

**Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor der Klinik: Prof. Dr. P. Falkai**

**Darstellung visuokonstruktiver Verarbeitung
bei der
Alzheimer-Demenz mit 18F-FDG-PET**

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

vorgelegt von
Marianne Haslbeck
aus
Zwiesel

2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter Priv. Doz. Dr. Katharina Bürger

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Axel Rominger

.....

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter:

.....

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

Tag der mündlichen Prüfung: 13.02.2014

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung..... 5

1.1 Die Alzheimer Demenz (AD).....5

1.1.1 Der Name Alzheimer5

1.1.2 Ätiologie und Pathogenese der AD6

1.1.3 Klinisches Bild, individuelle und sozio-ökonomische Bedeutung der Erkrankung8

1.2 AD und Visuokonstruktion10

1.3 Hypothesen und Ziel der vorliegenden Arbeit.....12

2 Material und Methoden 14

2.1 Patienten14

2.1.1 AD-Patienten14

2.1.2 Kontrollpersonen.....16

2.2 Neuropsychologische Tests16

2.2.1 Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease (CERAD), Konstruktive Praxis17

2.2.2 Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS)18

2.3 Bildgebung.....19

2.3.1 Positronenemissionstomographie (PET)19

2.3.2 PET und AD20

2.3.3 Ablauf der PET-Aufnahmen20

2.3.4 Daten- und Bilderanalyse21

3 Ergebnisse..... 23

3.1 Ergebnisse der neuropsychologischen Tests23

3.1.1 Ergebnisse im Mini Mental State Examination (MMSE)23

3.1.2 Ergebnisse im CERAD-Zeichentest.....24

3.1.3 Ergebnisse im RBANS24

3.1.4 Übersicht über die demographischen Daten und Testergebnisse der AD-Patienten24

3.1.5 Ergebnis der linearen Regression der Scores von CERAD-Zeichentest und RBANS-Figurabzeichentest27

3.2 Ergebnisse der PET-Analysen.....27

3.2.1 Vergleich zwischen dem Glukosemetabolismus der Alzheimer-Patienten und der nicht-dementen Kontrollpatienten.....27

3.2.2	Korrelation zwischen dem CERAD-Zeichentestergebnis und der normalisierten 18F-FDG-Aufnahme	28
3.2.3	Korrelation zwischen den Testergebnissen im RBANS-Figur-Abzeichentest (mod. Rey-Figur) und der normalisierten 18F-FDG-Aufnahme	31
4	Diskussion	35
4.1	Korrelationen zwischen Zeichenleistungen im CERAD-Test und 18F-FDG-PET- Aufnahmen	36
4.2	Korrelationen zwischen Zeichenleistungen im RBANS-Test und 18F-FDG-PET- Aufnahmen	38
4.3	Überlappende Korrelationen der Zeichenleistungen im CERAD- und RBANS-Test mit 18F-FDG-PET-Aufnahmen	42
4.4	Klinische Bedeutung und Anwendungsbereiche der 18F-FDG-PET-Bildgebung...	43
5	Zusammenfassung	45
6	Literaturverzeichnis	49
7	Verzeichnis der Akronyme	64
8	Verzeichnis der Abbildungen	66
9	Verzeichnis der Tabellen	67
	Eidesstattliche Versicherung.....	69

Die vorliegenden Ergebnisse wurden inzwischen unter meiner Mitautorenschaft veröffentlicht [Förster, S., Teipel, S. et al. (2010). „FDG-PET mapping the brain substrates of visuo-constructive processing in Alzheimer’s disease.“ *J Psychiatr Res* **44**(7): 462-469]. Teile der Publikation finden sich im Ergebnis-, Methoden- und Diskussionsteil dieser Dissertationsschrift und sind entsprechend gekennzeichnet (mit „vgl. dazu Förster et al. 2010“).

1 Einleitung

1.1 Die Alzheimer Demenz (AD)

1.1.1 Der Name Alzheimer

Die Alzheimer-Demenz (Demenz vom Alzheimer Typ, Morbus Alzheimer), im Folgenden mit „AD“ abgekürzt, ist eine primär degenerative Erkrankung des zerebralen Kortex, die durch typische neuropathologische Kennzeichen (Hirnatrophie, pathologische Fibrillenveränderungen und amyloide Plaques) charakterisiert wird [Alzheimer 1906].

Der deutsche Psychiater und Histopathologe Alois Alzheimer (1864-1915) präsentierte 1906 auf einem Kongress in Tübingen einen vorläufigen Bericht über die histopathologischen Befunde im Kortex einer verstorbenen 55-jährigen Patientin, die er als Assistenzarzt in Frankfurt a. M. behandelt hatte und deren Gehirn er nach ihrem Tod histologisch untersucht hatte [Alzheimer 1906]. Diese „eigenartige Erkrankung der Hirnrinde“ (so der Titel seines Vortrags) bezeichnete Alzheimer als „Dementia praesenilis“, also als einen Fall der seltenen Demenz, die bei unter 65-Jährigen diagnostiziert wurde. Dieser Differenzierung zwischen präseniler und seniler Demenz stand Alzheimer bereits wenige Jahre später selbst ambivalent gegenüber; die Sinnhaftigkeit dieser Abgrenzung zwischen den beiden vermeintlich unterschiedlichen Erkrankungen wurde von ihm in einer seiner späteren Publikationen ausführlich diskutiert [Alzheimer 1911; Castellani et al. 2010].

Erst Alzheimers Vorgesetzter, Emil Kraepelin (1856-1926), benannte die Erkrankung in der achten Ausgabe seines Psychiatrie-Lehrbuchs nach Alzheimer; er prägte den Begriff „Alzheimersche Krankheit“ [Kraepelin 1910].

Im modernen psychiatrischen Klinikalltag wird eine dementielle Erkrankung dann als Demenz vom Alzheimer Typ in Abgrenzung zu Demenzen anderer Genese klassifiziert, wenn sich beim Patienten definierte klinische Befunde erheben lassen und andere Ursachen ausgeschlossen werden können (Ausschlussdiagnose). Die beiden im psychiatrischen Alltag standardmäßig verwendeten Klassifikationssysteme, ICD-10 (international - WHO) sowie DSM-IV (national - USA) stellen Richtlinien und Kriterien zur Diagnostik auf.

1.1.2 Ätiologie und Pathogenese der AD

Die AD wird durch einen progressiven degenerativen Prozess des zerebralen Kortex mit fortschreitendem Untergang funktionell assoziierter Neuronen charakterisiert; sie gehört also zur Gruppe der neurodegenerativen Erkrankungen. Die beiden klassischen histopathologischen Befunde in den Kortexen von verstorbenen AD-Patienten, senile Plaques und neurofibrilläre Bündel (neurofibrillary tangles; NFTs), wurden bereits von Alzheimer beschrieben [Alzheimer 1906]. Die senilen Plaques stellen Foci von extrazellulärer Ablagerung von Amyloid- β -Protein (A β) dar, einem Eiweiß mit neurotoxischen Eigenschaften, das sich in der fibrillären Form innerhalb der Plaques sowohl als A β 42 (mit der Aminosäure 42 als Terminus) als auch in der eher hydrophoben Form A β 40 findet [Glennner, Wong 1984; Wong et al. 1985; Selkoe 2001]. Bereits in der Publikation von 2001 und in neueren Ansätzen [Tomiyama 2010] wird diskutiert, ob lösliche Amyloid- β -Oligomere in der Pathogenese der AD der Trigger für die hypothetische Entwicklungskaskade sein könnten. Diese umfasst die Ablagerung von A β zu senilen Plaques, die inflammatorische Antwort der Neuronen (Aktivierung von Mikroglia, Zytokinausstoß, Astrozytose und Ausstoß von Akute-Phase-Proteinen), die progressive neuritische Schädigung innerhalb der Amyloid-Plaques und in weiteren Orten des Neuropils, die Unterbrechung der neuronalen metabolischen Homöostase und schließlich die neuritische und neuronale Dysfunktion mit progressivem Neurotransmitter-Defizit mit Endpunkt Demenz [Selkoe 2001].

Das zweite wichtige histopathologische Korrelat der AD stellen sogenannte neurofibrilläre Bündel (neurofibrillary tangles, NFTs) dar, die aus hyperphosphoryliertem Tau-Protein bestehen und die Ursache für eine Reihe von neurodegenerativen Erkrankungen sind [Grundke-Iqbal et al. 1986]. Zu diesen sogenannten Tauopathien zählt man außer der AD als zahlenmäßig bedeutendste Erkrankung einige Formen der frontotemporalen Lobärdegeneration, die kortikobasale Degeneration und die progressive supranukleäre Blickparese.

Die Frage, ob die Ablagerung von A β der Bildung der neurofibrillären Bündel vorausgeht [Cummings et al. 1996; Delaère et al. 1989] oder umgekehrt die Ablagerung der NFTs der Ablagerung des A β [Braak, Braak 1997], wurde in den 1990er Jahren kontrovers diskutiert [Cummings 1997; Hyman, Gomez-Isla 1997]. Die jüngste Forschung gibt Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Vorkommen von A β und NFTs in dem Sinne, dass A β die Bildung und Reifung der NFTs induziert [Takata et al. 2011].

Histopathologische Post-Mortem-Studien an den Gehirnen von Alzheimer-Patienten [Braak, Braak 1991] ergaben ein charakteristisches Muster bei der regionalen und laminaren Verteilung der NFTs. Das Verteilungsmuster der senilen Plaques hingegen war weniger konsistent und von

begrenzter Bedeutung für die Festlegung von neuropathologischen Stadien der AD. Die Verteilung der NFTs erlaubte eine Einteilung des neuropathologischen Fortschreitens der AD in sechs Stadien. Diese sechs Stadien wiederum konnten zu drei Stadien zusammengefasst werden, die sich auf das regionale Vorkommen der NFTs bezogen. Die neurofibrillären Ablagerungen der Stadien I und II fanden sich hauptsächlich im transentorhinalen Bereich des Kortex (transentorhinale Stadien). Dies ist ein Übergangsbereich, der sich zwischen dem eigentlichen entorhinalen Bereich und dem angrenzenden temporalen Isokortex befindet. In Stadium III und IV fanden sich die NFTs vorwiegend im transentorhinalen und entorhinalen Bereich. Der Hippocampus war nur schwach betroffen, vorwiegend in CA1. Diese Stadien bezeichneten die Autoren als limbische Stadien. Die beiden letzten Stadien, Stadien V und VI, konnten zum isokortikalen Stadium zusammengefasst werden. Hierbei fanden sich die NFTs zusätzlich zum Vorkommen von Stadium I – IV in großer Anzahl in allen Bereichen des Hippocampus sowie des Isokortex. Zudem war in Stadium VI bereits auch das extrapyramidale System betroffen. Die transentorhinalen Stadien könnten klinisch dem stummen Stadium der AD entsprechen (präklinische Phase), die limbischen Stadien den klinischen Vorstufen der AD. Die isokortikalen Stadien schließlich könnten dem klinischen Bild einer voll entwickelten AD entsprechen. Die Verteilung der Amyloid-Ablagerungen war weit weniger aussagekräftig für die Einteilung in neuropathologische Stadien. Ihr Vorkommen zeigte nicht nur eine große Bandbreite innerhalb der architektonischen Einheiten der untersuchten Gehirne, sondern auch innerhalb der einzelnen Individuen. Es konnten drei Stadien, A, B und C, unterschieden werden. Dabei fanden sich in Stadium A geringere Mengen an Amyloidablagerungen im Isokortex. In Stadium B fanden sich Ablagerungen von mittlerer Dichte in allen isokortikalen Assoziationsbereichen. In Stadium C schließlich waren dichte Ablagerungen von Amyloid in allen primären isokortikalen Bereichen zu finden. Der Hippocampus hingegen blieb von den Amyloid-Plaques weitgehend verschont. Darüber hinaus waren in diesem Stadium bereits einige subkortikale Strukturen, wie etwa das Striatum, von den Ablagerungen betroffen [Braak, Braak 1991].

Weder für NFTs noch für senile Plaques war der Unterschied zwischen rechter und linker Hemisphäre signifikant, noch gab es einen Zusammenhang zwischen der Dichte dieser beiden histopathologischen Korrelate der Krankheit und der Krankheitsdauer. Die regionale Verteilung der NFTs und zu einem geringen Grad auch die der senilen Plaques weist auf ein konsistentes Muster der Vulnerabilität innerhalb der zerebralen Kortizes hin. Sie scheint mit der Hierarchie der kortiko-kortikalen Verbindungen korreliert zu sein. Die höherrangigen Assoziationskortizes,

insbesondere die in den anterioren und ventromedialen Sektoren der Temporallappen, zeigen sich am vulnerabelsten [Arnold et al. 1991].

1.1.3 Klinisches Bild, individuelle und sozio-ökonomische Bedeutung der Erkrankung

Die AD präsentiert sich als komplexes Syndrom, das sich durch Beeinträchtigungen der kognitiven Funktionen, durch psychopathologische Begleiterscheinungen und schließlich durch den kompletten Verlust der Fähigkeit zur Durchführung von Aktivitäten des alltäglichen Lebens auszeichnet [Boetsch et al. 2003].

Die Störungen der amnestischen Funktionen, typischerweise des Kurzzeit- und Immediatgedächtnisses (die betroffene Person vergisst Namen oder Inhalte eines Gesprächs, verlegt Schlüssel, Brille etc.), gelten als typisches Anfangssymptom der AD [Petersen et al. 1994]. Die Symptome schreiten in der Regel langsam voran, und die Patienten werden im Verlauf immer mehr durch Einbußen in den Bereichen Kognition, Sprache, Orientierung, Aufmerksamkeit und Visuokonstruktion eingeschränkt [Ehrhardt, Plattner 1999]. Mit Fortschreiten der kognitiven Einbußen fallen den Patienten die Verrichtungen des täglichen Lebens zunehmend schwerer; sie sind in ihrer selbständigen Lebensführung und persönlichen Handlungsfähigkeit zunehmend eingeschränkt. Schließlich führt die AD im Verlauf durch den Verlust von lebenspraktischen Fähigkeiten (Erkennen von Gesichtern und Gegenständen, exekutiven Funktionen) zur totalen Desintegration motorischer und kognitiver Fähigkeiten und somit schließlich zur Hilfs- und Pflegebedürftigkeit [Reisberg et al. 1992].

Zu den kognitiven Einbußen können psychiatrische Symptome hinzutreten, vor allem inhaltliche Denkstörungen (Wahn), Wahrnehmungsstörungen (Halluzinationen) sowie Störungen des Affekts [Burns 1992]. Alzheimer selbst beschreibt im psychopathologischen Befund seiner Patientin Auguste D. Eifersuchts- und Beeinträchtigungswahn sowie akustische Halluzinationen [Alzheimer 1906]. Bei den Störungen des Affekts sind an erster Stelle depressive Symptome zu nennen, die bei einem hohen Prozentsatz der von der AD betroffenen Patienten auftreten – in Studien finden sich Zahlen bis zu 86 % [Burns 1992]. Ebenso finden sich meist zu Krankheitsbeginn Persönlichkeitsänderungen wie Vergröberung des Affekts, Enthemmung, Apathie und Egozentrik [Petry et al. 1988].

Im Spätstadium der Krankheit tritt oft ein vollständiger Sprachverlust auf, die Patienten sind vollkommen hilflos und oft bettlägerig. Die AD ist ein bedeutender, wenn nicht der

bedeutendste Grund für Pflegebedürftigkeit und Heimeinweisungen im Alter [Agüerro-Torres et al. 1998; Agüerro-Torres et al. 2001].

Endpunkt der AD ist der Exitus, der nach dem raschen körperlichen Verfall mit oft erheblichem Gewichtsverlust eintritt und meist Folge einer Aspirationspneumonie oder Folge von Dekubitusinfektionen ist [Maurer et al. 1993; Reisberg et al. 1996].

Die AD ist mit einem deutlich erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden. Je nach Schweregrad und Erkrankungsalter liegt die Mortalität der AD-Patienten um das Zwei- bis Fünffache über der Mortalität von Personen des gleichen Alters ohne AD. In den Industriestaaten mit einem hohen Anteil alter Menschen liegen die Demenzen (und mit ihnen die AD als zahlenmäßig bedeutendste Demenz) als Todesursache an vierter Stelle hinter kardiovaskulären Krankheiten, Neoplasien und zerebrovaskulären Krankheiten [Bickel 2003].

