienten, sowohl in transversalen (axialen) Schichten als auch auf eine 3D-Rekonstruktion [mricro-Software; Rorden, Brett 2000], zur besseren anatomischen Orientierung dargestellt.

Abb. 9: Positive Korrelationen zwischen ZVT und Aktivierungs-PET



Projektion der Areale der höchsten Korrelationen (= statistisches Overlay) zwischen ZVT und kortikalem Metabolismus unter Aktivierung auf das MRT eines Patienten. Der Farbbalken spiegelt die Farbkodierung der Korrelationsstärke wieder (dunkelrot = Koeffizienten ab 0,51; hellgelb = Koeffizienten nahe 1). ($p < 0,02$; $r > 0,51$)

Abb. 10: 3D-Projektion der Regionen positiver Korrelationen



Ansicht von dorsal

L R

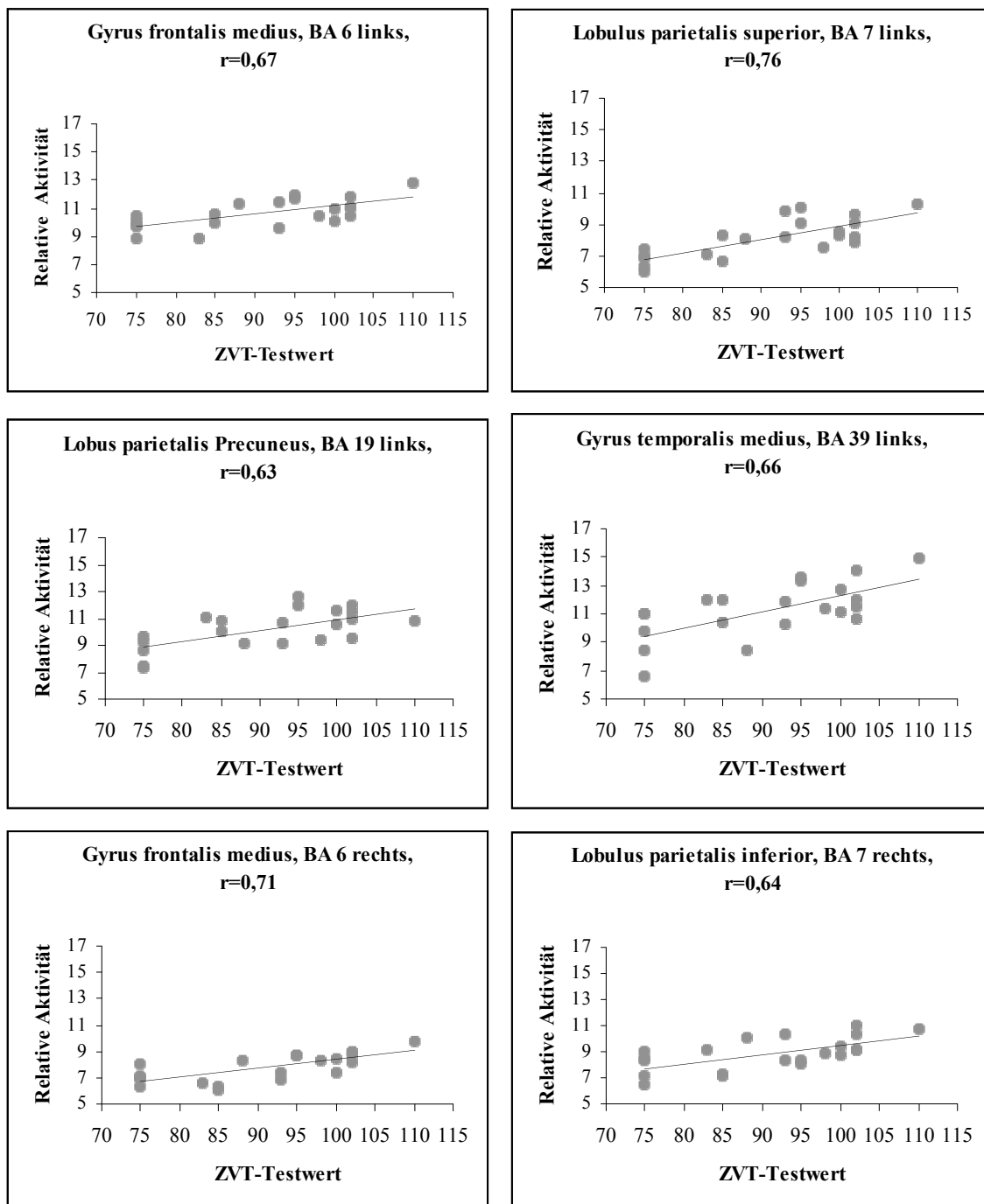
Ansicht von lateral
auf die linke
Hemisphäre

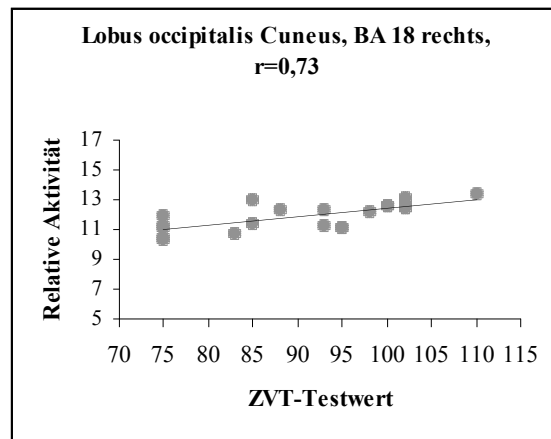
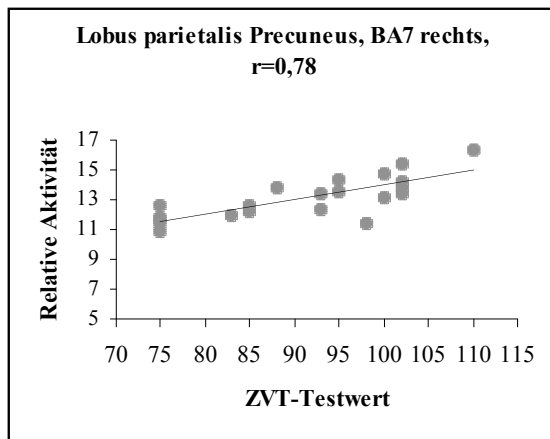
Ansicht von cranial

Ant.
L R
Post.

Die Beziehung zwischen den Leistungen im ZVT und der metabolischen Antwort auf die passive audiovisuelle Stimulation fiel in hochparietalen Regionen links besonders stark aus (siehe Abb. 11).

Abb. 11: Beziehung zwischen den Testleistungen im ZVT und der metabolischen Antwort des Gehirns auf die Stimulation. Die Abszisse repräsentiert die Testleistung im ZVT, die Ordinate repräsentiert die relative metabolische Aktivität gemessen mit der PET unter passiver audiovisueller Stimulation (es sind auch höhere und niedrigere Werte theoretisch möglich, als die Skalen anzeigen). ($p < 0,02$; $r > 0,51$)





3.3.2 Negative Korrelationen zwischen ZVT und PET

Negative Korrelation bedeutet, je schlechter die Testleistungen der Patienten im ZVT war, umso höher war der Metabolismus in der Region und je geringer der Metabolismus, umso besser die ZVT-Ergebnisse.

3.3.2.1 Ruhe

Unter Ruhebedingungen fanden sich keine negativen Korrelationen.

3.3.2.2 Aktivierung

Die Lokalisationen negativer Korrelationen zwischen ZVT und Hirnstoffwechsel unter Aktivierungsbedingungen lagen in den bilateralen Frontallappen, rechts mehr als links, bilateral sublobar im Bereich der Basalganglien, im linken Gyrus temporalis medius, Gyrus postcentralis und Hirnstamm im Bereich der Substantia nigra (Brodmann Areale 2, 10, 11, 21, 46, 47). Zu den Korrelationskoeffizienten und deren Lokalisationen siehe folgende Tabelle.

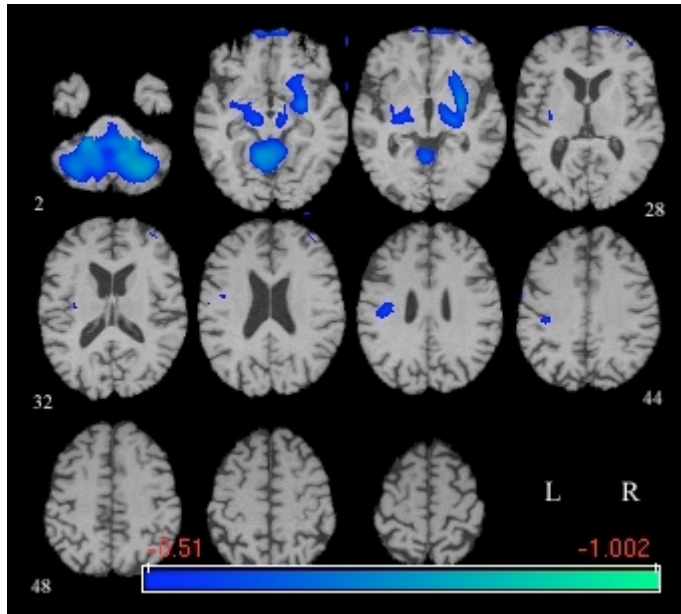
Tabelle 7: Lokalisation der negativen Korrelationen zwischen ZVT und Aktivierungs-PET

| Lokalisation | | Brodmann Areal | x | y | z | r | |
|---------------------|---------------|--------------------------|---------------|----------|----------|----------|-------|
| L | Sublobar | Clastrum | 21 | -34 | -15 | 6 | -0,55 |
| L | Sublobar | Nucleus lentiformis | Lat Glob pall | -22 | -16 | -8 | -0,59 |
| L | Hirnstamm | Mittelhirn | Subst. nigra | -10 | -18 | -14 | -0,59 |
| L | L. parietalis | Gyrus postcentralis | 2 | -40 | -24 | 31 | -0,59 |
| L | L. frontalis | Gyrus frontalis superior | 10 | -30 | 64 | 2 | -0,55 |
| L | L. temporalis | Gyrus temporalis medius | 21 | -38 | -1 | -23 | -0,73 |
| L | L. frontalis | Gyrus frontalis inferior | 47 | -26 | 20 | -21 | -0,64 |
| R | Sublobar | Nucleus lentiformis | Putamen | 26 | -18 | -6 | -0,65 |
| R | Sublobar | Clastrum | | 36 | -2 | -7 | -0,73 |
| R | L. frontalis | Gyrus frontalis superior | 10 | 10 | 69 | -10 | -0,64 |
| R | L. frontalis | Gyrus frontalis superior | 10 | 32 | 66 | -3 | -0,57 |
| R | L. frontalis | Gyrus frontalis medius | 10 | 44 | 60 | -8 | -0,60 |
| R | L. frontalis | Gyrus frontalis medius | 10 | 46 | 51 | 18 | -0,57 |
| R | L. frontalis | Gyrus frontalis superior | 11 | 14 | 67 | -15 | -0,62 |
| R | L. frontalis | Gyrus frontalis medius | 46 | 48 | 55 | 6 | -0,58 |
| R | L. frontalis | Gyrus frontalis inferior | 47 | 16 | 12 | -22 | -0,53 |
| R | L. frontalis | Gyrus frontalis inferior | 47 | 40 | 32 | -22 | -0,58 |

Hirnregionen sind durch Talairach und Tournoux -Koordinaten x, y und z gezeigt (Talairach und Tournoux, 1988), x = Distanz von medial nach lateral relativ zur Mittellinie (positiv = rechte Hemisphäre), y = Distanz von anterior nach posterior relativ zur anterioren Kommissur (positiv = anterior), z = Distanz von superior nach inferior relativ zur Linie zwischen anteriorer und posteriorer Kommissur (positiv = superior); mit r wird der Korrelationskoeffizient in der jeweiligen Region angegeben. ($p < 0,02$; $r > 0,51$)

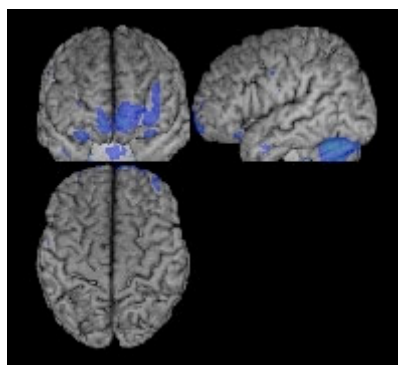
Diese Ergebnisse sind im folgenden als Projektion der Areale der höchsten Korrelationen als statistische Aufsichtprojektion auf das MRT eines unserer Patienten, sowohl in transversalen (axialen) Schichten als auch auf eine 3D-Rekonstruktion [mricro-Software; Rorden, Brett 2000], zur besseren anatomischen Orientierung dargestellt. Bei Auswertung der Daten nach der Korrelationsanalyse wurde das Zerebellum nicht berücksichtigt, die Bereiche werden hier zwar dargestellt, finden aber keinen Eingang bei der Ermittlung der lokalen Maxima.

