

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Peter Bartenstein

**Der Einfluss der
Partial-Volumen-Effekt-Korrektur
auf das zerebrale FDG-Stoffwechsellmuster bei
subsyndromaler Altersdepression**

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

vorgelegt von

Eva Kalinowski
aus Wien

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Axel Rominger

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Oliver Pogarell

Mitbetreuung durch
den promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Matthias Brendel

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

Tag der mündlichen Prüfung: 08.11.2018

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1. Einführung	5
1.2. Das normal alternde Gehirn	6
1.2.1. Kognitive Veränderungen im Alter	6
1.2.2. Das normal alternde Gehirn in der Bildgebung	7
1.3. Late-Life-Depression (LLD) und Major Depressive disorder (MDD)	9
1.3.1. Die Definition der Altersdepression	9
1.3.2. Die Altersdepression in der Bildgebung	10
1.3.3. Diagnostische Kriterien einer Major Depression	11
1.3.4. Pathophysiologie der MDD	12
1.3.5. MDD in der Bildgebung	14
1.4. Mild Cognitive Impairment (MCI) und Alzheimer-Demenz (AD)	15
1.4.1. Mild Cognitive Impairment (MCI) – Leichte kognitive Störung	15
1.4.2. MCI in der Bildgebung	15
1.4.3. Pathophysiologie und Diagnostik der Alzheimer-Demenz (AD).....	17
1.4.4. Die AD in der Bildgebung	17
1.5. Positronen-Emissions-Tomographie (PET)	19
1.5.1. Physikalische Grundlagen der PET	19
1.5.2. 18-Fluorodeoxyglucose (FDG).....	22
1.6. Der Partial-Volumen-Effekt (PVE)	23
1.6.1. Physikalische Hintergründe des PVE	23
1.6.2. PVE-Korrektur nach Müller-Gärtner et al.	24
1.6.3. PVE-Korrektur nach Rousset et al.	26
1.7. Grundlagen der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)	27
2. Zielsetzung	30
3. Material und Methoden	31
3.1. ADNI Database (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative)	31
3.2. Patientenselektion und Studiendesign	32
3.3. Bilddaten	33
3.4. FDG-PET-Datenakquise und Vorprozessierung	36
3.5. ADNI MRT-Datenakquise und Vorprozessierung	36
3.6. Voxelweise PET-Analysen	37
3.6.1. Ko-Registrierung, Glättung, Normalisierung	37
3.6.2. MRT-basierte PVE-Korrektur	38
3.6.3. Voxelweise Statistik	38
3.7. VOI-basierte PET-Analyse	39
3.7.1. Individuelle VOI-Berechnung	39
3.7.2. Arbeitsschritte der individuellen VOI-basierten Analyse	39
3.7.3. VOI-basierte PVE-Korrektur.....	40

3.7.4. Effekte der Pharmakotherapie	40
3.7.5. VOI-basierte Statistik	40
4. Ergebnisse	40
4.1. Voxelweise Analyse	40
4.1.1. Unkorrigierte PET-Datensätze siehe Tab. 4a	40
4.1.2. PVE-korrigierte PET-Datensätze	41
4.2. VOI-basierte PET-Analyse	43
4.2.1. Volumenanalyse grauen Substanz	43
4.2.2. Unkorrigierte- und PVE-korrigierte PET-Daten	43
4.2.3. Folgen der medikamentösen Behandlung	52
5. Diskussion.....	53
5.1. Ergebnisvielfalt in geriatrischen PET-Studien	53
5.2. Die subsyndromale Altersdepression im Vergleich	54
5.2.1. Vergleich mit Ergebnissen zum „normal alternden Gehirn“	54
5.2.2. Vergleich mit Studien zur Major Depression (MDD) und Altersdepression (LLD).....	55
5.2.3. Vergleich mit Studien zu MCI und AD.....	57
5.3. Die Relevanz von PVE-Korrekturen in der Alzheimerforschung.....	59
5.4. VOI-basierte Vorgehensweise.....	60
5.5. Einschränkungen	61
5.6. Ausblick	63
6. Zusammenfassung	64
7. Quellenverzeichnis.....	66
8. Anhang	74
8.1. Geriatric Depression Scale (GDS) Short form	74
8.2. Verzeichnisse	75
8.2.1. Abkürzungsverzeichnis	75
8.2.2. Tabellenverzeichnis	77
8.2.3. Abbildungsverzeichnis	78
9. Danksagung.....	79

1. Einleitung

1.1. Einführung

Im Alter steht Depressivität mit kognitiven Defiziten in engem Zusammenhang. 2012 stellten Steenland et al. in ihrer Studie fest, dass für altersdepressive Patienten ein erhöhtes Risiko besteht, eine leichte kognitive Störung auszubilden. Außerdem konnte gezeigt werden, dass 38% der depressiven Patienten, die bereits zu Beginn der Studie an einer leichten kognitiven Störung (mild cognitive impairment; MCI) gelitten hatten, innerhalb von 4,5 Jahren eine Alzheimer-Demenz (AD) ausbildeten [59, 114]. Zudem ermittelten Modrego et al., dass depressive MCI-Patienten, die medikamentös nicht therapierbar waren, ebenso einem erhöhten Risiko ausgesetzt waren, im weiteren Verlauf eine AD zu entwickeln [70].

Die AD gilt heute noch als unheilbar und stellt eine enorme Belastung für das Gesundheitssystem und die Gesellschaft dar. Dem World Alzheimer Report 2016 zufolge leben weltweit 47 Millionen demenzkranke Menschen. Bis zum Jahr 2030 soll diese Zahl auf über 131 Millionen ansteigen [86]. In Deutschland handelt es sich um Größenverhältnisse von derzeit circa 1,6 Millionen Demenzpatienten und 300.000 Neuerkrankungen pro Jahr [8].

Ein Forschungsschwerpunkt liegt darin, vermeidbare oder beeinflussbare Faktoren in der Krankheitsgenese der AD zu identifizieren. Derzeit ist unklar, welche Bedeutung der Depression in der Pathogenese der AD beigemessen werden kann. Es stellt sich die Frage, ob sie als Risikofaktor für die Entstehung einer AD oder bereits als Frühsymptom der AD gewertet werden kann. Eine Differenzierung könnte helfen, den Eintritt einer AD zu verhindern oder Betroffene rechtzeitig zu erfassen.

In der Alzheimerforschung wird häufig mit nuklearmedizinischen Untersuchungsmethoden gearbeitet, u. a. mit der [¹⁸F]-Fluorodesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET), welche die Darstellung des zerebralen Glucosestoffwechsels ermöglicht und bei neurodegenerativen Erkrankungen des Gehirns aufschlussreiche Informationen über die Form der Demenz und deren Schweregrad liefern kann.

Nachdem PET-Scanner in ihrer Auflösung limitiert sind, kommt es bei der Darstellung kleiner anatomischer Strukturen zu Unschärfen, welche als Partial-Volumen-Effekt (PVE) bezeichnet werden.

Bei geriatrischen Patienten misst die altersbedingt atrophiierte Hirnrinde nur wenige Millimeter und ist daher für den PVE besonders anfällig. Infolgedessen wurden in den vergangenen Jahren diverse Bildkorrekturmethode zur Reduzierung des PVE entwickelt.

Der Hauptteil dieser Arbeit wird sich mit der Anwendung der Bildkorrekturmethode nach Müller-Gärtner [73] und Rousset [94] beschäftigen. Eine Kernfrage wird lauten, welche Unterschiede im FDG-Stoffwechsellmuster nach Anwendung der PVE-Korrekturen (PVEK) feststellbar sind. Ein weiterer Teil dieser Arbeit wird untersuchen, welche Unterschiede im FDG-Stoffwechsellmuster von subsyndromal depressiven (DEP) und nicht-depressiven Patienten (NON-DEP) bestehen und ob die korrigierten FDG-Stoffwechsellmuster mit alzheimer- oder depressionsspezifischen FDG-Stoffwechsellmustern in Verbindung gebracht werden können.

1.2. Das normal alternde Gehirn

1.2.1. Kognitive Veränderungen im Alter

Die Kognition umfasst eine Vielzahl von Wahrnehmungs- und Erkenntnisleistungen, die für die Existenz des Menschen notwendig sind [105]. Beispiele hierfür sind Aufmerksamkeit, Lernfähigkeit, Gedächtnis, Abstraktionsfähigkeit, visuell-räumliche Fähigkeiten, motorische Kontrolle, Verarbeitungsgeschwindigkeit, Sprache, exekutive Funktionen (Geistige Fähigkeiten, die das Denken und Handeln steuern [113]) etc..

Das bei dementiellen Erkrankungen im Vordergrund stehende Gedächtnis ist als Fähigkeit definiert, eine Information zu lernen, zu speichern und abzurufen, wenn sie nicht mehr vorhanden ist. In Tab. 1 sind Beispiele für „physiologisch“ nachlassende kognitive Fähigkeiten im Alter aufgeführt.

Beispiele für normale kognitive Veränderungen im Alter

alters anfällig	alters stabil
Spontanes Abrufen zuvor gezeigter/gehörter Begriffe ohne Hilfestellung (Einkaufsliste ohne Hinweise wiederholen)	Wiedererkennung: Fähigkeit, gehörte Information mit Hilfestellung abzurufen (Richtiges Wiedergeben einer Geschichte mit ergänzenden Ja/Nein-Fragen)
Erinnerung an die Informationsquelle (Fernsehen, Radio, Freunde...)	Korrektes Abrufen zeitlicher Abfolgen (Erinnerung an den Vortag mit Einkaufen und darauffolgendem Mittagessen mit Freunden)
Prospektives Gedächtnis (Erinnerung an Tabletten vor dem Schlafengehen)	Prozedurales Gedächtnis (Motorische Erinnerung, Fahrradfahren oder Schuhe binden)
Spontanes Abrufen von Begriffen aus einer Sparte (Tiere, Pflanzen)	Wortschatz

Tabelle 1. in Anlehnung Harada et al. [42]

1.2.2. Das normal alternde Gehirn in der Bildgebung

Im Alter kommt es atrophiebedingt zu Volumenreduktionen der weißen und grauen Substanz und infolgedessen zu Vergrößerungen der Ventrikelräume und Erweiterungen der cortikalen Sulci. Die evolutionäre Hypothese von Grieve et al. besagt, dass Gehirnteile, die sich neuronal früh entwickeln für Alterungsprozesse am wenigsten anfällig sind. Gehirnteile, die sich hingegen später entwickeln, wie der Neocortex, lassen im Alter funktionell früher nach [38].

Jernigan et al. stellten fest, dass sich das Volumen der weißen Substanz bei Patienten zwischen dem 30. und 90. Lebensjahr um 26% reduziert, das der grauen um 14%. An der Stelle gilt es zu beachten, dass sich die graue Substanz bereits ab dem 20. Lebensjahr stufenweise zu verringern beginnt, während sich die weiße Substanz zwar später, jedoch in größerem Ausmaß reduziert. Die Atrophie der grauen Substanz wird auf die Abnahme der Neuronengröße und Neuronenverbindungen, i.S. der synaptischen Dichte, zurückgeführt.

Am stärksten vom Alterungsprozess betroffen sind der präfrontale Cortex (PFC), der Nucl. caudatus, der Temporallappen, das Corpus callosum und der Hippocampus [87, 98]. Das Volumen des lateralen PFC reduziert sich um 3% pro Lebensdekade [39]. Für den Hippocampus wird angenommen, dass er während der Kindheit bis zum frühen Erwachsenenalter wächst, danach Jahrzehnte lang eine konstante Größe aufweist und erst gegen Ende der 6. Lebensdekade zu schrumpfen beginnt [52]. Der deutlichste Volumenrückgang der weißen Substanz findet im präfrontalen Bereich statt.

Rogalski et al. gehen davon aus, dass die Volumenreduktion der parahippocampalen weißen Substanz eine verminderte Kommunikation mit dem Hippocampus zur Folge hat und sehen darin die Ursache für die altersbedingte nachlassende Gedächtnisfunktion [91].

Des Weiteren treten in zunehmendem Alter sogenannte White Matter Lesions (WML) auf, die als hyperintense Areale auf dem T2-gewichteten MRT-Bild sichtbar werden. Sie werden mit ischämischen Ereignissen im Rahmen von zerebrovaskulären Erkrankungen in Verbindung gebracht [18].

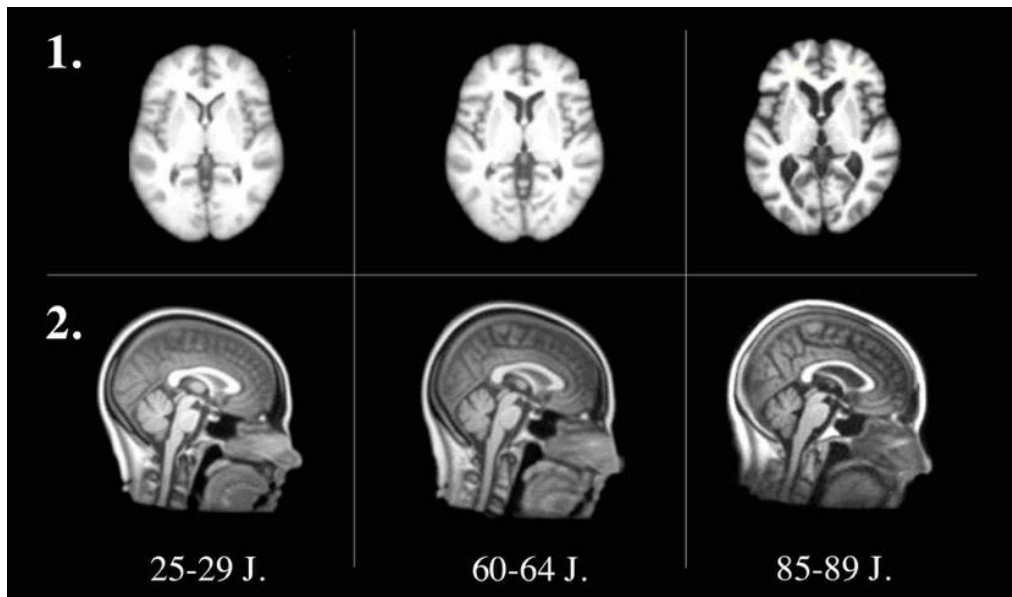


Abbildung 1. Modifiziert nach Fillmore et al. [32]

T1w MRT-Aufnahmen gesunder Patienten in unterschiedlichem Alter mit sichtbarem Rückgang der grauen und weißen Substanz. Reihe 1. Axialschnitt, Reihe 2.: Sagittalschnitt.

In zunehmendem Alter kommt es zu einer Reduktion der globalen zerebralen Glucoserate ($gCMR_{glu}$, cerebral metabolic rate of glucose). Kuhl et al. berechneten eine Reduktion der $gCMR_{glu}$ von 26% zwischen einem 78-jährigen und einem 18-jährigen Patienten [56].

Physiologisch reduzierte Glucoseraten finden sich im anterioren Gyrus Cinguli (ACC, anterior cingulate cortex), dem orbitofrontalen Cortex (OFC), dem dorsolateralen (dlPFC) und medialen präfrontalen Cortex (mPFC) sowie im medialen temporalen Cortex. Dem ACC wird eine besondere Beteiligung an altersbedingten kognitiven Veränderungen zugeschrieben [81].

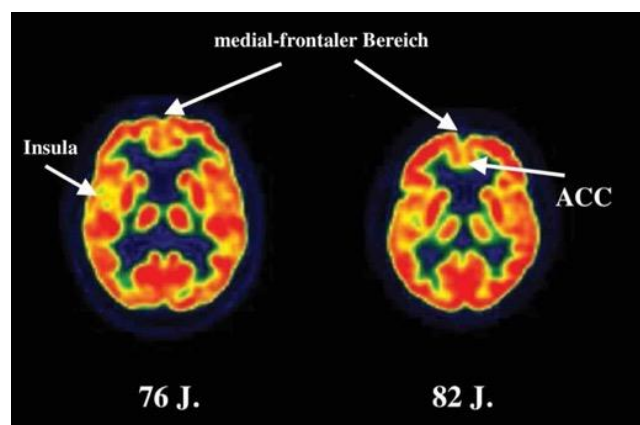


Abbildung 2. Modifiziert nach Berti et al. [6]

FDG-PET-Bilder zweier gesunder Probanden. Die Pfeile weisen auf einen reduzierten FDG-Umsatz hin. Rot = hohe Aktivität, Dunkelblau bis schwarz = keine Aktivität

1.3. Late-Life-Depression (LLD) und Major Depressive disorder (MDD)

1.3.1. Die Definition der Altersdepression

Die sogenannte „Altersdepression“ ist international nicht als gesonderte Erkrankung klassifiziert und verfügt auch in der Literatur über keine einheitliche Definition. In Studien wird sie oftmals als unipolare, depressive Störung ab einem Alter von 55-65 Jahren definiert. (siehe **Tab. 2**). Die Prävalenz der manifesten Altersdepression bei über 65-Jährigen liegt bei 3-6%, bei über 75-Jährigen bei 4,6-9,3% [30]. Trotz ihrer hohen Prävalenz wird die Diagnose der Altersdepression in der ärztlichen Praxis selten gestellt, da sie in vielen Fällen entweder subsyndromal verläuft oder nicht erkannt wird. 69% der erkrankten Patienten suchen ihren Hausarzt wegen körperlicher Symptome auf. Die Patienten berichten von rascher Ermüdbarkeit, Herzklopfen, Atembeschwerden, Magen-Darm-Beschwerden, Kopfschmerzen oder Schwindel etc.. Depressive Gefühle werden von geriatrischen Patienten häufig bagatellisiert [106].

Die Ursachen der Altersdepression sind sehr vielfältig. Größtenteils können die depressiven Beschwerden auf die Multimorbidität, Polypharmazie sowie organische Ursachen, insbesondere auf zerebrovaskuläre Schädigungen zurückgeführt werden. Nicht zuletzt haben die Lebensumstände einen großen Einfluss auf die psychische Gesundheit. Im Alter fallen in schwierigen Lebenssituationen Kompensationsmechanismen wie Berufstätigkeit oder Partnerschaft oftmals weg. Ist der Patient einsam, sozial schlecht angebunden oder verfügt über geringe finanzielle Mittel etc. steigt das Risiko, depressiv zu werden.

In der Literatur wird auch ein Folsäure- und Vitamin B12-Mangel als Risikofaktor für eine Altersdepression bzw. für neurodegenerative Erkrankungen diskutiert [35].

Kognitive Beeinträchtigungen im Rahmen einer LLD betreffen primär die Aufmerksamkeit, das Gedächtnis, die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und exekutive Funktionen [67]. In einer klinischen Studie mit 109 Teilnehmern von Bhala et al. blieben bei altersdepressiven Patienten nach Remission der LLD kognitive Defizite bestehen. 38% erreichten das Ausmaß eines MCI [7].

Im Rahmen einer depressiven Episode kann eine Pseudodemenz auftreten, deren Symptome sich mit denen einer hirnorganischen Demenz überschneiden. Bei erfolgreicher antidepressiver oder psychotherapeutischer Therapie kann sich eine Pseudodemenz zurückbilden. Ein Charakteristikum der Pseudodemenz ist, dass betroffene Patienten ihre Gedächtnisausfälle genau benennen können, wann und wo sie aufgetreten sind. Es besteht ein hohes Defizitbewusstsein. Der Beginn einer Pseudodemenz erfolgt tendenziell rasch über Tage oder

Wochen. Die Alltagsfähigkeit bleibt erhalten, kognitiv stehen vorrangig die Konzentrations- und Problemlösungsfähigkeit im Vordergrund.

Im Gegensatz dazu zeigt eine hirnorganische Demenz einen über Monate konstant schleichenden Beginn, kognitiv dominiert die reduzierte Gedächtnisfunktion. Demente Patienten können ihre Ausfälle oft nur vage benennen und sind im Alltag zunehmend eingeschränkt. Die Leistungsfähigkeit ist auf einem konstant niedrigen Niveau [31].

1.3.2. Die Altersdepression in der Bildgebung

Strukturelle Veränderungen im Gehirn altersdepressiver Patienten sind besonders in frontolimbischen Leitungsbahnen zu finden. Einheitliche Ergebnisse zu Volumenreduktionen liegen für den Hippocampus und den orbitofrontalen Cortex (OFC) vor [7, 119]. Die kognitive Verschlechterung bei Altersdepression wird auf die hippocampale Volumenabnahme zurückgeführt. Steffens et al. sprechen von einer Volumenreduktion insbesondere im linken Hippocampus [115], die mit einer Verschlechterung der MMSE-Ergebnisse einhergeht.

Von weiteren Volumenreduktionen wird nicht einheitlich berichtet. Aus dem Review von Diasabato et al. [23] geht hervor, dass bei der LLD auch der ACC (anterior cingulate cortex, ACC), der Parahippocampus, der Nucl. Caudatus, die Amygdala [2, 23] und der Gyrus rectus [74] von Volumenminderungen betroffen sind.

Wie bereits im Unterpunkt 1.2.2 erwähnt, sind bei älteren Menschen in der MRT hyperintense WMLs, sichtbar, die aber nicht zwangsläufig mit klinischen Einschränkungen einhergehen müssen. Sie treten vorwiegend in periventrikulären, subkortikalen und Bereichen der tiefen weißen Substanz auf [121]. Ihre Ursache wird in kardiovaskulären Erkrankungen wie Hypertonie, Atherosklerose und Vorhofflimmern gesehen. Kommt es zur Ausbildung klinischer Symptome, sind diese von der Lokalisation der WMLs abhängig. Subkortikale WMLs sind mit der LLD assoziiert, periventrikuläre WMLs mit kognitiver Dysfunktion [18]. McFall et al. beobachteten in ihrem depressiven Patientenkollektiv zwischen dem 63. und 80. Lebensjahr eine erhöhte Dichte an WMLs in der medialen orbitalen präfrontalen weißen Substanz [65].

Erkenntnisse zu funktionellen Veränderungen in der LLD stammen vorwiegend aus PET, SPECT und fMRI-Untersuchungen [74]. In FDG-PET-Studien zur Altersdepression werden sowohl hypo- als auch hypermetabole Ergebnisse diskutiert:

Erhöhte FDG-Umsätze wurden im rechten und linken Gyrus frontalis superior, Precuneus und Lobulus parietalis inferior festgestellt, wobei diese Bereiche auch Atrophien aufweisen [111]. Viele Erkenntnisse über beteiligte neuronale Netzwerke wurden im Rahmen von Studien zu

antidepressiven Therapien gewonnen. In einer Studie von Diaconescu et al., zeigten altersdepressive Patienten unter Citalopram-Therapie FDG-Erhöhungen im Putamen, okzipitalen Cortex und Cerebellum. Hypometabol präsentierten sich der ACC, Gyrus temporalis medius, Precuneus, die Amygdala und der Gyrus parahippocampalis. Im Rahmen derselben Studie konnten in den FDG-PET-Untersuchungen zwei neuronal beteiligte Netzwerke mit Symptomlinderungen in Verbindung gebracht werden. Symptombesserungen in der Affektivität (Depression und Ängste) wurden mit einem subkortikal-limbisch-frontalen Netzwerk assoziiert, während kognitive Verbesserungen (Verbale Flüssigkeit und Wortgedächtnis) mit einem medialen temporo-parieto-frontalen Netzwerken verknüpft werden konnten [22].

1.3.3. Diagnostische Kriterien einer Major Depression

Derzeit existieren 2 große Regelwerke, die psychiatrische Störungen definieren. Das von der WHO geführte Verzeichnis *International Classification of Diseases (ICD-10)* beinhaltet die Gesamtheit aller körperlichen und seelischen Erkrankungen und wird im deutschen Gesundheitssystem für Diagnosestellungen angewandt. Das *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) der American Psychiatric Association (APA)*, bezieht sich speziell auf psychische Störungen mit wissenschaftlicherem Fokus. Es kann als paralleles, ergänzendes Regelwerk betrachtet werden und findet in der Forschung häufiger Anwendung, da es speziellere und genauere diagnostische Kriterien beinhaltet [40].

In der Depressionsdiagnostik kommen diverse neuropsychologische Testverfahren zum Einsatz. Ein konkret auf die Altersdepression ausgerichteter Fragebogen die *Geriatric Depression Scale (GDS)* ist als Fragenkatalog im Anhang zu finden. **Tab. 2** führt charakteristische klinische Symptome einer Major Depression sowie die Symptomausprägung im Vergleich zwischen Jung und Alt [21].

Symptome einer Depression nach DSM-5

A. Diagnostische Kriterien Major depressive disorder	B. Bei älteren Patienten stärker ausgeprägte Symptome als bei jüngeren Patienten
<p>Voraussetzung: Symptombdauer über mind. 2 Wochen. Mind. 1 Kernsymptom + mind. 5 Symptome der Nebenkriterien</p> <p>Kernsymptome: Depressive, gedrückte Stimmung Interessen- und Freudlosigkeit im tägl. Leben</p> <p>Nebenkriterien: Traurigkeit über den Großteil des Tages hinweg Anhedonie Signifikante Gewichtsab- oder zunahme Schlaflosigkeit oder Hypersomnie Körperliche Abgeschlagenheit oder Kraftlosigkeit Schuldgefühle oder Gedanken der Wertlosigkeit Verminderte Konzentrationsfähigkeit Psychomotorische Hemmung oder Agitiertheit Wiederkehrende Suizidgedanken</p>	<p>Schlafstörungen ↑ Kognitive Störungen ↑ Gewichtsverlust ↑ Anhedonie ↑ Körperliche Erscheinungen ↑ Anzahl der Suizidversuche = Anzahl vollendeter Suizide ↑ (insbesondere beim männl. Geschlecht ↑) Suizidgedanken ↓ Negatives Selbstbild ↓ Stimmungsstörung ↓</p>

Tabelle 2. Spalte A aus Reynolds et al. [89]; Spalte B: Informationen entstammen der Präsentation „Altersdepression“ von Prof. Fallgiebel

1.3.4. Pathophysiologie der MDD

Über die Entstehung affektiver Störungen existieren mehrere wissenschaftliche Hypothesen. Der neuroendokrino-logische Ansatz besagt, dass Depressionen auf einer Regulationsstörung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse beruhen. Chronischer Stress sorge für eine anhaltende, abnorm hohe Ausschüttung von ACTH, Glukokortikoiden und proinflammatorischen Zytokinen, wodurch hippocampale Neuronen geschädigt würden und sich das Hippocampusvolumen beidseitig um 5% reduziere [54]. Dies könnte eine Erklärung für die begleitenden kognitiven Beeinträchtigungen sein [104]. Das Ausmaß der Volumenreduktion soll direkt proportional zur Anzahl und Dauer der unbehandelten depressiven Episoden sein [66].

Stockmeier et al. untersuchten in einer Post-mortem-Studie das Gehirngewebe depressiver Patienten. Im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe wiesen sie geschrumpfte Hippocampi auf, eine geringere Dichte an Neuronenzellen sowie eine signifikante Reduktion des neuronalen Netzes (dendritische Verzweigungen, Axone und Gliafortsätze) [117].

Neurochemisch werden affektive Störungen auf Dysbalancen monoaminenger

Neurotransmitter (Serotonin, Noradrenalin, Dopamin) im Gehirn zurückgeführt. Diese Schlussfolgerungen rühren daher, dass nach der Verabreichung von Psychopharmaka, die gezielt für Konzentrationserhöhungen der Transmitter im synaptischen Spalt sorgen, klinisch Befindlichkeitsbesserungen zu beobachten sind.

