

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der

Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Peter Falkai

Die 18F-Florbetaben-Amyloid-PET-CT im Vergleich mit etablierten

Diagnostikmethoden in der Frühdiagnostik bei M. Alzheimer

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Humanmedizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Theresa Germann

aus

Karlsruhe

Jahr

2022

**Mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Oliver Pogarell

**Mitberichterstatter: PD Dr. med. Matthias Brendel
PD Dr. med. Katharina Bürger**

**Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin: Dr. med. Veronika Reinisch**

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 23.03.2022

Meinem Vater.

I Abkürzungsverzeichnis

A β	Beta-Amyloid
A β 42	Beta-Amyloid 42
A β 1-42	Fraktion der Beta-Amyloide der Länge 1-42 Aminosäuren
AD	Alzheimer-Demenz
ADRDA	Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
APA	American Psychiatric Association
ApoE	Apolipoprotein E
ApoE4	Apolipoprotein E4
APP	Amyloid-Precursor-Protein, Amyloid-Vorläufer-Protein
AS	Aminosäuren
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BAPL	Brain Amyloid-Plaque Load
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
cCT	Craniale Computertomographie
cMRT	Craniale Magnetresonanztomographie
CJD	Creutzfeld-Jakob-Disease/-Krankheit
DAIzG	Deutsche Alzheimer Gesellschaft
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
DLB	Lewy-Body-Demenz
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; von der amerikanischen Psychiater-Vereinigung herausgegebenes Klassifikationssystem für psychische Krankheiten
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
FAB	Frontal Assessment Battery

FBB	[18F]-Florbetaben
FDG	[18F]-Fluordesoxyglucose
FTLD	Frontotemporale Lobärdegeneration/M. Pick
FOV	Field of View
GDS	Geriatric Depression Scale
ICD-10	International Classification of Diseases, 10. Revision, von der WHO herausgegebenes, weltweit gültiges Klassifikationssystem der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, deutsche Version der ICD-10
LYSO	Lutetium-Yttrium-Oxyorthosilikat
M. Alzheimer	Morbus Alzheimer, Alzheimer-Krankheit
MCI	Mild Cognitive Impairment, leichte kognitive Einschränkung
MIP	Maximum Intensity Projection
MMSE	Mini Mental Status Examination
NFT	Neurofibrilläre Tangles, Neurofibrillenbündel
NIA-AA	National Institute on Aging–Alzheimer's Association
NINCDS	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke
NPI	Neuropsychologisches Inventar
PDD	Parkinson's Disease Dementia
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PiB	Pittsburgh Compound B, [¹¹ C]6-OH-BTA1
PS1	Präsenilin1
PS2	Präsenilin2
pTau	hyperphosphoryliertes Tau-Protein
RCTB	Regional Cortical Tracer Binding
TMT	Trail Making Test
Tau	Tau-Protein gesamt/Fraktion aller Tau-Proteine
TOF	Time of Flight
WHO	World Health Organization

II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Häufigkeitsverteilung der Demenzursachen	5
Abbildung 2: Anzahl altersabhängiger Neuerkrankungen	17
Abbildung 3: Schematischer Querschnitt durch das Gehirn in Frontalansicht	25
Abbildung 4: Zeitlicher Verlauf von M. Alzheimer	28
Abbildung 5: Geeignete Biomarker im Krankheitsverlauf.....	42
Abbildung 6: Shulman-Test: Störungen der Visuokonstruktion	54
Abbildung 7: Oberflächendarstellung mit M. Alzheimer-typischem Hypometabolismus..	61
Abbildung 8: Oberflächendarstellung ohne M. Alzheimer-typischen Hypometabolismus	62
Abbildung 9: Schematische Darstellung der tomographischen Koinzidenzdetektion	64
Abbildung 10: Struktur- und Summenformel von [18F]-Florbetaben	65
Abbildung 11: Amyloid-positiver Befund (M. Alzheimer-typischer Verteilung)	70
Abbildung 12: Amyloid-negativer Befund.....	71
Abbildung 13: MMSE - Testergebnisse der Studienteilnehmer.....	73
Abbildung 14: Shulman-Score - Testergebnisse der Studienteilnehmer.....	75
Abbildung 15: FAB - Testergebnisse der Studienteilnehmer.....	77
Abbildung 16: GDS - Testergebnisse der Studienteilnehmer	78

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Prävalenz von Demenzerkrankungen in Abhängigkeit vom Alter	4
Tabelle 2: M. Alzheimer-assoziierte Genmutationen und Polymorphismen	23
Tabelle 3: Biomarker der Alzheimer-Diagnostik	41
Tabelle 4: Technische Daten des GE-Discovery 690 PET/CT-Scanners.....	67
Tabelle 5: Häufigkeit der Risikofaktoren	72
Tabelle 6: Kategorisierung nach individuellem Risikoprofil	73
Tabelle 7: MMSE – Mittelwert und Standardabweichung.....	74
Tabelle 8: Auswertung der CERAD-Testbatterie.....	74
Tabelle 9: Shulman-Score – Mittelwert und Standardabweichung	76
Tabelle 10: Auswertung des TMT A and B	76
Tabelle 11: FAB - Mittelwert und Standardabweichung.....	78
Tabelle 12: GDS - Mittelwert und Standardabweichung	79
Tabelle 13: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Psychometrie und Neuropsychologie .	79
Tabelle 14: Klinisch-psychiatrische Verdachtsdiagnosen.....	80
Tabelle 15: Ergebnisse der Liquordiagnostik	82
Tabelle 16: Ergebnisse der cMRT	84
Tabelle 17: Ergebnisse der FDG-PET-CT.....	85
Tabelle 18: Befunde und Verdachtsdiagnosen basierend auf FBB-Amyloid-PET-CT.....	87
Tabelle 19: Verteilung der FBB-Amyloid-PET-CT-basierten Verdachtsdiagnosen.....	88
Tabelle 20: Vergleich der Verdachtsdiagnosen (FBB-Amyloid-PET-CT/Psychometrie) ..	89
Tabelle 21: Vergleich der Befunde (FBB-Amyloid-PET-CT/Liquordiagnostik)	90
Tabelle 22: Vergleich der Befunde (FBB-Amyloid-PET-CT/cMRT)	91

Tabelle 23: Vergleich der Befunde (FBB-Amyloid-PET-CT/FDG-PET-CT)	92
Tabelle 24: Zusammenfassender Vergleich der Befunde.....	93
Tabelle 25: Diagnostikmethoden im Vergleich.....	93

1 Einleitung

1.1 Einführung in die Thematik

Die weltweit steigende Zahl an Demenzkranken stellt klinisch und sozioökonomisch eine große Herausforderung dar [1]. Als Hauptursache für diesen Anstieg gilt der demographische Wandel der Gesellschaft. Mit zunehmendem Lebensalter erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, an einer Demenz zu erkranken, nahezu exponentiell [2]. Aus der Überalterung der Bevölkerung in westlichen Ländern resultiert der aktuelle und prognostizierte Anstieg an Demenzerkrankungen.

Die Problematik, die sich hieraus, wird zusätzlich durch das Fehlen effektiver, krankheitsmodifizierender Therapeutika verschärft (5.3).

Auch sind valide Methoden zur frühzeitigen Erkennung dementieller Erkrankungen dringend erforderlich.

Für Morbus Alzheimer (M. Alzheimer), der weltweit über 60% der Demenzerkrankungen ausmacht [3], gilt, dass sich die neuropathologischen Veränderungen im Gehirn der Patienten schon viele Jahre vor Beginn der klinischen Symptomatik ausbilden [4]. Braak et al. konnten schon 1991 beweisen, dass die klinisch-symptomatische Phase der Erkrankung entgegen früherer Annahmen nicht den Krankheitsbeginn darstellt, sondern eine Spätphase der zerebralen neurodegenerativen Prozesse ist. In dieser Phase sind die krankheitsspezifischen, neurodegenerativen Pathologien bereits so weit fortgeschritten, dass sich klinisch kognitive Defizite in Form von Demenzsymptomen zeigen [5]. Verfahren zur Messung dieser Defizite, die lange Zeit den zentralen Bestandteil der Demenzdiagnostik bildeten, eignen sich entsprechend dieser Erkenntnis nicht ausreichend zur Frühdiagnostik von M. Alzheimer. Hinzu kommt, dass die klinische Diagnostik selbst im symptomatischen Stadium der Erkrankung nicht immer zuverlässig gelingt, da sich neurodegenerativ bedingte Symptome ätiologisch häufig nicht eindeutig zuordnen lassen. Daher wurde in den letzten zwanzig Jahren verstärkt an der Entwicklung von Biomarkern

gearbeitet, die eine frühere und zuverlässigere Diagnose der Alzheimer-Erkrankung erlauben.

Insbesondere in der apparativen, Biomarker-gestützten Diagnostik wurden große Fortschritte erzielt. Als Instrumente der M. Alzheimer-Diagnostik sind seit mehreren Jahren strukturelle Bildgebungsverfahren des Kopfes wie die Magnetresonanztomographie (cMRT) oder die Computertomographie (cCT) sowie die Liquoranalyse, eine invasive Methode zur Bestimmung krankheitsassoziierter Biomarker, etabliert.

Mit molekularen Bildgebungsverfahren wie z. B. der FDG-PET-CT, mit der sich der Glucosestoffwechsel im Gehirn und somit indirekt die neuronale Aktivität abbilden lässt, steht seit mehreren Jahren eine nicht-invasive Methode zur Verfügung, die in vivo den Nachweis neuronaler Dysfunktion in den bei M. Alzheimer typischerweise betroffenen Kortexregionen zulässt. Dennoch ist die postmortale neurohistopathologische Befund-sicherung die Untersuchungsmethode mit der höheren Sensitivität und Spezifität; sie stellt nach wie vor den Goldstandard der M. Alzheimer-Diagnostik dar.

Neuerdings wird die Amyloid-PET-CT, ein weiteres molekulares Bildgebungsverfahren in verschiedenen Studien erprobt. Durch Einsatz von schwach radioaktiv markierten Substanzen, die selektiv an β -Amyloid (A β), den Hauptbestandteil der krankheitspathognomonischen Plaques, binden, lassen sich die pathologisch veränderten Bereiche im Gehirn von Alzheimer-Patienten darstellen.

