

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

**Einfluss des partialen Volumen Effekts auf die
Positronenemissionstomographie bei Alzheimer
Demenz**

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

vorgelegt von
Jost Thissen
aus Bochum
2008

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
Der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Harald Hampel
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. Birgit Ertl-Wagner
Mitbetreuung durch den Promovierten Mitarbeiter:	Dr. Arun Bokde
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	18.12.2008

Meinen Eltern Bärbel und Wilhelm Thissen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung.....	7
1.1 Demenz vom Alzheimer Typ.....	7
1.1.1 Einführung.....	7
1.1.2 Epidemiologie.....	7
1.1.3 Klinik der AD.....	8
1.1.4 Diagnose.....	9
1.1.5 Neuroanatomie.....	10
1.1.6 Ätiopathogenese.....	12
1.2 PET und AD.....	13
1.2.1 Verteilung funktionaler Störungen im PET.....	13
1.2.2 Zerebraler Metabolismus bei AD unter Stimulation.....	14
1.2.3 Diagnostischer Wert des PET.....	15
1.3 PET.....	15
1.3.1 Historische Entwicklung.....	15
1.3.2 Physikalische Grundlagen der PET.....	16
1.3.3 Erzeugung von Radionukliden und Tracer.....	16
1.3.4 2- ¹⁸ Fluor-2-Desoxy-Glucose (FDG).....	17
1.3.5 Positronen-Emission und Detektion	18
1.3.6 Inzidenzenkorrektur & Bildrekonstruktion.....	19
1.3.7 Bedeutung.....	20
1.4 Magnetresonanztomographie-Physikalische Grundlagen.....	21
1.5 Partialem Volumeneffekt, Partial volume effect, PVE.....	23
1.6 Hypothese und Untersuchungsziele.....	24
2. Material und Methoden.....	25
2.1 Patienten.....	25
2.2 Atrophiekorrektur.....	25
2.3 Datenanalyse.....	28
2.4 Statistische Analyse.....	29
2.5 Mini-Mental-State-Examination (MMSE).....	29
3. Ergebnisse.....	30
3.1.1 Korrelationen zwischen der regionalen cerebralen metabolischen Glukose Rate unter Ruhebedingungen und dem MMSE Wert vor und nach der PVE Korrektur.....	30
3.1.2 Korrelationen zwischen der rCMRglc während passiver audio-visueller Stimulation und dem MMSE Wert vor und nach der PVE Korrektur	31

3.2.1	Unterschiede zwischen den Korrelationen der rCMRglc während passiver audio-visueller Stimulation mit dem MMSE Wert und den Korrelationen der rCMRglc unter Ruhebedingungen mit dem MMSE Vor der PVE-Korrektur.....	32
3.2.1.1	Parietallappen.....	32
3.2.1.2	Temporallappen.....	32
3.2.1.3	Occipitallappen.....	33
3.2.2	Unterschiede zwischen den Korrelationen der rCMRglc während passiver audio-visueller Stimulation mit dem MMSE Wert und den Korrelationen der rCMRglc unter Ruhebedingungen mit dem MMSE nach der PVE-Korrektur.....	33
3.2.2.1	Parietallappen.....	33
3.2.2.2	Temporallappen.....	34
3.2.2.3	Occipitallappen.....	34
3.3	Tabellen.....	35
3.4	Abbildungen.....	41
4.	Diskussion.....	51
4.1	Ergebnisszusammenfassung.....	51
4.1.1	Temporallappen.....	51
4.1.2	Parietallappen.....	52
4.1.3	Precuneus, Cuneus.....	53
4.2	Methodik.....	53
4.2.1	Kognitive Messung.....	53
4.2.2	Graue Masse (GM)- Volumen- Messung.....	53
4.2.3	Beeinflussung durch äußere Faktoren.....	54
4.3	Korrelationen.....	54
4.3.1	Einfluss der PVE- Korrektur auf die Spezifität der Korrelation zwischen MMSE und rCMRglc.....	54
4.3.2	Einfluss der PVE- Korrektur auf die Sensivität der Korrelation zwischen MMSE und rCMRglc.....	54
4.4	Zusammenfassung und Ausblick.....	55
5.	Zusammenfassung.....	56
6.	Literaturverzeichnis.....	57
7.	Verzeichnis verwendeter Abkürzungen.....	65
8.	Verzeichnis der Abbildungen.....	66
9.	Verzeichnis der Tabellen.....	68
10.	Danksagung.....	69
11.	Lebenslauf.....	70

1. Einleitung

1.1.1. Einführung, Demenz vom Alzheimer Typ

Die Demenz vom Alzheimer Typ mit ihren histopathologischen und klinischen Merkmalen wurde erstmals 1906 durch den Psychiater Alois Alzheimer beschrieben [Alzheimer, 1906]. Die Alzheimer-Demenz (AD) ist eine fortschreitende degenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die letztendlich zu einem Verlust aller kognitiven Fähigkeiten führt. Besonders betroffen sind Gedächtnisleistungen [Petersen et al. 1994] und Aufmerksamkeit, aber auch Orientierungsfähigkeit und visuelle Verarbeitung sind gestört [Reisberg et al., 1992]. Die Erkrankung mit spätem Beginn zeigt sich meist erst nach dem fünfundsiebzigsten Lebensjahr, mit frühem Beginn bereits in jungen Jahren. Die morphologischen Kennzeichen sind Nervenzellverlust, Ablagerungen von β -Amyloid [Alzheimer, 1911, Beyreuther et al., 1991] und intrazelluläre Neurofibrillenbündel mit bevorzugter Lokalisation im Temporal- und Parietallappen [Braak et al., 1994].

1.1.2. Epidemiologie

In unserer alternden, einem tief greifenden demographischen Wandel ausgesetzten Gesellschaft bekommen demenzielle Syndrome einen zunehmend höheren Stellenwert. Es wird vermutet, dass in Deutschland 0.9-1.2 Mio. ältere Menschen demenziell erkrankt sind [Bickel 2002, Lobo et al. 2000]. Mehr als die Hälfte der Demenzerkrankungen werden von der AD verursacht, wobei der Anteil mit zunehmendem Alter bei Krankheitsbeginn noch ansteigt [Ott et al. 1995]. Es zeigt sich ein steiler Altersanstieg der Prävalenzraten, der annähernd exponentiell mit einer Verdopplung nach jeweils fünf Alterjahren verläuft. Geht man von einer steigenden Lebenserwartung aus und berücksichtigt man die Alterung der geburtsstarken Jahrgänge, kann man eine Zunahme der Betroffenen in Deutschland prognostizieren. [vonStrauss et al. 1999]. Die Gesamtprävalenz ist bei den Frauen deutlich höher als bei den Männern [Lobo et al. 2002]. Dies wird hauptsächlich auf die im Alter zunehmende Überrepräsentation der Frauen in der Bevölkerung zurück geführt, zum anderen auch auf die höhere Prävalenzrate der Frauen auf Grund eines leicht erhöhten Erkrankungsrisiko und der längeren Überlebenszeit.

Entsprechend der EURODEM-Studie [Launer et al., 1999] werden in Deutschland jährlich 115.000 Neuerkrankungen erwartet, von denen rund zwei Drittel über 80 Jahre alt sind. Vom Zeitpunkt der Diagnosestellung zeigte sich eine durchschnittliche Überlebensdauer unter Männern von 5,7 Jahren und unter Frauen von 7,2 Jahre [Heyman et al. 1996]. Eine

Verkürzung zeigte sich mit steigendem Schweregrad und höherem Alter bei Krankheitsbeginn.

1.1.3. Klinik der AD

Die AD ist durch ein komplexes klinisches Syndrom gekennzeichnet, das aus kognitiven Kernsymptomen, psychopathologischen Veränderungen und somatischen Begleitsymptomen besteht [Boetsch, 2003].

Die kognitiven Kernsymptome zeichnen sich durch meist diskret, aber konstant vorhandene, zunehmende Beeinträchtigung höherer kortikaler Funktionen aus.

Durch die bestimmte anatomische Verteilung vom Untergang von nur wenigen Neuronentypen [Braak u. Braak, 1991] und der Ausfall der dadurch betroffenen funktionalen Hirnareale zeigen sich charakteristische Muster kognitiver Störungen. Die typischen frühzeitigen Symptome sind fast immer Kurzzeitgedächtnisstörungen [Petersen et al., 1994], insbesondere die Aufnahme, Speicherung und Wiedergabe neuer Informationen, und werden mit Veränderungen im Hippocampus in Verbindung gebracht [Welsh et al. 1991]. In seltenen Fällen kann jedoch auch eine andere klinische Symptomatik im Vordergrund stehen, z.B. eine progressive Aphasie, visuokonstruktive Defizite oder Frontalhirnsymptome [Petersen et al. 1998]. Ab dem mittleren Stadium ist häufig auch das Langzeitgedächtnis mit dem episodischen und semantischen Gedächtnis betroffen. Wenn im weiteren Verlauf auch Neuronen des Temporal- und Parietallappen degenerieren, kann dies zu Defiziten der sprachlichen Fähigkeit oder visuokonstruktiver Leistung führen [Bondi et al. 1994]. Weitere kognitive Störungen zeigen sich im Bereich der Orientierung, Aufmerksamkeit, Rechenvermögen, praktischen Fähigkeiten, Erkennen und exekutiven Funktionen [Erhardt, Plattner et al., 1999, Reisberg et al. 1992].

Häufig ist zuerst die zeitliche und dann erst die räumliche Orientierung gestört. Die Sprachstörungen zeigen sich je nach Schweregrad erst in Form von Wortfindungsstörungen und Wortumschreibungen, dann in Satzbaustörungen, Wortverwechslungen und weitschweifiger Sprache und zuletzt in Reduktion der Spontansprache bis zum Mutismus [Romero et al., 1995, Berg u. Morris, 1994]. Apraktische Störungen finden sich zu Beginn der Krankheit bei einem Drittel der Patienten, am Ende bei fast allen [Edwards et al. 1991]. Die zunehmenden kognitiven Defizite führen zu einer zunehmenden Beeinträchtigung der Alltagskompetenzen. Diese zunehmende Schwierigkeit des Patienten alltägliche Aktivitäten auszuführen wird mit der FAST-Skala in 7 Stadien eingeteilt. Die Skala beginnt bei rein subjektiven nicht objektivierbaren Defiziten (Stadium 2), geht über die verminderte Fähigkeit,

komplexe Aufgaben durchzuführen (Stadium 4) und hört beim Verlust von Sprache und Beweglichkeit (Stadium 7) auf [Reisberg 1988].

Als weiterer Teil des Syndroms können sich neben den kognitiven Kernsymptomen psychopathologische Symptome und Verhaltensstörungen zeigen. Im Frühstadium treten am häufigsten depressive Störungen auf. Unabhängig vom Krankheitsstadium gehört Angst zu den häufigsten psychopathologischen Symptomen. Weitere Symptome sind Wahnphänomene, Reizbarkeit, Störungen der Psychomotorik, Tag-Nacht-Umkehr, Enthemmung und Persönlichkeitsveränderungen. Inhaltliche Denkstörungen und illusionäre Verkennungen treten erst im späteren Krankheitsverlauf auf [Burns et al., 1990].

Diese akessorischen psychopathologischen Symptome stellen für das soziale Umfeld oft eine größere Belastung dar als die kognitiven Defizite, sind aber medikamentös als auch durch psychosoziale Intervention beeinflussbar [Haupt 1999] und können sich vollständig und dauerhaft zurückbilden. Des weiteren können sie im Vergleich zu den kognitiven Kernsymptomen im Verlauf sehr fluktuieren [Devanand et al. 1997].

Der letzte Teil wird von den somatischen Begleitsymptomen gebildet, die häufig im späteren Stadium angetroffen werden. Meist werden erst ein erhöhter Muskeltonus und gesteigerte Muskeleigenreflexe nachgewiesen, später können dann ein positiver Babinski-Reflex, Primitivreflexe und Störungen des Muskeltonus auftreten. Es kann weiterhin zu Harn- später auch Stuhlinkontinenz, Myoklonien und Krampfanfällen, Rigor sowie Schluckstörungen kommen [Burns et al., 1991, Huff und Growdon 1986].

1.1.4. Diagnose

Es wird angenommen, dass sich der neurodegenerative Prozess über mehrere Jahrzehnte hinzieht, bis er klinisch manifest wird. Daher ist es wichtig, die krankhaften Veränderungen in einem möglichst frühen Stadium erkennen zu können, bei begründetem Verdacht auf eine Erkrankung eventuell auch schon, bevor der Patient klinisch auffällig wird [Small et al. 1997]. Die wichtigsten Informationsquellen für die klinische Diagnose sind die kognitive Prüfung, Befragung einer Bezugsperson und die körperliche Untersuchung. Um die Sensitivität und Spezifität in der Diagnostik zu erhöhen, stehen neuropsychologische Testverfahren wie Mini-Mental-State-Examination (MMSE), Consortium to Establish a Registry for Alzheimer`Disease (CERAD), Uhrzeigentest, etc., apparative Diagnostik (Positronenemissionstomographie (PET), Magnetresonanztomographie (MRT), Elektronenenzephalogramm (EEG)) sowie biologische Indikatoren wie p-tau231, p-tau181 und p-tau199 [Doraiswamy et al., 1998] zur Verfügung, die hier nur ansatzweise aufgezählt

werden sollen. Zur Diagnosestellung stehen die drei operationalisierten Kriterien-Kataloge International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems (ICD-10), Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen (DSM-IV) und National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and related Disorders Association (NINCDS-ADRDA-Kriterien) zur Verfügung. Die Einteilung der klinischen Diagnose in 3 Sicherheitsgrade nach den Kriterien der NINCDS-ADRDA-Arbeitsgruppe hat sich für Forschungszwecke bewährt. Es wird unterschieden in eine definitive durch Biopsie oder Autopsie gesicherte AD, in eine wahrscheinliche AD und in eine mögliche AD. Die am häufigsten diagnostizierten Differentialdiagnosen sind zerebrovaskuläre Krankheiten, Parkinson-Krankheit, frontotemporale Degeneration und die Lewy-Körperchen-Krankheit [Klatka et al., 1996].

1.1.5. Neuroanatomie

Die für die AD typischen morphologischen Veränderungen treten zuerst in einem kleinen Feld auf und breiten sich von dort in einem vorhersagbaren Muster über weitere Areale des Gehirns aus [Hyman u. Trojanowski 1997]. Diese typischen Veränderungen zeichnen sich aus durch einen selektiven Untergang von nur wenigen Nervenzellarten in bestimmten Feldern und Schichten der Hirnrinde, sowie Teilbereichen subkortikaler Kerngebiete. Im Isokortex zeigen nur bestimmte Arten von Projektionsneuronen die neurofibrillären Veränderungen. Diese Projektionsneurone bauen Verbindungen zu anderen Bereichen der Hirnrinde oder tiefer gelegenen Kerngebieten auf.

Das Muster dieses unaufhaltsamen pathologischen Prozesses dient als Basis für eine Gliederung der Veränderungen in 6 verschiedene Stadien [Braak et al. 1997]. Von den ersten morphologischen Veränderungen bis zum klinischen Endzustand vergehen etwa 50 Jahre [Ohm et al. 1995]. Die ersten pathologischen Prozesse können schon in der Altersklasse zwischen 25 und 35 Jahren beginnen [Braak et al. 1997].

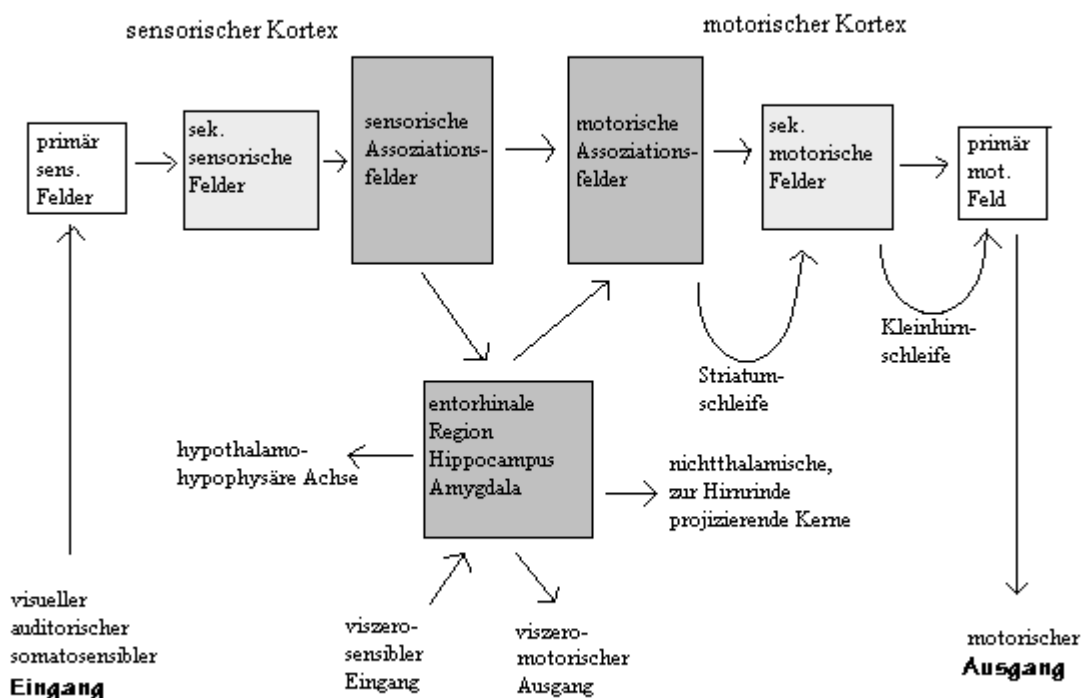
Stadium 1 und 2 beginnen im Randbereich der entorhinalen Region, welche ein hochdifferenziertes multimodales Assoziationszentrum des Allokortex bildet. [Braak u. Braak, 1992]. Es zeigen sich noch keine klinischen Symptome, da die Veränderungen insgesamt noch gering ausgeprägt sind.

Im Stadium 3 finden schwere Zerstörungen der entorhinalen Region statt. Zuerst wird die oberflächliche Zellschicht, die Informationen vom Isokortex aufnimmt und zur Hippocampusformation führt in Mitleidenschaft gezogen [van Hoesen et al. 1990]. Ab Stadium 4 sind auch die tiefen Schichten betroffen, die für die Rückprojektion aus der

Hippocampusformation zum Isokortex verantwortlich sind. Der Einfluss des limbischen Systems auf den frontalen Assoziationskortex wird abgeschwächt. Die Veränderungen sind weitgehend auf Hippocampusformation, Amygdala und die entorhinale Region beschränkt [Hyman et al. 1984]. Stadium 3 und 4 markieren häufig die Initialphase der AD. In Stadium 5 und 6 zeigen sich morphologische Veränderungen in nahezu allen Teilbereichen der Hirnrinde vor allem in den ausgedehnten Assoziationsarealen des Isokortex. Insbesondere in frontalen und temporalen Bereichen der Hirnrinde sind die Windungen verschmälert. In diesen Stadien kommt es durch die Veränderungen im isokortikalen Assoziationskortex zur Zerstörung langer kortikokortikaler Verbindungen zu einer Isolierung der postzentralen parietookzipitotemporalen Arealen des Isokortex von seinen präzentralen Anteilen [Lewis et al., 1987]. Klinisch entsprechen diese Stadien einer ausgeprägten Demenz.

Die zeitliche Reihenfolge der Ausbreitung neurofibrillärer Veränderungen entspricht der kortikalen Markreifung nur in umgekehrter Richtung [Braak u. Braak, 1996]. Es scheint, dass besonders kaliberschwache, kaum myelinisierte Neurone mit sehr langen Axonen (Verhältnis Soma:Axon 1:1.000) gefährdet sind [Braak u. del Tredicic, 2004].

Progression der kortikalen neurofibrillären Veränderungen



[Braak et al. 1996]

Abbildung 1.1 : Je dunkler die Farbe, desto später die Markreifung, desto eher pathologische Veränderungen bei AD.

1.1.6. Ätiopathogenese

Bei der Entstehung der AD muss man trotz einheitlichen klinischen und morphologischen Phänotyps die familiäre (5-10%) und die sporadische (90-95%) Form der AD unterscheiden. Man unterteilt nicht in verschiedene Erkrankungen, sondern in unterschiedlichen Typen einer Erkrankung mit vielfach sich überlappenden Pathogenese [Hoyer, 2000].