Weitere Autoren sprechen von einer gestörten Neuroplastizität, der Fähigkeit des Gehirns, sich durch Neurogenese, Synaptogenese und kortikale Reorganisation an Umwelteinflüsse anzupassen [36].

Eine reduzierte Neuroplastizität ist mit Gedächtnisveränderungen und Depressionen assoziiert. Ein maßgeblich an der Neuroplastizität des ZNS beteiligter Growth Factor ist der Brain-derived-neurotrophic-Factor (BDNF) [123]. Er wird im zentralen und peripheren Nervensystem in Target-Neuronen und Astrozyten synthetisiert. Depressionsrelevante Produktionsstätten sind der Hippocampus sowie frontale, parietale und entorhinale Areale. Der BDNF passiert die Bluthirnschranke und ist im Serum nachweisbar. Bei depressiven Patienten wurden erniedrigte Serumkonzentrationen festgestellt. Des Weiteren wurden regionsspezifische Unterschiede der BDNF-Konzentrationen beschrieben. Während in der Amygdala und im Nucl. accumbens die BDNF-Produktion bei einer MDD hochreguliert ist, ist sie im Hippocampus und mPFC herunterreguliert. In präklinischen Studien konnte an Ratten gezeigt werden, dass Noradrenalin und Serotonin die BDNF-Synthese ankurbeln. Eine erfolgreiche psychopharmakologische Behandlung kann eine Normalisierung der BDNF-Konzentration im Serum bewirken.

Auch psychosoziale Faktoren, wie Störungen frühkindlicher Entwicklungsprozesse, im Sinne von Vernachlässigung oder Traumata in Kindheit und Jugend, sind in der Literatur als potentielle Stressoren beschrieben. Damit einhergehend der Begriff der Resilienz, der als seelische Widerstandskraft verstanden werden kann, schwierige Lebenssituationen unbeschadet zu überstehen [103]. Verfügt ein Mensch über keine ausreichende Resilienz, kann dies zu einer erhöhten Anfälligkeit für depressive Störungen führen.

1.3.5. MDD in der Bildgebung

In der Literatur gibt es derzeit keine einheitlichen Ergebnisse zur Anatomie der Depression. Bisher ist aus MRT-, PET- und SPECT-Untersuchungen bekannt, dass sowohl kortikale, subkortikale als auch Hirnstammareale in depressive Störungen involviert sind.

Kortikal beteiligt sind der dorsale und mediale präfrontalen Cortex (PFC), der dorsale und ventrale ACC, der orbitofrontale Cortex (OFC) und die Insula.

Subkortikal handelt es sich primär um limbische Strukturen wie die Amygdala, den Hippocampus und den dorsomedialen Thalamus. Der Hippocampus spielt als Schnittstelle zwischen den limbischen, kognitiv-ausführenden und neuroendokrinen Schaltkreisen eine Schlüsselrolle. Ihm wird bei affektiven Störungen eine besondere Vulnerabilität zugeschrieben. Die Volumina des Hippocampus und der Amygdala werden bei depressiven Patienten als verkleinert beschrieben [80].

Nuklearmedizinisch lässt sich ein reduzierter Glucoseumsatz im PFC, insbesondere im dorsolateralen PFC (dlPFC) und dorsoventralen PFC (dvPFC) beobachten. Klinisch stehen diese Regionen mit Suizidalität in Zusammenhang sowie mit Beeinträchtigungen der Problemlösungsfähigkeit und der verstärkten Neigung, negativen Gefühlen nachzugehen. Eine Behandlung mit Antidepressiva normalisiere den erniedrigten FDG-Umsatz im dlPFC. Aus einer Meta-Analyse von Su et al. geht hervor, dass bei einer MDD reduzierte Glucoseumsätze im rechten Cingulum, Nucl. Caudatus, linken Putamen und in der Insula beidseits feststellbar sind. Der insuläre Hypometabolismus werde durch einen Hypermetabolismus im Thalamus und Cerebellum kompensiert [118].

Außerdem wirke der ACC, der in einen ventralen und dorsalen Teil eingeteilt werden kann, pathophysiologisch an der MDD mit [122]. Der ventrale ACC (vACC) hat weitreichende anatomische Verbindungen zum limbischen System (besonders zur Amygdala und zum dorsomedialen Thalamus), zum lateralen und medialen OFC. Ebenso interagiert der vACC mit dem Hypothalamus, der Stressreaktionen endokrinologisch steuert. Bei familiärer, therapieresistenter Depression wurde von Mayberg et al. im vACC und im PCC ein reduzierter Glucoseumsatz beobachtet. [68].

1.4. Mild Cognitive Impairment (MCI) und Alzheimer-Demenz (AD)

1.4.1. Mild Cognitive Impairment (MCI) – Leichte kognitive Störung

MCI bezeichnet ein Syndrom der kognitiven Beeinträchtigung, das nicht das Ausmaß einer Demenz erreicht und bei dem die Alltagsfähigkeiten des Patienten erhalten bleiben. MCI bezeichnet ein Stadium zwischen „gesundem“ Altern und einer Demenz [62]. 10-20% der über 65-Jährigen leiden an einem MCI, wobei das männliche Geschlecht anfälliger ist [58]. Die kognitiven Einbußen werden fremd- oder eigenanamnestisch berichtet und können unterschiedliche Domänen betreffen [116]. Wissenschaftlich werden 3 MCI-Subtypen unterschieden, die amnestische, non-amnestische und multiple Form. Da die amnestische MCI-Form (aMCI) die alzheimer-ähnlichsten Muster aufweist und ein höheres Konversionsrisiko besteht, ist sie in Alzheimerstudien am häufigsten vorzufinden. Tatsächlich gehen 10-15% der MCI-Fälle jährlich in eine AD über [90]. Während Steenland et al. [114] die Altersdepression als Risikofaktor für die Konversion von MCI zur AD bewerten, stufen Palmer et al. eine Apathie als stärkeren Prädiktor für eine Progression von aMCI zur AD ein [79].

1.4.2. MCI in der Bildgebung

Beim aMCI finden sich spezifisch erniedrigte Glucoseraten im limbischen System und umfassen den PCC, Gyrus parahippocampalis, Gyrus temporalis inferior, parietotemporale Cortices und den medialen Temporallappen [75, 107]. Reduzierte Glucoseraten im Precuneus und PCC weisen auf Gedächtnisstörungen hin, wobei ein Hypometabolismus im linken medialen Temporalcortex (Gyrus temporalis medius, Gyrus temporalis superior) ein Hinweis für eine spätere Konversion in eine AD sein kann [72].

Kantarci et al. [53] stellten das Patientenalter in den Mittelpunkt ihrer aMCI-Querschnittsstudie. Die aMCI-Patienten und die Kontrollpersonen wurden jeweils in 2 Altersgruppen ≤ 73 Jahre („jung“) und > 73 Jahre („alt“) eingeteilt und deren FDG-Stoffwechsellmuster untersucht. In der alten aMCI-Gruppe zeigten sich der Frontallappen und der linke Lobus parietalis hypometabol. In der jungen aMCI-Gruppe zeigten sich der mediale Temporallappen, PCC, Precuneus und Lobus parietalis lateralis hypometabol. Das FDG-Muster der jungen aMCI-Gruppe stimmte mit dem FDG-Muster einer manifesten AD überein bzw. mit dem bereits erforschten FDG-Muster von aMCI-Patienten, die später in eine AD konvertieren würden [15, 26].

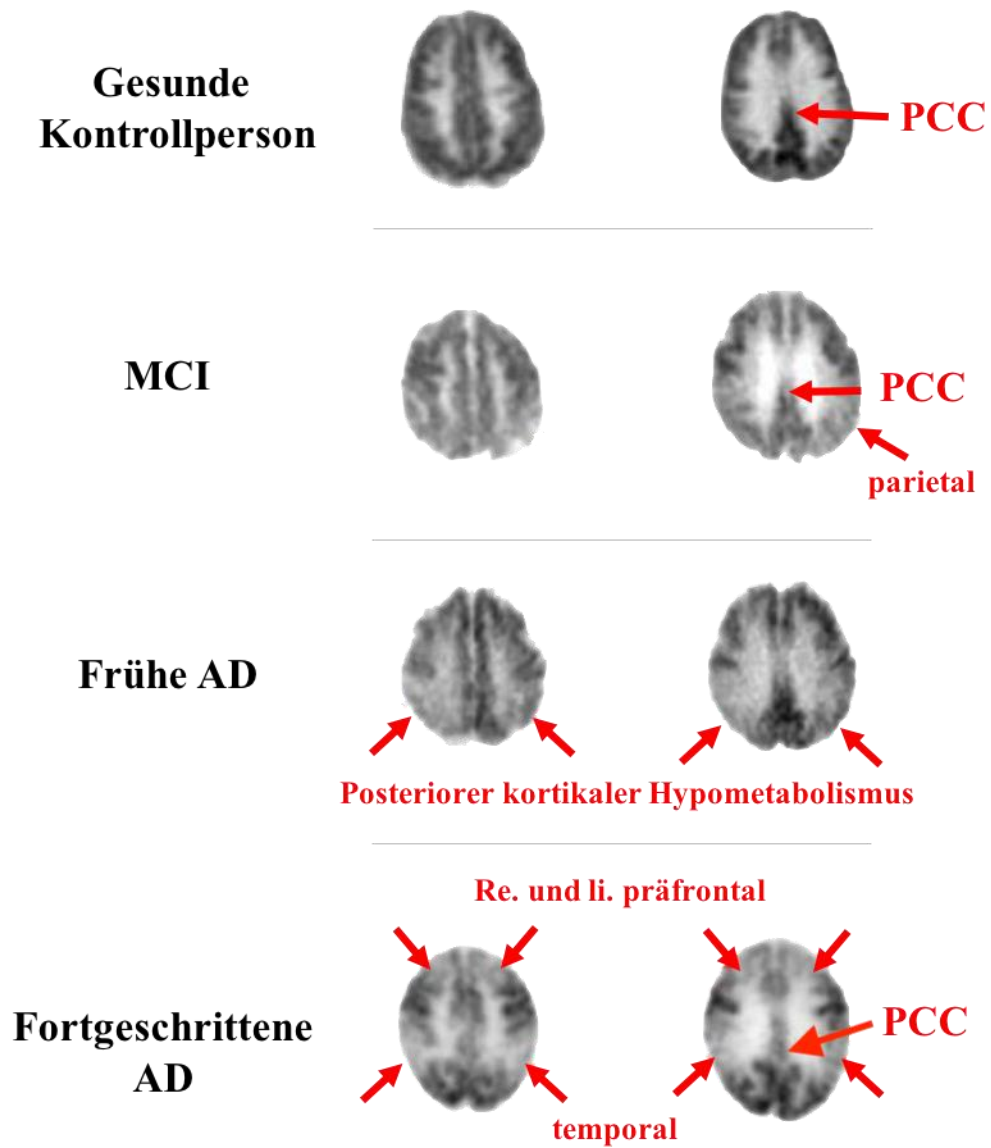


Abbildung 3. Modifiziert nach Silverman et al. [108]

FDG-Muster von Patienten mit zunehmendem Demenzgrad. PCC = Posterior cingulate cortex (Gyrus cinguli posterior)

1.4.3. Pathophysiologie und Diagnostik der Alzheimer-Demenz (AD)

Im Unterschied zum MCI ist die AD klinisch von einem Verlust der Alltagskompetenzen gekennzeichnet. Für die Diagnosestellung einer AD muss ein Delir ausgeschlossen werden und die kognitiven Störungen müssen länger als 6 Monate bestehen [20].

Pathophysiologische Merkmale im Gehirn sind die extrazelluläre Akkumulation von β -Amyloid-Plaques und eine Ansammlung von hyperphosphorylierten Tau-Proteinen in Form von neurofibrillären Tangles innerhalb der Nervenzellen. Diese Ablagerungen sorgen für einen massiven Zelluntergang, der in MRT- und CT als deutliche Hirnvolumenminderung erkennbar ist. Heutzutage finden im Bereich der AD-Routinediagnostik, abgesehen von klinischen Testungen und Fremdanamnese, Liquor-Untersuchungen, die MRT und PET Anwendung. Der Liquor als invasive Methode ist aufgrund seines unmittelbaren Kontaktes mit dem Zentralnervensystem ein wertvoller Biomarker. Er erlaubt die Konzentrationsbestimmung des Gesamt-Tau (t-tau), des phosphorylierten Tau (p-Tau) und des Amyloids ($A\beta_{1-42}$) [33]. Zum non-invasiven Nachweis von Amyloid können z.B. Tracer wie [^{11}C] 6-OH-BTA-1 [Pittsburgh Compound-B (PiB)], ^{18}F -Florbetaben, ^{18}F -Flutemetamol und ^{18}F -AV-45 (18-F-Florbetapir) etc. eingesetzt werden.

1.4.4. Die AD in der Bildgebung

In der MRT sind beim AD-Patienten charakteristische Atrophien zu sehen, am prominentesten im medialen Temporallappen [100] mit entorhinalem Cortex, Precuneus und Hippocampus [120]. Die jährliche Reduktion des hippocampalen Volumens ist bei AD-Patienten zweieinhalbfach höher als bei normal alternden Patienten [100].

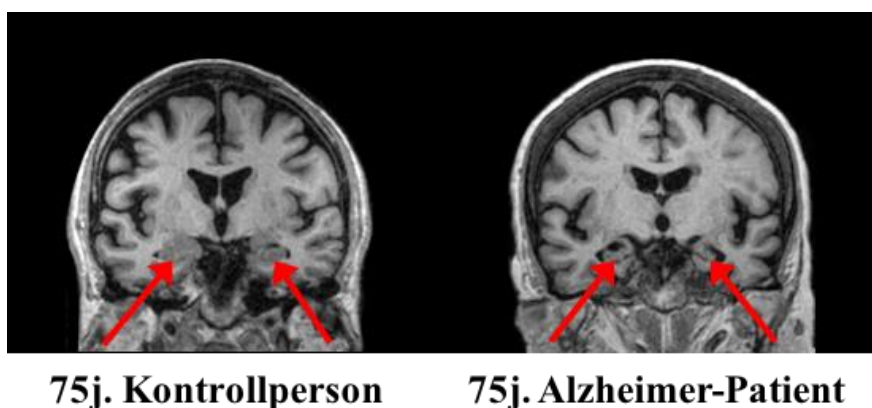


Abbildung 4. Modifiziert nach Scheltens, P [100]

T1w MRT-Bilder im Koronarschnitt. Volumenreduktion des Hippocampus bei AD

In der FDG-PET kann die CMRglu als Index für die synaptische Aktivität und synaptische Dichte im Gehirn gesehen werden. Aus der krankheitsbedingten synaptischen Dysfunktion und dem Synapsenrückgang resultiert ein erniedrigter Glucosemetabolismus. Metabolische Veränderungen in der FDG-PET sind je nach AD-Stadium in temporoparietalen und in frontalen Regionen lokalisiert. Ein früher, sensitiver Marker der AD ist ein Hypometabolismus im PCC (siehe Abb. 4). Bereits kleine Stoffwechsellinderungen im PCC werden bei asymptomatischen aber genetisch vorbelasteten Patienten beobachtet [45].

In Einzelfällen erstrecken sie die hypometabolen Bereiche über den PCC hinaus in den Precuneus, die in Sagittalschnittbildern gut zu sehen sind. Bei Fortschreiten der Alzheimer-Erkrankung weitet sich der Hypometabolismus zunehmend in frontale Gehirnareale aus.

Je nach Lokalisation variieren die klinischen Ausprägungen. Zum Beispiel ist bei Patienten, die Schwierigkeiten haben, komplexe Satzstellungen zu verstehen, das Wernicke-Areal der dominanten Hemisphäre betroffen. Bei Patienten mit Prosopagnosie zeigt der Gyrus fusiforme einen reduzierten Glucoseumsatz. Sind größere Teile des Frontal- oder Parietallappens beeinträchtigt, ist ein kontralateraler cerebellärer Funktionsverlust zu beobachten. Subkortikale Strukturen wie der Hippocampus, die Amygdala und der entorhinale Cortex sind aufgrund deren PVE-Anfälligkeit und des geringeren Glucoseumsatzes der weißen Substanz deutlich schwieriger zu beurteilen.

1.5. Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

1.5.1. Physikalische Grundlagen der PET

Die PET ist ein bildgebendes Verfahren, mit dem sich Vorgänge im Körper wie die Stoffwechselaktivität und Durchblutung von Organen, die Anreicherung pathologischer Stoffwechselprodukte und die synaptische Funktion des Nervensystems darstellen lassen. Bei der PET-Untersuchung wird dem Patienten ein radioaktiv markiertes Trägermolekül, ein sogenannter Radiotracer, intravenös verabreicht. Die Ähnlichkeit des Tracers zu physiologisch metabolisierten Molekülen führt dazu, dass er vom Körper in Stoffwechselprozesse miteingeschleust wird. Heutzutage kommen vorwiegend PET-Hybridgeräte zum Einsatz, eine Kombination mit CT oder MRT, aus der sich ein erheblicher anatomischer Informationsgewinn ergibt.

Das Charakteristikum einer radioaktiven Substanz ist ihre Instabilität. Das bedeutet, dass sich ihre Atomkerne aufgrund ihres Protonen-Neutronen-Missverhältnisses in einem Zustand mit „zu hoher Energie“ befinden. Zur Erlangung eines energetisch günstigeren, stabileren Zustands verändern radioaktive Atomkerne ihre Teilchenzusammensetzung.

Während einer PET-Untersuchung finden auf atomarer Ebene zwei wesentliche Ereignisse an jeweils unterschiedlichen Orten statt. Um die angestrebte energetische Stabilität zu erreichen, wird zunächst ein Proton in ein Neutron transformiert, indem ein Positron und ein Neutrino den Atomkern verlassen – die sogenannte Positronen-Emission. Positronen sind positiv geladene Teilchen mit der Masse eines Elektrons. Das Neutrino hat mit seiner geringen Masse keinen Einfluss auf das Untersuchungsgeschehen und kann daher vernachlässigt werden. Das Positron gibt nun seine kinetische Energie ab, in dem es sich vom Atomkern wegbewegt. Unterwegs kollidiert es mit einem Hüllenelektron desselbigen Atoms und „verschmilzt“ mit ebendiesem [99]. Dieses zweite grundlegende Ereignis wird als Positronenannihilation bezeichnet. Die Massenenergien des Elektrons und Positrons werden hierbei in Strahlungsenergie umgewandelt. Es entstehen zwei Photonen („ γ -Quanten“), die sich mit einer jeweiligen Energie von 511 keV diametral voneinander wegbewegen. Schließlich trifft jedes 511-keV-Photon auf einen der ringförmig angeordneten Blockdetektoren des PET-Scanners.

Die Blockdetektoren sind ringförmig im Maschinengehäuse angeordnet mit einem Ringdurchmesser von typischerweise 85 cm und einem axialen Gesichtsfeld (Field of View) von 16 cm. Ein Blockdetektor besteht aus anorganischen Szintillationskristallen (z.B. aus Wismutgermanat oder Gadoliniumoxyorthosilicat) und nachgeschalteten Photonenverstärkern („Photomultipliern“).

Das einfallende 511-keV-Photon interagiert mit dem Szintillationskristall und erzeugt kurze

sichtbare Blitze, sogenannte Szintillationen. Die Anzahl der erzeugten Szintillationsphotonen (ca. 1 eV) ist proportional zur Energie des aufgetroffenen Annihilationsphotons. Im benachbarten Photomultiplier erzeugen die einfallenden Szintillationsphotonen Elektronenströme. Diese wiederum sind proportional zur Anzahl der initialen Szintillationsphotonen und somit proportional zur Energie des eingetroffenen PET-Photons.

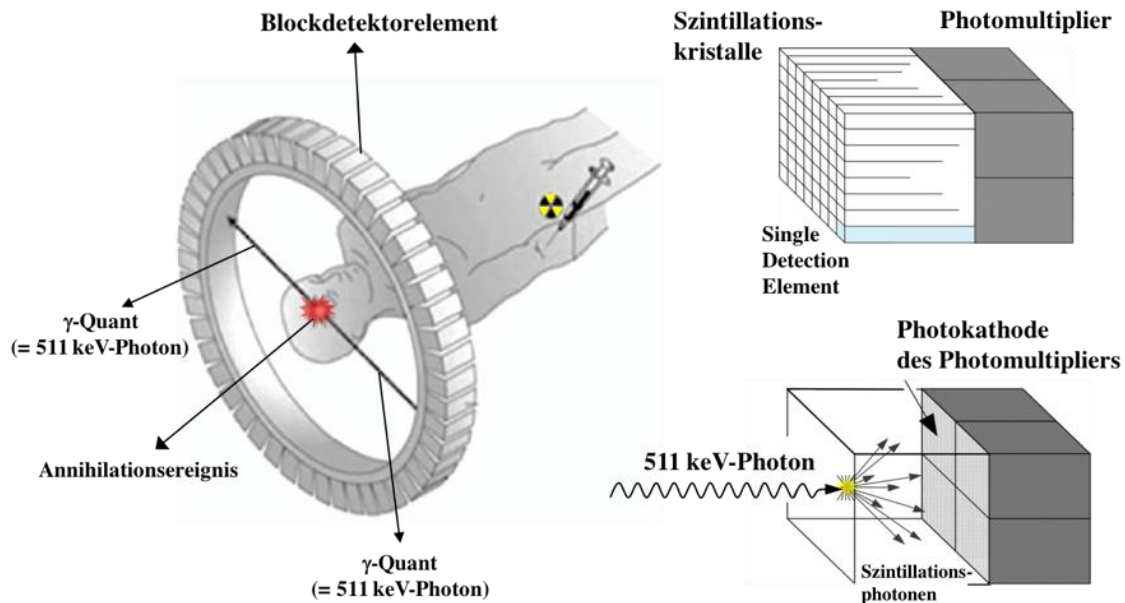


Abbildung 4. Modifiziert nach Schmitz et al. [102]
 Detektorring und Detektoraufbau eines PET-Gerätes

Nachdem pro Annihilation zwei γ -Quanten entstehen und diametral ausstrahlen, treffen sie idealerweise zeitgleich auf zwei sich gegenüberliegende Kristalldetektoren. Das gleichzeitige Auftreffen der Photonen wird Koinzidenzereignis, im Englischen „Prompt“ genannt. Findet jedoch die Annihilation örtlich näher an einem der Szintillationskristalle statt, muss das zweite Photon eine längere Strecke zurücklegen, um den gegenüberliegenden Szintillationskristall zu erreichen. Das Auftreffen der Photonen erfolgt somit nicht zum exakt selben Zeitpunkt. Aus diesem Grund wird diese Verzögerung durch ein Toleranzzeitfenster von ca. 10 - 20 ns miteinkalkuliert und das Photon trotzdem in die Messung einbezogen [24].

Die Verbindungslinie zwischen zwei gleichzeitig aktivierten Detektoren bezeichnet man als „Line of Response“ (LOR). Sie beinhaltet den Punkt der Annihilation und dient der späteren Datenverarbeitung.

In der Realität kann der Ort der Emission nicht exakt auf einer Geraden festgelegt werden. Auch der Winkel zwischen den Vernichtungsstrahlen beträgt nicht exakt 180° (Streubreite ca. $0,3^\circ$). Die Koinzidenzereignisse werden in wahre Koinzidenzen (Trues) und zufällige Koinzidenzen

(Randoms) unterteilt. Randoms treten auf, wenn zwei 511-keV-Photonen von zwei separaten Annihilationsorten von einem zusammengehörenden Detektorpärchen innerhalb eines Zeit- und Energiefensters gemessen werden. Eine weitere Qualitätsminderung wird durch Streukoinzidenzen („Scattered coincidences“) hervorgerufen und ist auf den Compton-Effekt [63] zurückzuführen. Er beschreibt die Interaktion des Annihilationsphotons mit anderen Elektronen des menschlichen Gewebes. Das γ -Quant trifft unterwegs auf ein „fremdes“ Elektron und schlägt dieses aus seiner Hülle. Durch diesen Aufprall verliert das γ -Quant an Energie, ändert seine Fortbewegungsrichtung und trifft auf einen ihm nicht zugehörigen Blockdetektor. Es wird somit gestreut.

Eine wichtige Korrekturmethode zur Qualitätssteigerung des Bildes ist die Schwächungskorrektur („Attenuation correction“). Photonen, die ab dem Annihilationsort dichteres Gewebe durchqueren müssen, werden mit höherer Wahrscheinlichkeit gestreut oder absorbiert.

Um eine Schwächungskorrektur durchzuführen, ist eine Korrektur für alle LORs des Patienten vonnöten. In Hybridgeräten, wie PET/CT- oder PET/MRI Scannern, werden hierfür anatomische Informationen des CT- bzw. MRT-Bildes herangezogen.

Die Datenspeicherung am Computer erfolgt in Form von Sinogrammen (Sinuskurve in einem Histogramm). Ein Sinogramm kann als Matrix oder Polarkoordinatensystem verstanden werden, in dem die Entfernung und der Drehwinkel der LORs in Referenz zum Zentrum des Detektorrings registriert werden [97]. Das finale Sinogramm repräsentiert die absolute Punktzahl innerhalb eines Pixels und die Anzahl der Koinzidenzereignisse entlang der LOR innerhalb eines Zeitintervalls. Die digitalisierten Signale werden nun in Matrizen gespeichert.

1.5.2. 18-Fluorodeoxyglucose (FDG)

Die FDG ist ein Glucoseanalogon und zählt bei PET-Untersuchungen weltweit zu den meist eingesetzten und meist produzierten Tracern. Im Gegensatz zum Glucosemolekül ist im FDG-Molekül die Hydroxy-Gruppe des zweiten Kohlenstoffatoms durch ein ^{18}F -Atom ersetzt [128]. Da der Energiebedarf des Gehirns fast ausschließlich über Glucose gedeckt wird, kann die FDG in den physiologischen Metabolismus miteingeschleust werden. Über den GLUT1-Transporter gelangt sie insulinunabhängig in die Zellen und wird im Rahmen der Glykolyse von der Hexokinase zu FDG-6-Phosphat phosphoryliert. Durch die ausgewechselte Hydroxy-Gruppe kann der nächste physiologische Stoffwechselschritt nicht stattfinden und das FDG-6-Phosphat nicht weiter metabolisiert werden. Das FDG-6-Phosphat akkumuliert nun in der Zelle, was als „metabolic trapping“ bezeichnet wird.

Es gibt 2 unterschiedliche Methoden, FDG herzustellen. Die historisch ältere „Elektrophile Fluorination“ und sowie die heute häufiger angewendete „Nukleophile Substitution“ nach *Hamacher et al.*, die in einem Teilchenbeschleuniger (Zyklotron) und einer daran angeschlossenen Syntheseinheit stattfindet.

Die nukleophile Substitution erfolgt in vier wesentlichen Schritten und umfasst 1.) die Radionuklidproduktion, 2.) die Radiosynthese i.S. einer Kopplung an das Vorläufermolekül 3.) die Abfüllung sowie 4.) eine Qualitätskontrolle [101].

In einem Teilchenbeschleuniger befinden sich Magnete und eine Ionenquelle, die ein elektrisches Magnetfeld erzeugen. Hier wird das Zielatom (Target) mit geladenen Partikeln beschossen. Im Falle von Fluor-18 ist das Target mit O-18-Isotopen angereichertes Wasser.