Nachdem 2004 die ersten Ergebnisse von Amyloid-PET-Untersuchungen bei Alzheimer-Patienten veröffentlicht waren [6], wurde in zahlreichen Studien die Eignung verschiedener Radiopharmaka zur Darstellung der A β -Plaques überprüft. Neben [11C]-Pittsburgh Compound B (PiB), einem mit radioaktivem Kohlenstoff markierten Tracer, wurden vor allem mit radioaktivem Fluor markierte Verbindungen getestet. [7, 8]

Ziel der vorliegenden Arbeit war es herauszufinden, ob sich die Amyloid-PET-CT mit [18F]-Florbetaben als Biomarker für die Frühdiagnostik von M. Alzheimer eignet. Zu diesem Zweck wurde untersucht, ob und in wieviel Prozent der Untersuchungen anhand der Amyloid-PET-CT-Ergebnisse die Verdachtsdiagnosen „M. Alzheimer“ oder „Ausschluss von M. Alzheimer“ formuliert werden konnten und inwieweit dementsprechend eine sichere differentialdiagnostische Abgrenzung zu anderen

Demenzerkrankungen möglich ist. Zur Validierung der Diagnostikmethode wurde überprüft, ob sich die mit Hilfe der bisherigen Untersuchungsmethoden nachgewiesenen strukturellen, funktionellen und klinischen Veränderungen mit den Pathologien decken, die sich unter Einsatz des neuen bildgebenden Verfahrens sichtbar machen lassen.

1.2 Epidemiologie der Demenzerkrankungen

In den letzten Jahrzehnten haben Demenzerkrankungen und Störungen der Gedächtnisleistung weltweit klinisch, epidemiologisch und sozioökonomisch zunehmend an Relevanz gewonnen.

Das Bundesministerium für Gesundheit geht für 2015 von rd. 1,6 Millionen Demenzkranken allein in Deutschland aus. [9].

Eine 2013 von Prince et al. veröffentlichte Metaanalyse von Daten aus den Jahren 1980 bis 2009 zeigt, dass Prävalenz und Inzidenz der Demenzerkrankungen in diesem Zeitraum kontinuierlich zugenommen haben. Die Prävalenz - mit einer aktuell prognostizierten Verdopplungsrate von 20 Jahren - wird weiterhin stark ansteigen. [10]

Auf einer erstmals zum Thema Demenz abgehaltenen globalen Ministerkonferenz veröffentlichte die World Health Organization (WHO) im März 2015 neuere Zahlen zur weltweiten Prävalenz von Demenzerkrankungen. Sie verdeutlichen die Notwendigkeit von Forschungsfortschritten sowohl in der medizinischen Diagnostik als auch in der Pharmakotherapie von Demenzen. Nach Schätzungen der WHO wird die Prävalenz von Demenzerkrankungen weltweit innerhalb der nächsten 15 Jahre um rund 28 Millionen steigen. Während derzeit ungefähr 47,5 Millionen Menschen von Demenzerkrankungen betroffen sind, geht die WHO für 2030 bereits von mehr als 75,5 Millionen Erkrankten aus. Bis 2050 wird sich die Zahl der Demenzkranken nach aktuellen Schätzungen auf 135,5 Millionen verdreifachen [11].

Gemäß der Deutschen Alzheimergesellschaft (DAzG) ist hierfür vor allem der demographische Wandel der Gesellschaftsstruktur ursächlich: Mit zunehmendem Alter der Bevölkerung erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, an einer Demenz zu erkranken, nahezu exponentiell. Auch Förstl et al. beschreiben das Alter als „Risikofaktor Nummer eins“ [12].

Die hierzu 2014 von der DAzG veröffentlichten Zahlen stützen sich auf Erhebungen des Bundesamtes für Statistik. Dazu siehe Tabelle 1:

Tabelle 1: Prävalenz von Demenzerkrankungen in Abhängigkeit vom Alter

Altersgruppe	Mittlere Prävalenzrate nach EuroCoDe (%)			Geschätzte Krankenzahl in Deutschland Ende des Jahres 2012		
	Männer	Frauen	Insgesamt	Männer	Frauen	Insgesamt
65-69	1,79	1,43	1,60	33.700	29.200	62.900
70-74	3,23	3,74	3,50	72.300	97.000	169.300
75-79	6,89	7,63	7,31	109.100	155.600	264.700
80-84	14,35	16,39	15,60	129.900	233.000	362.900
85-89	20,85	28,35	26,11	85.000	271.800	356.800
90 und älter	29,18	44,17	40,95	39.300	217.200	256.500
65 und älter	6,56	10,51	8,82	469.200	1.003.900	1.473.100

[13]

Die häufigsten Demenzerkrankungen sind:

- **Alzheimer Demenz (AD)**
- **Vaskuläre Demenz**
- **Gemischte Demenz (AD und vaskuläre Demenz)**
- **Frontotemporale Lobärdegeneration (FTLD/M. Pick)**
- **Demenz bei primärem Parkinson-Syndrom (PDD)**
- **Demenz bei Lewy-Körperchen (DLB)**

Die Häufigkeitsverteilung der vorstehend genannten Erkrankungen zeigt folgende Abbildung:

Abbildung 1: Häufigkeitsverteilung der Demenzursachen



[14]

Innerhalb der verschiedenen dementiellen Erkrankungen nimmt die AD aufgrund ihrer Häufigkeit eine Sonderstellung ein. Rd. 60% der an Demenz erkrankten Patienten leiden an einer Demenz vom Alzheimer-Typ, weitere 15% an einer gemischten Demenz. 15% sind von vaskulären Demenzen betroffen. [3]

Die seltener auftretenden Demenzerkrankungen (FTLD, DLB, PDD, Chorea Huntington, Demenz bei HIV-Enzephalopathie oder Neurosyphilis u. a.) ergeben zusammen die restlichen 10% [3].

Neuere Zahlen der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und der DAzG belegen, dass 2013 zwei Drittel aller Demenzerkrankungen in Deutschland auf M. Alzheimer entfallen [13]. Nach den von der WHO im März 2015 veröffentlichten Statistiken sind 60% der weltweit diagnostizierten 47,5 Millionen Demenzen ihrer Entität nach Alzheimererkrankungen [11].

Basierend auf den Ergebnissen mehrerer amerikanischer Studien bezifferten Leung et al. 2002 die Kosten je Alzheimer-Patient auf bis zu 75000 US-Dollar pro Jahr [15]. Wegen der aktuellen und prognostizierten Prävalenzzahlen resultieren hieraus also auch enorme gesundheitsökonomische Folgen.

1.3 Definitionen und Diagnosekriterien

In der 2008 von der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) veröffentlichten Leitlinie Nr. 12 wird Demenz folgendermaßen definiert:

„Der Begriff Demenz wird synonym mit dem Begriff Hirnleistungsstörungen gebraucht. Er beschreibt ein ätiologisch heterogenes klinisches Syndrom, das durch erworbene Einbußen von intellektuellen Fähigkeiten und Gedächtnis imponiert. Die Demenz ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters; sie spiegelt jedoch nicht den natürlichen Alterungsprozess, der ebenfalls mit einer begrenzten Abnahme kognitiver Leistungsfähigkeit einhergehen kann, wider.“
[14]

Die WHO definiert Demenz in ihrer aktuellen International Classification of Diseases (ICD-10) wie folgt:

„Demenz (ICD-10-Code: F00–F03) ist ein Syndrom als Folge einer meist chronischen oder fortschreitenden Krankheit des Gehirns mit Störung vieler höherer kortikaler Funktionen, einschließlich Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache, Sprechen und Urteilsvermögen im Sinne der Fähigkeit zur Entscheidung. Das Bewusstsein ist nicht getrübt. Für die Diagnose einer Demenz müssen die Symptome nach ICD über mindestens 6 Monate bestanden haben. Die Sinne (Sinnesorgane, Wahrnehmung) funktionieren im für die Person üblichen Rahmen. Gewöhnlich begleiten Veränderungen der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens oder der Motivation die kognitiven Beeinträchtigungen; gelegentlich treten diese Syndrome auch eher auf. Sie kommen bei Alzheimer-Krankheit, Gefäßerkrankungen des Gehirns und anderen Zustandsbildern vor, die primär oder sekundär das Gehirn und die Neuronen betreffen.“ [16, 17]

Die wesentlichen Diagnosekriterien der WHO sind im Einzelnen [18]:

- **eine ausgeprägte Abnahme der Gedächtnisleistung, die zu Beeinträchtigungen des täglichen Lebens führt**

Im Frühstadium der Erkrankung ist vor allem das Kurzzeitgedächtnis betroffen. Dies führt zu einer verminderten Merkfähigkeit von neuen Inhalten. Die Patienten verlegen Gegenstände, erinnern sich nicht mehr daran, was sie tun wollten oder gerade getan haben, vergessen Termine etc.

Im Verlauf kommt es zusätzlich meist zum Verlust des Langzeitgedächtnisses. Erlerntes und im Laufe des Lebens erworbenes Wissen gehen verloren.

Die Patienten vergessen die Namen von Freunden und Angehörigen. Bei schweren Krankheitsverläufen erkennen sie nahestehende Personen nicht mehr.

- **eine Abnahme anderer kognitiver Fähigkeiten, insbesondere der intellektuellen Leistungsfähigkeit**

Es kommt zu einer Verminderung der Urteilsfähigkeit und des Denkvermögens. Verarbeitung von Informationen, Planungs- und Organisationsfähigkeit sind einschränkt. Anfänglich betreffen die Einschränkungen nur komplexe oder ungewohnte Aufgaben, im Verlauf der Erkrankung sind die Betroffenen jedoch auch zunehmend mit der Planung und Bewältigung ihres Alltags überfordert.

Weitere kognitive Funktionsbereiche wie zeitliche und räumliche Orientierung, Praxie, semantisches Gedächtnis, Sprache und Sprechen können betroffen sein [19].

Zudem treten im täglichen Leben Verhaltensauffälligkeiten aufgrund von nicht nachvollziehbaren, unlogischen und untypischen Gedankengängen auf.

Zunehmend sind die Betroffenen selbst in Bereichen wie Essen, Körperhygiene und Einkaufen auf fremde Hilfe angewiesen.

- **eine Verminderung der Affektkontrolle und des Antriebes sowie eine Veränderung des Sozialverhaltens**

Dies äußert sich in Form von emotionaler Labilität, Reizbarkeit, Apathie, mangelnder Impulskontrolle und einer Vergröberung des zwischenmenschlichen Verhaltens.

- **Bewusstseinsklarheit des Patienten**

Die Demenz muss differentialdiagnostisch zum Delir, welches sich symptomatisch ähnlich äußert, jedoch einen vorübergehenden Zustand darstellt, abgegrenzt werden.

- **eine Mindestdauer der bestehenden Symptomatik von mindestens 6 Monaten**

Ein weiterer im klinischen Alltag bewährter Kriterienkatalog zur Diagnosestellung ist das von der American Psychiatric Association (APA) herausgegebene Klassifikationssystem für psychische Krankheiten, das Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV*). In der Demenzdiagnostik unterscheiden sich die Kriterienkataloge kaum, in der Alzheimer-Diagnostik ist das DSM-IV jedoch umfassender.