Die seltenere familiäre AD mit autosomal dominantem Erbgang hat ihre Ursache in Mutationen entweder im APP-, PS1- oder PS2-Gen. Es wird vermutet, dass die verschiedenen Mutationen mit einem unterschiedlichen Manifestationsalter verbunden sind [Haass 1996]. Diese Mutationen haben einen gestörten Amyloidmetabolismus mit veränderter enzymatischer Spaltung des Amyloid-Präkursor-Proteins (APP) zur Folge [Haass u. Selkoe, 1993]. Die daraufhin verstärkte Bildung der β -Amyloid Fragmenten A β 1-42/43 wird als pathogenetisch entscheidender Faktor angesehen. Die Vermehrung amyloidogener Derivate mit neurotoxischer Potenz und die Verminderung der neuroprotektiven und synaptogenetischen Eigenschaften des APP führen zu Exzitotoxizität und Apoptose und zu synaptischer Degeneration [Hardy, 1997]. Zusätzlich werden Zusammenhänge zwischen der Amyloidpathologie und immunologischen bzw. inflammatorischen Mechanismen diskutiert [Akiyama et al. 2000]

Bei der sporadischen Form werden unter anderem Suszeptibilitätsgene wie z.B. das Apo-E-Gen [Bales 1997, Corder et al., 1993], das α 1-Antichymotrypsin-Gen, das α 2 Makroglobulin-Gen und andere [Combarros et al. 2002] und das Hinzutreten von adulten Lifestyle-Risikofaktoren (Hypercholesterinämie) [Kivipelto et al. 2001] als Ursache für die AD spezifische Pathophysiologie diskutiert. Die neuronale Degeneration kann hier auf verschiedene Weise verursacht werden. Wichtig hierfür sind das Lebensalter mit seinen biologischen Konsequenzen auf das Gehirngewebe, eine Störung der neuronalen Insulinsignaltransduktion [Hoyer 1993], die gleichzeitig eine Ursache des Acetylcholin- und Energiemangels ist und zu einem Ungleichgewicht in den Aktivitäten der zellulären Phosphatasen und Kinasen führt und die Membranstabilität auf Grund oxidativen Stress. Dies alles kann auch zu einem gestörten APP-Processing mit folgenden Amyloidplaques und Nervenzelluntergang und auch direkt oder über oxidativen Stress zum Nervenzelluntergang führen [Fröhlich u. Riederer, 1996].

Bei beiden Formen entstehen neben den erwähnten extrazellulären neuritischen Plaques auch neurofibrillären Bündel innerhalb von Nervenzellen. Diese bestehen aus paarigen helikalen Filamenten (PHF), die im Wesentlichen aus abnorm hyperphosphorylierten tau-Proteinen aufgebaut sind [Wood et al., 1986]. Das tau-Protein ist im normalen Zustand stabilisiert und

unterstützt die Bildung von Mikrotubuli, wodurch der axoplasmatische Flux garantiert wird [Tucker 1990]. Im hyperphosphorylierten Zustand bindet es nicht mehr an die Mikrotubuli, was zur Instabilität und Störung des axoplasmatischen Fluxes und zur Bildung der paarigen helikalen Filamente führt [Trojanowski et al., 1995]. Als Ursache der Hyperphosphorylierung wird eine Erhöhung der Aktivität von Proteinkinasen angenommen [Goedert et al. 1996], die wiederum auf ATP-Mangel, Insulinmangel im Gehirn und Erhöhung der APP-Konzentration im Zusammenhang mit der mitogenaktivierten Proteinkinase ERK1 zurück zuführen ist.

Auf der Neurotransmitterebene zeigt sich am deutlichsten ausgeprägt ein Verlust kortikaler cholinergischer Marker [Geula 1998], sowie des serotonergen und noradrenergen Systems [Mann u. Yates, 1986]

1.2. PET und AD

1.2.1. Verteilung funktionaler Störungen im PET

Mit der Positronenemissionstomographie kann der cerebrale Glukosemetabolismus und im Rahmen der AD dessen Veränerrungen sichtbar gemacht werden. Es besteht eine direkte lineare Korrelation zwischen der Anzahl der Aktionspotentiale und dem Glukoseverbrauch [Jueptner, Weiller, 1995]. In Übereinstimmung mit Autopsiestudien, die verschiedene Verteilungen von β -Amyloid und Neurofibrillen in Gehirnen von AD Patienten festgestellt haben, zeigten PET Studien im Ruhe Zustand eine reduzierte regionale cerebrale metabolische Glucose Rate (rCMRglc) hauptsächlich im Assoziationskortex mit einer Aussparung der primär neokortikalen und subkortikalen Regionen zumindest bis zu schwereren Stadien der Krankheit [Teipel et al., 1999]. Die Reduktion der rCMRglc tritt gewöhnlich zuerst im parietalen und temporalen Kortex auf und befällt im weiteren Verlauf den Rest des neokortikalen Mantels mit einer relativen Aussparung des sensomotorischen und primär visuellen Kortex [Grady, Rapoport, 1992]. Es konnte weiterhin eine Korrelation zwischen dem Schweregrad der Demenz und der Reduktion des Glukosemetabolismus des temporoparietalen Assoziationskortex gefunden werden [Mielke et al., 1998]. Die Verteilung der metabolischen Abnormalitäten kann zwischen den Patienten unterschiedlich sein, z.B. zeigen einige Patienten eine größere Beeinflussung der linken Hemisphäre, andere eine größere Reduktion in der rechten Hemisphäre. Mit Hilfe der rCMRglc Daten wurden vier unterschiedliche Muster zerebraler metabolischer Abnormalitäten gefunden [Pietrini et al., 2000]. In der häufigsten Verlaufsform zeigte sich eine metabolischen Reduktion im superioren und inferioren parietalen Lobus und in posterioren medialen temporalen Regionen.

In einer anderen Gruppe war die rCMRglc in orbitofrontalen und anterioren Cingulum Arealen mit einer relativen Verschönerung der parietalen Region erniedrigt. Metabolische Reduktionen mit Betonung der linken Hemisphäre wurden bei einer dritten Gruppe vorgefunden, und die vierte Gruppe hatte einen reduzierten Metabolismus in frontalen, temporalen und parietalen kortikalen Arealen. Die heterogenen Muster der rCMRglc Veränderungen hängen mit den kognitiven Defiziten und Verhaltensabnormalitäten der AD zusammen. Z.B. eine Gruppe von Patienten mit einem reduzierten Metabolismus im orbitofrontalen Kortex, einer Gehirnregion die in die Modulation aggressiven Verhaltens involviert ist, zeigte Agitation, Wutausbrüche, inadäquates soziales Verhalten und Persönlichkeitsveränderungen [Pietrini et al., 1998]. Patienten mit einem vorherrschenden Hypometabolismus der linken Hemisphäre tendierten zu größeren sprachlichen Problemen im Vergleich zu visuospatialen Funktionen, Patienten mit relativem Hypometabolismus der rechten Hemisphäre zeigen Beeinträchtigungen der visuokonstruktiven Fähigkeiten [Haxby et al., 1985].

1.2.2. Zerebraler Metabolismus bei AD unter Stimulation

Patienten mit fortschreitender AD zeigen einen heterogen reduzierten Glukose Metabolismus in Ruhe, besonders in den parietalen und temporalen Assoziations Arealen [Duara et al., 1986]. In den präklinischen und anfänglichen Stadien der AD sorgen noch plastische Kompensationsmechanismen, einschließlich synaptischer Hypertrophie [De Kosky et al., 1990] dafür, den Glukose Metabolismus in Ruhe stabil zuhalten. So können biochemische Aktivitäten bis zu einem bestimmten Grenzbereich durchgeführt werden, die bei überschreiten aber zu einem Abfall kognitiver Leistungen führen. Bevor ein Abfall der kognitiven Leistung und des regionalen Glukose Metabolismus in Ruhe beginnt, wird die metabolische Kapazität der Neuronen auf Aktivierung zu reagieren beeinträchtigt [Mentis et al., 1998]. Es wurde gezeigt, dass das Fortschreiten der AD zu einer Verminderung der Fähigkeit der Neuronen führt, auf Stimulation zu reagieren und dass der Grad des funktionalen Versagens mit dem Schweregrad der kognitiven Beeinträchtigung korreliert [Pietrini et al., 1997]. Bei einer Gruppe mit leichten bis schweren kognitiven Leistungseinbußen bot sich eine erhöhte Sensitivität für neuronale und synaptische Dysfunktion unter der Vorführung eines Films als passiven audio-visuellen Stimulus im Vergleich zu Ruhe-rCMRglc-Messungen [Pietrini et al. 1999]. Folglich kann PET wertvolle Informationen über den Krankheitsverlauf in frühen Stadien liefern. Weiterhin zeigten sich bei AD Patienten eine Aktivierung neuer funktioneller

Regionen im Vergleich zu Gesunden, was auf eine Plastizität des Gehirns hinweist, die es bis zu einem gewissen Grad ermöglicht, veränderte strukturelle Ressourcen zu kompensieren [Teipel et al. 1999]. Die PET-FDG Methode mit sensorischer oder kognitiver Stimulation kann für die in vivo Bestimmung der synaptischen Integrität und für die Aufklärung funktionaler Defizite als sensitiverer Indikator im Vergleich zu Messungen unter Ruhebedingungen angesehen werden [Pietrini et al. 1999]. Ebenso kann diese Methode bei der Frage nach der Ansprechbarkeit auf Medikamente von Nutzen sein.

1.2.3. Diagnostischer Wert des PET

PET ist ein sensitives Werkzeug, das mit seinen Darstellungen die Pathologie der Alzheimer Erkrankung widerspiegelt und bei der frühen Diagnose hilfreich ist, wobei mehrere limitierende Faktoren betrachtet werden müssen. Beim Vergleich absoluter rCMRglc-Werte zwischen milder bis moderater Ausprägung der Krankheit und gesunden Kontrollpersonen sind Überschneidungen festgestellt worden. Bei den Differenzialdiagnosen der Demenz ist das Ruhe-PET alleine auch sehr aussagekräftig. Ein fortgeschritteneres Verfahren basiert auf der Annahme, dass Änderungen der metabolischen funktionalen Interaktionen den Verlust von intrakortikalen Verbindungen signalisieren. Korrelations Analysen haben einen signifikanten Verlust von Interaktionen zwischen verschiedenen kortikalen Regionen (z.B. zwischen frontal und parietal) bei mild beeinträchtigten Patienten gezeigt. Mehr Gewicht haben so funktional orientierte Analysen der PET-Daten bekommen.

1.3. PET

Die Positronemissionstomographie (PET) ist eine Methode, mit der biochemische und physiologische Vorgänge im menschlichen Körper von außen erfasst werden können. Die Kombination von Radiotracer-Methoden mit den Bildrekonstruktionsverfahren der Computertomographie gestattet es, die regionale Funktion des Gewebes dreidimensional darzustellen. Die Markierung mit Positronenstrahlern und theoretische Modelle zur Beschreibung der im Organismus ablaufenden Prozesse ermöglichen deren absolute Quantifizierung.

1.3.1. Historische Entwicklung

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) stellt in der modernen Medizin ein relativ junges bildgebendes Verfahren dar. Die Grundlagen für diese Technik wurden dazu in den 30er Jahren des letzten Jahrhunderts gelegt, als der Ungar Georg deHevesy 1923 [deHevesy, 1923] den Stoffwechsel von Pflanzen untersuchte. Dazu diente ihm die Messung der

radioaktiven Bleiakкумуляtion. Er benutze somit zum erstenmal einen radioaktiven Tracer. 1929 gelang es dem Amerikaner Ernest O. Lawrence, ein Zyklotron zu bauen (Physik-Nobelpreis 1939). Dies stellte die Grundlage dar, künstliche Radionuklide zu erzeugen. 1975 wird von Michel Ter-Pogossian [Ter-Pogossian et al. 1975] die erste Positronenemissionstomographie durchgeführt. Von da an verbessert sich das Verfahren stetig, da vor allem die Möglichkeiten der computergestützten Daten- und Bildverarbeitung rasant steigen.

1.3.2. Physikalische Grundlagen der PET

Die Idee der nuklearmedizinischen Bildgebung ist es, nach Inkorporation einer radioaktiven Substanz Stoffwechselfvorgänge sichtbar zu machen. Dazu werden Nuklide benötigt. Ein Nuklid ist ein Atom, das durch seine Ordnungszahl (Kernladungszahl oder Protonenzahl) und die Massenzahl (Protonenzahl + Neutronenzahl) genau charakterisiert ist:

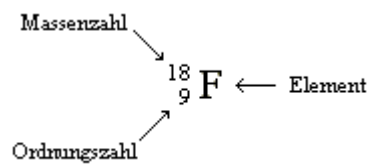


Abbildung 2.1: Massenzahl und Ordnungszahl des Elements Fluor

Nuklide gleicher Ordnungszahl aber unterschiedlicher Massenzahl bezeichnet man als Isotope [Schütte, 1996]. Isotope unterscheiden sich also durch die Anzahl der Neutronen im Kern. Dadurch unterscheiden sie sich physikalisch voneinander, denn manche Isotope eines Elements sind instabil und senden während ihres Zerfalls radioaktive Strahlung aus, die detektiert und so zur Bilderzeugung genutzt werden kann. An ein Trägermolekül gekoppelte Isotope werden Tracer genannt. Mit ihrer Hilfe können physiologische Stoffwechselfvorgänge aufgezeichnet werden. Da sich Isotope chemisch gleich verhalten, werden die Vorgänge im Körper nicht beeinflusst.

1.3.3. Erzeugung von Radionukliden und Tracer

Die in der PET verwendeten Tracer werden in zwei Arbeitsschritten hergestellt. Als erstes wird ein Radionuklid erzeugt, welches in einem zweiten Prozessierungsschritt an den gewünschten Stoffwechselmetabolit gekoppelt wird. Der erste Schritt geschieht in einem Zyklotron. In dessen Inneren befindet sich ein Vakuumgefäß mit einer Ionenquelle, die Protonen freisetzt. Durch ein von außen angelegtes homogenes Magnetfeld werden diese

Protonen auf eine Kreisbahn gezwungen. Ein hochfrequentes elektrisches Feld beschleunigt die Protonen bei jedem Umlauf. Sowohl der Radius der Kreisbahn als auch die Energie der Protonen nehmen daher zu. Wenn die Protonen eine bestimmte Energie und den äußeren Rand des Vakuumbehälters erreicht haben, werden sie durch eine Störung des Magnetfelds (Hilfsfeld) aus ihrer Kreisbahn heraus auf ein Target gelenkt. Dies ist bei der Herstellung von ^{18}F das ^{18}O , welches gasförmig als $\text{H}_2\text{-}^{18}\text{O}$ in der Targetkammer vorliegt. Das Proton wird auf das ^{18}O gelenkt, schießt ein Neutron aus dem Kernverband heraus und kann sich selbst dort anlagern:

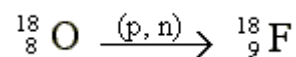


Abbildung 2.2: Erzeugung von 2-Fluor-2-Desoxy-Glucose

Danach wird das erzeugte ^{18}F aus der Targetkammer ausgeleitet und für die Synthese der 2- ^{18}F Fluor-2-Desoxy-Glucose (FDG) nach dem Verfahren von Hamacher (Hamacher et al., 1986) verwendet.

1.3.4 2- ^{18}F Fluor-2-Desoxy-Glucose (FDG)

Der am häufigsten verwendete Tracer zur Darstellung des Glucose-Stoffwechsels ist die 2- ^{18}F Fluor-2-Desoxy-Glucose (FDG). Sie ist ein Glucose-Analogon, welches sich von dieser durch die Substitution der OH-Gruppe am C_2 -Atom durch das ^{18}F -Isotop unterscheidet. Dieses künstlich erzeugte Molekül wird in die Glykolyse eingeschleust und in einem ersten Schritt von der Hexokinase am C_6 -Atom phosphoryliert. Danach kann das modifizierte Molekül allerdings nicht weiter verstoffwechselt werden und akkumuliert in den Zellen (metabolic trapping) [Sokoloff et al., 1977]. Da das Gehirn unter normalen Umständen seinen Energiebedarf zu 97 % aus Glucose bezieht, können Gewebe mit erhöhtem Glucoseverbrauch sichtbar gemacht werden.

Die Halbwertszeit $T_{1/2}$ ist mit 109,7 Minuten ausreichend lang genug, um nuklearmedizinische Untersuchungen auch dezentral durchführen zu können. Andererseits bedeutet die insgesamt gesehen kurze Halbwertszeit eine geringe Strahlenbelastung für den Patienten.

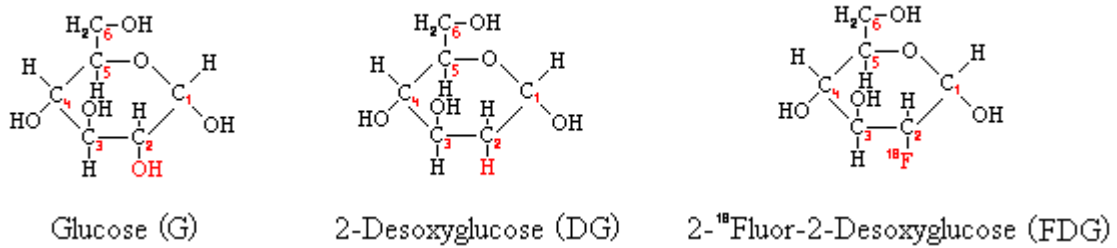


Abbildung 2.3: Glucose, 2-Desoxyglucose, 2-Fluor-2-Desoxyglucose

1.3.5 Positronen-Emission und Detektion

Die Kerne der erzeugten Radionuklide sind instabil. Durch radioaktiven Zerfall erreichen sie ein energetisch günstigeres und damit stabiles Niveau. Bei ¹⁸Fluor findet der sog. β⁺-Zerfall statt, d.h., ein Proton wandelt sich in ein Neutron um unter Freigabe eines Neutrinos und eines Positrons [Ache 1972]. Das Neutrino ist ein Teilchen mit einer im Vergleich zu Elektronen sehr kleinen Masse. Da es auch noch ungeladen ist, spielt es für den Patienten und die Detektion keine Rolle. Anders verhält es sich mit dem Positron. In Abhängigkeit vom umgebenden Gewebe bewegt es sich einige wenige Millimeter im Körper, bis es auf ein Schalelektron trifft. Das Positron und das Elektron vernichten sich (Paarvernichtung). Dabei wird die Masse der beiden Teilchen analog des Einstein'schen Energie-Massen-Äquivalenzgesetzes $E = mc^2$ vollständig in Strahlungsenergie umgewandelt (Annihilationsstrahlung). Die Vernichtungsenergie von 1022 keV wird in zwei γ-Quanten von jeweils 511 keV umgesetzt. Diese beiden γ-Quanten werden in einem Winkel von annähernd 180° diametral emittiert (der ungefähr rechtwinklig zu dieser Bahn einwirkende Impuls des Positrons ist sehr klein) [Ache 1972]. Die emittierten γ-Quanten werden nun zur Erzeugung von Bildern genutzt. Dazu wird der Patient von einem ringförmigen, mehrschichtigen Detektorsystem umgeben, welches nach dem Prinzip einer Gamma-Kamera arbeitet: Gegenüberliegende Detektorenpaare reagieren auf den gleichzeitigen Einfall eines γ-Quanten-Paares. Durch diese sogenannte Koinzidenzschaltung ist das System selbstkollimierend. Danach sorgen Szintillationskristalle für die Umwandlung in elektrische Signale. Sekundärelektronen-Multiplier verstärken die Meßimpulse. Die elektronische Datenverarbeitung gewährleistet anschließend die Speicherung, Bearbeitung und Darstellbarkeit der so gewonnenen Messdaten [Wienhard et al.].

Limitiert wird die Ortsauflösung der Positronen-Emissions-Tomographie durch zwei bereits oben beschriebene Phänomene: Einerseits durch die Wanderung des Positrons im Gewebe bis

zur Stelle der Annihilation, andererseits durch seinen mitgebrachten Impuls, der Winkelschwankungen von bis zu $0,5^\circ$ verursacht [Ostertag, 1992]. Die physikalische Grenze der Ortsauflösung beträgt somit einige wenige Millimeter. Hinzu kommt die technische Ortsauflösung, die durch die Größe der Detektoren bestimmt wird. Der im Rahmen dieses Forschungsprojektes verwendete PET-Scanner war ein Siemens ECAT EXACT HR+ (CTI, Knoxville, Tennessee).

1.3.6 Inzidenzenkorrektur & Bildrekonstruktion

Die von den Detektoren gewonnenen Zählraten müssen korrigiert werden. Mehrere Ursachen führen sowohl zu einem Verlust als auch zu einem Übermaß an registrierten Ereignissen: Neben den korrekt registrierten γ -Quanten-Paaren führen falsch positive "Koinzidenz"- und Streuereignisse zu einer fälschlich erhöhten Zählrate. Durch die Totzeit des Systems sowie falsch negative Streuereignisse kommt es zu einem Aktivitätsverlust. Außerdem muss auch die Abschwächung der Photonen durch das Gewebe bestimmt werden. Dazu wird eine Transmissionsmessung ("heiße Trans" genannt, da der Patient zu diesem Zeitpunkt bereits radioaktive Strahlung emittiert) durchgeführt. Dabei wird der Patient von extern mit Positronen Strahlung einer bekannten Intensität ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -Ringquelle) durchstrahlt und deren Abschwächung durch das Körpergewebe gemessen [Carson 1987]. Rechnergestützt können so Fehler bei der Bildrekonstruktion berücksichtigt und korrigiert werden. Die Emissionsaquirierung erfolgte in einem dreidimensionalen Modus mit einem totalen axialen Gesichtsfeld von 15,52 cm und keinem Totraum zwischen den Schichten.