Das Radiopharmakon wird erst für Untersuchungen freigegeben, nachdem es eine Qualitätskontrolle durchlaufen hat. Hierbei werden Parameter wie der PH-Wert, Lösungsmittelrückstände, Pyrogenfreiheit bzw. Sterilität, Nuklidreinheit, absolute und spezifische Aktivität, Volumenaktivität, etc. geprüft [71].

1.6. Der Partial-Volumen-Effekt (PVE)

1.6.1. Physikalische Hintergründe des PVE

Unter dem Begriff Partial-Volumen-Effekt werden Qualitäts- und Quantitätseinschränkungen des PET-Bildes zusammengefasst. Sie äußern sich als Unschärfe kleiner Zielstrukturen und sind auf das limitierte Auflösungsvermögen von PET-Scannern zurückzuführen. Im Allgemeinen beschränkt sich der PVE nicht nur auf den FDG-Tracer und die Hirnatrophie bei Demenzen. Ebenso sind etliche Disziplinen mit jüngerem Patientengut wie beispielsweise die Onkologie, die Kardiologie oder weitere neurologische Teilbereiche wie die Parkinson- und Epilepsiediagnostik etc. mit der PVE-Problematik konfrontiert, die auch regelmäßig auf PVE-Korrekturmethode(n) (PVEK) zurückgreifen [29].

Streng genommen handelt es sich um zwei PVEs, den „Tissue-fraction-effect“ und das „Spill-over“.

Definitionsgemäß sind jene Strukturen vom PVE betroffen, deren Größe im Millimeterbereich liegt und damit unter dem Wert der doppelten Halbwertsbreite, (Full width half maximum; FWHM) des PET-Scanners [47]. Die FWHM eines optischen Systems ist ein Maß für die Fähigkeit des Gerätes, eine wahrheitsgetreue Abbildung des Untersuchungsobjekts zu erstellen. Die FWHM ist als Abstand zwischen zwei Punkten definiert, die vom Scanner noch als getrennt dargestellt werden können. Je kleiner die Halbwertsbreite, desto präziser ist das Gerät [112]. Die Auflösung eines PET-Bildes hängt unter anderem von der Größe der Szintillationskristalle, der Durchmesserlänge des Detektorrings und der Weglänge des Positrons ab.

Vom „Tissue-fraction-effect“ spricht man, wenn sich mehrere Gewebearten in einem Voxel („volume pixel“; Bildeinheit in der 3D-Bilddarstellung) treffen. Die Größe eines Voxels liegt standardmäßig im Millimeterbereich [29]. Auf dem Gebiet der inneren Medizin kann dies Blut und Herzmuskelgewebe implizieren, in der Neurologie Liquor, graue und weiße Substanz.

Das „Spill-over“ mit seiner wortwörtlichen Übersetzung des „Überlaufens“ beschreibt jene Aktivität, die außerhalb der eigentlichen Zielregion zu sehen ist. Sie ist abhängig von der Morphologie der Zielstruktur, der Tracerverteilung und der Auflösung, die je nach Lokalisation innerhalb des „Field of view“ (FOV) variieren kann.

„Spill-in“ bedeutet, dass die Nachbarschaft in die Untersuchungsregion hineinstrahlt. „Spill-out“ beläuft sich auf die Zielregion selbst, die mit hoher Aktivität über ihre Grenzen in die Umgebung hinausstrahlt und ihre Nachbarareale „überstrahlt“. Folglich stellen sich hypermetabole Areale weniger aggressiv und ausgedehnter dar als in der Realität.

PVE-Korrekturmethode(n) können grob in post-rekonstruktiv und rekonstruktiv eingeteilt

werden, innerhalb dieser Kategorien in region-of-interest (ROI) und voxel-basiert. Die ersten PVE-Korrekturansätze stammen von Hofmann et al. aus dem Jahr 1979 [47]. Mittels Objektgröße, -form und Platzierung im Scanner definierten Hofmann et al. den „Recovery Coefficient (RC)“. Der RC ist der Quotient der wahrscheinlichen Aktivitätskonzentration des Objekts geteilt durch die tatsächliche Aktivitätskonzentration. Bis heute ist der RC in Korrekturalgorithmen enthalten. Zum damaligen Zeitpunkt forschten Hofmann et al. an einer „heißen“ Quelle vor einem „kalten“ Hintergrund und berücksichtigten vordergründig das Spill-in. In den nachfolgenden Jahren folgten Arbeiten, die das Spill-out aus der Nachbarschaft mitaufnahmen [55]. Ein elementarer Bestandteil von PVEKs ist die Punkt-Spreiz-Funktion (PSF). Sie beschreibt die Antwort eines optischen Systems auf eine Punktquelle. Je nach Position der Punktquelle im PET-Scanner ändern sich ihre Werte und damit die Auflösungsgenauigkeit (siehe Abb. 6).

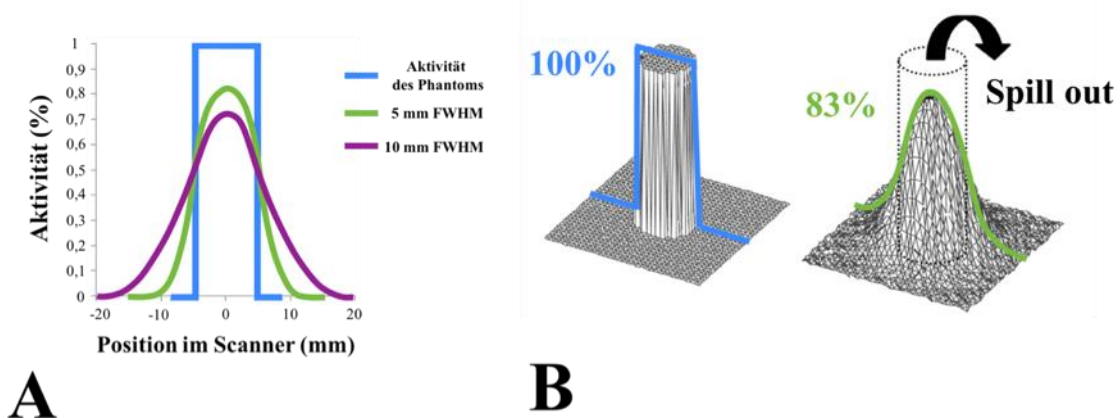


Abbildung 5. A modifiziert nach Burger C. [12]; B modifiziert nach Soret et al. [112]

Teil A: Punkt-Spreiz-Funktion (Point Spread Function) als mathematisches Modell der Scanner-Auflösung

Teil B: Blaue Linie: Visualisierung einer Phantomquelle, wie sie in der Realität strahlt. Grüne Linie: wie sie vom PET-Scanner dargestellt wird.

1.6.2. PVE-Korrektur nach Müller-Gärtner et al.

1992 wurde von Müller-Gärtner et al. ein bereits bestehender MRT-Korrekturalgorithmus weiterentwickelt, der konkret auf die graue Substanz ausgerichtet ist. Diese Methode beabsichtigt, das Spill-in der weißen Substanz (WM, white matter) und des Liquors (CSF; cerebrospinal fluid) sowie das Spill-out der grauen Substanz (GM, grey matter) zu eliminieren. Hierfür wird das Gehirn in diese 3 Entitäten unterteilt [29, 73]. Man geht davon aus, dass die WM homogen strahlt und der Liquor eine Aktivität von Null hat. Der Korrekturvorgang umfasst die Glättung der segmentierten MRT-Daten bis die optische Auflösung der PET-Bilder erreicht ist. Die Müller-Gärtner-Methode (MGM) arbeitet mit den PSF-Werten des PET-Scanners. Ein Beispiel für die Ermittlung der PSF ist die Untersuchung einer in Wasser

platzierten Punktquelle mit einem Durchmesser $< 1\text{mm}$.

Die MGM hat folgende mathematischen Hintergründe [73]:

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

Das sichtbare PET-Bild (I_{obs}) ist die mathematische Faltung (\otimes) der tatsächlichen Radioaktivitätsverteilung (I_{actual}) und der dreidimensionalen Point-Spread-Function (h) des Scannersystems

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

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

$$\text{Aus Gleichung 1. und 2. ergibt sich Gleichung 3. } I_{\text{obs}} = I_{\text{gray}} \otimes h + I_{\text{white}} \otimes h + I_{\text{CSF}} \otimes h$$

Es wird angenommen, dass die Radioaktivitätskonzentration innerhalb der WM und CSF bekannt und innerhalb der gesamten WM (\hat{I}_{white}) und des CSF (\hat{I}_{CSF}) konstant ist.

Die räumliche Zuordnung der drei Entitäten (X_{gray} für die GM, X_{white} für die WM und X_{CSF} für das CSF) ist aus dem MRT-Bild bekannt.

$$4. I_{\text{white}} = \hat{I}_{\text{white}} X_{\text{white}}$$

$$I_{\text{CSF}} = \hat{I}_{\text{CSF}} X_{\text{CSF}}$$

I_{gray} ist die Unbekannte und definiert als 5. $I_{\text{gray}} = \hat{I}_{\text{gray}} X_{\text{gray}}$

Bei der Größe \hat{I}_{gray} wird angenommen, dass die Radioaktivitätskonzentration innerhalb der GM nicht einheitlich ist. I_{gray} und \hat{I}_{gray} werden als gleich angenommen, mit der Zusatzanmerkung, dass \hat{I}_{gray} für Pixel außerhalb der GM nicht definiert ist. X_{gray} wiederum ist für Pixel außerhalb der GM $I_{\text{gray}} = 0$ festgelegt.

$$\text{Die Substitution der Funktionswerte ergibt: } 6. I_{\text{obs}} = I_{\text{gray}} \otimes h + \hat{I}_{\text{white}} X_{\text{white}} \otimes h + \hat{I}_{\text{CSF}} X_{\text{CSF}} \otimes h$$

$$\text{Weiter umgeformt folgt Gleichung 7. } I_{\text{gray}} \otimes h = I_{\text{obs}} - \hat{I}_{\text{white}} X_{\text{white}} \otimes h - \hat{I}_{\text{CSF}} X_{\text{CSF}} \otimes h$$

$$\text{Aus Gleichung 5. ergibt sich Gleichung 8. } I_{\text{gray}} \otimes h = (\hat{I}_{\text{gray}} X_{\text{gray}}) \otimes h$$

Unter der Voraussetzung, dass der nächste Schritt 9. $(\hat{I}_{\text{gray}} X_{\text{gray}}) \otimes h = \hat{I}_{\text{gray}} (X_{\text{gray}} \otimes h)$ lautet, resultiert folgender Ausdruck aus den Berechnungen und liefert eine Schätzung für \hat{I}_{gray} :

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

1.6.3. PVE-Korrektur nach Rousset et al.

Bei der PVE-Korrektur nach Rousset et al. wird das Gehirn in einzelne Geweberegionen, Regions-of-interest (ROI) oder Volumes-of-interest (VOI) segmentiert. Für jedes Segment, das in der Analyse berücksichtigt werden soll, wird eine separate Gleichung (Regional spread function) errechnet. Hierbei wird angenommen, dass jede untersuchte ROI homogen strahlt (Durchschnittsaktivität der ROI) und das umliegende Gewebe eine Aktivität von null hat. Ist das Auflösungsvermögen des Scanners bekannt, können die gegenseitigen Störsignale innerhalb der ROIs berechnet und korrigiert werden. Dieser PVE-Korrekturmethode liegen Matrizengleichungen zugrunde, weshalb sie auch als Geometric Transfer Matrix (GTM)-Methode bezeichnet wird.

1.7. Grundlagen der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)

Die MRT generiert ihre Bilddaten mithilfe eines Magnetfeldes und kann je nach Modalität morphologische, metabolische und funktionelle Informationen von Organen bereitstellen [96]. Grundlage der MRT-Untersuchung bilden die physikalischen Eigenschaften der Wasserstoffprotonen, die aufgrund des hohen Wassergehalts im Körper (65%) in großen Mengen zur Verfügung stehen.

Wasserstoffprotonen besitzen als Elementarteilchen die Eigenschaft eines Eigendrehimpulses, den sogenannten Kernspin. Er kann als Rotation des Protons um die eigene Achse (Kernspin-Achse) verstanden werden. Bewegt sich eine elektrische Ladung im Raum, wird ein magnetisches Dipolmoment induziert, das mathematisch mit einem Vektor dargestellt werden kann.

Wird nun von außen, durch den MR-Tomographen, ein starkes Magnetfeld B_0 angelegt, richten sich die Dipolmoment-Vektoren entlang der Hauptmagnetfeldachse aus. Klinische MR-Scanner induzieren Magnetfelder mit einer Stärke bis zu 3 Tesla, das Magnetfeld der Erde beträgt circa $10 \mu\text{T}$.

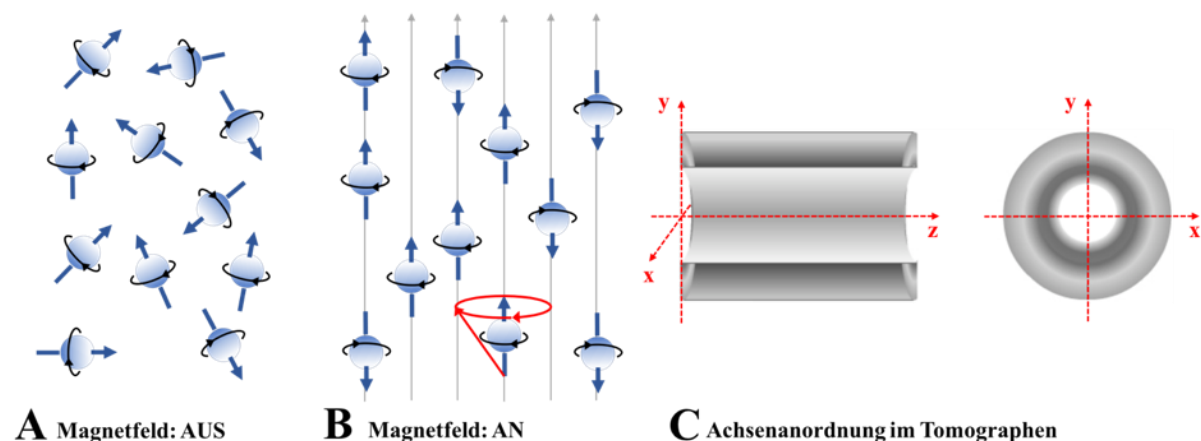


Abbildung 6. in Anlehnung an Pabst et al. [78]

A. und **B.** Im Gewebe sind Wasserstoffprotonen frei orientiert. Wird das Magnetfeld eingeschaltet ordnen sich die Dipolmoment-Vektoren parallel und anti-parallel entlang der Magnetfeldlinien an. Zusätzlich beginnen die Dipolmoment-Vektoren um die Magnetfeldlinien zu präzedieren (siehe rote Markierung).

C. Achsenanordnung in einem MR-Tomographen

Da die parallele Anordnung zum Magnetfeld energetisch günstiger ist, überwiegt die Anzahl der parallel angeordneten Dipole und es entsteht eine Magnetisierung entlang der z-Achse, auch Längsmagnetisierung genannt. Durch das angelegte Magnetfeld kommt es, abgesehen vom ursprünglich vorhandenen Kernspin, zusätzlich zur Präzession der Dipolmoment-Vektoren um die Längsachse des Hauptmagnetfeldes B_0 .

Die Präzessionsfrequenz der Vektoren wird Larmorfrequenz (ω) genannt und ist proportional zur angelegten Magnetfeldstärke (B_0).

Um nun eine Magnetresonanz-Signal zu erzeugen, wird einige Millisekunden lang von einer Sendespule ein Hochfrequenz-Puls (HF-Puls) auf das Hauptmagnetfeld eingestrahlt.

Die längsmagnetisierten Protonen absorbieren die Energie des HF-Pulses und kippen aus ihrer Gleichgewichtslage in eine andere Ebene. Der Kippwinkel hängt von der Länge und der Stärke des HF-Pulses ab. Ein 90° -HF-Puls bewirkt, dass das Spinsystem in die transversale XY-Ebene kippt. Ein HF-Puls bewirkt außerdem, dass die präzedierenden Dipolvektoren synchronisieren und phasengleich präzedieren. Diese Phasengleichheit führt zu einer Signalverstärkung, die in der Empfangsspule einen Wechselstrom erzeugt und als MR-Signal registriert wird [11].

Das Abschalten des HF-Pulses hat zur Folge, dass das gekippte Spinsystem seine Energie an die Umgebung abgibt und in sein ursprüngliches Energiegleichgewicht zurückkehrt. Es erholt sich.

Der Begriff der T1-Relaxation beschreibt die Rückkehr in die ursprüngliche Längsmagnetisierung. T1 ist jene Zeit, die benötigt wird, bis die Längsmagnetisierung 63% ihres Ursprungswertes erreicht hat. Die T1-Relaxation ist ein wichtiger Parameter für die Kontrastdarstellung und ein Maß dafür, wie schnell ein Gewebe wieder erregbar ist.

Die T2-Relaxation repräsentiert den Verlust der Phasengleichheit der präzedierenden Dipolmomentvektoren. Sie gibt an, nach welcher Zeit die Transversalmagnetisierung auf 37% ihres Ursprungswertes abgefallen ist [28, 78].

Zur Generierung eines MRT-Bildes müssen die Körperschichten mehrmals angeregt und gemessen werden (z.B. 265 Mal). Um die Signale ihrem Ursprungsort zuordnen zu können, wird das magnetische Hauptfeld während den Messungen von drei orthogonal zueinanderstehenden Gradientenfeldern (X-, Y- und Z-Gradient) überlagert. Mithilfe dieser Gradienten wird im weiteren Verlauf eine Rohdatenmatrix, der sogenannte K-Raum, angelegt. Er enthält Daten über den Bildkontrast und die Bildschärfe und wird mit Visualisierungsalgorithmen in ein 2-D-Bild umgerechnet [28, 44, 78, 83]. Der Bildkontrast ist von der T1- und T2-Gewichtung und vom Protonendichtekontrast abhängig. Die T1-Gewichtung ist die Repetitionszeit (Time of repetition/TR), das Zeitfenster zwischen den Anregungen, in dem sich die Dipolmoment-Vektoren wieder am Hauptmagnetfeld ausrichten. Je länger die TR, desto größer ist die wieder erreichte Längsmagnetisierung. Das MR-Signal fällt dann bei erneuter Anregung stärker aus. In der Praxis wird eine TR von 2-3 Sekunden gewählt. In dieser Zeit haben sich protonendichte Bereiche, wie Flüssigkeiten, noch nicht vollständig erholt und erscheinen auf dem T1-gewichteten Bild dunkel.

Die T2-Gewichtung ist die sogenannte Echozeit (Time to echo, TE), das Zeitfenster zwischen Anregung und Messung des MR-Signals. Mit kurzen Echozeiten kann protonendichtes Gewebe hell dargestellt werden.

Mittels MPRAGE (Three-dimensional Magnetization prepared rapid gradient echo)-Sequenzen ist es möglich, hochaufgelöste T1-gewichtete Bilder eines dreidimensionalen Datensatzes und Volumendaten, zum Beispiel des Kopfes, zu akquirieren [76].

MPRAGE-Bilder eignen sich aufgrund der guten Differenzierbarkeit zwischen grauer und weißer Substanz besonders gut für Segmentierungsanalysen und PVE-Korrekturen.

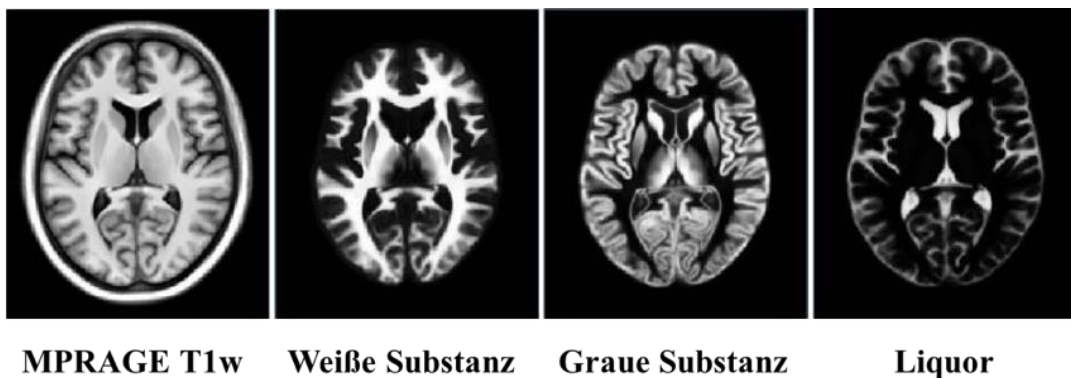


Abbildung 7. Modifiziert nach Yiming X.

Copyright (C) 2016,2017 Yiming Xiao, McConnell Brain Imaging Centre, Montreal Neurological Institute, McGill University [125]

Die hohe Auflösung von MPRAGE-Bildern ermöglicht eine scharfe Unterteilung in weiße, graue Substanz und Liquor, weshalb sich MPRAGE-Datensätze für eine Vielzahl von computergestützten Analyseverfahren eignen.

2. Zielsetzung

Aufgrund des engen Zusammenhangs zwischen kognitivem Abbau und Depression wird zunehmend klinisch und bildgebend geforscht, inwieweit diese Verknüpfung als Risikofaktor oder als Prädiktor einer dementiellen Erkrankung eingestuft werden kann [124].

Dieser Arbeit liegt die Hypothese zugrunde, dass in der zerebralen 18F-FDG-PET-Untersuchung geriatrischer Patienten die altersbedingte Hirnrindenatrophie Qualitäts- und Quantitätseinschränkungen hervorruft. Diese werden unter dem Begriff „Partial-Volumen-Effekt (PVE)“ zusammengefasst und erschweren die exakte Beurteilung hypometaboler Hirnregionen sowohl visuell als auch quantitativ.

Zusätzlich wird angenommen, dass kognitiv unauffällige Patienten mit Altersdepression eine erhöhte Konversionsrate zum Mild Cognitive Impairment (MCI) aufweisen [114].

Bildgebende Studien, die den PVE bei Cognitively Normal (CN)- und subsyndromalen Patienten berücksichtigen, waren bisher nicht vorhanden.

Die Datensätze dieser Studie entstammen der Datenbank des internationalen ADNI-Projekts (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative). Die ausgewählten Patienten zeigten sowohl in der Versuchs- als auch in der Kontrollgruppe keine kognitiven Einschränkungen und waren zwischen 62 und 87 Jahren alt. Die Versuchsgruppe bestand aus 21 Patienten mit subsyndromaler Altersdepression (DEP-Gruppe), die Kontrollgruppe aus 29 nicht-depressiven Patienten (NON-DEP-Gruppe).

Diese Dissertationsarbeit hatte zum Ziel, die Unterschiede im zerebralen 18F-FDG-Aktivitätsmuster zwischen der subsyndromalen DEP- und der nicht depressiven NON-DEP-Gruppe zu untersuchen. Außerdem wurden die quantitativen Veränderungen im 18F-FDG-PET-Aktivitätsmuster vor und nach Anwendung der PVE-Korrektur geprüft.

Folgende Arbeitsschritte wurden unternommen:

- Selektion des Patientenkollektivs anhand psychometrischer Testergebnisse der Mini-Mental-State-Examination (MMSE), Geriatric Depression Scale (GDS) und Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q)
- Durchführung der MRT-basierten PVE-Korrektur nach Müller-Gärtner an allen FDG-PET-Datensätzen
- Voxel-weise Kontrastierung der DEP-Gruppe vs. NON-DEP-Gruppe
- Durchführung der VOI-basierten PVE-Korrektur nach Rousset

3. Material und Methoden

3.1. ADNI Database (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative)

Für diese Arbeit wurden klinische Testergebnisse, FDG-PET- und die dazugehörigen, T1-gewichteten MPRAGE (T1w MRI) Bilder aus der ADNI-Datenbank herangezogen.

ADNI wurde als multizentrisches Projekt im Jahre 2004 von US-amerikanischen Instituten, Stiftungen und pharmazeutischen Unternehmen ins Leben gerufen. (National Institute of Aging, Food and Drug Administration, National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering, Alzheimer's Association, Institute for Study of Aging).

Das Konzept der Initiative besteht darin, Prädiktoren für die Alzheimer-Demenz zu erfassen und die Entwicklung neuer Behandlungsmethoden voranzutreiben. Die Datensammlung soll ermöglichen, Veränderungen in Gehirnstruktur und Gehirnstoffwechsel über einen längeren Zeitraum zu verfolgen.

Heute enthält die ADNI-Datenbank Datensätze von über 1500 Patienten. Die erhobenen Biomarker umfassen die Beta-Amyloid- und Tau-Konzentration im Liquor, Beta-Amyloid-Ablagerungen in der PET, Neuronendegeneration in der FDG-PET, Gehirnatrophie in der MRT, Gedächtnisstörungen sowie kognitive Defizite [1].

Die Daten wurden in Kooperation mit 50 amerikanischen und kanadischen Demenzzentren erstellt. Sie stehen weltweit wissenschaftlichen Einrichtungen zur Verfügung und werden von ca. 2500 Wissenschaftlern zu Forschungszwecken genutzt.

Die Patientenrekrutierung startete im September 2005, die Datenakquise ein Jahr später und unterteilte sich in die Abschnitte ADNI-1 und ADNI-Go, sowie ADNI-2, der bis 2016 fortgeführt wurde. Das Alter der an allen Projekten teilnehmenden Patienten lag zwischen 55 und 90 Jahren.

3.2. Patientenselektion und Studiendesign

Die Daten dieser Arbeit stammen aus den drei Studienabschnitten, ADNI-1, ADNI-Go und ADNI-2.

Zum Downloadzeitpunkt des 30. Juli 2013 enthielt die gesamte Datenbank FDG-PET-Datensätze von 1338 Studienteilnehmern. Das Alter der Patienten lag zwischen 55 und 90 Jahren. 398 Patienten davon waren mit einer MMSE-Punktzahl von 24-30 klinisch als Cognitively Normal (CN) eingestuft. Mithilfe des NPI-Q-Unterpunkts #4 wurden die CN-Patienten in depressiv oder nicht-depressiv eingeteilt. CN-Patienten mit depressiver Symptomatik (DEP) wurden mit "1 = Depression vorhanden" und CN-Patienten ohne depressive Symptomatik (NON-DEP) mit "0 = Depression nicht vorhanden" gekennzeichnet. Der Schweregrad (Severity) der Depression wurde hier nicht berücksichtigt. Der gesamte ADNI-Patientenpool enthielt keine Patienten mit *Major Depressive Disorder* oder bipolarer Störung. Die depressiven Symptome erfüllten nicht die Kriterien einer voll ausgeprägten Depression und wurden deshalb in dieser Arbeit als „subsyndromal depressiv“ eingestuft.

Der Neuropsychiatric Inventory-Questionnaire (NPI-Q) erfasst weitere psychiatrische Symptome wie z. B. Halluzinationen, Wahnvorstellungen oder Agitiertheit (Siehe NPI-Q Fragebogen im Anhang). Nachdem diese Symptome das Glucosemuster im Gehirn beeinflussen können, wurden Patienten mit zusätzlichen psychiatrischen Symptomen vorsätzlich aus der DEP-Gruppe ausgeschlossen. Um in die DEP-Gruppe eingeschlossen zu werden, durfte lediglich Punkt #4 erfüllt sein. Die restlichen der insgesamt 12 abgefragten Symptome des NPI-Q mussten negativ sein.