2013 gab die APA eine aktualisierte Version des DSM-Diagnostikkriterienkatalogs heraus, die seit kurzem zunehmend im klinischen Alltag zur Anwendung kommt. Die APA berücksichtigt im DSM-V die Forschungsfortschritte der letzten Jahre. Anhand neuer Erkenntnisse wurden exaktere und stärker differenzierte Diagnosekriterien und Definitionen formuliert. Vor allem die Frühdiagnostik der klassischen Demenzerkrankungen findet im neuen DSM-V-Diagnosekriterienkatalog mehr Beachtung. [20, 21]

Bei den Demenzen unterscheidet sich die DSM-V von der DSM-IV in einigen Punkten. Der klassische Begriff Demenz wird ersetzt durch die neu eingeführte Kategorie „Neurokognitive Störungen“. Sie umfasst nunmehr alle Formen der neurokognitiven Beeinträchtigung; auch das Mild Cognitive Impairment wird dieser Kategorie zugeordnet. Innerhalb der neurokognitiven Störungen werden folgende 6 Domänen definiert, in denen jeweils Defizite nachweisbar sein können:

1. komplexe Aufmerksamkeit,
2. exekutive Funktionen,
3. Lernen und Gedächtnis,
4. Sprache,
5. perzeptuell-motorische Fähigkeiten und

6. soziale Kognitionen.

- * Das Studienkollektiv der vorliegenden Arbeit wurde gemäß des zum Studienzeitpunkt gültigen Kriterienkataloges DSM-IV diagnostisch beurteilt. Es wurden jedoch die 2007 von der International Working Group for New Research Criteria for the Diagnosis of Alzheimer's Disease neu definierten Forschungs- und Diagnosekriterien für die AD, die sich aus wissenschaftlichen Erkenntnissen der letzten Jahre ergaben, berücksichtigt (2.1).

Die Demenz ist entsprechend der Klassifikationssysteme ein Syndrom, dem verschiedene neurodegenerative Erkrankungen zugrunde liegen können.

Im Gegensatz zu Erkrankungen, die mit angeborener Intelligenzminderung einhergehen, wie zum Beispiel die Oligophrenie, geht man bei Demenzkranken von einem nicht-pathologischen prämorbidem Intelligenzniveau aus. Es handelt sich demnach um eine sekundäre Verschlechterung der geistigen Fähigkeiten [19].

Die zunehmende Beeinträchtigung der Kognition, die beim Demenzsyndrom auftritt, geht definitionsgemäß über die tolerable Abnahme im Rahmen des physiologischen Alterungsprozesses hinaus [11, 13].

Im Krankheitsverlauf kommen (zusätzlich zum Verlust der erworbenen intellektuellen Fähigkeiten sowie den Veränderungen von Affekt und Antrieb [22]) (moto-)neurologische, und weitere neuropsychologische Auffälligkeiten hinzu. Reaktiv entwickeln viele Patienten Schlafstörungen, psychomotorische Agitation, Aggressionen oder Unruhezustände [23].

1.4 Zusätzliche Differenzierungen

Nach der ICD-10-Klassifikation wird zwischen Primären und Sekundären Demenzen unterschieden [24]. In der Literatur wird zudem zwischen degenerativen Erkrankungen mit kortikal oder subkortikal bedingten Störungen im Sinne von klinischen Subtypen differenziert [25].

1.4.1 Primäre Demenz

Zu den Primären Demenzen zählt man die Erkrankungen, deren Ursache in neurodegenerativen Prozessen des Gehirns liegen.

1.4.2 Sekundäre Demenz

Bei Sekundären Demenzen entsteht aufgrund von nicht-neurodegenerativen Grunderkrankungen ein dementielles Syndrom. Diese Erkrankungen verursachen sekundär eine funktionelle und/oder strukturelle Beeinträchtigung des Gehirns. Die Demenz ist hier ein fakultatives Begleitsymptom. Ursächlich können endokrinologische Erkrankungen (z. B. Hypothyreose), chronische, enzephalische Infektionskrankheiten (Neuroborreliose, Neurosyphilis, HIV-Enzephalopathie) sowie Toxinbelastung, Alkohol-, Medikamenten- oder Drogenabusus, Traumata oder z. B. epilepsiebedingte hypoxische Zustände sein [26]. Sekundäre Demenzen können bei behandelbarer Krankheitsursache reversibel sein.

1.4.3 Kortikale Demenz

Die kortikale Demenz bezeichnet Hirnrindenstörungen, die sich als sogenannte „Werkzeugstörungen“ äussern.

Charakteristisch für den kortikalen Demenztyp sind Gedächtnisstörungen sowie Störungen der höheren kortikalen Funktionen wie Sprache, Lesen, Schreiben, Rechnen sowie der visuokonstruktiven Fähigkeiten.

Zu den kortikalen Demenzen zählen z. B. M. Alzheimer und Lewy-Body-Demenz.

1.4.4 Subkortikale Demenz

Die subkortikale Demenz ist ein seltenes Krankheitsbild, bei dem Läsionen des Marklagers oder der tiefergelegenen Kerngebiete dominieren. Es dominieren Koordinations- und Bewegungsstörungen. Zudem treten Beeinträchtigungen der Motivation, Konzentration und Aufmerksamkeit sowie der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, des Affekts und der gedanklichen Flexibilität auf. [27, 28]

Zu den subkortikalen Demenzen zählt man beispielsweise die PDD oder Chorea Huntington.

1.4.5 Mild Cognitive Impairment

Das Mild Cognitive Impairment (MCI), die leichte kognitive Störung, zeigt sich gemäß S3-Leitliniendefinition als „subjektive und objektivierbare Leistungsver schlechterung bei erhaltener Alltagskompetenz“ [17]. MCI ist dementsprechend ein kognitiver Zustand, der unter Berücksichtigung von präorbider Intelligenz und Bildungsniveau, gegenüber dem, was man individuell an geistiger Leistung von Patienten erwartet, deutlich verringert ist. Gleichzeitig besteht gemäß Petersen et al. und wie in den S3-Leitlinien beschrieben, keine deutliche Beeinträchtigung des täglichen Lebens und der psychosozialen Kompetenz. Den Betroffenen selbst fällt eine verstärkte Vergesslichkeit und Zerstreuung auf, insgesamt fühlen sie sich dadurch jedoch nicht wesentlich beeinträchtigt. [17, 29] Die Diagnosekriterien der ICD-10- und des DSM-IV, die eine klar erkennbare Beeinträchtigung der sozialen oder beruflichen Aktivitäten einhergehend mit einem deutlichen Leistungsabfall gegenüber dem früheren Zustand voraussetzen (1.3), sind somit nicht erfüllt [30].

Angaben zur Prävalenz des MCI sind ungenau und schwanken zwischen 3 und 19% für die Bevölkerungsgruppe der über 65-Jährigen [31]. Von den Betroffenen entwickeln jährlich 5-10% eine Demenz, am häufigsten vom Alzheimer-Typ. Daraus ergibt sich eine Konversionsrate in eine AD von bis zu 50% in 5 Jahren [32].

Nach aktuellem Wissensstand stellt das MCI wahrscheinlich ein Prodromalstadium, zumindest aber einen der wichtigsten Risikofaktoren für eine Demenz, insbesondere für eine AD dar. Laut Gauthier et al. zeigen speziell Patienten, deren Symptomatik dem

amnestischen Typ eines MCI entspricht (kognitive Defizite betreffen hauptsächlich die Gedächtnisleistung), eine hohe AD-Konversionsrate. [33] Ausgehend davon, dass die Demenz als symptomatische Krankheitsphase ein Spätstadium des neurodegenerativen Krankheitsprozesses darstellt (1.8.6.3), leiden diese Patienten bereits an gering-symptomatischem M. Alzheimer.

1.5 Risikofaktoren

Die S3-Leitlinie "Demenzen" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) und die DEGAM-Leitlinie von 2009 definieren folgende relevanten Risikofaktoren, die sich auf Studien- und Metaanalysen-basierte Erkenntnisse der letzten Jahrzehnte stützen [3, 17]:

- **Mild Cognitive Impairment (1.4.5)**

Literaturgemäß besteht bei Vorliegen eines MCI ein 50-80% höheres Risiko, eine Demenz zu entwickeln [26, 34]

- **Vaskuläres Risikoprofil**

Das metabolische Syndrom, aber auch singulär Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Fettleibigkeit oder Rauchen erhöhen das Demenzrisiko [35].

- **Geschlecht**

Frauen sind deutlich häufiger von Demenzerkrankungen betroffen als Männer. Ursächlich sind sowohl die höhere Lebenserwartung als auch die hormonellen Unterschiede. Allerdings werden diese beiden Faktoren nicht als ausreichend erklärend für die höhere Prävalenz bei Frauen angesehen.

- **diagnostizierte Demenz bei Verwandten ersten Grades**
- **Schädel-Hirn-Trauma in der Anamnese**
- **neurologische Vorerkrankungen**
- **Schlaganfall in der Anamnese**
- **niedriges Bildungsniveau, geringe psychosoziale geistige Aktivität [36]**
- **starker Alkoholkonsum und Alkoholabhängigkeit.**

1.6 Ätiologie und Pathogenese

Pathogenetisch liegen der Demenz neurodegenerative Prozesse zugrunde.

Neurodegeneration ist ein Überbegriff für verschiedene pathologische Prozesse im Nervensystem, die zu einer zunehmenden Dysfunktion und schließlich zum Untergang neuronaler Zellen führen. Dabei verursachen sie charakteristische neurologische Symptome. Erkrankungsspezifisch sind verschiedene Hirnregionen unterschiedlich stark von Neurodegeneration betroffen. Je nach Lokalisation entstehen Einschränkungen motorischer, sensorischer und/oder kognitiver Funktionssysteme [34].

Die im Rahmen der Neurodegeneration ablaufenden Prozesse treten auch bei physiologischen Alterungsprozessen auf. Bei neurodegenerativen Erkrankungen kommt es jedoch zu einer kritischen Zunahme der Prozesse.

Die neuropathologischen Korrelate zeigen sich makroskopisch in Form von:

- Hirnvolumenabnahme mit Atrophie der Gyri
- Größenzunahme der Liquorräume
- Leukoaraiose
- leptomenigeale, parasagittale, fibröse Verdickung.

Mikroskopisch werden folgende Auffälligkeiten beschrieben:

- regional unterschiedlich stark ausgeprägte neuronale und axonale Verluste,
- ungerichtete Gliaproliferation und
- neuronale Strukturveränderungen.

Ursächlich sind auf zellulärer Ebene eine verminderte Reparatur- und Regenerationsfähigkeit der zellulären Kompartimente und Enzyme, kumulativer oxidativer Stress und mitochondriale Fehlfunktionen (23).

Histopathologisch zeigen sich intra- und extrazellulär krankheitsspezifische Proteinablagerungen. Ihnen liegt molekularbiologisch eine Fehlfaltung bedingt durch Funktionsänderungen von den an der Proteinfaltung beteiligten Chaperonen zugrunde [37].