Abb. 12: Negative Korrelationen zwischen ZVT und Aktivierungs-PET



Projektion der Areale der negativen höchsten Korrelationen (= statistisches Overlay) zwischen ZVT und kortikalem Metabolismus unter Aktivierungsbedingungen auf das MRT eines Patienten. Der Farbbalken spiegelt die Farbkodierung der Korrelationsstärke wieder (dunkelblau = Koeffizienten ab 0,51; hellgrün = Koeffizienten nahe 1). ($p < 0,02$; $r \geq 0,51$)

Abb. 13: 3D-Projektion der Regionen negativer Korrelationen



Ansicht von ventral

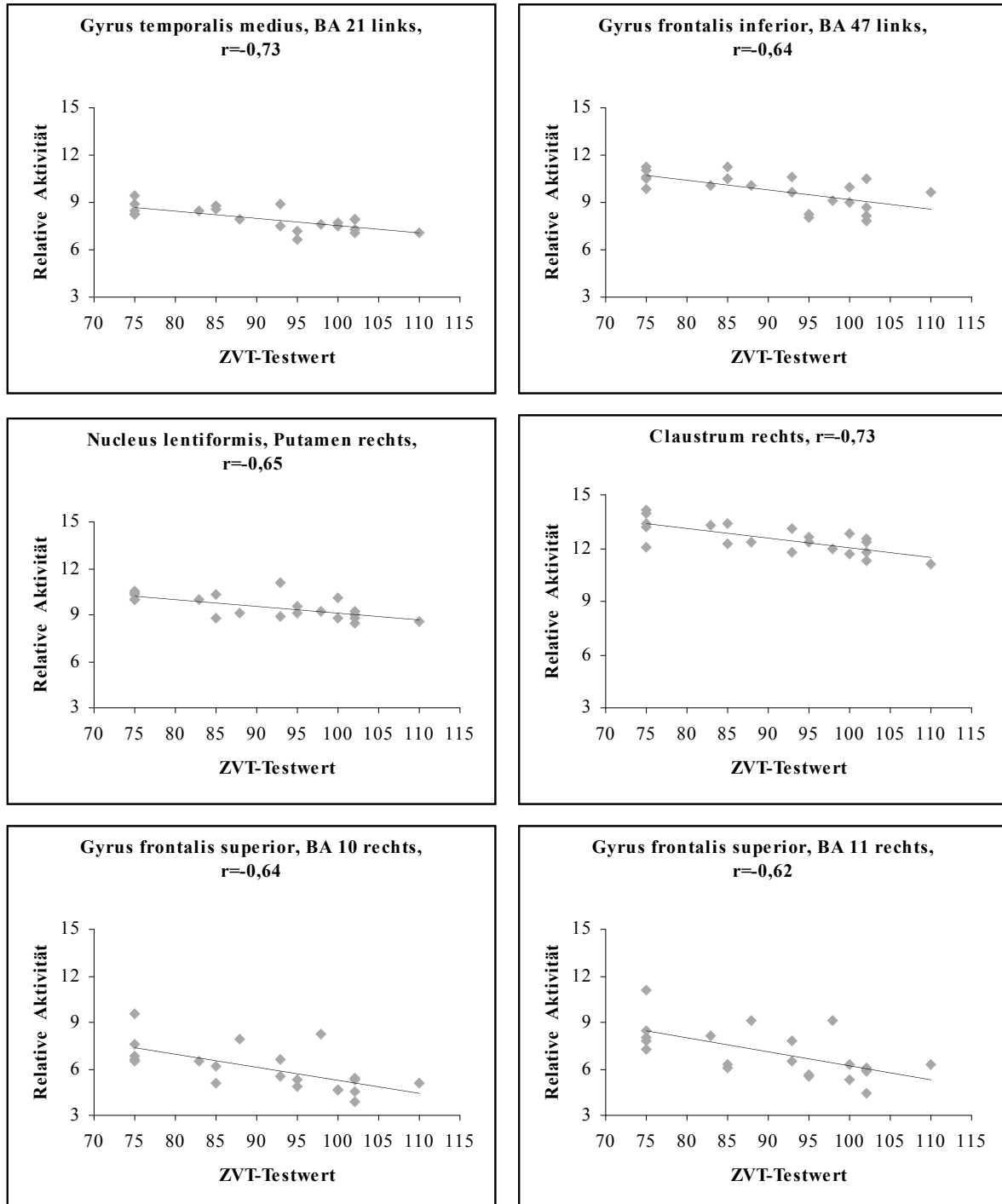
R L

Ansicht von lateral
auf die linke
Hemisphäre

Ansicht von cranial

Ant.
L R
Post.

Abb. 14: Beziehung zwischen den Testleistungen im ZVT und der metabolischen Antwort des Gehirns auf die Stimulation. Die Abszisse repräsentiert die Testleistung im ZVT, die Ordinate repräsentiert die relative metabolische Aktivität gemessen mit der PET unter passiver audiovisueller Stimulation (es sind auch höhere und niedrigere Werte theoretisch möglich, als die Skalen anzeigen). ($p < 0,02$; $r > 0,51$)



3.3.3 Korrelationen zwischen ZVT und Differenzbildern aus Aktivierungs- und Ruhe-PET

Bei Subtraktion der PET in Ruhe von der unter Aktivierung ergaben sich positive Korrelationswerte rechtshemisphärisch im Frontallappen mit den Höchstwerten in den Gyri frontales medius und inferior sowie praecentral und im Gyrus temporalis superior (Brodmann Areale 6, 9, 13, 45, 46), ($p < 0,02$; $r > 0,51$). Für negative Korrelationen zwischen ZVT und den Differenzbildern ergaben sich folgende Lokalisationen: bilateral im Temporallappen, links bedeutend mehr als rechts, im linken Parietallappen, Gyrus postcentralis und supramarginalis, im linken Frontallappen, Gyrus frontalis medius und praecentralis, im linken Gyrus parahippocampalis und Gyrus cinguli, sowie ebenfalls linkshemisphärisch in sublobarer extranukleärer grauer Substanz und im Hirnstamm im Corpus mammillare (Brodmann Areale 6, 13, 21, 22, 30, 31, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 43), ($p < 0,02$; $r > 0,51$). Siehe hierzu folgende Tabellen.

Die positiven Korrelationen zeigen Regionen an, in der der Glukosestoffwechsel umso ausgeprägter war, je höher der ZVT-Testwert. Durch die Subtraktion der Ruhe-Bilder von denen unter Aktivierung wird der Aktivierungseffekt abgebildet, das heißt es werden die Regionen angezeigt, die unter Stimulation stärker aktiviert oder weniger supprimiert werden.

Tabelle 8: Lokalisationen der positiven Korrelationen zwischen ZVT und Differenzbild von Aktivierungs- und Ruhe-PET

| Lokalisation | | | Brodmann Areal | x | y | z | r |
|--------------|---------------|---------------------------|----------------|----|-----|----|------|
| R | L. frontalis | Gyrus frontalis inferior | 9 | 44 | 3 | 27 | 0,63 |
| R | L. temporalis | Gyrus temporalis superior | 13 | 55 | -44 | 17 | 0,61 |
| R | L. temporalis | Gyrus temporalis medius | 22 | 59 | -35 | 2 | 0,59 |
| R | L. temporalis | Gyrus temporalis superior | 13 | 63 | -21 | 1 | 0,57 |
| R | L. parietalis | Gyrus postcentralis | 2 | 65 | -25 | 40 | 0,57 |
| R | L. frontalis | Gyrus precentralis | 6 | 51 | -1 | 55 | 0,68 |
| R | L. frontalis | Gyrus frontalis medius | 6 | 55 | 6 | 48 | 0,68 |
| R | L. frontalis | Gyrus frontalis medius | 9 | 59 | 19 | 29 | 0,66 |
| R | L. frontalis | Gyrus frontalis superior | 10 | 18 | 57 | 19 | 0,57 |
| R | L. frontalis | Gyrus frontalis medius | 10 | 30 | 36 | 20 | 0,56 |
| R | L. frontalis | Gyrus frontalis medius | 10 | 40 | 53 | 12 | 0,57 |
| R | L. temporalis | Gyrus temporalis inferior | 19 | 51 | -72 | -3 | 0,54 |
| R | L. limbicus | Gyrus cinguli | 24 | 18 | -2 | 42 | 0,54 |
| R | L. frontalis | Gyrus frontalis inferior | 45 | 59 | 22 | 10 | 0,65 |
| R | L. frontalis | Gyrus frontalis inferior | 45 | 61 | 11 | 20 | 0,65 |
| R | L. frontalis | Gyrus frontalis medius | 46 | 55 | 38 | 18 | 0,60 |

Hirnregionen sind durch Talairach und Tournoux -Koordinaten x, y und z gezeigt (Talairach und Tournoux, 1988), x = Distanz von medial nach lateral relativ zur Mittellinie (positiv = rechte Hemisphäre), y = Distanz von anterior nach posterior relativ zur anterioren Kommissur (positiv = anterior), z = Distanz von superior nach inferior relativ zur Linie zwischen anteriorer und posteriorer Kommissur (positiv = superior); mit r wird der Korrelationskoeffizient in der jeweiligen Region angegeben. ($p < 0,02$; $r > 0,51$)

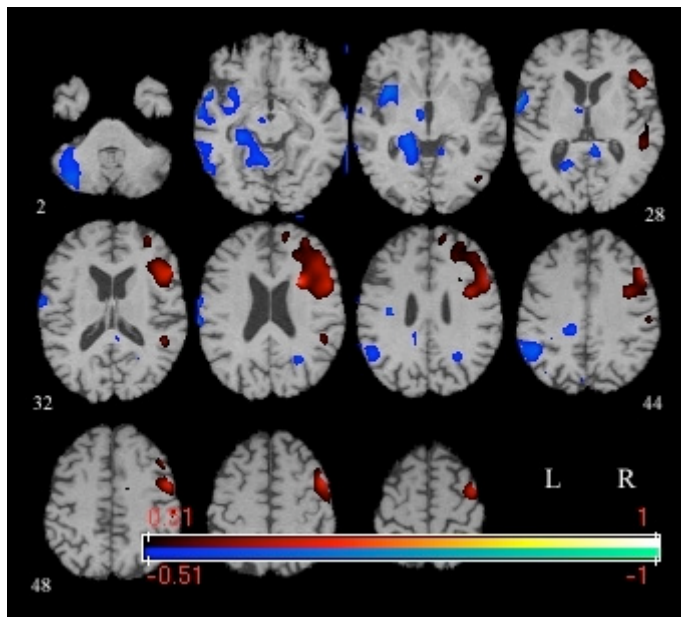
Tabelle 9: Lokalisationen der negativen Korrelationen zwischen ZVT und Differenzbild von Aktivierungs- und Ruhe-PET

| Lokalisation | | | Brodmann Areal | x | y | z | r |
|---------------------|---------------|---------------------------|-----------------------|----------|----------|----------|----------|
| L | Hirnstamm | Mittelhirn | C. mammilare | -4 | -10 | -6 | -0,61 |
| L | L. frontalis | Gyrus praecentralis | 6 | -36 | -14 | 27 | -0,61 |
| L | Sublobar | Extranucleär | 13 | -34 | 13 | -9 | -0,67 |
| L | L. temporalis | Gyrus temporalis inferior | 20 | -55 | -25 | -32 | -0,60 |
| L | L. temporalis | Gyrus temporalis medius | 21 | -67 | -41 | -11 | -0,55 |
| L | L. temporalis | Gyrus temporalis medius | 21 | -67 | -7 | -18 | -0,71 |
| L | L. temporalis | Gyrus temporalis medius | 21 | -55 | -18 | -18 | -0,61 |
| L | L. temporalis | Gyrus temporalis medius | 21 | -53 | 4 | -32 | -0,54 |
| L | L. temporalis | Subgyral | 21 | -38 | -18 | -13 | -0,54 |
| L | L. temporalis | Gyrus temporalis superior | 22 | -61 | 6 | 2 | -0,69 |
| L | L. limbicus | Posteriores Cingulum | 30 | -16 | -58 | 3 | -0,61 |
| L | L. limbicus | Gyrus cinguli | 31 | -12 | -33 | 33 | -0,60 |
| L | L. parietalis | Precuneus | 31 | -10 | -49 | 26 | -0,53 |
| L | L. limbicus | Gyrus parahippocampalis | 35 | -18 | -33 | -7 | -0,65 |
| L | L. limbicus | Gyrus parahippocampalis | 36 | -24 | -25 | -27 | -0,63 |
| L | L. temporalis | Gyrus fusiformis | 37 | -55 | -63 | -17 | -0,62 |
| L | L. temporalis | Gyrus temporalis inferior | 37 | -55 | -42 | -20 | -0,58 |
| L | L. temporalis | Gyrus temporalis superior | 38 | -57 | 9 | -14 | -0,65 |
| L | L. temporalis | Gyrus temporalis superior | 38 | -53 | 16 | -26 | -0,61 |
| L | L. parietalis | Gyrus postcentralis | 40 | -67 | -24 | 18 | -0,65 |
| L | L. parietalis | Gyrus supramarginalis | 40 | -50 | -53 | 34 | -0,64 |
| L | L. parietalis | Gyrus postcentralis | 43 | -67 | -7 | 17 | -0,62 |
| L | L. frontalis | Gyrus frontalis medius | 47 | -51 | 43 | -4 | -0,54 |
| R | L. limbicus | Gyrus parahippocampalis | 19 | 18 | -47 | -6 | -0,56 |
| R | L. limbicus | Posteriores Cingulum | 29 | 10 | -44 | 8 | -0,61 |
| R | L. temporalis | Gyrus temporalis medius | 39 | 32 | -61 | 23 | -0,58 |