Die AD kann als typische Alterserkrankung gelten, da Personen, die jünger als 65 Jahre alt sind, relativ selten von ihr betroffen sind. Im höheren Alter werden Demenzen generell und die AD mit ihnen exponentiell häufiger [Bickel 2003]. Zudem wird es im höheren Alter (über 80) schwieriger, die Ätiologie der Demenz klar zu definieren, da die Demenz beim älteren Patienten meist durch mehrere neuropathologische Vorgänge verursacht wird und sich die Demenzformen addieren (AD, vaskuläre Demenz) [Brodaty et al. 2011]. Aus diesem Grund und auch deshalb, weil die sozioökonomischen Auswirkungen vergleichbar sind, wird für epidemiologische Untersuchungen und Hochrechnungen meist nur die (erwartete) Anzahl der Demenzen ohne Spezifizierung der Untergruppen verwendet. Die Anzahl der an AD erkrankten Patienten macht etwa zwei Drittel aller an Demenz erkrankten Patienten aus.

Die Brisanz der Erkrankung wird durch (erwartete) Fallzahlen deutlich: Laut Deutscher Alzheimergesellschaft e. V. leben zurzeit in Deutschland etwa 1,2 Millionen Demenzkranke. In den Staaten der Europäischen Union gibt es nach Schätzungen von Alzheimer Europe gegenwärtig etwa sechs Millionen Erkrankte, weltweit laut Schätzung von Alzheimer's Disease International etwa 24 Millionen an Demenz erkrankte Menschen. In einer aktuellen Studie findet sich sogar die Angabe von 35 Millionen an Demenz erkrankten Personen weltweit [Brodaty 2011]. Jedes Jahr treten etwa 300.000 Neuerkrankungen in Deutschland auf. Vorausberechnungen zufolge wird sich die Zahl Demenzkranker in Deutschland im Jahr 2050 auf etwa drei Millionen belaufen, falls vorher keine kurative Therapie gefunden wird [Deutsche Alzheimer Gesellschaft e. V. 2012].

Auch global ergeben sich hohe erwartete Fallzahlen: Laut einer aktuellen Studie [Brodaty 2011] werden im Jahr 2030 weltweit etwa 65 Millionen und 2050 etwa 113 Millionen dementiell

erkrankte Personen leben, wobei etwa zwei Drittel der erkrankten Personen in Entwicklungsländern wohnen werden – hierbei wird ersichtlich, dass die Demenzerkrankungen keineswegs nur ein Problem der ersten – sog. „entwickelten“ – Welt, sind und sein werden. Solange Demenzerkrankungen nicht kurativ zu behandeln sind, liegt der Fokus der wissenschaftlichen Bemühungen auf der Früherkennung. Ein um ein Jahr verzögerter Beginn einer Demenzerkrankung würde im Jahr 2050 laut Hochrechnung zu fast 12 Millionen weniger Fällen führen [Brodaty 2011] und das individuelle Leid sowie die Gesundheitskosten erheblich vermindern.

Wie die Früherkennung der Demenzen (und somit vor allem der AD als zahlenmäßig bedeutendster Gruppe) durch bildgebende Verfahren, wie der 18F-FDG-PET und neuropsychologischer Testung, unterstützt werden kann, ist Gegenstand aktueller Forschung. Forschungsergebnisse, wonach die 18F-FDG-PET der neuropsychologischen Testung bei der Früherkennung überlegen ist, gilt es weiter zu validieren [Chételet et al. 2005].

18F-Fluoreoxyglukose-Positronenemissionstomografie (18F-FDG-PET) ist ein bildgebendes Verfahren, bei dem die Aufnahme radioaktiv markierter Glukose durch zerebrale Zellen sichtbar gemacht werden kann. Somit kann durch 18F-FDG-PET indirekt das Ausmaß von Stoffwechselfvorgängen im Gehirn dargestellt werden.

1.2 AD und Visuokonstruktion

Die AD repräsentiert eine Krankheit, die vor allem zu Einbußen in den Bereichen Gedächtnis und Aufmerksamkeit führt. Störungen der visuellen Verarbeitung gehören dabei zu den typischen Symptomen bei der AD [Mendez et al. 1990; Mentis et al. 1997; Chételet et al. 2005; Del Sole et al. 2008] und dies bereits in einem frühen Stadium der Krankheit [Kaskie, Storandt 1995]. Visuelle Störungen gehen in einer Untergruppe von Patienten sogar dem Nachlassen des Gedächtnisses voraus [Grady et al. 1988].

Die Aktivitäten des täglichen Lebens werden durch eine Minderung des visuoräumlichen Funktionierens (wie zum Beispiel Schwierigkeiten beim Erkennen von Gesichtern oder Gegenständen, falsche Benutzung von Gegenständen, langsame Bewegungen oder Orientierungsschwierigkeiten in bekannter Umgebung) und der daraus folgenden räumlichen Desorientierung stark beeinträchtigt. Die visuoräumliche Verarbeitung bzw. die Störung derselben ist daher von beträchtlicher klinischer Bedeutung.

Mit der Positronenemissionstomographie (PET) können die neuronalen Netzwerke untersucht werden, die spezifischen kognitiven Funktionen im menschlichen Gehirn dienen. Dazu werden PET-Ruheaufnahmen mit dem Glukose-Analogon 18F-Fluordeoxyglukose (18F-FDG) angefertigt. Hierbei dient die AD als ein natürliches Läsionsmodell, mit dem erkennbar wird, wie die Ausbreitung der AD-Pathologie und der daraus folgende beeinträchtigte Gehirnmotabolismus zu spezifischen kognitiven Minderungen führt. Im Vergleich zu kognitiv gesunden Kontrollpersonen zeigt die 18F-FDG-PET bei AD-Patienten ein charakteristisches räumliches Muster des Glukose-Hypometabolismus in den posterioren Gyri cinguli und im bilateralen parieto-temporalen Assoziationskortex [Silverman et al. 2001; Minoshima 2003]. Dieses hypometabolische Muster im Assoziationskortex zeigt möglicherweise die Unterbrechung von funktionalem Input von distalen Bereichen, die am meisten von der AD-Pathologie betroffen sind – dies sind insbesondere der Hippocampus und der anliegende mittlere temporale Kortex [Meguro et al. 1999; Smith 2002]. Frühere PET-Studien zeigten signifikante Korrelationen zwischen der allgemeinen Gedächtnisleistung und dem regionalen Gehirnmotabolismus bei AD-Patienten [McGeer et al. 1990; Jagust et al. 1993; Ichimiya et al. 1994; Ishii et al. 1996]. Genauer gesagt korrelierten unterschiedliche Aspekte der Gedächtnisfunktion mit einem jeweils charakteristischen räumlichen Muster der Ruhe-18F-FDG-Aufnahme [Teipel et al. 2006; Desgranges et al. 2002; Desgranges et al. 1998].

Nur wenige Studien haben sich auf den Zusammenhang zwischen der Leistungsminderung bei der Ausführung von visuellen Aufgaben und dem kortikalen Stoffwechsel fokussiert. Eine ältere 18F-FDG-PET-Studie mit AD-Patienten zeigte, dass Beeinträchtigungen beim Abzeichnen von Linien hauptsächlich mit Hypometabolismus in der rechten parietalen Hemisphäre korrelierten [Foster et al. 1983]. Eine 18F-FDG-PET-Korrelationsstudie mit sechs Patienten, die an posteriorer kortikaler Atrophie litten, zeigte einen Zusammenhang der vorherrschenden visuräumlichen Defizite der Patienten mit den Arealen der bilateralen dorsalen Sehstrahlung [Nestor et al. 2003]. Tranel et al. untersuchten in ihrer Studie von 2009 mittels MRT die neuroanatomischen Korrelate beim Ausführen des Benton Judgment of Line Orientation Test. Das Versagen in diesem Test war mit Läsionen in der rechten parietalen und rechten okzipitoparietalen Hemisphäre assoziiert [Tranel et al. 2009]. Auch in der MRT-Studie von Possin [Possin et al. 2011] ergaben sich hochsignifikante Korrelationen zwischen der Qualität des Abzeichnens der Benson-Figur (vereinfachte Rey-Osterrieth-Figur) und der Stoffwechselaktivität im rechten parietalen Kortex.

1.3 Hypothesen und Ziel der vorliegenden Arbeit

Die vorliegende Arbeit, aus der Teile inzwischen publiziert wurden (siehe Förster et al. 2010, die Publikation ist im Anhang als PDF-Datei einzusehen), hatte zum Ziel, die kortikalen Orte der visuoräumlichen Verarbeitung in einer relativ großen und heterogenen Auswahl (inklusive leichter Krankheitsstadien) bei Patienten mit wahrscheinlicher AD zu kartographieren.

Die zugrundeliegende Hypothese war, dass mit Hilfe von Korrelationen zwischen Zeichenleistungen bei AD-Patienten und 18F-FDG-PET-Ergebnissen die neuronalen Substrate aufgedeckt werden können, auf denen die visuoräumliche Verarbeitung des Menschen basiert. Wir nahmen außerdem an, dass mit Zeichentests unterschiedlicher Komplexität unterschiedliche neuronale Substrate bzw. Netzwerke im menschlichen Kortex aktiviert werden.

Die Zeichenleistungen der AD-Patienten bestimmten wir mit zwei Tests unterschiedlicher Komplexität, und zwar mit dem (einfacheren) Test „Konstruktive Praxis“ aus dem Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease (CERAD) [Rosen et al. 1984] sowie mit dem Abzeichnen der (komplexeren) modifizierten Rey-Figur [Rey 1941] aus dem Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) [Randolph et al. 1998].

Den kortikalen Glukosemetabolismus maßen wir mit 18F-FDG-PET in Ruhebedingung.

Wir unternahmen folgende Arbeitsschritte:

- Messung und Bestimmung der Zeichenleistungen von AD-Patienten im Test „Konstruktive Praxis“, einem Subtest des CERAD
- Messung und Bestimmung der Zeichenleistungen von AD-Patienten im Test „Modifizierte Rey-Figur“ aus dem RBANS
- Messung des kortikalen Glukosestoffwechsels in Ruhebedingung mittels 18F-FDG-PET
- Bestimmung der Korrelationen zwischen den Ergebnissen im CERAD-Zeichentest und den Ergebnissen im Ruhe-PET
- Bestimmung der Korrelationen zwischen den Ergebnissen im Rey-Abzeichentest und den Ergebnissen im Ruhe-PET

Die AD wird in dieser Arbeit als eine natürliche „Testsonde“ verwendet. Anhand der gefundenen Korrelationen zwischen den durch die AD verursachten kognitiven Einbußen und dem regionalen zerebralen Glukosestoffwechsel können die Kortexregionen identifiziert werden, die

von der AD geschädigt wurden und deren Schädigung ursächlich für die visuokonstruktiven Minderleistungen verantwortlich sind.

Die durch AD verursachten zerebralen metabolischen Veränderungen werden hier im Sinne eines Läsionsmodells verwendet. Dieser Ansatz könnte zur Kartographierung der neuronalen Substrate weiterer kognitiver Funktionen Anwendung finden. Im Bereich der Früherkennung der AD könnte dieser Ansatz dazu führen, dass die Früherkennung dieser Krankheit beschleunigt wird und früh Untergruppen von Patienten identifiziert werden können, die von spezifischen Therapieangeboten profitieren könnten.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

2.1.1 AD-Patienten

Die vorliegende Arbeit basiert auf den radiologischen Befunden und neuropsychologischen Testergebnissen von 29 AD-Patienten, 21 weiblichen und 8 männlichen. 18F-FDG-PET-Aufnahmen des Kopfes wurden im Rahmen der diagnostischen Abklärung angefertigt [Förster et al. 2010]. Die Analysen wurden im Sinne einer Pilotstudie durchgeführt.

Diese 29 Patienten befanden sich 2007 und 2008 stationär zur Klärung eines Verdachts auf Demenz im Alzheimer-Gedächtniszentrum der Psychiatrischen Klinik des Klinikums der Universität München Innenstadt. Die Patienten waren Rechtshänder und im Durchschnitt $74,0 \pm 7,3$ Jahre alt (Mittelwert \pm Standardabweichung oder SD). Der jüngste Patient war 54 Jahre alt, der älteste 84. Das durchschnittliche Alter der Patienten bei Krankheitsbeginn lag bei $71,2 \pm 8,5$ Jahre). Bei diesen 29 Patienten wurde laut den NINCDS ADRDA-Kriterien für wahrscheinliche AD [McKhann et al. 1984] die klinische Diagnose einer wahrscheinlichen AD gestellt. Diese Kriterien wurden 1984 vom National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke und von der Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (jetzt: Alzheimer's Association – beide USA) aufgestellt und sind international akzeptierte Kriterien zur Diagnostizierung der AD. Sie beziehen sich auf die Diagnosestellung der wahrscheinlichen und der möglichen AD.

Die klinische Diagnose wurde zum Zeitpunkt der PET-Aufnahme gestellt.

Alle AD-Patienten waren wenigstens acht Jahre zur Schule gegangen. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über den höchsten erreichten Schulabschluss und die höchste berufliche Qualifikation der Patienten.

Tabelle 1: Schulische Qualifikation der Alzheimer-Patienten

Qualifikation	Anzahl Patienten mit der jew. Qualifikation
Hauptschule	19
Realschule	5
Fachabitur	1
Studium	2
Nicht bekannte schulische Qualifikation	2

Tabelle 2: Berufliche Qualifikation der Alzheimer-Patienten

Qualifikation	Anzahl Patienten mit der jew. Qualifikation
Hausfrau/Hausmann	2
Arbeiter, ungelernt	3
Arbeiter gelernt, Facharbeiter	7
Angestellter, einfach	3
Angestellter, qualifiziert	9
Angestellter, leitend	1
Beamter, gehobener/ höherer Dienst	1
selbständiger Akademiker	1
Selbständiger	2

Nach den Kriterien des Mini Mental State Examination (MMSE) [Folstein et al. 1975], einem Screeningtest für kognitive Einbußen, litten sie an leichter bis mittlerer Demenz. Dies bedeutet, dass sie im MMSE eine Punktezah zwischen 12 und 27 erreichten; die mittlere MMSE-Punktezah war $20,6 \pm 5,0$. Die mittlere Punktezah im Clinical Dementia Rating (CDR) lag bei $0,8 \pm 0,5$, was ebenso als leichte Demenz klassifiziert wird (siehe Tabelle 7).

Weitere neuropsychologische Tests wurden mit den Patienten durchgeführt und ihre genaue medizinische Vorgeschichte wurde erfasst.

Dazu wurden bestehende Komorbiditäten, allgemeine Medikation (mit Dosierung), psychiatrische Medikation (Antidementiva, Antidepressiva, Neuroleptika, Sedativa, jeweils mit Dosierung), Suchtmittelanamnese und familiäre Anamnese eines jeden Patienten ermittelt.

Drei Patienten nahmen Acetylcholinesterasehemmer als Komedikation ein, ein Patient ein Memantinepräparat und drei Patienten Nootropika, und zwar alle Patienten in gleichbleibenden Dosen seit mindestens drei Monaten, bevor die 18F-FDG-PET-Aufnahmen gemacht wurden. Der Anteil der spezifisch behandelten Patienten war relativ niedrig, da die meisten zur Erstdiagnose in unsere Klinik kamen und die 18F-FDG-PET-Untersuchung im Rahmen der Diagnostik stattfand, die im weiteren Verlauf zur Diagnose und zu einer spezifischen Therapie führte.

Die Routine-Labordiagnostik bestand aus hämatologischen und biochemischen Screenings, einem Schilddrüsen-Funktionstest, einer B12- und Folsäurespiegelmessung im Serum sowie einer Liquoreiweißuntersuchung. Im Liquor wurden T-Protein-Liquor, p-tau 181-Liquor und Beta-Amyloid 1-42-Liquor gemessen, die als mögliche Marker für AD gelten.

Kein Patient wies in der T2-gewichteten MR-Aufnahme gemäß des Scheltens-Ratings [Scheltens et al. 1993] größere Läsionen (inklusive Hyperdensitäten in der weißen Materie) als 10 mm auf.

2.1.2 Kontrollpersonen

Die Daten der AD-Patienten wurden mit Normaldaten verglichen. Hierbei ging es vor allem um den Vergleich der zerebralen Metabolismuster beider Gruppen. Als Kontrollgruppe diente das Kontrollkollektiv der Klinik für Nuklearmedizin für die Metabolismessung des Gehirns bei älteren Patienten (n=11, Alter $59,0 \pm 10,9$ Jahre, MMSE-Wert ≥ 28 , keine neurologische oder psychiatrische Erkrankung und keine psychotrope Medikation). Von allen Kontrollpersonen wurden im Rahmen einer anderen Indikation 18F-FDG-PET-Aufnahmen unter identischen Bedingungen wie bei der AD-Patientengruppe gemacht. Die Kontrollen wurden nicht den neuropsychologischen Tests unterzogen.