Die Proteinbildung vollzieht sich in einer Peptidkettenfaltung und im Transport des Proteins zum Funktionsort. Die unterstützend wirkenden Chaperone sind bei neurodegenerativen Erkrankungen verändert; mit der Folge einer Fehlmodifikation der zellulären Proteinstruktur. Die für den Zellstoffwechsel funktionslosen Proteine aggregieren intra- und extrazellulär. Sie führen ihrerseits zu Funktionseinschränkungen oder Fehlfunktion der betroffenen Nervenzelle, die sich unter anderem in einer verminderten Neurotransmitterproduktion und -ausschüttung äußert [37]. Die Ursache, die zur Veränderung der Chaperone führt, konnte noch nicht gefunden werden.

Gemäß MacKenzie et al. lassen sich neurodegenerative Erkrankungen nach Art und Verteilung der pathologischen Proteinaggregation in Tauopathien (z. B. M. Alzheimer, FTLD), Synukleinopathien (z. B. M. Parkinson, DLB), Trinukleotiderkrankungen (z. B. Chorea Huntington) und Prionenkrankheit (z. B. CJD) einteilen [38].

1.7 Diagnostik

Die Diagnostik dient der syndromalen und ätiologischen Zuordnung der Demenzsymptomatik. Zudem stellt sie die Grundlage für erkrankungsspezifische Therapie- und Betreuungskonzepte dar [17]. Sie ist üblicherweise in 2 Stufen gegliedert, wobei auf der ersten Stufe die kognitive Einschränkung im Sinne einer Demenz nachgewiesen wird, während auf der zweiten Stufe der Versuch einer differentialdiagnostischen Zuordnung der Demenzsymptomatik erfolgt.

Unter 3 Material und Methoden werden alle in der Demenzdiagnostik üblicherweise durchgeführten Untersuchungen ausführlich beschrieben.

1.8 M. Alzheimer als besonderer Gegenstand der Untersuchung

M. Alzheimer ist eine primär degenerative Erkrankung des zerebralen Kortex, die charakteristische neuropathologische Kennzeichen (senile Plaques, neurofibrilläre Pathologien, Hirnatrophie) aufweist [39].

Die AD zeigt sich als komplexes Syndrom, das kognitive Einbußen, Störungen des Affekts, verschiedene psychopathologische Begleitsymptome und schließlich den vollständigen Verlust der Autonomie mit sich bringt. Gemäß Petersen et al. äußert sie sich charakteristischerweise zuerst in Form von kognitiven Einschränkungen, die amnestische Funktionen, meist Kurzzeit- und Immediatgedächtnis, betreffen. [40]

1.8.1 Historie

Alois Alzheimer, ein deutscher Neuropathologe und Psychiater, stellte 1906 auf einer medizinischen Fachtagung in Tübingen, der „37. Versammlung Südwestdeutscher Irrenärzte“, unter dem Namen „Präsenile Demenz“ erstmalig die später nach ihm benannte Erkrankung Morbus Alzheimer vor [39].

Alzheimer hatte 1901 im Rahmen seiner ärztlichen Tätigkeit in der Psychiatrischen Klinik in Frankfurt am Main die 51jährige Patientin Auguste Deter kennengelernt, die von ihrem Ehemann aufgrund von Verhaltensauffälligkeiten in die Psychiatrische Klinik gebracht worden war.

Gemäß dessen Angaben war sie seit einiger Zeit nicht mehr in der Lage, den Haushalt zu führen. Sie verlegte oder versteckte Gegenstände, benahm sich distanzlos und aggressiv gegenüber Nachbarn und ihm gegenüber unangemessen eifersüchtig.

Durch Untersuchungen und Befragungen stellte Alzheimer fest, dass die kognitiven Leistungen der Patientin wie Orientierung zu Zeit oder Ort, Erinnerungsvermögen und die Fähigkeit, auf gestellte Fragen adäquat zu antworten, stark eingeschränkt waren.

Alzheimer verließ Frankfurt am Main 1902. Dennoch hielt er Kontakt zu den ärztlichen Kollegen in Frankfurt. Als Deter 1906 verstarb, ließ er sich Gehirnpräparat und Krankenakte der Patientin nach München schicken. Aus der Akte konnte er entnehmen, dass die Verschlechterung des geistigen Zustands der Patientin in den letzten Jahren rasch progredient gewesen war [39].

Die Obduktion des Gehirns zeigte vergrößerte Liquorräume, eine verschmälerte Hirnrinde und großflächig zugrunde gegangene Nervenzellen.

Alzheimer war Erstbeschreiber der heute noch gültigen, zentralen histopathologischen Merkmale der Alzheimer-Erkrankung. Diese sind:

- **Neurofibrillen, die eine intraneuronale Aggregation von tau-Protein darstellen sowie**
- **senile Plaques, bestehend aus aggregierten β -Amyloid-Peptiden.** [41]

1997 wurden die Originalpräparate von Deters Hirn nochmals mikroskopisch und histopathologisch aufgearbeitet. 2012 konnte bei erneuten Untersuchungen des Probenmaterials eine Mutation des Präsenilin-Gens nachgewiesen werden, die üblicherweise bei der familiären, erblich bedingten Form des M. Alzheimer vorkommt. [42, 43] Diese Form des M. Alzheimer tritt schon sehr früh auf, was zum dokumentierten Erkrankungsalter im Fall Deter passt.

1.8.2 Epidemiologie

Offizielle Zahlen belegen einen Anteil von über 60 % AD an der Gesamtheit der Demenzerkrankungen in Deutschland (1.2).

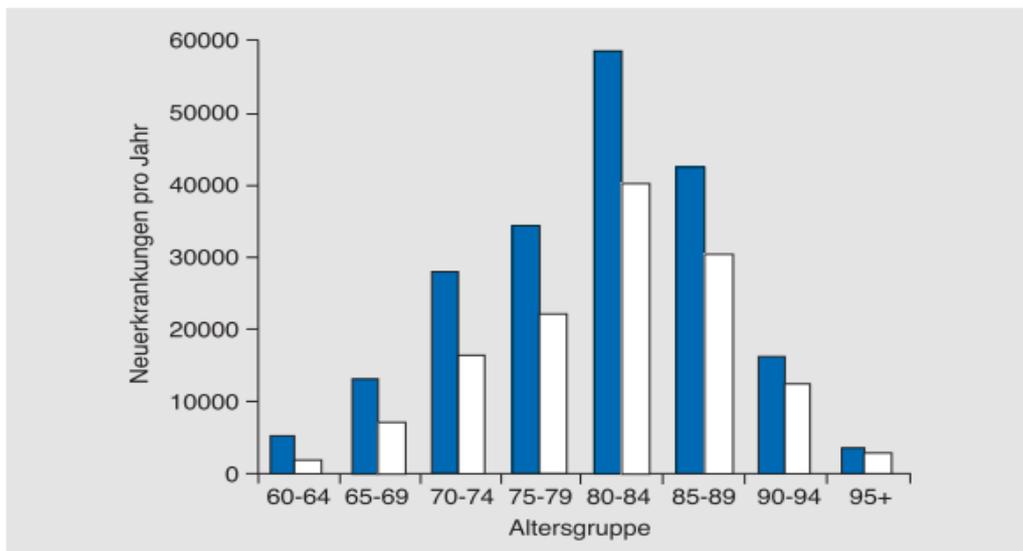
In einigen wissenschaftlichen Texten gehen die Autoren sogar davon aus, dass der Anteil der an AD oder an einer Gemischten Demenz leidenden Patienten bis zu 90 % beträgt [12]. Davon wiederum leiden mehr als 90 % an der sporadischen Form der AD (Typ 1), die übrigen 5-10 % der Patienten an der früh auftretenden, erblichen Form (Typ 2) [44].

Die Wahrscheinlichkeit, an AD zu erkranken, steigt mit zunehmendem Alter nahezu exponentiell an.

Frauen haben dabei ein bis zu 30 % höheres Erkrankungsrisiko als Männer. Auch nach Korrektur der unterschiedlichen Lebenserwartungen ist das Erkrankungsrisiko bei Frauen deutlich höher [45].

Abbildung 2 zeigt den Anteil von AD-Neuerkrankungen an allen Demenz-Neuerkrankungen in Deutschland in Abhängigkeit vom Alter.

Abbildung 2: Anzahl altersabhängiger Neuerkrankungen



Anzahl der jährlichen AD-Neuerkrankungen (weiß) und ihr Anteil an allen Demenz-Neuerkrankungen (blau) in Abhängigkeit vom Alter, bezogen auf das Jahr 2006

[12]

1.8.3 Definitionen und Diagnosekriterien

M. Alzheimer ist zunächst definiert als chronisch-progressiv verlaufende, neurodegenerative Erkrankung, die mit einem Abbau der Gedächtnisfunktion, der Sprache, visuell-räumlicher Fähigkeiten und der Persönlichkeit einhergeht [46].

Bei der M. Alzheimer-assoziierten Demenz wird unterschieden zwischen

- Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn - sporadische Form (Typ 1), Erkrankungsalter > 65 Jahre
- Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn - erbliche Form (Typ 2), Erkrankungsalter < 65 Jahre.

Im psychiatrischen Klinikalltag wird eine dementielle Erkrankung dann als Demenz vom Alzheimer-Typ klassifiziert, wenn der Patient definierte Symptome aufweist und gleichzeitig internistische und neurologische Krankheitsursachen ausgeschlossen werden

können. Die Diagnostik orientiert sich dabei an den Kriterienkatalogen der ICD 10- und DSM-IV.

Da die deutsche Version der ICD-10, die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10-GM) die AD nicht sehr präzise definiert, werden im klinischen Alltag üblicherweise die Definition und die Diagnosekriterien der DSM-IV angewandt, seit 2013 zunehmend an DSM-V.

Definition gemäß DSM-IV:

„Neben der gravierenden Gedächtnisstörung besteht mindestens ein weiteres kognitives Defizit (Aphasie, Apraxie, Agnosie, Störungen der Exekutivfunktionen) mit schleichendem Beginn und ohne Vorliegen relevanter anderer zerebraler, extrazerebraler, substanzinduzierter und psychiatrischer Erkrankungen.“ [47, 48]

Die Diagnosestellung einer AD erfordert laut DSM-IV

- das unbedingte Vorliegen einer Demenz, d.h. Ausschluss von kognitiven Einbußen allein aufgrund des Alterns (Stufe 1 der Demenzdiagnostik (1.7))
- den Ausschluss aller anderen Demenzerkrankungen durch Anamnese, körperlichen Untersuchungsbefund und technische Zusatzuntersuchungen (Stufe 2 der Demenzdiagnostik (1.7))
- einen progredienten Verlauf mit einem meist schleichenden Beginn
- eine erkennbare Beeinträchtigung der sozialen oder beruflichen Aktivitäten, einhergehend mit einem deutlichen Leistungsabfall gegenüber dem früheren Zustand
- einen Krankheitsbeginn zwischen 40 und 90 Jahren
- den Ausschluss eines Delirs
- eine Störung, die mit keiner anderen Erkrankung der DSM-Achse I schlüssiger erklärt werden kann [48].