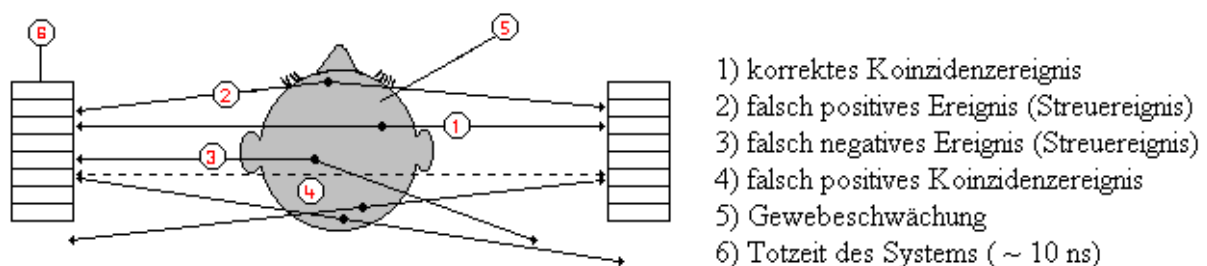


Abbildung 2.4: mögliche Fehlerquellen der Ereignismessung

Die Bildrekonstruktion (d.h. die räumliche Verteilung der Radioaktivität) geschieht durch Berechnung einer gefilterten Rückprojektion. Rückprojektion bedeutet, dass die registrierten Inzidenzen einer (gedachten) Verbindungslinie zwischen dem jeweiligen Detektorenpaar zugeordnet (=rückprojiziert) werden. Die einzelnen Bildpunkte entstehen nun durch Aufsummation der Rückprojektionen. Die Filterfunktion sorgt für eine schärfere Auflösung,

da die einfache Rückprojektion Projektionsartefakte erzeugt: Ein punktförmiges Objekt hat in der Rückprojektion an der ursprünglichen Stelle ein Maximum, außerhalb des Bildpunktes aber fällt die Verteilung nicht sofort ab. Der in dieser Arbeit benutzte Hamming-Filter erzeugt seitlich eines lokalen Maximums negative Werte, so daß sich in der gefilterten Rückprojektion Werte außerhalb des Bildpunktes gegenseitig aufheben (Wienhard et al., 1989). In der Bildrekonstruktion wurden 63 Schichten generiert, die jeweils aus 128×128 Pixeln (= picture elements) bestanden. Die Pixel-Größe betrug $2 \times 2 \text{ mm}^2$. Der Abstand der Schichten voneinander war 2,25 mm ($x, y = 0,205941 \text{ cm}$, $z = 0,2425 \text{ cm}$). Mit Hilfe eines automatisierten Programms wurden die Bilder koregistriert, größennormiert und an der Interkommissurallinie (AC-PC-Linie) ausgerichtet [Minoshima et al., 1992].

1.3.7 Bedeutung

Die Positronen-Emissions-Tomographie hat gegenüber anderen bildgebenden Verfahren mehrere entscheidende Vorteile:

- Neben der Generierung struktureller Bilder bietet sie vor allem die Möglichkeit, funktionelle Prozesse des menschlichen Körpers in vivo darzustellen, ohne in diese störend einzugreifen.
- Sie bietet eine große räumliche und zeitliche Auflösung.
- Biologische Prozesse können quantifiziert werden.

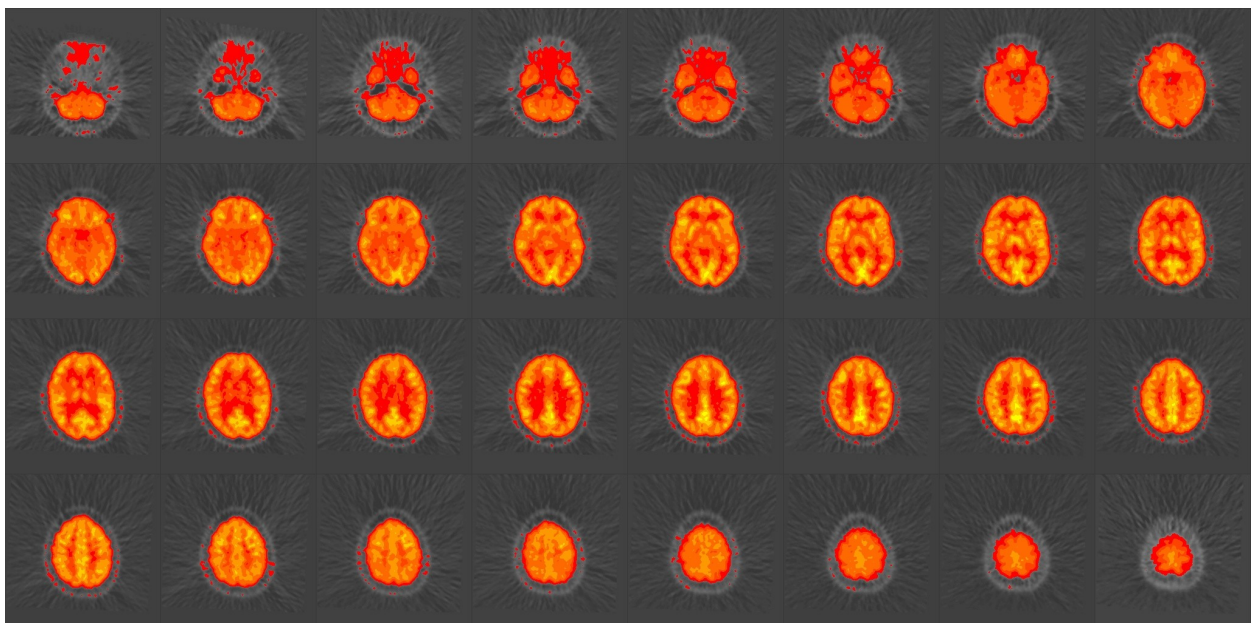


Abbildung 2.5: Kraniale Positronemissionstomographie

1.4. Magnetresonanztomographie-Physikalische Grundlagen

Das Phänomen der Magnetresonanz wurde unabhängig voneinander erstmals 1946 von Bloch und Purcell beschrieben. Zunächst wurde es zur chemischen und physikalischen Molekularanalyse verwendet. Mit der Anwendung von Gradientenfeldern zur Konstruktion 3 dimensionaler Bilder gelang es 1980 erste Bilder des Körpers herzustellen. Wie der Name schon verrät, bildet der Magnetismus und sein Effekt auf subatomare Strukturen das Grundprinzip der MRT. Man kann sich den Atomkern von besonderen Wasserstoff Protonen als mikroskopisch drehenden Kreisel, so genannten Spins, vorstellen. Einem sehr starken magnetischen Feld, wie es von den üblichen Kernspintomographen in einer Stärke zwischen 0,3 und 1,5 Tesla erzeugt wird, ausgesetzt richten sie ihre Spinachse in der gleichen Richtung wie das externe statische magnetische Feld aus. Nach dem Einfluss eines kurzen flüchtigen viel schwächeren elektromagnetischen Feldes, ein so genannter Exzitationsimpuls zwischen 15 und 80 MHz, werden die Kreisel aus ihrer gleichen Orientierung durch das flip angel gebracht. Nach der Erregung beginnen die Spins sich kohärent um die Achse des magnetischen Feldes zu drehen. Der Atomkern oder das Wasserstoffproton kreiselt mit einer Frequenz, die proportional zur Feldstärke ist, die so genannte Resonanz oder Larmor Frequenz. Die Drehungsebene steht quer zum externen Feld. Folglich kann eine senkrecht zu der Ebene stehende Spule den durch die Drehbewegung induzierten Strom messen, oder genauer die Änderung des Magnetfeldes. Die hierbei abgegebene Energie kann im MR-Tomographen als Signal gemessen werden. Mit der Zeit verlieren die Spins ihre Kohärenz, das dann in einem schwächer werdenden MR Signal resultiert (T2 Relaxation). Unabhängig davon passen sich die Kreisel wieder an das statische Magnetfeld an (T1 Relaxation). Die Zeitkonstante, die diese beiden Prozesse bestimmen, hängt streng von dem die Protonen enthaltendem Gewebe ab. Diese Eigenschaft bringt den Kontrast der MR Bilder hervor. Mit dem Effekt der T1 und T2 gewichteten Sequenzen können verschiedene Charakteristika der analysierten Gewebe hervorgehoben werden, wie z.B. Tumoren oder bestimmte Gehirnkompimente. Das benutzte Signal ist eine Mischung von Signalen aus der gesamten gescannten Region. Um die Teile des Gehirns einem bestimmten Signal zuzuordnen, ist eine dritte Art eines magnetischen Feldes notwendig, die so genannten Gradienten, ein zusätzliches Feld, das sich linear in eine bestimmte Richtung verändert. Durch diesen Gradienten wird der Ursprung eines jeden Spinsignals identifizierbar. Wie erwähnt ist die Resonanz Frequenz proportional der Feldstärke, die Position entlang des Gradienten ist im MRT Signal durch die Frequenz kodiert und kann durch eine Fourier Umwandlung gewonnen werden. Systematische Veränderungen oder Regulierungen der Impuls Frequenz und die Verwendung von Gradienten in zwei

Richtungen, um das MRT Signal zu kodieren, erlauben verschiedene Areale mit Komponenten des gemessenen MRT Signal zu assoziieren. Nach einer zwei dimensional Fourier Umwandlung haben die Bilder die von verschiedenen Veröffentlichungen bekannte Form. Obwohl die oben genannten grundlegenden Prinzipien für die meisten Bildsequenzen gültig sind, gibt es eine große Anzahl spezieller Techniken für verschiedene Fragestellungen und Absichten. Die Stärke und Anzahl der verwendeten Impulse, die Anordnung einer Frequenz Verschlüsselung oder die Anzahl der angepassten Werte, die ein Bild generieren, sind nur einige der Parameter die verändert werden können.

Die Abbildungseigenschaften der MRT ermöglicht die Darstellung zerebraler Strukturen in vivo in einer zuvor nicht erreichbaren Auflösung und Kontrastierung. Durch Anwendung T1- und T2-gewichteter Sequenzen können unterschiedliche Gewebe differenziert und von pathologischen Prozessen abgegrenzt werden. Mit Hilfe schneller Sequenzen (durch kleinere Auslenkwinkel und Gradientenechoverfahren) können zudem dreidimensionale Datensätze erstellt werden, die sich mit einer Auflösung bis zu 1 mm als Schnittbildfolge in beliebiger räumlicher Orientierung darstellen lassen.

Die MRT Bilder wurden mit einem Siemens Vision 1.5 T Scanner (Erlangen, Deutschland) gewonnen. Es wurden saggitale MPRAGE Bilder angefertigt. Das Gesichtsfeld war 28 cm groß, mit einer Voxelgröße von $0.5468 \times 0.5468 \times 1.25$. Die MRT Scans und die PET Scans wurden innerhalb von 2 Monaten angefertigt.

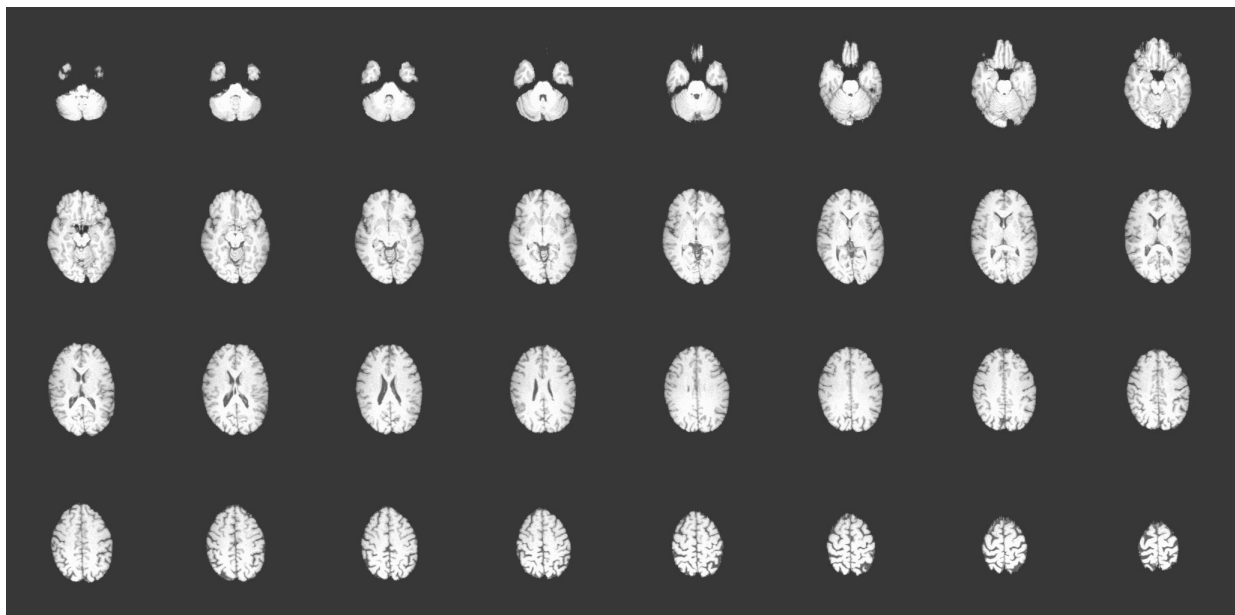


Abbildung 2.6: Kraniale Magnetresonanztomographie

1.5. Partialer Volumeneffekt, Partial volume effect, PVE

Die Einschätzung der neuronalen und synaptischen Funktion mit der PET wird durch den Effekt der Gehirnatrophie auf die Messung der rCMRglc behindert. Auf Grund des limitierten räumlichen Auflösungsvermögens der PET wird die Genauigkeit der quantitativen Messung des regionalen Metabolismus von der Vermischung von grauer und weißer Masse und Liquor beeinflusst [Herscovitch et al., 1986]. Dieser angleichende Effekt wird partial volume effect (PVE) genannt. Besonders die Messung von Strukturen kleiner als zweimal der FWHM (full width of maximum)(~5.2-28 mm) [Hoffmann et al., 1979], z.B. der Nucl. Caudatus und die Amygdala, und auch Kortex neben den dilatierten Ventrikeln werden fehlerhaft gemessen. Verbreiterte Sulci im Rahmen der zerebralen kortikalen Atrophie beeinflussen ebenso die Quantifizierung des zerebralen Glucose Metabolismus. Die Aktivität der Isotope in diesen Regionen wird oft unterschätzt. Bei Gesunden wird die kortikale Aktivität um ungefähr 11% und bei Alzheimer Patienten sogar um 46-48% unterschätzt [Meltzer et al. 1990]. In Arealen mit großer Atrophie ist der Volumenmischungs-Effekt sogar noch größer. Ein Vergleich zwischen PET Studien mit Patienten mit Atrophie und PET Studien mit normalen Kontrollpersonen kann so zu veränderten Resultaten führen. Es wurden mehrer Verfahren entwickelt den PVE zu korrigieren [Müller-Gärtner et al. 1992, Meltzer et al., 1996]. Zu Anfang wurden Computertomographien zur Einteilung verschiedener Kompartimente zur Berechnung des PVE benutzt [Chawluk et al., 1987], im weiteren Verlauf setzte sich die Magnetresonanztomographie auf Grund der genaueren Darstellung der unterschiedlichen Gehirngewebe durch [Condon et al., 1986].

Vorhergehende Studien haben gezeigt, dass der PVE nicht alleine den bei AD Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden gefundenen Hypometabolismus erklärt. Obwohl die Korrektur des PVE die Größe und das Ausmaß der hypometabolischen Läsionen verringert, blieben die Unterschiede von rCMRglc zwischen beiden Gruppen statistisch signifikant [Bokde et al., 2001, 2006].

1.6. Hypothese und Untersuchungsziele

Hypothese:

Der Studie liegt die Hypothese zugrunde, dass die Hirnatrophie die Sensitivität und Spezifität der Korrelationen zwischen dem MMSE Wert und der rCMRglc beeinflusst. Zusätzlich wird angenommen, dass audiovisuelle Stimulation der rCMRglc die Sensitivität gegenüber funktionalen Veränderungen des Gehirns erhöht.

Untersuchungsziele:

In unserer Studie wurde untersucht, inwieweit sich die Korrektur des PVE auf die Sensitivität und Spezifität der Korrelationen zwischen dem MMSE Wert und der Messung des rCMRglc auswirkt. Weiterhin wurde untersucht, wie die Korrektur des PVE die Sensitivität der passiven audiovisuellen Stimulation im Gegensatz zu Ruhebedingungen verändert. Es wurden folgende Untersuchungsziele gesetzt:

1. Untersuchung der Auswirkung der PVE Korrektur auf den Korrelations-Koeffizienten zwischen der rCMRglc und dem MMSE Wert unter Ruhebedingungen.
2. Untersuchung der Auswirkung der PVE Korrektur auf den Korrelations-Koeffizienten zwischen der rCMRglc und dem MMSE Wert mit passiver audiovisueller Stimulation.
3. Vergleich der Korrelationen zwischen dem MMSE Wert und der rCMRglc im Ruhe Stadium und mit passiver audiovisueller Stimulation vor der PVE Korrektur.
4. Vergleich der Korrelationen zwischen dem MMSE Wert und dem rCMRglc im Ruhe Stadium und mit passiver audiovisueller Stimulation nach der PVE Korrektur.

Dies ist die erste Studie, die sich ausführlich mit der PVE Korrektur von rCMRglc Daten unter Aktivierungsbedingungen und mit der Korrektur von rCMRglc Messungen basierend auf GM Volumen beschäftigt. Es wurde extra eine Gruppe von leichten AD Patienten zusammengestellt, weil vorhergehende Gruppen ein großes Spektrum von Demenzgraden hatte. Auf Grund der Tatsache, dass die Aktivierungs-Aufgabe eine audio-visuelle Stimulation ist, haben wir die Funktion des parietalen, temporalen und okzipitalen Lobus untersucht.

2. Material und Methoden

2.1. Patienten

14 AD Patienten (männlich = 10 / weiblich = 4) zwischen 55 und 80 Jahre (im Durchschnitt =67.4, Standard Abweichung (SD) = 8.5) wurden in einem Zeitraum zwischen Ende 1999 und Ende 2001 in einer Kooperationstudie des Alzheimer Gedächtnisentrums der Psychiatrischen Klinik der München und der Nuklearmedizinischen Klinik der TU München untersucht. Die Patienten wurden nach einem standardisierten Programm zur diagnostischen Abklärung von kognitiven Hirnleistungsstörungen im Rahmen der Demenz-Sprechstunde der Psychiatrischen Klinik der LMU untersucht und von dort rekrutiert. Die Gedächtnissprechstunde und Demenzfachstation der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität führen jährlich Erstuntersuchungen an etwa 400 Patienten durch. Schwerpunkte sind Früh- und Differentialdiagnose sowie Verlaufsbeobachtung und Therapie der Alzheimer-Krankheit. Dabei arbeitet die Abteilung eng mit niedergelassenen Hausärzten und Nervenärzten sowie mit Selbsthilfeeinrichtungen zusammen, damit die Patienten nach der Diagnosestellung optimal versorgt werden. Die Patienten für unsere Studie waren nicht konsekutiv. In der Nuklearmedizinischen Klinik und Poliklinik der TUM wurden die Patienten einer Positronen- Emissions-Tomographie unterzogen. Einschlusskriterium war die Diagnose einer Demenz vom Alzheimer-Typ nach NINCDC-ADRDA Kriterien [McKhann et al., 1984] für wahrscheinliche Alzheimer Krankheit (s. Kapitel 1.1.4 Diagnose). Die Schwere der kognitiven Beeinträchtigung wurde anhand des MMSE- Scores beurteilt, es wurden nur Patienten mit leichter bis mittelgradiger Demenz eingeschlossen. Der durchschnittliche MMSE Wert lag bei 23,4 (SD 3.5, mit einem Spektrum von 17- 29). Zum Ausschluss von Komorbiditäten führten wir medizinische, neurologische, psychiatrische, und neuropsychologische Untersuchungen, Labor Testungen (kl. BB, BSG, Elektrolyte, Glc, HST, Krea, GOT, GPT, HDL/LDL- Cholesterin, Triglyceride, ANCA, Rheuma Faktor, HIV, Serum B12, Folsäure, TSH und Urinstatus), EEG und EKG durch. Mit strukturellen MRT des Kopfes konnten zerebrovaskuläre Schäden und intrazerebrale Neoplasien ausgeschlossen werden. Zur neuropsychologischen Testung wurde zusätzlich die CERAD Batterie benutzt, welche aus verschiedenen Einzeltests besteht, die hauptsächlich kognitive Defizite in der Orientierung, Sprache, konstruktive Praxis und Gedächtnis aufdeckt [Welsh et al., 1991]. Die Patienten gaben ihre schriftliche Einwilligung zu der Studie nach einer eingehenden Aufklärung über Studienziel, Versuchsablauf und Strahlenrisiko. Die Untersuchung hatte die Genehmigung der Ethikkommissionen der Fakultäten für Medizin der Technischen

Universität München und der Ludwig-Maximilians-Universität München sowie des Bundesamt für Strahlenschutz. Es besteht bei der klinischen Forschung für die Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung eine besondere Genehmigungspflicht nach den Bestimmungen der §§ 23, 24 und 87 - 92 StrlSchV, welche durch das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) formuliert worden sind.