2.2 Neuropsychologische Tests

Mit den AD-Patienten wurden im Rahmen der Diagnostik mehrere neuropsychologische Tests durchgeführt. Diese Tests umfassten CERAD-NP (Neuropsychologische Testbatterie des Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease [Mohs et al. 1986]), inklusive MMSE

(Mini Mental State Examination [Folstein et al. 1975]), MADRS (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale [Montgomery, Asberg 1979]), NPI (Neuropsychological Inventory [Cummings; Mega 1994]), Bayer-ADL (Bayer Activities of Daily Life [Hindmarch et al. 1998]), RBANS (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status [Randolph et al. 1998]), Trail making, CDR (Clinical Dementia Rating [Morris 1993]) und FAB (Frontal Assessment Battery [Dubois et al. 2000]). Zur Einschätzung der visuokonstruktiven Funktion wurden für diese Arbeit zwei Subtests des CERAD verwendet [Folstein et al. 1975], nämlich das Mini Mental Status Examination (MMSE) und die Konstruktive Praxis sowie die modifizierte Rey-Figur, die einen Subtest des RBANS darstellt [Randolph et al. 1998].

In Tabelle 7 sind neben den Werten dieser beiden Tests auch die erreichten Werte für das Clinical Dementia Rating (CDR) [Morris 1993] angegeben, da diese Skala ein multidimensionales Rating von Symptomen (kognitiv, behaviorial, funktional) erlaubt und sich zum Staging des Schweregrads der Alzheimer-Krankheit insgesamt anbietet [Feldman, Woodward 2005]. Die Skalierung reicht von 0 bis 3, wobei 0 für „keinen Hinweis auf eine Demenz“ steht, 0,5 für „leichte kognitive Störung/fragliche Demenz“ und 1, 2, 3 für leichte/mittlere/schwere Demenz.

2.2.1 Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease (CERAD), Konstruktive Praxis

Die neuropsychologische Testbatterie CERAD-NP wurde von der Arbeitsgruppe Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease (CERAD) zusammengestellt.

Der CERAD-NP überprüft gezielt die Leistungen in den Funktionsbereichen, die bei der Alzheimer-Krankheit besonders betroffen sind. Dies sind Gedächtnis, Sprache, Praxis und Orientierung [Mohs et al. 1986].

Die deutschsprachige Version des CERAD-NP wurde an der Geriatriischen Universitätsklinik in Basel erstellt. Für diesen deutschsprachigen CERAD-NP liegen Normen für die Altersbereiche von 50 bis 90 Jahren vor [Monsch 1997].

Die Testbatterie besteht aus acht Subtests, davon kamen zwei für die vorliegende Arbeit zur Auswertung: das MMSE und die Konstruktive Praxis. An dieser Stelle wird nur die Konstruktive Praxis genauer beschrieben. Der Proband wird gebeten, nacheinander vier geometrische Figuren (einen Kreis, einen Rhombus, zwei sich überschneidende Rechtecke und schließlich einen dreidimensionalen Würfel) abzuzeichnen [Rosen et al. 1984] (siehe Abbildung 1). Für das

korrekte Abzeichnen des Kreises und der sich überschneidenden Rechtecke bekommt der Proband jeweils zwei, für den Rhombus drei und für den Würfel vier Punkte, sodass insgesamt elf Punkte erreicht werden können. Dieser Test prüft die visuokonstruktiven Fähigkeiten [Morris et al. 1989].

Die Ergebnisse in diesem Teilttest des CERAD-NP wurden für die vorliegende Arbeit ausgewertet.

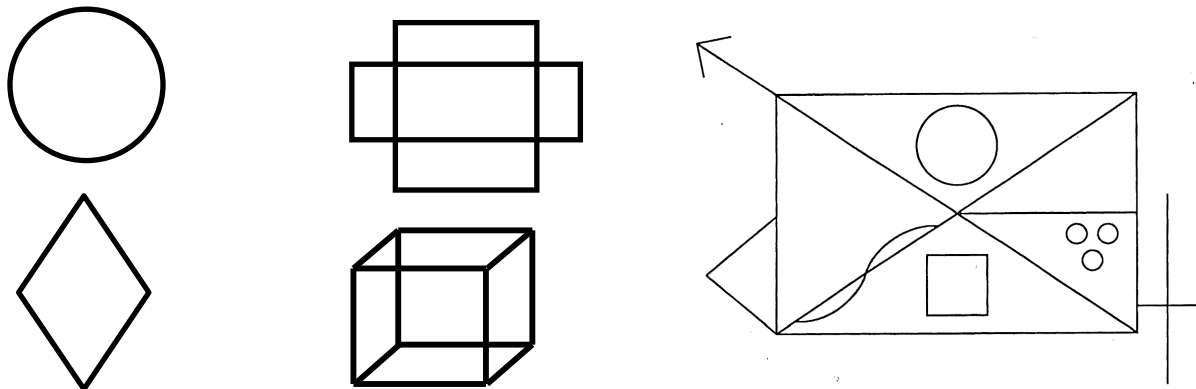


Abbildung 1: CERAD-Zeichentest (links) und RBANS-Figurabzeichentest (rechts)

2.2.2 Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS)

Das Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) ist eine Testbatterie mit zwölf Untertests [Randolph et al. 1998], von denen zwei in unsere neuropsychologische Testung mit aufgenommen wurden. Einer davon wurde für diese Arbeit verwertet.

Das RBANS wurde entwickelt, um den Verlauf von Krankheitsbildern mit kognitiven Störungen, wie etwa Kopfverletzungen mit neurologischen Schäden, oder neurologische Krankheiten, wie Demenz oder Schlaganfall, abzubilden und einzuschätzen. Als Basistest dient das RBANS als Detektor und zur Charakterisierung von Demenz bei älteren Patienten. Es beinhaltet Untertests aus anderen Verfahren, wie das Wechsler Adult Intelligence Scale, WMS III und andere.

Die zwölf Untertests decken folgende fünf kognitive Bereiche ab: Lernen, Visuokonstruktion, Aufmerksamkeit, Sprache und verzögerter Abruf.

Für unsere Studie wurden die beiden Untertests aus dem Bereich Visuokonstruktion/Visuoräumlichkeit verwendet. Diese beinhalten das Abzeichnen einer modifizierten Rey-Figur [Rey 1941], und eine Modifikation des Benton Judgment of Line Orientation Tests [Benton et al. 1978]. Für die vorliegende Arbeit wurden die Ergebnisse aus dem Subtest „Modifizierte Rey-Figur“ verwertet.

Modifizierte Rey-Figur

Diese komplexe geometrische Figur, die im Original aus 18 Elementen besteht [Randolph et al. 1998], wurde hier in einer modifizierten Form mit 10 Elementen verwendet (siehe Abbildung 1).

Die Elemente sind verschiedene geometrische Formen (Dreieck, Viereck, Pfeil, Kreise etc.), die in einer bestimmten Form zur Rey-Figur angeordnet sind.

Diese Figur wird dem Probanden zum Abzeichnen vorgelegt. Es gibt kein Zeitlimit, jedoch wird der Test bei offensichtlicher Überforderung der Testperson nach einigen Minuten abgebrochen. Für jedes Teilelement der modifizierten Rey-Figur gibt es zwei Punkte, einen für die Genauigkeit und einen für die Platzierung, so dass die Testperson maximal 20 Punkte erreichen kann [Randolph et al. 1998].

2.3 Bildgebung

2.3.1 Positronenemissionstomographie (PET)

Als bildgebendes Verfahren wurde bei der vorliegenden Arbeit die Positronenemissionstomographie (PET) verwendet. Bei der PET werden radioaktive Substanzen (Radionuklide) eingesetzt, die als Injektionslösung in den Körper des Probanden gelangen. Diese Radionuklide emittieren Positronen (β^+ -Strahlung). Das Treffen eines Positrons auf ein Elektron im Körper führt zu einer Wechselwirkung. Dabei kommt es zu einer sogenannten „Vernichtungsstrahlung“. Dies bedeutet, dass zwei hochenergetische Photonen in genau entgegengesetzte Richtungen, also mit einem Winkel von 180 Grad zueinander, ausgesandt werden. Das PET-Gerät enthält viele ringförmig um den Patienten angeordnete Detektoren für die Photonen. Das Prinzip der PET-Untersuchung besteht darin, Koinzidenzen zwischen je zwei gegenüberliegenden Detektoren aufzuzeichnen. Aus der zeitlichen und räumlichen Verteilung dieser registrierten Zerfallsereignisse wird auf die räumliche Verteilung des Radiopharmakons im Körperinneren geschlossen und eine Serie von Schnittbildern errechnet. Als Radionuklid

kann beispielsweise radioaktiv markierte Glukose benutzt werden. Das am häufigsten verwendete Radiopharmakon für die Erstellung einer PET (der sogenannte Tracer) ist das Glukose-Analogon 2-Fluor-2-desoxy-D-Glucose oder auch ^{18}F -Fluordeoxyglucose (^{18}F -FDG). Bei der ^{18}F -FDG ist das in der Natur vorkommende Fluoratom mit der Nukleonenzahl 19 durch das radioaktive Fluor-18-Isotop (welches in der Natur nicht vorhanden ist) ersetzt. Das radioaktive Fluor-18-Isotop wird meist mittels eines Zyklotrons gewonnen, beispielsweise durch Beschuss des schweren Sauerstoff-Isotopes ^{18}O mit Protonen. ^{18}F -FDG stellt einen Positronen-Emitter mit einer Halbwertszeit von etwa 110 Minuten dar.

2.3.2 PET und AD

Das typische PET-Bild eines an AD erkrankten Patienten zeigt eine Verminderung des Glukosemetabolismus in bestimmten Bereichen des Gehirns. Bereits in einem frühen Stadium ist das posteriore Cingulum betroffen [Minoshima et al. 1997]. Danach folgen der (bi)temporo-parietale Kortex und schließlich der frontale Kortex [Herholz 1995; Rapoport 1991]. Dies ist Folge der durch die AD verursachten neuronalen Schädigung und des schließlich stattfindenden Neuronenuntergangs. Das Ausmaß des Neuronenuntergangs lässt Rückschlüsse auf die Schwere der Erkrankung zu. Kaum oder nicht betroffen sind der primäre motorische, sensorische und visuelle Kortex, das Striatum und das Cerebellum [Herholz 1995].

2.3.3 Ablauf der PET-Aufnahmen

Alle PET-Aufnahmen wurden innerhalb eines Zeitfensters von +/- 3 Monaten nach der neuropsychologischen Testung durchgeführt, damit der enge zeitliche Zusammenhang zwischen PET-Aufnahme und Leistungen in der neuropsychologischen Testung gewahrt war. Die Patienten erschienen nüchtern zur PET-Aufnahme, sie hatten vor der Aufnahme mindestens sechs Stunden nichts gegessen.

Für die Aufnahmen wurde ein Philips Allegro PET-Scanner mit einer 128 x 128 Pixelmatrix (Pixelgröße 2 mm), einem axialen Sichtfeld von 180 mm und einer Halbwertsbreite (FWHM – Full Width at Half Maximum) von 5,5 mm verwendet.

Die Patienten wurden gebeten, sich auf das Scannerbett zu legen, das sich in einem schwach beleuchteten Raum mit minimalem Hintergrundgeräusch befand. Der Kopf jedes Patienten

wurde innerhalb der Öffnung des Tomographen positioniert und bequem mit einem Schaumkissen immobilisiert.

Zwanzig Minuten nach der intravenösen Injektion von ^{18}F -FDG (durchschnittlich 200 MBq) wurde mit einer rotierenden ^{137}Cs -Punktquelle ein Schwächungsscan erstellt.

Im Intervall von 30 bis 60 Minuten nach der ^{18}F -FDG-Injektion wurde eine dynamische Emissionsaufnahme gemacht, die aus fünf Sechs-Minuten-Frames bestand. Die Frames mit inakzeptablen Kopfbewegungen wurden durch eine augenscheinliche Kontrolle ausgeschlossen.

Danach wurden die Frames in einem einzigen Frame aufsummiert und die Bilder unter Verwendung eines dreidimensionalen Row Action Maximum Likelihood Algorithm (3D-RAMLA) iterativ aufbereitet.

2.3.4 Daten- und Bilderanalyse

Zur statistischen Auswertung wendeten wir eine voxel-basierte Regressionsanalyse der ^{18}F -FDG-Aufnahme auf die Scores in den visuellen Tests mittels SPM5-Software an und untersuchten Korrelationen zwischen normalisierter ^{18}F -FDG-Aufnahme und CERAD-Zeichentest bzw. RBANS-Figurabzeichentest [Förster et al. 2010]. Alle PET-Scans wurden mittels standardmäßiger Transformationsparameter der SPM5-Standard-PET-Gehirnmatrizen in den MNI-Raum räumlich normalisiert. Die normalisierten Bilder wurden in einer $79 \times 95 \times 69$ Matrix mit einer $2 \times 2 \times 2$ mm-Voxelgröße dargestellt. Anschließend wurden die Bilder unter Verwendung eines isotropen Gaußschen Kerns (12 mm Halbwertsbreite (FWHM)) geglättet, welcher interindividuelle anatomische Varianten berücksichtigt und somit die Sensitivität der statistischen Analyse verbessert [Friston et al. 1991]. Die Skalierung der ^{18}F -FDG-Aufnahme wurde mittels Referenzclusterannäherung nach Yakushev ausgeführt [Yakushev et al. 2008].

Unter Verwendung der standardisierten Globalnormalisierung wurde der Kontrast errechnet, der die relativen Zuwächse in der Patientengruppe verglichen mit der Kontrollgruppe darstellte. Die Werte aus dem sich ergebenden Cluster (mit dem maximalen t-Wert) wurden extrahiert und sowohl in dem nachfolgenden Vergleich „Patienten – Kontrollen“ als auch in der Regressionsanalyse und als Skalierungsfaktoren verwendet. Üblicherweise wird zu einem mittleren Wert der grauen Masse normalisiert (dieser Mittelwert wird standardmäßig bei SPM implementiert [Fox, Mintun 1989]), was aufgrund von unentdeckten Abnahmen zu einem Bias führen könnte [Borghammer et al. 2008]. Im Gegensatz dazu ist die hier verwendete Methode für die Beurteilung von frühen bis mittleren Stadien von neurogenerativen Störungen

[Borghammer et al. 2009a] und in 18F-FDG-Studien [Yakushev et al. 2009; Yakushev et al. 2008] besser geeignet.

Als erster Schritt wurde ein SPM Zwei-Proben-t-Test durchgeführt, bei dem nach Voxeln gesucht wurde, die in der Patientengruppe eine geringere Konzentration der 18F-FDG-Aufnahme aufwiesen als in der Kontrollgruppe. Für diesen t-Test wurde das Alter als Störvariable aufgenommen; die Schwelle der daraus resultierenden T-Karte wurde auf $p_{\text{Voxel}} < 0,001$ (nicht korrigiert) gesetzt und es wurden Cluster entfernt, die weniger als 30 zusammenhängende Voxel (0,25 mL) hatten. Danach wurden zwei SPM Mehrfach-Regressionsanalysen innerhalb der Patienten durchgeführt, wobei auf positive Korrelationen zwischen der 18F-FDG-Aufnahme pro Voxel und den Leistungen im CERAD-Zeichentest und im RBANS-Abzeichentest getestet wurde; das Alter und das Geschlecht wurden wiederum als Störvariablen eingeschlossen. Zur Überprüfung der spezifischen Effekte der beiden visuoräumlichen Tests wurde eine lineare Regression (Pearsons Korrelation) der Scores vom CERAD-Zeichentest und vom RBANS-Abzeichentest durchgeführt. Dabei wurde die Version 13.0 für Windows der Statistik-Software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) verwendet. Die errechneten Regressions-Differenzen des CERAD-Zeichentests nach der Regression mit dem RBANS-Abzeichentest wurden als zusätzliche Kovariable in der SPM Mehrfachregressionsanalyse des RBANS-Abzeichentests bei der 18F-FDG-Aufnahme benutzt. Die errechneten Regressions-Differenzen des RBANS-Abzeichentests nach der Regression mit dem CERAD-Zeichentest wurden als zusätzliche Kovariable in der SPM Mehrfach-Regressionsanalyse des CERAD-Zeichentests bei der 18F-FDG-Aufnahme verwendet. Die Schwelle für die daraus resultierenden T-Karten wurde für die Mehrfach-Regressionsanalysen auf $p_{\text{Voxel}} < 0,0005$ (nicht korrigiert) gesetzt und die Cluster, die weniger als 30 zusammenhängende Voxel (0,25 mL) hatten, wurden entfernt.