1.8.4 Klinische Symptomatik

Charakteristisch für die AD sind eine zunehmende Beeinträchtigung von Neugedächtnis, Arbeitsgedächtnis und Merkfähigkeit. Zusätzlich entwickeln die Patienten im Verlauf Orientierungsstörungen; sie finden sich schließlich selbst in vertrauter Umgebung und gewohnten Situationen nicht mehr zurecht. Auch die Orientierung im Zeitgitter fällt ihnen zunehmend schwer.

Bei bereits stark ausgeprägter Orientierungs-, Merkfähigkeits-, Konzentrations- und Denkstörung sind jedoch Persönlichkeit, äußeres Auftreten und Affekt noch lange Zeit erhalten. Den Patienten gelingt es, trotz teilweise massiv eingeschränkter kognitiver Fähigkeiten anderen Menschen einen geistig fitten Eindruck zu vermitteln („intakte Fassade“) [34].

Mit Fortschreiten der Erkrankung werden weitere Hirnfunktionen beeinträchtigt, wodurch Wesensveränderungen, Verhaltensauffälligkeiten und häufig auch psychotische Episoden auftreten [49].

Im späteren Krankheitsverlauf werden Primitivreflexe wie z. B. Greif- oder Palmomentalreflex wieder positiv. Die meisten M. Alzheimer-Patienten entwickeln im Verlauf eine neurodegenerativ bedingte Dysphagie, wodurch es zu Nahrungsmittel-aspirationen und rezidivierenden Pneumonien kommen kann.

Entsprechend der Symptomprogredienz wird M. Alzheimer klinisch in 3 bzw. 4 Stadien unterteilt. Dies erfolgt unabhängig von der Stadieneinteilung nach Braak et al., die den pathophysiologischen Krankheitsprogress bewertet [5].

Unterschieden wird zwischen leichter, mittelgradiger und schwerer Demenz vom Alzheimer-Typ. Neuerdings wird darüber hinaus das MCI als mögliches Prodromal- oder Frühstadium der Erkrankung genannt (1.4.5).

„Leichte Demenz vom Alzheimer-Typ“ umfasst den Zeitraum, in dem vor allem das Kurzzeitgedächtnis beeinträchtigt ist. Zudem bereiten den Betroffenen Fremdwörter und abstrakte Begriffe Schwierigkeiten, Wortspiele und Sprichwörter werden nicht mehr verstanden, der Wortschatz verringert sich. Die Orientierung in ungewohnter Umgebung fällt den Patienten zunehmend schwerer.

„Mittelgradige Demenz vom Alzheimer-Typ“ beschreibt die Phase der Erkrankung, in der die Patienten allmählich auf die Hilfe Dritter angewiesen sind, um ihren Alltag zu bewältigen. Die bereits bestehenden kognitiven Einschränkungen schreiten weiter fort. Zudem zeigen sich Beeinträchtigungen des Langzeitgedächtnisses. Auch in gewohnter Umgebung finden sich die Patienten nun häufig nicht mehr zurecht.

„Schwere Demenz vom Alzheimer-Typ“ definiert die letzte Phase der Erkrankung. Die Betroffenen sind vollständig von der Betreuung und Pflege durch Dritte abhängig. Die kognitiven Defizite sind so fortgeschritten, dass der Wortschatz der Patienten auf wenige Worte reduziert ist. Sie können sich keinerlei neue Inhalte merken. Unruhe, Angst und Depressionen treten in dieser Phase nicht mehr auf, da seitens der Patienten kein Krankheitsbewusstsein mehr besteht. Neurologische und körperliche Ausfälle treten zunehmend in den Vordergrund.

Grob objektivierbar sind die einzelnen Stadien anhand des MMSE (3.3.2.2).

Die durchschnittliche Lebenserwartung beträgt nach Beginn der klinischen Symptomatik 6-8 Jahre. Die meisten Patienten versterben an exazerbierten Infekten wie Pneumonien, komplizierten Harnwegsinfekten oder infiziertem Dekubitus [34].

Die AD Typ 1 weist charakteristischerweise eine langsame Progredienz der Symptomatik auf. Bei Typ 2 verläuft die Erkrankung deutlich rascher, die Lebenserwartung ab Diagnosestellung ist kürzer.

1.8.5 Risikofaktoren und Krankheitsursachen

Bis heute konnten die Ursachen für M. Alzheimer nicht vollständig geklärt werden. Für die seltene, erbliche Form der Erkrankung (Typ 2) wurden verschiedene kausale genetische Faktoren identifiziert, für die häufigere, sporadische Form (Typ 1) konnten bislang nur Faktoren ausgemacht werden, von denen angenommen wird, dass sie das Risiko zu erkranken, erhöhen.

Neben den für alle Demenzerkrankungen gültigen, unter 1.5 beschriebenen Risikofaktoren, gibt es weitere Faktoren, die ausschließlich das Risiko, an M. Alzheimer zu erkranken, erhöhen (s.u.).

Des Weiteren wird zwischen nicht-beeinflussbaren Risikofaktoren (Alter, weibliches Geschlecht, an Demenz erkrankte Verwandte 1. Grades, genetische Faktoren) und beeinflussbaren Risikofaktoren (Nikotin-, Alkoholabusus, Ernährungsgewohnheiten und fehlende geistige Stimulation) unterschieden [36]. Gemäß Veröffentlichungen der Academy of Neurology sind übermäßiger Alkohol- und Zigarettenkonsum die wichtigsten vermeidbaren Risikofaktoren für M. Alzheimer [50].

1.8.5.1 Genetische Faktoren

Für die sporadische Form der AD (Typ 1) gilt eine Variante der für Apolipoprotein E (ApoE) codierenden Gensequenz als wichtiger Risikofaktor [51].

Für die Entstehung der AD Typ 2 konnten bislang drei kausale Genmutationen identifiziert werden. Sie betreffen die Gene, die für Präsenilin 1 (PS1) und Präsenilin 2 (PS2) sowie für das Amyloid-Vorläufer-Protein (Amyloid-Precursor-Protein, APP) codieren [12].

Die Pathomechanismen, die bedingt durch diese Genvariante und Genmutationen auf zellulärer Ebene ablaufen, werden im Folgenden erläutert. Sie alle führen letztendlich zu einer Überproduktion von A β .

- **ApolipoproteinE4 (ApoE4):** ApoE ist ein am zerebralen Fettstoffwechsel beteiligtes Lipoprotein.

Das für ApoE codierende Gen liegt auf Chromosom 19 und weist einen Polymorphismus auf, durch den die Apolipoprotein-Varianten ApoE2, ApoE3 und ApoE4 entstehen. Rd. 15% der Bevölkerung sind Träger des ApoE4-Allels.

Bei Heterozygotie von ApoE4 besteht ein etwa 3-fach, bei Homozygotie sogar ein 10-fach erhöhtes Risiko, im Alter an M. Alzheimer zu erkranken. Bei etwa 60 % aller Alzheimer-Patienten lässt sich das ApoE4-Allel nachweisen [12].

Pathomorphologisches Korrelat dieses Allels ist, wie Grimmer et al. 2010 nachwiesen, die verstärkte extrazelluläre Amyloid-Ablagerung im Gehirn [51, 52].

- **Präsenilin 1 und 2:** Präseniline sind Transmembranproteine, die Teil eines der beiden Enzymkomplexe sind, die für die Überproduktion von A β mitverantwortlich sind [53].

Bei Patienten, die an der erblich bedingten, präsenil auftretenden Form von M. Alzheimer leiden, wurden Mutationen der Präsenilin-Gene 1 und 2 gefunden. PS1 liegt auf Chromosom 14, PS2 liegt auf Chromosom 1. Sie werden autosomal-dominant vererbt und weisen eine hohe Penetranz auf. Es konnten bislang weltweit über 100 verschiedene Mutationen der Präsenilin-1-Gene nachgewiesen werden. Mutationen des PS2-Gens sind weniger vielfältig und kommen deutlich seltener vor als die des PS1-Gens [12].

- **Amyloid Precursor Protein:** APP ist ein integrales Membranprotein, das nach aktuellem Wissenstand bei der Bildung von neuronalen Synapsen eine Rolle spielt [54]. Mutationen in dem für APP codierenden Gen gelten nach aktuellem Forschungsstand als kausal für die Entstehung von M. Alzheimer.

Die bisher bekannten Mutationen führen zu einer Überproduktion von β -Amyloid aus APP. Dabei schneiden Enzymkomplexe (β - und γ -Sekretase-Komplexe) ein bestimmtes Peptid aus APP [55]. Dieses Peptid macht den Hauptbestandteil der pathologischen Plaques im Gehirn von M. Alzheimer-Patienten aus (30). Die Prozesse werden unter 1.8.6.1 ausführlich beschrieben.

Tabelle 2 zeigt eine Übersicht der beschriebenen Mutationen und Polymorphismen und die jeweils zugehörigen Risikosteigerungen für M. Alzheimer.

Tabelle 2: M. Alzheimer-assoziierte Genmutationen und Polymorphismen

Gen	Chromosom	Erkrankungsrisiko	Relevanz
APP	21	nahezu 100%	familiäre, meist präsenile Erkrankung
PSS 1	14	nahezu 100%	familiäre, meist präsenile Erkrankung
PSS 2	1	nahezu 100 %	familiäre, meist präsenile Erkrankung
ApoE	19	relative Risikosteigerung	sporadische, meist senile Erkrankung
α_1-Makroglobulin	12	relative Risikosteigerung	sporadische, meist senile Erkrankung

Die Veränderungen des APP-, PSS 1- und PSS 2-Gens sind autosomal-dominante Missense-Mutationen. Die bei ApoE und α_1 -Makroglobulin auftretenden Veränderungen sind Polymorphismen.

[12]

1.8.5.2 Down-Syndrom als Risikofaktor

Aufgrund der Lokalisation des für APP codierenden Gens auf Chromosom 21 und der durch die Trisomie dieses Chromosoms bedingt erhöhten Gendosis, ist das Down-Syndrom (Trisomie 21) ein Risikofaktor für M. Alzheimer.

1.8.5.3 Aluminium als Risikofaktor

Aluminium findet sich als Spurenelement in vielen Lebensmitteln. In größeren Mengen kommt es zudem in den meisten Deodorants, in einigen Antazida und in manchen Regionen im Trinkwasser vor.

In den Siebziger- und Achtzigerjahren galt Aluminium als einer der Hauptrisikofaktoren für M. Alzheimer. Diese Annahme stützte sich auf große epidemiologische Studien, die eine signifikante Prävalenz- und Inzidenzerhöhung von M. Alzheimer in Ländern, in denen Trinkwasser mithilfe von Aluminiumverbindungen gereinigt wurde, belegten. Nachdem diesem Verdacht in den Neunzigerjahren zunächst nicht weiter nachgegangen wurde, wurde sie in den letzten Jahren in zahlreichen Studien wiederaufgegriffen.