Hirnregionen sind durch Talairach und Tournoux -Koordinaten x, y und z gezeigt (Talairach und Tournoux, 1988), x = Distanz von medial nach lateral relativ zur Mittellinie (positiv = rechte Hemisphäre), y = Distanz von anterior nach posterior relativ zur anterioren Kommissur (positiv = anterior), z = Distanz von superior nach inferior relativ zur Linie zwischen anteriorer und posteriorer Kommissur (positiv = superior); mit r wird der Korrelationskoeffizient in der jeweiligen Region angegeben. ($p < 0,02$; $r > 0,51$)

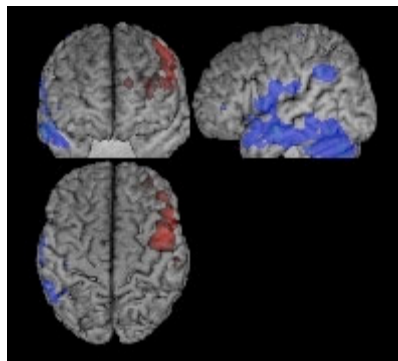
Diese Ergebnisse sind im folgenden als Projektion der Areale der Peak-Korrelationen als statistische Aufsichtprojektion auf das MRT eines unserer Patienten, sowohl in transversalen (axialen) Schichten als auch auf eine 3D-Rekonstruktion [mricro-Software; Rorden, Brett 2000], zur besseren anatomischen Orientierung dargestellt.

Abb. 15: Korrelationen zwischen ZVT und Differenzbild von Aktivierungs- und Ruhe-PET



Projektion der Areale der höchsten Korrelationen (= statistisches Overlay) zwischen ZVT und Differenzbild von Aktivierungs- und Ruhemetabolismus auf das MRT eines Patienten. Der Farbbalken spiegelt die Farbkodierung der Korrelationsstärke wieder (dunkelrot = Koeffizienten ab 0,51; hellgelb = Koeffizienten nahe 1; dunkelblau = Koeffizienten ab -0,51; hellgrün = Koeffizienten nahe -1). ($p < 0,02$; $r > 0,51$)

Abb. 16: 3D-Projektion der Regionen der Korrelationen

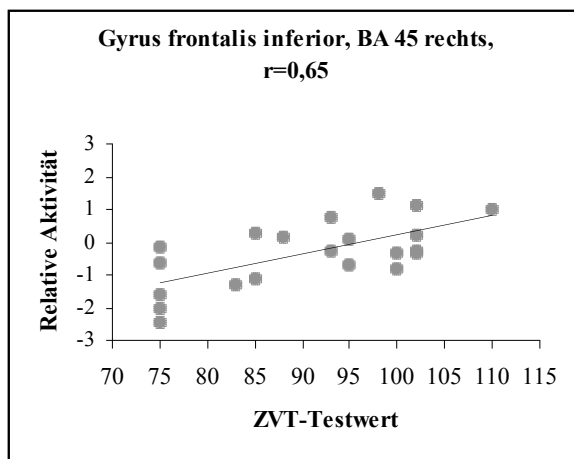
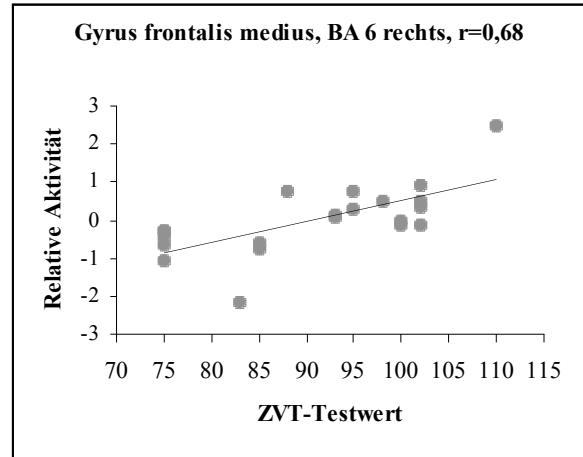
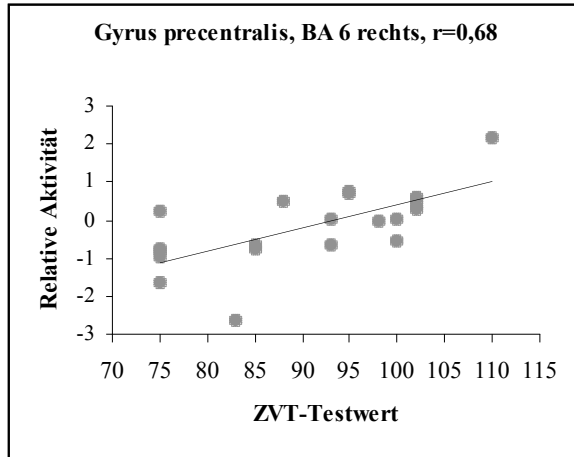


Ansicht von ventral
R L

Ansicht von lateral
auf die linke
Hemisphäre

Ansicht von cranial
Ant.
L R
Post.

Abb. 17: Beziehung zwischen den Testleistungen im ZVT und der Differenz zwischen Aktivierungs- und Ruhemetabolismus. Die Abszisse repräsentiert die Testleistung im ZVT, die Ordinate repräsentiert die relative metabolische Aktivität nach Subtraktion der PET-Daten unter Ruhebedingungen von denen unter Aktivierung (es sind auch höhere und niedrigere Werte theoretisch möglich, als die Skalen anzeigen). ($p < 0,02$; $r > 0,51$)



4. Diskussion

Durch die Identifizierung der kortikalen Regionen höchster Korrelation der PET mit der Testleistung im ZVT sollte der Versuch unternommen werden, die funktionale kortikale Repräsentation der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit und deren visueller Komponente der AD darzustellen. Hierbei wurde die AD als Modell benutzt. Zusätzlich wurde das metabolische Antwortverhalten unter Stimulation untersucht.

4.1 Ergebniszusammenfassung

Positive Korrelationen zwischen PET und ZVT, und damit möglicherweise ein positiver Zusammenhang zwischen regionalem zerebralen Glukosemetabolismus und der Testleistung der Patienten im ZVT, fanden sich sowohl unter Ruhe- als auch unter Aktivierungsbedingungen bilateral parietal, okzipital und temporal. Während unter Ruhebedingungen vor allem vorgenannte Areale Korrelationen aufwiesen, so zeigten sich unter Aktivierung zusätzlich bilateral frontale Effekte.

Negative Korrelationen haben wir nur unter Aktivierung gefunden, mit der größten Ausdehnung rechts frontal, aber auch bilateral in den Basalganglien und links frontal und temporal.

Mit den Differenzbildern waren positive Korrelationen nur rechtshemisphärisch, besonders frontal, zu beobachten. Negative Korrelationen fanden sich eher links temporal, parietal und bilateral im limbischen System.

4.2 Methodik

4.2.1 Neuropsychologische Testung, Zahlenverbindungstest

Im Hinblick auf die Leistungsfähigkeit, Motivierbarkeit und die Vigilanz des Patientenkollektivs war es notwendig, ein für ältere Menschen standardisiertes Testverfahren

zu wählen [Oswald und Fleischmann, 1983(1)]. Der ZVT dient der Erfassung kognitiver Tempoleistungen. Er berücksichtigt den Einfluss des Alters und der hirnorganischen Beeinträchtigung der Testpersonen durch das Vorliegen verschiedener Normierungstabellen. In mehreren EEG-Untersuchungen konnte eine Verbindung zwischen ZVT-G und hirnhysiologischen Aktivitätsmaßen gefunden werden. [Oswald und Fleischmann, 1995]. Aufmerksamkeitsleistungen sind in höherem Lebensalter umso reduzierter, je stärker bei der Aufgabenstellung visuelle Auffassungsanforderungen verlangt sind. Auch die Verarbeitungsgeschwindigkeit (Informationsaufnahme, -bearbeitung, Reaktion) erscheint im Alter verlangsamt [Oswald und Fleischmann, 1983(2)]. Dies und die erschwerte Unterdrückung irrelevanter Reize im Alter könnten die Bearbeitungsgeschwindigkeit des ZVT bei Alters- und insbesondere Demenzpatienten verlangsamen.

4.2.2 Doppel-PET

Faktoren, die einen Einfluss auf die Variabilität der PET-Ergebnisse haben, können unter anderem sein: Medikamente mit einem möglichen Effekt auf den Hirnmetabolismus und die Hirnfunktion, subklinische vaskuläre Schäden, die Untersuchungsbedingungen (sensorische Wahrnehmungen, kognitive Aktivierung), Stress und Ängstlichkeit während der Untersuchung (Einfluss auf Stoffwechsel im Frontallappen denkbar), Gewöhnung an den PET-Scanner durch wiederholte Untersuchungen, sowie Geschlecht und Alter [Pietrini, Rapoport 2000]. Eine deutlich größere Patientenzahl hätte die Einflüsse von Alter, Geschlecht und Begleiterkrankungen auf das PET-Ergebnis (sowie das ZVT-Ergebnis) minimieren können. Die Doppel-PET-Untersuchung umfasste zwei vollständige PET-Untersuchungen unter unterschiedlichen Bedingungen in nur einer Sitzung, die hierdurch jedoch eine Länge von zwei Stunden erreichte, während derer die Patienten bewegungslos auf der Untersuchungsfläche mit in jedem Arm einem intravenösen Zugang verharren mussten. Unter Berücksichtigung dieser Tatsache sind Ungenauigkeiten durch Bewegungsartefakte nicht auszuschließen, allerdings sollten Unterschiede im mentalen Status, der Kopfposition oder der

experimentellen Prozedur durch die Durchführung in nur einer Sitzung klein gehalten werden [Pietrini, Rapoport 2000]. Es ist anzunehmen, dass die Variabilität des gemessenen Metabolismus durch Messung während einer definierten Aktivierung gegenüber „Ruhebedingungen“ reduziert werden kann [Duara et al. 1987].

Es besteht die Möglichkeit, dass durch die in der AD auftretende Diskonnektion funktionell assoziierter Hirnareale ein Hypometabolismus in morphologisch nicht betroffenen Regionen gemessen wird. Dies könnte zum einen zu einer falschen Annahme über die Ausdehnung geschädigter Areale führen, bietet zum anderen jedoch eventuell Perspektiven im Bereich auf die Verbesserung der Konnektivität zielender Therapie (was in unserer Studie allerdings unberücksichtigt geblieben ist) [Blesa et al. 1996].

4.2.3 Korrelationsanalyse

Der Korrelationskoeffizient ist ein Maß für den Grad der linearen Anhängigkeit zweier Merkmale. Es sind dabei keine Aussagen bezüglich eines kausalen Zusammenhangs möglich und er ist auch kein Maß der Übereinstimmung. Bei der Interpretation ist Vorsicht geboten, da der Korrelationskoeffizient sehr stark von Extremwerten beeinflusst wird. Es empfiehlt sich die Erstellung von Scatterplots, um Ausreißer, die die Korrelation treiben, oder zwei getrennt liegende, für sich unkorrelierte Gruppen, auszuschließen. Dies haben wir für verschiedene Lokalisationen durchgeführt, um dieser Gefahr zu begegnen.

Ein Nachteil der voxelweisen Korrelationsanalyse, wie wir sie mit dem Matlab-Skript durchgeführt haben besteht darin, dass wir nur einzelne Voxel mit höchsten Werten für die Korrelation erhalten. Über die Ausdehnung der Region können wir keine Aussage treffen. Hierzu dienen nur die bildlichen Darstellungen, die eine ungefähre Vorstellung der Regionen vermitteln. Es handelt sich bei unseren Ergebnissen also eher um qualitative denn um quantitative Aussagen.