Die Koordinaten der höchsten T-statistischen Maximalwerte wurden vom MNI-Koordinatensystem zu den Koordinaten des Standardraums von Talairach und Tournoux (1988) transformiert. Dabei wurde ein WFU-Pickatlas verwendet, der das MATLAB Konversionsprogramm (mni2tal) benutzt, das Matthew Brett von der MRC Cognition and Brain Sciences Unit, Cambridge, England, entwickelte. Nach dem Ausführen dieser Konversion wurde die AAL-Atlas-Terminologie ausgesucht und zur Lokalisation der anatomischen Ergebnisse wurde der Talairach Dämon [Lancaster et al. 2000] verwendet, der im WFU Pickatlas implementiert ist. Das Ergebnis vom Talairach Dämon wurde im Bezug zum Talairach und Tournoux Atlas visuell überprüft. Vgl. dazu Förster et al. 2010.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der neuropsychologischen Tests

3.1.1 Ergebnisse im Mini Mental State Examination (MMSE)

Die Patienten erreichten zum Zeitpunkt der Untersuchung im MMSE einen durchschnittlichen Wert von $20,6 \pm 5,0$ sowie einen Minimalwert von 7 und einen Maximalwert von 29.

Tabelle 3: Testergebnisse im Mini Mental State Examination (MMSE)

Untersuchte Gruppe	MMSE Mittelwert (SD)	MMSE Bereich
Patienten (29)	20,6 (5,0)	7 - 29

Die nachfolgende Tabelle 4 gibt die Verteilung der Patienten innerhalb des Kollektivs anhand des MMSE-basierten Schweregrads der Erkrankung wieder.

Tabelle 4: Einteilung der Patienten nach Schweregrad laut MMSE

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

3.1.2 Ergebnisse im CERAD-Zeichentest

Die Patienten erreichten zum Zeitpunkt der Untersuchung im CERAD-Zeichentest einen durchschnittlichen Wert von $7,6 \pm 2,6$ mit einer Bandbreite der Ergebnisse zwischen 1 und 11 (1 ist die minimal und 11 ist die maximal erreichbare Punktzahl), siehe Tabelle 5.

Tabelle 5: Testergebnisse im CERAD-Zeichentest (Konstruktive Praxis)

Untersuchte Gruppe(n)	CERAD Mittelwert (SD)	CERAD Bereich
Patienten (29)	7,6 (2,7)	1 - 11

3.1.3 Ergebnisse im RBANS

Die Patienten erreichten zum Zeitpunkt der Untersuchung im RBANS (mod. Rey-Figur) einen durchschnittlichen Wert von $14,6 \pm 4,8$ mit einer Bandbreite der Ergebnisse zwischen 4 und 20 (20 ist die maximal erreichbare Punktzahl), siehe Tabelle 6.

Tabelle 6: Testergebnisse im RBANS (mod. Rey-Figur)

Untersuchte Gruppe(n)	RBANS Mittelwert (SD)	RBANS Bereich
Patienten (29)	14,6 (4,8)	4 - 20

3.1.4 Übersicht über die demographischen Daten und Testergebnisse der AD-Patienten

In Tabelle 7 werden die relevanten demographischen Daten und Testergebnisse der AD-Patienten gezeigt sowie die Mittelwerte der Daten der Kontrollen.

Bei den AD-Patienten werden das Alter, das Geschlecht, das Alter bei Krankheitsbeginn und das Alter bei der 18F-FDG-PET-Aufnahme sowie die Ergebnisse der neuropsychologischen Testung aufgeführt, und zwar die erreichten Punktzahlen im MMSE, im CDR, im CERAD-Zeichentest und im RBANS-Abzeichentest.

Bei den Kontrollpersonen werden die mittleren Durchschnittsdaten für das Alter bei der 18F-FDG-PET-Aufnahme und die Ergebnisse im MMSE angegeben.

Da die Kontrollen ein geringeres Durchschnittsalter als die AD-Patienten aufweisen, wurde, wie oben erwähnt, das Alter als Kovariable bei der Datenanalyse mit aufgenommen.

Tabelle 7: Demographische Daten und Testergebnisse der AD-Patienten und nicht-dementen Kontrollen

	Geschlecht	Alter bei Krankheitsbeginn	Alter bei PET	MMSE	CDR ¹	CERAD-Zeichentest	RBANS-Abzeichentest
Patient 1	W	72	77	24	0,5	11	19
Patient 2	W	unbekannt	84	24	1	9	12
Patient 3	M	69	70	25	1	8	16
Patient 4	M	77	70	15	unbekannt	4	11
Patient 5	M	76	80	20	1	8	8
Patient 6	W	78	80	22	0,5	10	19
Patient 7	W	unbekannt	80	19	1	7	17
Patient 8	W	65	68	24	0,5	10	20
Patient 9	W	79	80	17	1	7	17
Patient 10	W	63	64	24	0,5	7	14
Patient 11	W	71	72	24	1	5	15
Patient 12	W	71	72	23	1	7	20
Patient 13	W	60	63	13	unbekannt	2	14

¹ Im Clinical Dementia Rating (CDR) wird die demenzbedingte Einschränkung des Patienten in sechs verschiedenen Kategorien – Gedächtnis, Orientierungsvermögen, Urteilsvermögen und Problemlösung, Leben in der Gemeinschaft, Haushalt und Hobbys, Körperpflege – erfasst [Morris 1993].

Fortsetzung Tabelle 7: Demographische Daten und Testergebnisse

	Geschlecht	Alter bei Krankheitsbeginn	Alter bei PET	MMSE	CDR¹	CERAD-Zeichentest	RBANS-Abzeichentest
Patient 14	W	85	85	16	0	9	14
Patient 15	W	64	66	21	1	7	19
Patient 16	W	71	74	23	1	7	17
Patient 17	W	unbekannt	74	24	0,5	9	17
Patient 18	M	70	71	25	0	11	20
Patient 19	W	unbekannt	71	14	2	5	4
Patient 20	W	80	83	29	0,5	11	14
Patient 21	W	82	84	20	0,5	7	16
Patient 22	W	44	54	13	1	8	14
Patient 23	M	74	76	26	unbekannt	11	20
Patient 24	W	65	68	24	0,5	8	19
Patient 25	M	71	74	20	1	10	15
Patient 26	W	68	68	7	1	1	15
Patient 27	M	80 ?	80	20	1	10	5
Patient 28	W	80	81	15	1	6	15
Patient 29	M	75	78	25	0,5	10	10
Durchschnitt Alzheimer-Patienten		71,3	74,0	20,6	0,8	7,6	14,6
Mittlere SD Alzheimer-Patienten		8,5	7,3	5,0	0,5	2,7	4,8
Durchschnitt Kontrollen			59,0	29,2			
Mittlere SD Kontrollen			10,9	0,6			

3.1.5 Ergebnis der linearen Regression der Scores von CERAD-Zeichentest und RBANS-Figurabzeichentest

Die lineare Regression zwischen den Testergebnissen des CERAD-Zeichentests und des RBANS-Abzeichentests ergab eine schwache Korrelation (Pearsons Korrelationskoeffizient: 0.212; Sigma 2-tailed: 0,270).

3.2 Ergebnisse der PET-Analysen

3.2.1 Vergleich zwischen dem Glukosemetabolismus der Alzheimer-Patienten und der nicht-dementen Kontrollpatienten

Die Alzheimer-Patienten wiesen im Vergleich zu den Kontrollpatienten eine verminderte 18F-FDG-Aufnahme beidseits im posterioren Gyrus cinguli, im anliegenden Precuneus, im bilateralen superioren und inferioren parietalen Kortex sowie im rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex auf (siehe Abbildung 2, die Abbildung ist ohne exakte anatomische Koordinaten).

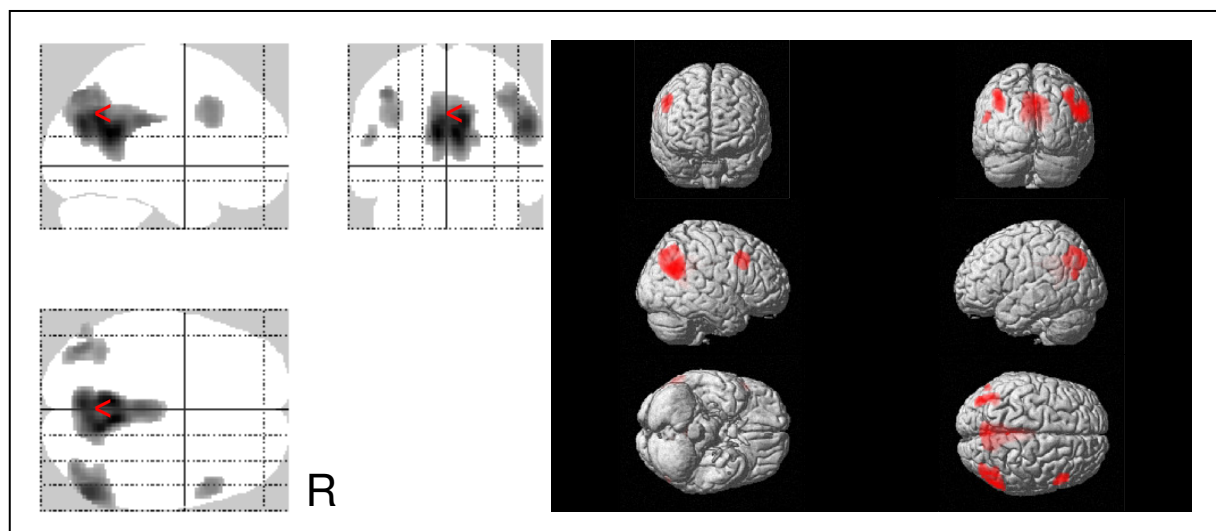


Abbildung 2: Kategorischer Vergleich der normalisierten 18F-FDG-Aufnahme von 29 Patienten mit AD und elf nicht-dementen Kontrollpersonen

Die Abbildungen zeigen die Gebiete mit Hypometabolismus in der AD-Gruppe nach dem kategorischen Vergleich mit einer nicht-dementen Kontrollgruppe und unter Anwendung der

Kontrollvariable „Alter“. Den Grenzwert setzten wir auf > 30 zusammenhängenden Voxel, auf die das Kriterium $p < 0,001$ zutraf.

Die SPM(T) t-Darstellungen werden als „Glasgehirn“ (links) und als Oberflächen-Projektionen (rechts) dargestellt.

Der rote Pfeil zeigt auf den Ort der globalen maximalen Korrelation.

R: rechte Hemisphäre.

3.2.2 Korrelation zwischen dem CERAD-Zeichentestergebnis und der normalisierten 18F-FDG-Aufnahme

Die Leistungen im CERAD-Zeichentest korrelierten signifikant mit der normalisierten 18F-FDG-Aufnahme in sechs Clustern, mit den Hauptpeaks in den bilateralen inferioren Gyri, in den bilateralen Precuneus, im rechten Cuneus, im rechten supramarginalen Gyrus und im rechten mittleren temporalen Gyrus. Kleinere Peaks fanden sich in den bilateralen inferioren temporalen Gyri, im rechten Cerebellum, in den bilateralen Precuneus, im rechten supramarginalen Gyrus und dem rechten mittleren temporalen Gyrus (Abbildung 3).

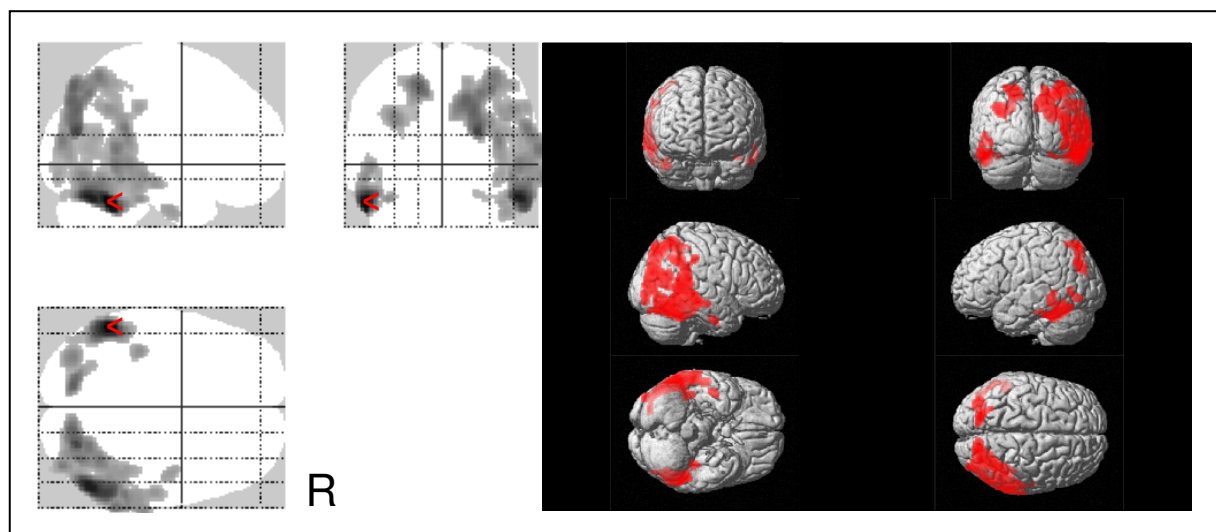


Abbildung 3: Korrelation der 18F-FDG-Aufnahme mit den Leistungen im CERAD-Zeichentest bei 29 Patienten mit AD

Signifikante positive Korrelationen zwischen der normalisierten 18F-FDG-Aufnahme und den Leistungen im CERAD-Zeichentest.

Der Grenzwert wurde auf >30 zusammenhängende Voxel gesetzt, die das Kriterium $p < 0,0005$ erfüllen.

Die SPM(T) t-Darstellungen sind als „Glasgehirn“ (links) und Oberflächen-Projektionen (rechts) dargestellt.

Der rote Pfeil zeigt auf den Ort der globalen maximalen Korrelation.

R: rechte Hemisphäre

Detaillierte Clusterberichte finden sich in Tabelle 8.

Tabelle 8: Signifikante Korrelationen zwischen dem CERAD-Zeichentestergebnis und normalisierter FDG-Aufnahme bei 29 AD-Patienten

	Talairach and Tournoux (s. Kap. 2.3.4)						
Ort	x	y	z	Peak z-Wert	Peak t-Wert	P. unc.	Clusterausdehnung
Linker inferiorer temporaler Gyrus	- 54	- 52	- 26	4,57	5,86	0,00 0	336
Rechter inferiorer temporaler Gyrus	58	- 54	- 26	4,04	5,42	0,00 0	482
Rechtes Kleinhirn, Crus	54	- 64	- 22	4,34	4,91	0,00 0	
Rechter inferiorer temporaler Gyrus	50	- 70	- 10	3,39	3,89	0,00 0	
Rechter Precuneus	24	- 74	22	3,98	4,81	0,00 0	497
Rechter Cuneus	16	- 78	42	3,72	4,38	0,00 0	
Rechter Precuneus	22	- 74	36	3,72	4,38	0,00 0	
Linker Precuneus	- 16	- 76	52	3,83	4,56	0,00 0	131
Rechter supramarginaler Gyrus	60	- 40	24	3,57	4,15	0,00 0	89
Rechter mittlerer temporaler Gyrus	68	- 46	10	3,55	4,13	0,00 0	
Rechter mittlerer temporaler Gyrus	54	- 46	0	3,47	4,00	0,00 0	46
Rechter mittlerer temporaler Gyrus	60	- 38	0	3,33	3,80	0,00 0	

Die Clusterausdehnung stellt die Anzahl der zusammenhängenden Voxel dar, die unkorrigiert den Grenzwert von $p < 0,0005$ überschreiten. Die fett markierten Zeilen zeigen ein Cluster und den Peak-z/t-Wert innerhalb des Clusters. Nachfolgende nicht-fette Markierungen zeigen

weitere Peaks innerhalb desselben Clusters, die weiter als 8 mm entfernt sind. Assoziierte anatomische Strukturen werden gemäß der AAL-Terminologie angezeigt.

3.2.3 Korrelation zwischen den Testergebnissen im RBANS-Figur-Abzeichentest (mod. Rey-Figur) und der normalisierten 18F-FDG-Aufnahme

Die Ergebnisse im RBANS-Figur-Abzeichentest (mod. Rey-Figur) korrelierten signifikant mit der normalisierten 18F-FDG-Aufnahme in acht Clustern mit Hauptpeaks in den bilateralen fusiformen Gyri, im rechten inferioren temporalen Gyrus, im linken anterioren cingulären Gyrus, im linken parahippocampalen Gyrus, im rechten mittleren temporalen Gyrus und in der rechten Insel. Kleinere Peaks gab es in den bilateralen fusiformen Gyri, im linken parahippocampalen Gyrus, im rechten mittleren temporalen Gyrus, im linken anterioren cingulären Gyrus und in der rechten Insel (siehe Abbildung 4).

