
**Stellenwert der Positronen-Emissions-Tomographie
in der diagnostischen Abklärung von Patienten mit
Depression und Verdacht auf eine
neurodegenerative Erkrankung**

Stephanie Eva Brendel



Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Ludwig-Maximilians-
Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Peter Bartenstein

Stellenwert der Positronen-Emissions-Tomographie in der diagnostischen
Abklärung von Patienten mit Depression und Verdacht auf eine
neurodegenerative Erkrankung

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Stephanie Eva Brendel, geb. Elhardt

aus

München

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Axel Rominger

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Oliver Pogarell

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 18.01.2018

Inhalt

1. Einleitung	8
1.1 Hinführung zum Thema	8
1.2 Forschungsfragen	9
2. Theoretischer Hintergrund	10
2.1 Definition von Demenz	10
2.2 Einteilung von Demenzen	10
2.2.1 Primäre Demenzerkrankungen	11
2.2.1.1 Demenz bei Alzheimer-Krankheit.....	12
2.2.1.2 Vaskuläre Demenz.....	15
2.2.1.3 Fronto-temporale Demenz.....	16
2.2.1.4 Demenz mit Lewy-Körperchen	17
2.2.2 Sekundäre Demenzsyndrome	18
2.3 Diagnostik der Demenzsyndrome	21
2.3.1 Anamnese und körperliche Untersuchung.....	21
2.3.2 Neuropsychologische Testung.....	22
2.3.3 Labor-und Liquordiagnostik.....	24
2.3.4 Morphologische cerebrale Bildgebung.....	25
2.3.5 Nuklearmedizinische Verfahren.....	26
2.4 Pharmakologische Therapie bei Demenzen	28
2.4.1 Acetylcholinesterase-Hemmer	29
2.4.2 Memantin.....	30
2.5 Differentialdiagnose Depression	31
3. Material und Methoden	34
3.1 Studienbeschreibung, Studienablauf	34
3.2 Demographie, klinische und neuropsychologische Testung	34
3.3 Strukturelle Bildgebung	37
3.4 Liquoruntersuchung.....	37
3.5 Positronen-Emissions-Tomographie mit [¹⁸ F]-Fluorodesoxyglukose (FDG-PET).....	38
3.5.1 Akquisition und Rekonstruktion.....	38
3.5.2 Visuelle Auswertung	38
3.5.3 Statistische parametrische Auswertung	41
3.6 Positronen-Emissions-Tomographie mit [¹⁸ F]-Florbetaben (β-Amyloid-PET).....	42
3.6.1 Akquisition und Rekonstruktion.....	42
3.6.2 Visuelle Auswertung	42

3.7. Statistik.....	43
4. Ergebnisse	44
4.1 Demographische Daten	44
4.2 Klinische Präsentation des Patientenkollektives	44
4.2.1 Neurodegenerative Verdachtsdiagnose	44
4.2.2 Psychiatrische Diagnosen.....	44
4.2.3 Demenzspezifische Nebendiagnosen	45
4.2.4 Neuropsychologische Testung.....	46
4.2.5 Psychopathologischer Befund	47
4.2.6 Neurologische Untersuchung	47
4.3 Liquordiagnostik	48
4.4 Cerebrale Bildgebung.....	49
4.4.1 Craniale Magnetresonanztomographie	49
4.4.2 FDG-PET.....	49
4.4.2.1 Visuelle Beurteilung der FDG-PET	49
4.4.2.2 Nuklearmedizinische Diagnosen nach Beurteilung der FDG-PET	51
4.4.2.3 Klinische Diagnose nach erfolgter FDG-PET und Empfehlung zur β -Amyloid-PET ..	52
4.4.2.4 Änderung der konkreten Verdachtsdiagnose durch die FDG-PET	55
4.4.2.5 Cortikaler Glukosemetabolismus bei Patienten mit Depression gegenüber gesunden Kontrollen.....	56
4.4.3 β -Amyloid-PET	58
4.4.4 Diagnostischer Algorithmus	63
5. Diskussion	66
5.1 Befundmuster in der FDG-PET.....	66
5.1.1 Befundmuster in der FDG-PET im Vergleich der Subgruppen.....	67
5.1.2 Befundmuster in der FDG-PET bei Patienten mit Depression.....	67
5.2 Klinische Relevanz: Diagnoseänderung durch FDG-PET und β -Amyloid-PET	70
5.3 Diagnostischer Algorithmus.....	73
5.4 Effektivität und Bedarf der β -Amyloid-PET Untersuchung.....	76
5.5 Einordnung von FDG- und β -Amyloid-PET im Diagnostikfeld neurodegenerativer Erkrankungen	77
5.6 Limitationen	78
6. Zusammenfassung	79
7. Literaturverzeichnis.....	82
8. Anhang	89

8.1 Tabellenverzeichnis.....	89
8.2 Abbildungsverzeichnis	91
8.3 Abkürzungen	92
8.4 Danksagung.....	96
8.5 Eidesstattliche Versicherung	97

1. Einleitung

1.1 Hinführung zum Thema

Die Anzahl der weltweit an Demenz erkrankten Menschen wurde 2006 auf 26,6 Millionen geschätzt; 2050 wird sich die Prävalenz an demenzkranken Patienten voraussichtlich vervierfachen (Brookmeyer, Johnson et al. 2007). In Deutschland zählte man im Jahr 2012 1,4 Millionen Demenzkranke, wobei ca. 75% der Patienten an einer Demenz bei Alzheimer-Erkrankung leiden (Bickel 2012). Die Kosten für Patienten mit Demenzerkrankungen sind schon jetzt eine große Belastung für das Gesundheitswesen und werden durch den demographischen Wandel in den kommenden Jahren deutlich steigen. Die Politik versucht aktuell mit einem neuen Pflegegesetz den gesellschaftlichen Problemen, welche aus der steigenden Zahl an Demenzerkrankten resultieren, entgegenzuwirken. Durch eine Verbesserung der Versorgung können jedoch nur die gesellschaftlichen „Symptome“ gelindert werden, eine Lösung des soziökonomischen Problems wird nur durch eine kausale Therapie der Demenzerkrankungen erreichbar sein. Daher bedarf es weiterhin intensiver Forschung, um die Diagnostik und insbesondere die Therapie von Demenzerkrankungen zu verbessern. In den vergangenen Jahren haben nuklearmedizinische Verfahren in diesem Sektor einen hohen Stellenwert erlangt, da β -Amyloid, welches eine mögliche Kausalpathologie bei der Demenz bei Alzheimer-Erkrankung darstellt, inzwischen durch die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) *in vivo* detektiert werden kann. Auch die Messung des cerebralen Glukosemetabolismus mittels [^{18}F]-Fluordesoxyglukose-PET (FDG-PET), als ein schon länger existierendes Verfahren, erfährt eine konstant zunehmende Anwendung in der klinischen Diagnostik an Zentren für Demenzerkrankungen, da die synaptische Dysfunktion Aufschluss über die Entität und das Ausmaß der neurodegenerativen Erkrankung geben kann. Nach der erfolgreichen Validierung dieser Methoden gilt es nun, deren Einsatz im breiten Feld der neurodegenerativen Erkrankungen anhand klinischer Daten zu validieren, um diese möglichst gezielt und

kosteneffizient einzusetzen und mit den vorhandenen klinisch-diagnostischen Parametern in Beziehung zu setzen.

1.2 Forschungsfragen

Das Ziel dieser Arbeit war es daher, in einem klinisch gut charakterisierten Kollektiv von Patienten mit der Fragestellung nach einer neurodegenerativen Erkrankung den Einsatz der FDG- und β -Amyloid-PET in einem klinischen Setting zu analysieren. Die primäre Fragestellung fokussierte sich dabei auf mögliche Unterschiede zwischen Patienten mit einer zusätzlich diagnostizierten Depression im Vergleich zu Patienten ohne Depression in Hinblick auf die diagnostischen Konsequenzen. Es galt zu beantworten, (1) wie hoch der Bedarf an β -Amyloid-PET Untersuchungen nach erfolgter FDG-PET Untersuchung in diesen beiden Gruppen ist, und (2) wie oft FDG- und β -Amyloid-PET die klinische Diagnose ändern, sowie (3) zu klären, welche Sequenz der PET-Untersuchungen am sinnvollsten ist.

Ein Nebenziel (4) stellte die regionale Analyse der FDG-PET bei Patienten mit finaler klinischer Diagnose einer Depression ohne neurodegenerative Erkrankung dar.

2. Theoretischer Hintergrund

2.1 Definition von Demenz

Demenz hat seinen Ursprung im Lateinischen von *dementia* („Unverstand“) und bezeichnet ein klinisches Syndrom, das nach ICD-10 Diagnoseschlüssel folgender Definition zugrunde liegt: „Demenz (ICD-10-Code: F00-F03) ist ein Syndrom als Folge einer meist chronisch oder fortschreitenden Krankheit des Gehirns mit Störung vieler höherer kortikaler Funktionen, einschließlich Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache, Sprechen und Urteilsvermögen im Sinne der Fähigkeit zur Entscheidung, Das Bewusstsein ist nicht getrübt. Für die Diagnose einer Demenz müssen die Symptome nach ICD 10 über mindestens 6 Monate bestanden haben. Die Sinne (Sinnesorgane, Wahrnehmung) funktionieren im für die Person üblichen Rahmen. Gewöhnlich begleiten Veränderungen der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens oder der Motivation die kognitiven Beeinträchtigungen; gelegentlich treten diese Syndrome auch eher auf. Sie kommen bei Alzheimer-Krankheit, Gefäßerkrankungen des Gehirns und anderen Zustandsbildern vor, die primär oder sekundär das Gehirn betreffen“ (WHO 2008).

Dabei ist das Fehlen einer Bewusstseinstörung besonders zur Abgrenzung eines akuten Verwirrheitszustandes (Delir, hirnorganisches Psychosyndroms, Durchgangssyndrom) entscheidend. Das Vorliegen einer höheren kortikalen Funktionsstörung gibt Hinweise auf die Beeinträchtigung im alltäglichen Leben.

2.2 Einteilung von Demenzen

Neben der syndromalen Definition werden Demenzen nach ihrer Ätiologie unterteilt. Hierbei werden primäre (hirnorganische) Demenzformen, mit kortikalem Ursprung des Krankheitsprozesses, von sekundären (nicht-hirnorganischen) Demenzformen unterschieden, bei welchen ein Demenzsyndrom Ausdruck einer vorherrschenden Grunderkrankung ist.

Weitere Unterschiede können anhand des Schweregrades (leichte, mittelschwere und schwere Demenz), sowie nach regionalen Hirnfunktionsstörungen (cortikale und subcortikale Demenz) erhoben werden.

2.2.1 Primäre Demenzerkrankungen

Primäre Demenzerkrankungen machen ca. 90 Prozent der Demenzerkrankungen aus, wovon die Demenz bei Alzheimer-Erkrankung mit 60 % die häufigste primäre Demenzerkrankung darstellt. Weitere primäre Demenzformen sind u.a. die vaskuläre Demenz, die gemischte Demenz, die Fronto-temporale Demenz (Morbus Pick), die Demenz bei Morbus Parkinson und die Demenz mit Lewy-Körperchen (vgl. Abbildung 1A). Die primären Demenzen können zudem in primär neurodegenerative Erkrankungen, mit Unterscheidung in β -Amyloidopathien, Tauopathien und α -Synucleinopathien, und in die nicht primär neurodegenerative vaskuläre Demenz unterscheiden werden, wie in Abbildung 1B dargestellt (Moussaud, Jones et al. 2014).

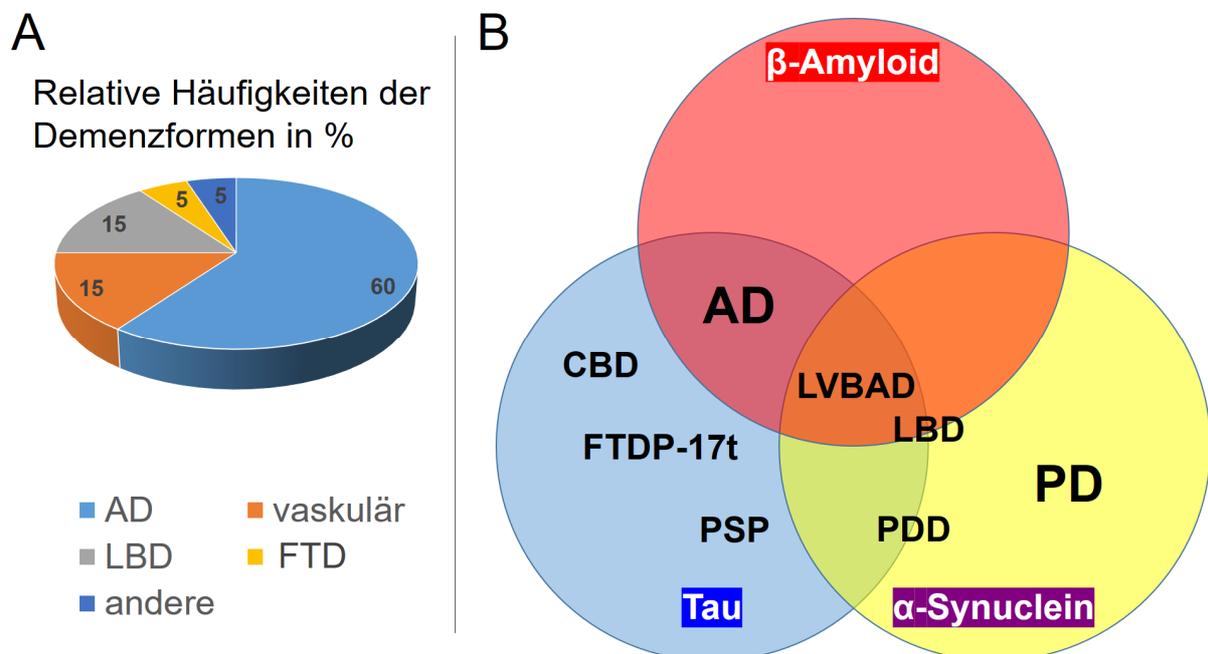


Abbildung 1: (A) Prozentuale Anteile der Entitäten im Bereich der Demenzerkrankungen in Deutschland, angelehnt an die S3 Leitlinie für Demenzen (DGPPN/DGN 2016).

AD: Demenz bei Alzheimer-Krankheit; **FTD:** Fronto-temporale Demenz; **FTDP-17t:** Fronto-temporale Demenz bei Mutation im Mikrotubuli assoziierten Gen auf Chromosom 17; **PD:** Idiopathische Parkinson Erkrankung; **PDD:** Idiopathische Parkinson Erkrankung mit Demenz; **LBD:** Demenz mit Lewy-Körperchen; **LVBAD:** Alzheimer

assoziierte Demenz mit Lewy-Körperchen; PSP: Progressive Supranukleäre Blickparese; CBD: Cortikobasale Degeneration

(B) Einteilung neurodegenerativer Erkrankungen anhand ihrer charakteristischen Proteinablagerungen β -Amyloid, Tau und α -Synuclein. Die Lage im Überschneidungsbereich der Anteilsdiagramme kennzeichnen das Vorliegen mehrerer charakteristischer Ablagerungen, die Lage auf der Schnittlinie das mögliche Vorliegen zusätzlicher Proteinablagerungen (modifiziert von (Moussaud, Jones et al. 2014)).

Im Folgenden werden die ätiologisch häufigsten primären Demenzformen kurz charakterisiert:

2.2.1.1 Demenz bei Alzheimer-Krankheit

Ca. 50-75 % Prozent aller Demenz Erkrankung fallen auf die Demenz bei Alzheimer-Krankheit.

Nach ICD-10 F00.- ist diese wie folgt definiert: „Die Alzheimer-Krankheit ist eine primär degenerative cerebrale Krankheit mit unbekannter Ätiologie und charakteristischen neuropathologischen und neurochemischen Merkmalen. Sie beginnt meist schleichend und entwickelt sich langsam aber stetig über einen Zeitraum von mehreren Jahren“ (WHO 2008).

Weiterhin werden eine präsenile Form mit frühem Beginn (vor dem 65. Lebensjahr, rasche Verschlechterung), eine senile Form mit spätem Beginn (ab dem 65. Lebensjahr, mit langsamer Progredienz), sowie eine atypische und gemischte Form unterschieden. Neben der rein deskriptiven Definition in den ICD-10 Aufstellungen werden in der aktuellen S3-Leitlinie „Demenzen“ vom Januar 2016 zwei Kriterienkataloge zur Definitionsfindung vorgestellt. Diese wurden von zwei unterschiedlichen Arbeitsgruppen entworfen und beinhalten beide, neben klinischen Symptomen und bildgebenden Verfahren auch Biomarker zur Diagnosesicherung einer Demenz bei Alzheimer-Krankheit. Die 2012 überarbeiteten Kriterien des „National Institute on Aging und der Alzheimer’s Association“ (NIA-AA-Kriterien) umfassen allgemeine Demenzkriterien, klinische Demenzkriterien, sowie β -Amyloid-Marker und Marker für neuronale Schädigung (Hyman, Phelps et al. 2012). Aus einer Zusammenschau dieser drei Bewertungseinheiten wird die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Alzheimer-Krankheit erhoben (McKhann, Knopman et al. 2011). Die „International Working Group“

(IWG) hat in ihrer aktuellen Veröffentlichung von 2014 in den IWG-2-Kriterien auch Ausschlusskriterien in ihre Bewertung miteinfließen lassen (Dubois, Feldman et al. 2014).

Die frühe Schädigungslokalisierung der Demenz bei Alzheimer-Krankheit ist temporal verortet, so dass typische erste Symptome eine Gedächtnisstörung, sowie eine räumliche Orientierungsstörung beinhalten (Mosconi, Tsui et al. 2008). Weitere Lokalisationen der Manifestation können parietal, frontal, im Hippocampus oder parahippocampal vorliegen mit daraus folgenden Symptomen wie Aphasie, Apraxie, Agnosie und Amnesie. Die vollständige Ätiologie der Demenz bei Alzheimer-Krankheit ist nicht geklärt, es besteht jedoch weitgehende Einigkeit über ein Zusammenspiel aus genetischen Risikofaktoren, sowie Umweltfaktoren. Als genetische Prädisposition, welche auch zur familiären Form der Alzheimer-Erkrankung führen, zählen Mutationen des Präsenilin-1 und 2 Gens (PS-1 und PS-2), sowie Mutationen des β -Amyloid Precursor-Protein (APP-) Gens. Das APP Gen befindet sich auf dem Chromosom 21, sodass bei Vorhandensein einer Trisomie 21 mit dreifacher Anlage des Erbmaterials das Risiko an einer Demenz zu erkranken, steigt. Ferner gilt das Vorliegen des ApoE4 Genotyps als genetischer Risikofaktor (Yu, Tan et al. 2014). Neben der genetischen Disposition gilt das Alter als gesicherter Risikofaktor. Zwischen dem 65.-69. Lebensjahr wird in der Literatur eine Punktprävalenz von 3% beschrieben, welche ab dem 86. Lebensjahr auf 24% ansteigt (Aksari and Stoppe 1996). Als erworbene Risikofaktoren zählen u.a. Diabetes mellitus (Qiu and Folstein 2006), Hypercholesterinämie (Crisby, Carlson et al. 2002), Hypertonie (Kehoe and Wilcock 2007) und stattgefundenene Schädel-Hirn-Traumata (Mayeux, Ottman et al. 1993).

Neuropathologisch können primär zwei charakteristische Ablagerungen nachgewiesen werden: (1) Intrazellulär finden sich hyperphosphorylierte Bündel von Neurofibrillen (sog. Tau-Protein) bestehen, welche in ihrer normalen Funktion den Mikrotubuli Stabilität verleihen (Mirra 1997). Die vermehrte Ablagerung der Tau-Proteine hat das Ehepaar Eva und Heiko Braak bereits 1991 zur neuropathologischen Stadien-Einteilung der Alzheimer-Erkrankung veranlasst. Dabei werden sechs verschiedene Stadien nach Braak und Braak unterschieden, welche in Abbildung

2 verdeutlicht werden: In Stadium 1 und 2, dem sogenannten „Transentorhinalen Stadium“, kommt es zu Ablagerungen im Bereich des Temporallappens, im Stadium 3 und 4 dem „Limbischen Stadium“ zu Ablagerungen im Bereich des Hippocampus und im Stadium 5 und 6 dem „Neocortikalen Stadium“ schließlich zu Ablagerungen im Bereich der Hirnrinde (Braak and Braak 1991). Die Stadien veranschaulichen den Verlust neuronaler Funktionen und korrelieren dementsprechend eng mit dem Schweregrad klinischer Symptome (Guillozet, Weintraub et al. 2003).

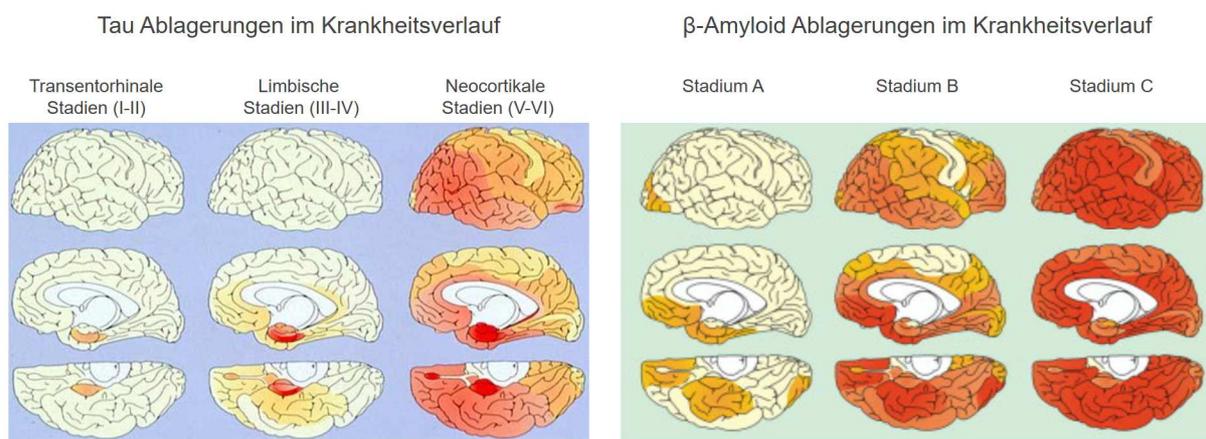


Abbildung 2: Einteilung der Demenz bei Alzheimer-Krankheit in 6 Stadien nach Braak und Braak anhand neurofibrillärer Veränderungen und β -Amyloid Ablagerungen modifiziert von (Braak and Braak 1991).

(2) Extrazellulär zeigen sich vermehrte Ablagerungen von sogenannten β -Amyloid-Plaques (Masters, Simms et al. 1985). Im Stadium A nach Braak und Braak lagern sich diese in den basalen Anteilen des Frontal-, Temporal und Occipitallappens an. Im Stadium B sind alle isocortikalen Assoziationsareale affektiert, wobei der Hippocampus nur leichte β -Amyloidablagerungen aufweist. Die primären motorischen, sensorischen und visuellen Cortexareale sind in diesem Stadium frei von β -Amyloidablagerungen. Stadium C ist hingegen durch eine Affektion der primären motorischen, sensorischen und visuellen Cortexareale gekennzeichnet, wobei auch subcortikale Kerne (z.B. das Striatum) und das Cerebellum β -Amyloidablagerungen aufweisen können. Für die Entstehung der extrazellulär gelegenen β -Amyloid Plaques spiegelt der folgende Pathomechanismus die am weitesten verbreitete Meinung der aktuellen Forschung wider (Randall, Witton et al. 2010): das APP Gen wird als

integrales Transmembranprotein in verschiedenen Zellen gebildet und durch Sekretasen in unterschiedlich lange Bestandteile von Aminosäuren zerlegt. Je nachdem welche Sekretase angreift, kann es zur Freisetzung des sogenannten β -Amyloid ($A\beta$) Proteins kommen, ein Bestandteil des APP-Gens. Bei dem „nicht- β -amyloiden Abbauweg“ wird durch eine α -Sekretase das APP Gen in der Mitte des $A\beta$ gespalten, so dass eine Bildung von β -Amyloid-Plaques verhindert wird. Bei dem „ β -amyloiden Abbauweg“ wird durch β - und γ -Sekretasen (bestehend aus Präsenilinen) das APP Gens vor, bzw. hinter dem $A\beta$ geschnitten, so dass es zu dessen Freisetzung in verschiedener Anzahl der Aminosäuren kommt (insbesondere $A\beta_{40}$ und $A\beta_{42}$). Zahlreiche $A\beta$ Moleküle lagern sich zu fibrillären β -Amyloid-Plaques zusammen, wobei insbesondere $A\beta_{42}$ eine hohe Aggregationstendenz aufweist. Zudem gibt es neuere Untersuchungen, die weitere Sekretasen identifiziert haben, die wahrscheinlich eine entscheidende Rolle für die Pathogenität des β -Amyloids spielen (Willem, Tahirovic et al. 2015).

Das exakte Zusammenspiel von Tau-Fibrillen und von β -Amyloid in Bezug auf die resultierende Neurodegeneration ist nicht abschließend geklärt. Einige Studien konnten jedoch zeigen, dass β -Amyloid die Phosphorylierung des Tau-Proteins beeinflussen kann, wodurch sich vermehrt Neurofibrillen bilden (Selkoe and Hardy 2016). Weiterhin scheint auch die resultierende Neuroinflammation einen verstärkenden Einfluss auf den neuronalen Untergang zu haben (Heneka, Carson et al. 2015).

2.2.1.2 Vaskuläre Demenz

Mit ca. 15-20 % aller Demenzformen stellt die vaskuläre Demenz die zweithäufigste Form der Demenzen dar. Nach ICD-10 F01.- lautet die Definition: „Die vaskuläre Demenz ist das Ergebnis einer Infarzierung des Gehirns als Folge einer vaskulären Krankheit, einschließlich der cerebrovaskulären Hypertonie. Die Infarkte sind meist klein, kumulieren aber in ihrer Wirkung. Der Beginn liegt gewöhnlich im späteren Lebensalter“ (WHO 2008). Es werden die

vaskuläre Demenz mit akutem Beginn (rasche Entwicklung nach mehreren Schlaganfällen), die Multiinfarkt-Demenz (allmählicher Beginn nach vorübergehenden ischämischen Episoden), die subcorticale vaskuläre Demenz (Synonym: M. Binswanger, intakte Hirnrinde, ischämische Herde im Marklager, häufigste vaskuläre Demenzform), gemischt cortikale und subcorticale und sonstige vaskuläre Demenzen unterschieden (WHO 2008). Die vaskulären Demenzen gehören zu dem Demenz-Typus der subcortikalen Demenz, so dass eher von einer unspezifischen Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten mit Verlangsamung, Denkschwierigkeiten und teils vegetativen Symptomen (Blasenstörung) auszugehen ist. Der Verlauf zeichnet sich nicht durch eine fortschreitende lineare Progredienz aus, sondern beginnt abrupt oder stufenweise (in Korrelation mit den vaskulären Ereignissen) mit teils stabilen Phasen; auch eine zwischenzeitliche Besserung der Hirnleistungen ist möglich. Der Untergang der Neuronen (Atrophie) ist diffus lokalisiert und entsprechend der cerebrovaskulären Läsionen angesiedelt; die Stärke des Schlaganfalls bestimmt die Stärke der Demenzausprägung. Dabei entsprechen die Pathogenese und das Risikoprofil der vaskulären Demenzformen dem der Arteriosklerose: u.a. arterielle Hypertonie, Adipositas, Diabetes mellitus, Nikotinabusus und Hypercholesterinämie. Folgend besteht die Therapie in einer Reduktion der Risikofaktoren, bzw. in der Therapie der cerebrovaskulären Grunderkrankungen beispielsweise im Rahmen von Vaskulitiden.