Gemäß eines 2013 im Deutschen Ärzteblatt veröffentlichten Artikels lassen aktuelle Studienergebnisse [56, 57] erneut einen Zusammenhang zwischen verstärkter Aluminium-Exposition und der Entstehung von M. Alzheimer vermuten. In diesen Studien wurde ein gehäuftes Vorkommen von Aluminium-Ionen und Ferritin-Aluminium-Komplexen in den von Alzheimer-Krankheit betroffenen Hirnarealen bei AD-Patienten nachgewiesen und mögliche Zusammenhänge mit der Pathogenese der Alzheimer-Krankheit untersucht [58].

1.8.6 Ätiologie und Pathogenese

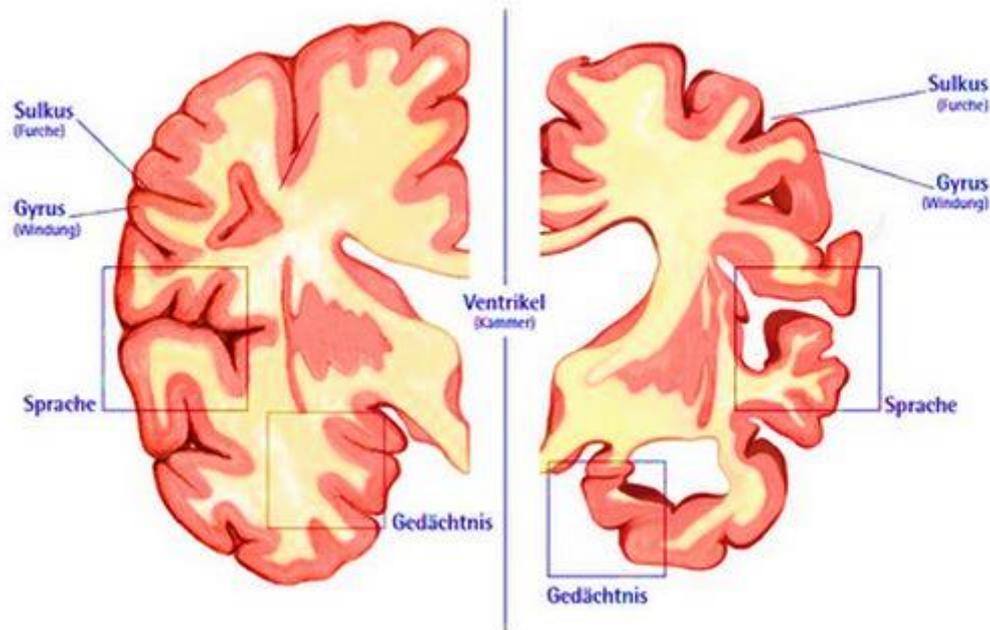
Mittlerweile sind zahlreiche Pathomechanismen bekannt, die mit M. Alzheimer im Zusammenhang stehen. Allerdings konnte bisher nicht vollständig geklärt werden, welche dieser Prozesse krankheitsursächlich sind. Zu den assoziierten Pathomechanismen zählen neuronale Dysfunktion und Untergang von neuronalem Gewebe, Funktionsverlust der Synapsen, Veränderungen in Transmitter- und Rezeptorstatus sowie inflammatorische Prozesse [59].

Den bereits von Alzheimer beschriebenen pathologischen Proteinaggregationen (A β und pTau-Fibrillenbündel) kommt auch nach aktuellem Wissensstand die zentrale Rolle in der Pathogenese zu [60].

Im Gehirn von Alzheimer-Patienten findet ein progredienter Untergang von Neuronen und Synapsen statt. Morphologische Korrelate der für M. Alzheimer charakteristischen neurodegenerativen Prozesse sind:

- **makroskopisch** eine fortschreitende, frontal, mediotemporal und parietal betonte Hirnatrophie, einhergehend mit deutlich erweiterten Liquorräumen und Ventrikeln (hierzu siehe Abbildung 3)
- und
- **mikroskopisch** ein ausgeprägter Verlust von kortikalen Pyramidenzellen und synaptischen Verbindungen, sowie kortikal betont großflächige Ansammlungen seniler Plaques bestehend aus A β und intrazellulären Neurofibrillenbündeln (neurofibrilläre Tangles, NFTs), bestehend aus hyperphosphoriliertem Tau-Protein (pTau) [49].

Abbildung 3: Schematischer Querschnitt durch das Gehirn in Frontalansicht



Links: Querschnitt durch das Gehirn eines Gesunden, rechts: Querschnitt durch das Gehirn eines an M. Alzheimer erkrankten Patienten

[61]

1.8.6.1 β -Amyloid-Kaskade

Wie unter 1.8.5.1 beschrieben, entsteht A β durch proteolytische Spaltung des Membranproteins APP. Physiologischerweise existieren drei Varianten des Enzymkomplexes, die APP jeweils an unterschiedlichen Stellen schneiden: α -, β -, und γ -Sekretase [34].

Die α -Sekretase schneidet APP innerhalb der β -Amyloid-Sequenz, sodass in Folge kein A β mehr entstehen kann. Stattdessen werden wasserlösliche Proteine, bestehend aus 650-700 Aminosäuren (AS), ausgeschnitten. Aufgrund ihrer hydrophilen Eigenschaft können die entstandenen Proteine vom Körper weiter verstoffwechselt werden. Zudem wirken sie neuroprotektiv. [12, 55].

Die β - und γ -Sekretase hingegen schneiden APP nacheinander so, dass A β , bestehend aus 39-42 AS, entstehen. Das neurotoxische A β 42 zeigt die stärkste Aggregationsneigung. Es

stellt den Hauptbestandteil der senilen Plaques dar [62]. Die neurotoxische Wirkung von A β 42 führt nicht nur zur Degeneration der unmittelbar betroffenen, sondern auch der umliegenden Neuronen [63, 64].

Beim Gesunden stehen die neuronalen Sekretase-Aktivitäten in einem Gleichgewicht, das die übermäßige Produktion des neurotoxischen A β 42 verhindert. Dieses Gleichgewicht ist bei Alzheimer-Patienten zugunsten der β - und γ -Sekretase verschoben. Bei AD Typ 2 führt die vorstehend beschriebene Mutation im für APP codierenden Gen zu einer verstärkten Expression der β - und γ -Sekretase, wodurch A β 42 verstärkt anfällt [65]. Bei der sporadischen Form der AD (Typ 1) ist hingegen noch nicht bekannt, warum das Gleichgewicht zugunsten der β - und γ -Sekretase verschoben wird [55].

A β -Plaques lassen sich auch bei anderen Demenzerkrankungen nachweisen. Das Verteilungsmuster der Plaques, das sich bei Alzheimer-Patienten findet, ist jedoch pathognomonisch für diese Erkrankung [5].

1.8.6.2 Neurofibrillenbildung

Neben den extrazellulären A β -Aggregationen, gelten auch intrazelluläre Aggregatstrukturen als essentieller Bestandteil der M. Alzheimer-Pathogenese.

Tau-Proteine, die den Hauptbestandteil der NFTs bilden, sind phosphorhaltige Moleküle, die an Mikrotubuli binden und dadurch zelluläre Transportwege stabilisieren. Der Phosphorylierungszustand des Tau-Proteins reguliert die Stärke der Bindung. Dabei gilt, dass die Stärke der Bindung umgekehrt proportional zum Phosphorylierungszustand des Proteins ist.

In Neuronen von M. Alzheimer-Patienten entstehen aus bisher ungeklärter Ursache hyperphosphorylierte Tau-Proteine. Kinasen phosphorylieren die Tau-Proteine an ihren Mikrotubuli-Bindestellen. Diese Konformationsänderung führt zu einem Ablösen von den Mikrotubuli. Infolgedessen lagern sich pTaus zu NFTs, bestehend aus paarigen, helikalen Strukturen, zusammen. Die Mikrotubuli werden instabil und können ihre Transportfunktion nicht mehr optimal erfüllen. Das Zellgerüst verliert an Stabilität und die betroffene Zelle stirbt ab. Die NFTs werden freigesetzt, wodurch sie im Krankheitsverlauf im Liquor cerebrospinalis nachweisbar werden (3.3.3.1). [49, 66]

Bislang konnte nicht endgültig geklärt werden, wie die beiden Pathologien (A β -Aggregation und NFT-Bildung) zusammenhängen. Aktuelle Studienergebnisse beweisen, dass NFTs als Folge des A β -Metabolismus entstehen. So konnte z. B. in transgenen Mausmodellen gezeigt werden, dass zerebrale Injektionen von synthetischem A β 42 die Entstehung von pTau und NFTs beschleunigen [66, 67].

Braak et al. zeigten 1991, dass die Neurodegeneration mit Bildung von NFTs und A β -Plaques bei M. Alzheimer immer nach einem bestimmten Muster abläuft. Sie beginnt in transentorhinalen Hirnregionen, setzt sich dann in entorhinalen und schließlich in isokortikalen Strukturen fort [5].

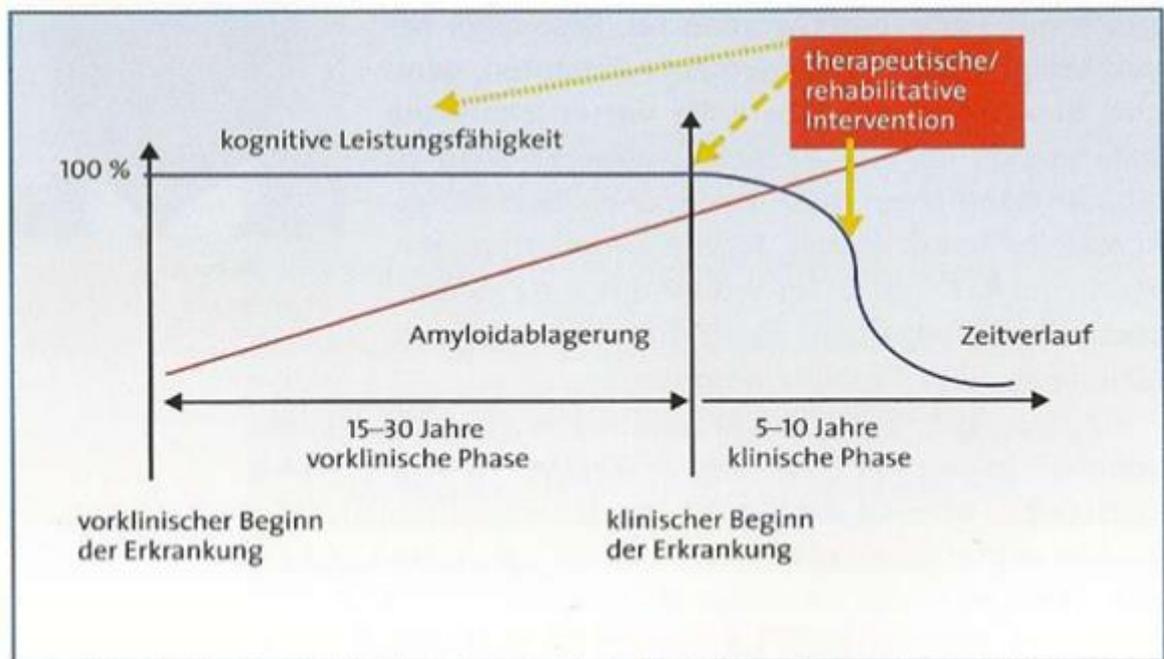
Zu Neurofibrillen-Bildung kommt es auch bei anderen Demenzerkrankungen. Das Verteilungsmuster der NFTs, das sich bei Alzheimer-Patienten findet, ist jedoch pathognomonisch für diese Erkrankung [5].