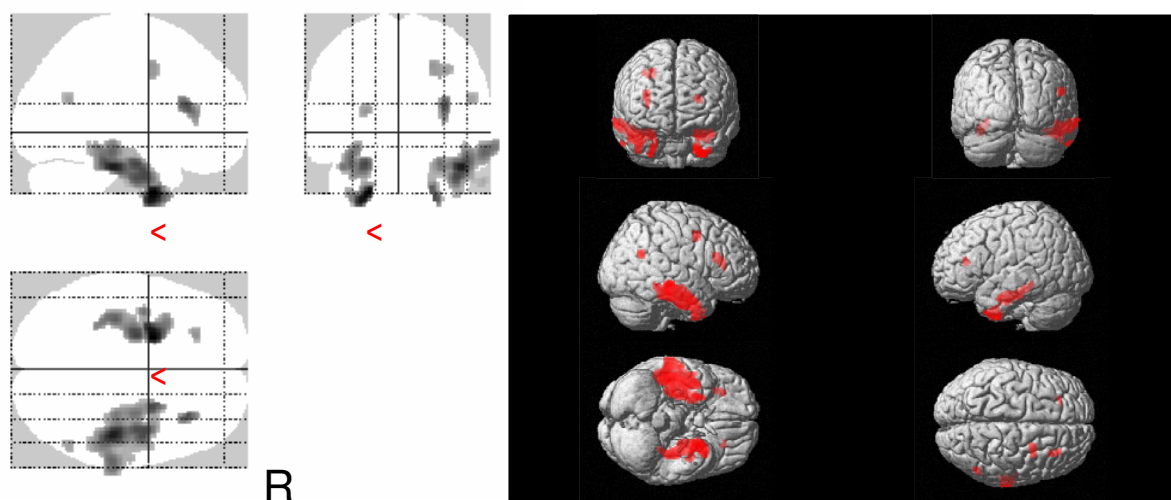


Abbildung 4: Korrelation der 18F-FDG-Aufnahme mit den Leistungen im RBANS-Figur-Abzeichentest bei 29 Patienten mit AD.

Es gibt signifikante positive Korrelationen zwischen der normalisierten 18F-FDG-Aufnahme in der AD-Gruppe und der Ausführung des RBANS-Figur-Abzeichentests.

Der Grenzwert ist auf >30 zusammenhängende Voxel gesetzt, die das Kriterium $p < 0,0005$ erfüllen.

Die SPM(T) t-Abbildungen sind als „Glasgehirn“ (links) und Oberflächen-Projektionen (rechts) dargestellt.

Der rote Pfeil zeigt auf den Ort der globalen maximalen Korrelation.

R: rechte Hemisphäre.

Detaillierte Clusterberichte finden sich in Tabelle 9.

Tabelle 9: Signifikante Korrelationen zwischen den Ergebnissen im RBANS-Figur-Abzeichentest und der normalisierten FDG-Aufnahme bei 29 AD-Patienten

Ort	Talairach and Tournoux ^a							
	x	y	z	Peak Wert	z-	Peak-t-Wert	P. unc.	Clusterausdehnung
Linker fusiformer Gyrus	- 22	2	- 42	3,99		4,81	0,000	165
Linker fusiformer Gyrus	- 28	0	- 46	3,86		4,60	0,000	
Linker anteriorer cingulärer Gyrus	- 20	34	16	3,95		4,76	0,000	93
Rechter fusiformer Gyrus	44	- 26	- 24	3,85		4,60	0,000	304
Rechter inferiorer temporaler Gyrus	42	- 6	- 32	3,68		4,31	0,000	
Rechte Insel	32	28	18	3,63		4,24	0,000	31
Linker parahippocampaler Gyrus	- 24	- 10	- 22	3,61		4,21	0,000	61
Rechter fusiformer Gyrus	26	2	. 44	3,59		4,18	0,000	31
Rechter mittlerer temporaler Gyrus	62	- 28	- 14	3,52		4,08	0,000	60
Rechter mittlerer temporaler Gyrus	70	- 28	- 10	3,44		3,96	0,000	
Linker parahippocampaler Gyrus	- 36	- 26	- 22	3,46		3,99	0,000	30
Linker parahippocampaler Gyrus	- 34	- 32	- 14	3,32		3,78	0,000	

Die Clusterausdehnung stellt die Anzahl der zusammenhängenden Voxel dar, die den Grenzwert von $p < 0,0005$ überschreiten. Die fett markierten Zeilen zeigen ein Cluster und den Peak-z/t-

Wert innerhalb des Clusters. Nachfolgende nicht-fette Markierungen zeigen weitere Peaks innerhalb desselben Clusters, die weiter als 8 mm entfernt sind. Assoziierte anatomische Strukturen werden gemäß der AAL-Terminologie angezeigt.

Vgl. dazu Förster et al. 2010.

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde die ¹⁸F-FDG-PET-Bildgebung mit zwei kognitiven Tests kombiniert, um neuronale Netzwerke zu untersuchen, die Einschränkungen des räumlichen Sehens bei Alzheimer Demenz (AD) zugrunde liegen. Dazu kamen zwei visuokonstruktive Tests (CERAD-Zeichentest und mod. Rey-Figur aus dem RBANS-Abzeichentest) zur Anwendung, die sich in ihren Anforderungen an die visuelle Wahrnehmung und die Fähigkeit zur visuellen Verarbeitung unterscheiden und in der Diagnostik der AD eine Rolle spielen.

Teile der vorliegenden Arbeit wurden inzwischen veröffentlicht (siehe Anhang: Förster et al. 2010) und Teile dieser Diskussion sind bereits in der Publikation vorhanden. Diese werden im Folgenden mit „vgl. dazu Förster et al. 2010“ gekennzeichnet.

Von insgesamt 29 Patienten mit wahrscheinlicher AD wurden ¹⁸F-FDG-PET-Aufnahmen unter Ruhebedingungen gewonnen und die Leistungsfähigkeit im Bereich der räumlich-visuellen Wahrnehmung und Reproduktion mittels kognitiver Tests gemessen. Die Leistungen im einfacheren CERAD-Zeichentest korrelierten mit der ¹⁸F-FDG-PET-Aufnahme bzw. Aktivität des Glukosestoffwechsels in bilateralen inferioren temporalen Bereichen, die zur ventralen Sehstrahlung gehören, und im bilateralen Precuneus, rechten Cuneus, rechten supramarginalen Gyrus und rechten mittleren temporalen Gyrus, die zur dorsalen Sehstrahlung gehören. Die Leistungen im komplexeren RBANS-Figurabzeichentest korrelierten mit metabolischer Aktivität in bilateralen fusiformen Gyri, den rechten inferioren temporalen Gyrus, den linken Parahippocampus, den rechten mittleren temporalen Gyrus, den linken anterioren Gyrus cinguli und den rechten Inselkortex, die überwiegend zur ventralen Sehstrahlung gehören und Bereichen höherrangiger visueller Verarbeitung entsprechen.

Durch den Vergleich der zerebralen ¹⁸F-FDG-Aufnahme von AD-Patienten und älteren Kontrollpersonen ließ sich das typische Muster des reduzierten kortikalen Glukosestoffwechsels bei AD bestätigen. Nach Abgleich mit dem Alter ergab sich im Einzelnen ein reduzierter Metabolismus bei AD-Patienten im bilateralen posterioren cingulären Kortex, im angrenzenden Precuneus, im bilateralen superioren und inferioren parietalen Kortex und auch im rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex. Dieses Muster stimmt mit dem anatomischen Ergebnis von neuronaler und synaptischer Degeneration in Post-Mortem-Studien überein [Friedland et al. 1985], vgl. dazu Förster et al. 2010 und ist auch konsistent mit früheren repräsentativen ¹⁸F-FDG-PET-Studien der AD [Kumar et al. 1991; Kessler et al. 1991; Herholz et al. 2002a; Drzezga 2003; Mosconi 2005; Del Sole et al. 2008; Landau et al. 2011], vgl. dazu Förster et al. 2010.

4.1 Korrelationen zwischen Zeichenleistungen im CERAD-Test und 18F-FDG-PET-Aufnahmen

Im Hauptteil dieser Arbeit wurden Ruhe-18F-FDG-PET-Aufnahmen mit dem Profil der visuokonstruktiven Einschränkung in einer Gruppe von 29 Patienten mit wahrscheinlicher AD kombiniert. Signifikante Korrelationen wurden gefunden zwischen den Leistungen im relativ einfachen CERAD-Zeichentest und der 18F-FDG-Aufnahme in den bilateralen inferioren temporalen Gyri, dem bilateralen Precuneus, dem rechten Cuneus, dem rechten supramarginalen Gyrus und dem rechten mittleren temporalen Gyrus. Diese kortikalen Bereiche entsprechen sich überlappenden Bereichen der dorsalen Sehstrahlung, die an der Information zur Objektlokalisierung beteiligt ist, und Bereichen der ventralen Sehstrahlung, die an der Objekterkennung beteiligt ist [Ungerleider, Mishkin 1982; Haxby et al. 1991; Barton 1998; Ungerleider et al. 1998; Possin et al. 2011], vgl. dazu Förster et al. 2010.

Auffällig ist die starke Beziehung zwischen im CERAD-Test gemessenen Defiziten der visuokonstruktiven Verarbeitung bei AD-Patienten und reduzierten 18F-FDG-Aufnahmen in beiden Hemisphären des Precuneus. Eine neuere 18F-FDG-PET-Studie konnte das an einer homogenen Gruppe von 32 AD-Patienten bestätigen [Schönknecht et al. 2011]. Diese Resultate stimmen mit der zentralen Rolle des Precuneus überein, die er für die Integration von visuräumlicher Information und Verhalten spielt [Cavanna, Trimble 2006], vgl. dazu Förster et al. 2010.

Im Vergleich mit einer früheren, nicht voxelbasierten 18F-FDG-PET-Studie mit AD-Patienten, die Korrelationen zwischen unterschiedlichen Indizes für vermindertes Abzeichnen von Strichzeichnungen und dem asymmetrischen 18F-FDG-Hypometabolismus in der rechten Hemisphäre des parietalen Kortex zeigte [Foster et al. 1983], vgl. dazu Förster et al. 2010, fanden wir mit dem CERAD-Zeichentest ausgedehntere Korrelationen in der rechten Hemisphäre, d. h. im rechten inferioren temporalen Gyrus, rechten Cuneus, rechten supramarginalen Gyrus und im rechten mittleren temporalen Gyrus. Die gefundenen Korrelationen zeigten Überlappungen mit einer früheren Studie, in der die 18F-FDG-Aufnahme im bilateralen posterioren Assoziationskortex (d. h. okzipitale, temporale und frontale Gehirnnareale) mit den visuräumlichen Leistungen der Signoret-Batterie korrelierte [Desgranges et al. 1998], vgl. dazu Förster et al. 2010.

Läsionsstudien an Affen sowie Studien menschlicher Hirnverletzungen deuten darauf hin, dass der posteriore parietale Kortex mehrere Untergebiete umfasst. Diese sind an verschiedenen

Aspekten der visuellen und der somatosensorischen Verarbeitung beteiligt, und zwar in Zusammenhang mit fronto-parietalen Kreisläufen, die sensorische Information und motorisches Verhalten integrieren [Rizzalotti et al. 1998], vgl. dazu Förster et al. 2010.

Die vorliegenden Korrelationen der Leistungen im CERAD-Zeichentest mit dem Glukosemetabolismus im bilateralen parietalen und okzipitalen Kortex stimmen überein mit Studien von Patienten, die an fokalen Gehirnläsionen litten. Bei ihnen brachten Schäden im bilateralen oder rechten parietalen Lobulus eine Einschränkung der Zeichenleistungen mit sich [Villa et al. 1986; Ruessman et al. 1988], vgl. dazu Förster et al. 2010.

Bei Patienten mit atypischen Formen der AD (der sogenannten posterioren Variante der AD), bei denen visuo-räumliche Defizite und Einschränkungen in der konstruktiven Praxis symptomatisch im Vordergrund stehen, befanden sich die Läsionen hauptsächlich im parietalen oder parieto-okzipitalen Kortex [Crystal et al. 1982], vgl. dazu Förster et al. 2010. Dieses Resultat wird durch eine neuere 18F-FDG-PET-Studie bestätigt, in der Patienten mit posteriorer kortikaler Atrophie eine signifikante Atrophie und ein Stoffwechseldefizit im rechten parieto-okzipitalen Kortex aufwiesen, d. h. Läsionen der dorsalen Sehstrahlung [Nestor et al. 2003], vgl. dazu Förster et al. 2010.

Eine andere 18F-FDG-PET-Studie mit 30 AD-Patienten zeigte Korrelationen der CERAD-Zeichentestergebnisse und der kortikalen 18F-FDG-Aufnahme, die auf den linken inferioren parietalen Lobulus und den linken präfrontalen Kortex beschränkt waren [Teipel et al. 2006], vgl. dazu Förster et al. 2010. Die Patienten litten an vergleichbarer allgemeiner kognitiver Einschränkung. Für diese Studie wurde eine voxelweise Analyse verwendet. Diese Korrelationen stehen im Gegensatz zu unserem Ergebnis; aktuell kann diese Diskrepanz nicht aufgelöst werden. Der linke inferiore parietale Lobulus dient der Allokation von Aufmerksamkeit für spezifische Orte im Sehfeld [Robertson et al. 1988], vgl. dazu Förster et al. 2010. Daher könnten beispielsweise Aufmerksamkeitsmängel in der Kohorte zu den beeinträchtigten CERAD-Leistungen beigetragen haben.

Diese Studie von Teipel et Mitarbeitern schloss zwei Patienten mit wahrscheinlicher AD und einen Patienten ein, der die Petersen-Kriterien für MCI erfüllte. Die vorliegende Studie ist so angelegt, dass sie klinisch homogener ist. Im Gegensatz zu Teipel und Kollegen kommt in der jetzigen Analyse eine regionenbasierte und datengesteuerte Normalisierung und keine Normalisierung der globalen Zählung zur Anwendung. Diese erwies sich gegenüber der globalen

Normalisierung als überlegen, insbesondere für Parkinson- und Demenzstudien [Yakushev et al. 2009; Borghammer et al. 2009b; Borghammer et al. 2009c], vgl. dazu Förster et al. 2010.

Andererseits zeigten die vorliegenden Ergebnisse Überlappungen mit einer neueren MRT-Studie, in der Zusammenhänge zwischen strukturellen zerebralen Veränderungen (Atrophien) und kognitiven Defiziten von 60 Patienten mit MCI, 34 Patienten mit milder bis moderater AD und 32 gesunden Kontrollpersonen untersucht wurden [Dos Santos et al. 2011]. Visuokonstruktive Defizite im CERAD-Zeichentest, wie Störungen im Abrufen geometrischer Figuren, waren unter anderem mit atrophischen Veränderungen im inferioren und mittleren temporalen Gyrus signifikant korreliert. Entsprechende Korrelationen mit diesen Gehirnregionen, die am Speichern visueller Informationen im visuellen Kurzzeitgedächtnis beteiligt sind, waren auch in dieser Studie von Dos Santos und Kollegen nachzuweisen.

4.2 Korrelationen zwischen Zeichenleistungen im RBANS-Test und 18F-FDG-PET-Aufnahmen

Die vorliegende Arbeit war die erste funktionelle bildgebende Studie bei AD, die die kortikale Repräsentation der modifizierten Rey-Figur untersuchte. Während beim Ausführen des CERAD-Zeichentests primär niederrangige Assoziationsgebiete beteiligt sind, spricht der komplexere RBANS-Figurabzeichentest eher den höherrangigen Assoziationskortex an, der bei AD zeitlich früher betroffen ist als die primären und sekundären visuellen Assoziationsgebiete [Braak, Braak 1997], vgl. dazu Förster et al. 2010. Eine frühere Studie hat gezeigt, dass beeinträchtigte Zeichenleistungen von Patienten mit fokalen Gehirnläsionen mit Läsionen im höherrangigen Assoziationskortex assoziiert sind [Trojano et al. 2004], vgl. dazu Förster et al. 2010.

Die Beobachtung, dass die Leistungen bei der mod. Rey-Figur unabhängig davon sind, wie die Figur liegt [Ferraro et al. 2002], vgl. dazu Förster et al. 2010, deutet darauf hin, dass die Figur synthetisch nach der allgemeinen Form der Figur abgezeichnet wird, und nicht analytisch und detailorientiert. Dies ist auch konsistent mit der Annahme, dass höherrangige Assoziationsgebiete beteiligt sind.