2.2.1.3 Fronto-temporale Demenz

Die Fronto-temporale Demenz wird in der ICD-10 Klassifikation den Demenzen bei anderorts klassifizierten Krankheiten zugeordnet und als Demenz bei Pick-Krankheit bezeichnet: „Eine progrediente Demenz mit Beginn im mittleren Lebensalter, charakterisiert durch frühe, langsam fortschreitende Persönlichkeitsänderung und Verlust sozialer Fähigkeiten. Die Krankheit ist gefolgt von Beeinträchtigungen von Intellekt, Gedächtnis und Sprachfunktionen mit Apathie, Euphorie und gelegentlich auch extrapyramidalen Phänomenen“ (WHO 2008) .

Neurohistopathologisch hat die Erkrankung Ihren Namen von charakteristischen „Pick-Körperchen“, wobei hier inzwischen erwiesen ist, dass auch andere Ablagerungen (TDP-43, FUS) bei Patienten einer Fronto-temporalen Demenz zu Grunde liegen können (van der Zee and Van Broeckhoven 2014). Das Schädigungsmuster ist vorwiegend im Frontal- und Temporallappen lokalisiert, was die charakteristischen Frühbeschwerden mit Persönlichkeitsveränderung, Enthemmung und Defizite in der Handlungsdurchführung erklärt. Dabei wird die Hauptform der Fronto-temporalen Demenz mit Wesensveränderung von einer sprachbezogenen Variante (primär progrediente Aphasie und semantische Demenz) unterschieden. Die Defizite im Bereich der Gedächtnisleistung treten erst im späteren Verlauf auf und sind bei der überwiegenden Anzahl der Fälle nicht so ausgeprägt wie im Rahmen der Demenz bei Alzheimer-Krankheit. Etwa ein Drittel der Fälle tritt mit familiärer Häufung auf (van der Zee and Van Broeckhoven 2014). Insbesondere bei der Fronto-temporalen Demenz kommt es aufgrund der Wesensveränderungen zu Überschneidungen mit anderen psychiatrischen Krankheitsbildern, wie Schizophrenie, Manie oder Depression.

2.2.1.4 Demenz mit Lewy-Körperchen

Die Demenz mit Lewy-Körperchen findet in den ICD-10 Klassifikationen keine beschreibende Definition, sondern lediglich eine Kodierung, so dass an dieser Stelle auf die klinisch-diagnostischen Konsensus Kriterien nach McKeith verwiesen werden soll (McKeith, Dickson et al. 2005). Dabei wird als zentrales Merkmal der Demenz mit Lewy-Körperchen eine Demenz beschrieben, die mit Funktionseinschränkungen im Alltag einhergeht und als Kernmerkmale eine Fluktuation der Kognition, insbesondere der Aufmerksamkeit und Wachheit, wiederkehrende visuelle Halluzinationen und Parkinson-Symptome aufweist. Dagegen werden Demenzen, die ein Jahr nach Diagnose eines Parkinson Syndroms auftreten, als Demenz bei Morbus Parkinson abgegrenzt: ICD-10 F02.3 (WHO 2008). Neuropathologisch entsprechen die sog. Lewy-Körperchen runden zytoplasmatischen Einschluss-Körperchen der Neuronen,

angesiedelt im Hirnstamm und im limbischen System. Diese bestehen u.a. aus aggregiertem α -Synuclein, was auf den Begriff der Synucleopathien hinweist, zu denen sowohl die Demenz mit Lewy-Körperchen, als auch die Parkinson-Krankheit zählen. Typischerweise zeigt sich bei der Demenz mit Lewy-Körperchen eine verminderte Darstellung des präsynaptischen Dopamin Transporters in der Single-Photon-Emission-Computed-Tomography (SPECT), bzw. ein Glukose Hypometabolismus in der FDG-PET im Occipitalbereich (O'Brien, Firbank et al. 2014). Auch bei der Demenz mit Lewy-Körperchen ist syndromal eine enge Beziehung zu anderen psychiatrischen Erkrankungen gegeben, da Halluzinationen beispielsweise mit einer Schizophrenie überlappen.

2.2.2 Sekundäre Demenzsyndrome

Die Anzahl der Erkrankungen, die zu sekundären (nicht-hirnorganischen) Demenzsyndromen führen kann, ist umfassend, so dass an dieser Stelle kein Anspruch auf Vollständigkeit besteht, sondern lediglich ein kurzer Überblick verschafft werden soll. Differentialdiagnostisch ist es jedoch von großer Bedeutung, diese Diagnosen zu sichern, um eine mögliche kausale Therapie einleiten zu können. Zusätzlich zur klinischen Exploration kann die Abklärung anhand multipler laborchemischer Untersuchungen (z.B. Schilddrüsenhormonbestimmung) und bildgebender Verfahren erfolgen.

- Demenz im Rahmen eines Delirs

Differentialdiagnostisch kommt der Anamnese, bzw. Fremdanamnese zur Unterscheidung einer Demenz und eines Delirs, vor allem im Erstkontakt mit bis dato unbekanntem Patienten, eine große Bedeutung zu. Meist liegt der formalen und inhaltlichen Denkstörung, sowie der Störung des Bewusstseins ein konkret auslösendes Ereignis zugrunde (z.B. fieberhafter Infekt, Operation, Exsikkose mit Elektrolytstörung). Dem folgend treten die Veränderungen akut auf und sistieren bei medikamentöser und ursächlicher Therapie rasch. Es sei erwähnt, dass

selbstverständlich ebenfalls im Rahmen einer dementiellen Grunderkrankung ein Delir auftreten kann (ICD 10 F05.1).

- Normaldruckhydrozephalus

Die Diagnosesicherung eines Normaldruckhydrozephalus als Ursache eines sekundären Demenz-Syndroms ist bedeutend, da eine Behandlung der Erkrankung häufig zu einer Besserung der Demenz führt. Die diagnostische Symptomtrias (Hakim-Trias) besteht aus einer Gangstörung mit kleinschrittigem Gangbild, einer Blasenfunktionsstörung, sowie einer rasch progredient verlaufenden Demenz. Die Ursache besteht in einer Liquor-Zirkulationsstörung, die zu einer Erweiterung der inneren Liquorräume führt, ohne dass es zu einem deutlichen Anstieg des intrakraniellen Drucks kommt. Diagnostisch wird eine craniale Computertomographie (cCT) Bildgebung durchgeführt, in der eine Erweiterung des Ventrikelsystems mit prominenten sog. Polkappen (hypodenses Areal im Bereich der Seitenventrikel) imponiert. Zur Diagnosesicherung wird bei vorliegender Klinik und typischer Bildmorphologie ein Liquor-Ablassversuch von 30-50 ml durchgeführt. Erfolgt hierauf eine Besserung der Symptomatik, besteht die Therapie in der Anlage einer ventrikulo-peritonealen Shunts.

- Demenzen bei Endokrinopathien

Endokrine Störungen können sich klinisch als Bild einer Demenz präsentieren. So ist ein schleichender Abbau kognitiver Fähigkeit mit Antriebsarmut und Verlangsamung ein typisches Syndrom einer Hypothyreose (Pasqualetti, Pagano et al. 2015). Im Falle eines seltenen Myxödems kann es zu einem vollständigen Erstarren, einem stuporösen Zustand des Patienten kommen. Im Zuge der Basisdiagnostik ist daher das Erheben des basalen TSH-Werts zur Abklärung einer Demenz vor allem im jungen Alter oder bei rascher Progredienz empfohlen, wie später ausführlich beschrieben wird. Auch im Rahmen eines Hyperparathyreoidismus oder

eines Hypothyreoidismus kann ein sekundäres Demenzsyndrom entstehen, jedoch meist begleitet von weiteren typischen Symptomen wie u.a. spezifischen EKG-Veränderungen.

- Demenzen bei Vitaminmangelzuständen

Bei einer Demenz im Rahmen eines Vitamin B12 Mangels kann eine Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten das primär führende Symptom darstellen, während weitere Erscheinungsformen wie eine Polyneuropathie oder eine makrozytäre Anämie noch fehlen. Des Weiteren können ein Folsäuremangel, Vitamin B1- und Vitamin B6 Mangel zu sekundären Demenzen führen, so dass bei klinischen Verdachtsfällen entsprechend ausgewählte Laboruntersuchungen durchzuführen sind (Coley, Vaurs et al. 2015).

- Demenzen bei metabolischen Enzephalopathien

Metabolische Enzephalopathien können im Rahmen von Lebererkrankungen (akutes oder chronisches Leberversagen, Morbus Wilson, Hämochromatose, Porphyrrie oder äthyltoxische Leberzirrhose) auftreten. Die anfallenden Stoffwechselprodukte führen zu einem selektiven Untergang der Neurone, was zum Bild einer kortikalen Demenz führt, jedoch häufig begleitend von Änderungen des Bewusstseins und weiterer gravierender körperlicher Symptomatik. Wegweisend sind Laboruntersuchungen. Dies gilt auch für sekundäre Demenzen im Rahmen einer renalen Enzephalopathie (z.B. chronische Niereninsuffizienz, Dialyse-Enzephalopathie).

- Demenzen bei entzündlichen Erkrankungen

Auch im Rahmen entzündlicher Erkrankungen des zentralen Nervensystems kann es zu sekundären Demenz-Syndromen kommen. So präsentiert sich bei der Creutzfeld-Jakob-Erkrankung, einer spongiformen Enzephalopathie, die dementielle Entwicklung rasch fortschreitend (Dupiereux, Zorzi et al. 2009). Während zu Beginn vorwiegend das Kurzzeitgedächtnis betroffen ist, kommt es im weiteren Verlauf zu Halluzinationen und

Verwirrheitszuständen. Begleitend treten Ataxie, Myoklonien und Faszikulationen auf. Ursächlich ist eine abnorme Faltung und Akkumulation von atypischen Eiweißen, sogenannten Prionen, die sich in Neuronen ablagern und zu einem allmählichen Untergang der Hirnnervenzellen führen. Die Creutzfeld-Jakob-Erkrankung ist die häufigste Prionen Erkrankung, spielt jedoch mit einer Inzidenz von 1/1.000.000 klinisch eine untergeordnete Rolle.

Chronisch bakterielle Infektionskrankheiten, die zu einer sekundären Demenzerkrankung führen können sind u.a. Morbus Whipple, Neurosyphilis und Neuroborreliose. Bei den viral bedingten Ursachen ist die HIV-Enzephalitis, die progressive multifokale Leukoenzephalopathie, die Herpes-Enzephalitis sowie eine Zytomegalie-Infektion zu erwähnen.

2.3 Diagnostik der Demenzsyndrome

Im folgenden Kapitel soll ein Überblick über die diagnostischen Möglichkeiten im Zuge einer Demenz-Abklärung erfolgen. Der dargestellte diagnostische Algorithmus orientiert sich dabei an der aktuellen S3-Leitlinie „Demenzen“ (Januar 2016). Vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Behandlungsstrategien und prognostischen Faktoren von Demenzen ist „eine frühzeitige syndromale und ätiologische Diagnostik (...) Grundlage der Behandlung und Versorgung von Patienten mit Demenzerkrankungen und deshalb allen Betroffenen zu ermöglichen“ (DGPPN/DGN 2016).

2.3.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Die Anamnese stellt einen ersten wichtigen Baustein in der Demenz Diagnostik dar. Hierbei soll das Auftreten von Symptomen in einen zeitlichen Zusammenhang gebracht werden, ein Eindruck über die Alltagsfähigkeiten gewonnen werden, sowie die erhaltenen Informationen in

Kontext zu Vorerkrankungen und Dauer-, bzw. Neumedikation gebracht werden (Ausschluss sekundäre Demenzen durch medikamentöse Nebenwirkungen). Um eine erste Trennschärfe zu psychiatrischen Krankheitsbildern wie Depression, Schizophrenie oder Delir zu erheben, erfolgt ferner die Erstellung eines vollständigen psychopathologischen Befundes. Je nach bereits fortgeschrittenem Schweregrad der Erkrankung oder nach Bagatellisierungstendenz seitens des Patienten kommt der Fremdanamnese ein besonderer Stellenwert zu.

Die körperliche Untersuchung sollte eine umfassende allgemein internistische, endokrinologische und neurologische Beurteilung beinhalten. Bei der internistischen Befunderhebung sind beispielsweise Hinweise auf kardiovaskuläre Risikofaktoren (u.a. Ernährungszustand, Nikotinspuren, Bluthochdruck, Herzgeräusche, periphere Durchblutung und periphere Stauungszeichen) im Rahmen der Diagnostik einer vaskulären Demenz entscheidend. Die neurologische Untersuchung zielt auf die Identifizierung von primären Demenz-verursachenden Krankheiten (z.B. Morbus Parkinson), sowie von sekundären Demenzen (z.B. Normaldruckhydrozephalus oder Vitamin B12-Mangel) ab.

2.3.2 Neuropsychologische Testung

Eine ausführliche neuropsychologische Testung erfordert hohe zeitliche und personelle Ressourcen, so dass im Praxisalltag vorerst eine Basisdiagnostik mit einem standardisierten Kurztest erfolgen sollte. Der Expertenkonsens nach DGPPN/ DGN-S3-Leitlinie "Demenzen" 2016 lautet:

„Bei jedem Patienten mit Demenz oder Demenzverdacht sollte bereits bei der Erstdiagnose eine Quantifizierung der kognitiven Leistungseinbußen erfolgen. Für die ärztliche Praxis sind die einfachen und zeitökonomischen Tests z.B. MMST, DemTect, TFDD, MoCA und Uhrentest als Testverfahren geeignet, um das Vorhandensein und den ungefähren Schweregrad einer Demenz zu bestimmen. Die Sensitivität dieser Verfahren bei leichtgradiger und fraglicher

Demenz ist jedoch begrenzt und sie sind zur Differenzialdiagnostik verschiedener Demenzen nicht geeignet“ (DGPPN/DGN 2016).

Ein Demenz-Screening bei beschwerdefreien Patienten wird nicht empfohlen.

Im Rahmen der Demenz bei Alzheimer-Krankheit wird häufig der Mini-Mental-Status-Test (MMST) zur ersten Orientierung des Schweregrad verwendet und folgendermaßen bewertet (Folstein, Folstein et al. 1975):

- MMST 20- 26 Punkte: leichte Demenz
- MMST 10-19 Punkte: moderate-mittelschwere Demenz
- MMST < 10 Punkte: schwere Demenz

Screening Instrumente wie der MMST liefern zwar zeitökonomisch einen ersten Eindruck, können jedoch keine eindeutige Aussage zur differentialdiagnostischen und ursächlichen Zuordnung der kognitiven Defizite liefern. Eine Indikation zur vertiefenden neuropsychologischen Testung sollte nach Empfehlungsgrad B in der DGPPN/DGN-S3-Leitlinie "Demenzen", 2016 in folgenden Situationen erfolgen:

„Ausführliche neuropsychologische Tests sollten bei fraglicher oder leichtgradiger Demenz zur differenzialdiagnostischen Abklärung eingesetzt werden. Die Auswahl der geeigneten Verfahren richtet sich im Einzelfall nach der Fragestellung, dem Krankheitsstadium und der Erfahrung des Untersuchers. Beeinflussende Variablen, wie z.B. prämorbidem Funktionsniveau, Testvorerfahrung, Ausbildungsstatus und soziokultureller Hintergrund oder Sprachkenntnisse, müssen berücksichtigt werden. Im Rahmen der vertieften neuropsychologischen Früh- und Differenzialdiagnostik sollten möglichst unter Zuhilfenahme von standardisierten Instrumenten u.a. die kognitiven Bereiche Lernen und Gedächtnis, Orientierung, Raumkognition, Aufmerksamkeit, Praxis, Sprache und Handlungsplanung untersucht werden“ (DGPPN/DGN 2016).

2.3.3 Labor-und Liquordiagnostik

Die Untersuchung von Laborwerten, sowie die ggf. durchgeführte Liquordiagnostik dienen zum Ausschluss sekundärer Demenzsyndrome, bzw. zur Unterstützung der Diagnosestellung einer neurodegenerativen Demenzerkrankung.

Zur Basisdiagnostik gehören folgende Laborwerte: Blutbild, Elektrolyte, Nüchtern-Blutzucker, TSH, BSG oder CRP, γ -GT, Kreatinin und Vitamin B12 (DGPPN/DGN 2016). Dies entspricht in der Regel einem Routine-Aufnahme Labor im klinischen Setting. Bei klinischen Verdachtsfällen, sowie unklaren Situationen werden folgende weiterführende Laboruntersuchungen empfohlen: Differenzial-Blutbild, Blutgasanalyse, Drogenscreening, Urinuntersuchung, Lues-Serologie, HIV- Serologie, Konzentrationsmessung von Phosphor, HbA1c, Homocystein, fT3/fT4, Schilddrüsen-Antikörper, Kortisol, Parathormon, Coeruloplasmin, Vitamin B, Borrelien-Serologie, Blei, Quecksilber, Kupfer und Folsäure (DGPPN/DGN 2016). Diese weiterführende Diagnostik dient vor allem dem Ausschluss nicht-hirnorganischer Demenzen (vgl. Kapitel 2.2.2).

Obwohl das Apolipoprotein-E-Gen als ein angeborener Risikofaktor für die Demenz bei Alzheimer-Krankheit zählt (Bertram, McQueen et al. 2007), wird die Bestimmung im Rahmen der Demenz-Diagnostik aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität nicht empfohlen.

Die Durchführung einer Liquordiagnostik ist zum einen bei klinischem Verdacht auf eine entzündliche Ätiologie des Demenz-Syndroms sinnvoll, zum anderen kann es durch eine typische Konstellation von Neurodegenerationsmarkern im Liquor einen weiteren Hinweis auf eine Demenz bei Alzheimer-Krankheit bieten (Jack, Knopman et al. 2013). Diese Marker für neuronale Schädigung sind auch, wie bereits erwähnt, Bestandteil von Diagnosekatalogen der Alzheimer- Erkrankung (z.B. NIA-AA Kriterien, IWG-2 Kriterien).

Der charakteristische Befund in der Liquordiagnostik bei einer Alzheimer-Erkrankung entspricht folgendem:

- vermindertes A β -42

- Erhöhung von Tau und/oder phosphoryliertem Tau
- normwertige Eiweißwerte und Zellzahl

2.3.4 Morphologische cerebrale Bildgebung

„Bei bestehenden Demenzsyndromen soll eine konventionelle craniale Computertomographie (cCT) oder craniale Magnetresonanztomographie (cMRT) zur Differentialdiagnostik durchgeführt werden“ so empfiehlt es die S3-Leitlinie Demenzen als Empfehlungsgrad A nach Leitlinien Adaptation NICE-SCIE 2007 (DGPPN/DGN 2016). Anhand der cCT Diagnostik können zum einen Ursachen für behandelbare sekundäre Demenzen wie chronisch-subdurale Blutungen, Hirntumore oder ein Normaldruckhydrozephalus ausgeschlossen werden, zum anderen gibt sie einen ersten ausreichenden Hinweis auf das Vorliegen von vaskulären Pathologien, wie z.B. im Rahmen einer vaskulären Demenz. Obgleich eine cMRT die Hirnstrukturen mit größerer Genauigkeit darstellt, kann eine fehlende Verfügbarkeit, sowie bestehende Kontraindikationen des Patienten eine cCT auch zur Diagnosefindung anderer Demenzformen notwendig machen.

Der Goldstandard in der radiologischen Bildgebung ist die Diagnostik mittels nativer cMRT für alle Demenzentitäten (Dormont, Seidenwurm et al. 2008). Hierbei zeigen sich charakteristische Befunde für die jeweiligen primären Demenzformen (Urbach, S. et al. 2012):

- Demenz bei Alzheimer-Krankheit: Temporale und parietale Atrophie
- Vaskuläre Demenz: Ausgeprägte Mikroangiopathie, sog. „strategische“ Infarkte
- Fronto-temporale Demenz: Einseitig betonte frontale und temporale Atrophie
- Demenz mit Lewy-Körperchen: Kein pathognomonischer Befund

Eine alleinige Unterscheidung der neurodegenerativen Demenzen anhand der Bildgebung ist nicht möglich, sie kann lediglich in Zusammenschau mit dem klinischen Erscheinungsbild, der

Anamnese, der neuropsychologischen Testung und Biomarkern einen Beitrag zur Diagnosefindung leisten.

2.3.5 Nuklearmedizinische Verfahren

„FDG-PET und Hexamethylpropylenaminoxim-SPECT (HMPAO-SPECT) können bei Unsicherheiten in der Differenzialdiagnostik von Demenzen (Demenz bei Alzheimer-Krankheit, Fronto-temporale Demenz, Vaskuläre Demenz) zur Klärung beitragen. Ein regelhafter Einsatz in der Diagnostik wird nicht empfohlen“ (DGPPN/DGN 2016).

PET-Untersuchungen zählen zu den Verfahren der molekularen Bildgebung, wodurch physiologische und pathophysiologische Prozesse im Körper detektiert werden können. Sie stellen mittlerweile eine praktikable Modalität bei der Detektion von neurodegenerativen Erkrankungen dar (Herholz, Carter et al. 2007). Zum einen ist es möglich, dass physiologische Metaboliten der körpereigenen Stoffwechselfvorgänge mit radioaktiven Isotopen markiert werden, wie beispielsweise Fluor-18 zur Abbildung des Glukosemetabolismus durch die FDG-PET, zum anderen werden künstliche Stoffe zur Proteindetektion generiert und ebenfalls mit einem radioaktiven Isotop markiert, wie zum Beispiel im Falle des β -Amyloid Tracers [^{18}F]-Florbetaben (Barthel and Sabri 2011). Die für die PET verwendeten Tracer sind Positronenstrahler, welche bei einem radioaktiven β -Zerfall des entsprechenden Isotops Positronen aussenden. Diese treten in Wechselwirkung mit einem Elektron, wobei es zu dem sog. Phänomen der Annihilation (Paarvernichtung) kommt. Hierbei erfolgt eine Freisetzung von zwei γ -Quanten, die annähernd im 180° Winkel emittieren und von einem zirkulär um den Patienten angeordneten Detektorring erfasst werden. Daraus wird durch Rekonstruktionsverfahren ein dreidimensionales Bild der zu untersuchenden Körperregion erzeugt. Im Bereich der Demenz Bildgebung ist die FDG-PET inzwischen ein etabliertes Verfahren, um den typischen Hypometabolismus darzustellen (Bohnen, Djang et al. 2012). Die

unterschiedlichen Demenzformen weisen hier zum Teil deutlich unterschiedliche Befundmuster auf:

- Demenz bei Alzheimer-Krankheit: Frühstadium – Hypometabolismus im posterioren cingulären Cortex (Minoshima, Giordani et al. 1997). Fortgeschrittenes Stadium: parietaler und temporaler Hypometabolismus (Choo, Lee et al. 2007). Spätstadium: zusätzlicher frontaler Hypometabolismus
- Fronto-temporale Demenz: Fronto-temporal führender Hypometabolismus (Diehl, Grimmer et al. 2004)
- Demenz mit Lewy-Körperchen: Occipitaler Hypometabolismus (Imamura, Ishii et al. 2001)
- Vaskuläre Demenz: Teils multifokaler Hypometabolismus ohne klare Zuordnung zu funktionellen Kompartimenten (Sultzer, Mahler et al. 1995)

Neben der Quantifizierung des Glukosestoffwechsels kann seit kurzem durch die Anwendung der β -Amyloid-PET cerebrales β -Amyloid *in vivo* valide dargestellt werden. Hierfür zugelassene klinische Tracer sind [^{18}F]-Florbetaben (Barthel and Sabri 2011), [^{18}F]-Flutemetamol (Vandenberghe, Van Laere et al. 2010) und [^{18}F]-Florbetapir (Johnson, Sperling et al. 2013). Die klinische Anwendung sollte aktuell noch unter strengen Regularien erfolgen, wofür international anerkannte „Appropriate use criteria“ erstellt worden sind (Johnson, Minoshima et al. 2013). In der klinischen Anwendung kann die β -Amyloid-PET mit positivem β -Amyloid Nachweis einen weiteren Hinweis zur Diagnosesicherung bezüglich der Alzheimer Demenz erbringen, [sowie durch ihre hohe Spezifität einen differentialdiagnostischen Ausschluss einer Alzheimer Demenz in Abgrenzung zu anderen Demenzerkrankungen und psychiatrischen Krankheitsbildern (z.B. Altersdepression) liefern. Diese Diagnostik ist nicht nur entscheidend für weitere Therapiemöglichkeiten, sondern bietet ggf. in Zukunft einen Ansatz in der Sekundärprophylaxe bei Patienten im Frühstadium.

Die Hirnperfusionsszintigraphie mittels SPECT wird nach wie vor in den Leitlinien im Rahmen der Differentialdiagnostik bei Demenz empfohlen, wird jedoch klinisch seit der Etablierung der sensitiveren PET Verfahren zunehmend seltener eingesetzt. Eine aktuelle Studie konnte klar die Überlegenheit der FDG-PET gegenüber der Perfusions-SPECT bei 30 Patienten mit klinischer Demenz mit Lewy-Körperchen zeigen (O'Brien, Firbank et al. 2014).

Zur Abgrenzung bezüglich einer Demenz mit Lewy-Körperchen von anderen Demenzerkrankungen kann die präsynaptische Dopamintransporter Verfügbarkeit mittels [¹²³I]-FP-CIT SPECT sinnvoll sein, wenn keine eindeutige klinische Diagnose gestellt werden kann. Hier zeigt sich bei der Demenz mit Lewy-Körperchen als Parkinsonerkrankung und α -Synucleopathie eine verminderte präsynaptische Dopamin Transporter Verfügbarkeit im Striatum (Spehl, Frings et al. 2015).

2.4 Pharmakologische Therapie bei Demenzen

Für eine adäquate Therapie der kognitiven Defizite ist eine vorangehende akkurate Diagnostik zwingend notwendig, um beispielsweise differentialdiagnostisch zwischen einer Neurodegeneration und einer psychiatrischen Grundmorbidität zu differenzieren und die dementsprechende pharmakologische Medikation einzuleiten. Eine kausale Therapie von primären Demenzerkrankungen wird bis dato nur im Rahmen von Studien erprobt (Mangialasche, Solomon et al. 2010). Bislang besteht der validierte therapeutische Gesamtansatz aus einer pharmakologischen Therapie, sowie aus einer adjuvanten psychosozialen Betreuung, mit dem Ziel der Reduktion und Verlangsamung klinischer Symptome, um alltagsrelevante Funktionen möglichst lange zu erhalten. Als sogenannte Antidementiva sind Acetylcholinesterase-Hemmer, sowie der nichtkompetitive NMDA-Antagonist Memantin im Rahmen der Demenz bei Alzheimer-Krankheit zugelassen. Eine Behandlung mit Ginkgo Präparaten kann laut Leitlinie erwogen werden, da Hinweise bezüglich

der Wirksamkeit auf Kognitionsverbesserung vorliegen (Birks, Grimley et al. 2002). Ein weiterer großer Stellenwert kommt der medikamentösen Behandlung von Begleitsymptomen im Rahmen einer dementiellen Erkrankung zugute. Bei Erregungszuständen ist der Einsatz von atypischen Neuroleptika der Gruppe typischer Neuroleptika aufgrund des geringeren Nebenwirkungsprofils vorzuziehen. Da eine antipsychotische Behandlung das Risiko einer kognitiven Verschlechterung trägt, muss eine strenge Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen, sowie der Behandlungszeitraum und die Dosierung möglichst gering gehalten werden (Vigen, Mack et al. 2011). Auf die Gabe von Benzodiazepinen sollte aufgrund gelegentlich auftretender paradoxer Reaktionen sowie erhöhter Sturzgefährdung möglichst abgesehen werden. Bei Auftreten von depressiven Symptomen im Rahmen einer Demenz-Erkrankung sind selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer zu verwenden; auf trizyklische Antidepressiva ist aufgrund vermehrter Nebenwirkung, besonders auf die negative Auswirkung bezüglich des Acetylcholin Haushalts zu verzichten (Katona, Hunter et al. 1998).