Durch die während der Prozessierung der PET-Daten durchgeführte Normalisierung aller Bilder zum Talairach-Template [Fox et al., 1985, 1988; Talairach und Tournoux, 1988] wurde

es möglich, zur Identifizierung der Hirnregionen mit lokalen Maxima für die Korrelation die Talairach Daemon-Software [Lancaster et al. 2000] und den Talairach-Atlas [Talairach, Tournoux 1988] zu verwenden. Die Talairach Daemon-Software [Lancaster et al. 2000] kann stereotaktische Lokalisationen und Brodmann Areale nur annähernd wiedergeben. Die Ergebnisse sind mit Vorsicht zu betrachten. Zur größeren Sicherheit wurden alle Koordinaten lokaler Maxima sowohl mit der Talairach Daemon-Software [Lancaster et al. 2000] ermittelt als auch von Hand im Talairach-Atlas [Talairach, Tournoux 1988] nachgeschlagen und auf Korrektheit überprüft. Die stereotaktischen Koordinaten stimmen nicht immer genau mit der zerebralen Anatomie von Gyri und Sulci überein, weshalb es sich empfiehlt, zusätzlich zur Angabe von Koordinaten und anatomischen Strukturen Bilder, auf denen die relevanten Regionen markiert sind zu präsentieren. Mit einer geeigneten Software [micro-Software, Rorden, Brett 2000] war es möglich, die Regionen der lokalen Maxima für den Korrelationskoeffizienten als statistische Aufsichtprojektionen darzustellen und so dem Leser auch bildlich zu vergegenwärtigen. Es fanden sich in einigen Regionen widersprüchliche Ergebnisse, die einmal negative Korrelationen aufwiesen und einmal positive. Dies könnte durch in derselben Region liegende Voxel gelegen haben, die sich in ihrer Aktivität unterschiedlich verhielten. Hätte man größere Gruppen von Voxeln zusammengefasst und sozusagen eine Cluster-Mindestgröße vorausgesetzt, so wäre dies möglicherweise nicht aufgetreten.

4.2.4 Partieller Volumeneffekt

Mit der PET lassen sich, im Vergleich zu strukturellen Bildgebungsverfahren, funktionelle Bilder mit einer schlechteren räumlichen Auflösung gewinnen. Durch diese Limitierung könnten die PET-Ergebnisse anfällig für den sogenannten partiellen Volumeneffekt (PVE) sein. Dieser würde bedeuten, dass für Regionen ausgeprägter Hirnatrophie fälschlicherweise eine starke Verminderung der metabolischen Rate für Glukose angenommen wird, obwohl es sich eigentlich um ein reduziertes Volumen handelt [Bokde et al. 2001]. Je besser die

Auflösung des PET-Scanners, umso geringer ist die Gefahr von Artefakten durch den PVE. Durch die Atrophiekorrektur von PET-Bildern von AD-Patienten mithilfe deren korrespondierender MRT-Bilder konnte gezeigt werden, dass der reduzierte Glukosemetabolismus nicht einfach ein Artefakt durch wegen der Hirnatrophie vergrößerte Liquorräume ist, sondern eine tatsächliche metabolische Reduktion pro Gramm Gewebe darstellt [Ibanez et al. 1998; Bokde et al. 2001]. Bei der Untersuchung einer Subgruppe unserer Patienten ergab sich, dass ein Zusammenhang zwischen dem zerebralen Glukosemetabolismus und der kognitiven Leistungen gemessen mit dem MMSE nicht von der Hirnatrophie abhängig war [Bokde et al. 2005].

4.3 Korrelationen

4.3.1 Bedeutung positiver Korrelationen

Ein positiver Zusammenhang zwischen dem regionalem zerebralem Glukosemetabolismus und den ZVT-Testleistungen bedeutet, dass in der jeweiligen Hirnregion bei Patienten mit besseren Testwerten auch die Stoffwechselleistung höher war. Möglicherweise könnten die gefundenen Regionen an Hirnleistungen in der AD funktionell beteiligt sein, die für ein gutes Ergebnis im ZVT benötigt werden. Das kortikale Verteilungsmuster unserer Ergebnisse aus der Korrelationsanalyse legt in der Zusammenschau mit den in der Literatur vorhandenen Hirnfunktionsuntersuchungen nahe, dass der ZVT in der AD in eben diesen Regionen funktionell repräsentiert sein könnte, es sich also um die Detektion des zugrunde liegenden Netzwerkes für die ZVT-Leistung beim Menschen handelt. Unter Ruhebedingungen fielen die höchsten Korrelationen in den bilateralen superioren Parietallappen, sowie vor allem im linken Okzipitallappen auf. Auch unter Aktivierung zeigte sich eine hohe Korrelation im linken superioren Parietallappen. Für visuokonstruktive Leistungen ist in der AD ein Zusammenhang vor allem mit der metabolischen Rate des rechten Parietallappen beziehungsweise der rechten posterioren Hemisphäre bekannt [Foster et al. 1983]. Grady et al.

fanden bei gesunden Älteren einen erhöhten regionalen zerebralen Blutfluss während einer Objekterkennungs-Aufgabe im superioren parietalen Kortex [Grady et al. 1992]. Eine temporale Beteiligung zeigte sich unter Aktivierung und Ruhe, sowie beidseits parietale und okzipitale Korrelationen mit unterschiedlicher Ausdehnung. Zusätzlich fanden wir eine bilaterale frontale Belegung. Die Ergebnisse aus den beiden Untersuchungsbedingungen zeigten sich als weitgehend konsistent.

Mit dem generalisierten Hypometabolismus in der AD korrelierte bei Foster et al. die Reaktionszeit als eine allgemeine kognitive Funktion [Foster et al. 1983]. Hirono et al. fanden in einer PET-Studie Hinweise dafür, dass eine Verminderung des Glukosemetabolismus im posterioren Cingulum eine entscheidende Rolle für die Entstehung der Desorientierung von AD-Patienten spielt [Hirono et al. 1998]. Möglicherweise könnten sich räumliche Orientierungsschwächen auch bei unserer Fragestellung bemerkbar gemacht haben, denn es zeigte sich in den Ruhebildern rechts im posterioren Cingulum eine Korrelation.

4.3.2 Bedeutung negativer Korrelationen

Negative Korrelationen weisen Areale auf, deren Stoffwechselaktivität umso geringer war, je besser der ZVT-Testwert und umso besser, je schlechter das Abschneiden im ZVT. Effekte zeigten sich nur unter Aktivierung, beidseits sublobar, besonders rechtshemisphärisch frontal, links auch temporal und postzentral, für die Lage dieser Areale war laut der Literatur keine eindeutig positive Korrelation zu erwarten. Es könnte sich um eine Supprimierung handeln. Das würde bedeuten, dass es sich hier um kortikale Netzwerkanteile handelt, die bei Ausführung des ZVT ihre metabolische Antwort reduzieren, also weniger aktiv sind, aber erst unter Aktivierung in Erscheinung treten. Inwiefern es sich um einen Kompensationsmechanismus handelt, kann anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht beantwortet werden.

4.3.3 Der Aktivierungseffekt – Korrelationen mit den Differenzbildern

Die Korrelationsanalyse mit den Differenzbildern aus Aktivierungs- und Ruhe-PET stellt den Versuch dar, den Effekt, den die passive audiovisuelle Stimulation auf das metabolische Antwortverhalten des Gehirns bei der AD hat, darzustellen. Positive Korrelationen fanden sich vor allem in der rechten Hemisphäre im Frontallappen. Die Untersuchung des regionalen zerebralen Blutflusses während eines Gesichtererkennungstests in der AD legte die Vermutung nahe, dass AD-Patienten zusätzlich zum extrastriatalen Kortex bei visuellen Wahrnehmungsaufgaben auch zusätzliche kortikale Regionen (frontal) benutzen. Die Aktivierung dieser zusätzlichen Areale könnte die aufgrund der reduzierten kognitiven Kapazität zusätzlich für die Aufgabe benötigte Erhöhung der Aufmerksamkeit widerspiegeln. Die AD-Patienten aktivierten sowohl den frontalen als auch den posterioren Kortex für die Ausführung der visuellen Aufgabe. Dies könnte eine verstärkte Interaktion dieser Hirnregionen zur Kompensation der verminderten Fähigkeit, visuelle Stimuli zu verarbeiten, bedeuten [Grady et al. 1993]. Die relativ starke Korrelation im prämotorischen Kortex (BA 6) passt zur Lokalisation des primären Augenfeldes und damit zu Augenbewegungen [Paus 1996]. Aus einer Aktivierungs-PET-Studie von Kessler et al. [Kessler et al. 1991] ließ sich schließen, dass der Metabolismus unter Ruhebedingungen die Ausdehnung der morphologischen Schäden darstellt, während eine stärkere Aktivierung unter Stimulation eine Reservekapazität des Gehirnes in der AD zeigt, auf funktionelle Anforderungen zu reagieren [Kessler et al. 1991]. Diesen Effekt konnten auch Petrini et al. [Petrini et al. 2000] unter Nutzung des gleichen Aktivierungsparadigmas wie in der vorliegenden Arbeit bei leicht- bis mittelgradiger Demenz nachweisen. Bei hochgradig beeinträchtigten Patienten zeigte sich die Aktivierbarkeit nicht mehr. Im Gegensatz zur erhöhten Aktivierbarkeit könnte es sich aber auch um Areale geringerer Suppression handeln. Dies würde bedeuten, dass Hirnregionen, die zur Ausübung einer bestimmten Aufgabe nicht benötigt werden ihren Glukosestoffwechsel normalerweise senken, bei der AD aber nicht mehr dazu in der Lage sind. Diese Annahme

wird von Drzezga et al. [Drzezga et al. 2005] unterstützt, die eine fehlende Deaktivierung für eine Aufgabe irrelevanter Hirnregionen in der AD nachweisen konnten.

Negative Korrelationen fanden sich links temporal, parietal und bilateral im limbischen System. Inwiefern es sich hierbei möglicherweise um in der AD beim ZVT supprimierte Hirnregionen handeln könnte bleibt zum gegenwärtigen Zeitpunkt offen.

4.4 Zusammenfassung und Ausblick

Der ZVT, ein Test der räumlich-visuellen Aufnahme- und Verarbeitungsgeschwindigkeit wurde von uns als Messinstrument spezifischer, von der AD unter anderen betroffener kognitiver Funktionen benutzt. Bei der Suche nach dem funktionellen Korrelat der ZVT-Leistungen der Patienten in deren zerebralen Glukosemetabolismus (PET), gemessen sowohl unter Ruhebedingungen als auch unter passiver audiovisueller Stimulation, scheint die AD eine gleichgerichtete Varianz der ZVT-Werte und der PET-Messungen zu induzieren. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass es sich vor allem beidseits parietal und okzipital um an der ZVT-Leistung beteiligte Regionen handelt.

Tests der Verarbeitungsgeschwindigkeit, räumlich-visueller und visuokonstruktiver Leistungen werden bisher in Demenz-Testbatterien nur wenig berücksichtigt. Der Abnahme des kognitiven Leistungstempos kommt im Rahmen von Alterungsprozessen sowie dementiellen Erkrankungen eine zentrale Bedeutung zu. Gerade Patienten mit im Vordergrund stehenden visuokonstruktiven Beeinträchtigungen, Verlangsamung und Apraxie könnten von einer schnelleren und genaueren diagnostischen Beurteilung profitieren und gezielter unterstützt werden. Von der neuropsychologischen Testung ließe sich möglicherweise auf das metabolische Schädigungsmuster und die Art der Demenz schließen. Umgekehrt ließe sich frühzeitig über die Verteilung der Stoffwechselreduktion im Gehirn auf zu erwartende Defizite schließen. Eine Studie unserer Arbeitsgruppe mit PET unter Ruhebedingungen und der CERAD-Testbatterie [Morris et al. 1988] unterstützt die Nutzung

der Korrelationen zwischen Metabolismus und kognitiver Leistungen um die neuronalen Grundlagen der kognitiven Beeinträchtigung in der AD zu zeigen [Teipel et al. 2006]. Die Untersuchung des regionalen cerebralen Glukosemetabolismus während Stimulation gilt als ein sensitiverer Indikator für funktionelle und metabolische Beeinträchtigungen der neuronalen Systeme als die Ruhe-PET allein [Pietrini et al. 1999]. Die Aktivierungs-PET kann die Schwere der metabolischen Einschränkung besser als die Ruhe-PET allein darstellen, hierdurch eröffnet sich die Möglichkeit, gezielt Patienten zu identifizieren, die einen potentiellen Nutzen von einer therapeutischen Intervention haben [Kessler et al. 1991]. Nicht zuletzt lässt die Aktivierbarkeit bei Stimulation der unter Ruhebedingungen hypometabolen Areale (=“neuronale Plastizität“) die Hoffnung zu, dass die durch die AD hervorgerufenen Schäden neokortikaler Areale vielleicht zumindest teilweise reversibel sein könnten (und ansprechbar auf therapeutische Intervention) [Teipel et al. 1999]. So bietet sich durch die Aktivierungs-PET die Möglichkeit einer zielsicheren und frühzeitigen Diagnostik und damit einer auf die Bedürfnisse des einzelnen Patienten abgestimmte Versorgung und Therapie.