2.2. Atrophiekorrektur

Eine Methode den partialen Volumeneffekt zu korrigieren wurde von Müller-Gärtner [Müller-Gärtner et al., 1992] so weiterentwickelt, dass es möglich ist die unterschiedlichen Isotopenverteilungen in grauer Masse, weisser Masse und den Ventrikeln exakter zu bestimmen. Um einen höheren Kontrast mit genauerer Verteilung zu erhalten wurden spoiled gradient recall (SPGR) MR-Puls-Sequenzen benutzt. Die Pixels in den MR-Bildern werden jeweils einer von den drei Gewebekomponenten graue Masse, weiße Masse und Ventrikelflüssigkeit zugeordnet und entsprechend der relativen Verteilung verglichen mit den PET Signalen proportional gewichtet. Grenzen dieses Verfahrens zeigen sich bei der Annahme einer homogenen kortikalen GM-Aktivität und die Unterkorrektur von kleinen GM Strukturen wie z.B. die Amygdala, wo die Aktivität der umgebenden Strukturen großen Einfluss auf die Isotopen-Messung hat. Meltzer et al. konnte diese Methode zur Bestimmung des PVE heterogener Aktivität der grauen Masse mit Hilfe durch MR dargestellte Strukturen weiterentwickeln [Meltzer et al., 1990,1996].

Die zur Korrektur benötigten Faktoren können folgendermassen hergeleitet werden:

Das beobachtete Pet-Bild (I_{obs}) entspringt der Auflösung (\otimes) der aktuellen Radioaktivitätsverteilung (I_{actual}) und der 3-dimensionalen Verteilungsfunktion (h) des Systems:

$$1. I_{obs} = I_{actual} \otimes h$$

I_{actual} ist die lineare Summe von GM (I_{gray}), WM (I_{white}) und CSF (I_{CSF}):

$$2. I_{actual} = I_{gray} + I_{white} + I_{CSF}$$

Aus Gleichung 1 und 2 folgt:

$$3. I_{obs} = I_{gray} \otimes h + I_{white} \otimes h + I_{CSF} \otimes h$$

Es wird angenommen, dass die Radioaktivitätskonzentration in WM (I'_{white}) und CSF (I'_{CSF}) konstant und bekannt ist. Die Verteilung der GM (X_{gray}), WM (X_{white}) und CSF (X_{CSF}) ist aus den MR-Bildern bekannt.

$$4. I_{white} = I'_{white} X_{white}$$

$$I_{CSF} = I'_{CSF} X_{CSF}$$

I_{gray} ist unbekannt und folgt aus:

$$5. I_{\text{gray}} = I'_{\text{gray}} X_{\text{gray}}$$

I'_{gray} zeigt an, dass die Konzentration innerhalb GM nicht als einheitlich angenommen wird.

Durch Substitution folgt dann:

$$6. I_{\text{obs}} = I_{\text{gray}} \otimes h + I'_{\text{white}} X_{\text{white}} \otimes h + I'_{\text{CSF}} X_{\text{CSF}} \otimes h$$

Durch Umstellung:

$$7. I_{\text{gray}} \otimes h = I_{\text{obs}} - I'_{\text{white}} X_{\text{white}} \otimes h - I'_{\text{CSF}} X_{\text{CSF}} \otimes h$$

Gleichung 9 folgt aus 5:

$$8. I_{\text{gray}} \otimes h = (I'_{\text{gray}} X_{\text{gray}}) \otimes h$$

Dann folgt unter der Bedingung dass:

$$9. (I'_{\text{gray}} X_{\text{gray}}) \otimes h = I'_{\text{gray}} (X_{\text{gray}} \otimes h)$$

folgt der Ausdruck:

$$10. I'_{\text{gray}} = (I_{\text{obs}} - I'_{\text{white}} X_{\text{white}} \otimes h - I'_{\text{CSF}} X_{\text{CSF}} \otimes h) / X_{\text{gray}} \otimes h$$

Die Bedingung, die in Gleichung 10 gegeben ist, ist wahr, wenn h entweder eine delta Funktion oder I'_{gray} eine Konstante ist. Beides trifft normalerweise nicht zu. Daraus folgt, dass Gleichung 11 nur eine Annäherung an I'_{gray} ist. In der Praxis zeigt sich diese aber als eine sehr gute Annäherungen bei typischen kortikalen PET-Bildern.

I_{obs} ist das gemachte PET-Bild. X_{gewebe} ist bestimmt durch die 3 geteilten MR-Daten und I' gewebe ist durch eine große semiovale Region in der WM und dem CSF im PET-Bild bestimmt. In der Praxis werden die Pixel Werte innerhalb der dreigeteilten MR-Bilder wie folgt modifiziert. Alle WM Pixelwerte werden durch die Durchschnittswerte der WM der PET-Bilder ersetzt und alle CSF Pixelwerte werden durch CSF Durchschnittswerte der CSF der PET-Bilder ersetzt. Die GM MR-Bilder werden gleich null gesetzt. Die modifizierten MR-Bilder werden mit h aufgelöst:

$$11. I_{\text{MR}_{\text{mod}}} = I'_{\text{white}} X_{\text{white}} \otimes h + I'_{\text{CSF}} X_{\text{CSF}} \otimes h$$

Die Pixelgröße der MR-Bilder wird der Pixelgröße der PET-Bilder angepasst. Dann:

$$12. I_{\text{PET}_{\text{mod}}} = I_{\text{obs}} - I_{\text{MR}_{\text{mod}}} = I_{\text{gray}} \otimes h$$

Das original 3 geteilte MR-Bild wird dann wieder wie folgt modifiziert:

Alle WM und CSF Pixelwerte werden durch null ersetzt, und alle GM Pixelwerte durch 1.

Dieses modifizierte MR-Bild wird dann mit h aufgelöst:

$$13. I_{\text{MR}_{\text{mod}}'} = X_{\text{gray}} \otimes h$$

Zum Schluss wird das modifizierte MR-Bild durch das modifizierte PET-Bild geteilt, um diese Abschätzung zu erreichen:

$$14. I'_{\text{gray}} = I_{\text{PET}_{\text{mod}}} / I_{\text{MR}_{\text{mod}}'}$$

2.3. Datenanalyse

Die PVE Analysen wurden an einem Intel Pentium 3 CPU (San Jose, California, USA) mit Linux Software (Red Hat version 6.0, Red Hat Inc, Rayleigh, North Carolina, USA) durchgeführt, die benutzten Algorithmen wurden in der Computersprache C geschrieben. Die Atrophie Korrektur Algorithmen korrigieren den PVE, der auf die geringe Auflösung des PET Scanner in Relation zur Dicke der grauen Masse zurück zuführen ist [Mueller-Gärtner et al., 1992]. Die Methode benutzt von jedem Probanden seine MRT Messungen. Die Bearbeitung wurde in folgenden Schritten durchgeführt. (a) Gewebe, dass nicht zum Gehirn gehört, wurde von den MRT Bilder herausgeschnitten, (b) die MRT Bilder wurden an die PET Bilder mit AIR 3.0 angepasst, (c) die MRT Daten wurden in drei Kompartemente GM, WM und CSF segmentiert [Pham et al., 1999]. Von der WM Maske wurde mit Hilfe der point spread funktion des PET-Scanners eine angepasste WM Maske errechnet. Die angepasste WM Maske ist eine Messung des Streueffektes der anliegenden WM auf die gemessene Aktivität der GM. Ein Verteilungskoeffizienten Graph wurde errechnet, indem die point spread function des PET Scanners auf die GM angewandt wurde. Der Verteilungskoeffizient ist ein Maß des PVE bei einem spezifischen Pixel entsprechend der GM. Die originalen PET Bilder wurden erst von den Streueffekten der weißen Masse korrigiert und dann durch den Verteilungskoeffizient geteilt, um die vom PVE korrigierten Bilder zu bekommen. Die Algorithmen limitieren die korrigierten Werte auf fünf Mal der gemessenen maximalen Werte vor der PVE Korrektur [Ibanez et al., 1998].

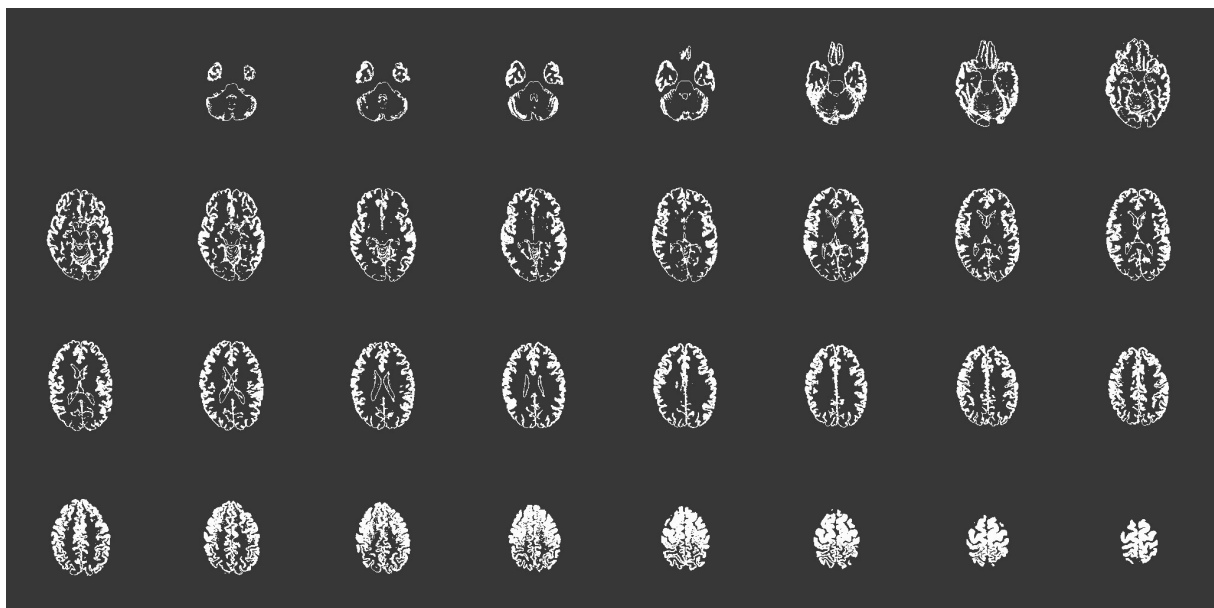


Abbildung 2.7: GM-Maske

2.4. Statistische Analyse

Die rCMRglc- und PVE korrigierten rCMRglc-Messungen wurden räumlich auf den Montreal Neurological Institute Talaraich und Tournoux stereotaktischen Raum [Talaraich et al., 1988] normalisiert und mit einem Gaussian Filter mit einem FWHM-Wert von 12*12*12 mm in SPM99 geglättet. Die nicht-lineare Transformation von den originalen rCMRglc Bildern in den stereotaktischen Raum wurde mit SPM99 für jeden Patienten getrennt berechnet. Es wurden die Ruhe rCMRglc Bilder, die Aktivierungs rCMRglc Bilder genauso wie beide PVE korrigierten rCMRglc Bilder benutzt. Mit der Absicht die umfassenden rCMRglc Unterschiede zwischen den Probanden zu entfernen, wurden die stereotaktisch normalisierten Bilder jedes einzelnen Patienten auf einen Durchschnitt von 10 proportional skaliert. Der Korrelationskoeffizient zwischen dem rCMRglc der Patienten und den MMSE Werten wurde für jeden Voxel einzeln mittels einer in Matlab 5.3 (Mathworks, Inc, Natick, Massachusetts, USA) geschriebenen Software berechnet. Das Signifikanz Niveau wurde auf $p < 0,05$ mit einer minimalen Gruppengröße von 10 kontinuierlichen Voxel fest gesetzt.

2.5. Mini-Mental-State-Examination (MMSE)

Zur Einschätzung des Schweregrades der Demenz hat sich der Mini-Mental-State-Examination (MMSE) [Folstein et al., 1975] als zehnminütiges Screeningverfahren bewährt. Kognitive Aspekte der Beeinträchtigung können damit bei Patienten mit dementiellem Syndrom quantitativ beurteilt werden, psychisches Befinden oder psychotische Symptome werden allerdings nicht berücksichtigt. Der MMSE ist kurz, einfach anzuwenden, benötigt wenig Testmaterial und hohe Interrater- und Retest-Reliabilität konnte nachgewiesen werden, sodass der MMSE international als Maß des Schweregrades der Demenz etabliert wurde. Es wird ein relativ weiter Demenzbereich erfasst, Gesamtwerte können zwischen 0-30 Punkten erreicht werden. Eine Einteilung erfolgt in schwere Demenz (0-11 Pkt.), mittelschwere Demenz (12-18 Pkt.), leichte Demenz (19-23 Pkt.), kognitive Beeinträchtigung (24-26 Pkt.) und unbeeinträchtigte Leistung (27-30 Pkt.). Der Inhalt besteht aus alltagspraktischen Aufgaben zur Orientierung, Aufmerksamkeit, Sprache, Gedächtnis, Kopfrechnen und Abzeichnen. Diese unterschiedlichen Teilaufgaben sprechen auch auf verschiedene Schweregradsstufen der Demenz an. Z.B. Verzögertes Wiedergeben von Wörtern bereitet schon in Anfangsstadien Probleme, Papierfalten und Benennen einer Armbanduhr erst in späteren Stadien [Fillenbaum et al. 1994]. Falsch negative und positive Einschätzungen können durch den kulturellen Bildungshintergrund und Alter hervorgerufen werden und sollten bei der Diagnosestellung miteinbezogen werden [Monsch et al., 1995].

3. Ergebnisse

Der Ergebnisteil besteht aus zwei Abschnitten. Im ersten Abschnitt werden die linearen Korrelationen zwischen der regionalen cerebralen metabolischen Glukose Rate unter Ruhebedingungen und dem MMSE Wert vor und nach der PVE Korrektur beschrieben. Dann werden die linearen Korrelationen zwischen der regionalen cerebralen metabolischen Glukose Rate während passiver audio-visueller Stimulation und dem MMSE Wert vor und nach der PVE Korrektur aufgezählt. Im zweiten Abschnitt werden die Unterschiede zwischen den linearen Korrelationen der regionalen cerebralen metabolischen Glukose Rate unter Ruhebedingungen mit dem MMSE Wert und der linearen Korrelationen zwischen der regionalen cerebralen metabolischen Glukose Rate während passiver audio-visueller Stimulation mit dem MMSE Wert untersucht. Zuerst werden die Unterschiede im Lobus parietalis, temporalis und occipitalis vor der PVE Korrektur und dann nach der PVE Korrektur beschrieben.

3.1.1. Korrelationen zwischen der regionalen cerebralen metabolischen Glukose Rate unter Ruhebedingungen und dem MMSE Wert vor und nach der PVE Korrektur

Die Areale der regionalen cerebralen metabolischen Glukose Rate unter Ruhebedingungen, die mit dem MMSE Wert statistisch signifikant korreliert waren, sind in Bild 3.1, 3.2 und 3.5 und Tabelle 1 abgebildet.

Vor der PVE Korrektur fanden sich lokale Maxima im rechten Gyrus parietalis inferior (Broadman Areal (BA) 40) und im rechten Gyrus fusiformis (BA 18). Links fanden sich lokale Maxima vor der PVE Korrektur im Gyrus parietalis inferior (BA 40, 7), im Gyrus temporalis inferior (BA 20), im Gyrus cinguli posterior (BA 31) und im Cerebellum. Nach der PVE Korrektur waren Maxima rechts im Gyrus parietalis inferior (BA 40) und links im Gyrus parietalis inferior (BA 40) und Gyrus temporalis inferior (BA 20) nicht mehr signifikant.

Die Lokalisationen der Maxima der Korrelationskoeffizienten zwischen der regionalen cerebralen metabolischen Glukose Rate unter Ruhebedingungen und dem MMSE Wert nach der PVE Korrektur sind in Bild 3.3, 3.4 und 3.5 und Tabelle 2 abgebildet. Die lokalen Maxima der rechten Hemisphäre wurden im Gyrus supramarginalis (BA 40), im Lobulus paracentralis (BA 31), im Gyrus parietalis inferior (BA 40), im Gyrus cinguli posterior (BA 31), im Gyrus parietalis superior (BA 7), im Precuneus (BA 7), im Cuneus (BA 30) und im Gyrus fusiformis (BA 18) gefunden.

In der linken Hemisphäre waren die lokalen Maxima auf den Gyrus parietalis inferior (BA 40, 7) und superior (BA 7), den Gyrus postcentralis, den Gyrus temporalis medius (BA 38) und superior (BA 22), den Gyrus occipitalis medius (BA 18) und inferior (BA 19), den Cuneus (BA 18, 19), den Gyrus fusiformis (BA 19) und auf den Gyrus lingualis (BA 17) verteilt. Vor der PVE Korrektur waren die korrelierten Höchstwerte rechts im Lobulus paracentralis (BA 31) und im Cuneus (BA 30) statistisch nicht signifikant und links waren vor der PVE Korrektur die korrelierten Höchstwerte im Gyrus parietalis inferior (BA 40, 7), im Gyrus parietalis superior (BA 7), im Gyrus temporalis medius (BA 38) und superior (BA 22), im Gyrus occipitalis medius (BA 18), im Cuneus (BA 18, 19) und im Cerebellum statistisch nicht signifikant.

3.1.2. Korrelationen zwischen der rCMRglc während passiver audio-visueller Stimulation und dem MMSE Wert vor und nach der PVE Korrektur

Die Regionen der regionalen cerebralen metabolischen Glukose Rate, die während passiver audio-visueller Stimulation mit dem MMSE Wert vor der PVE Korrektur korrelierten, sind in Bild 3.6, 3.7 und 3.10 und Tabelle 3 abgebildet. Die lokalen Maxima zeigten sich rechts im Gyrus parietalis superior (BA 7), im Gyrus parietalis inferior (BA 40, 7), im Gyrus temporalis medius (BA 39) und superior (BA 22), im Gyrus cinguli (BA 31), im linken Gyrus postcentralis (BA 1), im Precuneus (BA 19) und im Gyrus temporalis medius (BA 39) und superior (BA 22). Links zeigten sich lokale Maxima im Gyrus parietalis inferior, im Gyrus supramarginalis (BA 40), im Gyrus temporalis superior (BA 22), im Cuneus (BA 18, 19) und Precuneus (BA 7). Bis auf ein Maxima im rechten Gyrus temporalis superior (BA 22) blieben alle Höchstwerte statistisch signifikant korreliert.

Bild 3.8, 3.9 und 3.10 und Tabelle 4 zeigen die Lokalisation der Maxima der Korrelationskoeffizienten nach der PVE Korrektur zwischen der regionalen cerebralen metabolischen Glukose Rate während passiver audio-visueller Stimulation und dem MMSE Wert. In der rechten Hemisphäre fanden sich Maxima im Gyrus parietalis superior (BA 7), im Gyrus temporalis superior (BA 39), im Gyrus temporalis medius (BA 19, 21), im Gyrus temporalis inferior (BA 37), im Precuneus (BA 7), im Cuneus (BA 19, 30) und im Gyrus fusiformis (BA 19). In der linken Hemisphäre zeigten sich weitere Maxima im Gyrus cinguli (BA 31), im Gyrus postcentralis (BA 5, 19), im Gyrus parietalis inferior (BA 40), im Gyrus parietalis superior (BA 7), im Gyrus temporalis superior (BA 22), Gyrus temporalis medius (BA 22) im Gyrus occipitalis superior (BA 19), im Precuneus (BA 19), im Cuneus (BA 19, 18), im Gyrus fusiformis (BA 19) und im Cerebellum. Von den 27 statistisch signifikant

korrelierten Höchstwerten nach der PVE Korrektur waren lokale Maxima vor der PVE Korrektur rechts im Gyrus temporalis medius (BA 19, 21,), im Cuneus (BA 19, 30), im Gyrus fusiformis (BA 19) und im Gyrus temporalis inferior (BA37) statistisch nicht mehr signifikant korreliert. Links waren von den statistisch signifikant korrelierten Höchstwerten nach der PVE Korrektur lokale Maxima im Gyrus postcentralis (BA 5), im Gyrus cinguli (BA 31), im Gyrus temporalis superior (BA 22), im Gyrus temporalis medius (BA 22), im Cuneus (BA 19), im Gyrus fusiformis (BA 19) und im Cerebellum vor der PVE Korrektur statistisch nicht signifikant.

3.2.1. Unterschiede zwischen den Korrelationen der rCMRglc während passiver audio-visueller Stimulation mit dem MMSE Wert und den Korrelationen der rCMRglc unter Ruhebedingungen mit dem MMSE vor der PVE-Korrektur

3.2.1.1. Parietallappen

Im Lobus parietalis zeigten sich vor der PVE Korrektur Unterschiede zwischen den linearen Korrelationen der regionalen cerebralen metabolischen Glukose Rate während passiver audio-visueller Stimulation mit dem MMSE Wert und den linearen Korrelationen der regionalen cerebralen metabolischen Glukose Rate unter Ruhebedingungen mit dem MMSE rechts im Gyrus parietalis superior (BA 7), Gyrus cinguli (BA 31) und links im Gyrus supramarginalis (BA 40), Gyrus postcentralis (BA 1) und Gyrus cinguli (BA 31). Von diesen Maxima waren die Höchstwerte rechts im Gyrus parietalis superior (BA 7) und Gyrus cinguli (BA 31) und links im Gyrus supramarginalis (BA 40) und Gyrus postcentralis (BA 1) nur während passiver audio-visueller Stimulation mit dem MMSE statistisch signifikant korreliert (Tabelle 3). Der Peak im linken Gyrus cinguli (BA 31) war nur unter Ruhebedingungen statistisch signifikant mit dem MMSE korreliert (Tabelle 1).