Für die Fronto-temporale Demenz, sowie die Demenz bei Lewy-Körperchen gibt es keine zugelassene medikamentöse Therapie zur Behandlung der kognitiven Störungen. Die Behandlung der vaskulären Demenz richtet sich nach Reduktion der Risikofaktoren und Behandlung der jeweils vorliegenden Grunderkrankung (DGPPN/DGN 2016). Bei Mischformen von Demenzen (Hinweise auf Alzheimer Demenz mit zusätzlichen vaskulären Ereignissen) wird laut Leitlinie die Behandlung entsprechend der Demenz bei Alzheimer-Krankheit empfohlen (DGPPN/DGN 2016).

2.4.1 Acetylcholinesterase-Hemmer

Im Rahmen einer Demenz bei Alzheimer-Erkrankung kommt es durch den Untergang der Neurone des Nucleus basalis (Nucleus Meynert) in basalen Vorderhirnstrukturen zum Mangel des Neurotransmitters Acetylcholin. Die Wirkung der Acetylcholinesterase-Hemmer beruht auf der spezifischen und reversiblen Hemmung der cerebralen Cholinesterase im synaptischen

Spalt und der daraus resultierenden Erhöhung der Konzentration von Acetylcholin. Durch den Ausgleich des Acetylcholinmangels kommt es zur Besserung der kognitiven Fähigkeiten und der Verrichtung von Alltagsaktivitäten (IQWiG 2007). Da keine signifikante Überlegenheit einer Substanz gegenüber einer anderen vorliegt, orientiert sich die Wahl am Nebenwirkungs- und Wechselwirkungsprofil (DGPPN/DGN 2016). In der Behandlung sollte die höchstmögliche Dosierung angestrebt werden (IQWiG 2007).

Tabelle1 gibt einen Überblick über die zugelassenen Wirkstoffe, aus (Ruß 2014):

Wirkstoff	Handelsname	Indikation	Dosierung	ausgewähltes Nebenwirkungsprofil
Donepezil	Aricept Memac Yasnal Donepegamma	-Leichtgradige bis mittelschwere Demenz bei Alzheimer-Krankheit	-1 täglich 5 mg -ggf. steigern auf Höchstdosis 10 mg	-Übelkeit, Diarrhoe, Appetitlosigkeit -Muskelkrämpfe -Müdigkeit, Schlaflosigkeit -Cephalgien
Galantamin	Reminyl Galnora	-Leichtgradige bis mittelschwere Demenz bei Alzheimer-Krankheit	-1 täglich 8mg ret. -2 täglich 4 mg -Nach 4 Wochen steigern auf max. 24 mg	-verminderter Appetit, Anorexie -Halluzination, Depression, -Schwindel, Synkope -Cephalgien
Rivastigmin	Exelon Prometax	-Leichtgradige bis mittelschwere Demenz bei Alzheimer-Krankheit - Leichtgradige bis mittelschwere Demenz bei Parkinson-Krankheit	-2 täglich 1,5 mg -nach 14 Tagen steigern auf 6 mg; maximal 12 mg -als transdermales Pflaster 4,6 mg/24h, nach 4 Wochen steigern auf 9,5 mg/24h	-verminderter Appetit, Erbrechen, Diarrhoe -Agitiertheit, Verwirrtheit, Angst -Hypersalivation -Stürze, Gangunsicherheit

Tabelle 1: Überblick über zugelassene Acetylcholinesterase Hemmer mit Indikationsfeld, Dosierung und Nebenwirkungsprofil.

2.4.2 Memantin

Für die mittelschwere bis schwere Demenz bei Alzheimer-Krankheit ist der nichtkompetitive NMDA-Antagonist Memantin zugelassen. Seine Wirkung beruht auf der Verminderung der toxisch erhöhten Glutamat Konzentration durch seine antagonistische Wirkung an den spannungsabhängigen NMDA Rezeptoren. Memantin (Handelsname Axura, Ebixa) wird initial mit 5 mg einmal täglich verabreicht und dann wöchentlich um 5 mg auf eine Tagesdosis von 20 mg gesteigert. Häufige Nebenwirkungen sind Schwindel, Gleichgewichtsstörungen,

Cephalgien, Obstipation, Schläfrigkeit, Hypertonus sowie Dyspnoe. Memantin ist wirksam hinsichtlich der Verbesserung auf die kognitive Leistungsfähigkeit, sowie der Verrichtung von Alltagsfunktionen (McShane, Areosa Sastre et al. 2006).

2.5 Differentialdiagnose Depression

Die Unterscheidung einer Depression von einer dementiellen Erkrankung kann sich als schwierig erweisen, da beide Krankheitsbilder sich in multiplen Symptomen überschneiden und häufig als Komorbiditäten auftreten. Exemplarisch kann eine Depression im Zuge einer Demenz bei Alzheimer-Krankheit auftreten, jedoch kann ebenso eine Altersdepression durch die Antriebsarmut eine dementielle Symptomatik vortäuschen (Steenland, Karnes et al. 2012). Eine adäquate Differentialdiagnostik hat jedoch einen entscheidenden Einfluss auf die Prognose und die Therapiekonsequenz (Antidementiva vs. Antidepressiva).

Inwieweit ein Zusammenhang zwischen einer Depression und einer Demenz besteht, und wie sich dieser ggf. darstellt, ist noch Gegenstand der Forschung. Es gibt Hinweise darauf, dass vor allem Patienten, die im fortgeschrittenen Alter an einer Depression leiden, ein hohes Risiko aufweisen, langfristig an einer Demenz zu erkranken (Korczyn and Halperin 2009, Valkanova, Ebmeier et al. 2017).

Eine depressive Episode wird durch folgende drei Hauptsymptome gekennzeichnet (DGPPN 2015):

- depressive, gedrückte Stimmung
- Interessenverlust und Freudlosigkeit
- Verminderung des Antriebs mit erhöhter Ermüdbarkeit und Aktivitätseinschränkung

Als Zusatzsymptome gelten: verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit, vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen, Schuldgefühle und Gefühle von Wertlosigkeit, negative

und pessimistische Zukunftsperspektiven, Suizidgedanken, erfolgte Selbstverletzung oder Suizidhandlungen, Schlafstörungen sowie verminderter Appetit.

Zur Diagnosesicherung muss der Patient über einen Zeitraum von zwei Wochen an zwei Hauptsymptomen leiden, die Anzahl der Zusatzsymptome bestimmt dabei den Schweregrad (zwei Zusatzsymptome: leichte Episode, drei bis vier Zusatzsymptome: mittelgradige Episode, mindestens vier Zusatzsymptome: schwere Episode). Ferner fließen somatische Syndrome, psychotische Symptome, sowie zeitliche Verlaufsaspekte zur weiteren Unterteilung depressiver Episoden mit ein (z.B: monophasische Depression mit somatischen Syndrom ohne psychotische Symptome).

Neben dementiellen Erkrankungen stellt die Depression gerade im höheren Lebensalter die häufigste psychiatrische Erkrankung dar (Kennedy 2015). Eine eigene Definition der Altersdepression findet sich in den ICD-10 und DSM IV Klassifikation nicht. Im klinischen Alltag wird von einer Altersdepression ab dem 65. Lebensjahr gesprochen. Gerade in diesem Patientenkollektiv ist der Begriff der Pseudodemenz von Bedeutung bezüglich des weiteren diagnostischen und therapeutischen Vorgehens. Eine Pseudodemenz tritt im Rahmen von mittelschweren bis schweren Depressionen auf und zeigt sich klinisch als rasche Verschlechterung der kognitiven und sprachlichen Leistungen mit Interessenverlust, Antriebsarmut und niedergedrückter Stimmung (Kang, Zhao et al. 2014) . Dies nimmt der Betroffene selbst wahr, verspürt einen großen Leidensdruck und stellt seine eigene geistige Leistungsfähigkeit schlechter dar, als sie real besteht. Diese Aggravationstendenz ist ein wichtiges klinisches Merkmal zur Unterscheidung neurodegenerativer Erkrankungen, insbesondere der Demenz bei Alzheimer-Krankheit, wo lange eine sogenannte „gute Fassade“ aufrechterhalten wird. Das kognitive Defizit der Pseudodemenz kann testpsychologisch nachgewiesen werden und steht im Gegensatz zu der noch möglichen Alltagsleistung. So ist es nicht unüblich, dass ein Patient im Rahmen einer schweren Depression in der neuropsychologischen Diagnostik schwere Defizite aufweist, die im konträren Gegensatz zu

seinen tatsächlichen Leistungen stehen. Gründe hierfür liegen partiell an der mangelnden Konzentrationsfähigkeit, sowie an einem herabgesetzten Selbstwert innerhalb einer Prüfungssituation. Je eher die kognitiven Fähigkeiten bei einem Patienten allein durch die depressive Symptomatik begründet sind, umso höher die Wahrscheinlichkeit der Rückbildung dieser im Rahmen einer antidepressiven Therapie (*diagnosis ex juvantibus*) (Haggerty, Golden et al. 1988). Die grundlegende Schwierigkeit bei differentialdiagnostischen Überlegungen einer Pseudodemenz vs. einer Demenz im Rahmen einer neurodegenerativen Erkrankung besteht in dem noch unklaren pathophysiologischen Zusammenhang: Tritt die Depression als reaktives Symptom auf eine bestehende kognitive Verschlechterung im Rahmen einer neurodegenerativen Erkrankung auf, oder sind die kognitiven Einschränkungen Bestandteil der Depression (Henne-Ei-Problem).

Bei all den angeführten Problematiken in der Differentialdiagnostik zwischen einer neurodegenerativen Erkrankung, einer Depression und einer Pseudodemenz können nuklearmedizinische Verfahren einen wesentlichen diagnostischen Mehrwert durch die topographische Analyse der FDG-PET liefern. Ein verminderter Glukosemetabolismus bei Alzheimer-Krankheit, der häufigsten Demenzform, zeigt sich meist parieto-temporal (s. 2.2.1.1.), wohingegen Alterationen des Glukosemetabolismus im Rahmen einer Depression insbesondere im Frontalhirn auftreten. Bei der Unterscheidung einer Depression von einer Fronto-temporalen Demenz kann es hierbei zu Schwierigkeiten kommen, da beide Krankheitsentitäten eine Verminderung des Glukosemetabolismus im Frontalhirn aufweisen können. Die aktuelle Literatur zeigt sich jedoch kontrovers, so dass neben einem frontalen Hypometabolismus (Lee, Choo et al. 2010) auch ein frontaler Hypermetabolismus im Rahmen einer Altersdepression beobachtet wurde (Smith, Kramer et al. 2009). Das Vorliegen eines Hypermetabolismus kann eine einfachere Unterscheidung zwischen Fronto-temporaler Demenz und Depression ermöglichen. Aufgrund der diskrepanten Ergebnisse erscheint eine weitergehende Forschung in diesem Themenkomplex besonders sinnvoll.

3. Material und Methoden

3.1 Studienbeschreibung, Studienablauf

Der Zeitraum der retrospektiven Analyse definiert sich aus der Verfügbarkeit der β -Amyloid-PET mit [^{18}F]-Florbetaben an der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität München im Rahmen einer prospektiven Studie ab Februar 2013. Der Radioligand wurde zunächst im Rahmen dieser Studie eingesetzt und erlangte im ersten Quartal 2014 die Zulassung für die Demenzdiagnostik. Primär eingeschlossen wurden alle Patienten, die aus der psychiatrischen Klinik des Klinikums der LMU München mit der Fragestellung nach einer unklaren neurodegenerativen Erkrankung vorgestellt wurden und einer FDG-PET Untersuchung zur Erfassung der synaptischen Funktion zugeführt wurden. Im Rahmen einer interdisziplinären Fallbesprechung, basierend auf den zuvor erhobenen klinischen und apparativen Daten, wurde jeweils über den Nutzen einer ergänzenden β -Amyloid-PET beraten. Bei begrenzter Verfügbarkeit wurde die β -Amyloid-PET Untersuchung bei bestehender Indikation durchgeführt. Diese orientierte sich an der „appropriate use criteria“ (Johnson, Minoshima et al. 2013, Johnson, Minoshima et al. 2013) oder der deutschen S1 Leitlinie der DGN (Barthel 2015). Ein entsprechendes Ethikvotum (Projektnummer 399-09) der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München ist Basis dieser Studie.

3.2 Demographie, klinische und neuropsychologische Testung

Demographische Daten und die Daten der klinischen und neuropsychologischen Testung wurden aus den digitalen Archiven der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität München erhoben. Folgende Parameter wurden bei der retrospektiven Analyse berücksichtigt:

- Demographie: Es wurden Alter und Geschlecht des Patientenkollektives, sowie erlernter Beruf und Bildungsjahre erfasst. Die Anonymität der Patienten wurde durch

eine Verschlüsselung des Namens in eine Patientenidentifikationsnummer gewährleistet, so dass nur Mitgliedern der Arbeitsgruppe der Zugriff auf persönliche Daten möglich war.

- Verdachtsdiagnose(n) und finale klinische Diagnose(n): Hierbei wurde zwischen der primären Verdachtsdiagnose bei Überweisung zur Bildgebung und der Verdachtsdiagnose oder gesicherten klinischen Diagnose nach Durchführung der PET-Diagnostik und der Beobachtung des weiteren klinischen Verlaufs (in Zusammenschau mit klinischen und weiterer apparativer Diagnostik) unterschieden. Darüber hinaus wurde im Falle einer zusätzlich durchgeführten β -Amyloid-PET Untersuchung die mögliche Änderung der Verdachtsdiagnose erfasst.
- Psychiatrische und demenzspezifische Nebendiagnosen: Psychiatrische Erkrankungen, sowie Nebendiagnosen, die in Zusammenhang mit einer primären oder sekundären Demenz Erkrankung stehen können wurde aus den digitalen Archiven übernommen. Die Diagnose einer Depression wurde klinisch nach Erhebung der Anamnese und des psychopathologischen Befundes gestellt, sowie mit psychologischen Testverfahren gesichert.
- Psychopathologischer Befund: Die einzelnen Parameter des psychopathologischen Befundes (z.B. inhaltliche Denkstörung), wie sie in der klinischen Routine bei Aufnahme erhoben wird, wurden trichonomisiert erfasst, wobei „0“ als „Symptom nicht vorhanden“, „0,5“ als „Symptom leicht vorhanden“ und „1“ als „Symptom deutlich vorhanden“ gewertet wurden.
- Neurologische Untersuchung: Aus den klinischen Daten des neurologischen Aufnahmebefundes wurde die Symptome Rigor, Ruhetremor, Intentionstremor und Koordination übernommen und binärisiert verschlüsselt: „0“ „Symptom nicht vorhanden“, „1“ „Symptom vorhanden“.

- Kognitive Testung: Die Ergebnisse der neuropsychologischen Testung wurde aus den klinischen Datenmaterial erhoben und umfasste folgende Untergruppen:
 - MMST (Mini-Mental-Status Test; 0-30 Punkte): Demenzscreening Test (siehe auch 2.3.2).
 - MOCA (Montreal Cognitive Assessment): Screening Instrument für leichte kognitive Störung (MCI).
 - CERAD-Plus Batterie (Consortium to establish a Registry for Alzheimer`s Disease): Erweiterte psychometrische Testung zur Erfassung mehrerer kognitiver und mnestischer Funktionen, u.a. Lernfähigkeit, aktives und passives Gedächtnis, Wortflüssigkeit, Benennungsfähigkeit und Visokonstruktionsfähigkeit. Die erweiterte CERAD-Batterie umfasst darüber hinaus den TMT A (Trail Making Test A) zur Erfassung der visomotorischen Arbeitsgeschwindigkeit und den TMT B (Trail Making Test B) zur Erfassung der exekutiven Funktion.
 - Shulman Test (Uhren-Zeichnen-Test): Verfahren zur Erfassung der Visokonstruktion im Rahmen der Abklärung dementieller Erkrankungen. Hierbei werden je nach Abweichung 1-6 Punkte vergeben (1: fehlerfreies Zeichnen der Uhr, 6: keine Darstellung der Uhr).
 - FAB (Frontal Assessment Battery): Verfahren zur Erfassung frontal lokalisierter Defizite im Rahmen der Differentialdiagnostik zwischen Demenz bei Alzheimer-Krankheit und Fronto-temporalen Demenzformen (Maximalscore: 18 Punkte; pathologisch: < 12 Punkte)
- Depressions-Assessment:
 - GDS (Geriatric Depression Scale): Screening Instrument zur Detektion einer Depression bei älteren Patienten (Maximalscore: 15 Punkte; pathologisch: ≥ 5 Punkte).

- BDI-II (Beck-Depressions-Inventar): Psychologisches Testverfahren zur Erfassung der Ausprägung einer Depression. 21 Symptome werden hierbei abgefragt, um den Schweregrad der Depression zu bestimmen (Maximalscore: 63; pathologisch ≥ 9 Punkten).

3.3 Strukturelle Bildgebung

Im vorliegenden Patientenkollektiv wurde eine cMRT Bildgebung durchgeführt, bzw. cCT Diagnostik bei Kontraindikationen für die cMRT. Aus den in der klinischen Routine erhobenen Befunden wurde das Vorliegen mikro- und makroangiopathischer Veränderungen, das Vorliegen von atrophischen Veränderungen (mit Erfassung des jeweiligen kortikalen Bereiches), sowie die Weite der inneren und äußeren Liquorräume ermittelt. Über das pathologische Vorliegen von vaskulären Veränderungen und Atrophie wurde binär entschieden.

3.4 Liquoruntersuchung

Die Liquoruntersuchung beinhaltete folgende Demenzdestruktionsmarker:

- Totales Tau (pathologischer Bereich > 450 pg/ml)
- Phospho Tau (pathologischer Bereich > 61 pg/ml)
- β -Amyloid 1-42 (pathologischer Bereich < 450 pg/ml)

Siehe auch Punkt 2.2.1.1 und 2.3.3

3.5 Positronen-Emissions-Tomographie mit [¹⁸F]-Fluorodesoxyglukose

(FDG-PET)

3.5.1 Akquisition und Rekonstruktion

Die dreidimensionalen FDG-PET Bilddaten wurden anhand eines GE Discovery 690 PET/CT Scanner erstellt. Alle Patienten waren zum Zeitpunkt des Scannens seit mindestens sechs Stunden nüchtern und wiesen einen maximalen Plasma Glukosespiegel von 140 mg/dl auf. Während einer Ruhephase in einem abgedunkelten, ruhigen Raum wurde den Patienten eine Aktivitätsmenge von 140 ± 7 MBq [¹⁸F]-FDG intravenös injiziert. Ein low-dose CT Scan wurde zunächst durchgeführt und nachfolgend für die Schwächungskorrektur verwendet. Ein statisches Emissions-Zeitfenster wurde zwischen 30 Minuten und 45 Minuten nach Injektion des Tracers akquiriert. Das Energiefenster betrug 425 bis 650 keV. Die FDG-PET Bilddaten wurden iterativ rekonstruiert (5 Iterationen, 36 Subsets) unter Verwendung einer 256 Matrix und mit einer nachfolgenden Glättung durch einen Gaussfilter mit 4,5 mm. Die finale Voxelgröße definierte sich in den x-y-z Richtungen zu 1,17 x 1,17 x 3,27 mm.

3.5.2 Visuelle Auswertung

Die Bilddaten wurden mittels 3D Oberflächenprojektion nach stereotaktischer Normalisierung und Skalierung auf das „globale Mittel“ bewertet. Hierfür werden die Daten in einem automatisierten Algorithmus (Minoshima, Frey et al. 1995) gegen ein altersspezifisches Normkollektiv (< 60, 60-70, 70-80, > 80 Jahre) getestet und die Differenzen in Standardabweichungen (Z-Score, Bereich 0-5) visuell dargestellt. Dieses Verfahren bietet eine höhere Sensitivität und Spezifität für die Erkennung neurodegenerativer Erkrankungen, insbesondere wenn der Beurteiler ein niedriges Erfahrungslevel aufweist (Burdette, Minoshima et al. 1996). Folgende kortikalen Regionen (frontal lateral, frontal mesial, temporal, parietal, posteriorer cingulärer Cortex, occipital, zentral; alle bilateral) wurden anhand des visuellen

Befundes einzeln in vier Schweregrade eingeteilt. Ein Z-Score zwischen 0 und -1 wurde als nicht signifikante Änderung bewertet („0“; visuell schwarz bis blau). Eine Z-Score Abweichung von -1,75 bis -2,50 wurde als geringer Hypometabolismus gewertet („1“; visuell grün), eine Z-Score Abweichung von -2,50 bis -3,75 wurde als mittelgradiger Hypometabolismus gewertet („2“; visuell gelb) und eine Z-Score Abweichung von -3,75 bis -5,00 wurde als deutlicher Hypometabolismus gewertet („3“; visuell rot). Zwischenstufen, die visuell nicht eindeutig zuordbar waren wurden mit „0,5“, „1,5“ oder „2,5“ bewertet. Die aus dem Befundmuster abgeleiteten Diagnosen neurodegenerativer Erkrankungen wurden von einem nuklearmedizinischen Experten bewertet und ergänzend zur klinischen Routine wurde ihre Wahrscheinlichkeit in fünf Stufen eingeteilt (sehr gering, gering, mittel, hoch, sehr hoch). Bei Befundmustern, welche mehrere Diagnosen zuließen, wurden diese einzeln nach ihren Wahrscheinlichkeiten beurteilt. Zudem wurde die globale Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Neurodegeneration (unabhängig von der Entität) bewertet (keine Neurodegeneration, mögliche Neurodegeneration, manifeste Neurodegeneration). Die Wahrscheinlichkeitsbewertung aller Einzelbefunde wurden innerhalb von einer Woche durchgeführt, um eine hohe Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Abbildung 3 veranschaulicht die Bewertung der Hypometabolismus Intensität und die Konklusion aus dem Hypometabolismus Muster anhand typischer Pathologien. Die Konklusionen der finalen Befunde aus der klinischen Routine und der Expertenbewertung wurden verglichen.

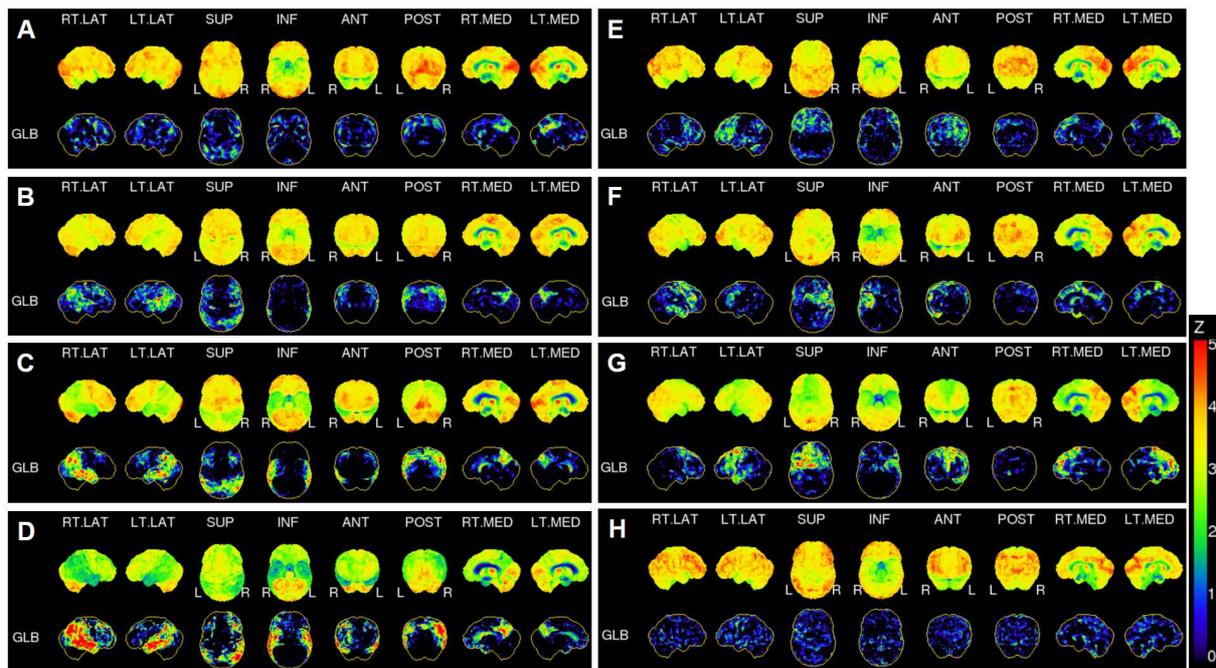


Abbildung 3: Oberflächenprojektionen (3D-SSP) exemplarischer Fälle mit kongruentem Befund von Klinik und synaptischer Dysfunktion als Standardabweichungskarten (negativer Z-Score 0-5). (A) Gering ausgeprägte Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit Hypometabolismus bilateral im posterioren cingulären Cortex (Rating links: 2,0; rechts: 1,5). (B) Mittelgradig ausgeprägte Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit Hypometabolismus im posterioren cingulären Cortex (Rating links 1,5; rechts 1,0), sowie bilateral parietal (Rating rechts 1,5; links 2,0) und temporal (Rating rechts 2,0; links 2,0). (C) Stark ausgeprägte Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit Hypometabolismus bilateral im posterioren cingulären Cortex (Rating links: 1,5; rechts: 2,0), sowie bilateral parietal (Rating links: 2,5; rechts 2,5) und temporal (Rating rechts 2,5; links 2,5). (D) Sehr stark ausgeprägte Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit Hypometabolismus bilateral im posterioren cingulären Cortex (Rating links: 2,0; rechts: 2,5), sowie bilateral parietal (Rating links: 2,5; rechts 3,0) und temporal (Rating rechts 3,0; links 3,0). (E) Gering ausgeprägte Fronto-temporale Demenz mit Hypometabolismus linksbetont frontal lateral (Rating links: 1,5; rechts: 0,5) und frontal mesial (Rating links: 1,5; rechts: 0,5), bei sehr geringer Affektion bilateral temporal (Rating links: 0,5; rechts: 0,5) (F) Mittelgradig ausgeprägte Fronto-temporale Demenz mit Hypometabolismus bilateral frontal lateral (Rating links: 0,5 ; rechts: 2,0) und frontal mesial (Rating links: 0,5 ; rechts: 1,5), sowie temporal rechts (Rating 2,0) (G) Stark ausgeprägte Fronto-temporale Demenz mit Hypometabolismus bilateral frontal lateral (Rating links: 2,5 ; rechts: 1,0) und frontal mesial (Rating links: 2,5 ; rechts: 2,5), sowie temporal links (Rating 1,5) (H) Normalbefund. GLB: global mean; RT LAT: rechts lateral; LT LAT: links lateral; SUP: superior; INF: inferior; ANT: anterior; POST: posterior; RT MED: rechts medial; LT MED: links medial

Zudem wurde anhand des FDG-PETs unter Berücksichtigung der demographischen und klinischen Parameter, der cMRT und des Liquorbefundes über die Indikation und den Nutzen einer zusätzlichen β -Amyloid-PET geurteilt (binär).

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die verschiedenen Scores, die im Rahmen der FDG-PET Bildgebung erhoben wurden.