Die Grundidee unserer Arbeit war, das durch die AD hervorgerufene kortikale Schädigungsmuster als Testmodell zu verwenden, um diejenigen Areale zu detektieren, die für die Ausführung der benötigten kognitiven Funktionen für den ZVT aktiviert werden müssen, also den Stoffwechsel erhöhen. Gegenstand gegenwärtiger und zukünftiger funktioneller Hirnforschung sowohl gesunder, als auch erkrankter Gehirne wird unter anderem die funktionelle Topographie sein. Unser Ansatz wird auch durch die Arbeit von Penniello et al. [Penniello et al. 1995] unterstützt, die den quantitativen Vergleich neuropsychologischer Alterationen und der metabolischen Rate von Glukose in umschriebenen Hirnregionen bei AD-Patienten für eine viel versprechende Methode zur Untersuchung der kortikalen Lokalisation kognitiver Funktionen halten. Die Untersuchung sowohl der Regionen funktioneller Beteiligung an bestimmten Aktivitäten, als auch dabei

supprimierter wird dabei ein wesentlicher Bestandteil sein; so auch beim Vorliegen von neurodegenerativen Hirnerkrankungen veränderter Aktivierung anderer Regionen im Sinne von Kompensationsstrategien bei Funktionsverlust. Unsere Arbeit sollte einen Beitrag zu diesen Fragestellungen leisten und Anstoß zu weiteren Untersuchungen sein.

5. Zusammenfassung

Einleitung

Die vorliegende Arbeit bedient sich der Demenz vom Alzheimer Typ (AD) als eines Läsionsmodells, in dem sie sich zunutzen macht, dass der kortikale Stoffwechsel bei AD in bestimmter Weise verändert ist und spezifische neuropsychologische Symptome bewirkt. Die untersuchten kognitiven Defizite befinden sich auf dem Gebiet der räumlich-visuellen Aufmerksamkeitsleistung und Verarbeitungsgeschwindigkeit. Diese neuropsychologischen Parameter spiegeln sich im Zahlenverbindungstest (ZVT) wieder. Es handelt sich um einen Teilaspekt der Beeinträchtigungen bei der AD. Mithilfe der Positronenemissionstomographie (PET) war das Ziel dieser Untersuchung, ein funktionelles Korrelat des ZVT im zerebralen Kortex der AD-Patienten zu finden. Durch die Nutzung eines Aktivierungsparadigmas während der PET sollten beeinträchtigte Hirnregionen noch deutlicher dargestellt werden.

Methoden

21 Patienten mit leichter bis mittelgradiger AD durchliefen ein Routineprotokoll zur Diagnosestellung.

- Mit allen Patienten wurde der ZVT unter standardisierten Bedingungen durchgeführt.
- Der zerebrale Glukosemetabolismus wurde mithilfe der F-18-FDG-PET in einer Sitzung unter zwei verschiedenen standardisierten Bedingungen gemessen (Ruhe versus passive audiovisuelle Stimulation (Film)).

Das Ausmaß der linearen Korrelationen zwischen Testleistungen im ZVT und dem zerebralen Glukosemetabolismus wurde voxelweise bestimmt:

- Korrelationsanalyse ZVT und Ruhe-PET,
- Korrelationsanalyse ZVT und Aktivierungs-PET,
- Korrelationsanalyse ZVT und Differenzbilder aus Aktivierungs- und Ruhe-PET.

Ergebnisse

Signifikante Korrelationen ($p=0,02$; $r\geq 0,51$) zwischen ZVT und zerebralem Glukosemetabolismus fanden sich in folgenden Regionen.

- Unter Ruhe- und Aktivierungsbedingungen waren die Korrelationen in positiver Richtung bilateral parietal, okzipital und temporal (höchste Werte bilateral superiore Parietallappen, linker Okzipitallappen),
- unter Aktivierung auch bilateral frontal (hohe Korrelation im linken superioren Parietallappen).
- Negative Korrelationen zeigten sich unter Aktivierung rechts frontal, bilateral in den Basalganglien, links frontal und temporal.
- In den Ruhebildern gab es keine Korrelationen in negativer Richtung.
- Im Differenzbild aus Aktivierung und Ruhe waren positive Korrelationen nur rechts frontal zu finden, negative Korrelationen links temporal und parietal, bilateral im limbischen System.

Diskussion

Die Ergebnisse zwischen Ruhe- und Aktivierungsbedingungen waren weitgehend konsistent, Korrelationen zwischen ZVT und zerebralem Metabolismus fanden sich in zu erwartenden Regionen. Der ZVT könnte bei der AD bilateral vor allem parietal und okzipital im Kortex funktionell repräsentiert sein. Hierbei könnte es also um die Detektion des zugrunde liegenden Netzwerkes für die ZVT-Leistung beim Menschen handeln. Die Aktivierungs-Ergebnisse weisen auf eine zusätzlich rechts frontale kortikale Beteiligung beim ZVT hin. Insgesamt handelt es sich um Areale, die bisher in neuropsychologischen Demenz-Testbatterien nur wenig berücksichtigt werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Alzheimer, A. (1906). Über einen eigenartigen, schweren Erkrankungsprozess der Hirnrinde. *Neurol. Zentralbl.*, **25**, 1134.
2. Alzheimer, A. (1911). Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. *Z. gesamte Neurol. Psychiatr.*, **4**, 356-385.
3. ANALYZE (Programm), The Biomedical Imaging Resource at the Mayo Foundation, Rochester, Minnesota, USA.
4. Arnold, S.E., Hyman, B.T., Flory, J., Damasio, A.R., Van Hoesen, G.W. (1991). The Topographical and Neuroanatomical Distribution of Neurofibrillary Tangles and Neuritic Plaques in the Cerebral Cortex of Patients with Alzheimer's Disease. *Cerebral Cortex*, **1**, 103-16.
5. Backmann, L., Andersson, J.L., Nyberg, L., Winblad, B., Nordberg, A., Almkvist, O. (1999). Brain regions associated with episodic retrieval in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurology*, **52**, 1861-70.
6. Baron, J.C., Lebrun Grandie, P., Collard, P., Crouzel, C., Mestelan, G., Bousser, M.G. (1982). Noninvasive measurement of blood flow, oxygen consumption, and glucose utilization in the same brain regions in man by positron emission tomography: Concise communication. *J Nucl Med*, **23**, 391-99.
7. Bartenstein, P., Minoshima, S., Hirsch, C., Buch, K., Willoch, F., Mösch, D., Schad, D., Schwaiger, M., Kurz, A. (1997). Quantitative Assessment of Cerebral Blood Flow in Patients with Alzheimer's Disease by SPECT. *J Nucl Med*, **38**, 1095-1101.
8. Blesa, R., Mohr, E., Miletich, R.S., Hildebrand, K., Sampson, M., Chase, T.N. (1996). Cerebral Metabolic Changes in Alzheimer's Disease: Neurobehavioral Patterns. *Dementia*, **7**, 239-245.
9. Boetsch, T., Stübner, S., Auer, S. (2003). Klinisches Bild, Verlauf und Prognose (Kap. 5). In: Hampel, H., Padberg, F., Möller, H.J. (Hrsg.) (2003). Alzheimer Demenz. Klinische Verläufe, diagnostische Möglichkeiten, moderne Therapiestrategien. *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart*.
10. Bokde, A.L.W., Pietrini, P., Ibanez, V., Furey, M.L., Alexander, G.E., Graff-Radford, N.R., Rapoport, S.I., Schapiro, M.B., Horwitz, B. (2001). The Effect of Brain Atrophy on Cerebral Hypometabolism in the Visual Variant of Alzheimer's Disease. (Reprinted) *Arch Neurol*, **58**, 480-486.
11. Bokde, A.L., Teipel, S.J., Drzezga, A., Thissen, J., Bartenstein, P., Dong, W., Leinsinger, G., Born, C., Schwaiger, M., Möller, H.J., Hampel, H. (2005). Association between cognitive performance and cortical glucose metabolism in patients with mild Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, **20(6)**, 352-7.

12. Braak, H., Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer related changes. *Acta Neuropathologica*, **82**, 239-259.
13. Braak, H., Braak, E., Yilmazer, D., de Vos, R.A.I., Jansen, E.N.H., Bohl, J. (1996). Pattern of brain destruction in Parkinson's and Alzheimer's disease. *J. Neural Transm.*, **103**, 455-490.
14. Brett, M. (2002). (Automated nonlinear match of the MNI to the Talairach brain.) Transformation "mni2tal.m". <http://www.mrc-cbu.cam.ac.uk/Imaging/>. Eintrag vom 11.09.2002. (MRC- Cognition and Brain Sciences Unit, Cambridge, UK)
15. Brett, M., Johnsrude, I.S., Owen, A.M. (2002). The problem of functional localization in the human brain. *Nat Rev Neurosci*, **3**, 243-249.
16. Brookmeyer, R., Johnson, E., Ziegler-Graham, K., Arrighi, H.M. (2007). Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, **3**, 186-91.
17. Buck, B.H., Black, S.E., Behrmann, M., Caldwell, C. and Bronskill, M.J. (1997). Spatial- and object-based attentional deficits in Alzheimer's disease, Relationship to HMPOA-SPECT measures of parietal perfusion. *Brain*, **120**, 1229-1244.
18. Chang, J.Y., Duara, R., Barker, W., Apicella, A., Finn, R. (1987). Two Behavioral States Studied in a Single PET/FDG Procedure: Theory, Method, and Preliminary Results. *J. Nucl. Med.*, **28**, 852-860.
19. Collette, F., Van der Linden, M. & Salmon, E. (1999). Executive Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Cortex*, **35**, 57-72.
20. CTI Knoxville, Tennessee, USA: ECAT EXACT HR+ PET Scanner
21. Damasio, A.R. Disorders of complex visual processing: agnosias, achromatopsia, Balint's syndrome, and related difficulties of orientation and construction. In: Mesulam, M.-M. (1985). Principles of behavioural neurology, *F.A. Davis*, Philadelphia, p. 259-88.
22. DeKosky, S.T., Scheff, S.W. (1990). Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity. *Ann. Neurol.*, **27**, 457-464.
23. Des Rosiers, G., Kavanagh, D. (1987). Cognitive assessment in closed head injury: Stability, validity and parallel forms for two neuropsychological measures of recovery. *International Journal of Clinical Neuropsychology*, **9**, 162-173.
24. Döbert, N., Pantel, J., Frölich, L., Hamscho, N., Menzel, C., Grünwald, F. (2005). Diagnostic Value of FDG-PET and HMPAO-SPET in Patients with Mild Dementia and Mild Cognitive Impairment: Metabolic Index and Perfusion Index. *Dement Geriatr Cogn Disord*, **20**, 63-70.
25. Drzezga, A., Grimmer, T., Peller, M., Wermke, M., Siebner, H., Rauschecker, J.P., Schwaiger, M., Kurz, A. (2005). Impaired Cross-Modal Inhibition in Alzheimer Disease. *PLoS Medicine*, **2**, e288.