Das Bewertungsschema für den RBANS-Figurabzeichentest basiert auf dem Vorhandensein und der Genauigkeit von zehn Elementen in der abgezeichneten Figur. Das Einfügen dieser Elemente erfordert das Wahrnehmen von Objekten innerhalb der komplexen Figur. AD-Patienten, die versuchen, die Figur Strich für Strich abzuzeichnen, werden in diesem Test völlig versagen. Auf

diese Weise stimmt die starke funktionelle Verbindung mit verschiedenen Komponenten der ventralen Sehstrahlung sehr gut mit der analytisch komplexen Natur des RBANS-Figurabzeichentests überein [Randolph et al. 1998], vgl. dazu Förster et al. 2010. Da der RBANS-Figurabzeichentest eher den höherrangigen visuellen Assoziationskortex anspricht, war das Abschneiden im Test in der vorliegenden Studie primär mit Gebieten der ventralen Sehstrahlung assoziiert. Signifikante Korrelationen wurden daher gefunden in den bilateralen fusiformen Gyri, dem rechten inferioren temporalen Gyrus, dem linken parahippocampalen Gyrus sowie im linken anterioren cingulären Gyrus und in der rechten Insel.

Im Unterschied zur vorliegenden Arbeit beschränkten Possin und Mitarbeiter [2011] ihre Untersuchungen auf die rechte Hemisphäre des parietalen und dorsolateral präfrontalen Kortex, weil aufgrund früherer Studien vorwiegend Läsionen in der rechten Hemisphäre dieser Gehirnstrukturen mit Defiziten im räumlichen Sehen bei AD assoziiert waren [Haxby et al. 1985; Boxer et al. 2003; Nestor et al. 2003; Rabinovici et al. 2007], vgl. dazu Förster et al. 2010. In der Region-of-Interest-basierten Analyse wurde auch der rechte laterale temporale Kortex eingeschlossen, der zudem beim Abzeichnen von Figuren eine Rolle spielen und für die höherrangige visuelle Verarbeitung wichtig sein könnte. Die Autoren prüften die visuoräumliche Leistungsfähigkeit von Patienten mit wahrscheinlicher AD (n=46) beim Abzeichnen der Benson-Figur (einer vereinfachten Version der Rey-Osterrieth-Figur) und analysierten neurodegenerative Veränderungen mittels der MRT-Bildgebung [Possin et al. 2011]. Dabei ergab sich eine hochsignifikante Korrelation zwischen Leistungsminderungen und reduzierten Volumina im rechten parietalen Kortex. Dieser Befund lässt sich damit erklären, dass im Benton-Judgement-of-Line-Orientation-Test primär visuoperzeptive und visuoräumliche Funktionen angesprochen werden, die mit der rechten Hemisphäre parietaler und parietal-okzipitaler Gehirnstrukturen assoziiert sind [Benton 1994; Tranel et al. 2009].

Weitere Studien, die die Leistungen beim Abzeichnen der komplexen Rey-Osterrieth-Figur analysierten, haben ebenfalls einen Zusammenhang zwischen den Zeichenleistungen und der Funktion des rechten parietalen Kortex beschrieben [Tippett, Black 2008; Melrose et al. 2013]. Sie unterstreichen damit die wichtige Rolle dieser Gehirnregion bezüglich Objekterkennung, Aufmerksamkeit und visuellem Kurzzeitgedächtnis bei der Durchführung visuokonstruktiver Aufgaben [Ungerleider et al. 1998; Corbetta, Shulman 2002; Todd, Marois 2004; Xu, Chun 2006], vgl. dazu Förster et al. 2010. Die oben genannten Studien unterscheiden sich jedoch in Bezug

auf Befunde im rechten temporalen und frontalen Kortex [Tippett, Black 2008; Melrose et al. 2013]. Eine Arbeitsgruppe untersuchte die Defizite visuoräumlicher Leistungen von 86 Patienten mit milder AD (MMSE \geq 21) im Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCF-Test) und fand im Region-Of-Interest-basierten Ansatz mittels Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT) Korrelationen mit einer reduzierten zerebralen Perfusion im rechten superioren parietalen Kortex und rechten postzentralen Gyrus [Tippett, Black 2008]. Jedoch konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen kognitiven Einbußen im ROCD-Test und Veränderungen der zerebralen Durchblutung in temporalen und frontalen Gehirnregionen nachgewiesen werden. Das lässt sich zum Teil mit der geringeren Sensitivität und geringeren räumlichen Auflösung von SPECT im Vergleich zu PET erklären [Herholz et al. 2002b] und mit Unterschieden im Patientenkollektiv und in den Messmethoden.

Eine aktuelle Voxel-basierte Studie untersuchte Zusammenhänge zwischen Leistungsminderungen bei der Ausführung von visuokonstruktiven Aufgaben im ROCF-Test und regionalen zerebralen Stoffwechselveränderungen im 18F-FDG-PET von 77 Patienten mit wahrscheinlicher AD [Melrose et al. 2013]. Die Zeichenleistungen im ROCF-Test wiesen einen engen Zusammenhang zur Aktivität des Glukosestoffwechsels im bilateralen parietal-temporalen Kortex und parietal-okzipitalen Kortex auf. Weitere Korrelationen zeigten sich im rechten präfrontalen Kortex. Trotz einiger Unterschiede in den verwendeten visuokonstruktiven Tests (aktuelle Studie: modifizierte Rey-Figur aus 10 Elementen und Melrose et al. 2013: komplexe Rey-Osterrieth-Figur aus 18 Elementen) gibt es Überlappungen mit der vorliegenden Studie im rechten mittleren temporalen Kortex und den rechten fusiformen Gyri. Die Beteiligung präfrontaler Gehirnstrukturen (aktuelle Studie: linker anteriorer cingulärer Gyrus und Melrose et al. 2013: rechter präfrontaler Kortex) weist auf den Aspekt der „Exekutivfunktion“ hin und damit auf die Planung und Organisation beim Zeichnen der Rey-Osterrieth-Figur [Benton et al. 1978]. In Übereinstimmung mit den vorliegenden Ergebnissen scheint der präfrontale Kortex nach früheren 18F-FDG-PET-Studien bei MCI-Patienten eine untergeordnete Rolle zu spielen, während in fortgeschrittenen Stadien der AD ausgedehntere Reduktionen des Glukosestoffwechsels in präfrontalen Bereichen beobachtet wurden [Mosconi 2005]. Analog zur vorliegenden Studie haben Melrose und Mitarbeiter in einem Voxel-basierten Ansatz hirnfunktionelle Veränderungen im 18F-FDG-PET systematisch mit klinisch kognitiven Parametern in Beziehung gesetzt und dabei viele Assoziationen sogar mit kleinen Gehirnarealen analysiert [Melrose et al. 2013]. Die dabei identifizierten Gehirnregionen, welche bei AD

Leistungsminderungen zeigten, könnten an der Durchführung visuokonstruktiver Aufgaben im ROCF-Test beteiligt sein.

Die in dieser Arbeit gefundene positive Korrelation der Leistungen im RBANS-Figurabzeichentest mit der 18F-FDG-Aufnahme im linken anterioren cingulären Kortex und der rechten Insel zeigen wohl keine spezifischen Beteiligungen dieser Regionen an der visuokonstruktiven Verarbeitung an. Beide unterhalten nämlich verschiedenste Beziehungen mit kortikalen und subkortikalen Gebieten. So etwa war in einer früheren fMRT-Studie mit AD-Patienten die rechte Insel bei der visuoräumlichen Verarbeitung eines Tests beteiligt, bei dem Winkel unterschieden werden mussten [Prvulovic et al. 2002], vgl. dazu Förster et al. 2010. Der anteriore cinguläre Kortex wiederum trägt zu höhergradigen Integrationsfunktionen bei visueller Verarbeitung bei, so etwa bei der Gesichtserkennung bei jungen gesunden Probanden [Li et al. 2009], vgl. dazu Förster et al. 2010. Diese Überlegungen führen zu der Schlussfolgerung, dass mit dem hier verwendeten methodischen Ansatz auch teilweise Gehirnregionen identifiziert werden können, die für die visuoräumliche Verarbeitung im ROCF-Test nicht relevant sind, aber funktionelle Beziehungen zu anderen zerebralen Strukturen unterhalten könnten, die von der AD betroffen sind. Denn eine kognitive Minderleistung kann nicht nur eine lokalisierte – eine oder mehrere Zentren betreffende – Schädigung widerspiegeln, sondern auch auf der Unterbrechung von Verbindungen zwischen diesen Zentren beruhen.

In diesem Zusammenhang ist ein neuer Forschungsansatz interessant, der die Konnektivität neuronaler Netzwerke untersucht. Salmon und Mitarbeiter bestimmten Gehirnareale mit den maximalen metabolischen Kovarianzen im 18F-FDG-PET und setzten diese im Voxel-basierten Ansatz mit kognitiven Leistungen im ROCD-Test in Beziehung [Salmon et al. 2009]. So identifizierten sie drei neuronale Netzwerke, das heisst posteriore Kortexes, laterale Assoziationskortexes und limbische Gehirnstrukturen, die für die höchsten metabolischen Veränderungen im 18F-FDG-PET einer großen Gruppe von Patienten mit wahrscheinlicher AD (n=225) verantwortlich gemacht wurden. Weiterhin fanden sie Korrelationen zwischen Zeichenleistungen im ROCD-Test und posterioren Gehirnregionen, die den posterioren cingulären Kortex und Precuneus sowie den parietalen und lateralen temporalen Kortex und den okzipitalen Kortex einschlossen. Das steht im Einklang mit älteren Befunden, nach denen die visuoräumliche Leistungsfähigkeit von AD-Patienten und das visuoräumliche Kurzzeit-Gedächtnis mit dem Funktionieren der temporalen, parietalen und okzipitalen Kortexes

assoziiert sind [Gragniello et al. 1998]. Weitere Korrelationen fanden sich in einem zweiten Netzwerk lateraler Areale, das neben dem posterioren cingulären Kortex, Precuneus, lateral-parietalen und lateral-temporalen auch präfrontale Strukturen umfasste. Ein Hypometabolismus in dieser Region war mit Störungen der Exekutivfunktionen und einer Beeinträchtigung des globalen kognitiven Status assoziiert. Unterschiede im methodischen Ansatz schließen einen Vergleich mit der vorliegenden Studie aus, in der sich funktionelle Zusammenhänge zwischen netzwerkartig organisierten neuronalen Systemen nur partiell analysieren lassen.

4.3 Überlappende Korrelationen der Zeichenleistungen im CERAD- und RBANS-Test mit 18F-FDG-PET-Aufnahmen

Sich überlappende Assoziationen der Leistungen im CERAD-Zeichentest und im RBANS-Figurabzeichentest mit der 18F-FDG-Aufnahme können erwartet werden, weil beide Tests mit Objekterkennung zu tun haben. Der rechte inferiore temporale und rechte mittlere temporale Kortex waren die einzigen sich überlappenden Gebiete, für die beide, CERAD-Zeichentest und RBANS-Figurabzeichentest, Korrelationen mit der 18F-FDG-Aufnahme aufwiesen. Vom inferioren temporalen Kortex ist bekannt, dass er an höhergradigen Verarbeitungen von komplexen Stimuli wie beispielsweise Gesichtern (fusiformer Gyrus) [Bokde et al. 2006; George et al. 1999] und Szenen (parahippocampaler Gyrus) [Yi und Chun 2005] beteiligt ist, vgl. dazu Förster et al. 2010.

Übereinstimmend mit den vorliegenden Ergebnissen sind die Resultate eines Region-of-Interest-basierten Berichts von AD-Patienten mit leichter bis mittlerer kognitiver Einschränkung. Die Leistungen in zwei verschiedenen visuoperzeptiven Aufgaben hingen bei einer Studie von Fujimore und Mitarbeitern signifikant mit der regionalen 18F-FDG-Aufnahme im rechten mittleren temporalen Gyrus zusammen [Fujimori et al. 2000], vgl. dazu Förster et al. 2010. In dieser Studie waren beide Aufgaben mit der Objekterkennung verknüpft, so dass die Patienten verschiedene Formen von visuellen Stimuli identifizieren und vergleichen konnten. Die visuoperzeptiven Aufgaben, die Fujimori und Kollegen stellten, unterschieden sich von unseren in der Form, dass sie keine visuokonstruktiven Fähigkeiten prüften. Auf diese Weise liefern beide Studien komplementäre Informationen über visuelle Domänen von AD-Patienten, die für die Objekterkennung [Fujimori et al. 2000: rechter mittlerer temporaler Gyrus] und für

höherrangige visuelle Verarbeitungen [aktuelle Studie: bilaterale fusiforme Gyri und Parahippocampus] verantwortlich sind.

Unsere Ergebnisse sind auch mit einer früheren Studie vereinbar, die mittels Voxel-basierter MR-Morphometrie zeigte, dass visuokonstruktive Einschränkungen von AD-Patienten beim Abzeichnen der modifizierten Rey-Osterrieth-Figur mit Atrophien im rechten inferioren temporalen Gyrus verbunden sind [Boxer et al. 2003]. Weiterhin wurde in einer Post-Mortem-Studie von einer positiven Korrelation der prämorbidem Symptome der assoziativen visuellen Agnosie mit der Dichte der neurofibrillären Tangles in ähnlichen Gebieten des inferioren temporo-okzipitalen Kortex berichtet, unter anderem in den Brodmann-Arealen 18 und 19, die zur sekundären und tertiären Sehrinde gehören [Giannokopoulos et al. 1999], vgl. dazu Förster et al. 2010.

Durch Visualisierung regionaler kortikaler Stoffwechseldefizite in der 18F-FDG-PET und den Vergleich mit komplementären visuokonstruktiven Dysfunktionen im CERAD-Zeichentest und RBANS-Figurabzeichentest ist es in der vorliegenden Arbeit gelungen, komplexe kortikale Netzwerke aufzudecken, die in frühen Stadien von AD geschädigt sein können.

4.4 Klinische Bedeutung und Anwendungsbereiche der 18F-FDG-PET-Bildgebung

Eine Auswertung von Forschungsergebnissen des vergangenen Jahrzehnts hat bestätigt, dass es sich bei der 18F-FDG-PET-Bildgebung des Gehirns um eine effektive Methode zur diagnostischen Einschätzung von dementiellen Entwicklungen, und speziell von AD, handelt [Bohnen et al. 2012]. Mit 18F-FDG-PET-Bildgebung konnte AD mit einer Genauigkeit im hohen zweistelligen Prozentbereich diagnostiziert werden [Silverman et al. 2001; Jagust et al. 2007; Minoshima et al. 2001]. In diesen Studien wurde die in vivo gestellte AD-Diagnose durch eine post mortem durchgeführte histopathologische Untersuchung des Gehirns bestätigt, welche den „Goldstandard“ für die AD-Diagnose darstellt.

Die herausragende klinische Bedeutung erfährt die 18F-FDG-PET-Bildgebung bei der diagnostischen Einschätzung von Patienten mit amnestischer leichter kognitiver Beeinträchtigung (aMCI-Patienten) [Drzezga et al. 2003; Drzezga, Grimmer 2005; Mosconi et al. 2004].

Die weitere klinische Bedeutung der ¹⁸F-FDG-PET-Bildgebung liegt in der Eignung dieses Verfahrens für die Verlaufskontrolle im Rahmen neuer klinischer Therapiestudien für AD-Patienten. In einer longitudinalen PET-Multitracerstudie wurde kürzlich an 20 AD-Patienten gezeigt, dass die Zunahme eines regionalen zerebralen Hypometabolismus über einen Zeitraum von zwei Jahren den regionalen Amyloidablagerungen nachzufolgen scheint [Förster et al. 2012]. Überdies steht die ¹⁸F-FDG-PET in engem Zusammenhang mit der klinisch kognitiven Leistungsfähigkeit [Landau et al. 2011], was auch mit der hier vorliegenden Studie belegt wird, und sie zeigt meist eine gute Korrelation mit dem klinischen Schweregrad der Demenz [Mosconi et al. 2009].

5 Zusammenfassung

Hintergrund: Die Alzheimer Demenz (AD) wird charakterisiert durch Defizite in Gedächtnis und Aufmerksamkeit sowie Einschränkungen kognitiver Funktionen. Störungen des räumlichen Sehens und der visuokonstruktiven Verarbeitung können schon früh im Krankheitsverlauf auftreten. Damit assoziierte kortikale Regionen sind jedoch weitgehend unbekannt. Ziel der vorliegenden Studie war es, mit Hilfe der Positronenemissionstomographie (PET) und zwei kognitiven Tests den Zusammenhang zwischen Einschränkungen des räumlichen Sehens bei AD und regionalen Abnahmen des kortikalen Glukosestoffwechsels zu untersuchen. Dazu kamen zwei visuokonstruktive Tests zur Anwendung, die unterschiedliche Defizite im Bereich der räumlich-visuellen Wahrnehmungs- und Reproduktionsfähigkeit prüften, der Zeichentest aus der CERAD-Testbatterie (CERAD-Test) und der Abzeichentest der modifizierten Rey-Figur aus der RBANS-Testbatterie (RBANS-Figurabzeichentest). Durch Korrelationen zwischen Zeichenleistungen bei AD-Patienten und 18F-FDG-PET-Ergebnissen sollten die neuronalen Netzwerke aufgedeckt werden, die für Einschränkungen der visuokonstruktiven Verarbeitung bei AD verantwortlich sind.