Hypometabolismus N = 12 cortikale Regionen	Differentialdiagnosen (basierend auf dem FDG-PET)	Neurodegeneration (basierend auf dem FDG-PET)	Empfehlung β-Amyloid-PET
Visuelles Rating der Z-Score Maps	Wahrscheinlichkeit anhand des Befundmusters und der Ausprägung	Wahrscheinlichkeit anhand Befundmusters und Ausprägung	Experteneinschätzung über Indikation und Nutzen im Einzelfall
0 – 3	1 – 5	0 / 0,5 / 1	0 / 1

Tabelle 2: Überblick über die im Rahmen der Analyse erfassten Scores der FDG-PET Bildgebung

3.5.3 Statistische parametrische Auswertung

Voxelweise Vergleiche der FDG-PET Daten mittels statistischem parametrischem Mapping (SPM; Version 8, Wellcome Department of Cognitive Neurology) implementiert in MATLAB (version 7.1; MathWorks Inc.) wurden in der Subgruppe zwischen Patienten mit finaler klinischer Diagnose einer Depression ohne Diagnose einer neurodegenerativen Erkrankung (N = 74) und gesunden Kontrollen (N = 18) durchgeführt. Die gesunden Kontrollen entsprachen dem Normkollektiv der Oberflächenanalyse. Die Prä-Prozessierung erfolgte unter Verwendung von PMOD (V 3.5, PMOD Technologies Ltd., Basel, Schweiz). Zur räumlichen Normalisierung wurden die nativen FDG-PET Daten mit einem nicht linearen Fusionsalgorithmus auf ein hausinternes Template coregistriert (transienter 8 mm Gauss-Filter). Die Aktivität wurde über die Skalierung auf das globale Mittel vergleichbar gemacht. Voxel, welche nicht zum Gehirn gehörten, wurden über eine Atlas-Maske (Hammers Atlas (Hammers, Allom et al. 2003)), *a priori* ausgeschlossen. Für die statistische Testung wurde ein ungepaarter t-Test mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ inklusive Korrektur für multiple Vergleiche (FDR-Korrektur) verwendet. Das Patientenalter wurde als Covariable verwendet, um mögliche Alterseffekte ausschließen zu können. Cluster < 50 Voxel wurden ausgeschlossen. Die räumliche Lage der signifikanten Cluster wurde mittels der Koordinaten des Talairach Atlas (Version 2.4.3) bestimmt.

3.6 Positronen-Emissions-Tomographie mit [¹⁸F]-Florbetaben (β-Amyloid-PET)

3.6.1 Akquisition und Rekonstruktion

Die dreidimensionalen [¹⁸F]-Florbetaben-PET Bilddaten wurden anhand eines GE Discovery 690 PET/CT Scanner erstellt. Nach der intravenösen Injektion von 300 ± 5 MBq [¹⁸F]-Florbetaben wurden späte statische Aufnahmen als einzelnes Zeitfenster zwischen 90 und 110 Minuten p.i. akquiriert. Das Energiefenster betrug 425 bis 650 keV. Die FDG-PET Bilddaten wurden iterativ rekonstruiert (5 Iterationen, 36 Subsets) unter Verwendung einer 128 Matrix und mit einer nachfolgenden Glättung durch einen Gaussfilter mit 4,5 mm. Die finale Voxelgröße definierte sich in den x-y-z Richtungen zu 2,34 x 2,34 x 3,27 mm. Zuvor wurde eine low-dose CT für die Schwächungskorrektur der PET-Emission erstellt.

3.6.2 Visuelle Auswertung

Die [¹⁸F]-Florbetaben β-Amyloid-PET Daten wurden durch die visuelle Beurteilung eines nuklearmedizinischen Experten binär ausgewertet und in positiv und negativ unterteilt. Hierfür wurden die axialen Schnitte in einer Grauskala betrachtet und die Regionen frontal, temporal, parietal lateral und der posteriore cinguläre Cortex jeweils bilateral analysiert. Bei Einstufung einer Region als β-Amyloid-positiv war der gesamte Scan als positiv zu werten. Die Auswertung erfolgte mittels Hermes Hybrid Viewer (Hermes medical solutions, Stockholm). Abbildung 4 illustriert einen negativen und einen positiven [¹⁸F]-Florbetaben Scan.

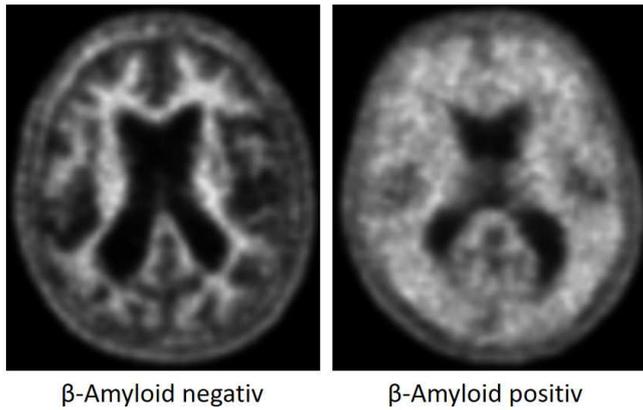


Abbildung 4: Exemplarische Beispiele für einen negativen (links) und einen positiven (rechts) [¹⁸F]-Florbetaben PET Scan. Die Bilder werden in der klinischen Befundung in einer grau-Skala dargestellt und als positiv gewertet, sobald sich eine Region (frontal, temporal, parietal, posteriorer cingulärer Cortex) positiv darstellt.

3.7. Statistik

Die statistische Datenauswertung wurde mithilfe des EDV-Programms SPSS 23.0-Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc., Chicago) für Microsoft Windows durchgeführt. Der Großteil der Ergebnisse wurde zunächst deskriptiv dargestellt, um dem klinischen Charakter der Studie bestmöglich gerecht zu werden. Dafür wurden primär die prozentualen Häufigkeiten von klinischen Testparametern und Ergebnissen der Bildgebung bei Patienten mit und ohne Depression gegenübergestellt.

Für statistische Vergleiche wurden die Daten zunächst mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf ihre Normalverteilung geprüft. Wenn nicht von dem Vorliegen einer Normalverteilung ausgegangen werden konnte, wurde ein χ^2 -Test für dichotome und trichotome Variablen durchgeführt. Für ordinal skalierte Daten wurde der Mann-Whitney-Test für nichtparametrische nicht-verbundene Daten zur Erfassung der Signifikanz von Merkmalen zwischen Patienten mit und ohne Depression verwendet. Bei Vorliegen von normalverteilten Daten wurde ein unverbundener *t*-Test verwendet. Voxelweise Vergleiche wurden mittels SPM durchgeführt und sind in 3.5.3 im Detail beschrieben. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

4. Ergebnisse

4.1 Demographische Daten

Insgesamt wurden 452 Patienten in der nuklearmedizinischen Klinik zur FDG-PET Untersuchung vorgestellt. 22 Patienten wurden aufgrund fehlender klinischer Daten ausgeschlossen, so dass sich eine Gesamtanzahl von 430 Patienten ergab.

Zu 57 % bestand das Patientenkollektiv aus Frauen. Dabei lag das durchschnittliche Alter bei 73 ± 10 Jahren (Spannweite 31 – 94 Jahre). Die Patienten verfügten im Durchschnitt über $12,9 \pm 5,7$ Bildungsjahre.

4.2 Klinische Präsentation des Patientenkollektives

4.2.1 Neurodegenerative Verdachtsdiagnose

Das Gesamtkollektiv wurde zu 63 % mit der Verdachtsdiagnose einer „leichten kognitiven Störung“ (mild cognitive impairment; MCI), zu 29 % mit dem konkreten Verdacht auf ein dementielles Syndrom und zu 8 % mit der Diagnose eines unklaren demenziellen Syndroms zugewiesen. Patienten der beiden letztgenannten Gruppen erfüllten zum Zeitpunkt der Zuweisung die Kriterien einer neurodegenerativen Demenz.

4.2.2 Psychiatrische Diagnosen

Die gestellten psychiatrischen Nebendiagnosen des Patientenkollektivs ergab bei 52% der Patienten die klinische Diagnose einer Depression, anhand derer das Kollektiv in zwei Untergruppen aufgeteilt wurde. Die Diagnose einer Depression wurde hierbei nach gültigen Beurteilungskriterien (DGPPN 2015) primär anhand der klinischen Exploration und des psychopathologischen Befundes gestellt, sowie partiell durch die Erhebung von Depressions-Scores untermauert (GDI, BDI, siehe auch 3.2.).

Die demographischen Daten der Subgruppen stellten sich für Alter, Bildungsjahre und die Geschlechterverteilung ohne signifikante Unterschiede (*t*-Test) im Vergleich dar (Tabelle 3). Für Patienten mit klinisch diagnostizierter Depression zeigten sich signifikant höhere Werte für die Depressions-Scores GDS und BDI (Tabelle 3).

Zudem bestand bei 17% der Patienten eine wahnhafte Störung, sowie bei 8% der Patienten eine chronische Alkoholkrankheit.

	Patienten <u>mit</u> Depression	Patienten <u>ohne</u> Depression
Patientenzahl	223 (52%)	207 (48%)
Alter	72,1 ± 9,7	74,1 ± 10,3
Bildungsjahre	13,1 ± 5,5	12,6 ± 5,8
Geschlecht	129 w / 94 m	115 w / 92 m
GDS (0 – 15 Punkte)	5,4 ± 3,6	2,7 ± 2,3 **
BDI (0 – 60 Punkte)	24,3 ± 13,4	4,0 ± 2,8 *

Tabelle 3: Demographische Daten der Subgruppen „Patienten mit Depression“ und „Patienten ohne Depression“. w: weiblich; m: männlich. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *t*-Test

4.2.3 Demenzspezifische Nebendiagnosen

Relevante Nebendiagnosen in Hinblick auf sekundäre Demenzerkrankung zeigten sich bei 17% der Patienten in Form einer Schilddrüsendysfunktion, bei 8% der Patienten in Form eines durchgemachten apoplektischen Geschehens, 7% der Patienten litten unter einem Vitamin B12 Mangel, 5% der Patienten unter einem Benzodiazepinabusus, sowie je 1% der Patienten an einem Vitamin D Mangel oder einem epileptischen Geschehen. Im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Depression waren im χ^2 -Test keine unterschiedlichen Verteilungen zu beobachten.

4.2.4 Neuropsychologische Testung

Patienten mit Depression (MMSE: $23,5 \pm 4,9$) zeigten im Vergleich zu Patienten ohne Depression (MMSE: $22,8 \pm 4,9$) keinen signifikanten Unterschied in der Kognition ($p = 0,274$, t -Test). Der Anteil der Patienten, die klinisch die Kriterien einer Demenz erfüllten, war in diesen Subgruppen ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich (mit Depression 36%; ohne Depression 38%, $p = n.s.$, χ^2 -Test). Auch in der erweiterten Erfassung der Kognition durch die Kategorien der CERAD Plus Batterie ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, wobei ein schwacher Trend zu besseren kognitiven Leistungen bei Patienten mit Depression beobachtet wurde (Tabelle 4).

	Patienten <u>mit</u> Depression	Patienten <u>ohne</u> Depression
Orientierung (max. 10 P)	$7,7 \pm 2,4$	$7,4 \pm 2,1$
Merkfähigkeit (max. 3 P)	$1,3 \pm 2,1$	$1,1 \pm 1,0$
Aktives Gedächtnis (max. 10 P)	$4,1 \pm 2,9$	$3,4 \pm 2,6$
Passives Gedächtnis (max. 10 P)	$6,8 \pm 2,5$	$6,6 \pm 2,2$
Lernfähigkeit (-3 bis 0)	$-1,5 \pm 1,3$	$-1,7 \pm 1,2$
Semantische Wortflüssigkeit (-3 bis 0)	$-1,1 \pm 1,2$	$-1,2 \pm 1,1$
Phonemische Wortflüssigkeit (-3 bis 0)	$-1,0 \pm 1,1$	$-1,0 \pm 1,1$
Visokonstruktion (-3 bis 0)	$-0,7 \pm 1,1$	$-0,8 \pm 1,1$
Trail-Making-Test A (-3 bis 0)	$-1,5 \pm 1,3$	$-1,6 \pm 1,3$
Trail-Making-Test B (-3 bis 0)	$-1,4 \pm 1,2$	$-1,4 \pm 1,3$
Shulman-Score (1-6)	$2,7 \pm 1,5$	$2,9 \pm 1,4$
Intelligenzniveau (unter- / überdurchschnittlich %)	10 % / 33 %	15 % / 29 %

Tabelle 4: Überblick über die Ergebnisse der neuropsychologischen Testung der Untergruppen „Patienten mit Depression“ und „Patienten ohne Depression“. Alle $p = n.s.$, Mann-Whitney-Test / χ^2 -Test

In der FAB Diagnostik ergaben sich bei Patienten mit Depression in 42 % der Fälle pathologische Werte. Patienten ohne Depression wiesen in 43 % der Fälle einen pathologischen FAB Score auf ($p = n.s.$, χ^2 -Test).

4.2.5 Psychopathologischer Befund

Bei Erhebung des psychopathologischen Befunds zeigte sich bei Patienten mit diagnostizierter Depression im Vergleich zu Patienten ohne Depression vor allem im Bereich des Affekts eine annähernd doppelt so hohe Prävalenz (79 % vs. 40 %; $\chi^2 = 67,3$, $p < 0,001$ χ^2 -Test), wobei auch Störungen im Bereich des Antriebs, Schlaf und Appetit deutlich häufiger auftraten (Tabelle 5). Konträr war eine Störung der Orientierung deutlich seltener bei Patienten mit Depression zu beobachten (36 % vs. 57 %; $\chi^2 = 19,7$, $p < 0,001$, χ^2 -Test).

Störungsrelevante Parameter	Patienten <u>mit</u> Depression (N / %)	Patienten <u>ohne</u> Depression (N / %)
Bewusstseinsstörung	3 / 1,3 %	3 / 1,4 %
Orientierung	81 / 36 % ***	118 / 57 %
Konzentration	144 / 65 % *	114 / 55 %
Denkstörung	153 / 69 % **	108 / 52 %
Wahrnehmung	15 / 6,7 %	24 / 12 %
Stimmung	176 / 79 % ***	83 / 40 %
Antrieb	143 / 64 % ***	72 / 35 %
Schlaf	127 / 57 % ***	67 / 32 %
Appetit	77 / 35 % **	43 / 21 %

Tabelle 5: Überblick über die Ergebnisse der störungsrelevanten Parameter des psychopathologischen Befundes der Untergruppen „Patienten mit Depression“ und „Patienten ohne Depression“. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$, χ^2 -Test

4.2.6 Neurologische Untersuchung

In der bei Aufnahme durchgeführten neurologischen Untersuchung zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede in den Bereichen „Rigor“, „Ruhetremor“, „Intentionstremor“ und „Koordination“ zwischen den Patienten mit diagnostizierter Depression und Patienten ohne Depression (Tabelle 6). Die häufigsten Auffälligkeiten in beiden Subgruppen zeigten sich bei der Prüfung der Koordination.

Störungsrelevante Parameter	Patienten <u>mit</u> Depression (N/%)	Patienten <u>ohne</u> Depression (N/%)
Rigor vorhanden	9 / 4 %	8 / 4 %
Ruhetremor vorhanden	14 / 6 %	11 / 5 %
Intentionstremor vorhanden	8 / 4 %	7 / 3 %
Koordination eingeschränkt	42 / 19 %	47 / 23 %

Tabelle 6: Überblick über die vorhandenen Auffälligkeiten im Rahmen der neurologischen Untersuchung der Untergruppen „Patienten mit Depression“ und „Patienten ohne Depression“. Alle p = n.s., χ^2 -Test

4.3 Liquordiagnostik

Bei 57% der 430 inkludierten Patienten wurde eine Liquoruntersuchung mit Erhebung von Demenzmarkern durchgeführt. 43 % der Patienten willigten nicht ein oder es bestand eine Kontraindikation zur Liquorentnahme (z.B. anatomische Schwierigkeiten, Gerinnungssituation).

Pathologische Werte für Tau wurden im binären Vergleich bei Patienten ohne Depression häufiger beobachtet als bei Patienten mit Depression, jedoch ohne, dass eine Signifikanz erreicht wurde ($p = \text{n.s.}$, χ^2 -Test, Tabelle 7). Erniedrigtes β -Amyloid als Hinweis auf eine β -Amyloidopathie wurde im binären Vergleich signifikant häufiger bei Patienten ohne Depression erfasst ($p = 0,007$, χ^2 -Test, Tabelle 7). Quantitativ ergaben sich für β -Amyloid signifikant niedrigere Absolutwerte bei Patienten ohne Depression ($597 \pm 302 \text{ pg/ml}$) im Vergleich zu Patienten mit Depression ($721 \pm 337 \text{ pg/ml}$; $p < 0,005$, t -test). Die quantitative Analyse für Totales Tau und Phospho Tau zeigte in den Subgruppen keine signifikanten Unterschiede.

Auffällige Neurodegenerationsmarker	Patienten <u>mit</u> Depression (N / %)	Patienten <u>ohne</u> Depression (N / %)
Totales Tau	33 / 38 %	60 / 48 %
Phospho Tau	46 / 51 %	76 / 63 %

β -Amyloid 1-42	17 / 19 % *	45 / 33 %
-----------------------	-------------	-----------

Tabelle 7: Überblick über binärisierte pathologische Biomarker in der Liquordiagnostik der Untergruppen „Patienten mit Depression“ und „Patienten ohne Depression“ * $p < 0,01$, χ^2 -Test

4.4 Cerebrale Bildgebung

4.4.1 Craniale Magnetresonanztomographie

Eine cMRT konnte in 91% der Fälle durchgeführt werden. Bei 29 % der untersuchten Patienten mit Depression und bei 42 % der untersuchten Patienten ohne Depression zeigte der Befund eine über die Altersnorm hinausgehende Hirnatrophie ($p = 0,007$, χ^2 -Test). Signifikante, über die Altersnorm reichende vaskuläre Veränderungen (mikrovaskulär und makrovaskulär) zeigten sich bei 47 % der Patienten mit Depression und bei 50 % der Patienten ohne Depression ($p = \text{n.s.}$, χ^2 -Test). Gesamt waren 19 % der Patienten mit Depression und 23 % der Patienten ohne Depression von relevanten vaskulären Veränderungen betroffen, ($p = \text{n.s.}$, χ^2 -Test).

4.4.2 FDG-PET

4.4.2.1 Visuelle Beurteilung der FDG-PET

Zwischen den klinisch vergleichbaren Subkollektiven mit und ohne diagnostizierter Depression wurden deutliche Unterschiede in der Häufigkeit und Ausprägung von hypometabolen kortikalen Arealen beobachtet (Tabelle 8). Jeweils bilateral parietal, temporal und im posterioren cingulären Cortex zeigte sich signifikant häufiger ein Hypometabolismus ($p < 0,005/0,001$; Mann-Whitney-Test) in der Subgruppe der nicht depressiven Patienten. Bei Patienten ohne Depression wurde in diesen Regionen in ≥ 50 % eine Reduktion des Metabolismus beobachtet. Insbesondere die Wertung eines mittel- oder hochgradigen Hypometabolismus (Rating ≥ 2) wurde bei Patienten ohne Depression doppelt so häufig erfasst: bilateral parietal (26 % vs. 13 %), bilateral temporal (25 % vs. 12 %), bilateral posteriorer cingulärer Cortex (26 % vs. 11 %). Frontal lateral rechts zeigte sich ebenfalls signifikant

häufiger ein Hypometabolismus ($p < 0,05$; Mann-Whitney-Test) in der Subgruppe der nicht depressiven Patienten.

Die Häufigkeitsverteilungen fronto-lateral links und in der Zentralregion links zeigte für den Kontrast zwischen Patienten mit und ohne diagnostizierte Depression tendenzielle Unterschiede. Ein Hypometabolismus fronto-lateral links wurde in beiden Subgruppen in 60 % der Fälle beobachtet ($p = n.s.$; Mann-Whitney-Test), jedoch gilt es den deutlich größeren Anteil an final diagnostizierten neurodegenerativen Demenzen in der Subgruppe ohne Depression (16 % vs. 33 %) zu berücksichtigen, welche im Verlauf einer Alzheimer-Erkrankung oder im Rahmen Fronto-temporaler Demenzen eine Affektion des Frontallappens aufweisen. In der Zentralregion links wurde bei Patienten mit Depression in 26 % der Fälle ein Hypometabolismus beobachtet im Kontrast zu 19 % bei Patienten ohne Depression ($p = n.s.$; Mann-Whitney-Test).

In der Subanalyse von depressiven Patienten, die letztlich als klinisch nicht neurodegenerativ gewertet wurden, zeigte sich häufig ein Hypometabolismus frontal lateral links (57 %), wovon die Hälfte als signifikant gewertet wurde (> 2 SD). In der Zentralregion links (35 %) und temporal links (47 %) zeigte sich ebenfalls häufig ein Hypometabolismus, wenn eine Depression vorlag, wovon wiederum jeweils die Hälfte als signifikant gewertet wurde (> 2 SD).

Hypometabolismus Ausprägung (visuell)	ohne Depression (N = 207)							mit Depression (N = 223)							Sig.
	0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	
Frontal lateral links	40%	21%	19%	8%	9%	2%	1%	40%	23%	17%	9%	10%	1%	1%	
Frontal lateral rechts	56%	23%	8%	5%	4%	2%	3%	65%	17%	6%	6%	2%	2%	0%	*
Frontal mesial links	78%	11%	6%	3%	0%	1%	0%	74%	12%	9%	2%	1%	1%	0%	
Frontal mesial rechts	80%	11%	3%	0%	1%	2%	2%	80%	9%	7%	2%	0%	0%	0%	
Zentralregion links	81%	12%	4%	2%	0%	0%	0%	73%	15%	7%	5%	0%	0%	0%	
Zentralregion rechts	90%	4%	1%	3%	1%	0%	0%	84%	11%	3%	1%	0%	0%	0%	
Occipital links	88%	4%	3%	2%	1%	0%	1%	82%	6%	5%	2%	4%	0%	0%	
Occipital rechts	87%	5%	2%	2%	2%	0%	0%	82%	9%	3%	3%	3%	0%	0%	
Parietal links	33%	17%	11%	11%	14%	8%	6%	49%	14%	16%	8%	6%	5%	3%	***
Parietal rechts	45%	17%	5%	8%	13%	8%	3%	63%	14%	7%	4%	4%	4%	4%	***
Temporal links	36%	15%	12%	7%	16%	9%	5%	48%	14%	17%	6%	7%	5%	2%	**
Temporal rechts	50%	17%	11%	3%	10%	5%	4%	73%	11%	4%	3%	6%	2%	2%	***

Post. cing. Cortex links	27%	14%	11%	15%	18%	9%	5%		39%	22%	12%	13%	9%	6%	0%	***
Post. cing. Cortex rechts	36%	19%	11%	14%	12%	7%	1%		53%	19%	12%	9%	4%	2%	2%	***

Tabelle 8: Häufigkeit und Ausprägung von hypometabolen kortikalen Arealen der Untergruppen „Patienten ohne Depression“ und „Patienten mit Depression“. Signifikante Unterschiede in der Ausprägungsverteilung zwischen Patienten mit und ohne Depression sind in der letzten Spalte (Sig.) gekennzeichnet: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; Mann-Whitney-Test

4.4.2.2 Nuklearmedizinische Diagnosen nach Beurteilung der FDG-PET

Die Beurteilung der FDG-PET ergab häufiger geringe Wahrscheinlichkeiten für eine neurodegenerative Erkrankung bei Patienten mit Depression und häufiger hohe Wahrscheinlichkeiten für eine neurodegenerative Erkrankung bei Patienten ohne Depression ($p < 0,001$, $\chi^2 = 32,2$; χ^2 -Test; Tabelle 9).

Wahrscheinlichkeit für eine neurodegenerative Erkrankung	Patienten <u>mit</u> Depression (N / %)	Patienten <u>ohne</u> Depression (N / %)
Gering („0“)	95 / 43 %	42 / 20 %
Mittel („0,5“)	76 / 34 %	71 / 34 %
Hoch („1“)	52 / 23 %	94 / 46 %

Tabelle 9: Überblick über die Wahrscheinlichkeiten für eine neurodegenerative Erkrankung der Untergruppen „Patienten mit Depression“ und „Patienten ohne Depression“.

Basierend auf den Befundmustern wurden PET-basiert die möglichen Differentialdiagnosen erhoben (Tabelle 10). Sowohl bei Patienten mit Depression, als auch bei Patienten ohne Depression war die Demenz bei Alzheimer-Erkrankung die häufigste mögliche Hauptdifferentialdiagnose (62 % / 71 %). Am zweithäufigsten war das Befundmuster, ebenfalls für beide Patientengruppen, mit einer Demenz aus dem fronto-temporalen Formenkreis zu vereinbaren (20 % / 15 %). Geringere Fallzahlen ergaben sich für die Differentialdiagnosen Multisystematrophie, Motoneuron-Erkrankung, cerebelläres Syndrom und Korsakow-Syndrom. Wenige Fälle zeigten eine synaptische Dysfunktion, welche keinem neurodegenerativen Befundmuster zuzuordnen war.

Bei Patienten ohne Depression zeigten sich anhand der Befundmustersausprägung höhere Wahrscheinlichkeiten für die Differentialdiagnose einer Demenz bei Alzheimer-Erkrankung im

Vergleich zu Patienten mit Depression ($p < 0,001$; Mann-Whitney-Test). Für die Differentialdiagnose einer Demenz aus dem fronto-temporalen Formenkreis zeigte sich ein Trend in Richtung geringe Befundmustersausprägung bei Patienten mit Depression im Kontrast zu Patienten ohne Depression (Mann-Whitney-Test; $p = 0,062$).

Differentialdiagnosen basierend auf dem FDG-PET Befundmuster	Patienten <u>mit</u> Depression (1. DD; (2./3. DD))					Patienten <u>ohne</u> Depression (1. DD; (2./3. DD))				
	„1“	„2“	„3“	„4“	„5“	„1“	„2“	„3“	„4“	„5“
Keine	46					21				
Demenz bei Alzheimer-Erkrankung	26 (8)	33 (8)	41 (3)	29	9	13 (5)	17 (5)	43 (2)	58 (1)	17
Fronto-temporale Demenz	15 (10)	13 (1)	9 (2)	4	3	6 (3)	9 (7)	4	8 (3)	4
Multisystematrophie	2	7	1 (1)	1			2 (3)			
Motoneuron-Erkrankung	2 (1)	(1)				1	(1)	1		
Cerebelläres Syndrom				1						
Korsakow Syndrom				(1)					1	
Unklare Neurodegeneration		1	1 (1)				2			

Tabelle 10: Überblick über die Wahrscheinlichkeiten der neurodegenerativen Differentialdiagnosen basierend auf dem FDG-PET Befundmuster der Untergruppen „Patienten mit Depression“ und „Patienten ohne Depression“. Die Wahrscheinlichkeiten sind von 1 = sehr gering bis 5 = sehr hoch angegeben. Die erste Zeile gibt die Anzahl der ersten möglichen Differentialdiagnosen an, die geklammerten Zahlen der zweiten Zeile geben die summierte Anzahl an zweiten und dritten möglichen Differentialdiagnosen an.