3.2.1.2. Temporallappen

Unterschiede der Korrelationen zwischen der regionalen cerebralen metabolischen Glukose Rate unter Ruhe Bedingungen mit dem MMSE Wert und während passiver audio-visueller Stimulation mit dem MMSE Wert vor der PVE Korrektur im Lobus temporalis fanden wir im linken Gyrus temporalis inferior (BA 20). Dieser Peak der linearen Korrelation zeigte sich nur als Korrelation zwischen der regionalen cerebralen metabolischen Glukose Rate unter Ruhe Bedingungen und dem MMSE Wert (Tabelle 1). Nur als Peaks der linearen Korrelation zwischen der regionalen cerebralen metabolischen Glukose Rate während passiver audio-

visueller Stimulation und dem MMSE Wert zeigten sich Korrelationen rechts im Gyrus temporalis medius (BA 39) und Gyrus temporalis superior (BA 22) und links im Gyrus temporalis superior (BA 22) (Tabelle 3).

3.2.1.3. Occipitallappen

Im Lobus occipitalis zeigten sich vor der PVE Korrektur Unterschiede zwischen den linearen Korrelationen der regionalen cerebralen metabolischen Glukose Rate während passiver audio-visueller Stimulation mit dem MMSE Wert und den linearen Korrelationen der regionalen cerebralen metabolischen Glukose Rate unter Ruhebedingungen mit dem MMSE Wert rechts im Gyrus fusiformis (BA 18) und im Precuneus (BA 19) und links im Cuneus (BA 18, 19) und Precuneus (BA 7). Von diesen Maxima waren die Peaks rechts im Precuneus (BA 19) und links im Cuneus (BA 18, 19) nur während passiver audio-visueller Stimulation mit dem MMSE statistisch signifikant korreliert (Tabelle 3). Die Höchstwerte im rechten Gyrus fusiformis (BA 18) und im linken Precuneus (BA 7) waren nur unter Ruhebedingungen statistisch signifikant mit dem MMSE korreliert (Tabelle 1).

3.2.2. Unterschiede zwischen den Korrelationen der rCMRglc während passiver audio-visueller Stimulation mit dem MMSE Wert und den Korrelationen der rCMRglc unter Ruhebedingungen mit dem MMSE nach der PVE-Korrektur

3.2.2.1. Parietallappen

Nach der PVE Korrektur zeigten sich im Lobus parietalis Unterschiede bei dem Vergleich der Korrelationen zwischen der regionalen cerebralen metabolischen Glukose Rate während passiver audio-visueller Stimulation mit dem MMSE Wert und den linearen Korrelationen der regionalen cerebralen metabolischen Glukose Rate unter Ruhebedingungen mit dem MMSE Wert rechts im Gyrus parietalis inferior (BA 40), im Gyrus supramarginalis (BA 40), im Lobulus paracentralis (BA 31), im Gyrus cinguli posterior (BA 31) und im Precuneus (BA 7) und links im Gyrus cinguli (BA 31). Von diesen Maxima waren die Peaks rechts im Gyrus parietalis inferior (BA 40), im Gyrus supramarginalis (BA 40), im Lobulus paracentralis (BA 31) und im Gyrus cinguli posterior (BA 31) nur unter Ruhebedingungen mit dem MMSE statistisch signifikant korreliert (Tabelle 2). Die Peaks im rechten Precuneus (BA 7) und linken Gyrus cinguli (BA 31) waren nur während passiver audio-visueller Stimulation mit dem MMSE statistisch signifikant korreliert (Tabelle 4)

3.2.2.2. Temporallappen

Unterschiede der Korrelationen zwischen der regionalen cerebralen metabolischen Glukose Rate unter Ruhebedingungen und während passiver audio-visueller Stimulation mit dem MMSE Wert nach der PVE Korrektur im Lobus temporalis fanden wir rechts im Gyrus temporalis superior (BA 39), im Gyrus temporalis medius (BA 19, 21) und im Gyrus temporalis inferior (BA 37). Diese Höchstwerte zeigten sich nur in der linearen Korrelation zwischen der regionalen cerebralen metabolischen Glukose Rate während passiver audio-visueller Stimulation mit dem MMSE Wert.

3.2.2.3. Occipitallappen

Im Lobus occipitalis zeigten sich nach der PVE Korrektur Unterschiede zwischen den linearen Korrelationen der regionalen cerebralen metabolischen Glukose Rate während passiver audio-visueller Stimulation mit dem MMSE Wert und den linearen Korrelationen der regionalen cerebralen metabolischen Glukose Rate unter Ruhebedingungen mit dem MMSE Wert rechts im Precuneus (BA 7) und links im Gyrus occipitalis medius (BA 18), Gyrus occipitalis inferior (BA 19), Gyrus lingualis (BA 17), Gyrus occipitalis superior (BA 19) und im Precuneus (BA 19, 31). Von diesen Maxima waren die Peaks rechts im Precuneus (BA 7) und links im Gyrus occipitalis medius (BA 18), Gyrus occipitalis inferior (BA 19) und im Gyrus lingualis (BA 17) nur unter Ruhebedingungen mit dem MMSE nach der PVE Korrektur statistisch signifikant korreliert (Tabelle 2). Nur während passiver audio-visueller Stimulation war die regionale cerebrale metabolische Glukose Rate im Gyrus occipitalis superior (BA 19) und im Precuneus (BA 19, 31) mit dem MMSE nach der PVE Korrektur statistisch signifikant korreliert (Tabelle 4).

3.3. Tabellen

Tabelle 1. Lokale Maxima der positiven Korrelationskoeffizienten zwischen Ruhe Glukose Metabolismus und dem MMSE Score, wobei jedes lokale Maxima aus einer Gruppe von mindestens 10 kontinuierlichen statistisch signifikanten Voxeln besteht. Die Höchstwerte der Korrelationskoeffizienten sind vor der PVE Korrektur bestimmt worden. Die Werte der Korrelationskoeffizienten nach der PVE Korrektur sind in der zweiten Reihe.

Korrelations-Region	Broadman Areal	Koordinaten	Vor-PVE-Korrektur	<i>Nach-PVE-Korrektur</i>
Rechte Hemisphäre				
Lobus parietalis				
Gyrus parietalis inferior	40	54 -46 34	0.61	0.56
	40	34 -56 40	0.68	0.64
	40	64 -40 42	0.62	0.20
	40	44 -52 44	0.67	0.56
Lobus occipitalis				
Gyrus fusiformis	18	16 100 20	0,69	0,54
Linke Hemisphäre				
Lobus parietalis				
Gyrus parietalis inferior	40	-48 -42 42	0,60	0,39
	7	-44 -66 55	0,57	0,53
Gyrus cinguli posterior	31	00 -38 38	0,67	0,58
Lobus temporalis				
Gyrus temporalis inferior	20	-42 12 -22	0,56	0,28
Lobus occipitalis				
Precuneus	7	-04 -64 68	0,55	0,73
Cerebellum				
		-38 -92 -20	0,61	0,69
		-04 -90 -22	0,70	0,55

Tabelle 2. Lokale Maxima der positiven Korrelationskoeffizienten zwischen Ruhe Glukose Metabolismus und dem MMSE Score, wobei jedes lokale Maxima aus einer Gruppe von mindestens 10 kontinuierlichen statistisch signifikanten Voxeln besteht. Die Höchstwerte der Korrelations Koeffizienten sind nach der PVE Korrektur bestimmt worden. Die Werte der Korrelationskoeffizienten vor der PVE Korrektur sind in der zweiten Reihe.

Korrelations-Region	Broadman Areal	Koordinaten	Vor-PVE-Korrektur	Nach-PVE-Korrektur
Rechte Hemisphäre				
Lobus parietalis				
Gyrus supramarginalis	40	54 -50 32	0,64	0,57
Gyrus parietalis inferior	40	48 -54 46	0,57	0,63
Lobulus paracentralis	31	02 24 46	0,53	0,46
Gyrus cinguli posterior	31	02 -40 40	0,60	0,63
Gyrus parietalis superior	07	32 -58 40	0,67	0,64
Lobus occipitalis				
Precuneus	07	04 -56 32	0,60	0,54
Cuneus	30	22 -72 12	0,67	0,35
Gyrus fusiformis	18	20 -100 -22	0,54	0,68
Linke Hemisphäre				
Lobus parietalis				
Gyrus parietalis inferior	40	-52 -42 38	0,63	0,45
	40	-48 -64 44	0,57	0,53
	07	-30 -52 44	0,62	0,49
Precuneus	07	-02 -62 68	0,74	0,54
Gyrus parietalis superior	07	-46 -64 52	0,54	0,57
	07	-26 -80 56	0,73	0,53
	07	-20 -64 70	0,60	0,50
Lobus temporalis				
Gyrus temporalis medius	38	-52 -34 -02	0,58	0,48
Gyrus temporalis superior	22	-50 -54 18	0,56	0,50
Lobus occipitalis				
Gyrus occipitalis medius	18	-30 -94 06	0,58	0,48
Gyrus occipitalis inferior	19	-38 -94 -18	0,70	0,59
Cuneus	18	-12 -76 16	0,68	0,41

	19	-02 -90 34	0,65	<i>0,34</i>
Gyrus fusiformis	19	-48 -80 -18	0,56	<i>0,46</i>
Gyrus lingualis	17	-02 -92 -20	0,64	<i>0,61</i>
<i>Cerebellum</i>		-52 -68 -24	0,59	<i>0,52</i>

Tabelle 3. Lokale Maxima der positiven Korrelationskoeffizienten zwischen Aktivierungs Glukose Metabolismus und dem MMSE Score, wobei jedes lokale Maxima aus einer Gruppe von mindestens 10 kontinuierlichen statistisch signifikanten Voxeln besteht. Die Höchstwerte der Korrelations Koeffizienten sind vor der PVE Korrektur bestimmt worden. Die Werte der Korrelations- Koeffizienten nach der PVE Korrektur sind in der zweiten Reihe.

Korrelations-Region	Broadman Areal	Koordinaten	Vor-PVE-Korrektur	Nach-PVE-Korrektur
Rechte Hemisphäre				
Lobus parietalis				
Gyrus parietalis superior	07	12 -66 54	0,80	0,68
Gyrus parietalis inferior	40	44 -52 42	0,75	0,65
	40	44 -50 56	0,76	0,65
Gyrus cinguli	31	10 -46 40	0,57	0,57
Lobus temporalis				
Gyrus temporalis medius	39	54 -64 12	0,58	0,56
Gyrus temporalis superior	22	52 -08 -02	0,55	0,51
Lobus occipitalis				
Precuneus	19	30 -84 40	0,58	0,58
Linke Hemisphäre				
Lobus parietalis				
Gyrus supra marginalis	40	-56 -42 36	0,60	0,70
Gyrus parietalis inferior	07	-40 -66 46	0,80	0,79
Gyrus postcentralis	01	-52 -20 60	0,58	0,58
Lobus temporalis				
Gyrus temporalis superior	22	-50 -54 16	0,74	0,76
Lobus occipitalis				
Cuneus	18	-22 -100 12	0,64	0,66
	19	-16 -88 40	0,79	0,82
	19	-08 -94 24	0,68	0,68
<i>Precuneus</i>	<i>07</i>	<i>-04 -48 38</i>	0,58	0,55

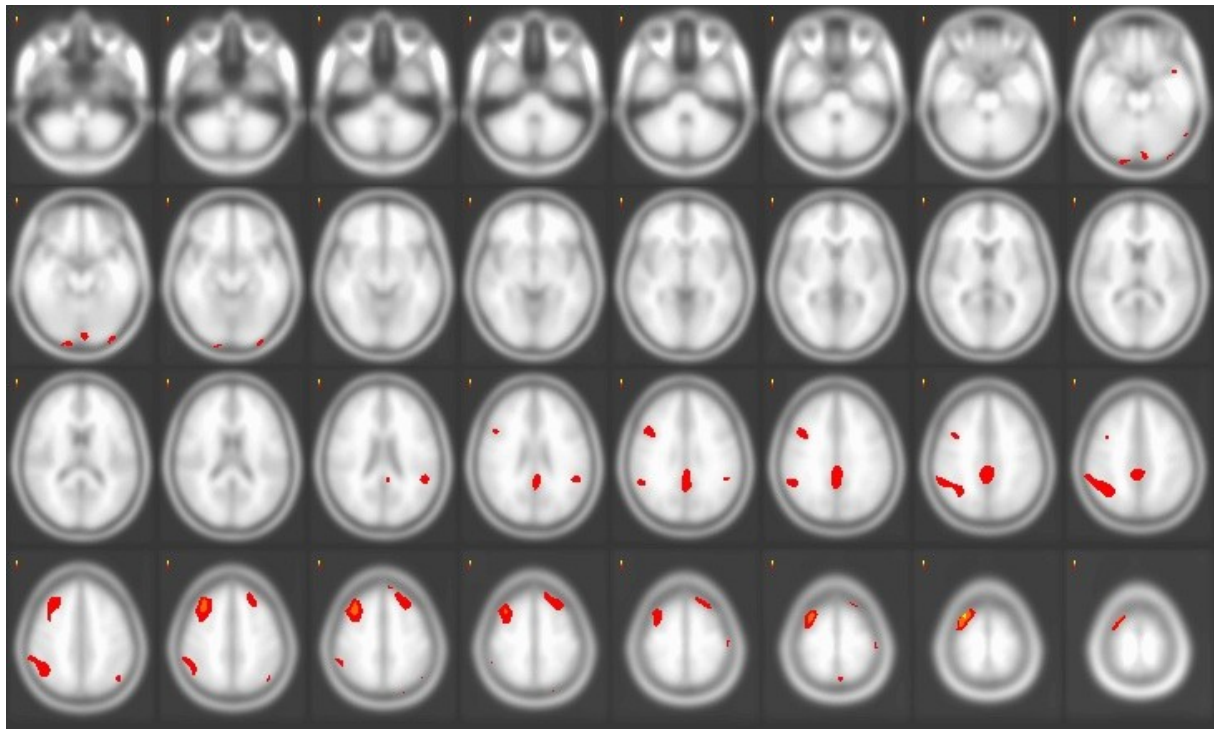
Tabelle 4. Lokale Maxima der positiven Korrelationskoeffizienten zwischen Aktivierungs Glukose Metabolismus und dem MMSE Score, wobei jedes lokale Maxima aus einer Gruppe von mindestens 10 kontinuierlichen statistisch signifikanten Voxeln besteht. Die Höchstwerten der Korrelations Koeffizienten sind nach der PVE Korrektur bestimmt worden. Die Werte der Korrelationskoeffizienten vor der PVE Korrektur sind in der zweiten Reihe.

Korrelations-Region	Broadman Areal	Koordinaten	Vor-PVE-Korrektur	Nach-PVE-Korrektur
Rechte Hemisphäre				
Lobus parietalis				
Gyrus parietalis superior	07	34 -60 44	0,69	0,66
Gyrus parietalis inferior	07	30 -66 54	0,67	0,54
Precuneus	07	10 -66 46	0,80	0,68
Lobus temporalis				
Gyrus temporalis medius	19	40 -80 20	0,63	0,51
	21	62 -20 -06	0,60	0,33
Gyrus temporalis superior	39	52 -58 08	0,57	0,53
Gyrus temporalis inferior	37	50 -70 -02	0,59	0,47
Lobus occipitalis				
Cuneus	30	18 -68 10	0,67	0,20
	19	22 -84 36	0,63	0,46
		10 -84 28	0,57	0,19
Gyrus fusiformis	19	-14 -62 -16	0,58	0,48
Linke Hemisphäre				
Lobus parietalis				
Precuneus	19	-14 -86 40	0,86	0,77
Gyrus postcentralis	05	-02 -38 72	0,73	0,45
	19	-34 -82 38	0,76	0,67
Gyrus cinguli	31	-06 -44 46	0,56	0,51
Gyrus parietalis inferior	40	-54 -42 34	0,72	0,60
	40	-44 -64 46	0,81	0,78
Gyrus parietalis superior	07	-16 -64 64	0,80	0,66
Lobus temporalis				
Gyrus temporalis superior		-52 -26 06	0,57	0,51
		-48 -56 18	0,77	0,71
Gyrus temporalis medius	22	-52 -40 06	0,58	0,43
		-46 -68 08	0,69	0,66
Lobus occipitalis				
Cuneus	19	-14 -86 40	0,86	0,77

	19	-10 -84 28	0,57	<i>0,19</i>
	18	-06 -92 22	0,74	<i>0,62</i>
Gyrus occipitalis superior	19	-32 -88 24	0,71	<i>0,57</i>
Gyrus fusiformis	19	-40 -76 -10	0,56	<i>0,45</i>
Precuneus	19	-34 -82 38	0,75	<i>0,67</i>
	31	-04 -56 36	0,60	<i>0,57</i>
<i>Cerebellum</i>		44 -52 -20	0,59	<i>0,52</i>

3.4. Abbildungen

Abbildung 3.1. Korrelationskoeffizienten des Ruhe Glukose Metabolismus mit dem MMSE Score vor der PVE Korrektur. Die Reihenfolge der transversalen Bilder ist von inferior nach superior. Der Grenzwert der Korrelationskoeffizienten liegt bei 0.53 ($p = 0.05$).



rechts

links

Abbildung 3.2. Korrelationskoeffizienten des Ruhe Glukose Metabolismus mit dem MMSE Score vor der PVE Korrektur in einer drei dimensionalen Projektion in Dorsalansicht. Der Grenzwert der Korrelationskoeffizienten liegt bei 0.53 ($p = 0.05$).

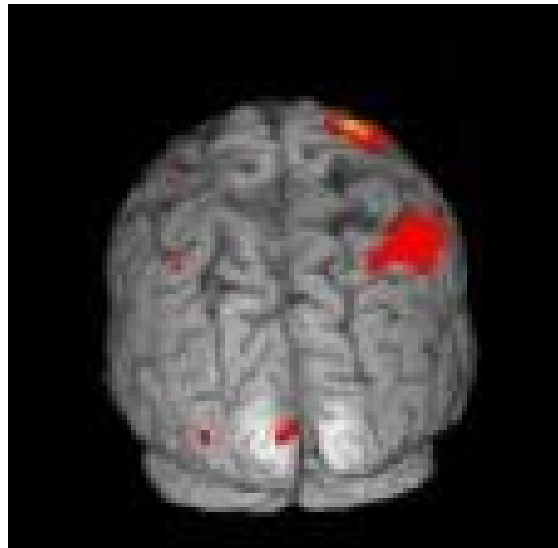
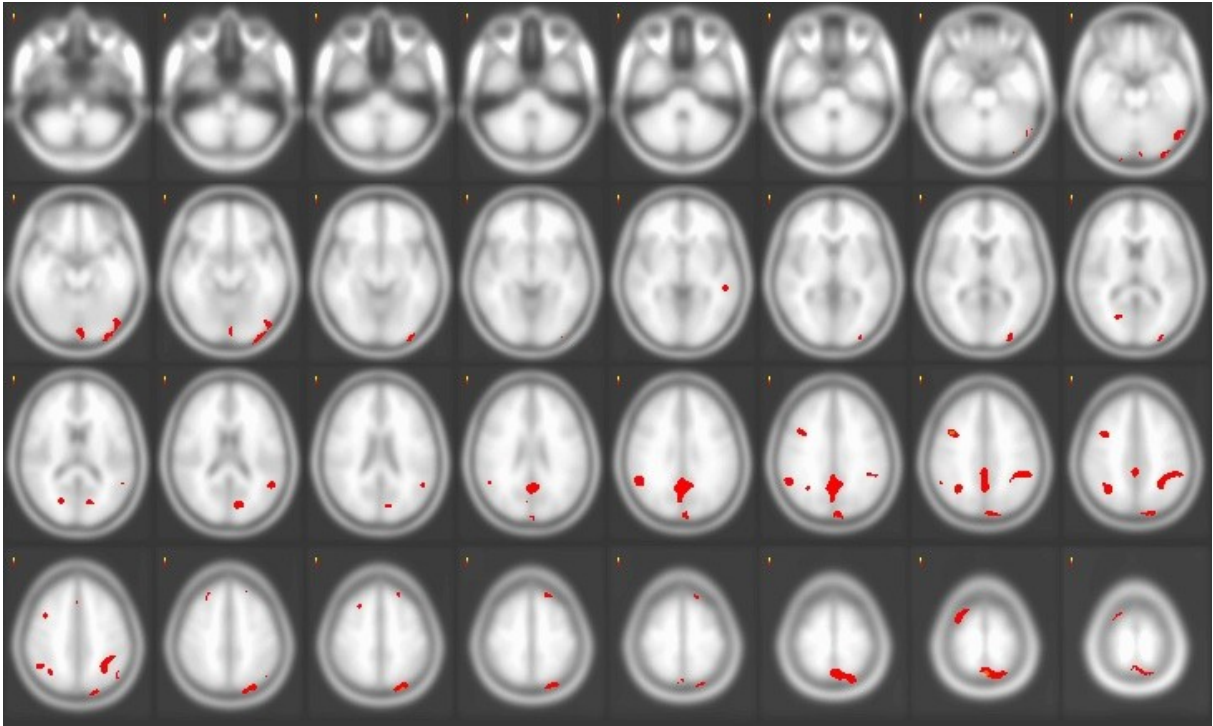


Abbildung 3.3. Korrelationskoeffizienten des Ruhe Glukose Metabolismus mit dem MMSE Score nach der PVE Korrektur. Die Reihenfolge der transversalen Bilder ist von inferior nach superior. Der Grenzwert der Korrelationskoeffizienten liegt bei 0.53 ($p = 0.05$).



rechts

links

Abbildung 3.4. Korrelationskoeffizienten des Ruhe Glukose Metabolismus mit dem MMSE Score nach der PVE Korrektur in einer drei dimensionalen Projektion in Dorsalansicht. Der Grenzwert der Korrelationskoeffizienten liegt bei 0.53 ($p = 0.05$).