26. Duara, R., Grady, C., Haxby, J., Sundaram, M., Cutler, N.R., Heston, L., Moore, A., Schlageter, N., Larson, S., Rapoport, S.I. (1986). Positron emission tomography in Alzheimer's disease. *Neurology*, **36**, 879-887.
27. Duara, R., Gross-Glenn, K., Barker, W.W., Chang, J.Y., Apicella, A., Loewenstein, D., Boothe, T. (1987). Behavioral Activation and the Variability of Cerebral Glucose Metabolic Measurements. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, **7**, 266-271.
28. Duara, R., Barker, W.W., Chang, J., Yoshii, F., Loewenstein, D.A. & Pascal, S. (1992). Viability of Neocortical Function Shown in Behavioural Activation State PET Studies in Alzheimer's Disease. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, **12**, 927-934.
29. Ehrhardt, T., Plattner, A. (1999). Verhaltenstherapie bei Morbus Alzheimer. *Hogrefe – Verlag*, Göttingen.
30. Fassbender, K., Masters, C., Beyreuther, K. (2000). Alzheimer's disease: an inflammatory disease? *Neurobiol. Aging*, **21**, 433-436.
31. Fillenbaum, G.G., Wilkinson, W.E., Welsh, K.A., Mohs, R.C. (1994). Discrimination between stages of Alzheimer's disease with subtests of Mini-Mental State Examination items. An Analysis of Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease data. *Arch Neurol*, **51**, 916-21.
32. Folstein, M.F., Folstein, S.E. & McHugh, P.R. (1975). Mini-mental-state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.*, **12**, 189-198.
33. Fossum, B., Holmberg, H., Reinvang, I. (1992). Spatial and symbolic factors in performance on the Trail Making Test. *Neuropsychology*, **6**, 71-75.
34. Foster, N.L., Chase, T.N., Fedio, P., Patronas, N.J., Brooks, R.A., DiChiro, G. (1983). Alzheimer's disease: Focal cortical changes shown by positron emission tomography. *Neurology*, **33**, 961-5.
35. Frackowiak, R.S.J., Friston, K.J. (1994). Functional neuroanatomy of the human brain: Positron emission tomography – A new neuroanatomical technique. *J Anat*, **184**, 211-25.
36. Friedland, R.P., Jagust, W.J., Huesman, R.H., Koss, E., Knittel, B., Mathis, C.A., Ober, B.A., Mazoyer, B.M., Budinger, T.F. (1989). Regional cerebral glucose transport and utilization in Alzheimer's disease. *Neurology*, **39**, 1427-1434.
37. Friston, K.J., Frith, C.D., Liddle, P.F., Frackowiak, R.S. (1991). Comparing functional (PET) images: the assessment of significant change. *J. Cereb. Blood Flow*, **11**, 690-99.
38. Friston, K.J., Ashburner, J., Frith, C.D., Poline, J.-B., Heather, J.D., Frackowiak, R.S.J. (1995a). Spatial registration and normalization of image. *Hum Brain Mapp*, **2**, 165-187.

39. Friston, K.J., Holmes, A.P., Worsley, K., Poline, J.-B., Frith, C.D., Frackowiak, R.S.J. (1995b). Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Hum Brain Mapp*, **2**, 189-210.
40. Fujimori, M., Imamura, T., Hirono, N., Ishii, K., Ssaki, M. & Mori, E. (2000). Disturbances of spatial vision and object vision correlate differently with regional cerebral glucose metabolism in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, **38**, 1356-1361.
41. Geula, C. (1998). Abnormalities of neural circuitry in Alzheimer's disease. Hippocampus and cholinergic innervation. *Neurology*, **51**, Suppl. 1, S18-S29.
42. Grady, C.L., Haxby, J.V., Schlageter, N.L., Berg, G., Rapoport, S.I. (1986). Stability of metabolic and neuropsychological asymmetries in dementia of the Alzheimer type. *Neurology*, **36**, 1390-1392.
43. Grady, C.L., Haxby, J.V., Horwitz, B., Sundaram, M., Berg, G., Schapiro, M., Friedland, R.P., Rapoport, S.I. (1988). Longitudinal Study of the Early Neuropsychological and Cerebral Metabolic Changes in Dementia of the Alzheimer Type. *J Clin Exp Neuropsych*, **10/5**, 567-596.
44. Grady, C.L., Haxby, J.V., Horwitz, B. (1992). Dissociation of object and spatial vision in human extrastriate cortex: age-related changes in activation of regional cerebral blood flow measured with [15-O] water and positron emission tomography. *J Cogn Neurosci*, **4**, 23-34.
45. Grady, C.L., Haxby, J.V., Horwitz, B., Gillette, J, Salerno, J.A., Gonzalez-Aviles, A., Carson, R.E., Herscovitch, P., Schapiro, M.B. & Rapoport, S.I. (1993). Activation of Cerebral Blood Flow During a Visuo-perceptual Task in Patients With Alzheimer-Type Dementia. *Neurobiology of Aging*, **14**, 35-44.
46. Grutzendler, J., Helmin, K., Tsai, J., Gan, W.-B. (2007). Various Dendritic Abnormalities Are Associated with Fibrillar Amyloid Deposits in Alzheimer's Disease. *Ann N Y Acad Sci*, **1097**, 30-39.
47. Hampel, H., Padberg, F., Möller, H.J. (Hrsg.) (2003). Alzheimer Demenz. Klinische Verläufe, diagnostische Möglichkeiten, moderne Therapiestrategien. *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart*.
48. Haxby, J.V., Duara, R., Grady, C.L., Cutler, N.R., Rapoport, S.I. (1985). Relations between neuropsychological and cerebral metabolic asymmetries in early Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab*, **5**, 193-200.
49. Haxby, J.V., Grady, C.L., Duara, R., Schlageter, N., Berg, G. & Rapoport, S.I. (1986). Neocortical metabolic abnormalities precede nonmemory cognitive defects in early Alzheimer'-type dementia. *Arch Neurol*, **43**, 882-5.
50. Haxby, J.V., Rapoport, S.I. (1986). Abnormalities of regional brain metabolism in Alzheimer's disease and their relation to functional impairment. *Prog Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.*, **10**, 427-438.

51. Haxby, J.V., Grady, C.L., Koss, E., Horwitz, B., Schapiro, M., Friedland, R.P., Rapoport, S.I. (1988). Heterogeneous anterior-posterior metabolic patterns in dementia of the Alzheimer type. *Neurology*, **38**, 1853-1863.
52. Heiss, W.D., Beil, C., Herholz, K., Pawlik, G., Wagner, R. & Wienhard, K. (1985). Atlas der Positronen – Emissions – Tomographie des Gehirns. *Springer – Verlag*, Berlin, Heidelberg.
53. Herholz, K. (1995). FDG-PET and differential diagnosis of dementia. *Alzheimer's Disease & Associated Disorders*, **9**, 1, 6-16.
54. Herholz, K. (2003). PET studies in dementia. *Ann Nucl Med*, **17**, 2, 79-89.
55. Herscovitch, P., Raichle, M.E., Kibourn, M.R., Welch, M.J. (1987). Positron emission tomographic measurement of cerebral blood flow and permeability-surface area product of water using 15-O-Water and 11-C-Butanol. *J Cereb Blood Flow Metab*, **7**, 527-42.
56. Hirono, N., Mori, E., Ishii, K., Ikejiri, Y., Imamura, T., Shimomura, T., Hashimoto, M., Yamashita, H., Sasaki, M. (1998). Hypofunction in the posterior cingulate gyrus correlates with disorientation for time and place in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **64**, 552-554.
57. Hoffmann, J.M., Baxter, L.R., Mazziotta, J.C., Phelps, M.E. (1989). 18F-Fluorodeoxyglucose (FDG) and positron emission tomography (PET) in aging and dementia. A decade of studies. *Eur Neurol*, **29** (Suppl. 3), 16-24.
58. Hoffmann, J.M., Welsh-Bohmer, K.A., Hanson, M., Crain, B., Hulette, C., Earl, N., Coleman, R.E. (2000). FDG-PET Imaging in Patients with Pathologically Verified Dementia. *J Nucl Med*, **41**, 1920-28.
59. Horwitz, B., Grady, C.L., Schlageter, N.L., Duara, R., Rapoport, S.I. (1987). Intercorrelations of regional cerebral glucose metabolic rates in Alzheimer's disease. *Brain Research*, **407**, 294-306.
60. Hoyer, S. (1993). Intermediary metabolism disturbance in AD/SDAT and its relation to molecular events. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **17**, 199-228.
61. Ibanez, V., Pietrini, P., Alexander, G.E., Furey, M.L., Teichberg, D., Rajapakse, J.C., Rapoport, S.I., Schapiro, M.B., Horwitz, B. (1998). Regional glucose metabolic abnormalities are not the result of atrophy in Alzheimer's disease. *Neurology*, **50**, 1585-1593.
62. Ishii, K., Sasaki, H., Kono, A.K., Miyamoto, N., Fukuda, T., Mori, E. (2005). Comparison of gray matter and metabolic reduction in mild Alzheimer's disease using FDG-PET and voxel-based morphometric MR studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, **32**, 959-63.
63. Jagust, W.J., Eberling, J.L., Baker, M.J., Nordahl, T.E., Valk, P.E., Reed, B.R. & Budinger, T.F. (1990). Hippocampal glucose metabolism in Alzheimer's disease. *20th Annual Meeting, Society of Neurosciences*.

64. Jagust, W.J., Haan, M.N., Eberling, J.L., Wolfe, N., Reed, B.R. (1996). Functional imaging predicts cognitive decline in Alzheimer's disease. *J Neuroimag*, **6**, 156-60.
65. Jagust, W., Reed, B., Mungas, D., Ellis, W., DeCarli, C. (2007). What does fluorodeoxyglucose PET imaging add to a clinical diagnosis of dementia? *Neurology*, **69**, 871-77.
66. Jüptner, M., Weiller, C. (1995). Review: Does Measurement of Regional Cerebral Blood Flow Reflect Synaptic Activity? –Implications for PET and fMRI. *Neuroimage*, **2**, 148-56.
67. Kaskie, B., Storandt, M. (1995). Visuospatial Deficit in Dementia of the Alzheimer Type. *Arch Neurol.*, **52**, 422-425.
68. Kessler, J., Herholz, K., Grond, M., Heiss, W.-D. (1991). Impaired metabolic activation in Alzheimer's disease: a PET study during continuous visual recognition. *Neuropsychologia*, **29/3**, 229-243.
69. Kety, S.S., Schmidt, C.F. (1945). Determination of cerebral blood flow in man by use of nitrous oxide in low concentrations. *Am J Physiol*, **143**, 53.
70. Kety, S.S., Schmidt, C.F. (1948). The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: Theory, procedure and normal values. *Clin Invest*, **27**, 476-483.
71. Kety, S.S. (1949). The physiology of the human cerebral circulation. *Anesthesiology*, **10**, 610.
72. Kötter, H.U., Hampel, H. (2003). Mythos Alzheimer-Demenz – Ein Krankheitsbegriff im Wandel (Kap. 2). In: Hampel, H., Padberg, F., Möller, H.J. (Hrsg.) (2003). Alzheimer Demenz. Klinische Verläufe, diagnostische Möglichkeiten, moderne Therapiestrategien. *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart*.
73. Kraepelin, E. (Hrsg.) (1910). Psychiatrie- Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. *Barth – Verlag, Leipzig*.
74. Kumar, A., Schapiro, M.B., Grady, C., Haxby, J.V., Wagner, E., Salerno, J.A., Friedland, R.P., Rapoport, S.I. (1991). High-Resolution PET Studies in Alzheimer's Disease. *Neuropsychopharmacology*, **4**, 35-46.
75. Lancaster, J.L., Woldorff, M.G., Parsons, L.M., Liotti, M., Freitas, C.S., Rainey, L., Kochunov, P.V., Nickerson, D., Mikiten, S.A., Fox, P.T. (2000). Automated Talairach Atlas Labels for Functional Brain Mapping. *Human Brain Mapping*, **10**, 120-131. (<http://ric.uthscsa.edu/projects/talairachdaemon.html>).
76. Langner, J. (2003). Abbildung PET-Schema aus: Development of a Parallel Computing Optimized Head Movement Correction Method in Positron Emission Tomography. *Master of Computer Science Thesis*, University of Applied Sciences Dresden and PET Research Center Rossendorf.

77. Lassen, N.A., Ingver, D.H., Skinhoj, E. (1978). Brain function and blood flow. *Sci Am*, **239**, 62-71.
78. Launer, L.J., Andersen, K., Dewey, M.E., Letenner, L., Ott, A., Amaducci, L.A., Brayne, C., Copeland, J.R., Dartigues, J.F., Kragh-Sorensen, P., Lobo, A., Martinez-Lage, J.M., Stijnen, T., Hofman, A. (1999). Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. European Studies of Dementia. *Neurology*, **52**, 78-84.
79. Liotti, M., Mayberg, H.S., Brannan, S.K., McGinnis, S., Jerabek, P., Fox, P.T. (2000). Differential limbic-cortical correlates of sadness and anxiety in healthy subjects: implications for affective disorders. *Biol Psychiatry*, **48**, 30-42.
80. Lobo, A., Launer, L.J., Fratiglioni, L., Andersen, K., di Carlo, A., Breteler, M.M., Copeland, J.R., Dartigues, J.F., Jagger, C., Martinez-Lage, J., Soininen, H., Hofmann, A. (2000). Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology*, **54**, 11Suppl.5, 4-9.
81. Mata, M., Fink, D.J., Gainer, H., Smith, C.D., Davidsen, L., Savaki, H., Schwartz, W.J., Sokoloff, L. (1980). Activity dependent energy metabolism in rat posterior pituitary primarily reflects sodium pump activity. *J Neurochem*, **34**, 213-15.
82. matlab 6.5 bzw. 5.3, The MathWorks, Inc., Natick, USA.
83. Matsuda, H. (2007). Symposium: Brain imaging and neuropathology. The role of neuroimaging in mild cognitive impairment. *Neuropathology*, **27**, 570-77.
84. Maurer, K., Ihl, H., Fröhlich, L. (1993). Alzheimer. Grundlagen Diagnostik Therapie. *Springer – Verlag*, Berlin, Heidelberg.
85. McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D. & Stadlan, E.M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of the Department of Health and Human Service Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology*, **34**, 939-944.
86. Mendez, M.F., Mendez, M.A., Martin, R., Smyth, K.A., Whitehouse, P.J. (1990). Complex visual disturbances in Alzheimer's disease. *Neurology*, **40**, 439-443.
87. Mentis, M.J., Horwitz, B., Grady, C.L., Alexander, G.E., VanMeter, J.W., Maisog, J.Ma., Pietrini, P., Scapiro, M.B. & Rapoport, S.I. (1996). Visual Cortical Dysfunction in Alzheimer's Disease Evaluated With a Temporally Graded "Stress Test" During PET. *Am J Psychiatry*, **153**, 32-40.
88. Mentis, M.J., Alexander, G.E., Grady, C.L., Horwitz, B., Krasuski, J., Pietrini, P., Strassburger, T., Hampel, H., Schapiro, M.B., Rapoport, S.I. (1997). Frequency variation of a pattern-flash stimulus during PET differentially activates brain from striate through frontal cortex. *Neuroimage*, **5**, 116-128.