4.4.2.3 Klinische Diagnose nach erfolgter FDG-PET und Empfehlung zur β -Amyloid-PET

Bei 53% der Fälle wurde die finale klinische Diagnose oder eine Verdachtsdiagnose im Rahmen des Aufenthaltes gestellt, welcher auch die FDG-PET beinhaltet. Bei 47% der Fälle wurde die finale klinische Diagnose oder eine Verdachtsdiagnose nach der Beobachtung des klinischen Verlaufs gestellt, der im Mittel 5 ± 8 Monate betragen hat. Ein wesentliches Ergebnis der Gesamtanalyse wird in den Abbildungen 5A und 5B und deren Legende illustriert und

aufgeschlüsselt. Zusammenfassend ergab sich deutlich häufiger (ca. 2/3 der Fälle) die finale Diagnose oder der Verdacht auf eine neurodegenerative Erkrankung, wenn keine Depression vorlag. Demgegenüber war die finale Diagnose oder der Verdacht auf eine neurodegenerative Erkrankung deutlich seltener (ca. 1/3 der Fälle) zu beobachten, wenn *a priori* eine Depression diagnostiziert wurde.

In 46 % der Fälle ohne Depression wurde nach Zusammenschau aller Modalitäten und erfolgter FDG-PET eine klinische Diagnose gestellt. Dieser Anteil war mit 64 % der Fälle bei Patienten mit Depression höher ($p < 0,001$, $\chi^2 = 13,7$; χ^2 -Test), so dass nach Durchführung der FDG-PET in der Subgruppe mit Depression ein geringerer Anteil unklarer Fälle verblieb. Korrelierend wurde die ergänzende Empfehlung einer β -Amyloid-PET (in Rot gekennzeichnet) in der Subgruppe ohne Depression deutlich häufiger verzeichnet (36 %) als in der Subgruppe mit Depression (22 %; $p = 0,001$, $\chi^2 = 10,6$; χ^2 -Test).

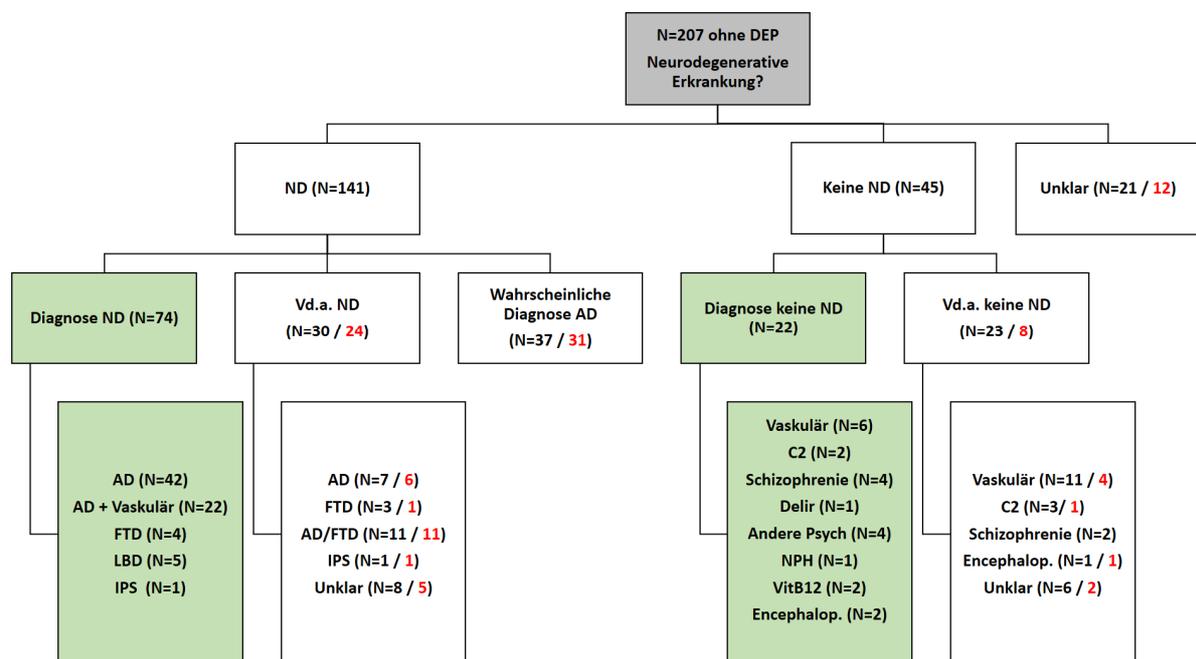


Abbildung 5A: Gesicherte und vermutete Diagnosen nach FDG-PET Bildgebung der Untergruppe der „Patienten ohne Depression“. Nach Durchführung der FDG-PET Bildgebung wurde bei 68 % (N = 141) der Patienten ein neurodegeneratives Schädigungsmuster detektiert oder vermutet, bei 22 % (N = 45) war kein neurodegeneratives Schädigungsmuster erkennbar. Bei 10 % (N = 21) war der Befund nicht richtungsweisend.

In der Untergruppe der Patienten mit einer signifikanten synaptischen Dysfunktion konnte zu 53 % (N = 74/141) die Diagnose einer neurodegenerativen Erkrankung gestellt werden (siehe grün hinterlegte finale Diagnosen). Bei 21 % (N = 30/141) der Patienten wurde der Verdacht auf eine neurodegenerative Erkrankung gestellt und in

24/30 Fällen (80 % der Untergruppe) eine weitere Abklärung mittels β -Amyloid-PET empfohlen. In der Gruppe der „wahrscheinlichen Diagnose Demenz bei Alzheimer-Erkrankung“ (26 %; N = 37/141) wurde in 31/37 Fällen (84 % der Untergruppe) eine β -Amyloid-PET zur Diagnosesicherung empfohlen.

In der Untergruppe der Patienten mit fehlenden oder nur geringen Zeichen einer synaptischen Dysfunktion schlossen die Kliniker zu 49 % (N = 22/45) eine neurodegenerative Erkrankung aus (siehe grün hinterlegte finale Diagnosen). Bei 51 % (N = 23/45) wurde eine nicht neurodegenerative Erkrankung als wahrscheinlichste Diagnose erachtet, jedoch bestand eine Restunsicherheit. Hier wurde in 8/23 Fällen (35 % der Untergruppe) eine β -Amyloid-PET zum Ausschluss einer β -Amyloid positiven Demenz empfohlen.

DEP: Depression; ND: Neurodegeneration; Vd.a.: Verdacht auf; AD: Demenz bei Alzheimer-Krankheit; FTD: Fronto-temporale Demenz; LBD: Demenz mit Lewy-Körperchen; IPS: Idiopathisches Parkinson Syndrom; C2: Alkoholmissbrauch; NPH: Normaldruck Hydrozephalus; VitB12: Vitamin B12 Mangel

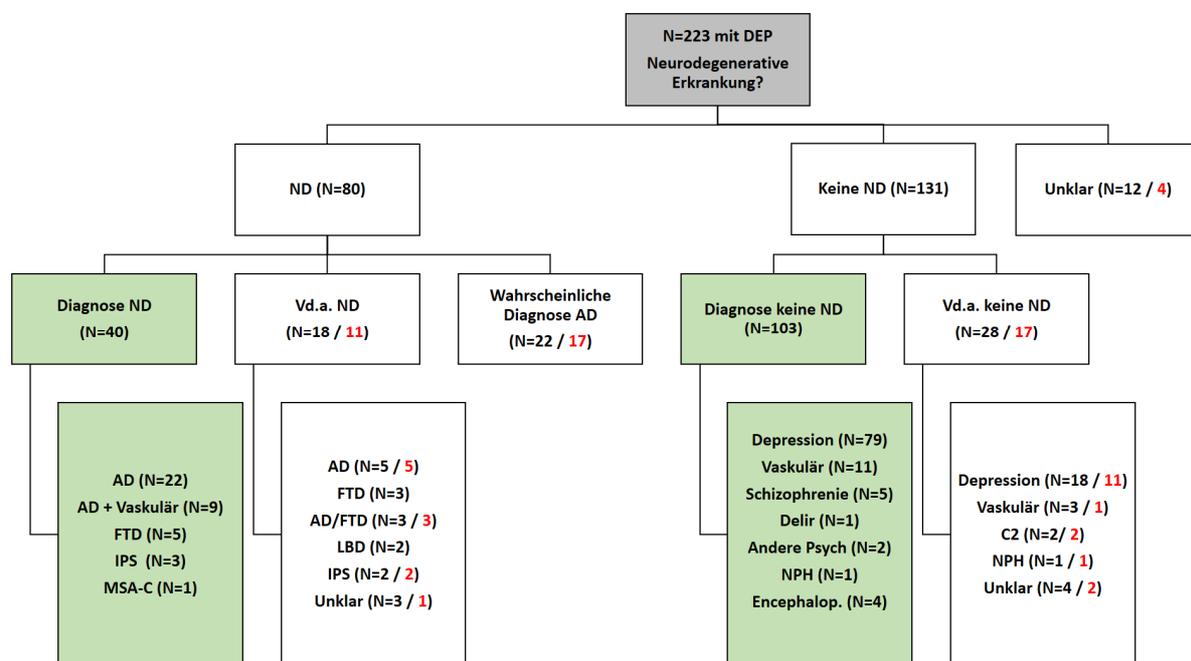


Abbildung 5B: Gesicherte und vermutete Diagnosen nach FDG-PET Bildgebung der Untergruppe der „Patienten mit Depression“. Nach Durchführung der FDG-PET Bildgebung wurde bei 36 % (N = 80) der Patienten ein neurodegeneratives Schädigungsmuster detektiert oder vermutet, wohingegen beim größeren Anteil (59 %; N = 131) kein neurodegeneratives Schädigungsmuster erkennbar war. Bei 5 % (N = 12) war der Befund nicht richtungsweisend.

In der Untergruppe der Patienten mit einer synaptischen Dysfunktion konnte zu 50 % (N = 40/80) die Diagnose einer neurodegenerativen Erkrankung gestellt werden (siehe grün hinterlegte finale Diagnosen). Bei 23 % (N = 18/80) der Patienten wurde der Verdacht auf eine neurodegenerative Erkrankung gestellt und in 11/18 Fällen (61 % der Untergruppe) eine weitere Abklärung mittels β -Amyloid-PET empfohlen. In der Gruppe der „wahrscheinlichen Diagnose Demenz bei Alzheimer-Erkrankung“ (28 %; N = 22/80) wurde in 17/22 Fällen (77 % der Untergruppe) eine β -Amyloid-PET zur Diagnosesicherung empfohlen.

In der Untergruppe der Patienten mit Depression und fehlenden oder nur geringen Zeichen einer synaptischen Dysfunktion schlossen die Kliniker zu 79 % (N = 103/131) eine neurodegenerative Erkrankung aus (siehe grün hinterlegte finale Diagnosen). Bei 21 % (N = 28/131) wurde eine nicht neurodegenerative Erkrankung als

wahrscheinlichste Diagnose erachtet, jedoch bestand eine Restunsicherheit. Hier wurde in 17/28 Fällen (61 % der Untergruppe) eine β -Amyloid-PET zum Ausschluss einer β -Amyloid positiven Demenz empfohlen.

DEP: Depression; ND: Neurodegeneration; Vd.a.: Verdacht auf; AD: Demenz bei Alzheimer-Krankheit; FTD: Fronto-temporale Demenz; LBD: Demenz mit Lewy-Körperchen; IPS: Idiopathisches Parkinson Syndrom; MSA-C: Multisystematrophie, cerebelläre Variante; C2: Alkoholmissbrauch; NPH: Normaldruck Hydrozephalus; VitB12: Vitamin B12 Mangel

4.4.2.4 Änderung der konkreten Verdachtsdiagnose durch die FDG-PET

Insgesamt wurden bei 147 der 430 Patienten (34 %) konkrete Verdachtsdiagnosen im Rahmen der Zuweisung geäußert. Die Tabelle 11 verdeutlicht die Bestätigung, bzw. Änderungen der initialen Verdachtsdiagnose nach Durchführung der FDG-PET. In der Gruppe der Demenz bei Alzheimer-Krankheit ergab sich bei 33 % eine Änderung der primären Verdachtsdiagnose, zu 27 % konnte die initiale Verdachtsdiagnose einer neurodegenerativen Krankheit nicht bestätigt werden, bei 6 % änderte sich die Entität der vermuteten neurodegenerativen Erkrankung. Die Verdachtsdiagnose einer Depression wurde in 67 % der Fälle bestätigt, zu 33 % wurde nach der Durchführung der FDG-PET die Diagnose einer neurodegenerativen Erkrankung gestellt. Gesamt verdeutlicht diese Analyse, dass die Durchführung der FDG-PET sowohl bei a priori geäußertem Verdacht auf eine neurodegenerative Erkrankung, als auch unter Verwendung zur Ausschlussdiagnostik (bei a priori höherer Wahrscheinlichkeit für eine nicht neurodegenerative Ursache) einen gleichwertigen signifikanten Einfluss auf die Änderung der klinischen Verdachtsdiagnose hat. Dieses Ergebnis ist in Zusammenschau mit 4.4.2.3 entscheidend, da es zeigt, dass die FDG-PET auch bei Patienten mit Depression sinnvoll ist, um den Anteil an Patienten mit neurodegenerativer Erkrankungen aufzudecken.

		AD	AD/FTD	AD/IPS	FTD	LBD	MSA-C	CJD	unklare ND	keine ND
AD	48	28	3	1	1			1	1	13
		58%	6%	2%	2%			2%	2%	27%
FTD	13	1	3		6					3
		8%	23%		46%					23%
Depression	63	12	2	1	1	1			4	42
		19%	3%	2%	2%	2%			5%	67%
and. Psych	23	1		1		1	1		3	16
		4%		4%		4%	4%		13%	70%

Tabelle 11: Prozentuale Bestätigung und Änderung der initialen Verdachtsdiagnose nach FDG-PET Bildgebung. Übereinstimmende Diagnosen sind grün hinterlegt, Änderungen der Diagnosen sind rot markiert; orange markierte Bereiche zeigen eine Änderung im Feld neurodegenerativen Erkrankungen zu einer anderen Entität. AD: Demenz bei Alzheimer-Krankheit; FTD: Fronto-temporale Demenz; IPS: Idiopathisches Parkinson Syndrom; LBD: Demenz mit Lewy-Körperchen; MSA-C: Multisystematrophie, cerebelläre Variante; CJD: Creutzfeldt Jakob Krankheit; ND: Neurodegeneration.

Die nuklearmedizinische Diagnose durch die FDG-PET und die finale klinische Diagnose zeigten eine sehr hohe Übereinstimmung. Insgesamt wurde bei zehn Fällen die Diagnose einer neurodegenerativen Erkrankung als am zutreffendsten angesehen, obwohl kein signifikanter Hypometabolismus detektiert wurde. Demgegenüber wurde nur in sechs Fällen final die Diagnose einer nicht neurodegenerativen Erkrankung als am zutreffendsten angesehen, obwohl die Wahrscheinlichkeit anhand des Hypometabolismus-Musters als hoch eingestuft wurde.

4.4.2.5 Cortikaler Glukosemetabolismus bei Patienten mit Depression gegenüber gesunden Kontrollen

Die Subgruppe der Patienten mit klinisch gesicherter Depression und Ausschluss einer neurodegenerativen Erkrankung wurden nach erfolgter Diagnostik und Beobachtung des klinischen Verlaufs gegen kognitiv gesunde Kontrollen ohne Depression getestet, um das Befundmuster von Patienten mit Depression in der FDG-PET zu identifizieren. Dies erfolgte durch voxelweise Vergleiche der FDG-PET Daten mittels statistischem parametrischem Mapping (siehe 3.5.3).

Bei Patienten mit Depression zeigte sich ein signifikanter Hypometabolismus in einem ausgedehnten Cluster des linken Gyrus frontalis medius bis in die Insel reichend ($p < 0,001$), dem linken Gyrus parahippocampalis ($p < 0,001$), des rechten Gyrus parahippocampalis und der rechten Inselrinde ($p < 0,001$) und dem anterioren cingulären Cortex beidseits ($p < 0,005$), jeweils im Kontrast gegen kognitiv gesunde, nicht depressive Kontrollen (Abbildung 6). Signifikant hypermetabole Hirnareale im selben Kontrast zeigten sich in einem ausgedehnten

Cluster im bilateralen Occipitallappen bis nach parietal ziehend ($p < 0,001$), frontal rechts ($p < 0,001$) und bilateral in den cerebellären Hemisphären ($p < 0,01$; Abbildung 6).

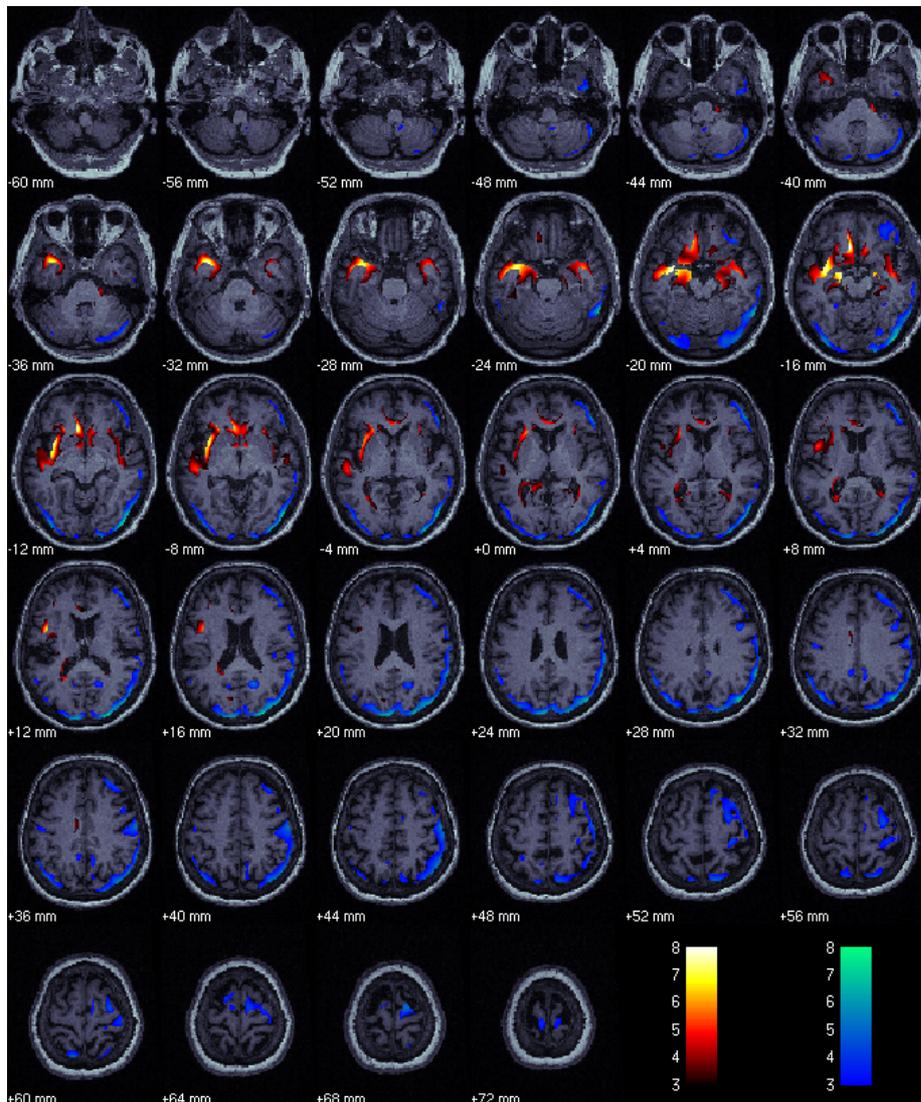


Abbildung 6: Voxelweise Vergleiche der FDG-PET Bilder von Patienten mit finaler Diagnose „Depression ohne neurodegenerative Erkrankung“ mit einem Normkollektiv gesunder Patienten. Die rote Einfärbung im Bereich der linken Inselrinde, dem linken Gyrus frontalis medius, dem linken Gyrus temporalis inferior, der rechten Inselrinde und dem anterioren cingulären Cortex beidseits zeigen einen signifikanten Glukosehypometabolismus im Vergleich zum Normkollektiv. Die blaue Einfärbung im Bereich des bilateralen Occipitallappen, parietal lateral beidseits, frontal rechts und bilateral in den cerebellären Hemisphären zeigen einen signifikanten Glukosehypermetabolismus im Vergleich zum Normkollektiv. Die Skalen geben die Veränderungen gegenüber dem Normkollektiv in Standardabweichungen (T-score; rot = positiv, blau = negativ) gemessen an. Der Schwellenwert von ≥ 3 repräsentiert das Signifikanzlevel $p < 0,05$ FDR-Korrektur.

Die einzelnen Cluster mit einem signifikanten Hypo-/Hypermetabolismus sind in den Tabellen 12 und 13 aufgelistet.

Patienten mit Depression < Kontrollen	Talairach and					
	Tournoux Koordinaten					
Lokalisation	X	Y	Z	t-Wert	p-Wert	Cluster
				Peak	FDR	Größe
L Medial Frontal Gyrus, BA 11	-8	24	-14	8,41	< 0,001	5510
L Parahippocampal Gyrus, BA 34	-20	-10	-16	6,44	< 0,001	1566
R Parahippocampal Gyrus, BA 30	32	-52	8	4,55	< 0,001	241
L Cingulate Gyrus, BA 24	-8	-8	34	4,10	0,002	73

Tabelle 12: Cluster mit einem signifikanten Hypometabolismus im Kontrast von Patienten mit Depression ohne neurodegenerative Erkrankung gegenüber kognitiv gesunden Kontrollen. Das Clusterzentrum ist als Gehirnareal basierend auf den X/Y/Z Koordinaten der SPM Analyse angegeben. Für den t-Wert ist der Spitzenwert (Peak) im Cluster angegeben. R: rechte Hemisphäre; L: linke Hemisphäre; BA: Brodman Areal; FDR: „False Discovery Rate“ Korrektur für multiple Vergleiche

Patienten mit Depression > Kontrollen	Talairach and					
	Tournoux Koordinaten					
Lokalisation	X	Y	Z	t-Wert	p-Wert	Cluster
				Peak	FDR	Größe
R Inferior Occipital Gyrus, BA 18	44	-86	-14	7,69	< 0,001	16896
R Inferior Semi-Lunar Lobule, CBL	46	-74	-38	5,09	< 0,001	915
R Superior Frontal Gyrus, BA 6	14	0	66	4,65	< 0,001	165
L Inferior Semi-Lunar Lobule, CBL	-12	-88	-40	3,94	0,002	65
L Precentral Gyrus, BA 6	-48	-14	32	3,91	0,002	172
L Posterior Cingulate, BA 31	-12	-62	16	3,64	0,004	67
L Tuber, CBL	-54	-50	-26	3,44	0,006	64
L Culmen, CBL	-24	-46	-14	3,41	0,006	51
L Inferior Semi-Lunar Lobule, CBL	-46	-70	-38	3,40	0,006	106

Tabelle 13: Cluster mit einem signifikanten Hypermetabolismus im Kontrast von Patienten mit Depression ohne neurodegenerative Erkrankung gegenüber kognitiv gesunden Kontrollen. Das Clusterzentrum ist als Gehirnareal basierend auf den X/Y/Z Koordinaten der SPM Analyse angegeben. Für den t-Wert ist der Spitzenwert (Peak) im Cluster angegeben. R: rechte Hemisphäre; L: linke Hemisphäre; BA: Brodman Areal; FDR: „False Discovery Rate“ Korrektur für multiple Vergleiche

4.4.3 β -Amyloid-PET

Für 124 der 430 (29%) Patienten wurde eine β -Amyloid-PET Untersuchung empfohlen, da deren Diagnose nach erfolgter FDG-PET weiter unklar blieb und ein Mehrwert durch die

Information des β -Amyloid Status erwartet wurde. Bei begrenzten Kapazitäten wurde, für einen Teil dieser als klinisch sinnvoll erachteten Fälle, die ergänzende β -Amyloid-PET durchgeführt (N = 45, 10%), davon wurden N = 27 als β -Amyloid-positiv und N = 18 als β -Amyloid-negativ gewertet. Die Fälle gruppieren sich in fünf Indikationsgruppen: 1. DD Demenz bei Alzheimer-Krankheit vs. Fronto-temporale Demenz / Demenz bei M. Parkinson (N = 12). 2. Ausschlussdiagnostik einer Demenz bei Alzheimer-Krankheit (N = 10). 3. Diagnosesicherung einer Demenz bei Alzheimer-Krankheit (N = 14). 4. Vermutete Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit negativer Liquoruntersuchung für A β (N = 5). 5. Atypische Klinik bei vermuteter Demenz bei Alzheimer-Krankheit (N = 4). Ein Drittel der mittels β -Amyloid-PET untersuchten Fälle wies eine diagnostizierte Depression auf (N = 15). Die Verteilung von β -Amyloid-positiven (N = 9) zu β -Amyloid-negativen (N = 6) Fällen war äquivalent zur Gesamtkohorte (p = n.s.; χ^2 -Test).

Gesamt konnte in 91 % (41/45) der zuvor unklaren Fälle eine konkrete Diagnose nach Durchführung der β -Amyloid-PET Untersuchung gestellt werden. In zwei Fällen konnte eine vermutete Demenz bei Alzheimer-Erkrankung ausgeschlossen werden, bei mehreren verbleibenden Differentialdiagnosen. Zwei Fälle, bei welchen die β -Amyloid-PET zur Diagnosesicherung einer Amyloidopathie eingesetzt wurde, die sich als β -Amyloid-negativ herausstellten, blieben unklar. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne diagnostizierter Depression (14/15 vs. 27/30; p = n.s.; χ^2 -Test).

Eine signifikante Änderung der vor Durchführung der β -Amyloid-PET gestellten Verdachtsdiagnose (nach erfolgter FDG-PET) ergab sich in 29 % der untersuchten Patienten. Auch im Bereich der Diagnoseänderungen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne diagnostizierter Depression (33% vs. 25%; p = n.s.; χ^2 -Test).

Im Einzelnen ergaben sich die Diagnoseänderungen bei 5 der 12 Fälle im Rahmen der Differentialdiagnostik Demenz bei Alzheimer-Krankheit versus Fronto-temporale Demenz und Demenz bei Alzheimer-Krankheit versus Demenz bei Morbus Parkinson: Zwei Patienten mit

vorrangigem Verdacht auf eine Demenz bei Alzheimer-Krankheit wurden nach negativer β -Amyloid-PET als Fronto-temporale Demenz diagnostiziert, ein Patient mit vorrangigem Verdacht auf eine Demenz bei Alzheimer-Krankheit wurden nach negativer β -Amyloid-PET als Demenz bei Parkinsonerkrankung diagnostiziert und zwei Patienten wurden mit vorrangigem Verdacht auf Fronto-temporale Demenz nach positiver β -Amyloid-PET als Demenz bei Alzheimer-Krankheit diagnostiziert. 2 der 10 Fälle zur Ausschlussdiagnostik erwiesen sich als β -Amyloid-positiv und wurden als Demenz bei Alzheimer-Krankheit bzw. als gemischte Demenz diagnostiziert. 3 von 14 Fällen mit der Rationale der Diagnosesicherung einer Demenz bei Alzheimer-Krankheit erwiesen sich als β -Amyloid-negativ und wurden als vaskuläre Demenz diagnostiziert (N = 1) bzw. blieben Fälle von unklarer leichter kognitiver Störung (N = 2). Alle Patienten, die bei vorrangigem Verdacht auf eine Demenz bei Alzheimer-Krankheit und negativem β -Amyloid im Liquor oder atypischer Klinik weiter abgeklärt wurden, erwiesen sich als β -Amyloid-positiv und blieben ohne Diagnoseänderung. Tabelle 14 gibt einen illustrierten Überblick in Bezug auf die verschiedenen Indikationsgruppen für die β -Amyloid-PET Diagnostik.