Methoden: 29 Patienten mit wahrscheinlicher AD unterzogen sich im Rahmen der Routinediagnostik einer Ruhe-PET-Aufnahme des Gehirns unter Injektion von 18F-Fluorodeoxyglukose (18F-FDG). Von elf nicht dementen Kontrollpersonen wurden normalisierte 18F-FDG-PET-Aufnahmen gewonnen, die zum Vergleich mit dem Metabolismmuster von AD-Patienten dienten. Eine weitere Datenanalyse erfolgte über lineare Regression der Ergebnisse von CERAD- und RBANS-Test. Unter Verwendung einer voxel-basierten Regressionsanalyse der 18F-FDG-Aufnahme auf die Scores in den visuellen Tests mittels der SPM5-Software wurden Korrelationen zwischen normalisierter 18F-FDG-PET-Aufnahme und CERAD-Zeichentest bzw. RBANS-Figurabzeichentest untersucht.

Ergebnisse: Die AD-Patientengruppe zeigte gegenüber der nicht dementen Kontrollgruppe eine verminderte 18F-FDG-Aufnahme im bilateralen posterioren cingulären Kortex, im anliegenden Precuneus, im bilateralen superioren und inferioren parietalen Kortex als auch im rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex. Es fand sich eine schwache Korrelation zwischen dem CERAD-Zeichentest und dem RBANS-Figurabzeichentest (Pearson's Korrelationskoeffizient: 0.212; sigma 2-tailed: 0.270). Die Zeichenleistung im CERAD-Zeichentest korrelierte signifikant

($p < 0,001$) mit der 18F-FDG-Aufnahme in sechs Clustern mit den höchsten Werten in den bilateralen inferioren temporalen Gyri, dem bilateralen Precuneus, dem rechten supramarginalen Gyrus und dem rechten mittleren temporalen Gyrus. Die Zeichenleistung im komplexeren RBANS-Figurabzeichentest korrelierte signifikant ($p < 0,0005$) mit der 18F-FDG-Aufnahme in acht Clustern mit den höchsten Werten in den bilateralen fusiformen Gyri, im linken anterioren Gyrus cinguli, im linken Parahippocampus, im rechten mittleren temporalen Gyrus und der rechten Insel.

Schlussfolgerungen: Bei Patienten mit AD fand sich das typische Muster des regional reduzierten kortikalen Glukosemetabolismus. Die Zeichenleistungen im einfacheren CERAD-Zeichentest korrelierten mit metabolischer Aktivität hauptsächlich in bilateralen primären und sekundären visuellen Assoziationsbereichen, die zur dorsalen Sehstrahlung gehören, und in bilateralen inferioren temporalen Bereichen, die zur ventralen Sehstrahlung gehören. Die Leistungen im komplexeren RBANS-Figurabzeichentest korrelierten mit metabolischer Aktivität in Gehirnbereichen, die über primäre und sekundäre visuelle Assoziationskortex hinausgehen und zur ventralen Sehstrahlung gehören. Die vorliegende Studie zeigt, dass beide visuoräumliche Tests nicht nur komplementäre visuokonstruktive Dysfunktionen in frühen Stadien von AD anzeigen, sondern dass sie zudem in Kombination mit 18F-FDG-PET zur Aufklärung damit assoziierter neuronaler Netzwerke beitragen können.

Summary

Background: Alzheimer's disease (AD) is characterized by deficits in memory and attention as well as impairments of cognitive functions. Visuospatial dysfunctions and visuoconstructive impairment can occur early in the course of the disease. However, associated cortical regions are widely unknown. The aim of this study was to investigate relationships between visuospatial function in AD and regional decline of cortical glucose metabolism by means of two cognitive tests and PET. Two visuoconstructive tests were used which examined different deficits relating to the ability of visuospatial perception and reproduction, the drawing test of the CERAD test battery (CERAD test) and the figure copy test of the modified Rey figure of the RBANS test battery (RBANS test). By correlating drawing performances of the AD patients with FDG-PET results, neuronal networks should be revealed that are responsible for visuoconstructive impairments.

Methods: In the course of the routine diagnostics, 29 patients with probable AD underwent resting state PET scans of the brain by injecting ^{18}F -Fluorodeoxyglucose (FDG). Normalized FDG uptakes were obtained from 11 non-demented control subjects that served as comparison with the pattern of metabolism in AD patients. Another data analysis was done using linear regression of the results of CERAD and RBANS test. We made a voxel based regression analysis of FDG uptake to scores in visual test performance using the SPM5 software and investigated correlations between normalized FDG uptakes and performances in CERAD or RBANS test respective.

Results: The AD patient group showed reduced FDG uptake relative to the non-demented control group in the bilateral posterior cingulate cortices, adjacent precuneus, bilateral superior and inferior parietal cortices as well as right dorsolateral prefrontal cortex. We found a weak correlation between CERAD test and RBANS test (Pearson's correlation coefficient: 0.212; sigma 2-tailed: 0,270). Drawing performance on the CERAD test correlated significantly ($p < 0,0005$) with FDG uptake in six clusters, with main peaks in the bilateral inferior temporal gyri, bilateral precuneus, right supramarginal gyrus and right middle temporal gyrus. Performance in the more complex RBANS test correlated significantly ($p < 0,0005$) with FDG uptake in eight clusters, with main peaks in bilateral fusiform gyrus, left parahippocampal gyrus, right middle temporal gyrus, left anterior cingulate gyrus und right insula.

Conclusions: We found a typical AD pattern of regionally reduced cortical glucose metabolism. Drawing performances in simple CERAD test correlated with metabolic activity mainly in bilateral primary and secondary visual association areas belonging to the dorsal visual stream and in bilateral inferior temporal areas belonging to the ventral visual stream. Performances in more complex RBANS test correlated with metabolic activity in brain regions extending beyond primary and secondary visual associations areas belonging to the ventral visual stream. This study demonstrates that both visuospatial tests not only indicate complementary visuoconstructive dysfunctions in early stages of AD but in combination with FDG-PET can also contribute information on the associated neuronal networks.

6 Literaturverzeichnis

Agüerro-Torres, H., Fratiglioni, I. et al. (1998). „Dementia is the major cause of functional dependence in the elderly: 3-year follow-up data from a population-based study.“ Am J Pub Hith, **88**: 1452-1456

Agüerro-Torres, H., von Strauss, E. et al. (2001). „Institutionalization in the elderly: The role of chronic diseases and dementia. Cross-sectional and longitudinal data from a population-based study.“ J Clin Epidemiol: **54**: 795-801

Arnold, S. E., Hyman, B. T. et al. (1991). „The Topographical and Neuroanatomical Distribution of Neurofibrillary Tangles and Neuritic Plaques in the Cerebral Cortex of Patients with Alzheimer's Disease.“ Cerebral Cortex **1**: 103-116

Alzheimer, A. (1906). „Über einen eigenartigen, schweren Erkrankungsprozess der Hirnrinde.“ Neurol. Zentralblatt, **25**: 1134

Alzheimer, A. (1911). „Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters.“ Z. gesamte Neurol. Psychiatr., **4**: 356-385

Barton, J. J. (1998). „Higher cortical visual function.“ Current Opinion in Ophthalmology, **9**(6): 40-45

Benton, A. L. (1994). „Neuropsychological assessment.“ Annual Review of Psychology **45**: 1-23

Benton, A. L., Varney N. R. et al. (1978). „Visuospatial judgment. A clinical test.“ Arch Neurol, **35**: 364-367

Bickel, Horst (2003). „Epidemiologie psychischer Störungen im Alter“ in: Förstl, Hans (ed.). „Lehrbuch der Gerontopsychiatrie und -psychotherapie.“ Georg Thieme Verlag, Stuttgart

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

Bohnen, N., Djang, D. et al. [2012]. „Effectiveness and Safety of 18F-FDG-PET in the Evaluation of Dementia: A Review of the Recent Literature.“ J Nuclear Medicine **53**(1): 59-71

Bokde, A. L., Lopez-Bayo P. et al. (2006). „Functional connectivity of the fusiform gyrus during a face-matching task in subjects with mild cognitive impairment.“ Brain **129**(Pt 5): 1113-1124

Borghammer, P., Jonsdottir, K. Y. et al. (2008). „Normalization in PET group comparison studies--the importance of a valid reference region.“ Neuroimage **40**(2): 529-540

Borghammer, P., Aanerud, J. et al. (2009a). „Data-driven intensity normalization of PET group comparison studies is superior to global mean normalization.“ Neuroimage **46**(4): 981-988

Borghammer, P., Cumming, P. et al. (2009b). „Subcortical elevation of metabolism in Parkinson's disease - A critical reappraisal in the context of global mean normalization.“ Neuroimage **47**(4): 1514-1521

Borghammer, P., Cumming, P. et al. (2009c). „Artefactual subcortical hyperperfusion in PET studies normalized to global mean: lessons from Parkinson's disease.“ Neuroimage **45**(2): 249-257

Boxer, A. L., Kramer, J. H. et al. (2003). „Focal right inferotemporal atrophy in AD with disproportional visual constructive impairment.“ Neurology **61**(11): 1485-1491

Braak, H., Braak, E. (1991). „Neuropathological staging of Alzheimer-related changes.“ Acta Neuropathol **82**: 239-259

Braak, H., Braak, E. (1997). „Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories.“ Neurobiol. Aging **18**(4): 351-357

Brodaty, H., Breteler, M. M. B. et al. (2011). „The World of Dementia beyond 2020.“ J Am Geriatr Soc **59**: 923-927 (kein Verweis im Text auf et al., nur auf Brodaty 2011)

Burns, A. (1992). „Psychiatric Phenomena in Dementia of the Alzheimer Type.“ Int. Psychogeriatr., **4**(1): 43-54

Castellani, R. J., Rolston, R. K. et al. (2010). „Alzheimer disease.“ Disease-a-Month Sep; **56**(9): 484-546

Cavanna, A. E., Trimble, M. R. (2006). „The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates.“ Brain **129**(Pt 3): 564-583

Chételet, G., Eustache, F. et al. (2005). „FDG-PET measurement ist more accurate than neuropsychological assessments to predict global cognitive deterioration in patients with mild cognitive impairment.“ Neurocase **11**: 14-25

Corbetta, M., Shulman, G. L. (2002). „Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain.“ Nature Reviews Neuroscience **3**: 201-215

Cummings, J. L., Mega, M. (1994). „The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia.“ Neurology **44**(12): 2308-2314

Cummings, B. J., Pike C. et al. (1996). „ β -amyloid deposition and other measures of neuropathology predict cognitive status in Alzheimer's disease.“ Neurobiol. Aging **17**:921-933

Cummings, B. J. (1997). „Plaques and Tangles: Searching for primary events in a forest of data.“ Neurobiol. Aging **18**: 358-362

Crystal, H. A., Horoupian, D. S. et al. (1982). „Biopsy-proved Alzheimer disease presenting as a right parietal lobe syndrome.“ Ann Neurol **12**(2): 186-188

Delaère, P., Duyckaerts, C. et al. (1989). „Tau, paired helical filaments and amyloid in the neocortex: a morphometric study of 15 cases with graded intellectual status in aging and senile dementia of Alzheimer type.“ Acta Neuropathol. **77**(6): 645-53

Del Sole, A., Clerici, F. et al. (2008). „Individual cerebral metabolic deficits in Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment: an FDG PET study.“ Eur. Nucl Med Mol Imaging **35**(7): 1357-1366

Desgranges, B., Baron, J. C. et al. (1998). „The neural substrates of memory systems impairment in Alzheimer's disease. A PET study of resting brain glucose utilization.“ Brain **121** (Pt 4): 611-631

Desgranges, B., Baron, J. C. et al. (2002). „The neural substrates of episodic memory impairment in Alzheimer's disease as revealed by FDG-PET: relationship to degree of deterioration.“ Brain **125**(Pt 5): 1116-1124

Dos Santos, V., Thomann, P. A. et al. (2011). „Morphological cerebral correlates of CERAD test performance in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease.“ Journal of Alzheimer's Disease **23**: 411-420

Drzezga, A., Lautenschlager, N. et al. (2003). „Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer’s disease: a PET follow-up study.“ Eur J Nucl Med Mol Imaging **30**: 1104-1113

Drzezga, A., Grimmer, T. (2005). „Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and 18F-FDG PET.“ J Nucl Med **46**: 1625-1632

Dubois, B., Slachevsky, A. et al. (2000). „The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside“. Neurology **55** (11): 1621–1626

Ehrhardt, T., Plattner, A. (1999). Verhaltenstherapie bei Morbus Alzheimer. Hogrefe Verlag, Göttingen

Feldman, H. H., Woodward, M. (2005). „The staging and assessment of moderate to severe Alzheimer disease.“ Neurology **65**:10-17

Ferraro F. R., Grossman, J. et al. (2002). „Effects of orientation on Rey complex figure performance.“ Brain Cogn **50**(1): 139-144

Folstein, M. F., Folstein, S. E. et al. (1975). „Mini-mental state“. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician.“ J Psychiatr Res **12**(3): 189-198

Förster, S., Grimmer, T. et al. (2012). „Regional expansion of hypometabolism in Alzheimer’s disease follows amyloid deposition with temporal delay.“ Biol Psychiatry **71**(9): 792-797

Förster, S., Teipel, S. et al. (2010). „FDG-PET mapping the brain substrates of visuo-constructive processing in Alzheimer’s disease.“ J Psychiatr Res **44**(7): 462-469

Förstl, Hans (ed.) (2003). „Lehrbuch der Gerontopsychiatrie und -psychotherapie.“ Georg Thieme Verlag, Stuttgart (kein Verweis im Text)

Foster, N. L., Chase, T. N. et al. (1983). „Alzheimer's disease: focal cortical changes shown by positron emission tomography.“ Neurology **33**(8): 961-965

Fox, P. T., Mintun MA (1989). „Noninvasive functional brain mapping by change-distribution analysis of averaged PET images of H215O tissue activity.“ J Nucl Med **30**(2): 141-149.

Friedland, R. P., Brun, A. et al. (1985). „Pathological and positron emission tomographic correlations in Alzheimer's disease.“ Lancet **1**(8422): 228

Friston, K. J., Frith, C. D. et al. (1991). „Comparing functional (PET) images: the assessment of significant change.“ J Cereb Blood Flow Metab **11**(4): 690-699.

Fujimori, M., Imamura, T. et al. (2000). „Disturbances of spatial vision and object vision correlate differently with regional cerebral glucose metabolism in Alzheimer's disease.“ Neuropsychologia **38**(10): 1356-1361

George, N., Dolan J. et al. (1999). „Contrast polarity and face recognition in the human fusiform gyrus.“ Nat Neurosci **2**(6): 574-580

Giannakopoulos, P., Gold, G. et al. (1999). „Neuroanatomic correlates of visual agnosia in Alzheimer's disease: a clinicopathologic study.“ Neurology **52**(1): 71-77

Glenner, G. G, Wong C. W (1984). "Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein." Biochem Biophys Res Commun. **120**(3):885-890

„

Grady, C. L., Haxby, J. V. et al. (1988). „Longitudinal study of the early neuropsychological and cerebral metabolic changes in dementia of the Alzheimer type.“ J Clin Exp Neuropsychol **10**(5): 576-596

Gragniello, D., Kessler, J. et al. (1998). „Copying and free drawing by patients with Alzheimer's disease of different dementia stages.“ Der Nervenarzt **69**(11): 991-998.

Grundke-Iqbal, I., Iqbal K. et al. (1986). "Microtubule-associated protein tau. A component of Alzheimer paired helical filaments." J Biol Chem **261**(13):6084-6089

Haxby, J. V., Duara, R. et al.(1985). "Relations between neuropsychological and cerebral metabolic asymmetries in early Alzheimer's disease." J Cereb Blood Flow Metab **5**(2):193–200

Haxby, J. V., Grady, C. L. et al. (1991). „Dissociation of object and spatial visual processing pathways in human extrastriate cortex.“ Proc Natl Acad Sci U S A **88**(5): 1621-1625

Herholz, K. (1995). „FDG PET and differential diagnosis of dementia. Alzheimer.“ Dis Assoc Disord **9**(1):6-16.).

Herholz, K., Salmon, E. et al. (2002a). „Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG-PET.“ Neuroimage **17**: 302-316.