89. Mentis, M.J., Alexander, G.E., Krasuski, J., Pietrini, P, Furey, M.L., Schapiro, M.B. & Rapoport, S.I. (1998). Increasing Required Neural Response to Expose Abnormal Brain Function in Mild Versus Moderate or Severe Alzheimer's Disease: PET Study Using Parametric Visual Stimulation. *Am J Psychiatry*, **155**, 785-794.
90. Mielke, R., Heiss, W.D. (1998). Positron emission tomographie for diagnosis of Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neural Transm, Suppl* **53**, 237-250.
91. Miller, J.D., de Leon, M.J., Ferris, S.H., Kluger, A., George, A.E., Reisberg, B., Sachs, H.J. & Wolf, A.P. (1987). Abnormal Temporal Lobe Response in Alzheimer' Disease during Cognitive Processing as Measured by 11C-2-Deoxy-D-Glucose and PET. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, **7**, 248-251.
92. Minoshima, S., Berger, K.L., Lee, K.S., Mintun, M.A. (1992). An Automated Method for Rotational Correction of Three-Dimensional Functional Brain Images. *J. Nucl. Med*, **33**, 1579-1585.
93. Minoshima, S., Koeppe, R.A., Mintun, M.A., Berger, K.S., Taylor, S.F., Frey, K.A., Kuhl, D.E. (1993). Automated Detection of the Intercommissural Line for Stereotactic Localization of Functional Brain Images. *J. Nucl. Med.*, **34**, 322-329.
94. Minoshima, S., Koeppe, R.A., Frey, K.A., Kuhl, D.E. (1994). Anatomic Standardization: Linear Scaling and Nonlinear Warping of Functional Brain Images. *J. Nucl. Med.*, **35**, 1528-1537.
95. Minoshima, S., Giordani, B., Berent, S., Frey, K.A., Foster, N.L., Kuhl, D.E. (1997). Metabolic Reduction in the Posterior Cingulate Cortex in Very Early Alzheimer's Disease. *Ann Neurol*, **42**, 85-94.
96. Mirsky, A.F., Anthony, B.J., Duncan, C.C., Ahearn, M.B., Kellam, S.G. (1991). Analysis of the elements of attention: a neuropsychological approach. *Neuropsychol Rev*, **2**, 109-145.
97. Morris, J.C., Heyman, A., Mohs, R.C., Hughes, J.P., van Belle, G., Fillenbaum, G., Mellitis, E.D., Clark, C. & the CERAD investigators (1989). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neurological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, **39**, 1159-1165.
98. Morris, J.C., Mohs, R.C., Rogers, H., Fillenbaum, G. & Heyman, A. (1988). Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Psychopharmacol Bull*, **24**, 641-652.
99. Mricro-Software:
Rorden, C., Brett, M. (2000). Stereotaxic display of brain lesions. *Behavioural Neurology*, **12**, 191-200. (www.spc.sc.edu/comd/rorden)
100. Neundörfer, G., Hippus, H. (2003). Historischer Hintergrund der Alzheimer-Demenz (Kap. 1). In: Hampel, H., Padberg, F., Möller, H.J. (Hrsg.) (2003). Alzheimer Demenz. Klinische Verläufe, diagnostische Möglichkeiten, moderne Therapiestrategien. *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart*.

101. NEUROSTAT, Departement of Internal Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA
102. Neve, R.L., Robakis, N.K. (1998). Alzheimer's disease: a re-examination of the 76.amyloid hypothesis. *Trends Neurosci.*, 21, 15-19.
103. Nobre, A.C., Sebestyen, G.N., Gitelman, D.R., Mesulam, M.M., Frackowiak, R.S.J., Frith, C.D. (1997). Functional localization of the system for visuospatial attention using positron emission tomography. *Brain*, 120, 515-533.
104. Olichney, J.M., Hansen, L.A., Hofstetter, R., Grundmann, M., Katzmenn, R., Zhal, L.J. (1995). Cerebral infarction in Alzheimer's disease is associated with severe amyloid angiopathy and hypertension. *Arch. Neurol.*, 52, 702-708.
105. Ober, B.A., Jagust, W.J., Koss, E., Delis, D.C. & Friedland, R.P. (1991). Visuoconstructive Performance and Regional Cerebral Glucose Metabolism in Alzheimer's Disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 13, 752-772.
106. Oswald, W.D. (1979). Psychometrische Verfahren und Fragebögen für gerontopsychologische Untersuchungen. *Z. Gerontologie*, 12, 341-350.
107. Oswald, W.D., Fleischmann, U.M. (1983). Gerontopsychologie. Psychologie des alten Menschen. *Verlag W Kohlhammer, Stuttgart*, 3., 49ff(1), 4., 69ff(2).
108. Oswald, W.D., Fleischmann, U.M. (1986). Nürnberger – Alters – Inventar (NAI – Kurzmanual. Testbeschreibungen, Testkriterien, Normwerte). Psychologisches Institut II, Schwerpunkt Gerontopsychologie, Universität Erlangen – Nürnberg.
109. Oswald, W.D., Fleischmann, U.M. (1995). Nürnberger-Alters-Inventar (NAI) – NAI-Testmanual und –Textband. *Hogrefe-Verlag, Göttingen*, II)1., 40-63.
110. Oswald, W.D., Roth, E. Der Zahlenverbindungstest (ZVT)- Handanweisung. *Verlag für Psychologie Hogrefe*, Göttingen.
111. Parasuraman, R., Greenwood, P.M., Haxby, J.V., Grady, C.L. (1992). Visuospatial Attention in Dementia of the Alzheimer Type. *Brain*, 115, 711-733.
112. Patrick, G.N., Zukerberg, L., Nicolic, M., de la Monte, S., Dikkes, P., Tsai, L.H. (1999). Conversion of p35 to p25 deregulates Cdk5 activity and promotes neurodegeneration. *Nature*, 402, 615-622.
113. Paus, T. (1996). Location and function of the human frontal eye-field: a selective review. *Neuropsychologia*, 34, 475-83.
114. Penniello, M.-J., Lambert, J., Eustache, F., Petit-Taboue, M.C., Barre, L., Viader, F., Morin, P., Lechevalier, B., Baron, J.-C. (1995). A PET study of the functional neuroanatomy of writing impairment in Alzheimer's disease: The role of the left supramarginal and left angular gyri. *Brain*, 118, 697-706.

115. Perry, R.J., Hodges, J.R. (1999). Review Article: Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. A critical review. *Brain*, **122**, 383-404.
116. Petersen, R.C., Smith, G.E., Ivnik, R.J., Kokmen, E., Tangalos, E.G. (1994). Memory function in very early Alzheimer's disease. *Neurology*, **44**, 867-872.
117. Petrella, J.R., Wang, L., Krishnan, S., Slavin, M.J., Prince, S.E., Tran, T.-T.T., Doraiswamy, P.M. (2007). Cortical Deactivation in Mild Cognitive Impairment: High-Field-Strength MR Imaging. *Radiology*, **245**, 224-35.
118. Phelps, M.E., Maziotta, J.C., Kuhl, D.E., Nuwer, M., Pachwood, J., Metter, J., Engel, J. (1981). Tomographic mapping of human cerebral metabolism: Visual stimulation and deprivation. *Neurology*, **31**, 517-29.
119. Phelps, M.E., Maziotta, J., Schelbert, H.R. (Editor) (1986). Positron Emission Tomography and Autoradiography: Principles and Applications for the brain and the heart. *Raven Press* (Jan 1986).
120. Pietrini, P., Furey, M.L., Graff-Radford, N., Freo, U., Alexander, G.E., Grady, C.L., Dani, A., Mentis, M.J. & Schapiro, M.B. (1996). Preferential metabolic involvement of visual cortical areas in a subtype of Alzheimer's disease: clinical implications. *Am J Psychiatry*, **153**, 1261-8.
121. Pietrini, P., Dani, A., Furey, M., Alexander, G.E., Freo, U., Grady, C.L., Mentis, M.J., Mangot, D., Simon, E.W., Horwitz, B. Haxby, J.V. & Schapiro, M.B. (1997). Low Glucose Metabolism During Brain Stimulation in Older Down's Syndrome Subjects at Risk for Alzheimer's Disease Prior to Dementia. *Am J Psychiatry*, **154**, 1063-1069.
122. Pietrini, P., Teipel, S.J., Bartenstein, P., Rapoport, S.I., Möller, H.J. & Hampel, H. (1998). Positron emission tomography and the effect of aging and neurodegeneration on brain function. Part I: Basic principles of PET technology. *Drug News & Perspectives*, **11**, 161-65.
123. Pietrini, P., Furey, M.L., Alexander, G.E., Mentis, M.J., Dani, A., Guazzelli, M., Rapoport, S.I. & Schapiro, M.B. (1999). Association Between Brain Functional Failure and Dementia Severity in Alzheimer's Disease: Resting versus Stimulation PET Study. *Am J Psychiatry*, **156**, 470-473.
124. Pietrini, P., Alexander, G.E., Furey, M.L., Dani, A., Mentis, M.J., Horwitz, B., Guazzelli, M., Schapiro, M.B. & Rapoport, S.I. (2000). Cerebral Metabolic Response to Passive Audiovisual Stimulation in Patients with Alzheimer's Disease and Healthy Volunteers Assessed by PET. *J Nucl Med*, **41**, 575-583.
125. Pietrini, P., Rapoport, S.I. (2000). Functional Brain Imaging – Cerebral Blood Flow and Glucose Metabolism in Healthy Human Aging. In: Coffey, C.E., Cummings, J.L. (2000). *The American Psychiatric Press Textbook of Geriatric Neuropsychiatry*, 2nd Edition, American Psychiatric Pub, Inc, S. 239-265.

126. Raichle, M.E., Martin, W.R.W., Herscovitch, P., Mintu, M.A. Markham, J. (1983). Brain blood flow measured with intravenous 15-O-Water. II. Implementation and validation. *J Nucl Med*, **24**, 790-98.
127. Rapoport, S.I. (1991). Positron Emission Tomography in Alzheimer's disease in relation to disease pathogenesis – a critical review. *Cerebrovascular & Brain Metabolism Reviews*, **3**, 297-335.
128. RedHat Linux-Betriebssystem, 7.3 release, Kernel 2.4.18-18.7.x
129. Reisberg, B., Ferris, S.H., Torossian, C., Kluger, A., Monteiro, I. (1992). Pharmacologic treatment of Alzheimer's disease: A methodologic critique based upon current knowledge of symptomatology and relevant drug trials. *Int. Psychogeriatr.*, **4**, Suppl. 1, 9-42.
130. Reisberg, B., Ferris, S.H., Franssen, E., Schilman, E., Monteiro, I., Sclan, S.G., Steinberg, G., Kluger, A., Torossian, C.L., de Leon, M.J., Laska, E. (1996). Mortality and temporal course of probable Alzheimer's disease: A five-year prospective study. *Int. Psychogeriatr.*, **8**, 291-311.
131. Reivich, M., Kuhl, D., Wolf, A., Greenberg, J., Phelps, M., Ido, T., Casella, V., Fonsler, J., Hoffmann, E., Alavi, A., Som, P., Sokoloff, L. (1979). The 18-F-Fluoroglucose-Method for the measurement of local cerebral utilization in man. *Circ Res*, **33**, 127-37.
132. Reivich, M., Alavi, A., Wolf, A. et al. (1982). Use of 2-Deoxy-D(1-11-C)Glucose for the determination of local cerebral glucose metabolism in humans: Variation within and between subjects. *J Cereb Blood Flow Metab*, **2**, 307-19.
133. Ritchie, K., Kildea, D. (1995). Is senile dementia "age related"? Evidence from a metaanalysis of dementia prevalence in the oldest old. *Lancet*, **346**, 931-934.
134. Rizzo, M., Anderson, S.W., Dawson, J., Myers, R., Ball, K. (2000). Visual attention impairments in Alzheimer's disease. *Neurology*, **54**, 1954-1959.
135. Roy, C.S., Sherrington, M.B. (1890). On the regulation of the blood supply of the brain. *J Physiol*, **11**, 85-105.
136. Satzger, W., Hampel, H., Padberg, F., Bürger, K., Nolde, T., Ingrassia, G. & Engel, R.R. (2001). Zur praktischen Anwendung der CERAD-Testbatterie als neuropsychologisches Demenzscreening. *Nervenarzt*, **72**, 196-203.
137. Selkoe, D.J. (2000). The origins of Alzheimer's disease: a is for amyloid. *JAMA*, **283**, 1615-1617.
138. SGI O2 Workstation, Silicon Graphics Inc., Mountain View, CA, USA
139. Spillantini, M.G., Goedert, M. (1998). Tau pathology in neurodegenerative diseases. *Trends Neurosci.*, **21**, 428-433.