4. Depression (Dysphoria):

Does the patient act as if he/she is sad or in low spirits? Does he/she cry?

yes *no*

If yes, please specify:

SEVERITY 1 2 3

Abbildung 8. Quelle: <https://www.alz.washington.edu/npiq/Signin.html>

NPI-Q-Punkt 4. Übersetzung: Verhält sich der Patient als wäre er traurig oder niedergeschlagen? Weint er/sie?

Für die NON-DEP-Gruppe wurde der GDS-Wert (Geriatric Depression Scale) als zusätzliches diagnostisches Kriterium gewählt. Um eine Depressionsfreiheit sicherzustellen, musste ein NON-DEP-Patient in einem Follow-up-Zeitraum von mindestens 24 Monaten konstant GDS-Werte von null aufweisen. Patienten mit intermittierenden depressiven Episoden wurden ausgeschlossen. Von 168 NON-DEP-Patienten hielten nur 30 Patienten im Verlauf beide Werte des NPI-Q #4 und der GDS konstant auf null.

Im finalen Kollektiv wurde die Medikamentenanamnese auf psychostimulierende Substanzen (Antidepressiva, Antipsychotika und Antikonvulsiva) überprüft.

3.3. Bilddaten

Einer der 30 NON-DEP-Patienten wurde aufgrund von unvollständigen Kleinhirnstrukturen im FDG-PET aus der Studie ausgeschlossen.

Gruppenspezifische Charakteristika beider Kohorten sind in **Tab. 3** aufgeführt:

	DEP	NON-DEP	p-Wert
Anzahl (N)	21	29	
Alter (y), Durchschnitt \pm SA	77.0 \pm 6.9	75.4 \pm 6.3	n.s.
Geschlecht, Durchschnitt (m/w)	11 / 10	17 / 12	n.s.
Bildungsabschluss (y), Durchschnitt \pm SA	16.1 \pm 2.1	15.5 \pm 3.1	n.s.
MMSE (0-30), Durchschnitt \pm SA	29.2 \pm 1.0	29.1 \pm 1.1	n.s.
GDS (0-15)	2.1 \pm 2.1	0	

Tabelle 3. [10]

Demographische Größen und Kovariablen beider Gruppen, bestehend aus CN-Patienten mit subsyndromaler Depression (DEP) und CN-Patienten ohne depressive Symptome (NON-DEP)

CN = Cognitively Normal MMSE = Mini Mental State Examination

GDS = Geriatric Depression Scale (Kurzversion); SA = Standardabweichung

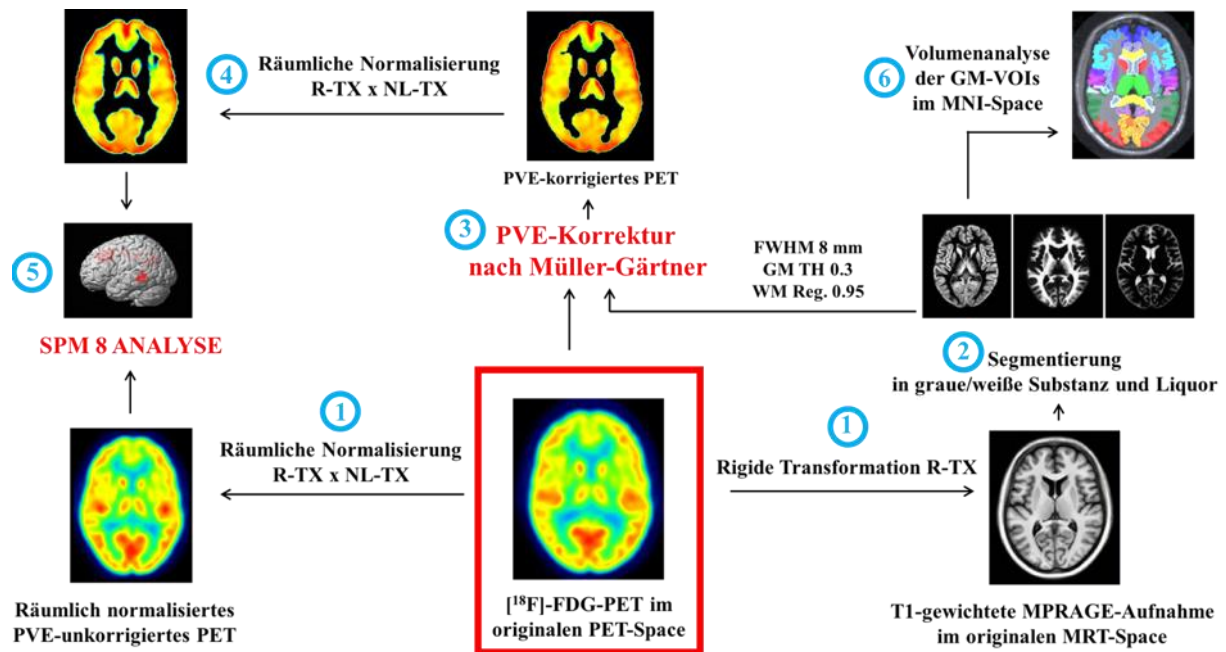


Abbildung 9. Arbeitsschritte der MGM

① Für jeden Patienten wurden im individuellen, nativen PET-Space Algorithmen für eine rigide (R-TX) und eine non-lineare (NL-TX) Normalisation berechnet. Dieser Schritt war für die räumliche Ausrichtung und die spätere voxelweise Auswertung mit Statistical Parametric Mapping (SPM) ⑤ notwendig. Mit dem R-TX-Algorithmus konnte das PET-Gehirn in den MRT-Space gebracht werden. Später wurde der R-TX-Algorithmus bei der VOI-basierten PVEK verwendet.

② Die T1w MRT-Bilder wurden in graue Substanz, gray matter (GM), weiße Substanz, white matter (WM) und Liquor, cerebrospinal fluid (CSF) segmentiert, um später ⑥ Volumenanalysen und eine ③ T1wMRT-basierte PVEK nach Müller-Gärtner durchführen zu können. ④ Um eine exakte Analyse durchführen zu können, mussten alle Gehirn gleich im Raum ausgerichtet sein. Der finale Schritt umfasste die voxelweise Auswertung mit SPM. Unabhängig von der PVEK fand eine Volumenanalyse der grauen Substanz statt.

FWHM = Full-width-at-half-maximum; GM TH = Gray Matter Threshold; WM reg. = White matter regression

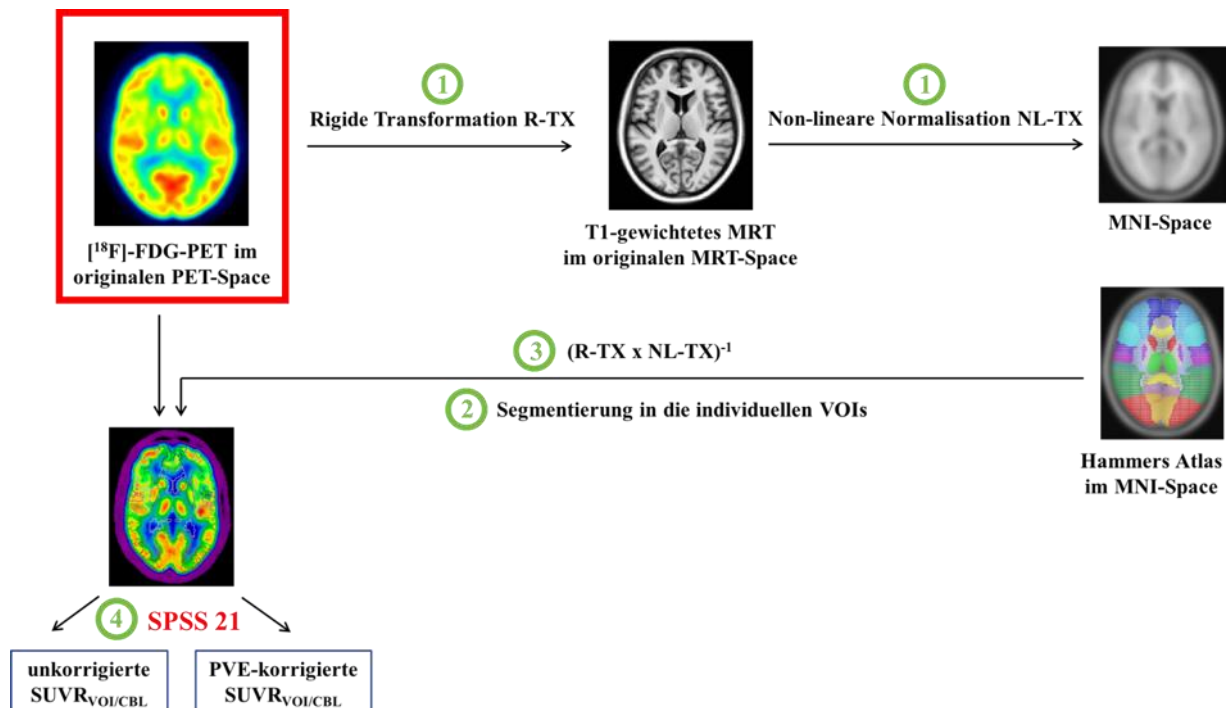


Abbildung 10. Arbeitsschritte der VOI-basierten PVE-Korrektur nach Rousset et al.

- ① Wie auch bei der MGM wurden für die GTM für jeden Patienten im individuellen, nativen PET-Space die Bilder rigide (R-TX) und non-linear (NL-TX) normalisiert. Diese Schritte waren für die gleiche Ausrichtung aller „Patientengehirne“ im MNI-Space erforderlich.
- ② Über den NL-TX-Algorithmus wurde jedes MRT-Bild in den Montreal-Neurological-Institute Space (MNI) gebracht, in dem die VOIs bestimmt wurden.
- ③ Durch eine Inversion der gespeicherten Transformationen ($R-TX^{-1}$; $NL-TX^{-1}$) erfolgte eine Rückführung der analysierten VOIs in den individuellen PET-Space.
- ④ Schließlich erfolgte eine für eine Datenauswertung mit SPSS. Das Cerebellum diente als Referenzregion.

3.4. FDG-PET-Datenakquise und Vorprozessierung

Die FDG-PET-Bilder wurden mit Siemens, GE und Philips PET-Scannern aufgenommen.

Die Scans wurden anhand der Standardprotokolle (30-60 Minute dynamic, 30-60 minute static, 0-60 minute dynamic) nach intravenöser Injektion von 185 +- 19 MBq FDG durchgeführt.

Anschließend erfolgten Streuungs- und Schwächungskorrekturen und scannerspezifische Rekonstruktionen der Bilddaten. Dies geschah mithilfe der ergänzenden CT-Datensätze oder der Referenzmessungen mit [⁶⁸Ge] und [¹³⁷Cs]. Die Datensätze wurden an der Universität Michigan auf Artefakte geprüft, anonymisiert und in das Laboratory of Neuroimaging (LONI) transferiert.

Genauere Ausführung unter <https://adni.loni.usc.edu/wp-content/uploads/2008/07/adni2-procedures-manual.pdf>

Die FDG-PET-Bilder wurden im DICOM Format heruntergeladen. Die FDG-PET-Vorprozessierung umfasste:

- Bewegungskorrektur durch Ko-Registrierung mit 5-Minuten-Aufnahmen
- Durchschnittsberechnung des Zeitfensters (30-60 min per image)
- Ko-Registrierung longitudinaler Bilddatensätze mit dem Baseline-Scan und Re-Orientierung in einer standardisierten 160x160x96 Matrix mit einer Voxelgröße von 1.5 mm
- Glättung mithilfe einer scannerspezifischen Filterfunktion bis zu einer isotropen Auflösung von 8 mm

3.5. ADNI MRT-Datenakquise und Vorprozessierung

Die T1-gewichteten Magnet-Resonanz-Tomographie-Scans (T1wMRT) und 3D-MPRAGE Bildsequenzen wurden anhand des Standardprotokolls mit Siemens, GE und Philips MRI-Scannern aufgenommen [50]. Aus den zwei generierten Bildsequenzen wurde vom ADNI-Arbeitskreis das qualitativ hochwertigere Bild für die Vorprozessierung ausgewählt. Die MRT-Vorprozessierung umfasste:

- Gradwarp-Korrektur: Scanner-spezifische Korrekturen von non-linearen Verzerrungen [51]
- Korrektur bei nicht einheitlicher Bildintensität [50]
- Anwendung eines Scharfstellungsalgorithmus zur Bias-field-Korrektur [109]
- Anwendung räumlicher Skalierungswerte, die durch Phantommessungen generiert wurden [50, 77]

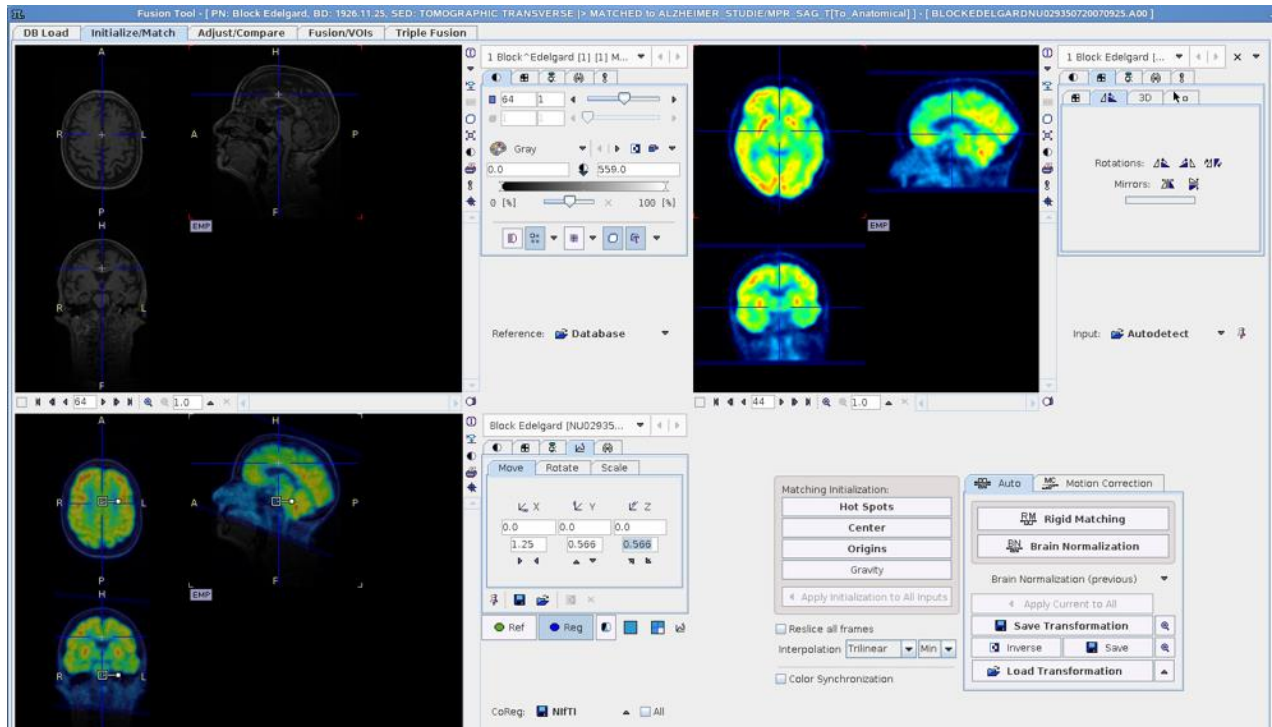


Abbildung 11.
Screenshot der Re-Orientierung der MRT- und PET-Bilder im PMOD-Programm

3.6. Voxelweise PET-Analysen

3.6.1. Ko-Registrierung, Glättung, Normalisierung

Die Ko-Registrierungen wurden mit dem PNEURO Tool des PMOD-Programms durchgeführt. (V.3.407 PMOD Technologies). Um eine lineare Transformation ins MATLAB-Format konvertieren zu können (PET-2-MRT), wurden die PET-Bilder mit den passenden MRT-Bildern „rigide“ ko-registriert. Die individuellen MRT-Bilder wurden non-linear mit dem standardisierten MNI-Space-Template ko-registriert und ebenfalls im MATLAB-Format gespeichert (MRI-2-MNI). Anschließend wurden die PET-2-MRT- und MRT-2-MNI-Transformationen gemeinsam auf die PET-Bilder jeweils im nativen PET-Space appliziert. Diese Applikationen ermöglichten eine präzise Raumnormalisierung des PET-Bildes und hielten Interpolationen gering.

Im Anschluss wurden die Bilder mit einem Gauß-Filter von 8 mm FWHM geglättet. Durch die Normierung mit der Cerebellum-VOI des Hammers Atlas [41] konnte eine einheitliche Intensitätsnormalisierung erreicht und später mit SPM weiterverarbeitet werden.

3.6.2. MRT-basierte PVE-Korrektur

Die T1-gewichteten MRT-Bilder wurden jeweils in ihrem originalen MRT-Space mit dem PMOD/PNEURO Tool [3] in GM, WM und CSF segmentiert. Alle Segmentierungen wurden einzeln auf Artefakte visuell überprüft. Bei Artefakten außerhalb des Gehirns wurde im MRT-Space ein binäres FDG-PET-Template appliziert. Im nächsten Schritt erfolgte im PET-Space die MRT-basierte PVEK nach der Müller-Gärtner [73]. Diese wurde mit einem GM-Threshold von 0.3, einer WM-Regression von 0.95 und einer einheitlichen FWHM von 8 mm durchgeführt. Die korrigierten Bilder wurden im PET-Space gespeichert. Im Anschluss wurde die MRI-2-MNI-Transformation angewandt.

Nachdem die MGM nur an Voxeln der grauen Substanz durchgeführt wird, wurde durch Multiplizierung aller PET-Daten im MNI-Space eine universelle Maske erstellt, die auf jedes Patientengehirn gelegt werden konnte. Die Maske enthielt lediglich Voxel mit einer Aktivität größer null. Analog zu den unkorrigierten Bildern wurde auch hier mit einem Gauß-Filter von 8 mm gearbeitet. Schließlich wurden die Ergebnisse mit der Aktivität (SUV, Standardized-Uptake Value) des Cerebellums ins Verhältnis gesetzt.

3.6.3. Voxelweise Statistik

Der Vergleich der unkorrigierten mit den PVE-korrigierten FDG-Bildern erfolgte voxelweise durch Anwendung eines Zweistichproben-t-Tests mit SPM 8 (Wellcome Department of Cognitive Neurology), einer Erweiterung der MATLAB-Software (R 2011a; MathWorks Inc.).

Als Kovariablen wurden Alter, Geschlecht, Bildungsgrad und Mini-Mental-State-Examination (MMSE)-Werte gewählt. Um die Endergebnisse vergleichen zu können, wurde die MGM-generierte Maske in beiden Analysen angewandt.

DEP- und NON-DEP-Patienten wurden mit einem Signifikanzschwellenwert von $p < 0.001$ und einem Bereich > 50 Voxel gegeneinander kontrastiert. Die Unterschiede im FDG-Uptake wurden in beide Richtungen kontrastiert, sowohl zwischen DEP- und NON-DEP, als auch zwischen NON-DEP und DEP.

3.7. VOI-basierte PET-Analyse

3.7.1. Individuelle VOI-Berechnung

Es erfolgte eine VOI-basierte FDG-PET-Analyse aller 50 Probanden im jeweiligen individuellen PET-Space mit dem PNEURO-Programm.

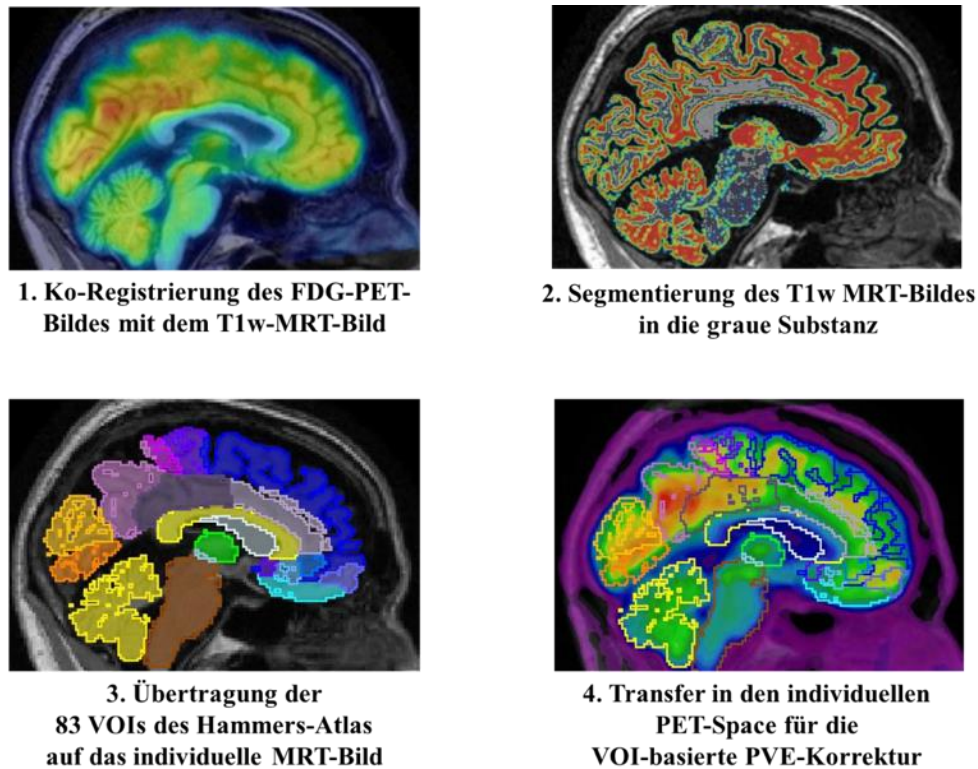


Abbildung 12.

Einzelne Schritte der Vorbereitung für die VOI-basierte PVEK im individuellen PET-Space

3.7.2. Arbeitsschritte der individuellen VOI-basierten Analyse

Der Algorithmus arbeitete mit den individuellen PET- und MRT-Bildern sowie mit den Segmentierungen der 83-VOIs im MNI-Space. Diese Form der Segmentierung wurde von Alexander Hammers am Imperial College London entwickelt [41]. Das FDG-PET-Bild jedes Patienten wurde mit dem zugehörigen MRT-Bild fusioniert. Im nächsten Schritt wurden die fusionierten Bilder non-linear auf das MRT-MNI-Space-Template geladen. Die zu Beginn durchgeführten GM/WM/CSF-Segmentierungen wurden verwendet, um individuelle GM-VOIs im MNI-Space zu erstellen. Nachfolgend wurde die verknüpften Transformationen (PET-2-MRI; MRI-2-MNI) invertiert und an den individuellen VOIs angewandt. Dadurch gelang es, die VOIs zurück in den nativen, individuellen PET-Space des Patienten zu bringen. Nachdem die individuellen VOI-Templates in den MNI-Space geladen worden waren, wurden zusätzlich die Volumina aller 83 Regionen (mm^3) berechnet.

3.7.3. VOI-basierte PVE-Korrektur

Die VOI-basierte PVEK wurde an individuellen VOIs durchgeführt und die unkorrigierten und PVE-korrigierten Areale berechnet [93, 94]. Für jedes nicht-ventrikuläre VOI wurde die Standardized-Uptake-Value-Ratio (SUVR) berechnet. Die SUVR ist ein Verhältnis zwischen dem SUV eines VOI und dem SUV einer Referenzregion. Bei unseren Berechnungen wurde das Cerebellum als Referenzregion gewählt. Insgesamt wurden unkorrigierte und PVE-korrigierte $SUVR_{VOI/CBL}$ -Werte von 75 Regionen ermittelt, die übrigen Regionen befanden sich in den Ventrikelräumen.

3.7.4. Effekte der Pharmakotherapie

Um potentielle Einflüsse der Pharmakotherapie zu erfassen, wurden die korrigierten und unkorrigierten $SUVR_{VOI/CBL}$ -Werte der DEP-Patienten in 2 Gruppen eingeteilt, in pharmakologisch unbehandelt (N=8) und pharmakologisch behandelt (N = 13). 9 der 13 behandelten Patienten erhielten Serotonin-(Noradrenalin)-Reuptake-Inhibitoren (SNSRI). Die Patienten der NON-DEP-Gruppe nahmen keine Medikamente ein.

3.7.5. VOI-basierte Statistik

Die unkorrigierten und PVE-korrigierten $SUVR_{VOI/CBL}$ -und Volumenwerte wurden mittels Multivariater Kovarianz-Analyse (MANCOVA) mit SPSS (Version 21.0; SPSS, Chicago, IL) verglichen. Die Kovariablen umfassten Alter, Geschlecht, MMSE und Bildungsgrad. Die P-Werte galten mit < 0.05 als signifikant.

4. Ergebnisse

4.1. Voxelweise Analyse

4.1.1. Unkorrigierte PET-Datensätze siehe Tab. 4a

Die unkorrigierten Daten der DEP-Patienten zeigten im Gegensatz zu NON-DEP-Patienten: Signifikante hypometabole Cluster ($p < 0.0011$; unc.) unilateral links: Frontal- und Temporalcortex und PCC. Beidseits hypometabol: Gyrus cinguli anterior (ACC = anterior cingulate Cortex) und Lobulus Paracentralis. Nur rechts: Precuneus und Cuneus. Hypermetabolische Areale konnten auch nach Veränderungen der Schwellenwerte nicht festgestellt werden.

4.1.2. PVE-korrigierte PET-Datensätze

Die PVE-korrigierten Daten der DEP-Patienten zeigten im Gegensatz zu NON-DEP-Patienten kleine Gruppierungen signifikanter hypometaboler Areale ($p < 0.001$). Diese befanden sich in der linken Frontalregion. Ebenso wies der rechte Gyrus frontalis superior verminderte FDG-Aufnahme auf. Der unilateral temporale Hypometabolismus ähnelte den unkorrigierten Daten. Auffallend blieb weiterhin der bilateral signifikante Hypometabolismus im ACC. Der vor der Korrektur signifikante Hypometabolismus im PCC, Cuneus und Precuneus war nach der Korrektur allerdings nicht mehr erkennbar. Auch in den korrigierten Daten waren keine signifikanten FDG-Erhöhungen zu sehen.