Herholz, K., Schopphoff, H. et al. (2002b). „Direct comparison of spatially normalized PET and SPECT Scans in Alzheimer's disease.“ J Nucl Med **43**: 21-26.

Hindmarch, I., Lehfeld, H. et al. (1998). „The Bayer Activities of Daily Living Scale“. Dement Geriatr Cogn Disord. **9** Suppl 2: 20-26.

Hyman, B. T., Gomez-Isla, T. (1997). „The natural history of Alzheimer neurofibrillary tangles and amyloid deposits.“ Neurobiol. Aging **18**: 386-387

Ichimiya, A., Herholz, K. et al. (1994). „Difference of regional cerebral metabolic pattern between presenile and senile dementia of the Alzheimer type: a factor analytic study.“ J Neurol Sci **123**(1-2): 11-17

Ishii, K., Kitagaki, H. et al. (1996). „Decreased medial temporal oxygen metabolism in Alzheimer's disease shown by PET.“ J Nucl Med **37**(7): 1159-1165

Jagust, W., Eberling, J. L. et al. (1993). „The cortical topography of temporal lobe hypometabolism in early Alzheimer's disease.“ Brain Res **629**(2): 189-198

Jagust, W., Reed, B. et al. [2007]. „What does fluorodeoxyglucose PET imaging add to a clinical diagnosis of dementia?“ Neurology **69**: 871-877

Kaskie, B., Storandt, M. (1995). „Visuospatial Deficit in Dementia of the Alzheimer Type.“ Arch Neurolog. **52**: 422-425

Kessler, J., Herholz, K. et al. (1991). „Impaired Metabolic Activation in Alzheimer's Disease: A PET Study during continuous visual recognition.“ Neuropsychologia **29**(3): 229-243

Kraepelin, E. (Hrsg). (1910). „Psychiatrie- Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte.“ Barth-Verlag, Leipzig.

Kumar, A., Schapiro, C. et al. (1991). „High-resolution PET studies in Alzheimer's disease.“ Neuropsychopharmacology **4**(1):35-46

Lancaster, J. L., Woldorff, M. G. et al. (2000). „Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping.“ Hum Brain Mapp **10**(3): 120-131

Landau, S. M., Harvey, D. et al. (2011). „Associations between cognitive, functional and FDG-PET measures of decline in AD and MCI.“ Neurobiology of Aging **32**: 1207-1218.

Li J., Liu J. et al. (2009). „A distributed neural system for top-down face processing.“ Neurosci Lett **451**(1): 6-10

Maurer, K., Ihl, H., Fröhlich, L. (1993). „Alzheimer. Grundlagen Diagnostik Therapie.“ Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.

McGeer, E. G., Peppard, R. P. et al. (1990). „¹⁸Fluorodeoxyglucose positron emission tomography studies in presumed Alzheimer cases, including 13 serial scans.“ Can J Neurol Sci **17**(1): 1-11

McKhann, G., Drachman, D. et al. (1984). „Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease.“ Neurology **34**(7): 939-944

Meguro, K., Blaizot, X. et al. (1999). „Neocortical and hippocampal glucose hypometabolism following neurotoxic lesions of the entorhinal and perirhinal cortices in the non-human primate as shown by PET. Implications for Alzheimer's disease.“ Brain **122** (Pt 8): 1519-1531

Melrose, R. J., Harwood, D. et al. (2013). „Association between cerebral metabolism and Rey-Osterrieth Complex Figure test performance in Alzheimer's disease.“ Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology **35**(3): 246-258.

Mendez, M. F., Mendez, M. A. et al. (1990). „Complex visual disturbances in Alzheimer's disease.“ Neurology **40**: 439-443

Mentis, M. J., Alexander, G. E. et al. (1997). „Visual Cortical Dysfunction in Alzheimer's Disease Evaluated With a Temporally Graded „Stress Test“ During PET.“ Am J Psychiatr. **153**: 32-40

Minoshima, S., Giordani, B. et al. (1997). „Metabolic Reduction in the Posterior Cingulate Cortex in Very Early Alzheimer's Disease.“ Ann Neurol. **42**: 85-94

Minoshima, S., Forster, N. L. et al. (2001). „Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation.“ Ann Neurol. **50**: 358-365

Minoshima, S. (2003). „Imaging Alzheimer's disease: clinical applications.“ Neuroimaging Clin N Am **13**(4): 769-780

Mohs, R.C., Kim, Y. et al. (1986). „Assessing change in Alzheimer's disease: Memory and language tests.“ In L.W. Poon et al. (Ed.), Handbook for clinical memory assessment of older adults. pp. 149-155 Washington D.C. American Psychological Association

Monsch, A. U. (1997). „Die neuropsychologische Untersuchung bei Demenzabklärungen.“ Schweizerische Rundschau für Medizin Praxis **86**: 1340-1342

Montgomery, S. A., Asberg, M. (1979). „A new depression scale designed to be sensitive to change.“ The British Journal of Psychiatry **134**: 382-389

Morris, J. C., Heyman, A. et al. (1989). „The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease.“ Neurology **39**(9): 1159-1165

Morris, J. C. (1993). „The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules.“ Neurology **43**(11): 2412-2414

Mosconi, L., Perani, D. et al. (2004). „MCI conversion to dementia and the APOE genotype: A prediction study with FDG-PET.“ Neurology **63**: 2332-2340

Mosconi, L. (2005). „Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer's disease.“ Eur J Nucl Med Mol Imaging **32**:468-510

Mosconi, L., Mistur, R. et al. (2009). „FDG-PET changes in brain glucose metabolism from normal cognition to pathologically verified Alzheimer's disease.“ Eur J Med Mol Imaging **36**(5): 811-822.

Nestor, P J, Caine, D. et al. (2003). „The topography of metabolic deficits in posterior cortical atrophy (the visual variant of Alzheimer's disease) with FDG-PET.“ J Neurol Neurosurg Psychiatry **74**: 1521-1529

Petersen, R. C., Smith, G. E. et al. (1994). „Memory Function in very early Alzheimer's disease.“ Neurology **44**: 867-872

Petry, S., Cummings, J. et al. (1988). „Personality alternations in dementia of the Alzheimer type“. Archives of Neurology **45**: 1187-1190

Possin, K., Laluz, V. et al. (2011). „Distinct neuroanatomical substrates and cognitive mechanisms of figure copy performance in Alzheimer's disease and behavioral variant frontotemporal dementia.“ Neuropsychologia **49**: 43-48

Prvulovic, D., Hubl, D. et al. (2002). „Functional imaging of visuospatial processing in Alzheimer's disease.“ Neuroimage **17**(3): 1403-1414

Rabinovici, G. D.; Seeley, W. W. et al. (2007). „Distinct MRI atrophy patterns in autopsy-proven Alzheimer's disease and Frontotemporal Lobar Degeneration.“ Am J Alzheimers Dis Other Demen **45**: 474-488.

Randolph, C., Tierney, M. C. et al. (1998). „The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): preliminary clinical validity.“ J Clin Exp Neuropsychol **20**(3): 310-319

Rapoport, S. I. (1991). „Positron Emission Tomography in Alzheimer's disease in relation to disease pathogenesis - a critical review.“ Cerebrovascular & Brain Metabolism Reviews **3**: 297-335

Reisberg, B., Ferris, D. H. et al. (1992). „Pharmacologic treatment of Alzheimer's disease: A methodologic critique based upon current knowledge of symptomatology and relevant drug trials.“ Int Psychogeriatr., 4, Suppl 1, 9-42

Reisberg, B., Ferris, S. H. et al. (1996). „Mortality and temporal course of probable Alzheimer's disease: A five-year prospective study.“ Int. Psychogeriatr. **8**: 291-311

Rey, A. (1941). „L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique.“ In A. Rey (1969). Psychologie clinique et neurologie. Neuchâtel. Delachaux et Niestlé

Rizzolatti, G., Luppino, G. et al. (1998). „The organization of the cortical motor system: new concepts.“ Electroencephalogr Clin Neurophysiol **106**(4): 283-296

Robertson, L. C., Lamb, M. R. et al. (1988). „Effects of lesions of temporal-parietal junction on perceptual and attentional processing in humans.“ J Neurosci **8**(10): 3757-3769

Rosen, W. G., Mohs, R. C. et al. (1984). „A new rating scale for Alzheimer's disease“. American Journal for Psychiatry **141** 1356-1364

Ruessmann, K., Sondag, H. D. et al. (1988). „On the cerebral localization of constructional apraxia.“ Int J Neurosci **42**(1-2): 59-62

Salmon, E., Kerrouche, N. et al. (2009). „On the multivariate nature of brain metabolic impairment of Alzheimer's disease.“ Neurobiology of Aging **30**: 186-197.

Scheltens, P., Barkhof, F. et al. (1993). „A semiquantitative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaging.“ J Neurol Sci **114**(1):7-12.

Schönknecht, O. D., Hunt, A. et al. (2011). „Bihemispheric cerebral FDG PET correlates of cognitive dysfunction as assessed by the CERAD in Alzheimer's disease.“ Clin EEG Neurosci **42**(2):71-76.

Selkoe, D. (2001). „Alzheimer's disease: Genes, Proteins and Therapy.“ Physiological Reviews **81**: 741-766

Silverman, D. H., Small, G. W. et al. (2001). „Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome.“ Jama **286**(17): 2120-2127

Smith, A. D. (2002). „Imaging the progression of Alzheimer pathology through the brain.“ Proc Natl Acad Sci U S A **99**(7): 4135-4137

Takata, K., Kitamura, Y. et al. (2011). „Pathological changes induced by amyloid- β in Alzheimer's disease.“ Yakugaku Zasshi **131**(1):3-11

Teipel, S. J., Willoch, F. et al. (2006). „Resting state glucose utilization and the CERAD cognitive battery in patients with Alzheimer's disease.“ Neurobiol Aging **27**(5): 681-690

Tippett, W. J., Black, S. E. (2008). „Regional cerebral blood flow correlates to visuospatial tasks in Alzheimer's disease.“ Journal of the International Neuropsychological Society **14**: 1034-1045

Todd, J. J., Marois, R. (2004): „Capacity limit of visual short-term memory in human posterior parietal cortex.“ Nature **428**: 751-754

Tomiyama, T. (2010). „Involvement of beta-amyloid in the etiology of Alzheimer's disease. Brain Nerve **62**:691-699

Tranel, D., Vianna E. et al. (2009). „Neuroanatomical correlates of the Benton Facial Recognition Test and Judgment of Line Orientation Test.“ J Clin and Exp Neuropsychol **31**(2): 219-233

Trojano, L., Fragassi, NA et al. (2004). „Relationships between constructional and visuospatial abilities in normal subjects and in focal brain-damaged patients.“ J Clin Exp Neuropsychol **26**(8): 1103-1112

Ungerleider, L. G., Mishkin, M. (1982). „Two cortical visual systems.“ In M.A. Goodale, D.J. Ingle, R.J.W. Mansfield (Eds.), *Analysis of visual behavior*. Cambridge, MA: M.I.T. Press

Ungerleider, L. G., Courtney, S. M. et al. (1998). „A neural system for human visual working memory.“ Proc Natl Acad Sci U S A **95**(3): 883-890

Villa, G., Gainotti, G. et al. (1986). „Constructive disabilities in focal brain-damaged patients. Influence of hemispheric side, locus of lesion and coexistent mental deterioration.“ Neuropsychologia **24**(4): 497-510

Wong, C. W., Quaranta, V. et al. (1985). "Neuritic plaques and cerebrovascular amyloid in Alzheimer disease are antigenically related." Proc Natl Acad Sci **82**(24): 8729–8732

Xu, J., Chun, M. M. (2006). „Dissociable neural mechanism supporting visual short-term memory for objects.“ Nature **440**: 91-95

Yakushev, I., Landvogt, C. et al. (2008). „Choice of reference area in studies of Alzheimer's disease using positron emission tomography with fluorodeoxyglucose-F18.“ Psychiatry research **164**(2): 143-53

Yakushev, I., Hammers, A. et al. (2009). „SPM-based count normalization provides excellent discrimination of mild Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment from healthy aging.“ Neuroimage **44**(1): 43-50.

Yi, D. J. Chun, M. M. (2005). „Attentional modulation of learning-related repetition attenuation effects in human parahippocampal cortex.“ J Neurosci **25**(14): 3593-3600

7 Verzeichnis der Akronyme

18F-FDG-PET:	18F-Fluorodeoxyglukose-Positronenemissionstomografie
AAL-Terminologie:	Automated Anatomic Labeling-Terminologie
AD:	Alzheimer-Krankheit
Bayer-ADL:	Bayer Activities of Daily Life
CDR:	Clinical Dementia Rating
CERAD:	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CERAD-NP:	Neuropsychologische Testbatterie des Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
DAT:	Dementia of the Alzheimer Type
DSM-IV:	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Revision
FAB:	Frontal Assessment Battery
fMRT:	funktionelle Magnetresonanztomografie
FWHM:	Full Width at Half Maximum, dt.: Halbwertsbreite
ICD-10-GM:	International Classification of Diseases, 10. Revision, German Modification
MADRS:	Montgomery and Asberg Depression Rating Scale
MATLAB:	MATrix LABORatory, eine kommerzielle Programmiersprache der Firma MathWorks Inc.
MMSE:	Mini Mental State Examination
NFTs:	Neurofibrillary Tangles
NPI:	Neuropsychological Inventory
NINCDS -ADRDA:	National Institute for Neurologic and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
PET:	Positronenemissionstomografie
RBANS:	Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status
SD:	Statistical Deviation

SPM5:	Statistic Parametric Mapping Version 5 (Update der SPM-Software)
SPSS:	Statistical Package for the Social Sciences
WFU:	Wake Forest University
WMS III:	Wechsler Memory Scale III

8 Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: CERAD-Zeichentest (links) und RBANS-Figurabzeichentest (rechts).....	18
Abbildung 2: Kategorischer Vergleich der normalisierten 18F-FDG-Aufnahme von 29 Patienten mit AD und elf nicht-dementen Kontrollpersonen.....	27
Abbildung 3: Korrelation der 18F-FDG-Aufnahme mit den Leistungen im CERAD-Zeichentest bei 29 Patienten mit AD.....	28
Abbildung 4: Korrelation der 18F-FDG-Aufnahme mit den Leistungen im RBANS- Figurabzeichentest bei 29 Patienten mit AD.....	31

9 Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1:	Schulische Qualifikation der Alzheimer-Patienten	15
Tabelle 2:	Berufliche Qualifikation der Alzheimer-Patienten.....	15
Tabelle 3:	Testergebnisse im Mini Mental State Examination (MMSE).....	23
Tabelle 4:	Einteilung der Patienten nach Schweregrad laut MMSE	23
Tabelle 5:	Testergebnisse im CERAD-Zeichentest (Konstruktive Praxis).....	24
Tabelle 6:	Testergebnisse im RBANS (mod. Rey-Figur).....	24
Tabelle 7:	Demographische Daten und Testergebnisse der AD-Patienten und nicht-dementen Kontrollen	25
Tabelle 8:	Signifikante Korrelationen zwischen dem CERAD-Zeichentestergebnis und normalisierter FDG-Aufnahme bei 29 AD-Patienten	30
Tabelle 9:	Signifikante Korrelationen zwischen den Ergebnissen im RBANS-Figur-Abzeichentest und der normalisierten FDG-Aufnahme bei 29 AD-Patienten .	33

Danksagung

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

Frau PD Dr. Katharina Bürger danke ich für die Überlassung des Themas und die wissenschaftliche Betreuung meiner Arbeit.

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

Meinem lieben Kollegen Stephan Gruber danke ich für die konstruktive und sehr gute Zusammenarbeit und seine stets gute Laune.

Allen Mitarbeitern des Alzheimer Gedächtniszentrums der Psychiatrischen Klinik und der Nuklearmedizinischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München danke ich für die sehr gute Zusammenarbeit und die immer große Hilfsbereitschaft.

Ganz besonders danke ich meiner Mutter, meinem Mann Markus und meinem Sohn Daniel für ihren Glauben an mich, ihre psychische Unterstützung und ihre Geduld.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Marianne Haslbeck, erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Darstellung visuokonstruktiver Verarbeitung bei der Alzheimer-Demenz mit 18F-FDG-PET

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Die vorliegenden Ergebnisse wurden inzwischen unter meiner Mitautorenschaft veröffentlicht [Förster, S., Teipel, S. et al. (2010). „FDG-PET mapping the brain substrates of visuo-constructive processing in Alzheimer´s disease.“ J Psychiatr Res **44**(7): 462-469]. Teile der Publikation finden sich im Ergebnis-, Methoden- und Diskussionsteil dieser Dissertationsschrift und sind entsprechend gekennzeichnet (mit „vgl. dazu Förster et al. 2010“)

München, den 05.03.2014

Marianne Haslbeck