140. SPM99-Software, Wellcome Department of Cognitive Neurology in London, UK, (www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm)
141. Sokoloff, L. (1959). The action of drugs on the cerebral circulation. *Pharmacol. Rev.*, **11**, 1-85.
142. Sokoloff, L., Reivich, M., Kennedy, C., Des Rosiers, M., Ratlak, C.S., Pettigrew, K.D., Sakurada, O., Shinohara, M. (1977). The (14-C)Deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: Theory: Procedures and normal in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem*, **28**, 897-916.
143. Talairach, J., Tournoux, P. 1988. Co-Planar Stereotactic Atlas of the Human Brain. *Thieme Medical Publishers, Inc.*, New York.
144. Teipel, S.J., Bartenstein, P., Alexander, P.E., Möller, H.J., Rapoport, S.I. & Hampel, H. (1999a). Methodology of in vivo neuroreceptor imaging and applications for Alzheimer's disease. *Drug News&Perspectives*, **12**, 341-350.
145. Teipel, S.J., Pietrini, P., Möller, H.J., Rapoport, S.I. & Hampel, H. (1999b). Positron emission tomography and the effect of aging and neurodegeneration on brain function. Part II: PET in Alzheimer's disease – from resting state to activation studies. *Drug News&Perspectives*, **12**, 83-90.
146. Teipel, S.J., Hampel, H., Pietrini, P., Möller, H.-J. & Rapoport, S.I. (1999c). PET in Alzheimer's Disease – From Resting-State to Activation Studies. *Drug News Perspect*, **12(2)**, 83-90.
147. Teipel, S.J., Willoch, F., Ishii, K., Bürger, K., Drzezga, A., Engel, R., Bartenstein, P., Möller, H.J., Schwaiger, M., Hampel, H. (2006a). Resting state glucose utilization and the CERAD cognitive battery in patients with Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, **27(5)**, 681-90.
148. Teipel, S.J., Drzezga, A., Bartenstein, P., Möller, H.-J., Schwaiger, M., Hampel, H. (2006b). Effects of donepezil on cortical metabolic response to activation during 18-FDG-PET in Alzheimer's disease: a double-blind cross-over trial. *Psychopharmacology*, **187**, 86-94.
149. Ter-Pogossian, M.M., Phelps, M.E., Hoffman, E.J., Mullani, N.A. (1975). A positron-emission transaxial tomograph for nuclear imaging (PETT). *Radiology*. 1975 (Jan); **114(1)**: 89-98.
150. Terry, R.D., Masliah, E., Salmon, D.P., Butters, N., DeTeresa, R., Hill, R., Hansen, L.A., Katzman, R. (1991). Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann. Neurol.*, **30**, 572-580.
151. Trojanowski, J.Q., Shin, R.W., Schmidt, M.L., Lee, V.M. (1995). Relationship between plaques, tangles, and dystrophic processes in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*, **16**, 335-345.
152. Vinters, H.V., Wang, Z.Z., Secor, D.L. (1996). Brain parenchymal and microvascular amyloid in Alzheimer's disease. *Brain Pathol.*, **6**, 179-195.

153. Welch, H.G., Walsh, J.S., Larson, E.B. (1992). The cost of institutional care in Alzheimer's disease: nursing home and hospital use in prospective cohort. *J. Am. Ger. Soc.*, **40**, 221-224.
154. Wojciulik, E. & Kanwisher, N. (1999). The generality of parietal involvement in visual attention. *Neuron*, **23**, 747-64.
155. Yarowsky, P.J., Ingvar, D.H., (1981). Symposium summary. Neuronal activity and energy metabolism. *Fed. Proc.* 1981 Jul; **40**(9): 2353-62.
156. Zahn, R., Jüngling, F., Bubrowski, P., Jost, E., Dykieriek, P., Talazko, J., Hüll, M. (2004). Hemispheric asymmetries of hypometabolism associated with memory impairment in Alzheimer's disease: a study using positron emission tomography with fluorodeoxyglucose-F18. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, **132**, 159-172.
157. Film: "Der Zauberer von Oz" (1939). The classic adaptation of Lyman Frank Baum's „The wonderful wizard of Oz“, Metro Goldwyn Mayer, USA.

7. Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

| | |
|-----------------|---|
| Abb. | Abbildung |
| Ant. | anterior |
| AC | Anterior Commissure |
| AD | Demenz vom Alzheimer-Typ |
| BA | Brodman Areal |
| cm | Zentimeter |
| CERAD | Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease |
| EEG | Elektroenzephalogramm |
| ε^- | Elektron |
| ε^+ | Positron |
| f | feminin |
| FDG | Fluor-2-deoxy-2-D-Glukose |
| FWHM | Full Width at Half Maximum |
| Ge | Germanium |
| HIV | Humanes Immundefizienz Virus |
| i.v. | intravenös |
| keV | kilo Elektronen Volt |
| L | links |
| L. | Lobus |
| LKD | Lewy Körperchen Demenz |
| m | maskulin |
| mCi | Millicurie ($3,7 * 10^7$ Becquerel) |
| min | Minute |
| mm | Millimeter |
| MBNT | Modified Boston Naming Test |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| MMSE | Mini-Mental-State-Examination |
| MNI | Montreal Neurological Institute |
| n | Anzahl |
| ns | Nanosekunde |
| NINCDS-ADRDA | National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association |
| PC | Posterior Commissure |
| PET | Positronen Emissions Tomographie |
| PIXEL | Bildpunkt (Picture Element) |
| PVE | Partieller Volumeneffekt |
| Post. | posterior |
| r | Range (Bereich), niedrigster angenommener Korrelationskoeffizient |
| R | rechts |
| s | Sekunde |
| SD | Standardabweichung |
| SPM | Statistical Parametric Mapping |
| TMT | Trail Making Test |
| VOXEL | Volumenelement (Volume Element, 3D-Analogon zu einem PIXEL) |
| WST | Wortschatztest |
| x, y, z | Koordinaten |
| ZVT | Zahlenverbindungstest |
| 3D | dreidimensional |

8. Verzeichnis der Abbildungen

| | | Seite |
|--------------|--|-------|
| Abbildung 1 | PET-Schema | 14 |
| Abbildung 2 | Korrektur der Koinzidenzereignisse | 15 |
| Abbildung 3 | Beispiel Bearbeitungsblatt Zahlenverbindungstest Form G | 29 |
| Abbildung 4 | Positionierung im PET | 31 |
| Abbildung 5 | Versuchsablauf | 32 |
| Abbildung 6 | Positive Korrelationen zwischen ZVT und Ruhe-PET | 39 |
| Abbildung 7 | 3D-Projektion der Regionen positiver Korrelationen | 39 |
| Abbildung 8 | Beziehung zwischen den Testleistungen im ZVT und der metabolischen Antwort des Gehirns in Ruhe | 40 |
| Abbildung 9 | Positive Korrelationen zwischen ZVT und Aktivierungs-PET | 42 |
| Abbildung 10 | 3D-Projektion der Regionen positiver Korrelationen | 42 |
| Abbildung 11 | Beziehung zwischen den Testleistungen im ZVT und der metabolischen Antwort des Gehirns auf die Stimulation | 43 |
| Abbildung 12 | Negative Korrelationen zwischen ZVT und Aktivierungs-PET | 46 |
| Abbildung 13 | 3D-Projektion der Regionen negativer Korrelationen | 46 |
| Abbildung 14 | Beziehung zwischen den Testleistungen im ZVT und der metabolischen Antwort des Gehirns auf die Stimulation | 47 |
| Abbildung 15 | Korrelationen zwischen ZVT und Differenzbild von Aktivierungs- und Ruhe-PET | 51 |
| Abbildung 16 | 3D-Projektion der Regionen der Korrelationen | 51 |
| Abbildung 17 | Beziehung zwischen den Testleistungen im ZVT und der Differenz zwischen Aktivierungs- und Ruhemetabolismus | 52 |

9. Verzeichnis der Tabellen

| | | Seite |
|-----------|--|-------|
| Tabelle 1 | Klinische Charakteristika der Patienten | 26 |
| Tabelle 2 | Testergebnisse im Mini-Mental-State-Examination (MMSE) | 36 |
| Tabelle 3 | Einteilung der Patienten nach Schweregrad der kognitiven Beeinträchtigung anhand des MMSE | 36 |
| Tabelle 4 | Testergebnisse im ZVT | 37 |
| Tabelle 5 | Lokalisation der positiven Korrelationen zwischen ZVT und Ruhe-PET | 38 |
| Tabelle 6 | Lokalisation der positiven Korrelationen zwischen ZVT und Aktivierungs-PET | 41 |
| Tabelle 7 | Lokalisation der negativen Korrelationen zwischen ZVT und Aktivierungs-PET | 45 |
| Tabelle 8 | Lokalisationen der positiven Korrelationen zwischen ZVT und Differenzbild von Aktivierungs- und Ruhe-PET | 49 |
| Tabelle 9 | Lokalisationen der negativen Korrelationen zwischen ZVT und Differenzbild von Aktivierungs- und Ruhe-PET | 50 |

10. Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde im Alzheimer Gedächtniszentrum der Psychiatrischen Klinik der Ludwig Maximilians Universität München und in der Nuklearmedizinischen Klinik der Technischen Universität München erstellt.

Herrn Prof. Dr. med. S.J. Teipel danke ich für die Überlassung des Themas und die hervorragende engagierte wissenschaftliche Betreuung meiner Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. H. Hampel danke ich für die freundliche Aufnahme in die Arbeitsgruppe im Alzheimer Gedächtniszentrum.

Herrn Prof. Dr. med. H.-J. Möller danke ich, dass ich die Arbeit an seiner Klinik durchführen durfte.

Ebenfalls zu besonderem Dank verpflichtet bin ich Herrn PhD Arun Bokde für die hervorragende methodische Unterstützung.

Meinen lieben Kommilitonen Volker Hartmann, Anna F. Leuchtweis und Jost Thissen danke ich für zahlreiche anregende Diskussionen und die kooperative Zusammenarbeit.

Nicht zuletzt danke ich allen Mitarbeitern des Alzheimer Gedächtniszentrums der Psychiatrischen Klinik der Ludwig Maximilians Universität München und der Nuklearmedizinischen Klinik der Technischen Universität München für die stets sehr gute Zusammenarbeit und die immer große Hilfsbereitschaft.

11. Lebenslauf

Ich wurde am 25. Januar 1977 in Karlsruhe geboren. Meine Mutter ist Annegret Christa Runge, geb. Mayr, Vorsitzende Richterin am Oberlandesgericht, mein Vater war Gerhard Robert Richard Runge, Technischer Diplomvolkswirt. Am 16. September 2006 heiratete ich meinen Mann Jan Meier, Diplom Geograph. Am 19. Januar 2009 wurde unsere Tochter Carlotta Marie geboren.

| | | |
|---------------------|-------------|--|
| Schulbildung | 1983 – 1995 | Europäische Schule, Karlsruhe |
| Studium | 1996 – 1998 | Studium der Architektur an der Fachhochschule München |
| | 1999 – 2005 | Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München Praktisches Jahr in Gynäkologie und Geburtshilfe, Hämatologie und Onkologie, Viszeral-, Unfall- und Neurochirurgie |
| | 03/2001 | Ärztliche Vorprüfung |
| | 03/2002 | Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |
| | 08/2004 | Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |
| | 10/2005 | Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |
| | 11/2005 | Approbation als Ärztin am 07.11.2005 |

Berufliche Tätigkeit

seit 01.04.06 Assistenzärztin am Klinikum Freising, Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, in Elternzeit bis 30.11.2009

Ehrenamtliche Tätigkeit:

1998 – 2004 Verantwortliche Leitung der Jugendgruppe für 6-12jährige bei der Johanniter-Unfall-Hilfe e.V., Kreisverband München