	Alter (J)	Klinik (1-3)	LIQ P-Tau (+/-)	LIQ Aβ (+/-)	cMRT Atrophie	cMRT vaskulär	Depression	Verdachtsdiagnose		PET-ND? (0/0,5/1)	PET 1. DD	PET WS 1-5	PET 2. DD	PET WS 1-5	Diagnose nach FDG-PET	DD-1	Aβ-PET	Aβ-PET Read	Finale Diagnose
A	80	1	+	-	+	-	-	MCI		1	FTD	5			FTD/AD		DD FTD/AD	-	FTD
	59	2	+	+	+	+	-	V.a. FTD		1	FTD	5	AD	3	FTD/AD		DD FTD/AD	+	logopenische PPA
	57	2	-	-	-	-	-	DMZ		1	AD	3	FTD	3	AD/FTD		DD AD/FTD	+	AD
	73	2			-	-	+	V.a. DMZ		1	AD	4			AD/IPS		DD IPS/AD	-	PAD
B	58	1	-	-	-	-	+	V.a. DMZ		0					keine ND	DEP	Ausschluss AD	-	DEP
	78	2					+	DMZ		0	FTD	1			keine ND	DEP	Ausschluss AD	+	AD
C	91	2					+	MCI DEP		0,5	AD	3			AD		Diagnose AD	-	Keine AD unklare MCI/DEP
	81	2			-	+	+	MCI		0,5	AD	3			mögl. AD	VASK	Diagnose AD	+	AD + VASK
D	73	2	+	-	-	-	+	MCI		1	AD	4			AD		CSF negativ	+	AD
E	58	2			-	-	+	DEP/DMZ		1	AD	5			AD		atyp. Klinik	+	AD

Tabelle 14: Exemplarische Fälle der β -Amyloid-PET Bildgebung mit initialer Verdachtsdiagnose und finaler Diagnose. Die Fälle der Gruppe **A** zeigen die Indikationsgruppe „Differentialdiagnostik Demenz bei Alzheimer-Krankheit vs. Fronto-Temporale Demenz / Demenz bei M. Parkinson“. Die zusätzliche β -Amyloid-PET Bildgebung konnte hier in den ersten beiden Fällen zwischen einer β -Amyloid-negativen FTD und einer β -Amyloid-positiven logopenischen PPA differenzieren. Die Fälle 3 und 4 zeigten ein ähnliches Befundmuster in der FDG-PET, wobei durch die β -Amyloid-PET eine β -Amyloid-positive Demenz bei Alzheimer-Krankheit und eine β -Amyloid-negative Parkinson assoziierte Demenz differenziert werden konnte. Die Fälle der Gruppe **B** zeigen die Indikationsgruppe „Ausschlussdiagnostik einer Demenz bei Alzheimer-Krankheit“ bei zusätzlicher Depression. Beide Patienten wiesen ein geringes Befundmuster in der FDG-PET auf, wobei die kognitive Einschränkung bei negativem β -Amyloid-PET im ersten Fall am ehesten der Depression zuzuordnen war und im zweiten Fall eine β -Amyloid-positive Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit frontaler Affektion die wahrscheinlichste Ursache darstellte. Die Fälle der Gruppe **C** zeigen die Indikationsgruppe „Diagnosesicherung einer Demenz bei Alzheimer-Krankheit“. Beide Patienten, welche eine diagnostizierte Depression aufwiesen, zeigten anhand der Befundausrprägung in der FDG-PET mit synaptischer Dysfunktion im posterioren cingulären Cortex eine mittlere Wahrscheinlichkeit für eine Demenz bei Alzheimer-Krankheit. Durch die β -Amyloid-PET Bildgebung konnte diese im ersten Fall bei negativem β -Amyloid-PET mit hoher Sicherheit ausgeschlossen werden. Im zweiten Fall wurde die Verdachtsdiagnose durch die β -Amyloid-PET bestätigt. Gruppe **D** stellt die Indikationsgruppe „vermutete Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit negativer Liquoruntersuchung für β -Amyloid“ dar, in welcher in allen Fällen die Verdachtsdiagnose bei positivem β -Amyloid-PET bestätigt wurde. Gruppe **E** zeigt die Indikationsgruppe „atypische Klinik bei vermuteter Demenz bei Alzheimer-Krankheit“, in welcher ebenfalls in allen Fällen die Verdachtsdiagnose bei positivem β -Amyloid-PET bestätigt wurde.

Der erste Datenblock (Spalten 2-9) gibt einen Überblick der erhobenen Parameter vor der Durchführung der PET Bildgebung: Alter in Jahren, klinisches Erscheinungsbild (Rating Skala der Demenzsymptome: 1 = mild; 2 = mittelgradig; 3 = schwer), Vorhandensein pathologischer Liquor Neurodestruktionsmarker (+/-), Vorhandensein von Atrophie und/oder vaskulären Läsionen in der cMRT Bildgebung (+/-), Vorhandensein einer Depression (+/-), sowie initiale Verdachtsdiagnose aus beschriebenen Parametern. Spalte 10 zeigt die Z-Score Mappen der Oberflächenprojektion in der FDG-PET (von links: links lateral, rechts lateral, superior, inferior, anterior, posterior, links mesial, rechts mesial). Nach Durchführung der FDG-PET Bildgebung wurde anschließend die Wahrscheinlichkeit für eine neurodegenerative Erkrankung erhoben (Rating Skala: 0 = gering; 0,5 = mittel; 1 = hoch; Spalte 11), sowie mögliche Differentialdiagnosen mit der Einschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit basierend auf der Klinik und der FDG-PET (Rating-Skala: von 1 = sehr gering bis 5 = sehr hoch; Spalten 12-15). In Zusammenschau dieser Daten wurde die wahrscheinlichste Diagnose nach FDG-PET erstellt, sowie mögliche Differentialdiagnosen (Spalten 16/17). Die Rationale der β -Amyloid-PET Bildgebung, die Bewertung in β -Amyloid-positiv und β -Amyloid-negativ (+/-), sowie die resultierende finale Diagnose ist in den Spalten 18-20 angegeben.

DEP: Depression; LIQ P-TAU: Liquor phosphoryliertes Tau; LIQ A β : Liquor Beta-Amyloid; cMRT: Magnetresonanztomographie; PET-ND: PET-basierende Diagnose einer neurodegenerativen Erkrankung; DMZ: Demenz; MCI: mild cognitive impairment; AD: Demenz bei Alzheimer-Krankheit; FTD: Fronto-temporale Demenz; IPS: Idiopathisches Parkinson Syndrom; PAD: Parkinson assoziierte Demenz LBD: Demenz mit Lewy-Körperchen; MSA-C: Multisystematrophie, cerebelläre Variante; CJD: Creutzfeldt Jakob Krankheit; ND: Neurodegeneration; PPA: primär progressive Aphasie; VASK: vaskulär; CSF: Liquor.

4.4.4 Diagnostischer Algorithmus

Die Ergebnisse der Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 ließen die Vermutung zu, dass die optimale Sequenz der PET Untersuchungen zwischen den Patientengruppen von Patienten mit bzw. ohne Depression differiert. Um diese Erkenntnis weiter zu untermauern, wird im Folgenden ein hypothetisches Modell der entgegengesetzten Reihenfolge der PET Untersuchungen aufgestellt:

Bei 223 analysierten Patienten mit Depression hätte man durch eine vorgeschaltete β -Amyloid-PET voraussichtlich die mittels FDG-PET diagnostizierten Fälle der Demenzen bei Alzheimer-Erkrankung und die gemischten Demenzen als β -Amyloid-positiv erfasst und damit ebenfalls mit denselben Diagnosen versehen (14 %). Zudem hätte man die Patienten mit den Differentialdiagnosen Demenz bei Alzheimer-Erkrankung /Fronto-temporale Demenz (5 %) und die Patienten mit wahrscheinlicher Demenz bei Alzheimer-Erkrankung bei beginnender synaptischer Dysfunktion in typischen Arealen (10 %) voraussichtlich suffizient abklären können. Bei Patienten mit finaler Diagnose einer nicht-neurodegenerativen Erkrankung (46 % der Patienten mit Depression) würde die β -Amyloid-PET direkt zur Ausschlussdiagnostik genügen, wenn lediglich eine Demenz bei Alzheimer-Erkrankung als Differentialdiagnose im Raum steht, jedoch klinisch keine weiteren neurodegenerativen Demenzen als wahrscheinlich erachtet werden. Basierend auf den Ergebnissen der klinischen Daten des Kollektivs (siehe 4.2) hätte an dieser Stelle bei 39 % der Patienten (17 % der Patienten mit Depression) die Diagnose einer nicht-neurodegenerativen Erkrankung durch den Ausschluss einer Demenz bei Alzheimer-Erkrankung gestellt werden können. Für unklare Fälle nach der FDG-PET Untersuchung und die Verdachtsdiagnosen nicht-neurodegenerativer Ursachen für die kognitive Einschränkung können die erhobenen Werte der Empfehlung zur β -Amyloid-PET aus 4.4.2.3 herangezogen werden (10 %). Gesamt ergibt sich für dieses hypothetische Modell eine wahrscheinlich konklusive β -Amyloid-PET in 56 % der Fälle, wohingegen bei 44 % der Patienten eine zusätzliche FDG-PET Untersuchung zur weiteren Abklärung empfohlen worden

wäre. Im Vergleich beider PET-Sequenzen hätten damit ca. 36 zusätzliche Patienten eine duale Untersuchung benötigt, wenn die β -Amyloid-PET vorangestellt worden wäre (Abbildung 7A). Bei 207 analysierten Patienten ohne Depression hätte man durch eine vorgeschaltete β -Amyloid-PET die mittels FDG-PET diagnostizierten Fälle der Demenzen bei Alzheimer-Erkrankung und die gemischten Demenzen ebenfalls sehr wahrscheinlich als β -Amyloid-positiv identifiziert und damit mit denselben Diagnosen versehen (32 %). Die Patienten mit den Differentialdiagnosen Demenz bei Alzheimer-Erkrankung /Fronto-temporale Demenz (10 %) und die Patienten mit wahrscheinlicher Demenz bei Alzheimer-Erkrankung bei beginnender synaptischer Dysfunktion in typischen Arealen (18 %) wären auch in diesem Subkollektiv suffizient abklärt worden. Im Bereich der diagnostizierten nicht-neurodegenerativen Erkrankungen (11 % der Patienten ohne Depression) hätte die β -Amyloid-PET ebenfalls bei 41 % der Patienten (4 % der Patienten ohne Depression) die Diagnose einer nicht-neurodegenerativen Erkrankung durch den Ausschluss einer Demenz bei Alzheimer-Erkrankung gestellt werden können. Für unklare Fälle nach der FDG-PET Untersuchung und die Verdachtsdiagnosen nicht-neurodegenerativer Ursachen für die kognitive Einschränkung wurden wiederum die erhobenen Werte der Empfehlung zur β -Amyloid-PET aus 4.4.2.3 herangezogen (12 %). Gesamt ergibt sich für dieses hypothetische Modell eine wahrscheinlich konklusive β -Amyloid-PET in 76 % der Fälle ohne Depression, wohingegen 24 % einer zusätzlichen FDG-PET Untersuchung zur weiteren Abklärung zugeführt werden müssten. Im Vergleich beider PET-Sequenzen hätten damit ungefähr 28 Patienten weniger eine duale Untersuchung benötigt, wenn die β -Amyloid-PET vorangestellt worden wäre (Abbildung 7B).

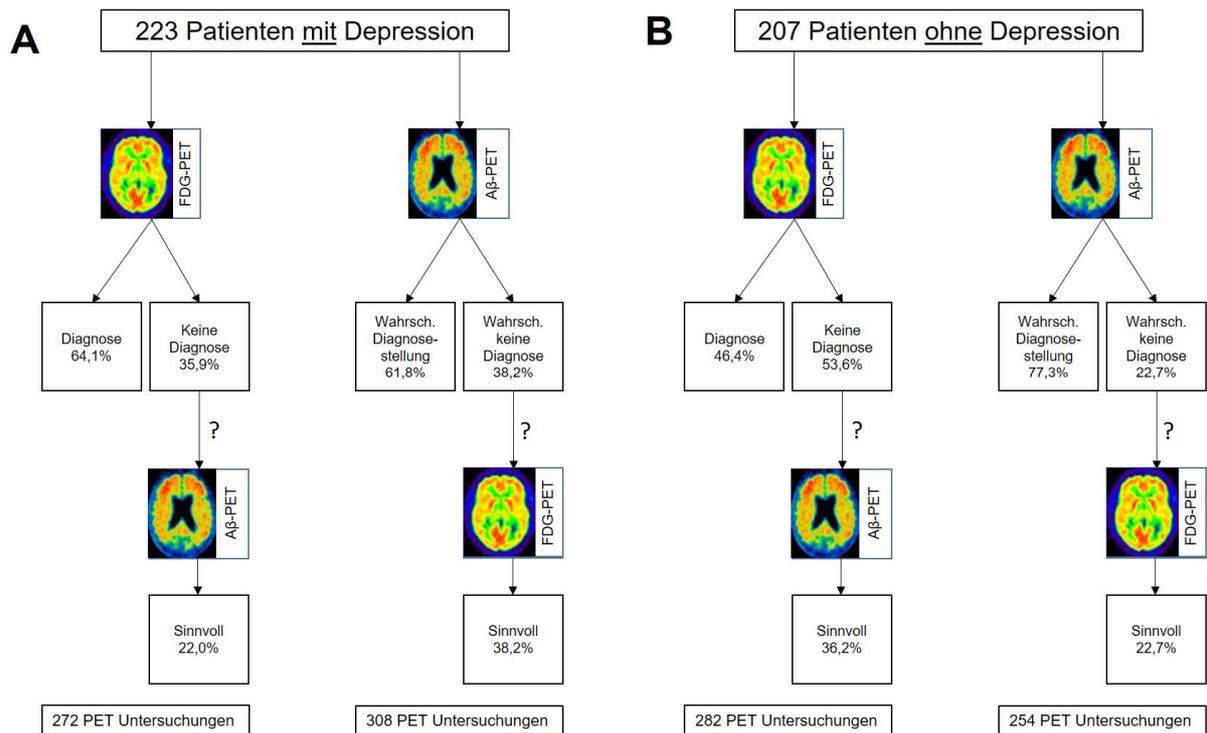


Abbildung 7: Tatsächlicher und hypothetischer diagnostischer Algorithmus der Subgruppen „Patienten mit Depression“ und „Patienten ohne Depression“. Die erste Spalte im Bereich **A** verdeutlicht den tatsächlich durchgeführten Algorithmus der Subgruppe „Patienten mit Depression“: 223 Patienten mit Depression erhielten eine FDG-PET Bildgebung, danach konnte bei 64,1 % eine Diagnose erhoben werden, bei 35,9 % blieb die Diagnose unklar, so dass bei 22,0 % eine zusätzliche β -Amyloid-PET Untersuchung empfohlen wurde. Gesamt würden basierend auf dieser Empfehlung 272 PET Untersuchungen durchgeführt werden. Die zweite Spalte im Bereich **A** zeigt den hypothetischen Algorithmus der geänderten PET Sequenz in der Subgruppe „Patienten mit Depression“: 223 Patienten mit Depression würden initial eine β -Amyloid-PET Untersuchung erhalten, danach könnte bei 61,8 % eine Diagnose erhoben werden, bei 38,2 % würde die Diagnose unklar bleiben, so dass für diese 38,2 % der Fälle eine zusätzliche FDG-PET Untersuchung empfohlen werden würde. Gesamt wären 308 PET Untersuchungen durchgeführt worden.

Die erste Spalte im Bereich **B** verdeutlicht den tatsächlich durchgeführten Algorithmus der Subgruppe „Patienten ohne Depression“: 207 Patienten ohne Depression erhielten eine FDG-PET Bildgebung, danach konnte bei 46,4 % eine Diagnose erhoben werden, bei 53,6 % blieb die Diagnose unklar, so dass bei 36,2 % eine zusätzliche β -Amyloid-PET Untersuchung empfohlen wurde. Gesamt würden basierend auf dieser Empfehlung 282 PET Untersuchungen durchgeführt werden. Die zweite Spalte im Bereich **B** verdeutlicht den hypothetischen Algorithmus der Subgruppe „Patienten ohne Depression“: 207 Patienten ohne Depression würden initial eine β -Amyloid-PET Untersuchung erhalten, danach könnte bei 77,3 % eine Diagnose erhoben werden, bei 22,7 % würde die Diagnose unklar bleiben, so dass für diese 22,7 % der Fälle eine zusätzliche FDG-PET Untersuchung empfohlen werden würde. Gesamt wären 254 PET Untersuchungen durchgeführt worden.

5. Diskussion

Die im Rahmen dieser Arbeit analysierten Daten zeigen einen klaren Unterschied in der nuklearmedizinischen Demenz-Diagnostik psychiatrischer Patienten mit Verdacht auf eine neurodegenerative Erkrankung und zusätzlich diagnostizierter Depression gegenüber Patienten ohne Depression. Patienten ohne Depression zeigten signifikant häufiger einen neurodegenerativen Hypometabolismus in der FDG-PET im Vergleich zu Patienten mit Depression. Der Bedarf an β -Amyloid-PET Untersuchungen nach erfolgter FDG-PET Diagnostik war signifikant geringer, wenn bei äquivalenter kognitiver Einschränkung eine diagnostizierte Depression vorlag. FDG-PET als auch β -Amyloid-PET änderten etwa in einem Drittel der Fälle die primär geäußerte Verdachtsdiagnose, unabhängig von zunächst vermuteter depressiver oder neurodegenerativer Kausalpathologie. Anhand eines teilweise hypothetischen Modells konnte gezeigt werden, dass die Sequenz der FDG-PET vor einer möglichen β -Amyloid-PET bei Patienten mit diagnostizierter Depression möglicherweise mit einer Kosteneffizienz und mit einer niedrigeren Strahlenexposition einhergeht. Bei Patienten ohne diagnostizierte Depression könnte sich die Sequenz der β -Amyloid-PET vor einer möglichen FDG-PET als effektiver herausstellen. Das Befundmuster der FDG-PET ergab bei Patienten mit finaler klinischer Diagnose einer Depression ohne neurodegenerative Erkrankung in einem Viertel der Fälle einen signifikanten fronto-temporalen und zentralen Hypometabolismus, welcher insbesondere für die Abgrenzung zu Demenzen aus dem fronto-temporalen Formenkreis berücksichtigt werden muss.

5.1 Befundmuster in der FDG-PET

Die FDG-PET wurde analog zur Befundung in der klinischen Routine ausgewertet, um die resultierenden Daten möglichst gut auf den realen klinischen Arbeitsalltag übertragen zu

können. Im Folgenden werden daher die Implikationen für den nuklearmedizinischen Beurteiler diskutiert.

5.1.1 Befundmuster in der FDG-PET im Vergleich der Subgruppen

In der visuellen Beurteilung der FDG-PET ergaben sich deutliche Unterschiede in der Häufigkeit, Verortung und Ausprägung des Hypometabolismus zwischen den beiden Subgruppen. In der Gruppe der Patienten ohne Depression zeigte sich hochsignifikant häufiger ein Hypometabolismus bilateral parietal, temporal sowie im posterioren cingulären Cortex gegenüber der Gruppe der Patienten mit Depression. Dieses Befundmuster beschreibt typischerweise die betroffenen Areale einer Demenz bei Alzheimer-Krankheit als Teile des sogenannten Ruhenetzwerks. Dies ist insofern erklärbar, da die klinisch sicheren finalen Diagnosen einer Alzheimer Pathologie in der Gruppe der Patienten ohne Depression ungefähr doppelt so hoch waren im Vergleich mit der Gruppe der Patienten mit Depression (N = 64 versus N = 31). Die Fallzahlen der klinisch sicheren finalen Diagnosen anderer neurodegenerativer Erkrankungen stellten sich in den Subgruppen annähernd identisch dar, was die nur geringen bzw. fehlenden Unterschiede anderer Hirnregionen erklärt.

Die Prätestwahrscheinlichkeit einen Alzheimer-typischen Hypometabolismus zu detektieren, ist für den nuklearmedizinischen Beurteiler daher höher, wenn keine koexistierende Depression vorliegt.

5.1.2 Befundmuster in der FDG-PET bei Patienten mit Depression

Um Patienten mit einer Depression von Patienten mit einer neurodegenerativen Erkrankung oder gesunden Kontrollen bestmöglich differenzieren zu können, ist es für den Beurteiler essentiell, die typischen Veränderungen des Glukosemetabolismus der verschiedenen Differenzialdiagnosen zu kennen. Die Befundmuster für neurodegenerative Erkrankungen sind hierbei bekannt und gut beschrieben (Brown, Bohnen et al. 2014), für Patienten mit Depression

ohne neurodegenerative Erkrankungen sind diese Untersuchungen jedoch begrenzter. Insbesondere zu Patienten höheren Alters liegen nur wenige Daten in Bezug auf das FDG-PET Befundmuster bei Vorliegen einer Depression vor (Su, Cai et al. 2014). Ein weiteres Ziel der Arbeit war es daher, das Befundmuster bei Patienten mit Depression im Vergleich zu gesunden Kontrollen weiter zu beleuchten. Dies erfolgte sowohl klinisch orientiert anhand der Z-Score Mappen, als auch technisch orientiert mittels statistischer parametrischer Analyse.

Zwischen der visuellen Auswertung und der voxel-basierten statistischen parametrischen Auswertung ergaben sich partielle Unterschiede im Kontrast von Patienten mit Depression gegenüber gesunden Kontrollen in Bezug auf die regionalen Ergebnisse. In der visuellen Auswertung zeigten sich bei Patienten mit Depression (ohne finale Diagnose einer neurodegenerativen Erkrankung) die detektierten hypometabolen Areale insbesondere frontal lateral links (signifikant in 28 % der Fälle), in der Zentralregion links (signifikant in 17 % der Fälle) und temporal links (signifikant in 24 % der Fälle). Demgegenüber zeigte die voxelweise Analyse vor allem insuläre und temporale Cluster mit einem Hypometabolismus bei Patienten mit Depression im Vergleich mit dem Normkollektiv. Hierbei gilt es die unterschiedliche Methodik zu berücksichtigen. Die Oberflächenprojektion hat Defizite bei der Abbildung von cerebralen Strukturen, welche nicht oberflächennah liegen (z.B. Inselrinde), so dass die visuelle Auswertung Unterschiede gegenüber dem Normkollektiv in diesen Hirnarealen nur unzureichend erfassen kann. Daher waren die hochsignifikanten insulären Unterschiede in der SPM Analyse bei Patienten mit Depression visuell nicht eindeutig abgrenzbar. Demgegenüber identifizierte die visuelle Analyse zusätzlich mit großer Häufigkeit hypometabole Areale frontal lateral links und in der Zentralregion links, welche in der voxelweisen Analyse nicht erfasst wurden. An dieser Stelle gilt es zu beachten, dass visuell keine hypermetabolen Areale erhoben wurden, da diese auch in der klinischen Routine nicht konsequent erhoben werden. Die Literatur bietet an dieser Stelle heterogene Resultate, wobei Studien sowohl einen Hyper- (Smith, Kramer et al. 2009) als auch einen Hypometabolismus (Lee, Choo et al. 2010) in diesen

Regionen bei Patienten mit Depression zeigten. In der erweiterten Analyse von Patienten mit der finalen Diagnose einer Depression ohne neurodegenerative Erkrankung zeigten sich ebenfalls in einer relevanten Anzahl hypermetabole Areale frontal lateral (N = 10 / 74) und zentral links (N = 12 / 74). Diese Heterogenität löscht konsequent die Signifikanz der SPM Analyse durch die Erhöhung der Varianz aus.

Für die klinische Routine lässt sich schlussfolgern, dass ungefähr bei einem Viertel der Patienten mit final diagnostizierter Depression ohne neurodegenerative Erkrankung ein signifikanter (≥ 2 SD) linkshemisphärischer Hypometabolismus (frontal, zentral, temporal) zu beobachten ist. Dies kommt insbesondere in der Abgrenzung zu Demenzen aus dem fronto-temporalen Formenkreis zum Tragen, da hier ein ähnliches Befundmuster zu erwarten ist. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit detaillierter klinischer Angaben (z.B. FAB Score), um die nuklearmedizinische Differentialdiagnostik bestmöglich durchführen zu können.

Perspektivisch ist es die Zielvorstellung, verschiedene Krankheits-Entitäten durch spezifische Tracer eindeutig voneinander abzugrenzen. So können etwa Tau-positive neurodegenerative Erkrankungen seit kurzem mittels Tau Tracern (Okamura, Furumoto et al. 2013, Xia, Arteaga et al. 2013) erfasst werden. Hierbei hat sich insbesondere im Bereich der Alzheimer-Erkrankung eine Korrelation der temporalen Tau Ablagerung mit der Klinik gezeigt (Brier, Gordon et al. 2016). Für die hier thematisierte komplexe Abgrenzung von Depression und Fronto-temporaler Demenz kann durch die regionale Erfassung von Tau-Fibrillen mittels neu entwickelter Tau-PET Liganden möglicherweise auch ein Nutzen in der Differentialdiagnostik der Tau-positiven Varianten der Fronto-temporalen Demenz gewonnen werden. Für Tau-negative Varianten der Fronto-temporalen Demenz könnten zukünftig Liganden für TDP43 oder FUS zum Einsatz kommen, deren Entwicklung noch zu leisten ist. Inwieweit die Tau-PET oder andere spezifische Liganden für Varianten der Fronto-temporalen Demenz Eingang in einen diagnostischen Algorithmus finden, müssen zukünftige Studien klären.

5.2 Klinische Relevanz: Diagnoseänderung durch FDG-PET und β -Amyloid-PET

Die klinische Relevanz bildgebender Verfahren kann anhand der Änderungen der ursprünglich geäußerten Verdachtsdiagnosen abgeschätzt werden. Für die FDG-PET zeigte sich in etwa einem Drittel der Fälle eine signifikante Änderung, wobei dies quantitativ sowohl für den a priori geäußerten Verdacht auf eine Depression, als auch für den a priori geäußerten Verdacht auf eine neurodegenerative Erkrankung zutraf. Auch die hohe Übereinstimmung der final gestellten klinischen Diagnosen mit den nuklearmedizinischen Diagnosen in der FDG-PET weist auf den hohen Stellenwert in der Abklärung neurodegenerativer Erkrankungen in einem psychiatrischen Patientenkollektiv hin. Psychiatrische Komorbiditäten erschwerten hier die klinische Diagnostik, so dass nur bei gut einem Drittel der Fälle eine konkrete Verdachtsdiagnose geäußert wurde. Zusammenfassend ist die Durchführung einer FDG-PET Untersuchung eine sinnvolle Methode vor allem zur Differenzierung der verschiedenen primären Demenzformen, bzw. zum Ausschluss dieser. Dies konnte ebenfalls in Multi-Center Studien, sowie in Metaanalysen bestätigt werden (Mosconi, Tsui et al. 2008, Yuan, Gu et al. 2009).

Die β -Amyloid-PET führte bei 29 % der untersuchten Patienten zu einer Änderung der als am wahrscheinlichsten erachteten Differentialdiagnose. Die Daten der ergänzenden β -Amyloid-PET Untersuchungen wurden Teil einer Publikation eines größeren Patientenkollektivs (N = 107) mit zusätzlicher Fallrekrutierung aus der Neurologie (Brendel, Schnabel et al. 2017). Bei gleicher Vordiagnostik (kognitive Testung, Labordiagnostik, cMRT, FDG-PET, Liquor; ausgenommen Kontraindikationen) und Fallentscheidung im interdisziplinären Demenz-Board wurde basierend auf dessen Empfehlung eine β -Amyloid-PET Untersuchung bei 107 Patienten durchgeführt. Auch hier wurde in 28% der Fälle die initiale Verdachtsdiagnose verändert. Eine kürzlich veröffentlichte β -Amyloid-PET Studie bestätigt diese Resultate und zeigte bei einer geringen Anzahl an Patienten mit atypischer Demenz, dass sich die Diagnose in 32 % der Fälle

änderte und in 71 % der Fälle eine Änderung im Patientenmanagement eintrat (Bensaidane, Beauregard et al. 2016).