SPM-Kontrastierung DEP-Gruppe vs. NON-DEP-Gruppe

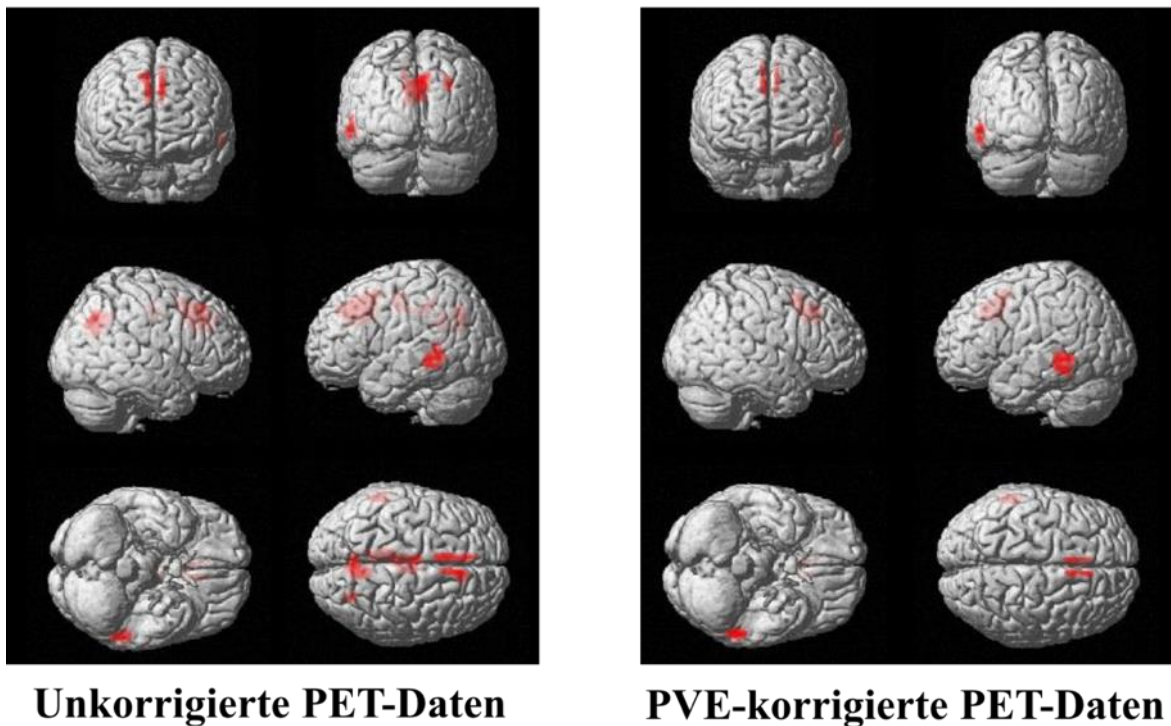


Abbildung 13.

DEP-Gruppe (N=21), NON-DEP-Gruppe (N=29). Voxel, die ein Signifikanzniveau von $p < 0.001$ überschritten, wurden auf das SPM8-Standard-Template übertragen. Im Gegenvergleich (NON-DEP vs. DEP) wurden keine signifikanten Voxel gefunden.

UNKORRIGIERTE WERTE	Talairach und Tournoux Koordinaten			Peak z-Wert	p-Wert unkorr.	Cluster- ausdehnung
	Lokalisation	X	y			
L Gyrus frontalis medius, BA 32	-5	7	45	4.34	< 0.001	340
L Gyrus cinguli, BA 32	-7	25	39	3.82	< 0.001	
L Gyrus frontalis superior, BA 8	-9	34	45	3.14	0.001	
R Gyrus cinguli, BA32	6	21	42	4.27	< 0.001	253
R Precuneus, BA 7	22	-68	31	4.25	< 0.001	50
L Gyrus cinguli posterior, BA 31	-9	-49	21	4.02	< 0.001	117
R Cuneus, BA 7	6	-65	32	3.92	< 0.001	477
R Precuneus, BA 31	2	-68	27	3.84	< 0.001	
R Cuneus, BA 18	4	-73	21	3.25	0.001	
L Lobulus paracentralis, BA 31	-5	-19	46	3.83	< 0.001	389
L Gyrus cinguli, BA 24	-3	-22	38	3.72	< 0.001	
R Lobulus paracentralis, BA 31	2	-21	44	3.7	< 0.001	
L Gyrus temporalis medius, BA 20	-53	-38	-6	3.75	< 0.001	168
L Gyrus temporalis medius, BA 22	-53	-43	5	3.21	0.001	

Tabelle 4a. [10]

PVE-KORRIGIERTE WERTE	Talairach und Tournoux Koordinaten			Peak z-Wert	p-Wert unkorr.	Cluster- extension
	Lokalisation	X	y			
L Gyrus frontalis medius, BA 32	-5	7	45	4.19	< 0.001	133
L Gyrus frontalis medius, BA 6	-7	3	51	3.56	< 0.001	
L Gyrus cinguli, BA 24	-5	6	37	3.43	< 0.001	
R Gyrus cinguli, BA 32	4	17	42	3.94	< 0.001	161
R Gyrus frontalis superior, BA 6	4	5	52	3.89	< 0.001	
L Gyrus temporalis medius, BA 20	-53	-38	-6	3.94	< 0.001	172

Tabelle 4b. [10]

Ergebnisse der voxelweisen FDG-PET-Analyse. Die Tabelle zeigt die kontrastierten DEP- und NON-DEP-Gruppen. In Abschnitt **A** sind PVE-unkorrigierte Werte gelistet. Abschnitt **B** zeigt die PVE-korrigierten Werte. Daten in fettgedruckter Schrift sprechen für ein Cluster > 50 Voxel, normalgedruckte Werte kennzeichnen Sub-Peaks innerhalb dieses Clusters. Die numerischen Werte entsprechen den Talairach und Tournoux Koordinaten, die aus dem Montreal Neurology Institute space importiert wurden (x, y, z; mm).

Clustererweiterungen = Voxelanzahl; R = rechts; L = links; BA = Brodmann Areal; uncorr.: unkorrigiert für Mehrfachvergleiche

4.2. VOI-basierte PET-Analyse

4.2.1. Volumenanalyse grauen Substanz

In der DEP-Gruppe konnten im Gegensatz zur NON-DEP-Gruppe signifikante Volumenunterschiede der grauen Substanz beobachtet werden. DEP-Patienten zeigten vermehrt Atrophien im linken PCC (-4.4%; $F = 4.91$; $p < 0.05$), rechten PCC (-5.8%; $F = 6.48$; $p < 0.05$) und linken Gyrus frontalis superior (-5.6%; $F = 4.56$; $p < 0.05$). Die Volumina des Cerebellums unterschieden sich lediglich um 0.7%. (-0.7%; $F = 0.74$; $p = 0.40$).

4.2.2. Unkorrigierte- und PVE-korrigierte PET-Daten

In **Tab. 5** sind Regionen mit signifikanten Unterschieden des FDG-Uptakes zwischen der DEP- und NON-DEP-Gruppe vor und nach PVEK ($p < 0.05$) aufgeführt.

Bei DEP-Patienten ergab sich ohne PVEK in 39 der 75 untersuchten Regionen ein signifikanter Hypometabolismus, besonders ausgeprägt im linken und rechten PCC ($F = 19.0$; $p < 0.001$ / $F = 14.6$; $p < 0.001$) sowie im Gyrus parietalis superior bds. und linken Lobus parietalis lateralis ($F = 14.3/15.6$; $p < 0.001$).

Vor der PVEK waren ebenfalls hypometabole Bereiche des ACC beidseits, in frontalen und okzipitalen VOIs, sowie im linken Lobus temporalis posterior zu beobachten. Die DEP-Gruppe zeigte außerdem signifikante Stoffwechsellinderungen in tiefen kortikalen Regionen, wie dem linken insulären Cortex und subkortikalen Strukturen (Thalamus, Substantia nigra, Nucleus accumbens, Putamen und Pallidum). Bei DEP-Patienten war der FDG-Uptake in beiden Hemisphären inhomogen. In der linken Gehirnhälfte traten vermehrt hypometabole Areale auf (23 von 29). In der DEP-Gruppe waren im Gegensatz zur NON-DEP-Gruppe keine regional erhöhten $SUVR_{VOI/CBL}$ -Werte zu verzeichnen.

Nach Durchführung der VOI-basierten PVEK wurde bei DEP-Patienten in nur 18 der 75 untersuchten Regionen ein Hypometabolismus gemessen. Der zuvor beidseits hypometabole PCC zeigte keinen signifikanten Hypometabolismus mehr. ($F = 3.8$; $p < 0.05$; $p = n.s.$).

Ursprünglich signifikante Reduktionen im ACC beidseits, in frontalen, parietalen und occipitalen Cortices waren nach der PVEK nicht mehr signifikant.

Nach der PVEK neu aufgetreten war ein Hypometabolismus im Gyrus temporalis medus ($F = 5.4$; $p < 0.05$) und in der Amygdala ($F = 5.0$; $p < 0.05$).

Die linke Hemisphäre, die sich bereits ohne PVE-Korrektur hypometabol präsentierte, zeigte nach der PVEK einen noch ausgeprägteren Hypometabolismus. 15 der 18 signifikanten Regionen befanden sich in der linken Hemisphäre.

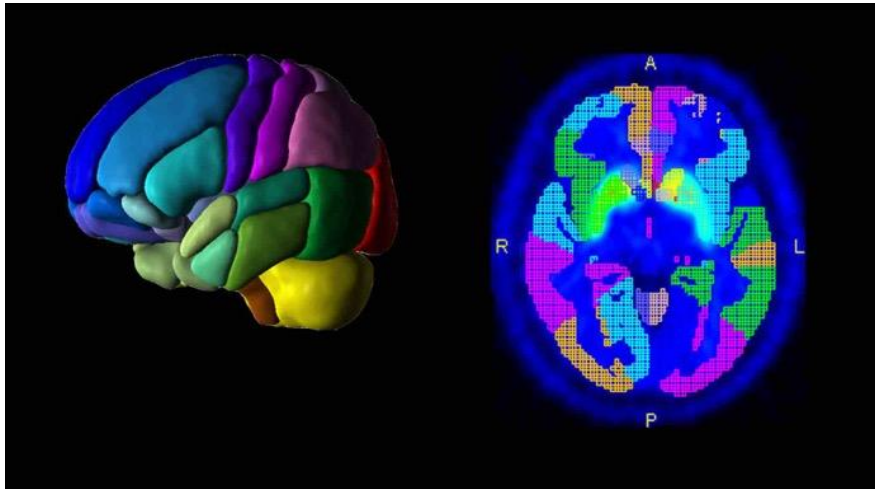


Abbildung 14. „N30R83 Maximum Probability Atlas nach Hammers“ [41, 57]

Der Hammers Atlas wurde am Imperial College London zu Forschungszwecken entwickelt. Das standardisierte Template wurde aus den MRT-Datensätzen 30 gesunder Probanden erstellt und umfasst 83 vordefinierte Gehirnareale.

Übersicht über die Effekte der PVE-Korrektur

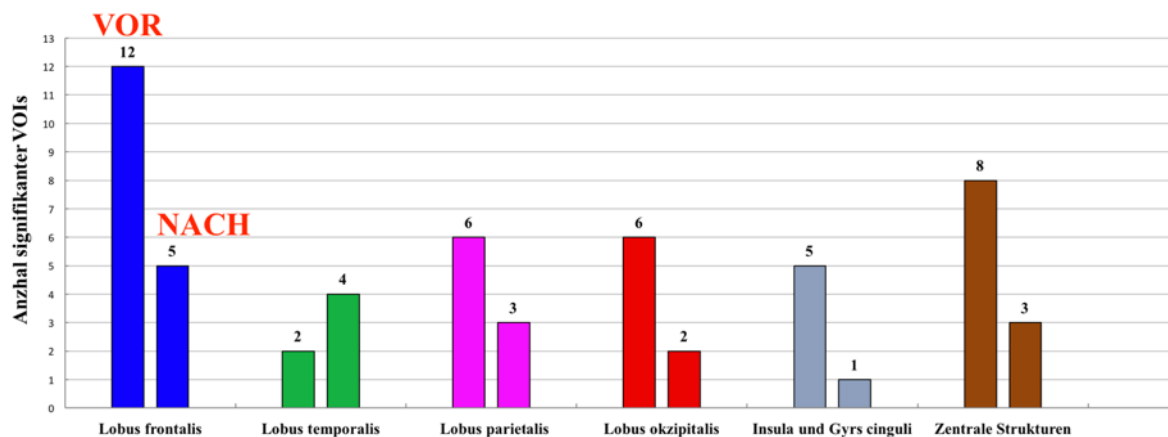


Diagramm 1. „Anzahl der signifikant hypometabolen VOIs vor und nach der PVE-Korrektur“

Erklärungsbeispiel anhand des Frontalhirnbereichs: Vor der PVEK zeigten sich bei der DEP-Gruppe 12 VOIs signifikant hypometabol. Nach der PVEK waren es nur mehr 5 VOIs.

	unkorrigiert					PVE-korrigiert				
	DEP (SUVR _{VOI/CBL} ± SE)	NON-DEP (SUVR _{VOI/CBL} mean ± SE)	F	p	η ²	DEP (SUVR _{VOI/CBL} ± SE)	NON-DEP (SUVR _{VOI/CBL} mean ± SE)	F	p	η ²
Lobus frontalis										
L Gyrus frontalis med.	1.14 ± 0.02	1.22 ± 0.02	6.47	0.015	0.14	1.55 ± 0.03	1.65 ± 0.03	5.24	0.027	0.11
R Gyrus frontalis med.	1.16 ± 0.02	1.22 ± 0.02	4.45	0.041	0.10	1.55 ± 0.03	1.62 ± 0.03	3.03	0.089	0.07
L Gyrus precentralis	1.06 ± 0.02	1.14 ± 0.02	8.98	0.005	0.18	1.76 ± 0.04	1.89 ± 0.04	4.82	0.034	0.11
R Gyrus precentralis	1.07 ± 0.02	1.14 ± 0.02	6.44	0.015	0.14	1.80 ± 0.03	1.88 ± 0.03	3.37	0.074	0.08
L Gyrus frontalis inf.	1.11 ± 0.02	1.19 ± 0.02	8.71	0.005	0.18	1.47 ± 0.03	1.58 ± 0.03	7.90	0.008	0.16
R Gyrus frontalis inf.	1.14 ± 0.02	1.19 ± 0.02	4.70	0.036	0.10	1.47 ± 0.03	1.54 ± 0.02	4.01	0.052	0.09
L Gyrus frontalis sup.	1.06 ± 0.02	1.13 ± 0.02	7.31	0.010	0.15	1.52 ± 0.03	1.59 ± 0.02	3.83	0.057	0.09
R Gyrus frontalis sup.	1.06 ± 0.02	1.12 ± 0.02	6.36	0.016	0.13	1.50 ± 0.03	1.57 ± 0.02	3.10	0.086	0.07
L Cortex orbitofrontalis – Gyrus orbitalis ant.	1.10 ± 0.02	1.16 ± 0.02	4.13	0.049	0.09	1.49 ± 0.03	1.53 ± 0.03	1.25	0.271	0.03
L Cortex orbitofrontalis – Gyrus orbitalis lat.	1.07 ± 0.02	1.13 ± 0.02	5.15	0.029	0.11	1.45 ± 0.03	1.54 ± 0.03	4.32	0.044	0.10
L Cortex orbitofrontalis – Gyrus orbitalis post.	1.03 ± 0.02	1.08 ± 0.02	4.70	0.036	0.10	1.25 ± 0.03	1.35 ± 0.02	6.52	0.015	0.14
L Area subcallosa	0.81 ± 0.03	0.87 ± 0.02	4.31	0.044	0.10	0.81 ± 0.06	0.86 ± 0.05	0.34	0.560	0.01
Lobus temporalis										
L Amygdala	0.77 ± 0.02	0.81 ± 0.02	2.03	0.162	0.05	0.78 ± 0.02	0.84 ± 0.02	4.99	0.031	0.11
L Gyrus temporalis sup. post.	1.05 ± 0.02	1.10 ± 0.01	4.43	0.041	0.10	1.41 ± 0.02	1.49 ± 0.02	7.98	0.007	0.16
L Gyrus temporalis med.	0.97 ± 0.02	1.01 ± 0.01	3.59	0.065	0.08	1.19 ± 0.02	1.24 ± 0.02	5.44	0.025	0.12
L Lobus temporalis post.	1.01 ± 0.02	1.07 ± 0.01	9.94	0.003	0.20	1.15 ± 0.02	1.22 ± 0.01	7.40	0.010	0.15
Lobus parietalis										
L Gyrus postcentralis	1.02 ± 0.02	1.09 ± 0.02	8.06	0.007	0.16	1.70 ± 0.04	1.79 ± 0.04	2.34	0.134	0.05
R Gyrus postcentralis	1.04 ± 0.02	1.10 ± 0.02	4.69	0.036	0.10	1.74 ± 0.04	1.78 ± 0.04	0.69	0.410	0.02
L Gyrus parietalis sup.	1.10 ± 0.02	1.21 ± 0.02	15.60	0.000	0.28	1.53 ± 0.03	1.62 ± 0.02	4.65	0.037	0.10
R Gyrus parietalis sup.	1.11 ± 0.02	1.20 ± 0.02	14.60	0.000	0.26	1.55 ± 0.03	1.63 ± 0.03	4.70	0.036	0.10
L Lobus parietalis lat.	1.04 ± 0.02	1.13 ± 0.02	14.28	0.001	0.26	1.37 ± 0.02	1.46 ± 0.02	6.44	0.015	0.14
R Lobus parietalis lat.	1.06 ± 0.02	1.13 ± 0.02	8.00	0.007	0.16	1.37 ± 0.03	1.44 ± 0.02	3.46	0.070	0.08
Lobus occipitalis										
L Gyrus lingualis	1.21 ± 0.02	1.28 ± 0.02	6.00	0.019	0.13	1.46 ± 0.04	1.53 ± 0.03	2.34	0.134	0.05
R Gyrus lingualis	1.22 ± 0.02	1.29 ± 0.02	4.87	0.033	0.11	1.50 ± 0.03	1.58 ± 0.03	3.02	0.090	0.07
L Gyrus occipitalis lat.	1.06 ± 0.02	1.14 ± 0.02	7.08	0.011	0.15	1.43 ± 0.04	1.52 ± 0.03	3.09	0.086	0.07
R Gyrus occipitalis lat.	1.07 ± 0.02	1.14 ± 0.02	6.73	0.013	0.14	1.45 ± 0.03	1.55 ± 0.03	4.42	0.042	0.10
L Cuneus	1.20 ± 0.02	1.30 ± 0.02	10.13	0.003	0.20	1.55 ± 0.04	1.65 ± 0.03	4.41	0.042	0.10
R Cuneus	1.23 ± 0.02	1.32 ± 0.02	8.49	0.006	0.17	1.60 ± 0.04	1.68 ± 0.03	2.25	0.141	0.05
Insula und Gyrus cinguli										
L Insula	0.99 ± 0.02	1.05 ± 0.01	7.30	0.010	0.15	0.99 ± 0.02	1.07 ± 0.02	8.26	0.006	0.17
L Gyrus cinguli ant.	0.99 ± 0.02	1.07 ± 0.02	9.04	0.005	0.18	1.14 ± 0.03	1.20 ± 0.02	2.64	0.112	0.06
R Gyrus cinguli ant.	0.99 ± 0.02	1.07 ± 0.02	9.28	0.004	0.19	1.15 ± 0.03	1.20 ± 0.02	2.03	0.162	0.05
L Gyrus cinguli post.	1.19 ± 0.02	1.31 ± 0.02	19.00	0.000	0.32	1.38 ± 0.03	1.45 ± 0.02	3.81	0.058	0.09
R Gyrus cinguli post.	1.19 ± 0.02	1.30 ± 0.02	14.57	0.000	0.26	1.37 ± 0.03	1.44 ± 0.02	3.80	0.058	0.09
Zentrale Strukturen										
L Thalamus	0.91 ± 0.02	1.00 ± 0.02	10.85	0.002	0.21	0.93 ± 0.02	1.03 ± 0.02	9.59	0.004	0.19
R Thalamus	0.93 ± 0.02	1.00 ± 0.02	7.48	0.009	0.15	0.96 ± 0.02	1.05 ± 0.02	6.83	0.012	0.14
L Substantia nigra	0.83 ± 0.02	0.89 ± 0.02	4.37	0.043	0.10	1.32 ± 0.06	1.44 ± 0.06	1.95	0.170	0.05
R Substantia nigra	0.80 ± 0.02	0.85 ± 0.02	4.20	0.047	0.09	1.23 ± 0.06	1.35 ± 0.05	2.19	0.146	0.05
R Nucleus accumbens	0.97 ± 0.02	1.03 ± 0.02	5.01	0.031	0.11	1.43 ± 0.06	1.56 ± 0.05	3.54	0.067	0.08
L Putamen	1.24 ± 0.02	1.30 ± 0.02	6.08	0.018	0.13	1.34 ± 0.03	1.43 ± 0.02	6.00	0.019	0.13
L Pallidum	1.02 ± 0.02	1.08 ± 0.01	7.26	0.010	0.15	1.23 ± 0.03	1.29 ± 0.02	2.80	0.102	0.06
Hirnstamm	0.73 ± 0.01	0.77 ± 0.01	5.97	0.019	0.13	0.68 ± 0.01	0.71 ± 0.01	3.87	0.056	0.09

Tabelle 5. [10]

Aufführung signifikanter Werte ($p < 0.05$, **fettgedruckte Schrift**) der VOI-basierten Analyse des FDG-Uptakes im individuellen PET-Space.

(Spalte 2-6) PVE-unkorrigiert, (Spalte 8-12) PVE-korrigiert

Standardized-Uptake-Value-Ratio, (SUVR_{VOI/CBL}; ± Standardmessfehler) subklinisch depressiver Patienten (DEP; Spalte 2 + 8) und nicht-depressiver Patienten (NON-DEP; Spalte 3 + 9) F = F-Statistik; p = P-Wert; SE = Standard Error, Standardmessfehler

Lobus frontalis

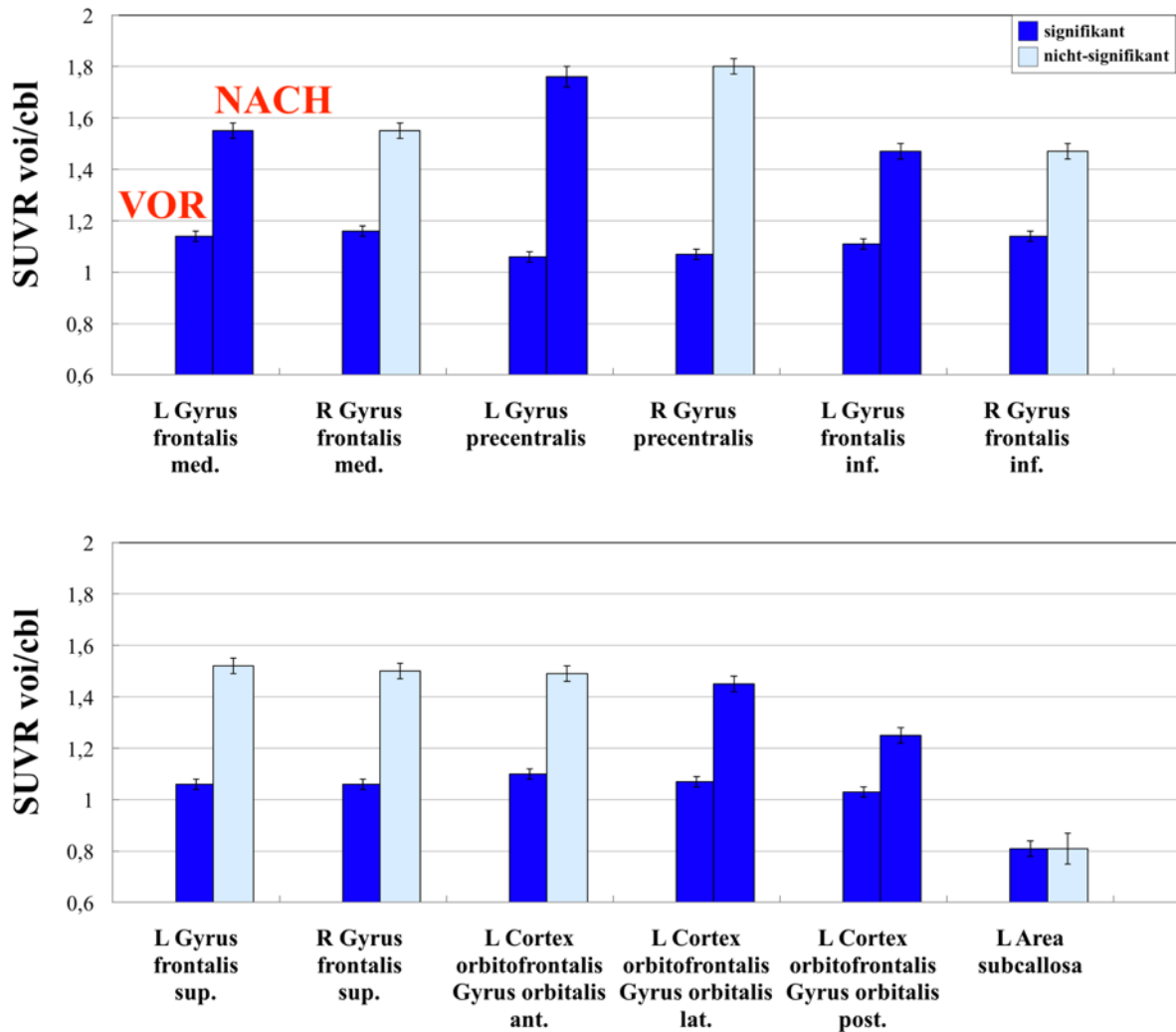


Diagramm 2. Signifikanter und nicht-signifikanter Hypometabolismus bei DEP-Patienten vor und nach der VOI-basierten PVE-Korrektur

Die Säulen repräsentieren farblich und quantitativ die FDG-Aktivität die jeweiligen VOIs. Die jeweils linke Säule stellt den SUVR-Wert vor der PVEK dar, die rechte Säule den Wert nach der PVEK. Die Farbunterschiede sollen unterstreichen, dass VOIs nach der PVEK ihre Signifikanz erlangt oder verloren haben.

Lobus temporalis

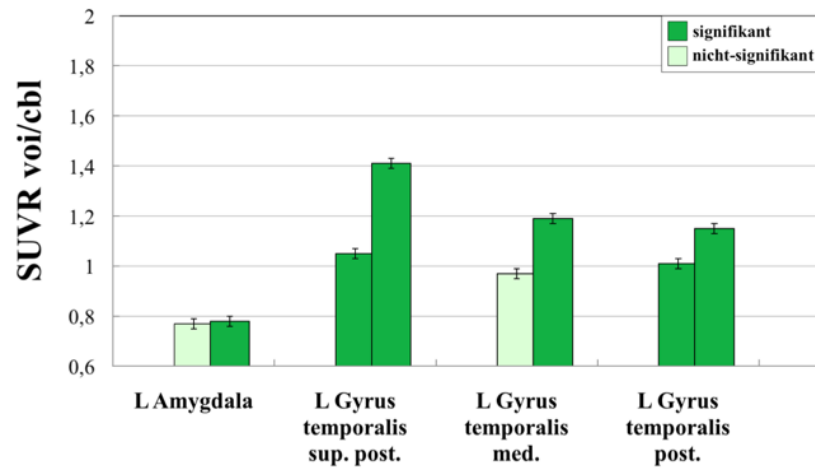


Diagramm 3.

Lobus parietalis

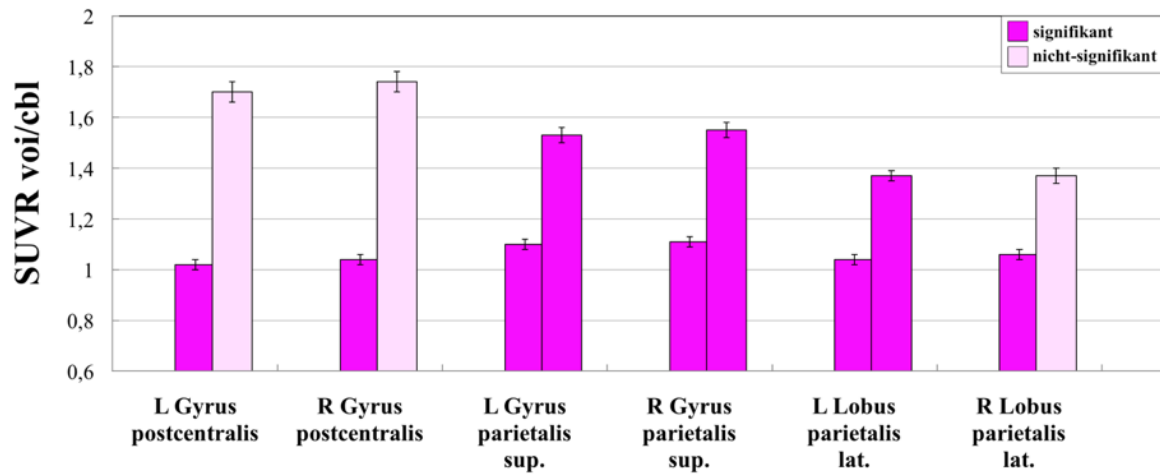


Diagramm 4.