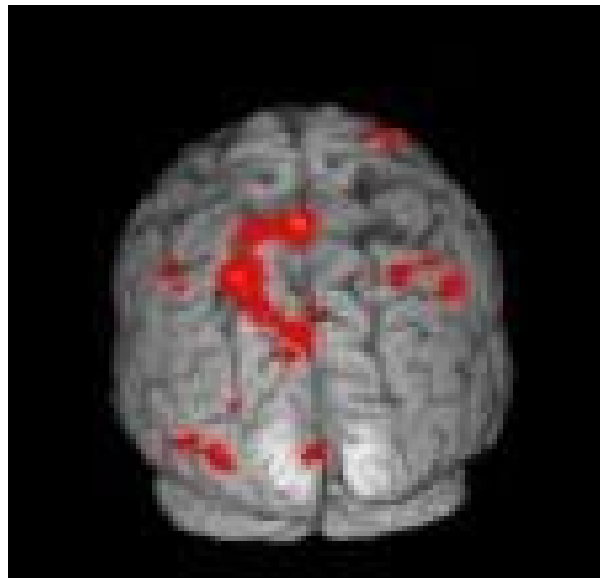
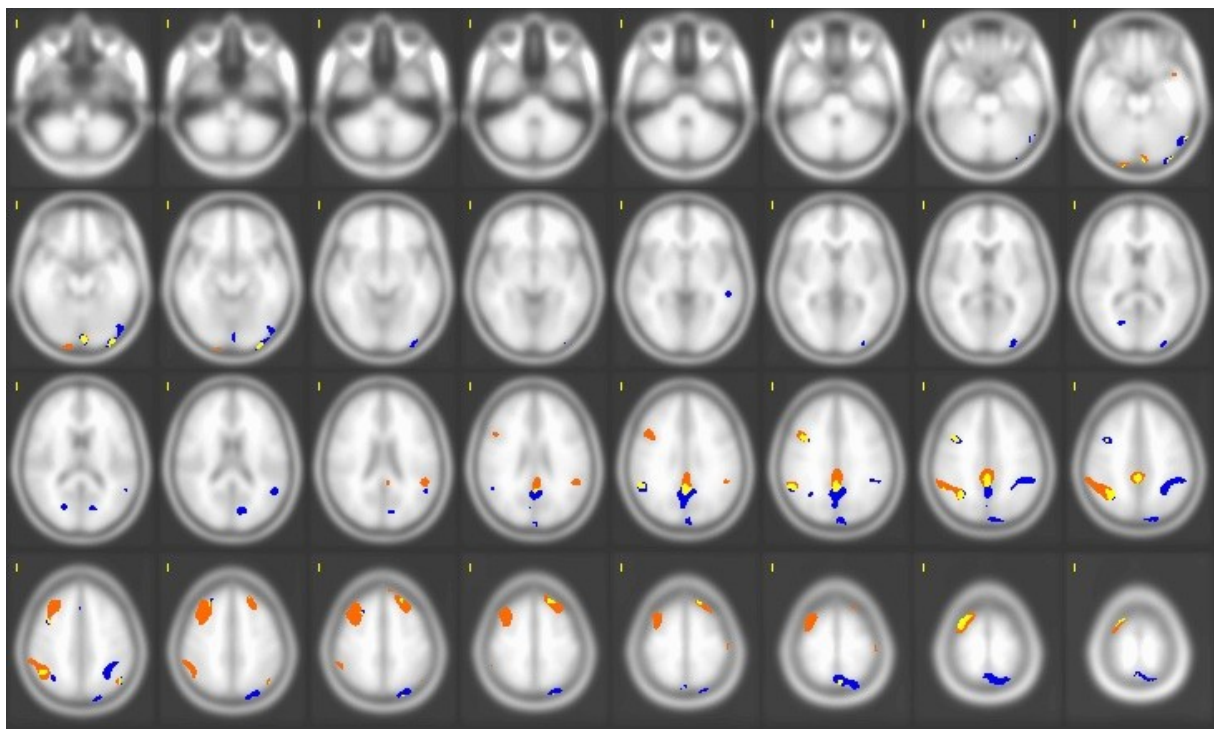


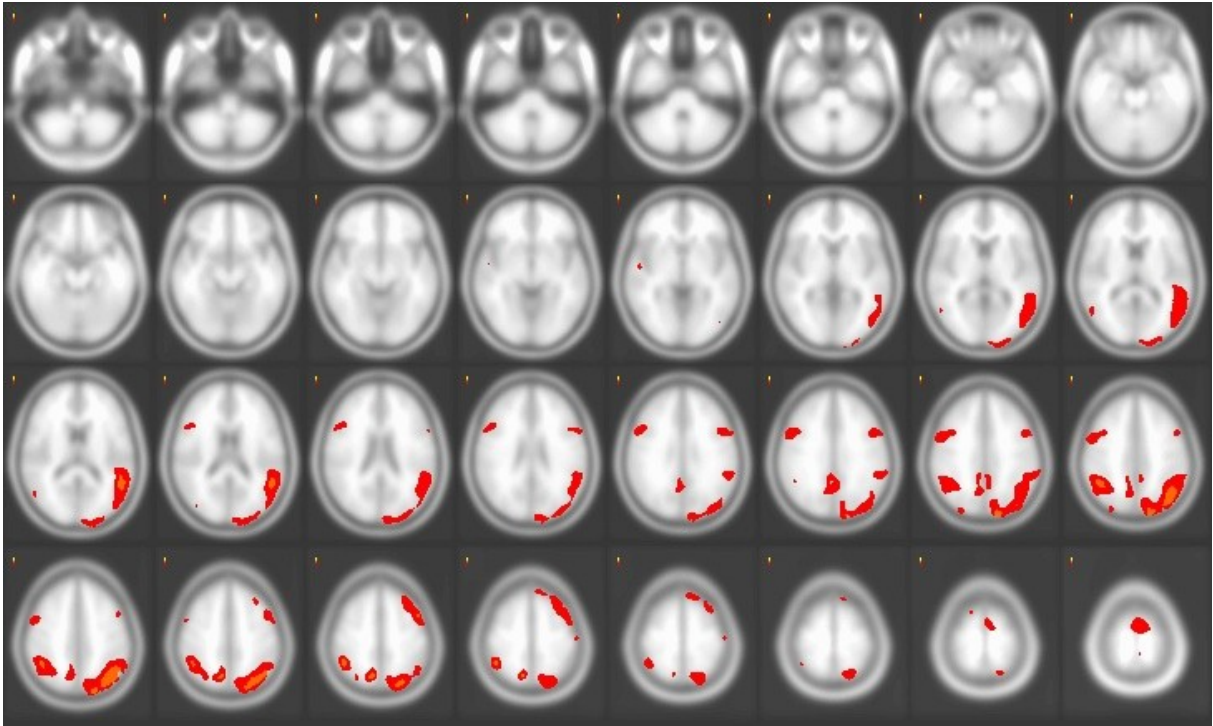
Abbildung 3.5. Überlagerung der Korrelationskoeffizienten des Ruhe Glukose Metabolismus mit dem MMSE Score. Die Reihenfolge der transversalen Bilder ist von inferior nach superior. Der Grenzwert der Korrelationskoeffizienten liegt bei 0.53 ($p = 0.05$). Orange = signifikante Korrelationskoeffizienten vor der PVE Korrektur, blau = signifikante Korrelationskoeffizienten nach der PVE Korrektur und gelb = signifikante Korrelationskoeffizienten vor und nach der PVE Korrektur.



rechts

links

Abbildung 3.6. Korrelationskoeffizienten des Aktivierungs Glukose Metabolismus mit dem MMSE Score vor der PVE Korrektur. Die Reihenfolge der transversalen Bilder ist von inferior nach superior. Der Grenzwert der Korrelationskoeffizienten liegt bei 0.53 ($p = 0.05$).



rechts

links

Abbildung 3.7. Korrelationskoeffizienten des Aktivierungs Glukose Metabolismus mit dem MMSE Score vor der PVE Korrektur in einer drei dimensionalen Projektion in Dorsalansicht. Der Grenzwert der Korrelationskoeffizienten liegt bei 0.53 ($p = 0.05$).

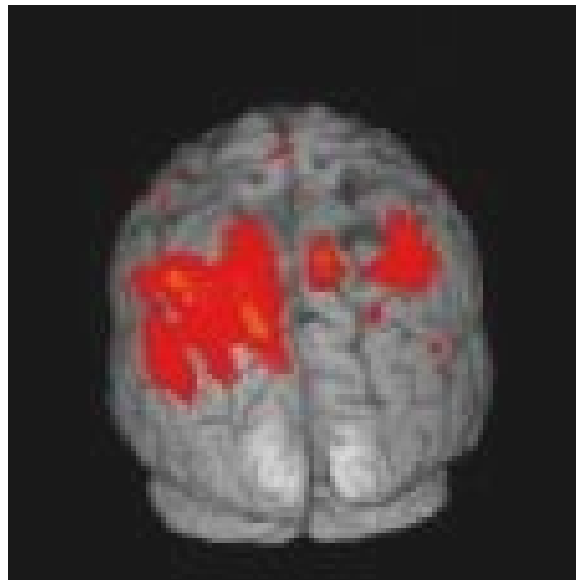
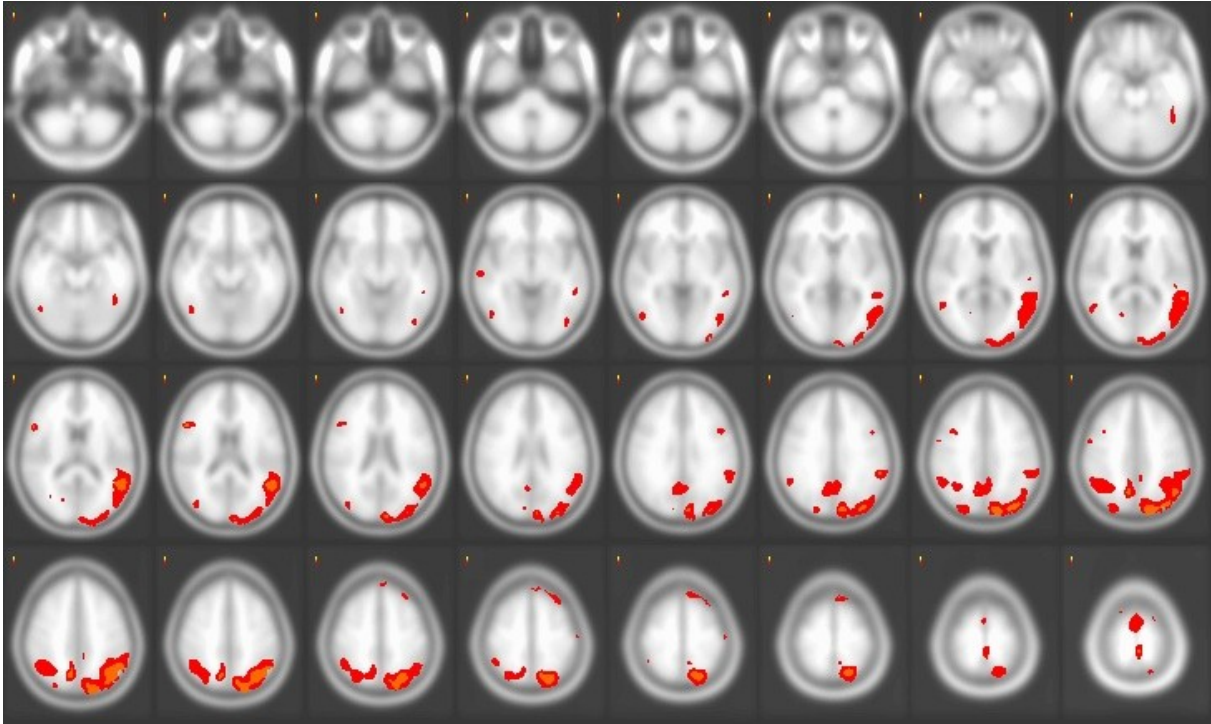


Abbildung 3.8. Korrelationskoeffizienten des Aktivierungs Glukose Metabolismus mit dem MMSE Score nach der PVE Korrektur. Die Reihenfolge der transversalen Bilder ist von inferior nach superior. Der Grenzwert der Korrelationskoeffizienten liegt bei 0.53 ($p = 0.05$).



rechts

links

Abbildung 3.9. Korrelationskoeffizienten des Aktivierungs Glukose Metabolismus mit dem MMSE Score nach der PVE Korrektur in einer drei dimensionalen Projektion in Dorsalansicht. Der Grenzwert der Korrelationskoeffizienten liegt bei 0.53 ($p = 0.05$).

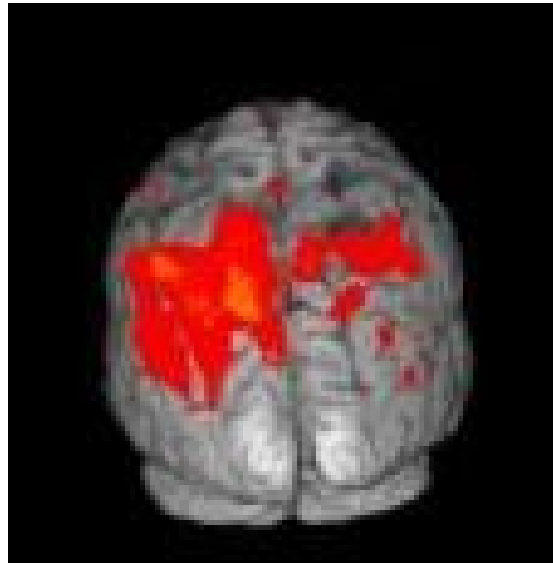
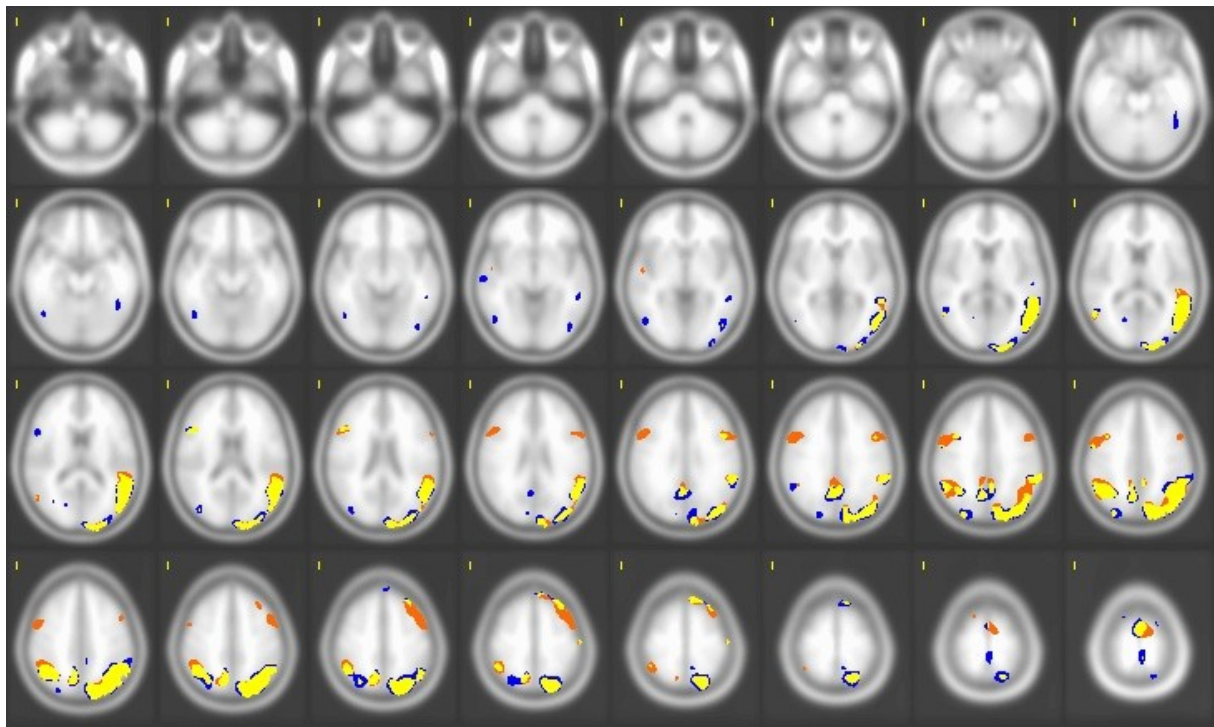


Abbildung 3.10. Überlagerung der Korrelationskoeffizienten des Aktivierungs Glukose Metabolismus mit dem MMSE Score. Die Reihenfolge der transversalen Bilder ist von inferior nach superior. Der Grenzwert der Korrelationskoeffizienten liegt bei 0.53 ($p = 0.05$). Orange = signifikante Korrelations Koeffizienten vor der PVE Korrektur, blau = signifikante Korrelationskoeffizienten nach der PVE Korrektur und gelb = signifikante Korrelationskoeffizienten vor und nach der PVE Korrektur.



rechts

links

4. Diskussion

Wir haben die Unterschiede in der regionalen Verteilung der Korrelationen zwischen den MMSE Scores und Ruhe- und Aktivierungs- rCMRglc ermittelt. Zusätzlich kann mit Hilfe der PVE- Korrektur eingeschätzt werden bis zu welchem Ausmaß die Korrelation zwischen MMSE und Ruhe- und Aktivierungs- PET spezifisch für funktionale Effekte im Gegensatz zur GM Atrophie sind. Die Korrelation nach der PVE- Korrektur zeigt uns, ob neue Höchstwert Lokalisationen nach der PVE- Korrektur im Vergleich zu den Korrelationen vor PVE- Korrektur auftreten. Vorhergehende Studien haben den Effekt des PVE bei AD Patienten mit einem weiten Spektrum von Demenzgraden mit dem Gebrauch von Ruhe- rCMRglc Daten und mit dem Gebrauch von kompletten strukturellen Gehirn Daten (GM+WM) für die PVE- Korrektur untersucht (Bodke et al. 2001, Meltzer et al. 1996, Ibanez et al. 1998).

4.1 Ergebnisszusammenfassung

4.1.1 Temporallappen

Bei der Betrachtung der Unterschiede der Korrelationen zwischen Ruhe- und Aktivierungs- rCMRglc vor der PVE- Korrektur und dem MMSE Score fanden wir in den temporalen Lobuli einen Peak der linearen Korrelation zwischen Ruhe- rCMRglc und dem MMSE im linken inferioren temporalen Gyrus (Brodmann Area (BA) 20) (Tabelle 1). In den Aktivierungs- rCMRglc Daten wurden die Höchstwerte der Korrelationen im rechten medialen (BA39) und bilateral im superioren temporalen Gyrus (BA 22) (Tabelle 3) gefunden. Meltzer et al. (Meltzer et al. 1996) fanden mit einer ROI- Annäherung keine signifikante Korrelation zwischen Ruhe- rCMRglc und dem MMSE in den linken und rechten posterioren temporalen Lobuli vor der PVE- Korrektur. Zusätzlich fanden Pietrini et al. (Pietrini et al. 1999) mit einer ROI -Annäherung keine Korrelation zwischen dem superioren temporalen Gyrus und den Mattis Dementia Rating Scale (MDRS) Scores, dafür aber eine signifikante Korrelation zwischen dem Aktivierungs- rCMRglc und dem MDRS in dem superioren temporalen Gyrus. Unsere Resultate, mit einer Voxel für Voxel Annäherung ermittelt, sind konsistent mit beiden vorigen ROI -Analysen, aber durchgeführt mit einer Gruppe von AD Patienten im frühen Stadium. Der superioren temporale Gyrus (BA 22) sowie der mediale temporale Gyrus sind Teil des audio-visuellen Assoziations- Areal. Das Aktivierungs- Paradigma stimuliert das audio-visuelle Assoziations- Areal im temporalen

Lobus und der Grad der Aktivierung ist linear mit der Demenzschwere korreliert. Das stimmt mit der Idee überein, dass die Aktivierungsbedingungen sensitiver für die neuronale und synaptische Dysfunktion sind als die Ruhebedingungen (Pietrini et al. 1999, Mentis et al. 1998)

4.1.2 Parietallappen

In dem parietalen Lobuli war die rCMRglc mit dem MMSE Wert vor der PVE- Korrektur bilateral im inferioren parietalen Lobus korreliert (BA 7 und 40). Bei der Aktivierungs-rCMRglc befanden sich die Areale, die vor der PVE- Korrektur mit dem MMSE Wert korrelierten, in den inferioren und superioren Lobuli (BA 1, 7 und 40). Zusätzlich war unter Ruhe- und Aktivierungsbedingungen der posteriore Gyrus Cinguli linear mit dem MMSE Wert korreliert. Korrelationen in den parietalen Assoziations Arealen (BA 7) und dem posterioren Gyrus Cinguli sind konsistent mit vorher gegangenen Studien, die Korrelationen zwischen rCMRglc unter Ruhebedingungen und MMSE gezeigt haben. Personen ohne kognitive Störungen mit mindestens einer Kopie des e4 Allels zeigten einen Hypometabolismus im parietalen Lobus verglichen mit Personen ohne das e4 Allel (Reiman et al. 1996). In frühen Stadien der AD wurde auch ein Hypometabolismus im posterioren Gyrus Cinguli gefunden (Minoshima et al. 1997). Die Korrelation des superioren parietalen Lobus mit dem MMSE Wert während der Messung unter Aktivierungsbedingungen weisen auf ein weiteres Areal mit neuronaler und synaptischer Dysfunktion hin, dass unter Ruhebedingungen nicht ermittelt werden kann. Die Korrelationen zwischen rCMRglc und dem MMSE Wert im parietalen Lobus und im posterioren Gyrus Cinguli können einerseits eine Unbeständigkeit der rCMRglc abhängig von der fokalen Pathologie der AD darstellen. Neuropathologische Studien zeigten in schweren Fällen der AD pathologische Befunde im parietalen Lobus und posterioren Gyrus Cinguli (Braak et al. 1991) konsistent mit Funden fokaler Atrophie in MRT Studien (Baron et al. 2001). Andererseits kann der Hypometabolismus im posterioren Gyrus Cinguli und im inferioren parietalen Lobus dysfunktionale Projektionen von Neuronen in anderen Arealen des Gehirns besonders des medialen temporalen Gyrus (Blaizot et al. 2002), von dem man wußte, dass er zahlreiche anatomische Verbindungen mit dem parietalen Lobus hat und dass er selbst früh von der Pathologie der AD befallen wird (Meguro et al. 2001).