Die vorliegende Arbeit zeigt damit, dass nuklearmedizinische Verfahren wesentlich zu einer Sicherung der Diagnose bei psychiatrischen Patienten mit kognitiven Defiziten beitragen können. Nach Sicherung einer Verdachtsdiagnose folgt in der Regel als therapeutische Konsequenz die symptomorientierte und/oder kausale Behandlung einer Erkrankung. Im Falle des Ausschlusses einer neurodegenerativen Erkrankung und Bestätigung einer psychiatrischen Grundmorbidität (z.B. Depression, schizoaffektive Störung etc.) stehen dem Patienten potente medikamentöse und therapeutische Behandlungsoptionen zur Verfügung. Demgegenüber existiert aktuell bei diagnostizierten primären Demenzerkrankungen keine kausale Therapie, so dass die Frage nach der klinischen Konsequenz der kostenintensiven Bildgebung erlaubt sein muss. Als Rechtfertigung sollen mehrere Aspekte aufgezeigt werden:

- Für das Patientenkollektiv mit einer leichten kognitiven Störung im Rahmen einer psychiatrischen Grunderkrankung stellt die FDG-PET/ β -Amyloid-PET Diagnostik ein potentes und notwendiges Mittel im diagnostischen Algorithmus dar, um eine effektive Therapie (z.B. Antidepressiva) durch den Ausschluss einer neurodegenerativen Diagnose zu gewährleisten.
- Patienten, die im Rahmen der nuklearmedizinischen Bildgebung, unter Berücksichtigung der klinischen Präsentation, sowie weiterer apparativer Diagnostik die Diagnose einer neurodegenerativen Erkrankung erhalten, kann eine unnötige Therapie erspart werden. In diesem Falle steht eine symptomorientierte Behandlung aus psychosozialen Betreuung und begleitender Medikation im Vordergrund, mit dem Ziel der Reduktion und Verlangsamung krankheitsbezogener Symptome (Boccardi, Altomare et al. 2016). Ferner kann durch eine schnelle und valide Diagnostik Sicherheit in der Lebensplanung gewonnen werden. Dies ist nicht zuletzt bei Klärung des

Abbildung 8: Überblick über die aktuellen präklinischen und klinischen Studien zur therapeutischen Intervention der Demenzen bei Alzheimer-Krankheit. Die farbige Darstellung symbolisiert den Angriffspunkt (siehe Legende) (Mangialasche, Solomon et al. 2010).

5.3 Diagnostischer Algorithmus

Durch die Entwicklung neuer potenter Biomarker für die Diagnostik neurodegenerativer Erkrankungen in den vergangenen Jahren gilt es, diese nun strukturiert und kosteneffizient einzusetzen. Dabei spielt nicht nur die Auswahl, sondern auch die sequentielle Reihenfolge eine entscheidende Rolle. Die Daten dieser Arbeit zeigen, dass die Etablierung eines solchen diagnostischen Algorithmus insbesondere in einem Patientenkollektiv mit psychiatrischen Symptomen eine Herausforderung darstellt. Die nuklearmedizinische Untersuchung des Glukosemetabolismus mittels FDG-PET führte in 56 % der Fälle zu einer Diagnosestellung. Weitere 32 % der Fälle konnten mit einer konkreten Verdachtsdiagnose belegt werden, 12 % blieben unklar.

Um die beste Sequenz von FDG-PET und β -Amyloid-PET optimal herausarbeiten zu können, hätte in allen 430 Patienten eine Anwendung und die verblindete Auswertung (für die vorangegangene Untersuchung) beider Tracer vorgenommen werden müssen. Dies war sowohl aus strahlenschutzrechtlichen Gründen (doppelte Strahlendosis ohne Indikation in allen Fällen), als auch durch die aktuell noch niedrigere Verfügbarkeit der β -Amyloid-PET nicht möglich. Dennoch ergeben sich unter Verwendung dieses realen klinischen Settings stichhaltige Schlussfolgerungen für den diagnostischen Algorithmus unter Verwendung eines partiell hypothetischen Modelles:

Patienten mit diagnostizierter Depression können mit der Fragestellung nach einer neurodegenerativen Erkrankung sehr effizient durch die FDG-PET abgeklärt werden, insbesondere im Hinblick auf die Ausschlussdiagnostik. Die bestehende kognitive Einschränkung war in vielen Fällen so ausgeprägt, dass die klinische Sicherheit für den Ausschluss einer neurodegenerativen Erkrankung bei korrespondierend nur geringem Befund

in der FDG-PET sehr hoch war. In der Subgruppe wurde in 64 % eine Diagnose gestellt, in 27 % eine konkrete Verdachtsdiagnose und nur 9 % der Fälle blieben unklar. Basierend auf der FDG-PET wurde gesamt nur in 22 % der Fälle eine ergänzende β -Amyloid-PET empfohlen. Das hypothetische Modell der geänderten Reihenfolge der PET Untersuchungen zeigte, dass wahrscheinlich mehr Gesamtuntersuchungen (+ 36) durchgeführt worden wären, wenn die β -Amyloid-PET konsequent vorangestellt gewesen wäre. In diesem Subkollektiv scheint die effizienteste Abfolge daher aus einer vorgeschalteten FDG-PET mit möglicher ergänzender β -Amyloid-PET zu bestehen. Im Hinblick auf die Kosteneffizienz muss zudem der höhere finanzielle Aufwand für die β -Amyloid-PET Untersuchung und die noch geringe Verfügbarkeit der β -Amyloid-PET berücksichtigt werden.

Demgegenüber bleiben Patienten ohne diagnostizierte Depression nach der FDG-PET häufiger unklar und bedürfen einer ergänzenden β -Amyloid-PET. In der Subgruppe wurde in 46 % eine Diagnose gestellt, in 44 % eine konkrete Verdachtsdiagnose und 10 % der Fälle blieben unklar. Basierend auf der FDG-PET wurde gesamt in 36 % der Fälle eine ergänzende β -Amyloid-PET empfohlen. Durch die hohe Anzahl an Empfehlungen zur β -Amyloid-PET stellte sich die Frage, ob es bei Patienten ohne Depression nicht kosteneffizienter wäre, die β -Amyloid-PET im diagnostischen Algorithmus voranzustellen. Das hypothetische Modell der geänderten Reihenfolge der PET Untersuchungen zeigte, dass wahrscheinlich weniger Gesamtuntersuchungen (- 28) durchgeführt worden wären, wenn die β -Amyloid-PET konsequent vorangestellt gewesen wäre.

Für die Überlegung einer vorangestellten β -Amyloid-PET Untersuchung ist in beiden Subgruppen von Patienten entscheidend, wie viele mögliche Differentialdiagnosen im Raum stehen. Dies gilt insbesondere für Patienten, bei denen die β -Amyloid-PET als Ausschlussdiagnostik einer Demenz bei Alzheimer-Krankheit dienen soll. Ist basierend auf den klinischen Parametern eine Demenz bei Alzheimer-Krankheit die einzige auszuschließende neurodegenerative Differentialdiagnose, kann bereits nach positiver oder negativer β -Amyloid-

PET mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Diagnose gestellt werden. Kommen jedoch weitere neurodegenerative Differentialdiagnosen in Betracht, besteht das Risiko, auch nach stattgehabter β -Amyloid-PET noch keine Diagnose stellen zu können. Exemplarisch wäre dies der Fall, wenn bei einem Patienten zusätzlich zu einer möglichen Depression als Ursache der kognitiven Einschränkung sowohl eine Demenz bei Alzheimer-Krankheit als auch eine Demenz mit Lewy-Körperchen (50 % β -Amyloid-positiv) im Raum steht. In diesem Fall wäre man weder bei Nachweis einer β -Amyloidopathie (Demenz bei Alzheimer-Krankheit versus Demenz mit Lewy-Körperchen), noch bei Ausschluss einer β -Amyloidopathie (Depression versus Demenz mit Lewy-Körperchen) zu einer finalen Diagnose gelangt. Auch im Fall einer Depression und den möglichen neurodegenerativen Diagnosen einer Demenz bei Alzheimer-Krankheit und einer Fronto-temporalen Demenz würde man nur im Falle eines positiven β -Amyloid Nachweises zu einer Diagnosestellung gelangen, da ansonsten noch die Differentialdiagnosen Fronto-temporale Demenz und Depression verbleiben. Da in Summe 42 % der Gesamtfälle des Kollektivs ein signifikantes Defizit in der Frontal Assessment Battery aufwiesen, hat diese Überlegung eine hohe klinische Relevanz für psychiatrische Demenzabklärungen.

In der Gesamtheit betrachtet kann eine Differenzierung des diagnostischen Algorithmus zwischen Patienten mit und ohne Depression (bei hinreichender differentialdiagnostischer Vorabklärung) einen Unterschied in Hinblick auf Reliabilität, Ökonomie und Therapie der β -Amyloid-PET Diagnostik erbringen. Prinzipiell ist es möglich, im Sinne personalisierter Medizin Einzelfallabwägung hinsichtlich der Sequenz zu erwägen, aktuell gilt es jedoch möglichst klare Richtlinien zu etablieren auf deren Basis zukünftige Einzelfallentscheidungen aufgebaut werden können.

5.4 Effektivität und Bedarf der β -Amyloid-PET Untersuchung

Das vordergründige Ziel der Arbeit bestand in der klinischen Evaluation der β -Amyloid-PET in einem Kollektiv psychiatrischer Patienten hinsichtlich Bedarf und Effektivität. Deren Anwendung war in den vergangenen Jahren Gegenstand multipler klinischer und präklinischer Arbeiten (PUBMED Einträge: 2013: N = 200; 2014 – N = 233; 2015 – N = 283; 2016 – N = 316). Dennoch besteht weiterhin ein hohes Interesse, den Nutzen der β -Amyloid-PET in der klinischen Routine zu testen (Vandenberghe, Adamczuk et al. 2013). Die aktuellen Daten zeigen eine hohe Effektivität von β -Amyloid-PET Untersuchungen in der Differentialdiagnostik neurodegenerativer Erkrankungen, wenn diese Modalität bei vorselektierten (Klinik, FDG-PET) Patienten nach interdisziplinärer Fallbesprechung zum Einsatz kommt. Gesamt konnte dabei in 91 % (41/45) der Fälle eine konkrete Diagnose nach Durchführung der β -Amyloid-PET Untersuchung gestellt werden. Im vorliegenden klinischen Setting war die Verfügbarkeit der β -Amyloid-PET begrenzt, so dass ein weiteres Ziel in der Abschätzung des klinischen Bedarfes der neuen Modalität lag. Die vorliegende Studie repräsentiert ein reales klinisches Setting und weist eine hohe Fallzahl auf. Gesamt konnten > 90 % der Gesamtpatienten im Beobachtungszeitraum inkludiert werden, so dass durch die erhobenen Daten sehr fundierte Rückschlüsse auf den Bedarf der β -Amyloid-PET Untersuchung in einem psychiatrischen Patientenkollektiv gezogen werden können. Basierend auf den klinischen Parametern und der Analyse der FDG-PET Daten wurde gesamt in 29 % der Fälle eine ergänzende β -Amyloid-PET als zielführend und sinnvoll erachtet. Bei Patienten mit diagnostizierter Depression war dieser Bedarf eindeutig niedriger (22%) als bei Patienten ohne diagnostizierte Depression (36%), wobei sich das Maß der kognitiven Einschränkung in den Subgruppen äquivalent darstellte.

Auch bei den veröffentlichten Daten des größeren β -Amyloid-PET Kollektivs führte bei zuvor unklarer Diagnose die β -Amyloid-PET Untersuchung in 83% der Fälle zu einer finalen klinischen Diagnose (Brendel, Schnabel et al. 2017). Somit sind die vorliegenden

Studienergebnisse bezüglich des Zusatzwertes der β -Amyloid- PET auch auf Patienten außerhalb der hier vorliegenden Fragestellungen näherungsweise übertragbar.

5.5 Einordnung von FDG- und β -Amyloid-PET im Diagnostikfeld neurodegenerativer Erkrankungen

Basierend auf den in den Punkten 5.1-5.4 diskutierten Ergebnissen wird zukünftig die Einordnung der FDG- und β -Amyloid-PET Untersuchungen zu den schon bestehenden Diagnostikmöglichkeiten nötig sein.

Bezüglich der Alzheimer-Erkrankung geht der Expertenkonsens in Richtung eines binären (+/-) Klassifikationssystems bestehend aus drei Säulen für β -Amyloid, Tau und Neurodegeneration (Jack, Bennett et al. 2016). β -Amyloid und Tau-Aggregationen, sowie die Neurodegeneration können mittels PET-Untersuchung erfasst werden. Alternativ dienen Liquordiagnostik zur Erhebung von β -Amyloid und Tau, bzw. die strukturelle cMRT zur Erfassung der Neurodegeneration. Die vorliegenden Daten ergeben Anhaltspunkte für die Überlegenheit von PET Untersuchungen zu anderen Modalitäten hinsichtlich Anwendbarkeit und Compliance. Es zeigte sich, dass eine Liquordiagnostik als invasive Maßnahme von psychiatrischen Patienten oft nicht toleriert wird bzw. kontraindiziert ist (43 %). Somit können β -Amyloid und Tau mittels Liquordiagnostik in der klinischen Routine nur in einem Teil dieser Patienten erhoben werden, was den hohen Stellenwert der PET-Untersuchung in einem derartigen Patientenkollektiv untermauert. Die cMRT dient nicht nur zur Erfassung von vaskulären Veränderungen, sondern kann auch die Neurodegeneration durch Abbildung der Atrophie widerspiegeln. Um geringe Atrophiemuster abgrenzen zu können, sind jedoch volumetrische Analysen nötig, die in der regulären klinischen Befundung nicht implementiert sind (Huppertz, Kroll-Seger et al. 2010, Frings, Yew et al. 2014). Demgegenüber sind voxel-basierte Analysen für die FDG-PET schon seit mehreren Jahren Bestandteil der Routinediagnostik. Dadurch können auch geringe Abweichungen von einem Normkollektiv erfasst werden, die einen Hinweis auf eine

beginnende Neurodegeneration in einem Frühstadium der Erkrankung liefern (Mosconi, Tsui et al. 2008).

5.6 Limitationen

Für die untersuchten Fälle lag keine histopathologische Begutachtung vor, so dass der Goldstandard für die finale Diagnose fehlt. Finale Diagnosen und Diagnoseänderungen basierten somit neben der klinischen Beurteilung auch auf dem Befund der FDG-PET Untersuchung. Dies verdeutlicht jedoch, dass die Bildgebung des Glukosemetabolismus für den Kliniker einen hohen Stellenwert in der Diagnosefindung hat. Die klinische Nachbeobachtungszeit war mit einem Mittelwert von fünf Monaten relativ kurz, was im Rahmen von langsam progredienten Demenzerkrankungen nur einen mäßigen Mehrwert in der Erhöhung der diagnostischen Sicherheit liefert. Dies ist jedoch am ehesten darin begründet, dass sich viele psychiatrische Differentialdiagnosen, welche in diesem Kollektiv gegenüber einer neurodegenerativen Erkrankung abgegrenzt werden sollten, auch in einem kürzeren Zeitraum erhärten oder ausschließen ließen (z.B. rasche Besserung der kognitiven Einschränkung durch eine antidepressive Therapie bei fehlenden Glukosehypometabolismus in der Bildgebung). Eine zusätzliche Amyloid Bildgebung konnte nicht bei allen empfohlenen Fällen, sondern lediglich bei ca. einem Drittel dieser Patienten durchgeführt werden. Das entsprach jedoch der realistischen Verfügbarkeit im klinischen Setting bei begrenzten Ressourcen während der Studienzeit. Daher konnte die Untersuchung der Sequenz von FDG-PET und Amyloid-PET nur in einem hypothetischen Modell, anstatt in realer Ausführung mit durchgehender Verwendung beider Bildgebungen durchgeführt werden.

6. Zusammenfassung

Nuklearmedizinische Verfahren können einen wesentlichen Beitrag bei der Diagnosestellung, bzw. im Rahmen differentialdiagnostischer Überlegungen bei neurodegenerativen Erkrankungen leisten. Neben bereits weitgehend etablierten Methoden, wie der Fluordesoxyglukose Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) Bildgebung zur Darstellung des cerebralen Glukosemetabolismus, steht mittlerweile auch die β -Amyloid-PET Bildgebung zur Detektion der für die Alzheimer Demenz charakteristischen Plaque Ablagerungen in der klinischen Routine zur Verfügung. Bei noch begrenzten Ressourcen dieser neuen Modalität war das Ziel dieser Arbeit, deren Bedarf in einem klinischen Kollektiv psychiatrischer Patienten zu erheben und insbesondere Unterschiede zwischen Patienten mit einer zusätzlich diagnostizierten Depression im Kontrast gegen Patienten ohne Depression aufzudecken.

Retrospektiv wurden Patienten (N = 430) aus der psychiatrischen Klinik des Klinikums der Universität München analysiert, welche in einem Zeitraum von drei Jahren mit der Verdachtsdiagnose einer neurodegenerativen Erkrankung überwiesen und einer FDG-PET Untersuchung zugeführt wurden. Dieses Kollektiv wurde anhand der Nebendiagnose Depression in zwei Subgruppen unterteilt: Patienten mit Depression (N = 223) und ohne manifeste Depression (N = 207). Neben nuklearmedizinischen Bilddaten wurden klinische Parameter, strukturelle Bildgebung, sowie Labordaten erhoben. Die Auswertung der FDG-PET Daten erfolgte zum einen analog zur klinischen Routine visuell und zum anderen voxelweise mittels statischem parametrischen Mapping gegenüber gesunden Probanden. Bei klinisch weiter unklaren Fällen wurde basierend auf einer interdisziplinären Fallkonferenz über den weiteren Nutzen einer β -Amyloid-PET entschieden. In einem Teil der Fälle (N = 45) wurde die weiterführende Diagnostik mittels β -Amyloid-PET Bildgebung durchgeführt und diese binär mit β -Amyloid positiv/negativ bewertet. Basierend auf diesen Daten wurden die diagnostische

Effektivität und der diagnostische Algorithmus von FDG- und β -Amyloid-PET im Vergleich von Patienten mit/ohne Depression untersucht.

In Bezug auf die kognitiven Symptome einer möglichen Demenz ergaben sich zwischen Patienten mit und ohne Depression keine signifikanten Unterschiede in der neuropsychologischen Testbatterie. Der Bedarf einer zusätzlichen β -Amyloid-PET Untersuchung nach erfolgter FDG-PET Diagnostik war signifikant geringer, wenn eine diagnostizierte Depression vorlag (22 % vs. 36 % ohne Depression). Dies war darin begründet, dass die FDG-PET in Zusammenschau mit der Klinik bei Patienten mit Depression bereits häufiger konklusiv war und zu einer Diagnosestellung führte. Nach durchgeführter β -Amyloid-PET Bildgebung konnte in vorher unklaren Fällen zu 91 % eine finale Diagnose gestellt werden. Sowohl FDG-PET als auch β -Amyloid-PET änderten etwa in einem Drittel der Fälle die primär geäußerte Verdachtsdiagnose, unabhängig von zunächst vermuteter depressiver oder neurodegenerativer Kausalpathologie. Anhand eines partiell hypothetischen Modells konnte gezeigt werden, dass die Sequenz der FDG-PET vor einer möglichen β -Amyloid-PET bei Patienten mit diagnostizierter Depression wahrscheinlich überlegen ist (ca. 12 % Verringerung der Gesamtuntersuchungen). Bei Patienten ohne diagnostizierte Depression könnte sich die Sequenz der β -Amyloid-PET vor einer möglichen FDG-PET jedoch möglicherweise effektiver darstellen. Das Befundmuster der FDG-PET ergab bei Patienten mit finaler klinischer Diagnose einer Depression ohne neurodegenerative Erkrankung in einem Viertel der Fälle einen signifikanten fronto-temporalen und zentralen Hypometabolismus. In der nuklearmedizinischen Routinediagnostik kann dieser Hypometabolismus eine Demenz aus dem fronto-temporalen Formenkreis suggerieren und muss differentialdiagnostisch berücksichtigt werden.

Zusammenfassend stellen β -Amyloid- und FDG-PET Untersuchungen einen wichtigen Baustein in der Abklärung neurodegenerativer Erkrankungen bei psychiatrischen Patienten dar.

Der erhobene klinische Bedarf und die Effektivität der β -Amyloid-PET Untersuchung zeigen deutlich, dass diese Modalität für das Patientenspektrum zugänglich gemacht werden sollte.

7. Literaturverzeichnis

Aksari, P. and G. Stoppe (1996). "[Risk factors in Alzheimer's dementia]." Fortschr Neurol Psychiatr **64**(11): 425-432.

Barthel, H. and O. Sabri (2011). "Florbetaben to trace amyloid-beta in the Alzheimer brain by means of PET." J Alzheimers Dis **26 Suppl 3**: 117-121.

Barthel, H. e. a. (2015). "Beta-Amyloid-PET-Bildgebung des Gehirns." DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie).

Bensaidane, M. R., J. M. Beaugard, S. Poulin, F. A. Buteau, J. Guimond, D. Bergeron, L. Verret, M. P. Fortin, M. Houde, R. W. Bouchard, J. P. Soucy and R. Laforce (2016). "Clinical Utility of Amyloid PET Imaging in the Differential Diagnosis of Atypical Dementias and Its Impact on Caregivers." J Alzheimers Dis **52**(4): 1251-1262.

Bertram, L., M. B. McQueen, K. Mullin, D. Blacker and R. E. Tanzi (2007). "Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database." Nat Genet **39**(1): 17-23.

Bickel, H. (2012). "Epidemiologie und Gesundheitsökonomie." Wallesch, C.-W. & Förstl Demenzen, Georg Thieme Verlag Stuttgart **2. Auflage**: 18-35.

Birks, J., E. V. Grimley and M. Van Dongen (2002). "Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia." Cochrane Database Syst Rev(4): CD003120.

Boccardi, M., D. Altomare, C. Ferrari, C. Festari, U. P. Guerra, B. Paghera, C. Pizzocaro, G. Lussignoli, C. Geroldi, O. Zanetti, M. S. Cotelli, M. Turla, B. Borroni, L. Rozzini, D. Mirabile, C. Defanti, M. Gennuso, A. Prella, S. Gentile, A. Morandi, S. Vollaro, G. D. Volta, A. Bianchetti, M. Z. Conti, M. Cappuccio, P. Carbone, D. Bellandi, L. Abruzzi, L. Bettoni, D. Villani, M. C. Raimondi, A. Lanari, A. Ciccone, E. Facchi, I. Di Fazio, R. Rozzini, S. Boffelli, L. Manzoni, G. P. Salvi, S. Cavaliere, G. Belotti, S. Avanzi, P. Pasqualetti, C. Muscio, A. Padovani, G. B. Frisoni and P. E. T. W. F. W. G. Incremental Diagnostic Value of Amyloid (2016). "Assessment of the Incremental Diagnostic Value of Florbetapir F 18 Imaging in Patients With Cognitive Impairment: The Incremental Diagnostic Value of Amyloid PET With [18F]-Florbetapir (INDIA-FBP) Study." JAMA Neurol.

Bohnen, N. I., D. S. Djang, K. Herholz, Y. Anzai and S. Minoshima (2012). "Effectiveness and safety of 18F-FDG PET in the evaluation of dementia: a review of the recent literature." J Nucl Med **53**(1): 59-71.

Braak, H. and E. Braak (1991). "Neuropathological staging of Alzheimer-related changes." Acta Neuropathol **82**(4): 239-259.

Brendel, M., J. Schnabel, S. Schonecker, L. Wagner, E. Brendel, J. Meyer-Wilmes, M. Unterrainer, A. Schildan, M. Patt, C. Prix, N. Ackl, C. Catak, O. Pogarell, J. Levin, A. Danek, K. Buerger, P. Bartenstein, H. Barthel, O. Sabri and A. Rominger (2017). "Additive value of amyloid-PET in routine cases of clinical dementia work-up after FDG-PET." Eur J Nucl Med Mol Imaging **44**(13): 2239-2248.

Brier, M. R., B. Gordon, K. Friedrichsen, J. McCarthy, A. Stern, J. Christensen, C. Owen, P. Aldea, Y. Su, J. Hassenstab, N. J. Cairns, D. M. Holtzman, A. M. Fagan, J. C. Morris, T. L. Benzinger and B. M. Ances (2016). "Tau and Abeta imaging, CSF measures, and cognition in Alzheimer's disease." Sci Transl Med **8**(338): 338ra366.

Brookmeyer, R., E. Johnson, K. Ziegler-Graham and H. M. Arrighi (2007). "Forecasting the global burden of Alzheimer's disease." Alzheimers Dement **3**(3): 186-191.

Brown, R. K., N. I. Bohnen, K. K. Wong, S. Minoshima and K. A. Frey (2014). "Brain PET in suspected dementia: patterns of altered FDG metabolism." Radiographics **34**(3): 684-701.

Burdette, J. H., S. Minoshima, T. Vander Borcht, D. D. Tran and D. E. Kuhl (1996). "Alzheimer disease: improved visual interpretation of PET images by using three-dimensional stereotaxic surface projections." Radiology **198**(3): 837-843.

Choo, I. H., D. Y. Lee, J. C. Youn, J. H. Jhoo, K. W. Kim, D. S. Lee, J. S. Lee and J. I. Woo (2007). "Topographic patterns of brain functional impairment progression according to clinical severity staging in 116 Alzheimer disease patients: FDG-PET study." Alzheimer Dis Assoc Disord **21**(2): 77-84.

Coley, N., C. Vaurs and S. Andrieu (2015). "Nutrition and Cognition in Aging Adults." Clin Geriatr Med **31**(3): 453-464.

Crisby, M., L. A. Carlson and B. Winblad (2002). "Statins in the prevention and treatment of Alzheimer disease." Alzheimer Dis Assoc Disord **16**(3): 131-136.

DGPPN, B., KBV, AWMF (2015). "S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression." **2. Auflage, Version 5, Langfassung.**

DGPPN/DGN. (2016). "S3 Leitlinie Diagnose und Therapie von Demenzen 2016." from <https://www.dgn.org/leitlinien/3176-leitlinie-diagnose-und-therapie-von-demenzen-2016>.

Diehl, J., T. Grimmer, A. Drzezga, M. Riemenschneider, H. Forstl and A. Kurz (2004). "Cerebral metabolic patterns at early stages of frontotemporal dementia and semantic dementia. A PET study." Neurobiol Aging **25**(8): 1051-1056.

Dormont, D., D. J. Seidenwurm, I. Expert Panel on Neurologic and R. American College of (2008). "Dementia and movement disorders." AJNR Am J Neuroradiol **29**(1): 204-206.

Dubois, B., H. H. Feldman, C. Jacova, H. Hampel, J. L. Molinuevo, K. Blennow, S. T. DeKosky, S. Gauthier, D. Selkoe, R. Bateman, S. Cappa, S. Crutch, S. Engelborghs, G. B. Frisoni, N. C. Fox, D. Galasko, M. O. Habert, G. A. Jicha, A. Nordberg, F. Pasquier, G. Rabinovici, P. Robert, C. Rowe, S. Salloway, M. Sarazin, S. Epelbaum, L. C. de Souza, B. Vellas, P. J. Visser, L. Schneider, Y. Stern, P. Scheltens and J. L. Cummings (2014). "Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria." Lancet Neurol **13**(6): 614-629.