Insula und Gyrus cinguli

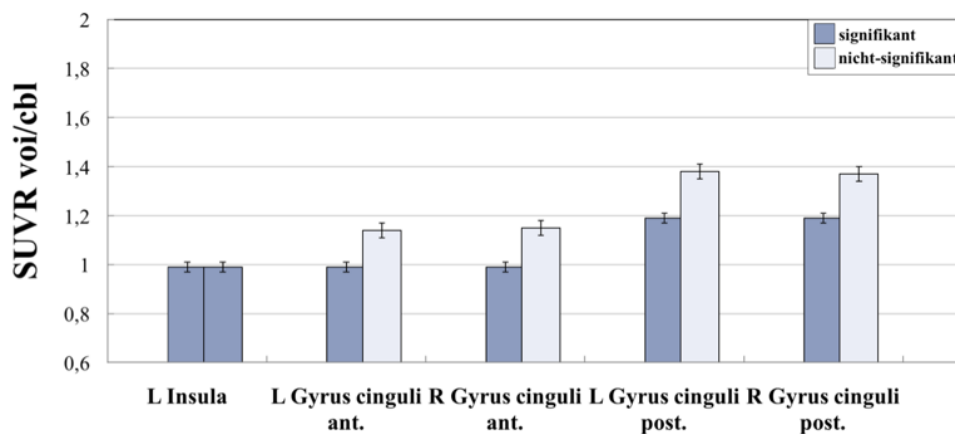


Diagramm 5.

Lobus occipitalis

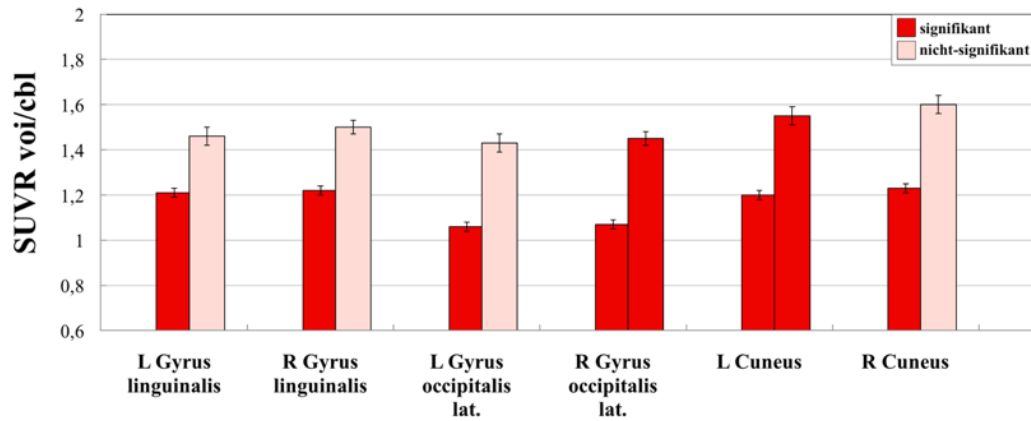


Diagramm 6.

Zentrale Strukturen

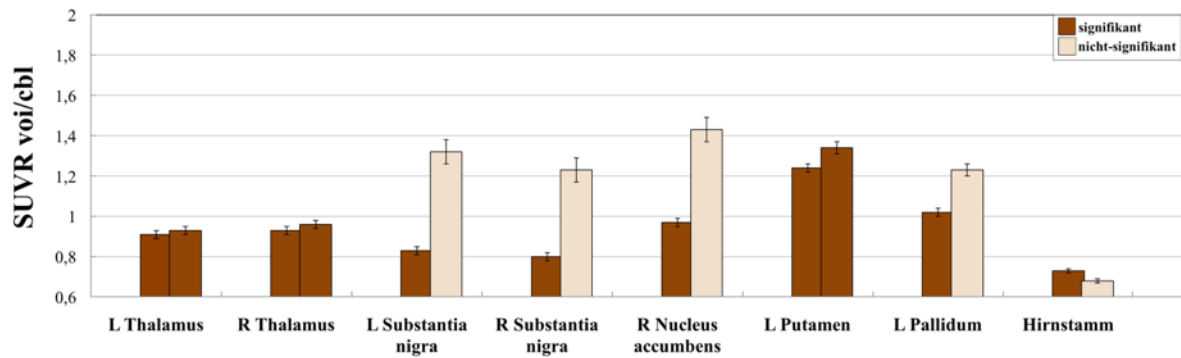


Diagramm 7.

Einfluss der PVE-Korrektur auf den FDG-Stoffwechsel der grauen Substanz

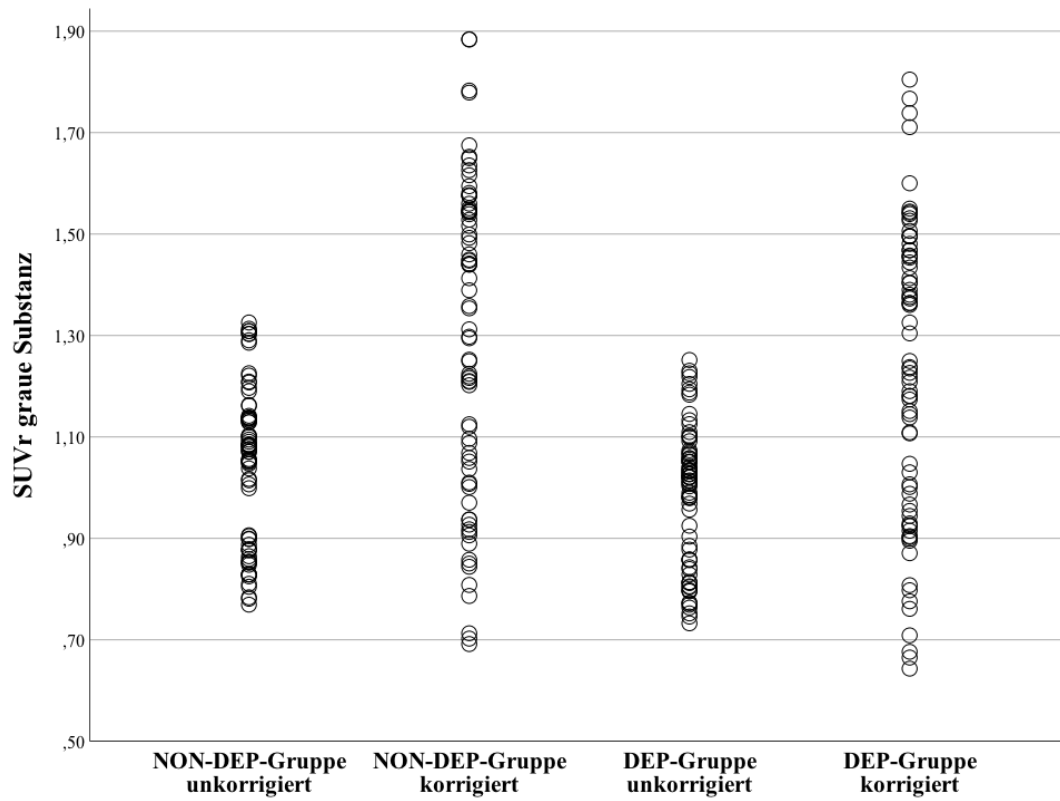


Diagramm 8.

Ein Kreis repräsentiert die Gesamt-SUVr der grauen Substanz eines Patienten. Nach der PVEK wird deutlich, dass die SUVr der atrophierten Areale zunimmt.

**Zusammenhang zwischen VOI-Volumen und der SUVR-Veränderung
nach Atrophiekorrektur in alzheimer-relevanten Strukturen:**

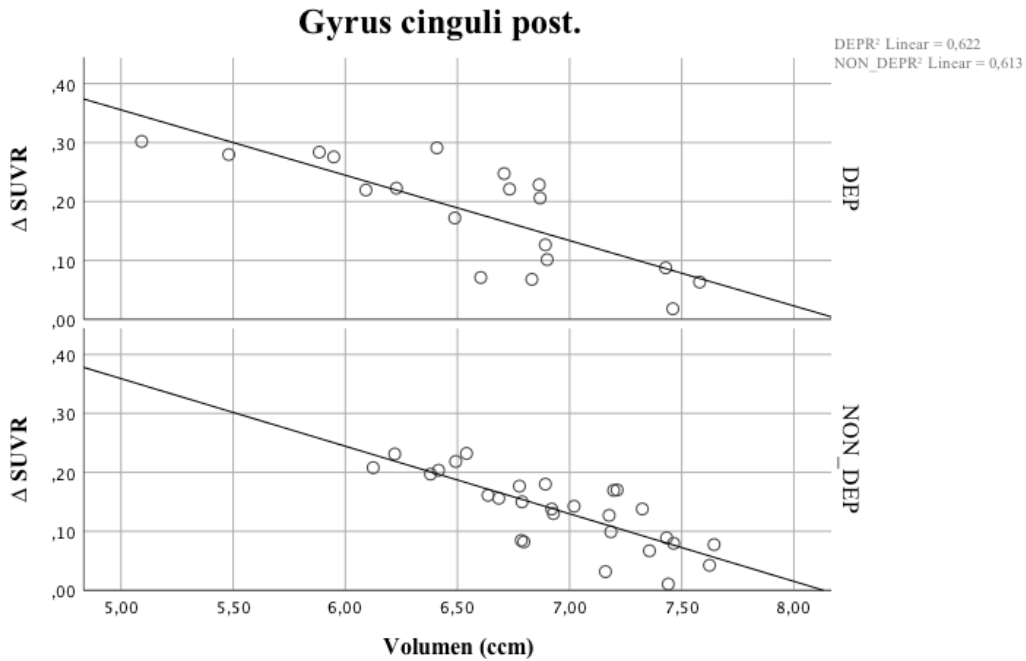


Diagramm 9. Je größer das Volumen der untersuchten VOI desto geringer fällt die Differenz der SUVR-Werte vor und nach der PVEK aus.

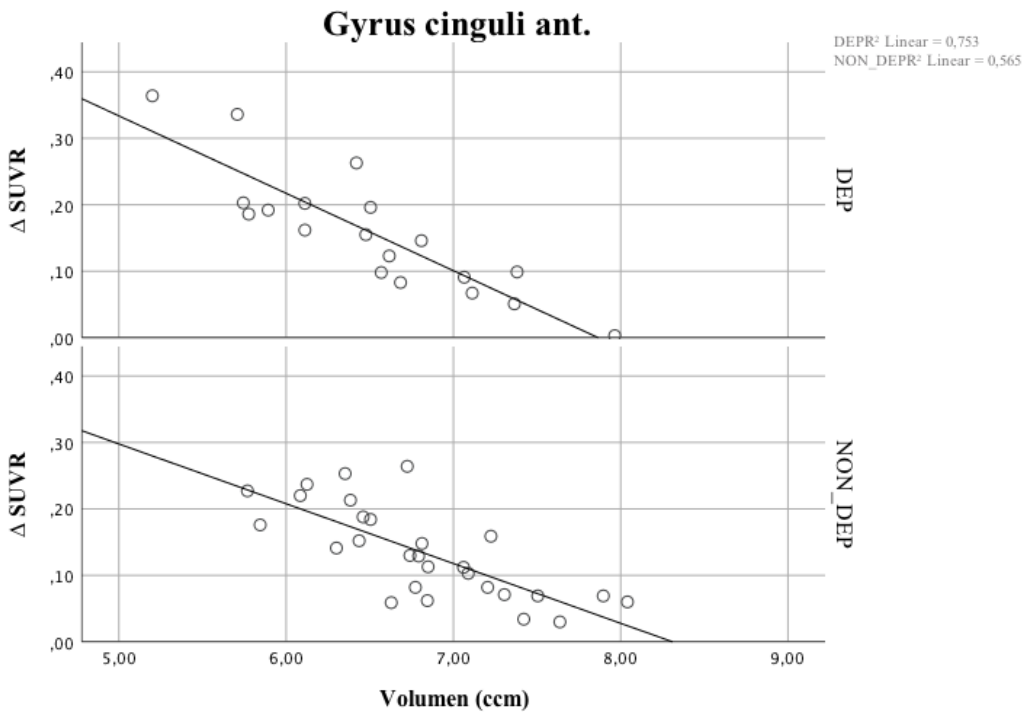


Diagramm 10.

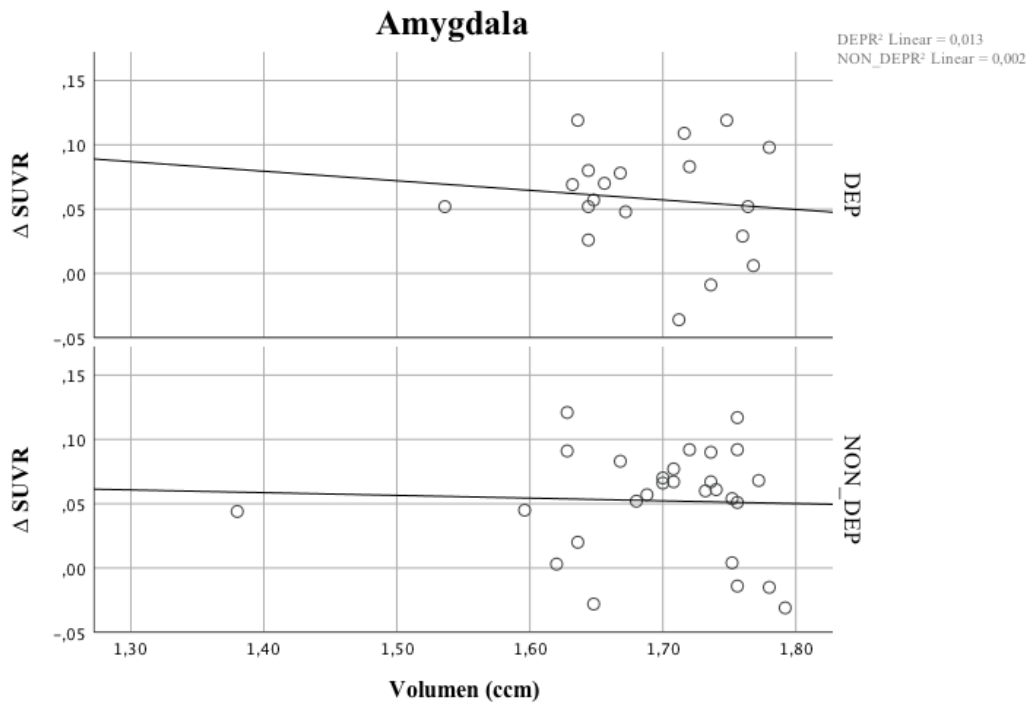


Diagramm 11.

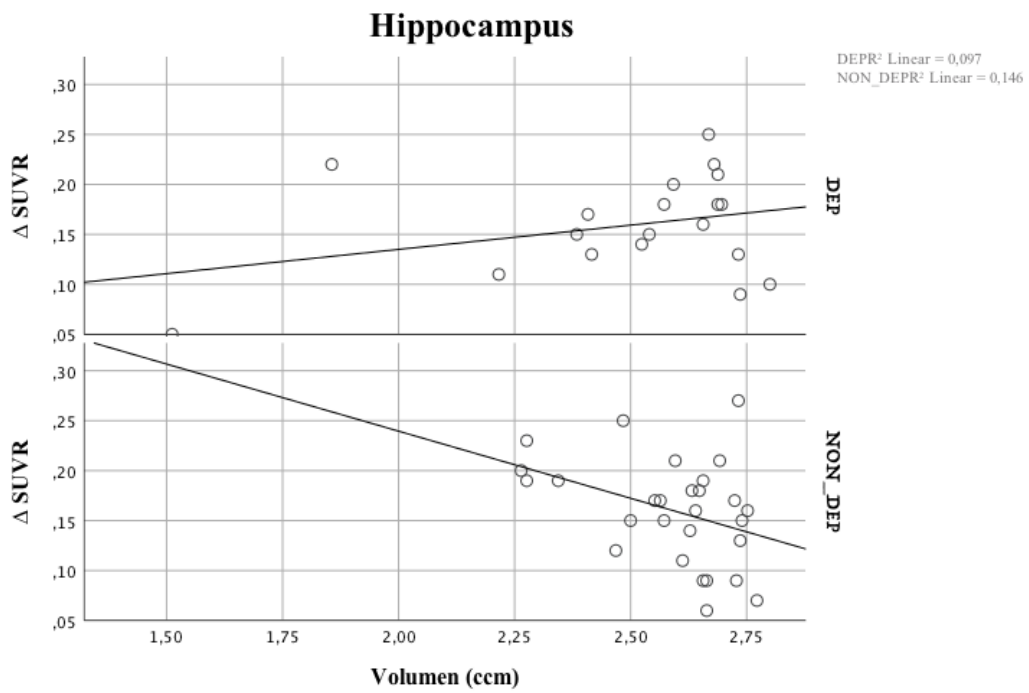


Diagramm 12.

4.2.3. Folgen der medikamentösen Behandlung

13 der 21 DEP-Patienten wurden einmalig oder mehrmals medikamentös therapiert.

Hierbei wurden Wirkstoffe aus den Gruppen der Antidepressiva, Antikonvulsiva und Antipsychotika eingenommen.

Die Substanzen waren: SSRI (N = 8), SNRI (N = 3), Noradrenalin-Dopamin-Reuptake-Inhibitoren (N = 2), Benzodiazepine (N = 4), Gabapentin (N = 2), Primidon (N = 1) und Topiramate (N = 1).

Es erfolgte eine Subunterteilung der DEP-Gruppe in behandelt vs. unbehandelt und SSRI vs. Non-SSRI. Aus dieser Unterteilung ging hervor, dass behandelte im Gegensatz zu unbehandelten Patienten eine nicht-signifikante Tendenz zu niedrigeren FDG-Uptakes zeigten. Die Stoffwechsellinderungen traten bilateral im frontalen (F = 2.0; p = 0.29), parietalen (F = 3.4; p = 0.21) und okzipitalen (F = 1.6; p = 0.37) Cortex sowie in der linken Insula (F = 1.2; p = 0.39) auf. In den übrigen Regionen blieben die Werte (F < 1.0; p > 0.5) der Subgruppen konstant.

5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde ein FDG-Stoffwechselvergleich zwischen Patienten mit subsyndromaler Altersdepression und einer gesunden Kontrollgruppe durchgeführt. Des Weiteren wurden zwei PVEKs vorgenommen und deren Auswirkungen auf das FDG-Stoffwechsellmuster analysiert.

Es konnte belegt werden, dass beide Atrophiekorrekturen signifikante Unterschiede im FDG-Muster der subsyndromal depressiven Patienten mit sich brachten. Nach Anwendung der voxelweisen MGM zeigten sich in der DEP-Gruppe weiterhin der linke Gyrus frontalis medius, der ACC beidseits und der linke Gyrus temporalis medius hypometabol. Der anfangs auffällige Hypometabolismus im PCC war nach der PVEK nicht mehr feststellbar und wird auf die Atrophie der grauen Substanz zurückgeführt.

Mittels VOI-basierter $SUVR_{VOI/CBL}$ -Analyse konnte in der DEP-Gruppe eine Stoffwechsellminderung in der linken Insula, linken Amygdala und beidseits im Thalamus ermittelt werden. Diese Areale könnten mit dem hohen Konversionsrisiko einer subsyndromal ausgeprägten Altersdepression in ein MCI in Zusammenhang stehen.

5.1. Ergebnisvielfalt in geriatrischen PET-Studien

Die Heterogenität der Neuroimaging-Studienergebnisse zur Demenz und Altersdepression ist auf etliche klinische und technische Faktoren zurückzuführen. Für eine starke Aussagekraft sind die Größe und Auswahl des Patientenkollektivs entscheidend. Damit einhergehend beeinflussen das Alter, das Geschlecht, die Multimorbidität, zusätzliche psychiatrische Symptome und die Medikamentierung [17] das zerebrale Stoffwechsellmuster. Zusätzlich können technische Gegebenheiten, wie die Auswahl des Tracers, das Scannermodell, die PET-Rekonstruktionstechnik, der Akquisitionsmodus und im Besonderen der PVE mit dem inzwischen großen Angebot an PVEKs [29] die Vergleichbarkeit der Studien beeinträchtigen [37, 92]. Werden fertige Datensätze aus einer multizentrischen Datenbank bezogen, kommt erschwerend hinzu, dass nicht immer Phantommessungen angefertigt werden und viele technische Parameter nachträglich nicht mehr verändert werden können. Aus diesen Gründen sollten Forschungsergebnisse zur Demenz nicht generalisiert, sondern sorgsam miteinander verglichen werden.

5.2. Die subsyndromale Altersdepression im Vergleich

5.2.1. Vergleich mit Ergebnissen zum „normal alternden Gehirn“

Die Datenlage zum physiologischen Alterungsprozess des Gehirns ist aufgrund nicht flächendeckend angewandter PVEKs widersprüchlich. In den Studien von Curiati et al. (mit modifizierter MGM arbeitend) und Ibanez et al. (PVEK nach Meltzer et al. [69]), die an normal alternden Patienten forschten, verloren sämtliche hypometabole Gehirnregionen nach Durchführung der PVEKs ihre Signifikanz. Auch in unserem Falle sank nach der Atrophiekorrektur in der DEP-Gruppe die Anzahl signifikant hypometaboler Regionen deutlich ab (von 39 auf 18 Strukturen). Zu einem kompletten Signifikanzverlust kam es allerdings nicht, was dafürsprechen könnte, dass die FDG-Aufnahme bei subsyndromaler Altersdepression von „normal alternden“ Patienten abweicht.

Darüber hinaus machen Greve et al. auf einen interessanten Aspekt des PVE aufmerksam. In deren geriatrischer Studie wurden 18 signifikant hypometabole ROIs erfasst, für die jedoch keine direkten Atrophien nachzuweisen waren. In diesen konkreten ROIs waren weder Veränderungen in Volumen, Cortexdicke noch an der Gehirnoberfläche gemessen worden. Trotzdem strahlten sie schwächer. Diese FDG-Minderungen führten Greve et al. auf die Erweiterung des Liquorraums zurück, die im Rahmen des Gesamttrückgangs der Hirnsubstanz stattfindet. Bei jungen Patienten sind die Gyri eng benachbart, bei älteren Patienten vergrößern sich die Abstände zwischen den Gyri. Der Liquor nimmt mehr Raum ein, er überschattet die intakte, aber verschobene Hirnrinde und schwächt ihr Signal ab. So kann es passieren, dass Hypometabolismen in Bereichen detektiert werden, die in der Realität normal metabolisieren. Dies könnte für das Patientenkollektiv dieser Arbeit bedeuten, dass nicht alle Regionen, die wir anfangs für hypometabol befanden, zwangsläufig auf fokale Hirnrindenatrophien zurückzuführen sind, sondern auch auf die diffuse Gehirnatrophie. Die MGM ist darauf ausgerichtet, sowohl das Spill-out der GM als auch das Spill-in der WM und des Liquors zu minimieren, indem diese Entitäten subtrahiert werden. Nachdem für diese Arbeit die MGM als Korrekturmethode gewählt wurde, konnte eine derartige Liquorexpansion miterfasst werden. Yoshizawa et al., 2013, und Fujimoto et al., 2008, maßen ohne PVEK im Frontallappen, beidseitigen ACC und Lobulus parietalis inferior signifikant reduzierte FDG-Umsätze [127], die sich teilweise mit den reduzierten FDG-Umsätzen DEP-Gruppe dieser Arbeit decken. In der DEP-Gruppe waren der ACC beidseits und der linke Gyrus frontalis medius sowohl vor als auch nach Atrophiekorrektur signifikant hypometabol. Die VOI-basierte Korrektur ergab in der DEP-Gruppe außerdem eine signifikante FDG-Stoffwechsellminderung in der linken Amygdala, die ein FDG-Charakteristikum der subklinischen Depression darstellen könnte. In

der Studie von Fujimoto et al. [34], wurden FDG-Stoffwechselunterschiede bei gesunden Probanden zwischen dem 20. und dem 70. Lebensjahr untersucht, mit zwei Subgruppen, 20-40 Jahre und 50-70 Jahre. Während die Amygdala und der Gyrus parahippocampalis in der jungen Gruppe erhöhte FDG-Uptakes aufwies, traf dies nicht mehr für die ältere Gruppe zu. Die 50- bis 70-Jährigen zeigten in der Amygdala und im Gyrus parahippocampalis reduzierte FDG-Uptakes. Fujimoto et al. wandten allerdings keine Atrophiekorrektur an.

In der zu Beginn des Kapitels diskutierten FDG-Studie von Curiati et al., 2011, wiederum, konnte nach Atrophiekorrektur in der Amygdala kein signifikanter Hypometabolismus mehr nachgewiesen werden. Bei Greve et al., 2014, zeigte die Amygdala weder vor noch nach der Anwendung dreier unterschiedlicher PVEK-Methoden signifikante FDG-Minderungen [37].

In der DEP-Gruppe dieser Arbeit verhielt sich die linke Amygdala genau gegenteilig. Erst nach der VOI-basierten PVEK präsentierte sich die linke Amygdala signifikant hypometabol ($p = 0,031$). Dieser Hypometabolismus könnte erneut bestätigen, dass die Amygdala bei gesunden Patienten unauffällig und erst bei affektiven Störungen bzw. neurodegenerativen Erkrankungen im Metabolismus eingeschränkt ist und dies mithilfe einer PVEK präziser detektiert werden kann [2, 23, 25, 56, 80, 84]. Das bei voll ausgeprägten Depressionen verkleinerte Volumen der Amygdala bekräftigt diese Annahme [80].

Dennoch überschneidet sich das Stoffwechsellmuster unserer DEP-Gruppe auch mit dem des normal alternden Patientenkollektivs von Greve et al., die ebenfalls mit voxel- und VOI-basierten Korrekturen arbeiteten. Die Kollegen ermittelten einen FDG-Hypometabolismus im Bereich des Frontalhirns und des Cingulums. Demzufolge könnte es sich beim signifikanten Hypometabolismus des linken Gyrus frontalis medius und bilateralen ACC der DEP-Gruppe, trotz Verwandtschaft mit depressionstypischen FDG-Mustern, auch um physiologische Alterserscheinungen handeln. Wegweisend ist hier die klinische Symptomatik.

Aus dieser Arbeit lässt sich schließen, dass die linke Amygdala ein FDG-Spezifikum der subsyndromalen Altersdepression ist. Die übrigen hypometabolen Areale der DEP-Gruppe sind mit altersgerechten FDG-Mustern vereinbar.