4.1.3. Precuneus, Cuneus

Signifikante Korrelationen zwischen dem MMSE Wert und der Ruhe rCMRglc fanden wir vor der PVE- Korrektur im linken Precuneus und mit der Aktivierungs rCMRglc bilateral im Precuneus und im rechten Cuneus nahe dem posterioren Gyrus Cinguli. Unsere Resultate sind konsistent mit den Funden von Hypometabolismus im Precuneus und Cuneus bei AD Patienten verglichen mit gesunden Kontrollen (Minoshima et al. 1997), sowie dem Vorkommen fokaler Atrophie im Precuneus (Baron et al. 2001). Aktivierungs rCMRglc Messungen ermöglichten es uns rCMRglc Abnormalitäten bilateral im Precuneus (während in Ruhe nur die linke Hemisphere korrelierte) und im angrenzenden Cuneus aufzudecken. Die größeren Areale der Korrelationen unter Aktivierungsbedingungen im Vergleich zu Ruhebedingungen sprechen für die Idee der erhöhten Sensitivität gegenüber neuronaler und synaptischer Dysfunktion unter Aktivierungsbedingungen verglichen mit Ruhebedingungen (Pietrini et al. 1999, Rapoport et al. 1993).

4.2. Methodik

4.2.1. Kognitive Messung

Die laufende Studie benutzte den MMSE Test, der ein allgemeines Maß kognitiver Funktion darstellt und von vielen genutzt wird (Folstein et al. 1975). Mit diesem allgemeinen Maß für kognitive Funktionen fanden wir große Areale linearer Korrelationen zwischen dem MMSE Score und den rCMRglc Messungen. Eine ähnliche Methode kann benutzt werden, um regionale Änderungen verursacht durch die PVE- Korrektur zu untersuchen, wenn man eine kognitive Messung benutzt, die spezifisch für einen einzelnen kognitiven Bereich sind. Die Korrektur des PVE kann eine bessere Einsicht geben, welche kortikalen Areale auf Grund von fokaler Hirnatrophie und welche auf Grund von neuronaler und synaptischer Dysfunktion korrelieren.

4.2.2. Graue Masse (GM)- Volumen- Messung

Vorher gehende Studien über die PVE- Korrektur haben die strukturellen Daten des ganzen Gehirns (GM+WM) benutzt, um den PVE zu korrigieren. Mit einem Stimulations- Paradigma ist es wichtig für die PVE- Korrektur die GM Volumen Messungen zu benutzen, weil die Änderungen der rCMRglc in der GM Schicht vorkommen. Die gleichen Algorithmen, die in dieser Studie benutzt wurden, wurden vorher angewendet, um die PVE Auswirkungen auf GM Volumen in der Neurorezeptor- Bildgebung zu korrigieren (Podruchny et al. 2003).

4.2.3 Beeinflussung durch äußere Faktoren

Es gibt verschiedene Faktoren, die die PVE- Korrektur beeinflussen können. Diese Faktoren können die Registrierung zwischen PET und MRT Daten sein, die Segmentation des Gehirns in GM und WM Kompartemente, die Validität der Annahme, dass die Aktivität der WM Kompartemente uniform ist und dass die point spread function der PET Kamera in Bezug auf das Gesichtsfeld gleich bleibend ist. Weitere Faktoren, die einen Einfluss auf die Variabilität der PET-Ergebnisse haben, können unter anderem Medikamente mit einem möglichen Effekt auf den Hirnmetabolismus und die Hirnfunktion sein, 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. Eine deutlich größere Patientenzahl hätte die Einflüsse von Alter, Geschlecht und Begleiterkrankungen auf das PET-Ergebnis minimieren können.

4.3. Korrelationen

4.3.1 Einfluss der PVE- Korrektur auf die Spezifität der Korrelation zwischen MMSE und rCMRglc

Die zusammen passenden Muster des Hypometabolismus und der Hirnatrophie können zu einem künstlichen Abfall des rCMRglc abhängig von der Hirnatrophie führen und folglich können die Korrelationen ein Produkt der fokalen Hirnatrophie sein. Nach der PVE-Korrektur der Aktivierungs- und Ruhe- rCMRglc Messungen waren drei von zwölf Höchstwerte der Ruhe Scans nicht mehr signifikant, während bei der Messung unter Aktivierungsbedingungen nach der Korrektur einer von fünfzehn nicht mehr signifikant war. Das zeigt, dass die Spezifität der Verbindung zwischen MMSE und rCMRglc vor der PVE-Korrektur für die meisten Maxima gegenüber der PVE- Korrektur robust war. Basierend auf den vorliegenden Resultaten, ist die GM Atrophie nicht die Ursache der linearen Verbindung zwischen rCMRglc und dem Schweregrad der Demenz gemessen mit dem MMSE Test.

4.3.2. Einfluss der PVE- Korrektur auf die Sensivität der Korrelation zwischen MMSE und rCMRglc

Zusätzlich können nach der PVE- Korrektur weitere Areale gefunden werden, in denen die rCMRglc mit dem MMSE Score korreliert. Unter Ruhebedingungen waren die Areale, in denen der rCMRglc mit dem MMSE Wert korreliert die gleichen, wie vor der PVE-

Korrektur nur mit dem Zusatz des linken medialen und superioren temporalen Gyrus und bilateral des primären visuellem Kortex. Beim Aktivierungs- Scan führt die PVE- Korrektur zu einer Erhöhung der Anzahl der Maxima auf 30 Peaks von denen 14 Höchstwerte vor der PVE- Korrektur nicht signifikant waren. Die regionale Verteilung der Maxima unter Aktivierungsbedingungen änderte sich im Hinblick auf die Verteilung vor der PVE- Korrektur nicht. Diese Befunde lassen vermuten, dass die PVE- Korrektur die Sensitivität des PET mit AD verbundene funktionale Fehlleistungen aufzudecken erhöht, mehr unter Aktivierungs- als unter Ruhebedingungen.

4.4. Zusammenfassung und Ausblick

Zusammengefasst kann gesagt werden, die rCMRglc Messungen unter Ruhe- und Aktivierungsbedingungen korrelierten mit den MMSE Werten einer ausgewählten Gruppe früher klinischer AD Patienten. Die Aktivierungsbedingungen waren sensibler gegenüber rCMRglc Abnormalitäten als die Ruhebedingungen und waren genauso spezifisch für die funktionalen Änderungen. Das Ausmaß der Höchstwerte war robust gegenüber der PVE- Korrektur und folglich waren die Korrelationen kein Artefakt der GM Atrophie. Außerdem beeinflusste die PVE- Korrektur vor der Berechnung der Korrelations- Koeffizienten nicht die regionale Spezifität der lokalen Maxima unter Aktivierungsbedingungen während unter Ruhebedingungen weitere Areale erschienen, die auch unter Aktivierungsbedingungen präsent sind. Dies ist die erste Studie deren PVE- Korrektur bei rCMRglc Messungen auf GM Volumen und auf Aktivierungs PET Daten basiert. Diese Methode den PVE zu korrigieren kann auch bei anderen neurodegenerativen Krankheiten wie die Frontotemporale Demenz, Demenz mit Lewies Körpern oder psychische Erkrankungen mit strukturalen und funktionalen Defiziten eingesetzt werden. Im Allgemeinen ist unsere Methode den PVE zu korrigieren einfach, man kann zum Beispiel zusätzliche Kompartimente hinzufügen um die Aktivität in der GM oder WM zu variieren (Meltzer et al. 1996). Die Effekte der Gehirnatrophie und die Methoden zur Korrektur bleiben Gegenstand aktiver Forschung (Strul. et al. 1999).

5.-Zusammenfassung

Einleitung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem Einfluss der Hirnatrophie im Rahmen der Alzheimer Demenz auf die Sensitivität und Spezifität der Korrelationen zwischen dem MMSE Wert und der regionalen cerebralen metabolischen Rate für Glucose ($r_{CMR_{glc}}$), gemessen mit der Positronenemissionstomographie (PET). Auf Grund des limitierten räumlichen Auflösungsvermögens der PET wird die Genauigkeit der quantitativen Messung des regionalen Glucose Metabolismus von der Vermischung von grauer und weißer Masse und Liquor beeinflusst. Dieser angleichende Effekt wird partialer Volumeneffekt (PVE) genannt und bekommt bei zunehmender kortikaler Atrophie, aber auch bei umschriebenen kortikalen Läsionen, einen größeren Einfluss auf den errechneten Wert für den Stoffwechsel. Der Einfluss des partialen Volumeneffekts wurde auf die PET unter Ruhe Bedingung und unter Nutzung eines audiovisuellen Aktivierungsparadigmas bestimmt.

Methoden

14 AD Patienten zwischen 55 und 80 Jahre mit leichter bis mittelgradiger Demenz durchliefen ein Routineprotokoll zur Diagnosestellung. Die Probanden erfüllten die NINCDC-ADRDA Kriterien für wahrscheinliche Alzheimer Krankheit. Der durchschnittliche MMSE Wert lag bei 23,4, der Test wurde unter standardisierten Bedingungen durchgeführt. Der zerebrale Glucosemetabolismus wurde mit Hilfe der F-18-FDG-PET in einer Sitzung unter zwei verschiedenen standardisierten Bedingungen gemessen. Einmal in Ruhe, einmal unter audiovisueller Stimulation. Innerhalb von 2 Monaten wurde eine Magnetresonanztomographie angefertigt, um den partialen Volumeneffekt berechnen zu können. Die Korrelationen zwischen dem MMSE und dem regionalen cerebralen Glucosemetabolismus wurde voxelweise bestimmt. Der partiale Volumeneffekt wurde voxelweise mit Hilfe der in der MRT bestimmten grauen Masse berechnet.

Ergebnisse

Signifikante Korrelationen ($p=0,05$, $R>0,53$) zwischen MMSE und cerebralen Glucosemetabolismus:

Positive Korrelationen unter Ruhebedingungen vor PVE-Korrektur: bilateral Lobus parietalis, rechts Lobus occipitalis, links Lobus temporalis.

Positive Korrelationen unter Ruhebedingungen nach PVE-Korrektur: bilateral Lobus parietalis, Lobus occipitalis, links Lobus temporalis.

Positive Korrelationen unter Aktivierungsbedingungen vor PVE-Korrektur: bilateral Lobus parietalis, Lobus occipitalis und Lobus temporalis.

Positive Korrelationen unter Aktivierungsbedingungen nach der PVE-Korrektur: bilateral Lobus parietalis, Lobus occipitalis und Lobus temporalis.

Die meisten Korrelationen blieben auch nach der PVE-Korrektur signifikant. Nach der PVE-Korrektur kam es zu zusätzlichen Korrelationen im posterioren Kortex.

Diskussion

Das Aktivierungsparadigma führt zu einer erhöhten Sensitivität für einen im Rahmen der AD veränderten cerebralen Glucosemetabolismus im Vergleich zu Ruhebedingungen. Die Spezifität der Korrelationen war robust gegenüber der partialen Volumeneffekt-Korrektur, die Sensitivität wurde durch die PVE-Korrektur unter Aktivierungs- und Ruhebedingungen erhöht.

6.-Literaturverzeichnis

Ache, H.J. Chemie des Positrons und des Positroniums. *Angew. Chemie* 1972, 84:234-255

Akiyama, H., Barger, S., Barnum, S., Bradt, B., Bauer, J., Cole, G.M., Cooper, N.R., Eikelenboom, P., Emmerling, M., Fiebich, B., Hampel, H.: Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 21:383-421, 2000

Alzheimer, A.: Über einen eigenartigen, schweren Erkrankungsprozess der Hirnrinde. *Neurolog. Zentralbl.*, 25: 1134

Alzheimer, A.: Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* 4: 356-385, 1911

ANALYZE (Software), The Biomedical Imaging Resource at the Mayo Foundation, Rochester, Minnesota, USA.

Bales, K.R.: Lack of apolipoprotein E dramatically reduces amyloid β -peptide deposition. *Nature Genet* 17: 263-264, 1997

Baron, J.C., Chetelat, G., Desgranges, B., Perchey, G., Landeau B., de la Sayette, V., Eustache, F. : In vivo mapping of gray matter loss with voxel-based morphometry in mild Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2001; 14(2):298-309

Berg, L., Morris, J.C.; Diagnosis, In: Alzheimer's disease (Terry, R.D., Katzmann, R., Bick, K.L. eds.). Raven press, New York 1994

Beyreuther K, Masters CL.: Amyloid precursor protein (APP) and beta amyloid-4 in the etiology of Alzheimer's disease. *Brain pathol.* 1991; 1:241-52

Bickel H.:Stand der Epidemiologie. In: Hallauer, J.F., Kurz, A., Hrsg, Weißbuch Demenz, Versorgungssituation relevanter Demenzerkrankungen in Deutschland, Stuttgart: Thieme: 2002: 10-14

Blaizot, X., Meguro, K., Millien, L., Baron, J.C., Chavoix, C., Blaizot, A. X.: Correlations between visual recognition memory and neocortical and hippocampal glucose metabolism after bilateral rhinal cortex lesions in the baboon: implications for Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2002;22(21): 9166-70

Boetsch, T., Stübner, S., Auer, S. (2003). Klinisches Bild, Verlauf und Prognose (Kap. 5). In: Hampel, H., Padberg, F., Möller, H.J. (Hrsg.). Alzheimer Demenz. Klinische Verläufe, diagnostische Möglichkeiten, moderne Therapiestrategien. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbh, Stuttgart.

Bokde, A.L., Teipel, S.J., Drzezga, A., Thissen, J., Bartenstein, P., Dong, W., Leinsinger, G., Born, C., Schwaiger, M., Möller, M., Hampel, H.; Association between cognitive performance and cortical glucose metabolism in patients with mild Alzheimer's disease, 2006; *Dement geriatr cogn disord*, 20(6): 352-7

- Bokde, A.L., 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; *Arch Neurol*, 58: 480-486
- Bondi, M.W., Salmon, D.P., Butters, N.; Neuropsychological features of memory disorders in Alzheimer's disease; Raven Press, New York 1994
- Braak, H., Braak, E.: The human entorhinal cortex: Normal morphology and lamina-specific pathology in various diseases. *Neurosci Res.* 1992; 15: 585-613
- Braak, H., Braak, E.: Neuropathological staging of alzheimer related changes, 1991; *Acta Neuropathologica*; 82: 239-259
- Braak H., Braak E., Pathology of Alzheimer's disease. In; Calne DB, ed. Neurodegenerative diseases, Philadelphia; saunders; 1994; 585-613
- Braak H., Braak E., Development of Alzheimer-related neurofibrillary changes in the neocortex inversely recapitulates cortical myelogenesis. *Acta Neuropathol.* 1996; 92: 197-201
- Braak, H., Griffing, K., Braak, E.: Neuroanatomy of Alzheimer's disease. *Alzheimer Res*, 1997; 3: 235-47
- Bürger, K., Malzer, T., Bickel, H., (2003). Epidemiologie (Kap.3). In: Hampel, H., Padberg, F., Möller, H.J. (Hrsg.). Alzheimer Demenz. Klinische Verläufe, diagnostische Möglichkeiten, moderne Therapiestrategien. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbh, Stuttgart.
- Burns A., Jacoby R., Levy R., Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease. III: Disorders of mood. *Brit J Psychiat.* 1990; 157: 81-86
- Burns A., Jacoby R., Levy R., Neurological signs in Alzheimer's disease. *Age Aging.* 1991; 20: 45-51
- Carson, R.E., Daube-Witherspoon, M.E., Green, M.V. A method for post-injection PET transmission measurement with a rotating pin source, 1987; *J Nucl Med*; 28: 1073-1074
- Chawluk, J.B., Alavi, A., Dann, R.; Positron emission tomography in aging and dementia; effect of cerebral atrophy; *Journal Nucl. Med*, 1987; 28:431-37
- Combarros, O., Alvarez-Arcaya, A., Sanchez-Guerra, M., fante, J., Berciano, J.: Candidate gene association studies in sporadic Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 14: 41-54, 2002
- Condon, B., Wyper, D., Grant, R.; Use of magnetic resonance imaging to measure intracranial cerebrospinal fluid volume, 1986; *Lancet*; 1: 1355-1357
- Corder E.H., Saunders A.M., Strittmatter W.J. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science.* 1993; 261: 921-3
- Chawluk, J.B., Alavi, A., Dann, R.; Positron emission tomography in aging and dementia; effect of cerebral atrophy; *Journal Nucl. Med*, 1987; 28:431-37

CTI, Knoxville, Tennessee, USA: ECATEXACT HR+ PET Scanner

Devanand, D.P., Jacobs, D.M., Tang, M.X., Del Castillo-Castaneda, Sano, M., Marder, K., Bell, K., Bylsma, F.W., Brandt, J., Albert, M., Stern, Y.: The course of psychopathologic features in mild to moderate Alzheimer's disease. *Arch Gen Psychiatry* 54: 257-263, 1997

Doraiswamy, P.M., Steffens, D.C., Pitchumoni, S., Tabrizi, S.; Early recognition of Alzheimer's disease: what is consensual? what is controversial? What is practical? *J Clin Psychiatry* 59(Suppl 13), 6-18, 1998

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.