Dupiereux, I., W. Zorzi, I. Quadrio, A. Perret-Liaudet, G. G. Kovacs, E. Heinen and B. Elmoualij (2009). "Creutzfeldt-jakob, Parkinson, lewy body dementia and Alzheimer diseases: from diagnosis to therapy." Cent Nerv Syst Agents Med Chem **9**(1): 2-11.

Folstein, M. F., S. E. Folstein and P. R. McHugh (1975). ""Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician." J Psychiatr Res **12**(3): 189-198.

Frings, L., B. Yew, E. Flanagan, B. Y. Lam, M. Hull, H. J. Huppertz, J. R. Hodges and M. Hornberger (2014). "Longitudinal grey and white matter changes in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease." PLoS One **9**(3): e90814.

Guillozet, A. L., S. Weintraub, D. C. Mash and M. M. Mesulam (2003). "Neurofibrillary tangles, amyloid, and memory in aging and mild cognitive impairment." Arch Neurol **60**(5): 729-736.

Haggerty, J. J., Jr., R. N. Golden, D. L. Evans and D. S. Janowsky (1988). "Differential diagnosis of pseudodementia in the elderly." Geriatrics **43**(3): 61-69, 72, 74.

Hammers, A., R. Allom, M. J. Koeppe, S. L. Free, R. Myers, L. Lemieux, T. N. Mitchell, D. J. Brooks and J. S. Duncan (2003). "Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe." Hum Brain Mapp **19**(4): 224-247.

Heneka, M. T., M. J. Carson, J. E. Khoury, G. E. Landreth, F. Brosseron, D. L. Feinstein, A. H. Jacobs, T. Wyss-Coray, J. Vitorica, R. M. Ransohoff, K. Herrup, S. A. Frautschy, B. Finsen, G. C. Brown, A. Verkhratsky, K. Yamanaka, J. Koistinaho, E. Latz, A. Halle, G. C. Petzold, T. Town, D. Morgan, M. L. Shinohara, V. H. Perry, C. Holmes, N. G. Bazan, D. J. Brooks, S. Hunot, B. Joseph, N. Deigendesch, O. Garaschuk, E. Boddeke, C. A. Dinarello, J. C. Breitner, G. M. Cole, D. T. Golenbock and M. P. Kummer (2015). "Neuroinflammation in Alzheimer's disease." Lancet Neurol **14**(4): 388-405.

Herholz, K., S. F. Carter and M. Jones (2007). "Positron emission tomography imaging in dementia." Br J Radiol **80 Spec No 2**: S160-167.

Huppertz, H. J., J. Kroll-Seeger, S. Kloppel, R. E. Ganz and J. Kassubek (2010). "Intra- and interscanner variability of automated voxel-based volumetry based on a 3D probabilistic atlas of human cerebral structures." Neuroimage **49**(3): 2216-2224.

Hyman, B. T., C. H. Phelps, T. G. Beach, E. H. Bigio, N. J. Cairns, M. C. Carrillo, D. W. Dickson, C. Duyckaerts, M. P. Frosch, E. Masliah, S. S. Mirra, P. T. Nelson, J. A. Schneider, D. R. Thal, B. Thies, J. Q. Trojanowski, H. V. Vinters and T. J. Montine (2012). "National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease." Alzheimers Dement **8**(1): 1-13.

Imamura, T., K. Ishii, N. Hirono, M. Hashimoto, S. Tanimukai, H. Kazui, T. Hanihara, M. Sasaki and E. Mori (2001). "Occipital glucose metabolism in dementia with lewy bodies with and without Parkinsonism: a study using positron emission tomography." Dement Geriatr Cogn Disord **12**(3): 194-197.

IQWiG, I. f. Q. u. W. i. G. (2007). "Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz." Abschlussbericht 05-19A Version 1.0, Stand 7.2.2007 Köln.

Jack, C. R., Jr., D. A. Bennett, K. Blennow, M. C. Carrillo, H. H. Feldman, G. B. Frisoni, H. Hampel, W. J. Jagust, K. A. Johnson, D. S. Knopman, R. C. Petersen, P. Scheltens, R. A. Sperling and B. Dubois (2016). "A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers." Neurology **87**(5): 539-547.

Jack, C. R., Jr., D. S. Knopman, W. J. Jagust, R. C. Petersen, M. W. Weiner, P. S. Aisen, L. M. Shaw, P. Vemuri, H. J. Wiste, S. D. Weigand, T. G. Lesnick, V. S. Pankratz, M. C. Donohue and J. Q. Trojanowski (2013). "Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers." Lancet Neurol **12**(2): 207-216.

Johnson, K. A., S. Minoshima, N. I. Bohnen, K. J. Donohoe, N. L. Foster, P. Herscovitch, J. H. Karlawish, C. C. Rowe, M. C. Carrillo, D. M. Hartley, S. Hedrick, V. Pappas, W. H. Thies, A. Alzheimer's, M. Society of Nuclear, I. Molecular and T. Amyloid Imaging (2013). "Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association." Alzheimers Dement **9**(1): e-1-16.

Johnson, K. A., S. Minoshima, N. I. Bohnen, K. J. Donohoe, N. L. Foster, P. Herscovitch, J. H. Karlawish, C. C. Rowe, S. Hedrick, V. Pappas, M. C. Carrillo, D. M. Hartley, A. Amyloid Imaging Task Force of the Alzheimer's, M. Society for Nuclear and I. Molecular (2013). "Update on appropriate use criteria for amyloid PET imaging: dementia experts, mild cognitive impairment, and education. Amyloid Imaging Task Force of the Alzheimer's Association and Society for Nuclear Medicine and Molecular Imaging." Alzheimers Dement **9**(4): e106-109.

Johnson, K. A., R. A. Sperling, C. M. Gidicsin, J. S. Carmasin, J. E. Maye, R. E. Coleman, E. M. Reiman, M. N. Sabbagh, C. H. Sadowsky, A. S. Fleisher, P. Murali Doraiswamy, A. P. Carpenter, C. M. Clark, A. D. Joshi, M. Lu, M. Grundman, M. A. Mintun, M. J. Pontecorvo and D. M. Skovronsky (2013). "Florbetapir (F18-AV-45) PET to assess amyloid burden in Alzheimer's disease dementia, mild cognitive impairment, and normal aging." Alzheimers Dement **9**(5 Suppl): S72-83.

Kang, H., F. Zhao, L. You, C. Giorgetta, V. D, S. Sarkhel and R. Prakash (2014). "Pseudo-dementia: A neuropsychological review." Ann Indian Acad Neurol **17**(2): 147-154.

Katona, C. L., B. N. Hunter and J. Bray (1998). "A double-blind comparison of the efficacy and safety of paroxetine and imipramine in the treatment of depression with dementia." Int J Geriatr Psychiatry **13**(2): 100-108.

Kehoe, P. G. and G. K. Wilcock (2007). "Is inhibition of the renin-angiotensin system a new treatment option for Alzheimer's disease?" Lancet Neurol **6**(4): 373-378.

Kennedy, G. J. (2015). Geriatric depression: A clinical guide, Guilford Publications.

Korczyn, A. D. and I. Halperin (2009). "Depression and dementia." J Neurol Sci **283**(1-2): 139-142.

Lee, H. S., I. H. Choo, D. Y. Lee, J. W. Kim, E. H. Seo, S. G. Kim, S. Y. Park, J. H. Shin, K. W. Kim and J. I. Woo (2010). "Frontal Dysfunction Underlies Depression in Mild Cognitive Impairment: A FDG-PET Study." Psychiatry Investig **7**(3): 208-214.

Mangialasche, F., A. Solomon, B. Winblad, P. Mecocci and M. Kivipelto (2010). "Alzheimer's disease: clinical trials and drug development." Lancet Neurol **9**(7): 702-716.

Masters, C. L., G. Simms, N. A. Weinman, G. Multhaup, B. L. McDonald and K. Beyreuther (1985). "Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome." Proc Natl Acad Sci U S A **82**(12): 4245-4249.

Mayeux, R., R. Ottman, M. X. Tang, L. Noboa-Bauza, K. Marder, B. Gurland and Y. Stern (1993). "Genetic susceptibility and head injury as risk factors for Alzheimer's disease among community-dwelling elderly persons and their first-degree relatives." Ann Neurol **33**(5): 494-501.

McKeith, I. G., D. W. Dickson, J. Lowe, M. Emre, J. T. O'Brien, H. Feldman, J. Cummings, J. E. Duda, C. Lippa, E. K. Perry, D. Aarsland, H. Arai, C. G. Ballard, B. Boeve, D. J. Burn, D. Costa, T. Del Ser, B. Dubois, D. Galasko, S. Gauthier, C. G. Goetz, E. Gomez-Tortosa, G. Halliday, L. A. Hansen, J. Hardy, T. Iwatsubo, R. N. Kalaria, D. Kaufer, R. A. Kenny, A. Korczyn, K. Kosaka, V. M. Lee, A. Lees, I. Litvan, E. Londos, O. L. Lopez, S. Minoshima, Y. Mizuno, J. A. Molina, E. B. Mukaetova-Ladinska, F. Pasquier, R. H. Perry, J. B. Schulz, J. Q. Trojanowski, M. Yamada and D. L. B. Consortium on (2005). "Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium." Neurology **65**(12): 1863-1872.

McKhann, G. M., D. S. Knopman, H. Chertkow, B. T. Hyman, C. R. Jack, Jr., C. H. Kawas, W. E. Klunk, W. J. Koroshetz, J. J. Manly, R. Mayeux, R. C. Mohs, J. C. Morris, M. N. Rossor, P. Scheltens, M. C. Carrillo, B. Thies, S. Weintraub and C. H. Phelps (2011). "The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease." Alzheimers Dement **7**(3): 263-269.

McShane, R., A. Areosa Sastre and N. Minakaran (2006). "Memantine for dementia." Cochrane Database Syst Rev(2): CD003154.

Minoshima, S., K. A. Frey, R. A. Koeppe, N. L. Foster and D. E. Kuhl (1995). "A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET." J Nucl Med **36**(7): 1238-1248.

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

Mirra, S. S. (1997). "The CERAD neuropathology protocol and consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease: a commentary." Neurobiol Aging **18**(4 Suppl): S91-94.

Mosconi, L., W. H. Tsui, K. Herholz, A. Pupi, A. Drzezga, G. Lucignani, E. M. Reiman, V. Holthoff, E. Kalbe, S. Sorbi, J. Diehl-Schmid, R. Perneczky, F. Clerici, R. Caselli, B. Beuthien-Baumann, A. Kurz, S. Minoshima and M. J. de Leon (2008). "Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias." J Nucl Med **49**(3): 390-398.

Moussaud, S., D. R. Jones, E. L. Moussaud-Lamodière, M. Delenclos, O. A. Ross and P. J. McLean (2014). "Alpha-synuclein and tau: teammates in neurodegeneration?" Molecular Neurodegeneration **9**(1): 1-14.

O'Brien, J. T., M. J. Firbank, C. Davison, N. Barnett, C. Bamford, C. Donaldson, K. Olsen, K. Herholz, D. Williams and J. Lloyd (2014). "18F-FDG PET and perfusion SPECT in the diagnosis of Alzheimer and Lewy body dementias." J Nucl Med **55**(12): 1959-1965.

Okamura, N., S. Furumoto, R. Harada, T. Tago, T. Yoshikawa, M. Fodero-Tavoletti, R. S. Mulligan, V. L. Villemagne, H. Akatsu, T. Yamamoto, H. Arai, R. Iwata, K. Yanai and Y. Kudo (2013). "Novel 18F-labeled arylquinoline derivatives for noninvasive imaging of tau pathology in Alzheimer disease." J Nucl Med **54**(8): 1420-1427.

Pasqualetti, G., G. Pagano, G. Rengo, N. Ferrara and F. Monzani (2015). "Subclinical Hypothyroidism and Cognitive Impairment: Systematic Review and Meta-Analysis." J Clin Endocrinol Metab **100**(11): 4240-4248.

Patel, K. R. (2015). "Biogen's aducanumab raises hope that Alzheimer's can be treated at its source." Manag Care **24**(6): 19.

Qiu, W. Q. and M. F. Folstein (2006). "Insulin, insulin-degrading enzyme and amyloid-beta peptide in Alzheimer's disease: review and hypothesis." Neurobiol Aging **27**(2): 190-198.

Randall, A. D., J. Witton, C. Booth, A. Hynes-Allen and J. T. Brown (2010). "The functional neurophysiology of the amyloid precursor protein (APP) processing pathway." Neuropharmacology **59**(4-5): 243-267.

Ruß, A. (2014). "Arzneimittelpocket 2014." Björn Bruckmeier Verlag: 283-284.

Salloway, S., R. Sperling, N. C. Fox, K. Blennow, W. Klunk, M. Raskind, M. Sabbagh, L. S. Honig, A. P. Porsteinsson, S. Ferris, M. Reichert, N. Ketter, B. Nejadnik, V. Guenzler, M. Miloslavsky, D. Wang, Y. Lu, J. Lull, I. C. Tudor, E. Liu, M. Grundman, E. Yuen, R. Black, H. R. Brashear, Bapineuzumab and I. Clinical Trial (2014). "Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease." N Engl J Med **370**(4): 322-333.

Selkoe, D. J. and J. Hardy (2016). "The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years." EMBO Mol Med.

Sevigny, J., P. Chiao, T. Bussiere, P. H. Weinreb, L. Williams, M. Maier, R. Dunstan, S. Salloway, T. Chen, Y. Ling, J. O'Gorman, F. Qian, M. Arastu, M. Li, S. Chollate, M. S. Brennan, O. Quintero-Monzon, R. H. Scannevin, H. M. Arnold, T. Engber, K. Rhodes, J. Ferrero, Y. Hang, A. Mikulskis, J. Grimm, C. Hock, R. M. Nitsch and A. Sandrock (2016). "The antibody aducanumab reduces Abeta plaques in Alzheimer's disease." Nature **537**(7618): 50-56.

Smith, G. S., E. Kramer, Y. Ma, P. Kingsley, V. Dhawan, T. Chaly and D. Eidelberg (2009). "The functional neuroanatomy of geriatric depression." Int J Geriatr Psychiatry **24**(8): 798-808.

Spehl, T. S., L. Frings, S. Hellwig, C. Weiller, M. Hull, P. T. Meyer and F. Amtage (2015). "Role of semiquantitative assessment of regional binding potential in 123I-FP-CIT SPECT for the differentiation of frontotemporal dementia, dementia with Lewy bodies, and Alzheimer's dementia." Clin Nucl Med **40**(1): e27-33.

Steenland, K., C. Karnes, R. Seals, C. Carnevale, A. Hermida and A. Levey (2012). "Late-life depression as a risk factor for mild cognitive impairment or Alzheimer's disease in 30 US Alzheimer's disease centers." J Alzheimers Dis **31**(2): 265-275.

Su, L., Y. Cai, Y. Xu, A. Dutt, S. Shi and E. Bramon (2014). "Cerebral metabolism in major depressive disorder: a voxel-based meta-analysis of positron emission tomography studies." BMC Psychiatry **14**: 321.

Sultzer, D. L., M. E. Mahler, J. L. Cummings, W. G. Van Gorp, C. H. Hinkin and C. Brown (1995). "Cortical abnormalities associated with subcortical lesions in vascular dementia. Clinical and position emission tomographic findings." Arch Neurol **52**(8): 773-780.

Urbach, H., F. S. and H. H. J. (2012). "Dementia: What can the radiologist say?" Neuroradiologie Scan **2**.

Valkanova, V., K. P. Ebmeier and C. L. Allan (2017). "Depression is linked to dementia in older adults." Practitioner **261**(1800): 11-15.

van der Zee, J. and C. Van Broeckhoven (2014). "Dementia in 2013: frontotemporal lobar degeneration-building on breakthroughs." Nat Rev Neurol **10**(2): 70-72.

Vandenberghe, R., K. Adamczuk, P. Dupont, K. V. Laere and G. Chetelat (2013). "Amyloid PET in clinical practice: Its place in the multidimensional space of Alzheimer's disease." Neuroimage Clin **2**: 497-511.

Vandenberghe, R., K. Van Laere, A. Ivanoiu, E. Salmon, C. Bastin, E. Triaux, S. Hasselbalch, I. Law, A. Andersen, A. Korner, L. Minthon, G. Garraux, N. Nelissen, G. Bormans, C. Buckley, R. Owenius, L. Thurfjell, G. Farrar and D. J. Brooks (2010). "18F-flutemetamol amyloid imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: a phase 2 trial." Ann Neurol **68**(3): 319-329.

Vigen, C. L., W. J. Mack, R. S. Keefe, M. Sano, D. L. Sultzer, T. S. Stroup, K. S. Dagerman, J. K. Hsiao, B. D. Lebowitz, C. G. Lyketsos, P. N. Tariot, L. Zheng and L. S. Schneider (2011). "Cognitive effects of atypical antipsychotic medications in patients with Alzheimer's disease: outcomes from CATIE-AD." Am J Psychiatry **168**(8): 831-839.

WHO, D. H., Mombour W, et al.: (2008). "Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V, Klinisch diagnostische Leitlinien." **6. Auflage Bern**.

Willem, M., S. Tahirovic, M. A. Busche, S. V. Ovsepian, M. Chafai, S. Kootar, D. Hornburg, L. D. Evans, S. Moore, A. Daria, H. Hampel, V. Muller, C. Giudici, B. Nuscher, A. Wenninger-Weinzierl, E. Kremmer, M. T. Heneka, D. R. Thal, V. Giedraitis, L. Lannfelt, U. Muller, F. J. Livesey, F. Meissner, J. Herms, A. Konnerth, H. Marie and C. Haass (2015). "eta-Secretase processing of APP inhibits neuronal activity in the hippocampus." Nature **526**(7573): 443-447.

Xia, C. F., J. Arteaga, G. Chen, U. Gangadharmath, L. F. Gomez, D. Kasi, C. Lam, Q. Liang, C. Liu, V. P. Mocharla, F. Mu, A. Sinha, H. Su, A. K. Szardenings, J. C. Walsh, E. Wang, C. Yu, W. Zhang, T. Zhao and H. C. Kolb (2013). "[¹⁸F]T807, a novel tau positron emission tomography imaging agent for Alzheimer's disease." Alzheimers Dement **9**(6): 666-676.

Yu, J. T., L. Tan and J. Hardy (2014). "Apolipoprotein E in Alzheimer's disease: an update." Annu Rev Neurosci **37**: 79-100.

Yuan, Y., Z. X. Gu and W. S. Wei (2009). "Fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography, single-photon emission tomography, and structural MR imaging for prediction of rapid conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment: a meta-analysis." AJNR Am J Neuroradiol **30**(2): 404-410.

8. Anhang

8.1 Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Überblick über zugelassene Acetylcholinesterase Hemmer mit Indikationsfeld, Dosierung und Nebenwirkungsprofil
- Tabelle 2: Überblick über die im Rahmen der Analyse erfassten Scores der FDG-PET Bildgebung
- Tabelle 3: Demographische Daten der Subgruppen „Patienten mit Depression“ und „Patienten ohne Depression“
- Tabelle 4: Überblick über die Ergebnisse der neuropsychologischen Testung der Untergruppen „Patienten mit Depression“ und „Patienten ohne Depression“
- Tabelle 5: Überblick über die Ergebnisse der störungsrelevanten Parameter des psychopathologischen Befundes der Untergruppen „Patienten mit Depression“ und „Patienten ohne Depression“
- Tabelle 6: Überblick über die vorhandenen Auffälligkeiten im Rahmen der neurologischen Untersuchung der Untergruppen „Patienten mit Depression“ und „Patienten ohne Depression“
- Tabelle 7: Überblick über binärisierte pathologische Biomarker in der Liquordiagnostik der Untergruppen „Patienten mit Depression“ und „Patienten ohne Depression“
- Tabelle 8: Häufigkeit und Ausprägung von hypometabolen cortikalen Arealen der Untergruppen „Patienten ohne Depression“ und „Patienten mit Depression“
- Tabelle 9: Überblick über die Wahrscheinlichkeiten für eine neurodegenerative Erkrankung der Untergruppen „Patienten mit Depression“ und „Patienten ohne Depression“
- Tabelle 10: Überblick über die Wahrscheinlichkeiten der neurodegenerativen Differentialdiagnosen basierend auf dem FDG-PET Befundmuster der Untergruppen „Patienten mit Depression“ und „Patienten ohne Depression“
- Tabelle 11: Prozentuale Bestätigung und Änderung der initialen Verdachtsdiagnose nach FDG-PET Bildgebung
- Tabelle 12: Cluster mit einem signifikanten Hypometabolismus im Kontrast von Patienten mit Depression ohne neurodegenerative Erkrankung gegenüber kognitiv gesunden Kontrollen
- Tabelle 13: Cluster mit einem signifikanten Hypermetabolismus im Kontrast von Patienten mit Depression ohne neurodegenerative Erkrankung gegenüber kognitiv gesunden Kontrollen

Tabelle 14: Exemplarische Fälle der β -Amyloid-PET Bildgebung mit initialer Verdachtsdiagnose und finaler Diagnose

8.2 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1 A: Prozentuale Anteile der Entitäten im Bereich der Demenzerkrankungen in Deutschland
- Abbildung 1 B: Einteilung neurodegenerativer Erkrankungen anhand ihrer charakteristischen Proteinablagerungen β -Amyloid, Tau und α -Synuclein
- Abbildung 2: Einteilung der Demenz bei Alzheimer-Krankheit in 6 Stadien nach Braak und Braak anhand neurofibrillärer Veränderungen und β -Amyloid Ablagerungen modifiziert von (Braak and Braak 1991)
- Abbildung 3: Oberflächenprojektionen (3D-SSP) exemplarischer Fälle mit kongruentem Befund von Klinik und synaptischer Dysfunktion als Standardabweichungskarten
- Abbildung 4: Exemplarische Beispiele für einen negativen (links) und einen positiven (rechts) [^{18}F]-Florbetaben PET Scan
- Abbildung 5 A: Gesicherte und vermutete Diagnosen nach FDG-PET Bildgebung der Untergruppe der „Patienten ohne Depression“
- Abbildung 5 B: Gesicherte und vermutete Diagnosen nach FDG-PET Bildgebung der Untergruppe der „Patienten mit Depression“
- Abbildung 6: Voxelweise Vergleiche der FDG-PET Bilder von Patienten mit finaler Diagnose „Depression ohne neurodegenerative Erkrankung“ mit einem Normkollektiv gesunder Patienten
- Abbildung 7: Tatsächlicher und hypothetischer diagnostischer Algorithmus der Subgruppen „Patienten mit Depression“ und „Patienten ohne Depression“
- Abbildung 8: Überblick über die aktuellen präklinischen und klinischen Studien zur therapeutischen Intervention der Demenzen bei Alzheimer-Krankheit

8.3 Abkürzungen

AD:	Demenz bei Alzheimer-Krankheit
ANT:	anterior
ApoE4:	Apolipoprotein E4
APP Gen:	Beta-Amyloid Precursor-Protein Gen
A β :	Beta-Amyloid Protein
β -Amyloid-PET:	Beta-Amyloid- Positronen-Emissions-Tomographie
BSG:	Blutkörperchen Senkungsgeschwindigkeit
C2:	Ethanol
CBD:	Cortikobasale Degeneration
cCT:	craniale Computertomographie
CERAD:	Consortium to establish a Registry for Alzheimer`s Disease
CJD:	Creutzfeldt Jakob Krankheit
cMRT:	craniale Magnetresonanztomographie
CRP:	C-reaktives Protein
CSF:	Liquor
CT:	Computertomographie
DemTect:	Demenz-Detektions-Test
DEP:	Depression
DGN:	Deutsche Gesellschaft für Neurologie oder Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
DGPPN:	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik
DMZ:	Demenz
EKG:	Elektrokardiogramm
[¹²³ I]-FP-CIT SPECT:	Hirnszintigraphie zur Quantifizierung der Dopamin Transporter-Verfügbarkeit
FAB:	Frontal Assessment Battery

FDG:	[¹⁸ F]-Fluordesoxyglukose
FDG-PET:	Positronen-Emissions-Tomographie mit [¹⁸ F]-Fluordesoxyglukose
FDR:	false discovery rate
fT3:	freies Trijodthyronin
fT4:	freies Thyroxin
FTDP-17t:	Fronto-temporale Demenz bei Mutation im Mikrotubuli assoziierten Gen auf Chromosom 17
FTD:	Fronto-temporale Demenz
FUS:	Fused in sarcoma
γ-GT:	Gamma-Glutamyl-Transferase
GDS:	Geriatric Depression Scale
GLB:	global mean
HbA1c:	Hämoglobin A1c
HIV:	Humanes Immundefizienz Virus
ICD-10:	International Classification of Diseases Version
IgG:	Immunglobulin G
IgM:	Immunglobulin M
INF:	inferior
IWG:	International Working Group
LBD:	Demenz mit Lewy-Körperchen
LIQ Aβ:	Liquor Beta-Amyloid
LIQ P-TAU:	Liquor phosphoryliertes Tau
LT LAT:	links lateral
LT MED:	links medial
LVBAD:	Alzheimer assoziierte Demenz mit Lewy-Körperchen
MBq:	Mega Becquerel
MCI:	mild cognitive impairment

MMST:	Mini-Mental-Status-Test
MoCA:	Montreal Cognitive Assessment
MSA-C:	Multisystematrophie, cerebellärer Typ
ND:	Neurodegeneration
NIA-AA:	National Institute on Aging und der Alzheimer´s Assosiation
NMDA:	N-Methyl-D-Aspartat
NPH:	Normaldruckhydrozephalus
PAO-SPECT:	Hirnperfusionsszintigraphie mittels Hexamethylpropylenaminoxim
PD:	Idiopatische Parkinson Erkrankung
PDD:	Idiopatische Parkinson Erkrankung mit Demenz
PET:	Positronen-Emissions-Tomographie
PET-ND:	PET-basierende Diagnose einer neurodegenerativen Erkrankung
POST:	posterior
PS-1 Gen:	Präsenilin-1 Gen
PS-2 Gen:	Präsenilin-2 Gen
PSP:	Progressive Supranukleäre Blickparese
RT LAT:	rechts lateral
RT MED:	rechts medial
SPECT:	Single Photon Emission Computed Tomography
SPM:	statistical parametric mapping
SPSS:	Statistical Package for the Social Sciences
SUP:	superior
TDP43:	DNA binding protein
TFDD:	Test zur Früherkennung von Demenzen mit Depressionsabgrenzung
TMT A:	Trail Making Test A
TMT B:	Trail Making Test B

TSH:	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
Vd.a.:	Verdacht auf
VD:	vaskuläre Demenz
VitB12:	Vitamin B12 Mangel
WHO:	World Health Organization

8.4 Danksagung

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Axel Rominger, danke ich für die Überlassung des Themas und für die Betreuung dieser Dissertation. Diese zeichnete sich sowohl durch konstruktive Kritik als auch durch eine immer angenehme und freundliche Atmosphäre in der gemeinsamen Arbeit aus.

Weiterhin bedanke ich mich bei allen Patienten und deren Angehörigen, ihre Krankengeschichte in den Dienst der Wissenschaft zu stellen. Ohne ihr Einverständnis wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Bei meinem Ehemann Matthias, sowie meiner kleinen Tochter Paulina möchte ich mich ganz besonders für den liebevollen Zuspruch, die beständige Hilfe und die immer ansteckende Lebensfreude bedanken.

8.5 Eidesstattliche Versicherung

Brendel, Stephanie Eva

Name, Vorname

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

„Stellenwert der Positronen-Emission-Tomographie in der diagnostischen Abklärung von Patienten mit Depression und Verdacht auf eine neurodegenerative Erkrankung“

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.

München, 04.02.2018

Unterschrift Doktorandin/Doktorand