5.2.2. Vergleich mit Studien zur Major Depression (MDD) und Altersdepression (LLD)

Bisher ist bekannt, dass primär der ACC, die Insula und frontale cortikale Regionen an affektiven Störungen beteiligt sind [118]. Es wird angenommen, dass bei einer Depression Dysfunktionen des medialen präfrontalen Netzwerkes vorliegen, welches den ACC mit dem PCC verbindet [85]. Der Metaanalyse von Su et al. [118] zufolge, ist bei MDD-Patienten ein erniedrigter FDG-Stoffwechsel in der Insula beidseits., im rechten Gyrus cinguli, Nucl.

caudatus und linken Putamen vorzufinden. Der Thalamus kompensiere diese Stoffwechsellinderung durch einen erhöhten FDG-Umsatz. Unsere Untersuchungen bestätigen diese FDG-Erhöhung des Thalamus nicht. In der DEP-Gruppe präsentieren sich beide Thalami hypometabol. Ebenso hypometabol waren das linke Putamen, die linke Insula und Amygdala sowie linken Frontalregionen. Die Hypometabolismen der DEP-Gruppe überschneiden sich zum größten Teil mit von Su et al. und Price et al. beschriebenen stimmungsassoziierten Netzwerken [85, 118] und deuten darauf hin, dass derartige Stoffwechsellagen auch bei einer subsyndromalen Altersdepression vorzufinden sind.

Hinsichtlich des Volumens wird bei depressiven CN-Patienten berichtet, dass Volumenreduktionen im Frontalcortex, ACC, Hippocampus und in der Amygdala auftreten [5, 14, 27]. Marano et al. sprechen außerdem von einem reduzierten Volumen im rechten Gyrus frontalis inferior und Cerebellum. Die DEP-Gruppe zeigte reduzierte Volumina im linken und rechten PCC sowie im linken Gyrus frontalis superior, das Cerebellum war mit 0,7% Volumenunterschied nicht signifikant.

Smith et al. und Marano et al. widmeten sich den Auswirkungen von Antidepressivabehandlungen auf die Altersdepression. Altersdepressive Patienten, die zum größten Teil noch nie antidepressiv behandelt worden waren, zeigten einen erhöhten FDG-Umsatz in atrophierten Regionen (Gyrus frontalis superior beidseits, Precuneus, und Lobus parietalis inferior). Dieser Hypermetabolismus wurde als Kompensation gedeutet und korrelierte mit dem Ausmaß der Atrophie und Symptomschwere [110]. In dieser Arbeit wurden in der DEP-Gruppe bei medikamentös behandelten Patienten keine relevanten FDG-Erhöhungen registriert, im Gegenteil, sie tendierten zu einem reduzierten Stoffwechsel.

In einer Follow-up-Studie von Marano et al. wurde der Einfluss von Citalopram auf den FDG-Stoffwechsel altersdepressiver Patienten über einen Zeitraum von zwei Jahren geprüft. Gehirnregionen, die zu Studienbeginn, noch vor der 8-wöchigen Citalopram-Therapie, hypermetabol erschienen, schwenkten nach zwei Jahren um und präsentierten sich stoffwechselgemindert. Nach zwei Jahren verschlechterten sich weder in der LLD- noch in der Kontrollgruppe der depressive und kognitive Status. Im FDG-Stoffwechsel kam es jedoch zu markanten Veränderungen. Die Kontrollgruppe zeigte eine Lateralisation in die rechte Hemisphäre. Im ACC, PCC und Frontalcortex war der FDG-Stoffwechsel reduziert, im Thalamus und Cerebellum erhöht. Viele dieser Regionen hatten sich zwei Jahre zuvor, noch vor der SSRI-Gabe gegenteilig, hypermetabol, verhalten. Die Abnahme des FDG-Stoffwechsels nach zwei Jahren wird mit dem Effekt der Pharmakotherapie assoziiert und ging mit einer Besserung der depressiven Symptome einher. In unserer Studie konnte der depressive

Status nicht in dem Maße wie bei den Kollegen verfolgt werden, da die Informationen zur Depression limitiert waren.

5.2.3. Vergleich mit Studien zu MCI und AD

Der PCC gilt im Kontext des „normal alternden Gehirns“ als jene Region, deren Metabolismus durch den physiologischen Alterungsprozess am wenigsten beeinträchtigt ist [52]. Im Kontext des Mild cognitive Impairment (MCI) wird der PCC als besonders stoffwechselempfindlich eingestuft [15]. Bei der frühen AD weist er als eine der ersten Regionen einen FDG-Hypometabolismus auf [126].

Obwohl der PCC in der DEP-Gruppe dieser Arbeit beidseitig volumenreduziert war (li. -4,4%, re. -5,8%), war der FDG-Hypometabolismus im PCC nach der PVEK nicht mehr vorhanden. Eine sehr wichtige Beobachtung für die Interpretation dieses PCC-Resultats stammt von Bailly et al.. Die Kollegen vertreten die Meinung, dass bei MCI- und AD-Patienten erste Funktionsstörungen des PCC, Precuneus und Hippocampus zeitlich früher mittels der FDG-PET detektiert werden können als deren Atrophien in der MRT [4]. Daraus ließe sich ableiten, dass der „stoffwechselunauffällige“ PCC der DEP-Gruppe die Konversion in ein MCI oder eine AD ausschließt und die Volumenreduktion des PCC zu vernachlässigen ist.

Widersprüchlich hingegen ist hier die Tendenz der DEP-Gruppe zur linken Gehirnhälfte. Die linke Hemisphäre wird als vulnerablere Seite für alheimertypische Veränderungen beschrieben [64]. Aus unseren Analysen resultiert, dass sich vor der VOI-basierten PVEK 25 von 41 signifikanten hypometabolen Arealen in der linken Hemisphäre befanden, 8 davon im linken Frontallappen. Nach der PVEK waren 15 von 18 signifikanten hypometabolen Arealen in der linken Hemisphäre lokalisiert, 5 der 15 im linken Frontallappen. Könnte diese linksseitige Dominanz bei subsyndromaler Depression, trotz unauffälligem PCC, bereits Hinweise für eine spätere Konversion liefern?

Morbelli et al. sehen einen hypometabolen Gyrus temporalis medius, wie er auch in der DEP-Gruppe auftrat, als Marker für eine spätere Konversion von aMCI zur AD an [72]. Dies muss nicht zwangsläufig für die DEP-Patienten dieser Arbeit gelten. In der DEP-Gruppe beschränkten sich die klinischen Syndrome auf die subsyndromale Depression, kognitive defizitäre Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen. Die Patienten der Morbelli-Studie litten an einem aMCI, das Gedächtnisdefizite voraussetzt. Somit ist der reduzierte FDG-Uptake im Gyrus temporalis medius der DEP-Gruppe nicht unmittelbar als Alzheimer-Vorbote zu interpretieren. Für finale Schlussfolgerungen ist stets das klinische Bild des Patienten miteinzubeziehen.

Im Jahr 1998 bestimmten Hirono et al. eine signifikante Korrelation zwischen dem NPI-Depressionsscore und einem Hypometabolismus im linken ACC und beidseits im superioren Frontalcortex [46]. Sie vermuteten eine Beteiligung des linken Frontallappens am Krankheitsbild der Depression bei AD, unabhängig von ihrer Genese. Außerdem wurden bei depressiven AD-Patienten reduzierte FDG-Umsätze im linken PFC, linken superioren Frontalcortex und rechten Gyrus frontalis superior beobachtet [48, 60]. In der DEP-Gruppe unserer Studie befanden sich 5 der 18 signifikant hypometabolen Areale im linken Frontallappen, was mit einer Depression bei AD assoziiert werden könnte. Der linke ACC und der beidseitige Gyrus frontalis superior waren in der DEP-Gruppe lediglich vor der PVEK signifikant. Diese Inkongruenz könnte damit zusammenhängen, dass Hirono et al. ohne Atrophiekorrektur arbeiteten und sich das klinische Bild der Patienten deutlich von unserem Patientenkollektiv unterschied. Rapp et al. konnten nachweisen, dass AD-Patienten mit einer zeitlebens bestehenden Depression höhere Level an Amyloid-Plaques und neurofibrillären Tangles im Hippocampus aufwiesen als AD-Patienten ohne Depression [88].

Weitere wichtige Erkenntnisse zur AD-Konversion stammen aus einer volumetrischen MRT-Studie von Lee et al., in der auch ADNI-Daten verwendet wurden. Innerhalb von 2 Jahren hatten depressive MCI-Patienten im Vergleich zu Patienten ohne neuropsychiatrische Symptome massivere Atrophien im linken Frontallappen und in beiden Temporallappen ausgebildet. 50% der MCI-Patienten mit Depression entwickelten eine AD [61]. Die Ergebnisse deckten sich mit vorangehenden Studien, in denen auch reduzierte Volumina des Frontallappens, ACC, Hippocampus und der Amygdala beschrieben worden waren. Zudem bestand für MCI-Patienten mit neuropsychiatrischen Symptomen (Depression oder andere) ein erhöhtes Risiko, in eine AD zu konvertieren. Mit diesen Studien ist der volumenverminderte linke Gyrus frontalis superior vereinbar, die anderen Areale verhielten sich unauffällig.

5.3. Die Relevanz von PVE-Korrekturen in der Alzheimerforschung

Die PVE-Korrekturen (PVEK) nach Müller-Gärtner et al. (MGM) und Rousset et al. (GTM, geometric transfer method) zählen zwar zu den verbreitetsten Techniken, sind allerdings nicht auf alle Tracer übertragbar. Weitere alzheimerspezifische Tracer wie z.B. 18-F-Florbetaben, Pib oder Tau-Tracer verhalten sich anders als die FDG, weshalb „klassische“ Korrekturalgorithmen regelmäßig modifiziert werden.

Wie bereits in Punkt 5.2.1 diskutiert, führten Greve et al. in einer FDG-Studie zum „normal alternden Gehirn“ einen umfangreichen Vergleich zwischen drei bewährten Arten der PVEK (Müller-Gärtner, Meltzer und sGTM, symmetric Geometrix Transfer Matrix, einer erweiterten Form der GTM) durch [37]. Sie weisen ausdrücklich darauf hin, dass die Wahl der Methode und deren genaue Parametereinstellungen für spätere Schlussfolgerungen ausschlaggebend sind. Die Kollegen ermittelten „leichte Stoffwechselabweichungen“ bei einer „gesunden“ Patientenschaft. Die Autoren geben zu bedenken, dass bei „kränkeren“ Patienten deutlich stärkere Ergebnisabweichungen bei Anwendung unterschiedlicher PVEK zu erwarten sind.

Zunächst ließen die unkorrigierten FDG-Werte von Greve et al. anmuten, dass das gesamte Gehirn im Alter seinen Glucosemetabolismus reduziert. Die voxelweise Meltzer-Methode, die mit zwei oder drei Kompartimenten arbeitet, reagierte sehr sensibel auf die Größe der Gehirnmaske. Wurde diese zu großzügig gewählt, waren die Werte identisch mit den unkorrigierten. Wurde die Maske strikter angelegt, kam es zu einem Signifikanzverlust aller zuvor signifikanten ROIs. Die MGM war bereits für minimale Veränderungen in den Parametereinstellungen (Thresholds) anfällig. Greve et al. bewerteten sie als zuverlässiges Verfahren für voxelweise Analysen, weisen jedoch darauf hin, den Threshold für die Point-Spread-Function im Computerprogramm sorgfältig zu wählen. Die MGM, die speziell für die FDG konzipiert wurde, erlaubt auch ROI/VOI-basierte Analysen. Sie reduziert das Spill-out der GM und das Spill-in der WM. Sie ist dahingehend limitiert, dass sie das Spill-over für Regionen innerhalb der GM nicht ausgleichen kann. Die GTM nach Rousset et al. arbeitet volumen/regionen-basiert und korrigiert die Interaktionen mit den benachbarten ROIs. Laut Greve et al. führe die GTM zu zufriedenstellenden Ergebnissen, was die Entscheidung für die GTM in dieser Arbeit bestärkt.

Harri et al. von der finnischen Universität Turku evaluierten PVEK (Müller-Gärtner et al., Rousset et al., Meltzer et al. und Alfano et al.) an unterschiedlichen PET-Geräten für die FDG und [11C]-Racloprid, einen Dopamin-2-Rezeptor-Tracer [43]. Zur Erhöhung der Reliabilität und Reproduzierbarkeit einer Korrekturmethode, empfehlen die Kollegen zweierlei

Phantommessungen - eine des Gehirn-Phantoms und eine zweite des menschlichen Gehirns eines Probanden. Gehirn-Phantom-Modelle allein würden die komplexe Anatomie des menschlichen Gehirns nicht exakt wiedergeben. Die Forschergruppe rät für Vergleichsstudien zwischen zwei Patientengruppen zur voxelweisen PVE-Korrekturmethode nach Alfano et al.. Diese Technik analysiert die GM und WM separat und schätzt, wie auch die MGM, während der GM-Analyse den Durchschnittswert der WM. Für die Untersuchung von Merkmalen innerhalb einer Gruppe, wie z. B. Therapieeffekte, halten Harri et al. die Meltzer-Methode für geeigneter [43].

Dass PVEs auch für andere Tracer in der Alzheimerforschung von enormer Wichtigkeit sind, verdeutlichen Rullmann et al. und Butters et al. in ihren Studien.

Rullmann et al. von der Universität Leipzig arbeiteten mit dem Tracer ^{18}F -Florbetaben und einer Kombination aus der MG- und Rousset-Methode. Sie prüften die Effektivität der Atrophiekorrektur für die Beurteilung des β -Amyloid-Plaque-Loads bei AD-Patienten. Es gelang, die β -Amyloid-Plaques im stark atrophierten mesialen Temporallappen genauer zu lokalisieren und dadurch AD-Patienten von gesunden Kontrollen besser zu unterscheiden. Bei AD-Patienten erhöhte die PVE die regionalen SUVRs um bis zu 29%. Zudem zeigten sich erst nach Anwendung der PVEs signifikante SUVR-Unterschiede zwischen der AD- und der Kontrollgruppe [95].

Butters et al. [13] wandelten die „Meltzer-Methode“ ab und versuchten mit dem Tracer Pib, alzheimer-ähnliche Muster bei altersdepressiven CN-Patienten nachzuweisen, was ihnen auch gelang. Bei annähernd der Hälfte der Patienten konnte eine Pib-Retention in alzheimer-typischen Regionen festgestellt werden.

Die diskutierten Studien demonstrieren, dass PVEs die Genauigkeit des PET-Verfahrens erhöhen und sukzessive einen festen Platz im Forschungsalltag einnehmen.

5.4. VOI-basierte Vorgehensweise

Bisher wurde in der Depressionsforschung zur Auswertung und Visualisierung des FDG-Stoffwechsels größtenteils die SPM-Analyse angewandt. Ein Nachteil der SPM-Methode ist die geringe Auflösung tiefer gelegener Hirnstrukturen, die durch einen räumlichen Normalisierungsprozess hervorgerufen wird. Die MRT-basierte $\text{SUVR}_{\text{VOI/CBL}}$ -Analyse im individuellen PET-Space konnte dieser Problematik entgegenwirken und deckte signifikante SUVR-Unterschiede in der linken Insula, linken Amygdala und tiefen Nuclei auf. Eine visuelle Kontrolle der Bilder bestätigte die SPM-Berechnungen an der Gehirnoberfläche.

Das beobachtete FDG-PET-Muster kann weitestgehend mit affektassoziierten Schaltkreisen in

Zusammenhang gebracht werden und bekräftigt den Nutzen der VOI-basierten Methode. Sie erleichterte die standardisierte, quantitative Beurteilung und könnte auch künftig für den Vergleich von FDG-PET-Studien lohnenswert sein.

In unserer Studie zeigten nur 3 von 75 GM-Regionen in der DEP-Gruppe statistisch signifikante Volumenreduktionen. Die Anwendung der PVEK führte hier zu starken Veränderungen des Stoffwechsellusters. Im frontalen, okzipitalen und cingulären Cortex konnten nach der PVEK diese Unterschiede nicht mehr detektiert werden. In anderen Regionen, wie der Amygdala, Insula und Temporalrinde konnten jedoch vor und nach der Atrophiekorrektur signifikante SUVR-Unterschiede gemessen werden. Die voxel- und VOI-basierten PVEKs erwiesen sich für die Unterscheidung reeller, atrophiebedingter zerebraler Stoffwechseleränderungen bei Patienten mit depressiven Symptomen als sehr aufschlussreich.

5.5. Einschränkungen

Patienten, die neben der depressiven Symptomatik an anderweitigen psychiatrischen Symptomen litten, wurden aus dem Patientenkollektiv dieser Arbeit ausgeschlossen. Weitere psychiatrische Symptome, wie beispielsweise eine Apathie, hätten die Ergebnisse in eine andere Richtung lenken können [19]. Die strenge Patientenselektion erwies sich trotz der kleinen Versuchsgruppe als sinnvoll.

Künftige Arbeiten auf diesem Gebiet könnten untersuchen, ob bereits ein lokal erniedrigter Stoffwechsel die Konversionsrate von altersdepressiven CN-Patienten in ein MCI erhöht und ob Verbindungen zu Amyloidablagerungen bestehen. Das ADNI-Projekt, dessen Fokus auf der Alzheimerdemenz liegt, beschäftigt sich nicht primär mit der Thematik der Altersdepression. Dennoch ist es bei der hiesigen Patientenselektion gelungen, etwaige Verzerrungen und Störfaktoren zu minimieren und passende Kohorten zusammenzustellen.

13 der 21 DEP-Patienten erhielten eine psychopharmakologische Therapie, 9 davon nahmen SSRI ein. Eine chronische SSRI-Einnahme kann weitreichende metabolische Veränderungen in kortiko-limbischen Leitungsbahnen hervorrufen, auch in den von uns untersuchten Regionen. Nach der Subunterteilung (in medikamentös behandelt und unbehandelt) war bei den behandelten DEP-Patienten eine Tendenz zu niedrigerem Stoffwechsel zu beobachten, sodass medikamentöse Einflüsse nicht auszuschließen sind. Die Erhebung der depressiven Symptome war mittels NPI-Q nicht so umfangreich möglich wie mit anderen klinischen Assessments (z.B. Patient Health Questionnaire, Beck Depression Inventory, etc.). Nichtsdestotrotz erwies sich der NPI-Q mit einer Odds Ratio von 2.87 als ausreichender Prädiktor für die Konversion von CN zu MCI und aussagekräftiger als die GDS (OR 1.92) [114].

5.6. Ausblick

Aus klinischer Sicht gibt es bei der Altersdepression viele Aspekte, die für große Diskrepanzen der Ergebnisse sorgen können. In der Literatur werden Late- und Early-onset-Depressionen unterschieden, psychopharmakologische Behandlungen und Therapieresistenzen sowie histologische Post-mortem-Studien. Viele dieser Informationen konnten für das ADNI-Kollektiv nicht in Erfahrung gebracht werden. Um künftig präzisere Informationen zur subsyndromalen Altersdepression zu generieren und die Datenlage zu dieser Thematik zu verbessern, sind größere Patientenkollektive, eine umfangreichere psychometrische Diagnostik und eine längere Studiendauer erforderlich. Die Beziehung zur Alzheimererkrankung könnte durch eine Erweiterung des Tracerspektrums genauer elaboriert werden.

In der Ergebnisauswertung verleiten markante Signifikanzen (seien es die Anzahl der hypometabolen VOIs oder die SUV-Unterschiede) sowohl in unserer Studie als auch bei Kollegen [16, 37, 49] zu der Annahme, dass PVEKs für die Generierung aussagekräftiger Ergebnisse gar nicht vonnöten sind [37, 126]. Die Anwendung einer Atrophiekorrektur sorgt zumeist für signifikante Unterschiede, die belegen, dass hypometabole Areale durch ihre Atrophie hypometaboler erscheinen als sie in der Realität sind. MCI- und AD-Patienten haben durch ihr fortgeschrittenes Alter naturgemäß eine Atrophie, weshalb bei Untersuchungen des Konversionsrisikos Atrophiekorrekturen unbedingt in Betracht gezogen werden sollten.

Um PET-Forschungsergebnisse präziser und vergleichbarer zu machen, plädieren Greve et al. für eine routinemäßige Anwendung von Atrophiekorrekturen. Noch herrscht kein Konsens darüber, ob sie in PET-Studien großflächig genutzt und welche Methoden als Goldstandard eingeführt werden sollen. Boivin et al. streben eine häufigere Nutzung von PVEKs im klinischen Alltag an [9].

Phantommessungen ermöglichen, den jeweiligen PVE-Korrekturalgorithmus an den Scanner und das Tracerverhalten anzupassen. Im Falle von ADNI waren Phantommessungen an einem 3D-Hoffman-Hirnphantom im Studienprotokoll vorgeschrieben und in der Datenbank verfügbar [82]. Dennoch liefern, wie Greve et al. berichten, unterschiedliche PVE-Methoden unterschiedliche Ergebnisse. Würden künftig Phantommessungen für Studien vorausgesetzt und jedem Tracer ein spezifischer PVE-Algorithmus zugeordnet, könnte eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse erzielt werden.

6. Zusammenfassung

Dementielle Erkrankungen im Alter, insbesondere die Alzheimer-Demenz (AD), sind aufgrund ihrer steigenden Inzidenz und der zunehmenden gesellschaftlichen Belastung in den Fokus der Wissenschaft gerückt. In 20-60% der Fälle sind Demenzen mit Depressionen vergesellschaftet. Daher werden die Zusammenhänge zwischen der Altersdepression, der leichten kognitiven Störung (MCI, mild cognitive impairment), einer Vorstufe der Demenz, und der AD in zunehmendem Maße wissenschaftlich untersucht.

Die Nuklearmedizin ist maßgeblich an der Demenzforschung beteiligt und kann mittels der PET-Untersuchung diverse pathophysiologische Prozesse im Gehirn erfassen.

Beim geriatrischen Patienten muss allerdings berücksichtigt werden, dass die altersbedingte Hirnrindentrophie die Auswertung des PET-Bildes erschwert. Die Hirnrindentrophie ruft Qualitäts- und Quantitätseinschränkungen hervor, die unter dem Begriff „Partial-Volumen-Effekt“ (PVE) zusammengefasst werden.

In dieser Promotionsarbeit wurde der Frage nachgegangen, inwieweit sich die hier angewendeten PVE-Korrekturmethode nach Müller-Gärtner und nach Rousset, auch als „Atrophiekorrekturen“ bezeichnet, auf das zerebrale FDG-Muster subsyndromal depressiver Patienten über dem 55. Lebensjahr auswirken.

Bisher hatten sich Studien mit dem zerebralen FDG-Stoffwechsel voll ausgeprägter Altersdepressionen befasst. Diese Arbeit untersuchte den FDG-Stoffwechsel einer subsyndromal ausgeprägten Altersdepression.

Die FDG- und MRT-Datensätze für diese Untersuchungen wurden aus der ADNI-Datenbank (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) bezogen. Es wurden zwei Patientengruppen mit den Merkmalen „kognitiv unauffällig und subsyndromal depressiv (DEP)“, sowie „kognitiv unauffällig und nicht-depressiv (NON-DEP)“ gebildet. Für die Bildkorrekturen wurde das PMOD-Computerprogramm (V.3.407 PMOD Technologies LLC) verwendet.

· *PVE-Korrektur-Methode nach Müller-Gärtner*

Bei der PVE-Korrektur-Methode nach Müller-Gärtner, einer voxel-basierten Methode, wurden die Voxel (volumetric-pixel, dreidimensionales Äquivalent eines Pixels) des gesamten Gehirns jeweils den drei Entitäten des Gehirns, graue Substanz, weiße Substanz und Liquor zugeordnet. Basierend auf dieser Segmentierung und der bekannten PET-Scanner-Auflösung konnten die

Störfaktoren der weißen Substanz (Hinausstrahlen in das unmittelbare Nachbargewebe, in die graue Substanz hinein) abgeschätzt und von der grauen Substanz subtrahiert werden.

Die SPM-Applikation der MATLAB-Software (R 2001a, MathWorks Inc.) erlaubte die visuelle Darstellung jener kortikalen Stoffwechselunterschiede an einem graphischen Gehirn-Modell. Nach der SPM-Analyse zeigten sich in der DEP-Gruppe signifikante FDG-Umsatzminderungen im Thalamus beidseits, im linken Putamen, der linken Amygdala und Insula sowie in linken fronto-cortikalen Regionen.

Diese Ergebnisse sprechen für eine Beteiligung dieser Areale an der Altersdepression [85]. Diese Überschneidungen könnten für das erhöhte Konversionsrisiko von CN (Cognitively normal) zum MCI (Mild cognitive impairment) von entscheidender Bedeutung sein.

· *PVE-Korrektur-Methode nach Rousset et. al*

Die zweite PVE-Korrekturmethode nach Rousset et. al [94], auch als VOI-basierte PVE-Korrektur bezeichnet, wurde für die Beurteilung subkortikaler Regionen gewählt. Diese Technik beruht auf der Einteilung des Gehirns in vordefinierte Regionen (Volumes-of-Interest; VOIs). Hierfür wurden die vordefinierten VOIs des Hammers-Atlas, eines zu Forschungszwecken standardisierten Gehirnatlas, verwendet [41].

Es wurden FDG-Vergleiche der VOIs sowohl vor als auch nach der VOI-basierten PVE-Korrektur durchgeführt. Dabei stellte sich heraus, dass vor der VOI-basierten PVE-Korrektur in der DEP-Gruppe 39 von 75 untersuchten Regionen hypometabol waren, nach der Korrektur nur noch 18 von 75. Abgesehen davon wurden die VOI-Volumina zwischen der DEP- und der NON-DEP-Gruppe verglichen. In der DEP-Gruppe konnten signifikante Volumenreduktionen im linken und rechten Gyrus cinguli posterior und linken Gyrus frontalis superior festgestellt werden. Die hypometabolen Tendenzen zur linken Hemisphäre und der hypometabole Gyrus temporalis medius lassen eine Verbindung zur AD erahnen. Viele andere alzheimerartige Veränderungen, z.B. im Precuneus, Gyrus cinguli posterior oder Hippocampus, betrafen die DEP-Gruppe allerdings nicht.

Die angewandten PVE-Korrekturen sorgten für signifikante Veränderungen der FDG-Werte. Diese Unterschiede unterstreichen, wie notwendig die Anwendung von PVE-Korrekturen in geriatrischen FDG-PET-Studien ist. Die Korrekturmethode sollte sorgfältig gewählt werden, da bereits geringe Veränderungen der Parametereinstellungen im Computerprogramm zu erheblichen Ergebnisabweichungen führen können. Phantommessungen können helfen, die Parameter an das Patientenkollektiv und die Studienbedingungen anzupassen.