Edwards, D.F., Deuel, R.K., Baum, C.M., Morris, J.C.: A quantitative analysis of apraxia in senile dementia of the Alzheimer type: stage related differences in prevalence and type. *Dementia* 2: 142-149 (1991)

Erhardt, T. Plattner, A. (1999). *Verhaltenstherapie bei Morbus Alzheimer*. Hogrefe-Verlag, Göttingen

Filebaum, G.G., Wilkinson, W.E., Welsh, K.A., Mohs, R.C.. Discrimination between stages of Alzheimer's disease with subsets of Mini-Mental State Examination items. An analysis of Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease data. *Arch Neurol* 51: 916-921, 1994

Film: "Der Zauberer von Oz"(1939). The classic adaption of Lyman Frank Baum's "The wonderful wizard of Oz", Metro Goldwyn Mayer, USA

Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinican, 1975; *J Psychiatr Res*; 12(3): 189-98

Fröhlich L., Riederer P., Stoffwechselfypothesen der Demenz vom Alzheimerstyp- Was gibt es neben dem Amyloid? *Neuropsychiatrie*. 1996; 10: 59-66

Goedert, M., Jakes, R., Spillantini, M.G. Assembly of microtubule-associated protein tau into Alzheimer-like filaments induced by sulphated glycosaminoglycans. *Nature*. 1996; 383: 550-3

Grady, C.L., Rapoport, S.I., 1992, Cerebral metabolism in aging and dementia. In: Birren, J., Sloane, R.B., Cohen, G.(Eds.), *Handbook of Mental Health and Aging*. Academic press, san Diego, pp. 201-228

Hardy J., Amyloid, the presenilins and Alzheimer's disease. *Trends Neurosci*. 1997; 20: 154-9

Haass, C., Selkoe, D.J.: Cellular processing of β -amyloid precursor protein and the genesis of amyloid β -peptides, *Cell* 75, 1039-42, 1993

Haass, C.: Presenile because presenilin: the presenilin genes and early onset Alzheimer's disease. *Current opinion in Neurology*, 254-59, 1996

- Haupt, M.: Der Verlauf von Verhaltensstörungen und ihre psychosoziale Behandlung bei Demenzerkrankungen. *Z. Gerontol Geriatr* 32: 159-166, 1999
- Haxby, J.V., Duara, R., Grady, C.L., Rapoport, S.I., Cutler, N.R., 1985. Relations between neurophysiological and cerebral metabolic asymmetries in early Alzheimer's disease. *J cerebral blood flow metab.* 5: 193-200
- Herscovitch, P., Auchus, A.P., Gado, M., Chi, D., Raichle, M.E.: Correction of positron emission tomography data for cerebral atrophy. *J cereb blood flow metab* 1986; 6(1): 120-4
- DeHevesey, G.; The Absorption and Translocation of Lead by Plants. 1923; *Biochem. J.*; 17: 439
- Heyman, A., Peterson, B., Fillenbaum, G., Pieper, C.: Predictors of time to institutionalization of patients with Alzheimer's disease: The CERAD experience, Part XVII. *Neurology* 48: 1304-1309, 1997
- van Hoesen G.W., Hyman B.T., Damasio A.R., Entorhinal cortex pathology in Alzheimer's disease. *Hippocampus.* 1991; 1: 1-8
- Hoffmann, E.J., Huang, S.C., Phelps, M.E.: Quantitation in positron emission computed tomography, 1979; *J comp assist tomogr*; 3: 299-308
- Hoyer S. Brain glucose and energy metabolism abnormalities in sporadic Alzheimer's disease. Causes and consequences. *Exp Gerontol.* 2000; 35: 1363-72
- Huff, F.J., Growdon, J.M.: Neurological abnormalities associated with severity of dementia in Alzheimer's disease. *Can J Neurol Sci* 13: 403-405, 1986
- Hyman B.T., van Hoesen G.W., Damasio A.R., Barnes C.L.. Alzheimer's disease: cell-specific pathology isolates the hippocampal formation. *Science.* 1984; 225: 1168-70
- Hyman B.T., Trojanowski J.Q., Editorial on consensus recommendation for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease from the National Institute on Aging and the Reagan Institute working group on diagnostic criteria for the neuropathological assessment of Alzheimer's disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1997; 56:1095-7
- Ibanez, V., Pietrini, P., Alexander G.E., Furey, M.L., Teichberg, D., Rajapakse, J.C., Rapoport, S.I., Schapiro, M.B., Horwitz, B. Regional glucose metabolic abnormalities are not the result of atrophy in Alzheimer's disease, 1998; *Neurology*; 50(6): 1585-93
- Jueptner, M., Weiller, C. Does Measurement of regional cerebral blood flow reflect synaptic activity?-Implications for PET and fMRI. *Neuroimage.* 1995; 2: 148-156
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Karzman, R., Price, D., Stadlan, E.M. 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, 1984; *Neurology*, 34: 939-944

Kivipelto, M., Helkala, E.L., Laakso, M.P., Hänninen, T., Alhainen, K., Soininen, H., Tuomilehto, J., Nissien, A.: Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in late life- A longitudinal, population based study. *Br Med J* 322:1447-1451, 2000

De Kosky, 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

Launer, L.J., Anersen, 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. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease; results from EURODERM pooled analyses. EURODERM Incidence Research Group and Work Groups. European Studies of Dementia. *Neurology*, 52: 78-84, 1999

Mann, M.D., Yates, P.O.: Neurotransmitter deficits in Alzheimer's disease and in other dementing disorders. *Hum Neurobiol* 5, 147-158, 1986

Matlab 6.5 bzw 5.3, The MathWorks, INC., Natick, USA

Meguro, K., Le Mestric, C., Landeau, B., Desgranges, B., Eustache, F., Baron, J.C., Chavoix, C., Blaizot, A. X.: Relations between hypometabolism in the posterior association neocortex and hippocampal atrophy in Alzheimer's disease: a PET/MRI correlative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71(3): 315-21

Meltzer, C.C., Leal, J.P., Mayberg, H.S., Wagner, H.N., Frost, J.J.; Correction of PET data for partial volume effects in human cerebral cortex by MR imaging: *Journal of computer assisted tomography*, 1990; 14(4): 561-570

Meltzer, C.C., Zubieta, J.K., Links, J.M., Brakeman, P., Stumpf, M.J., Frost, J.J.; MR-based correction of brain PET measurements for heterogeneous gray matter radioactivity distribution, 1996; *Journal of cerebral blood flow and metabolism*; 16: 650-658

Meltzer, C.C., Zubieta, J.K., Brandt J., Tune L.E., Mayberg H.S., Frost JJ; Regional hypometabolism in Alzheimer's disease as measured by positron emission tomography after correction for effects of partial volume averaging. *Neurology* 1996; 47(2); 454-61

Mentis, M.J., Alexander, G.E., Krasuki, J., Pietrini, P., Furey, M.L., Schapiro, M.B., Rapoport, S.I. Increasing required natural response to expose abnormal brain function in mild versus moderate or severe Alzheimer's disease: PET studies using parametric visual stimulation. *Am J Psychiatry*, 1998, 155: 785-794.

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

Minoshima, S., Berger, K.L., Lee, K.S., Mintun, M.A. An automated method for rotational correction of three dimensional functional brain images, 1992; *J Nucl Med*; 33: 1579-1585

Minoshima, S., Giordani, B., Berent, S., Frey, K.A., Foster, N.L., Kuhl, D.E.: Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997; 42(1): 85-94

Monsch, A.U., Foldi, N.S., Ermini-Fünfschilling, D.E., Berres, M. Taylor, K.I., Seifritz, E., Stahelin, H.B., Spiegel, R.: Improving the diagnostic accuracy of the Mini-Mental State Examination. *Acta Neurol Scand* 92: 145-150, 1995

Micro-Software: Rorden, C., Brett, M. (2000). Stereotaxic display of brain lesions. *Behavioural Neurology*; 12: 191-200 (www.spc.sc.edu/comd/rorden)

Müller-Gärtner, H.W., Links J.M., Prince, J.L., Bryan, R.N., McVeigh, E., Leal, J.P., Davatzikos, C., Frost, J.J.; Measurements of radiotracer concentration in brain gray matter using positron emission tomography: MRI-based correction for partial volume effects, 1992; *Journal of cerebral blood flow and metabolism*; 12: 571-583

Ott, A. Breteler, M.M., vanHarskamp, F., Claus, J.J., van der Cammen, T.J., Grobbee, D.E., Hofman, A.: Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study. *BMJ* 310: 970-973, 1995

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

Petersen, R.C.; Clinical subtypes of Alzheimer's disease. *Dement and geriatr cogn disord* 9 (Suppl.3): 16-24 (1998)

Pham, D.L., Prince, D.L. Adaptive fuzzy segmentation of magnetic resonance images, 1999 ; *Trans Med Imaging*; 18: 737-52

Pietrini, P., Alexander, G.E., Furey, M.L., Hampel, H., Guazzelli, M.. The neurometabolic landscape of cognitive decline: in vivo studies with positron emission tomography in Alzheimer's disease. *International journal of psychophysiology*, 2000; 37: 87-98

Pietrini, P., Guazelli, M., Jaffe, K., Sandhu, N., Grafman, J. Brain response during imaginal aggressive behavior in healthy young male and female subjects: a PET-rCBF study. 1998; *Society for neuroscience abstracts* 24, 1, 781.

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. Low glucose metabolism during brain stimulation in older down's syndrome, subjects at risk for alzheimer's disease prior to dementia. 1997; *Am J Psychiatry*, 154:1063-1069

Pietrini, P., Furey, M., Alexander, G.E., Mentis, M.J., Dani, A., Guazzelli, Rapoport, S.I., Schapiro, M.B. Association between brain functional failure and dementia severity in Alzheimer's disease: Resting versus stimulation PET Study. 1999; *Am J Psychiatry*, 156: 470-473

Podruchny, T.A., Connolly, C., Bokde, A., Herscovich, P., Eckelman, W.C., Kiesewetter, D.O., Sunderland, T., Carson, R.E., Cohen, R.M.: In vivo muscarinic 2 receptor imaging in cognitively normal young and older volunteers. *Synapse* 2003;48 (1) 9:39-44.

Rapoport SI., Grady CL.: Parametric in vivo brain imaging during activation to examine pathological mechanisms of functional failure in Alzheimer Disease. *Int J Neurosci*, 1993;70(1-2): 39-56

RedHat Linux- Betriebssystem, 7.3 release, Kernel 2.4.18-18.7.x

Reisberg, B., Ferris, S.H., Torossian, C., Kluger, A., Monteiro, I.; Pharmacologic treatment of Alzheimer's disease: A methodological Critique based upon knowledge of symptomatology and relevance for drug trials. *Int Psychogeriatr* 4 (Supl 1), 9-42 (1992)

Reisberg, B.: Functional Assessment Staging (FAST). *Psychopharmacol Bull* 24, 653-659 (1988)

Reisberg, B., Ferris, S.H., Torossian, C., Kluger, A., Monteiro, I.: Pharmacologic treatment of Alzheimer's disease: A methodologic critique based upon knowledge of symptomatology and relevance for drug trials. *Int Psychogeriatr* 4 (Suppl. 1): 9-42, 1992

Reiman E.M., Caselli R.J., Yun L.S., Chen K., Bandy D., Minoshima S., Thibodeau S.N., Osborne D.; Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the epsilon 4 allele for apolipoproteine E. *N Engl J Med* 1996; 334(12). 752-8

Schütte, H. *Medizinische Isotope in der organischen Chemie und Biochemie*, Verlag Chemie Weinheim, 1996

Selkoe, D.J. (2000). The origins of Alzheimer's disease. *JAMA*, 283: 1615-1617

Small, G.W., Rabins, P.V., Barry, P.P.: Diagnosis and treatment of alzheimer's disease and related disorders: consensus statement of the american association for geriatric psychiatry, the Alzheimer's Association, and the american geriatrics society. *JAMA* 278: 1363-1371 (1971)

Sokoloff, L., Reivich, M., Des Rosiers, M.H., Patlak, C.S., Pettigrew, K.D., Sakurada, O., Shinohara, M. The desoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory procedure and normal values in the conscious and anesthetized albino rat, 1977; *J neurochem*; 28: 897-916

SPM99-Software, Wellcome Department of cognitive Neurology in London, UK, (www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm)

vonStrauss, E., Viitanen, M., DeRonchi, D., Winbald, B., Fratiglioni, L.: Aging and the occurrence of dementia: findings from a population-based cohort with a large sample of nonagenarians. *Arch Neurol* 56: 587-592, 1999

Strul, D., Bendriem, B.: Robustness of anatomically guided pixel-by-pixel algorithms for partial volume effect correction in positron emission tomography. *J. Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19(5): 547-59

SUN Microsystems Inc., Santa Clara, California, USA

Talarach, J., Tournoux, P. *Co-planar stereotactic atlas of the human brain*, 1988; New York, Thieme Medical

Teipel, S.J., Hampel, H., Pietrini, P., Möller, H.J., Rapoport, S.I. PET in Alzheimer's disease- from resting-state to activation studies. *Drug News Perspect*, 12(2): 83-90

Ter-Pogossian, M.M., Phelps, M.E., Hoffmann, E.J., Mullani, N.A. A positron-emission transaxial tomograph for nuclear imaging (PET), 1975; *Radiology*; 114(1): 89-98

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.

Tucker R.P. The roles of microtubule-associated proteins in brain morphogenesis: a review. *Brain Res Rev.* 1990:109-20

Welsh, K.A., Butters, N., Hughes, J., Mohs, R., Heymann, A.; Detection of abnormal memory decline in mild cases of Alzheimer's disease using CERAD neuropsychological measures. *Arch Neurol* 48: 278-281 (1991)

Wienhard, K., Wagner, R., Heiss, W.D.: *Pet-Grundlagen und Anwendungen der Positron-Emissions-Tomography.* Springer Verlag, Berlin, Heidelberg 1989

Wood J.G., Mirra S.S., Pollock N.J. Neurofibrillary changes of Alzheimer disease share antigenic determinants with microtubule-associated protein tau. *Proc Natl Acad Sci* 1986; 83: 4040-4043

7. Verzeichnis verwendeter Abkürzungen

Abb.	Abbildung
Ant.	Anterior
AC	Anterior Commissure
AD	Demenz vom Alzheimer-Typ
ATP	Adenosin-Tri-Phosphat
BA	Brodman Areal
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer` Disease
DSM-IV	Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen
EEG	Elektronenzephalogramm
e-	Elektron
e+	Positron
FDG	Fluor-2-desoxy-2-D-Glukose
FWHM	Full width at half maximum
GM	Graue Masse
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems
keV	Kilo Elektronen Volt
mCi	Millicurie
min	Minute
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
MMSE	Mini-Mental-State-Examination
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer`s Disease and related Disorders Association
PC	Posterior Commissure
PET	Positronenemmissionstomographie
PIXEL	Bildpunkt
PVE	Partieller Volumeneffekt
Post.	Posterior
r	Range, niedrigster angenommener Korrelationskoeffizient
rCMRglc	regionale cerebrale metabolische Rate für Glucose
SD	Standardabweichung
SPM	Statistical Parametric Mapping
WM	Weiße Masse
Voxel	Volumenelement
x,y,z	Koordinaten
3D	dreidimensional

8.-Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1.1 : pathologische Veränderungen bei AD bezogen auf die zeitliche Reihenfolgeder kortikalen Markreifung.

Abbildung 2.1: Massenzahl und Ordnungszahl des Elements Fluor

Abbildung 2.2: Erzeugung von 2-Fluor-2-Desoxy-Glucose

Abbildung 2.3: Glucose, 2-Desoxyglucose, 2-Fluor-2-Desoxyglucose

Abbildung 2.4: mögliche Fehlerquellen der Ereignismessung

Abbildung 2.5: Kraniaie Positronemissionstomographie

Abbildung 2.6: Kraniaie Magnetresonanztomographie

Abbildung 2.7: GM-Maske

Abbildung 3.1.: Korrelationskoeffizienten des Ruhe Glukose Metabolismus mit dem MMSE Score vor der PVE- Korrektur. Die Reihenfolge der transversalen Bilder ist von inferior nach superior. Der Grenzwert der Korrelationskoeffizienten liegt bei 0.53 ($p = 0.05$).

Abbildung 3.2.: Korrelationskoeffizienten des Ruhe Glukose Metabolismus mit dem MMSE Score vor der PVE- Korrektur in einer drei dimensionalen Projektion in Dorsalansicht. Der Grenzwert der Korrelationskoeffizienten liegt bei 0.53 ($p = 0.05$).

Abbildung 3.3.: Korrelationskoeffizienten des Ruhe Glukose Metabolismus mit dem MMSE Score nach der PVE- Korrektur. Die Reihenfolge der transversalen Bilder ist von inferior nach superior. Der Grenzwert der Korrelationskoeffizienten liegt bei 0.53 ($p = 0.05$).

Abbildung 3.4.: Korrelationskoeffizienten des Ruhe Glukose Metabolismus mit dem MMSE Score nach der PVE- Korrektur in einer drei dimensionalen Projektion in Dorsalansicht. Der Grenzwert der Korrelationskoeffizienten liegt bei 0.53 ($p = 0.05$).

Abbildung 3.5.: Überlagerung der Korrelationskoeffizienten des Ruhe Glukose Metabolismus mit dem MMSE Score. Die Reihenfolge der transversalen Bilder ist von inferior nach superior. Der

Grenzwert der Korrelationskoeffizienten liegt bei 0.53 ($p = 0.05$). Orange = signifikante Korrelationskoeffizienten vor der PVE- Korrektur, blau = signifikante Korrelationskoeffizienten nach der PVE Korrektur und gelb = signifikante Korrelationskoeffizienten vor und nach der PVE- Korrektur.

Abbildung 3.6.: Korrelationskoeffizienten des Aktivierungs- Glukose Metabolismus mit dem MMSE Score vor der PVE- Korrektur. Die Reihenfolge der transversalen Bilder ist von inferior nach superior. Der Grenzwert der Korrelationskoeffizienten liegt bei 0.53 ($p = 0.05$).

Abbildung 3.7.: Korrelationskoeffizienten des Aktivierungs- Glukose Metabolismus mit dem MMSE Score vor der PVE- Korrektur in einer drei dimensionalen Projektion in Dorsalansicht. Der Grenzwert der Korrelationskoeffizienten liegt bei 0.53 ($p = 0.05$).

Abbildung 3.8.: Korrelationskoeffizienten des Aktivierungs- Glukose Metabolismus mit dem MMSE Score nach der PVE- Korrektur. Die Reihenfolge der transversalen Bilder ist von inferior nach superior. Der Grenzwert der Korrelationskoeffizienten liegt bei 0.53 ($p = 0.05$).

Abbildung 3.9.: Korrelationskoeffizienten des Aktivierungs- Glukose Metabolismus mit dem MMSE Score nach der PVE- Korrektur in einer drei dimensionalen Projektion in Dorsalansicht. Der Grenzwert der Korrelationskoeffizienten liegt bei 0.53 ($p = 0.05$).

Abbildung 3.10.: Überlagerung der Korrelationskoeffizienten des Aktivierungs- Glukose Metabolismus mit dem MMSE Score. Die Reihenfolge der transversalen Bilder ist von inferior nach superior. Der Grenzwert der Korrelationskoeffizienten liegt bei 0.53 ($p = 0.05$). Orange = signifikante Korrelations- Koeffizienten vor der PVE- Korrektur, blau = signifikante Korrelationskoeffizienten nach der PVE- Korrektur und gelb = signifikante Korrelationskoeffizienten vor und nach der PVE Korrektur.

9.-Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Lokale Maxima der positiven Korrelationskoeffizienten zwischen Ruhe Glukose Metabolismus und dem MMSE Score, wobei jedes lokale Maxima aus einer Gruppe von mindestens 10 kontinuierlichen statistisch signifikanten Voxel besteht. Die Höchstwerte der Korrelationskoeffizienten sind vor der PVE- Korrektur bestimmt worden. Die Werte der Korrelationskoeffizienten nach der PVE Korrektur sind in der zweiten Reihe.

Tabelle 2: Lokale Maxima der positiven Korrelationskoeffizienten zwischen Ruhe Glukose Metabolismus und dem MMSE Score, wobei jedes lokale Maxima aus einer Gruppe von mindestens 10 kontinuierlichen statistisch signifikanten Voxel besteht. Die Höchstwerte der Korrelationskoeffizienten sind nach der PVE- Korrektur bestimmt worden. Die Werte der Korrelationskoeffizienten vor der PVE- Korrektur sind in der zweiten Reihe.

Tabelle 3: Lokale Maxima der positiven Korrelationskoeffizienten zwischen Aktivierungs- Glukose Metabolismus und dem MMSE Score, wobei jedes lokale Maxima aus einer Gruppe von mindestens 10 kontinuierlichen statistisch signifikanten Voxel besteht. Die Höchstwerte der Korrelationskoeffizienten sind vor der PVE- Korrektur bestimmt worden. Die Werte der Korrelationskoeffizienten nach der PVE Korrektur sind in der zweiten Reihe.

Tabelle 4.: Lokale Maxima der positiven Korrelationskoeffizienten zwischen Aktivierungs- Glukose Metabolismus und dem MMSE Score, wobei jedes lokale Maxima aus einer Gruppe von mindestens 10 kontinuierlichen statistisch signifikanten Voxel besteht. Die Höchstwerten der Korrelationskoeffizienten sind nach der PVE- Korrektur bestimmt worden. Die Werte der Korrelationskoeffizienten vor der PVE- Korrektur sind in der zweiten Reihe.

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. H. Hampel danke ich für die Überlassung des Themas und die freundliche Aufnahme in seine Arbeitsgruppe.

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

Ganz besonderen Dank schulde ich Herrn PhD Arun Bokde für die hervorragende wissenschaftliche Betreuung meiner Arbeit und die sehr nette Zusammenarbeit..

Ebenfalls zu besonderem Dank verpflichtet bin ich Herrn PD Dr. med S. Teipel für die methodische Unterstützung.

Meinen Mitdoktoranden Volker Hartmann, Anna F. Leuchtweis und besonders Frederike Runge 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

Name: Jost Thissen

Geburtsdatum: 24.10.1976

Geburtsort: Bochum

Adresse: Langendreerstr.75

Mutter: Bärbel Thissen, geb. Brandenstein,
Studienrätin

Vater: Wilhelm Thissen,
Oberstudienrat

Geschwister: Jonas Thissen, geb. 27.03.1982,
Julian Thissen, geb. 28.03.1990

Schullaufbahn: - 1983-87 Grundschule „Hörderstr“
- 1987-96 Lessing-Gymnasium, 06/96 Abitur

Zivildienst: - 10/96- 11/97 Zivildienst im
Marienhospital Eickel, Psychiatrie

Studium: - 04/98-11/04 Studium der Medizin in München,
- 04/98-3/00 LMU-München
- 03/00-11/04 TU-München

Praktisches Jahr: - Chirurgie : Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, München
- Orthopädie: Hosp. Uni.- Prof. Edgar Santos, Salvador, Brasilien
- Innere : Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, München

Klinik: - ab 06/05 Assistenzarzt im Marienhospital Witten,
Medizinische Klinik,
- 05/07-11/07 interdisziplinäre Intensivstation
- ab 11/07 Assistenzarzt im Knappschaftskrankenhaus III der
Ruhruniversität Bochum, Neurochirurgische Klinik