7. Quellenverzeichnis

1. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, A. *Background & Rationale*. 2004 [cited 2017 10-13]; Available from: <http://adni.loni.usc.edu/study-design/background-rationale/>.
2. Andreescu, C. and H. Aizenstein, *MRI Studies in Late-Life Mood Disorders*. Current topics in behavioral neurosciences, 2012. **11**: p. 269-287.
3. Ashburner, J. and K.J. Friston, *Unified segmentation*. Neuroimage, 2005. **26**(3): p. 839-51.
4. Bailly, M., et al., *Precuneus and Cingulate Cortex Atrophy and Hypometabolism in Patients with Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: MRI and (18)F-FDG PET Quantitative Analysis Using FreeSurfer*. BioMed Research International, 2015. **2015**: p. 583931.
5. Ballmaier, M., et al., *Mapping brain size and cortical gray matter changes in elderly depression*. Biol Psychiatry, 2004. **55**(4): p. 382-9.
6. Berti, V., L. Mosconi, and A. Pupi, *Brain: Normal Variations and Benign Findings in FDG PET/CT imaging*. PET clinics, 2014. **9**(2): p. 129-140.
7. Bhalla, R.K., et al., *Patterns of Mild Cognitive Impairment After Treatment of Depression in the Elderly*. The American Journal of Geriatric Psychiatry. **17**(4): p. 308-316.
8. Bickel, H., *Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen - Informationsblatt 1* 2016, Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V.
9. Boivin, G., V. Genou, and H. Zaidi, *MRI-guided partial volume correction in brain PET imaging: Comparison of five algorithms*. Frontiers in Biomedical Technologies[2345-5829], 2014. **vol. 1**(n° 2): p. p. 73-81.
10. Brendel, M., et al., *Hypometabolism in Brain of Cognitively Normal Patients with Depressive Symptoms is Accompanied by Atrophy-Related Partial Volume Effects*. Curr Alzheimer Res, 2016. **13**(5): p. 475-86.
11. Bücheler, E. and T. Götsche, *Einführung in die Radiologie: Diagnostik und Interventionen ; 116 Tabellen*. 2006: Thieme.
12. Burger C, F.I., *Partial-Volume Correction (PVC)*. 2013, PMOD Technologies Ltd.
13. Butters, M.A., et al., *Imaging Alzheimer pathology in late-life depression with PET and Pittsburgh Compound-B*. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2008. **22**(3): p. 261-8.
14. Campbell, S., et al., *Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis*. Am J Psychiatry, 2004. **161**(4): p. 598-607.
15. Chetelat, G., et al., *Mild cognitive impairment: Can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease?* Neurology, 2003. **60**(8): p. 1374-7.
16. Curiati, P.K., et al., *Age-related metabolic profiles in cognitively healthy elders: results from a voxel-based [18F]fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography study with partial volume effects correction*. AJNR Am J Neuroradiol, 2011. **32**(3): p. 560-5.
17. David, E.K., et al., *Effects of Human Aging on Patterns of Local Cerebral Glucose Utilization Determined by the [18F] Fluorodeoxyglucose Method*. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 1982. **2**(2): p. 163-171.

18. de Leeuw, F.E., J.C. de Groot, and J. van Gijn, [*Cerebral white matter lesions in the elderly: vascular risk factors and cognitive consequences*]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2001. **145**(43): p. 2067-71.
19. Delrieu, J., et al., *Apathy as a feature of prodromal Alzheimer's disease: an FDG-PET ADNI study*. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2015. **30**(5): p. 470-7.
20. Deuschl G, M.W.e.a. *S3-Leitlinie Demenzen. 2016*. 2016 24. Januar 2016 [cited 2017 12.09.]; Available from: https://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2016/PDFs_Download/038013_LL_Demenzen_2016.pdf.
21. DGPPN, B., KBV, AWMF *S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung*. 2017. **2**, DOI: 10.6101/AZQ/000364.
22. Diaconescu, A.O., et al., *Distinct functional networks associated with improvement of affective symptoms and cognitive function during citalopram treatment in geriatric depression*. *Hum Brain Mapp*, 2011. **32**(10): p. 1677-91.
23. Disabato, B.M. and Y.I. Sheline, *Biological Basis of Late Life Depression*. *Current psychiatry reports*, 2012. **14**(4): p. 273-279.
24. Dössel, O., *Bildgebende Verfahren in der Medizin: Von der Technik zur medizinischen Anwendung*. 2016: Springer Berlin Heidelberg.
25. Drevets, W.C., J.L. Price, and M.L. Furey, *Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression*. *Brain Structure & Function*, 2008. **213**(1-2): p. 93-118.
26. Drzezga, A., et al., *Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2003. **30**(8): p. 1104-13.
27. Egger, K., et al., *Pattern of brain atrophy in elderly patients with depression revealed by voxel-based morphometry*. *Psychiatry Res*, 2008. **164**(3): p. 237-44.
28. Eisert, E.C., *Der zerebrale Blutfluss im Altersverlauf*. 2015.
29. Erlandsson, K., et al., *A review of partial volume correction techniques for emission tomography and their applications in neurology, cardiology and oncology*. *Phys Med Biol*, 2012. **57**(21): p. R119-59.
30. Fallgiebel, A. *Altersdepression*. 2015 [cited 2017 09-26]; Powerpoint-Präsentation]. Available from: https://www.lzg-rlp.de/files/images/Seelische_Gesundheit/Fachtag_2015/2015-12-02_Fellgiebel_Altersdepression_Hauptvortrag.pdf.
31. Fellgiebel, A. and M. Hautzinger, *Altersdepression: Ein interdisziplinäres Handbuch*. 2017: Springer Berlin Heidelberg.
32. Fillmore, P.T., M.C. Phillips-Meek, and J.E. Richards, *Age-specific MRI brain and head templates for healthy adults from 20 through 89 years of age*. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2015. **7**: p. 44.
33. Forlenza, O.V., et al., *Cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease: Diagnostic accuracy and prediction of dementia*. *Alzheimer's & Dementia : Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 2015. **1**(4): p. 455-463.

34. Fujimoto, T., et al., *Changes in glucose metabolism due to aging and gender-related differences in the healthy human brain*. Psychiatry Research: Neuroimaging. **164**(1): p. 58-72.
35. Gottfries, C.-G., *Late life depression*. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 2001. **251**(2): p. 57-61.
36. Greenwood, P.M. and R. Parasuraman, *Neuronal and Cognitive Plasticity: A Neurocognitive Framework for Ameliorating Cognitive Aging*. Frontiers in Aging Neuroscience, 2010. **2**: p. 150.
37. Greve, D.N., et al., *Different Partial Volume Correction Methods Lead to Different Conclusions: an (18)F-FDG PET Study of Aging*. NeuroImage, 2016. **132**: p. 334-343.
38. Grieve, S.M., et al., *Preservation of limbic and paralimbic structures in aging*. Hum Brain Mapp, 2005. **25**(4): p. 391-401.
39. Gunning-Dixon, F.M., et al., *Aging of Cerebral White Matter: A Review of MRI Findings*. Int J Geriatr Psychiatry, 2009. **24**(2): p. 109-17.
40. Hamburg-Eppendorf, L.P.U. *Diagnostik und Klassifikation psychischer Störungen*. 2015 [cited 2007 27-09]; Available from: https://www.uke.de/dateien/kliniken/psychiatrie-und-psychotherapie/dokumente/lehrmaterialien-stud-med/fl.diagnostik_und_klassifikation_psychischer_stoerung_2015.pdf.
41. Hammers, A., et al., *Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe*. Hum Brain Mapp, 2003. **19**(4): p. 224-47.
42. Harada, C.N., K.L. Natelson Love Mc Fau - Triebel, and K.L. Triebel, *Normal cognitive aging*. (1879-8853 (Electronic)).
43. Harri, M., et al., *Evaluation of partial volume effect correction methods for brain positron emission tomography: Quantification and reproducibility*. Journal of Medical Physics / Association of Medical Physicists of India, 2007. **32**(3): p. 108-117.
44. Hendrix, A. and J. Krempe, *Magnete, Spins und Resonanzen: eine Einführung in die Grundlagen der Magnetresonanztomographie*. 2008: Siemens.
45. Herholz, K., *Guidance for reading FDG PET scans in dementia patients*. Q J Nucl Med Mol Imaging, 2014. **58**(4): p. 332-43.
46. Hirono, N., et al., *Frontal lobe hypometabolism and depression in Alzheimer's disease*. Neurology, 1998. **50**(2): p. 380-3.
47. Hoffman, E.J., S.C. Huang, and M.E. Phelps, *Quantitation in positron emission computed tomography: I. Effect of object size*. J Comput Assist Tomogr, 1979. **3**(3): p. 299-308.
48. Holthoff, V.A., et al., *Regional cerebral metabolism in early Alzheimer's disease with clinically significant apathy or depression*. Biol Psychiatry, 2005. **57**(4): p. 412-21.
49. Ibáñez, V., et al., *Resting state brain glucose metabolism is not reduced in normotensive healthy men during aging, after correction for brain atrophy*. Brain Research Bulletin, 2004. **63**(2): p. 147-154.
50. Jack, C.R., Jr., et al., *The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): MRI methods*. J Magn Reson Imaging, 2008. **27**(4): p. 685-91.

51. Jovicich, J., et al., *Reliability in multi-site structural MRI studies: effects of gradient non-linearity correction on phantom and human data*. Neuroimage, 2006. **30**(2): p. 436-43.
52. Kalpouzos, G., et al., *Voxel-based mapping of brain gray matter volume and glucose metabolism profiles in normal aging*. Neurobiology of Aging, 2009. **30**(1): p. 112-124.
53. Kantarci, K., et al., *Effects of Age on the Glucose Metabolic Changes in Mild Cognitive Impairment*. American Journal of Neuroradiology, 2010. **31**(7): p. 1247.
54. Kempton, M.J., et al., *Structural neuroimaging studies in major depressive disorder: Meta-analysis and comparison with bipolar disorder*. Archives of General Psychiatry, 2011. **68**(7): p. 675-690.
55. Kessler, R.M., J.R. Ellis, Jr., and M. Eden, *Analysis of emission tomographic scan data: limitations imposed by resolution and background*. J Comput Assist Tomogr, 1984. **8**(3): p. 514-22.
56. Kuhl, D.E., et al., *Effects of Human Aging on Patterns of Local Cerebral Glucose Utilization Determined by the [18F] Fluorodeoxyglucose Method*. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 1982. **2**(2): p. 163-171.
57. Kuhn, F., et al., *Comparison of PET template-based and MRI-based image processing in the quantitative analysis of C11-raclopride PET*. Vol. 4. 2014. 7.
58. Langa, K.M. and D.A. Levine, *The Diagnosis and Management of Mild Cognitive Impairment: A Clinical Review*. JAMA, 2014. **312**(23): p. 2551-2561.
59. Lavretsky, H., M. Sajatovic, and C. Reynolds, *Late-Life Mood Disorders*. 2013: OUP USA.
60. Lee, D.Y., et al., *Frontal dysfunction underlies depressive syndrome in Alzheimer disease: a FDG-PET study*. Am J Geriatr Psychiatry, 2006. **14**(7): p. 625-8.
61. Lee, G.J., et al., *Depressive symptoms in mild cognitive impairment predict greater atrophy in Alzheimer's disease-related regions*. Biol Psychiatry, 2012. **71**(9): p. 814-21.
62. Lee, H.S., et al., *Frontal Dysfunction Underlies Depression in Mild Cognitive Impairment: A FDG-PET Study*. Psychiatry Investig, 2010. **7**(3): p. 208-14.
63. Lin, E. and A. Alavi, *PET and PET/CT: A Clinical Guide*. 2005: Thieme Medical Publishers.
64. Loewenstein, D.A., et al., *Predominant left hemisphere metabolic dysfunction in dementia*. Arch Neurol, 1989. **46**(2): p. 146-52.
65. MacFall, J.R., et al., *Medial orbital frontal lesions in late-onset depression*. Biol Psychiatry, 2001. **49**(9): p. 803-6.
66. Maletic, V., et al., *Neurobiology of depression: an integrated view of key findings*. International Journal of Clinical Practice, 2007. **61**(12): p. 2030-2040.
67. Marano, C.M., et al., *Structural Imaging in Late Life Depression: Association with Mood and Cognitive Responses to Antidepressant Treatment*. The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry, 2015. **23**(1): p. 4-12.
68. Mayberg, H.S., et al., *Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response*. Neuroreport, 1997. **8**.

69. Meltzer, C.C., et al., *Correction of PET data for partial volume effects in human cerebral cortex by MR imaging*. J Comput Assist Tomogr, 1990. **14**(4): p. 561-70.
70. Modrego, P.J. and J. Ferrández, *Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of alzheimer type: A prospective cohort study*. Archives of Neurology, 2004. **61**(8): p. 1290-1293.
71. Mohnike, W., G. Hör, and H. Schelbert, *Pet/Ct-Atlas Interdisziplinäre Onkologische, Neurologische Und Kardiologische Pet/Ct-Diagnostik*. 2011: Springer Berlin Heidelberg.
72. Morbelli, S., et al., *Mapping brain morphological and functional conversion patterns in amnesic MCI: a voxel-based MRI and FDG-PET study*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2009. **37**(1): p. 36.
73. Muller-Gartner, H.W., et al., *Measurement of radiotracer concentration in brain gray matter using positron emission tomography: MRI-based correction for partial volume effects*. J Cereb Blood Flow Metab, 1992. **12**(4): p. 571-83.
74. Naismith, S.L., et al., *The neurobiology of depression in later-life: Clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathophysiological features*. Progress in Neurobiology, 2012. **98**(1): p. 99-143.
75. Newberg, A.B. and A. Alavi, *PET in the Aging Brain*. 2010: Saunders.
76. Nitz, W.R., *MRT-Guide für MTRA/RT*. 2012: Thieme.
77. Ortiz, A., et al., *Automatic ROI Selection in Structural Brain MRI Using SOM 3D Projection*. PLoS One, 2014. **9**(4).
78. Pabst, C. *Grundlagen der Magnetresonanztomographie; Lernskript fuer Mediziner*. [Script] 2013 [cited 2017 13.11.2017]; Available from: [http://www.ukgm.de/ugm_2/deu/umr_rdi/Teaser/Grundlagen_der_Magnetresonanztomographie MRT 2013.pdf](http://www.ukgm.de/ugm_2/deu/umr_rdi/Teaser/Grundlagen_der_Magnetresonanztomographie_MRT_2013.pdf).
79. Palmer, K., et al., *Neuropsychiatric predictors of progression from amnesic-mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: the role of depression and apathy*. J Alzheimers Dis, 2010. **20**(1): p. 175-83.
80. Pandya, M., et al., *Where in the Brain Is Depression?* Current psychiatry reports, 2012. **14**(6): p. 634-642.
81. Pardo, J.V., et al., *Where the Brain Grows Old: Decline in Anterior Cingulate and Medial Prefrontal Function with Normal Aging*. Neuroimage, 2007. **35**(3): p. 1231-7.
82. Partovi, S., et al., *Diagnostic performance of an automated analysis software for the diagnosis of Alzheimer's dementia with (18)F FDG PET*. American Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2017. **7**(1): p. 12-23.
83. Pooley, R.A., *Fundamental Physics of MR Imaging*. RadioGraphics, 2005. **25**(4): p. 1087-1099.
84. Poulin, S.P., et al., *Amygdala atrophy is prominent in early Alzheimer's disease and relates to symptom severity*. Psychiatry research, 2011. **194**(1): p. 7-13.
85. Price, J.L. and W.C. Drevets, *Neurocircuitry of mood disorders*. Neuropsychopharmacology, 2010. **35**(1): p. 192-216.

86. Prince, M., A. Comas-Herrera, and M. Knapp, *World Alzheimer Report 2016*. 2016: London.
87. Rajah, M.N., et al., *Biological changes associated with healthy versus pathological aging: A symposium review*. Ageing research reviews, 2009. **8**(2): p. 140-146.
88. Rapp, M.A., et al., *Increased hippocampal plaques and tangles in patients with Alzheimer disease with a lifetime history of major depression*. Arch Gen Psychiatry, 2006. **63**(2): p. 161-7.
89. Reynolds, C.R. and R.W. Kamphaus *DSM5_DiagnosticCriteria_MajorDepressiveDisorder*. 2013.
90. Roberts, R. and D.S. Knopman, *Classification and Epidemiology of MCI*. Clinics in geriatric medicine, 2013. **29**(4): p. 10.1016/j.cger.2013.07.003.
91. Rogalski, E., et al., *Age-related changes in parahippocampal white matter integrity: A diffusion tensor imaging study*. Neuropsychologia, 2012. **50**(8): p. 1759-1765.
92. Rousset, O., et al., *Partial Volume Correction Strategies in PET*. PET Clin, 2007. **2**(2): p. 235-49.
93. Rousset, O.G., et al., *Design and implementation of an automated partial volume correction in PET: application to dopamine receptor quantification in the normal human striatum*. J Nucl Med, 2008. **49**(7): p. 1097-106.
94. Rousset, O.G., Y. Ma, and A.C. Evans, *Correction for partial volume effects in PET: principle and validation*. J Nucl Med, 1998. **39**(5): p. 904-11.
95. Rullmann, M., et al., *Partial-Volume Effect Correction Improves Quantitative Analysis of 18F-Florbetaben beta-Amyloid PET Scans*. J Nucl Med, 2016. **57**(2): p. 198-203.
96. Rummeny, E.J. and T. Allkemper, *Ganzkörper-MR-Tomographie: 103 Tabellen*. 2006: Thieme.
97. Saha, G.B., *Basics of PET Imaging: Physics, Chemistry, and Regulations*. 2015: Springer International Publishing.
98. Salat, D.H., J.A. Kaye, and J.S. Janowsky, *Prefrontal gray and white matter volumes in healthy aging and alzheimer disease*. Archives of Neurology, 1999. **56**(3): p. 338-344.
99. Schatz, J. and R. Tammer, *Erste Hilfe - Chemie und Physik für Mediziner*. 2011: Springer Berlin Heidelberg.
100. Scheltens, P., *Imaging in Alzheimer's disease*. Dialogues in Clinical Neuroscience, 2009. **11**(2): p. 191-199.
101. Schicha, H., O. Schober, and M. Dietlein, *Nuklearmedizin*. 2013, Stuttgart: Schattauer. XV, 441 S. .:
102. Schmitz, R.E. and A.M. Alessio. *The Physics of PET/CT scanners*. 2005 and 2009; Available from: http://depts.washington.edu/imreslab/education/Physics_of_PET.pdf.
103. Schneider, F., *Facharztwissen Psychiatrie und Psychotherapie*. 2011: Springer Berlin Heidelberg.
104. Schneider, F., *Facharztwissen Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. 2017: Springer Berlin Heidelberg.

105. Schneider, F., *Funktionelle Mrt in Psychiatrie und Neurologie*. 2007: Springer.
106. Schwaerzler Frank, W.H. *Die Depression des älteren Menschen*
 Ein Überblick. 2008 [cited 2017-09-25]; Available from:
http://www.rosenfluh.ch/rosenfluh/stories/publikationen/Psychiatrie/2008_04/07_PSY_Depression_4.08.pdf.
107. Shivamurthy, V.K.N., et al., *Brain FDG PET and the Diagnosis of Dementia*. American Journal of Roentgenology, 2014. **204**(1): p. W76-W85.
108. Silverman, D.H.S., et al., *PET Scans Obtained for Evaluation of Cognitive Dysfunction*. Seminars in nuclear medicine, 2008. **38**(4): p. 251-261.
109. Sled, J.G., A.P. Zijdenbos, and A.C. Evans, *A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data*. IEEE Trans Med Imaging, 1998. **17**(1): p. 87-97.
110. Smith, G.S., et al., *The functional neuroanatomy of geriatric depression*. Int J Geriatr Psychiatry, 2009. **24**.
111. Smith, G.S., et al., *The functional neuroanatomy of geriatric depression*. Int J Geriatr Psychiatry, 2009. **24**(8): p. 798-808.
112. Soret, M., S.L. Bacharach, and I. Buvat, *Partial-volume effect in PET tumor imaging*. J Nucl Med, 2007. **48**(6): p. 932-45.
113. Spitzer, M. Exekutive Funktionen [cited 2017 12-04]; Available from: <http://www.znl-fex.de/weiteres/Exekutive-Funktionen/exekutive-funktionen.html>.
114. Steenland, K., et al., *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, 2012. **31**(2): p. 265-75.
115. Steffens, D.C., et al., *Change in hippocampal volume on magnetic resonance imaging and cognitive decline among older depressed and nondepressed subjects in the neurocognitive outcomes of depression in the elderly study*. Am J Geriatr Psychiatry, 2011. **19**(1): p. 4-12.
116. Stellenwert, D., et al., *Leichte kognitive Störung und Demenz*. 2017.
117. Stockmeier, C.A., et al., *Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression*. Biological Psychiatry. **56**(9): p. 640-650.
118. Su, L., et al., *Cerebral metabolism in major depressive disorder: a voxel-based meta-analysis of positron emission tomography studies*. BMC Psychiatry, 2014. **14**(1): p. 321.
119. Taylor, W.D., et al., *Orbitofrontal cortex volume in late life depression: influence of hyperintense lesions and genetic polymorphisms*. Psychol Med, 2007. **37**(12): p. 1763-73.
120. Urbach, H.F., S.; Huppertz, H.J., *Demenz: Was kann der Radiologe sagen?* 2012: p. 18.
121. Vaishnavi, S. and W.D. Taylor, *Neuroimaging in late-life depression*. International Review of Psychiatry, 2006. **18**(5): p. 443-451.
122. Vogt, B.A., D.M. Finch, and C.R. Olson, *Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions*. Cereb Cortex, 1992. **2**(6): p. 435-43.

123. von dem Bussche, M. and M.H. Tuszynski, *Growth Factors: Neuronal Atrophy A2 - Squire, Larry R*, in *Encyclopedia of Neuroscience*. 2009, Academic Press: Oxford. p. 987-992.
124. Wallesch, C.W. and H. Förstl, *Demenzen*. 2017: Thieme.
125. Xiao, Y., in *Multi-contrast PD25 atlas*, images-NIST.003-e1487006711696, Editor. 2017, McConnell Brain Imaging Centre, Montreal Neurological Institute, McGill University.
126. Yanase, D., et al., *Brain FDG PET study of normal aging in Japanese: effect of atrophy correction*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2005. **32**(7): p. 794-805.
127. Yoshizawa, H., et al., *Characterizing the normative profile of 18F-FDG PET brain imaging: Sex difference, aging effect, and cognitive reserve*. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 2014. **221**(1): p. 78-85.
128. Yu, S., *Review of F-FDG Synthesis and Quality Control*. *Biomed Imaging Interv J*, 2006. **2**(4): p. e57.

8. Anhang

8.1. Geriatric Depression Scale (GDS) Short form

(Beziehbar von der Webseite <https://web.stanford.edu/~yesavage/GDS.english.short.html>)

Choose the best answer for how you have felt over the past week:

1. Are you basically satisfied with your life? YES / NO
2. Have you dropped many of your activities and interests? YES / NO
3. Do you feel that your life is empty? YES / NO
4. Do you often get bored? YES / NO
5. Are you in good spirits most of the time? YES / NO
6. Are you afraid that something bad is going to happen to you? YES / NO
7. Do you feel happy most of the time? YES / NO
8. Do you often feel helpless? YES / NO
9. Do you prefer to stay at home, rather than going out and doing new things? YES / NO
10. Do you feel you have more problems with memory than most? YES / NO
11. Do you think it is wonderful to be alive now? YES / NO
12. Do you feel pretty worthless the way you are now? YES / NO
13. Do you feel full of energy? YES / NO
14. Do you feel that your situation is hopeless? YES / NO
15. Do you think that most people are better off than you are? YES / NO

8.2. Verzeichnisse

8.2.1. Abkürzungsverzeichnis

¹⁸ F-AV-45.....	<i>18-F-Florbetapir</i>
AD.....	<i>Alzheimer-Demenz</i>
ADNI.....	<i>Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative</i>
aMCI.....	<i>amnetische Form des Mild Cognitive Impairment</i>
BDNF.....	<i>Brain-derived-neurotrophic-Factor</i>
CN.....	<i>Cognitively Normal</i>
DEP-Gruppe.....	<i>Patienten mit subsyndromaler Altersdepression</i>
dIPFC.....	<i>dorsolateraler präfrontaler Cortex, dorsolateraler Präfrontalcortex</i>
DSM.....	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
dvPFC.....	<i>orsoventraler präfrontaler Cortex</i>
FDG.....	<i>18-Fluorodeoxyglucose</i>
FDG-PET.....	<i>[18F]-Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie</i>
FOV.....	<i>Field of view</i>
FWHM.....	<i>Full width half maximum; Halbwertsbreite</i>
gCMR _{glu}	<i>global cerebral metabolic rate of glucose</i>
GDS.....	<i>Geriatric Depression Scale</i>
GTM.....	<i>Geometric Transfer Matrix</i>
HF-Puls.....	<i>Hochfrequenz-Puls</i>
ICD-10.....	<i>International Classification of Diseases</i>
LLD.....	<i>Late-Life-Depression</i>
LONI.....	<i>Laboratory of Neuroimaging</i>
LOR.....	<i>Line of Response</i>
MCI.....	<i>Mild cognitive impairment</i>
MDD.....	<i>Major Depressive disorder</i>
MMSE.....	<i>Mini-Mental-State-Examination</i>
mPFC.....	<i>medialer präfrontaler Cortex</i>
MRT.....	<i>Magnet-Resonanz-Tomographie</i>
NPI-Q.....	<i>Neuropsychiatric Inventory Questionnaire</i>
OR.....	<i>Odds Ration</i>
PET.....	<i>1.5. Positronen-Emissions-Tomographie</i>
PFC.....	<i>Präfrontaler Cortex</i>
PiB.....	<i>Pittsburgh Compound-B</i>

PSF	<i>Punkt-Spreiz-Funktion</i>
p-Tau	<i>phosphoryliertes Tau-Protein</i>
PVE	<i>Partial-Volumen-Effekt</i>
PVEK.....	<i>PVE-Korrekturen</i>
ROI.....	<i>region-of-interest</i>
SUV	<i>Standardized-Uptake Value</i>
TE	<i>Echozeit; Time to echo</i>
TR.....	<i>Repetitionszeit; Time of repetition</i>
vACC.....	<i>ventraler anteriorer cingulärer Cortex</i>
VOI.....	<i>volume-of-interest</i>
Voxel	<i>„volume pixel“; Bildeinheit in der 3D-Bilddarstellung</i>
WML	<i>White Matter Lesion</i>

8.2.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. in Anlehnung Harada et al. [42]	6
Tabelle 2. Spalte A aus Reynolds et al. [89]; Spalte B: Informationen entstammen der Präsentation „Altersdepression“ von Prof. Fallgiebel.....	12
Tabelle 3. [10]	33
Tabelle 4a. [10].....	42
Tabelle 5. [10]	45

8.2.3. *Abbildungsverzeichnis*

Abbildung 1. Modifiziert nach Fillmore et al. [32]	8
Abbildung 2. Modifiziert nach Berti et al. [6].....	8
Abbildung 3. Modifiziert nach Silverman et al. [108]	16
Abbildung 4. Modifiziert nach Schmitz et al. [102].....	20
Abbildung 5. A modifiziert nach Burger C. [12]; B modifiziert nach Soret et al. [112]	24
Abbildung 6. in Anlehnung an Pabst et al. [78]	27
Abbildung 7. Modifiziert nach Yiming X.	29
Abbildung 8. Quelle: https://www.alz.washington.edu/npiq/Signin.html	32
Abbildung 9. Arbeitsschritte der MGM	34
Abbildung 10. Arbeitsschritte der VOI-basierten PVE-Korrektur nach Rousset et al.	35
Abbildung 11.....	37
Abbildung 12.....	39
Abbildung 13.....	41
Abbildung 14. „N30R83 Maximum Probability Atlas nach Hammers“ [41, 57]	44

9. Danksagung

Mein aufrichtiger Dank für Beratung, Betreuung und Begleitung gilt Prof. Dr. med. Axel Rominger und Dr. med. Matthias Brendel.

Meinen Eltern danke ich von Herzen, dass sie mir diese Ausbildung ermöglicht haben und mich stets auf meinem Weg moralisch unterstützten.

Eidesstattliche Versicherung

Kalinowski, Eva

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Der Einfluss der Partial-Volumen-Effekt-Korrektur auf das zerebrale
FDG-Stoffwechsellmuster bei subsyndromaler Altersdepression**

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, am 15.12.2018

Eva Kalinowski