1.8.6.3 Amyloidhypothese

Bis Ende der Achtzigerjahre ging man davon aus, dass der Beginn der klinischen Symptomatik gleichzeitig den Krankheitsbeginn von M. Alzheimer darstellt [68]. 1991 konnte jedoch in mehreren Studien nachgewiesen werden, dass sich die pathologischen Plaquestrukturen bereits Jahre bis Jahrzehnte vor der klinisch-symptomatischen Krankheitsphase bilden. Gleichzeitig wurde A β als Hauptbestandteil der senilen Plaques identifiziert. [62, 65, 68, 69]

Daraus abgeleitet besagt die Amyloidhypothese, dass die Amyloidpathologie der zentrale Aspekt in der Alzheimer-Pathogenese ist und die AD ein neuropathologisches Spätstadium von M. Alzheimer darstellt [70]. In Abbildung 4 wird der Krankheitsverlauf dem aktuellen wissenschaftlichen Konsens entsprechend entlang einer Zeitachse aufgezeigt.

Abbildung 4: Zeitlicher Verlauf von M. Alzheimer



[71]

1.8.6.4 Mitochondriale Dysfunktion und Oxidativer Stress

Verstärkter oxidativer Stress entsteht infolge einer Blockade innerhalb der mitochondrialen Atmungskette. Sie bewirkt, dass vermehrt freie Radikale entstehen, die neuronale Zellen schädigen [72, 73].

In mehreren Studien konnte nachgewiesen werden, dass mitochondriale Dysfunktion, oxidativer Stress und die verstärkte Bildung von A β unmittelbar zusammenhängen. Es konnte jedoch bislang nicht geklärt werden, ob die mitochondrialen Schäden als Folge der A β -Aggregationen auftreten oder ob die mitochondriale Dysfunktion am Anfang der Pathogenese steht und sich A β -Aggregationen erst infolge des vermehrten oxidativen Stresses bilden [63, 72-74].

1.8.6.5 Acetylcholinmangel

Acetylcholin ist einer der wichtigsten zentralnervösen Botenstoffe. Viele kognitive Prozesse, vor allem Lern- und Denkprozesse, sind an die Ausschüttung des erregenden Neurotransmitters gebunden [75].

Das Acetylcholin-Defizit entsteht infolge von neurodegenerativen Prozessen im Nucleus Basalis Meynert. Dort wird Cholinacetyltransferase gebildet, das Enzym, das die Produktion von Acetylcholin katalysiert. Durch die abnehmende Cholinacetyltransferase-Aktivität kommt es im Krankheitsverlauf zu einem Mangel an Acetylcholin im frontalen und temporalen Kortex sowie im Gyrus cinguli. Das entstandene cholinerge Defizit äußert sich in AD-typischen kognitiven Leistungseinbußen. [75]

1.8.6.6 Veränderungen neuronaler Funktionen

Die verschiedenen Pathologien (1.8.6.1-4) resultieren in einer Veränderung der neuronalen Funktionalität. Neben dem reduzierten Acetylcholin-Stoffwechsel kommt es zu einem verminderten Glucosemetabolismus als Zeichen der eingeschränkten neuronalen Aktivität. Der Glucosehypometabolismus lässt sich mithilfe der FDG-Glucose-PET-CT abbilden. Im Krankheitsverlauf kommt es weiterhin zu einer deutlichen Abnahme der Synapsendichte und einem ausgeprägten Untergang von Neuronen, was sich in cMRT und cCT als Volumenminderung zeigt. Der Neuronenverlust ist in den parietalen und temporalen Gyri, sowie im Gyrus cinguli posterior besonders ausgeprägt. Demensprechend ist im Krankheitsverlauf typischerweise eine verstärkte Volumenabnahme in diesen Hirnregionen zu beobachten. [76]

1.8.7 Differentialdiagnosen zu M. Alzheimer

1.8.7.1 Allgemeines

Im Folgenden werden die wichtigsten Differentialdiagnosen von M. Alzheimer mit den jeweils zentralen Unterschieden und Gemeinsamkeiten in Pathologie und Symptomatik erläutert.

„Durchschnittliches Erkrankungsalter“ bezeichnet jeweils das durchschnittliche Alter zu Beginn der klinisch-symptomatischen Krankheitsphase.

1.8.7.2 Vaskuläre Demenz

Vaskuläre Demenz bezeichnet eine Demenzerkrankung, die sich als Folge von vaskulär bedingten Schädigungen des Gehirns manifestiert.

Zu den Vaskulären Demenzen zählt man

- die Demenz bei Mikro- und Makroangiopathien,
- die Multiinfarktdemenz (meist arteriosklerotisch bedingt), auch „Small Vessel Disease“. [77]

Risikofaktoren für die Vaskuläre Demenz sind wie bei M. Alzheimer die arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, erhöhte Blutfette, durchblutungsrelevantes Vorhofflimmern, Nikotinabusus und weitere Erkrankungen, die mit der Entwicklung von Gefäßschäden in Zusammenhang stehen.

Ursächlich sind chronisch-diffuse Durchblutungsstörungen des Gehirns aufgrund von arteriosklerotisch bedingten Mikro- und Makroangiopathien. Es kommt in den minderdurchbluteten Arealen des Gehirns zu neurodegenerativen und atrophischen Prozessen.

Gleichzeitig können Bruchteile der arteriosklerotischen Plaques kleine Thromboembolien und Mikroinfarkte verursachen, die ihrerseits ebenfalls den Untergang von neuronalem Gewebe bewirken (13). Die Infarkte sind meist so klein, dass sie im Einzelnen keine Auswirkung haben; sie kumulieren jedoch in ihrer Wirkung [78].

Die vaskuläre Demenz ist eine Erkrankung des Seniums [24].

Da die Gefäßpathologien alle Areale des Gehirns betreffen können, äußert sich die vaskuläre Demenz individuell in variablen Erst- und Leitsymptomen. Je nach Lokalisation der Schädigungen zeigt sich eine kortikal oder eine subkortikal betonte Demenzsymptomatik (1.4.3-4). Sind überwiegend kortikale Strukturen betroffen, ist die Abgrenzung zur AD schwierig. Im Gegensatz und in Abgrenzung zu AD-Patienten können an vaskulärer Demenz Erkrankte zusätzlich fokalneurologische Defizite zeigen.

Die Symptomatik kann nach einem ausgedehnten Insult plötzlich oder infolge von vielen kleinen Infarkten oder ischämischen Episoden schleichend beginnen [17]. Im Gegensatz zur Symptomprogrezienz der AD ist bei der Vaskulären Demenz eher ein sprunghafter oder fluktuierender Verlauf zu beobachten, welcher von langen Phasen der Stabilität unterbrochen sein kann.

Durch suffiziente Ursachenbehandlung kann das Fortschreiten der Erkrankung in einigen Fällen ganz unterbrochen werden [79].

1.8.7.3 Gemischte Demenz

Das gleichzeitige Vorliegen von neurodegenerativen Schädigungen durch M. Alzheimer und von vaskulär bedingten Schädigungen des Gehirns wird als gemischte Demenz bezeichnet [24].

Viele Patienten zeigen diese gemischte Pathologie [80]. Insbesondere multiple, kleine vaskuläre Schädigungen scheinen die Entstehung Alzheimer-typischer Läsionen zu beschleunigen. Umgekehrt gilt die bei M. Alzheimer begleitend auftretende Amyloid-Angiopathie als Hauptrisikofaktor für intrazerebrale Mikroblutungen. Untermauert werden diese Annahmen von den Ergebnissen erster Amyloid-PET-Scan-Studien. Sie zeigten bei Patienten mit Amyloid-Angiopathie und vaskulär bedingter Leukoaraiose einen verstärkten Tracer-Uptake. Die Anreicherungen waren zwar nicht so deutlich ausgeprägt wie bei Alzheimer-Patienten und zeigten nicht die Alzheimer-typische Verteilung; im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe ließ sich jedoch ein signifikanter Unterschied erkennen. [81].

1.8.7.4 Frontotemporale Lobärdegeneration

Unter „Frontotemporaler Lobärdegeneration“ sind mehrere neurodegenerative Erkrankungen zusammengefasst, deren Pathologien vorwiegend den Frontal- und Temporallappen des Gehirns betreffen. Sie unterscheiden sich von der AD sowohl in ihrer Symptomatik als auch in der zugrunde liegenden Pathologie. Folgende Erkrankungen zählt man zu den FTLDs:

- die frontale/frontotemporale Demenz mit Wesensänderung als Leitsymptom,

- die primär progressive Aphasie mit Einschränkungen der sprachlichen Fähigkeit als Leitsymptom,
- die semantische Demenz mit Defiziten im Wissen über Wort- und Objektbedeutungen, fehlerhafter syntaktischer Sprachverarbeitung und Defiziten im allgemeinen Faktenwissen [82].

Ursächlich für die FTLD ist ein Nervenzelluntergang im Bereich des Frontal- und Temporallappens. Aus der unterschiedlichen Hauptlokalisation der neurodegenerativen Prozesse leiten sich die Unterschiede der Leitsymptome der genannten Erkrankungen ab.

Alle Formen der FTLD verursachen im Verlauf Veränderungen von Persönlichkeit, Sozialverhalten und sprachlicher Fähigkeit sowie den Verlust des Verantwortungsgefühls. Soziale Normen und Regeln werden missachtet, ohne dass der Patient sich dessen bewusst ist [82, 83]

Klinisch lassen sich zwei Symptomkomplexe beobachten:

- **aktive Symptome** wie Triebhaftigkeit, Euphorie, Verlust ethischer Werte und generelle Enthemmungsphänomene, die sich zum Beispiel in Vergröberung der Manieren oder sexueller Enthemmung äußern
- **passive Symptome** wie apathisches Verhalten, Antriebslosigkeit, Verwahrlosung und Vernachlässigung der Körperpflege

Im Krankheitsverlauf kommen Orientierungsstörungen und neurologische Defizite wie Rigor, Tremor, Harn- und Stuhlinkontinenz hinzu [34].

Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 58 Jahren und ist somit deutlich niedriger als das von M. Alzheimer oder der vaskulären Demenz. Die Lebenserwartung beträgt rd. 6-8 Jahre ab Diagnosezeitpunkt. Die Verläufe können sich in ihrer Progredienz stark unterscheiden.

Die FTLD hat mit 3-4/100000 eine deutlich niedrigere Prävalenz als M. Alzheimer.

In 30-40% der Fälle ist eine familiäre Häufung beobachten [83].

Diagnostisch lassen sich anhand von psychometrischen Tests Defizite frontal lokalisierter kognitiver Funktionen messen (3.3.2.6). Mit Hilfe der FDG-PET-CT können ein

reduzierter Glucosestoffwechsel sowie eine verminderte Durchblutung im Bereich des Frontal- und Temporallappens festgestellt werden (3.3.3.4).

Die sichere Diagnose ist auch hier erst post mortem möglich. Histopathologisch zeigen sich kugelförmige Anhäufungen des τ -Proteins, die sogenannten Pickschen Körper. Sie sind pathognomonisch für die Erkrankung [84]. Zudem findet sich frontal und temporal ein umschriebener Ganglienzellschwund [84]. Im Gegensatz zu M. Alzheimer finden sich bei FTLDs keine A β -Plaques [22].

1.8.7.5 Demenz bei M. Parkinson

M. Parkinson ist eine degenerative Erkrankung des extrapyramidal-motorischen Systems. Ursächlich für die Parkinson-Symptomatik ist ein Absterben der dopaminproduzierenden Zellen in der Substantia nigra. Es kommt zu einem Dopaminmangel, der eine verminderte Aktivierung der Basalganglien auf die Großhirnrinde auslöst. Histopathologisch zeigen sich intrazelluläre α -Synuklein-Ablagerungen [34].

Die Leitsymptome des M. Parkinson sind neurologisch:

- Rigor
- Tremor
- Akinese
- posturale Instabilität.

In circa 30% der Fälle entwickelt sich im Krankheitsverlauf eine PDD.

M. Parkinson ist mit einer Prävalenz von 1,8 % in der Gruppe der über 65-Jährigen eine der häufigeren neurologischen Erkrankungen des höheren Lebensalters. M. Parkinson-Patienten haben gegenüber der Allgemeinbevölkerung ein 6-fach erhöhtes Risiko, eine Demenz zu entwickeln [85].

Im Unterschied zur Lewy-Body-Demenz dominieren bei M. Parkinson die neurologischen Symptome. Die fakultative Demenzsymptomatik zeigt sich erst in fortgeschrittenem Krankheitsstadium. Bei der Lewy-Body-Demenz dominiert hingegen von Beginn an die Demenzsymptomatik. (1.8.7.6). Bei beiden Erkrankungen zeigen sich histopathologisch intrazelluläre α -Synuklein-Ablagerung [34]. Im Gegensatz zur M. Alzheimer sind bei M.

Parkinson subkortikale Strukturen betroffen. Zudem lassen sich bei M. Parkinson keine A β nachweisen.

1.8.7.6 Lewy-Body-Demenz

Die DLB führt aufgrund ihrer Symptomatik schon früh zu Einschränkungen der sozialen und beruflichen Aktivitäten. Über spezifische Risikofaktoren ist bislang wenig bekannt [86].

Pathomorphologisches Korrelat der Erkrankung sind die Lewy-Körperchen oder Lewy Body. Dabei handelt es sich um eosinophile Einschlüsse im Zytoplasma von Neuronen in Hirnstamm und Großhirnrinde. Histopathologisch stellen sie sich als ovoide, konzentrische Strukturen mit dichtem Proteinkern, bestehend aus α -Synuklein, umgeben von einem peripheren Halo dar [86]. Möglicherweise sind sie das Ergebnis eines pathologisch veränderten neurofilamentären Stoffwechsels bedingt durch Zellschädigung. Als Folge der pathologischen Aggregationen kommt es zur verminderten Bildung des Neurotransmitters Dopamin.

Lewy-Körperchen finden sich regelmäßig auch bei M. Parkinson und vereinzelt bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen. Bei der DLB aggregieren sie im Gegensatz zu M. Parkinson vor allem in neuronalen Zellen in Großhirn, Hirnstamm und Striatum [33].

Zusätzlich lassen sich bei DLB-Patienten histopathologisch häufig A β -Aggregationen nachweisen, die in ihrer Verteilung den A β -Aggregationen bei M. Alzheimer ähneln.

Charakteristisch für die DLB ist eine ausgeprägte Fluktuation der Symptomatik in Kombination mit visuellen Halluzinationen. Defizite betreffen insbesondere Vigilanz, Konzentrationsfähigkeit und Aufmerksamkeit. [33, 87]. Zusätzlich treten Beeinträchtigungen der exekutiven und visuoperzeptiven Funktionen auf. Im Krankheitsverlauf entwickeln die Patienten zudem parkinsonartige Symptome im Sinne von extrapyramidal-motorischen Störungen wie Rigor, Tremor und Akinese [68, 87].

Im Unterschied zum M. Parkinson treten bei der DLB zunächst die dementiellen Symptome auf und erst im Verlauf extrapyramidal-motorische Störungen.

Im Gegensatz zur AD sind Gedächtnis und Merkfähigkeit anfangs kaum beeinträchtigt. Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal ist das frühe Auftreten von lebhaften, visuellen Halluzinationen [33].

2 Fragestellung

2.1 Entwicklung der Alzheimer-Diagnostik

1984 veröffentlichten Mc Khann et al. im Auftrag des National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) und der Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA) klinische Diagnosekriterien, die in den folgenden 25 Jahren die Arbeitsgrundlage der Alzheimer-Forschung und -Diagnostik bilden sollten [88]. Wiederholt bestätigten Longitudinalstudien, in denen die anhand der klinischen Diagnosekriterien formulierten Verdachtsdiagnosen mit Ergebnissen der histopathologischen Befundsicherung post mortem verglichen wurden, dass anhand dieser Kriterien die AD-Diagnose mit einer gewissen Sensitivität und Spezifität gestellt werden konnte [89]. Ob die Kriterien erfüllt waren, wurde anhand von verschiedenen psychometrischen Tests überprüft (3.3.2) Die NINCDS-ADRDA unterscheiden zwischen einer „möglichen“, einer „wahrscheinlichen“ und einer neuropathologisch „gesicherten“ Alzheimer-Diagnose. Erreichter Grad der diagnostischen Sicherheit in vivo war die „mögliche“ bzw. „wahrscheinliche“ Diagnose einer AD. Die NINCDS-ADRDA-Kriterien wurden im ICD-10- und im DSM-IV-Kriterienkatalog berücksichtigt und weiterentwickelt.

Obwohl bereits in den Neunzigerjahren in Metaanalysen gezeigt wurde, dass die NINCDS-ADRDA-basierte Diagnose eine Sensitivität von nur 70-80% besitzt, stellte sie bis vor wenigen Jahren den internationalen Standard der In-vivo-Demenzdiagnostik dar [90, 91]. Goldstandard der Diagnostik war und ist bis heute die postmortale Befundsicherung anhand von neurohistopathologischen Untersuchungen. Dabei werden A β -Plaques und NFTs mithilfe von Farbstoffen wie Thioflavin T, Thioflavin S, Kongorot- oder Silberfärbung oder mit spezifischen A β -Antikörpern sichtbar gemacht [92].

2007 schlug die International Working Group for New Research Criteria for the Diagnosis of Alzheimer's Disease unter Berücksichtigung von neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen neue Forschungs- und Diagnosekriterien für die AD vor [93]. Sie berücksichtigen weiterhin die frühen und AD-typischen Gedächtnisstörungen, erfordern nun aber zusätzlich, dass ein oder mehrere apparative, krankheitsassoziierte Biomarker auffällig sind. Zu diesen zählen bei M. Alzheimer die strukturelle Bildgebung mittels cMRT oder cCT (Volumetrie), die funktionelle Bildgebung mittels FDG-PET-CT (Glucosemetabolismus) und die Liquoranalyse (Quantifizierung von A β 42, Tau- und pTau) [94].

2.2 Amyloid-PET-CT

Eine neue Biomarker-basierte Diagnostikmethode ist die Amyloid-PET-CT. Basierend auf der Erkenntnis, dass senile Plaques bereits viele Jahre vor der symptomatischen Krankheitsphase im Gehirn zu finden sind (1.8.6), wird die These vertreten, dass die Visualisierung dieser Ablagerungen die Diagnose von M. Alzheimer zu einem sehr frühen Zeitpunkt im Krankheitsverlauf ermöglicht [5, 95]. Mithilfe von Radionukleotidtracern, die in vivo spezifisch an A β binden und mittels PET-CT sichtbar gemacht werden, ermöglicht diese molekulare Bildgebungsmethode erstmals die In-vivo-Darstellung der für M. Alzheimer charakteristischen Amyloid-Aggregationen im Gehirn.

2.2.1 Entwicklung der Amyloid-basierten Bildgebung

Verschiedene Forschergruppen haben sich seit 2004 mit der Entwicklung geeigneter Substanzen für den Einsatz bei Amyloid-PET-CTs beschäftigt. Eine dieser Substanzen ist abgeleitet von Thioflavin T, einem in der Histopathologie verwendeten Reagenz zur Markierung der A β -Strukturen. Sie bindet in vivo an diese Strukturen, und zwar sowohl an parenchymale Amyloidaggregationen als auch an Amyloidablagerungen in zerebralen Gefäßen [96].

Mit radioaktivem [11C]-Kohlenstoff markiert, wird diese Substanz, genannt Pittsburgh Compound B, in der molekularen Bildgebung eingesetzt, um zerebrale A β -Aggregationen zu visualisieren [96]. PET-CT-Bilder mit [11C]-PiB wurden erstmals 2004 veröffentlicht.

Dabei handelte es sich um Aufnahmen von Patienten mit wahrscheinlicher AD nach NINCDS-ADRDA und Vergleichsaufnahmen von Gesunden.

Die Aufnahmen zeigten erwartungsgemäß eine deutliche Anreicherung von [11C]-PiB bilateral in den frontalen, lateralen temporalen und parietalen Kortices, im posterioren Gyrus cinguli sowie in subkortikalen Kerngebieten (Thalamus und Precuneus) [97] (1.8.6.5). Weitere Amyloid-PET-Studien mit [11C]-PiB und [18F]-markierten Radiotracern bestätigten diese Ergebnisse [98].

In klinischen Phase-I-Studien konnte eine hohe Trennschärfe des Verfahrens in Bezug auf das Signal-Rausch-Verhältnis nachgewiesen werden. Klinische Phase-II-Studien ermittelten eine hohe Sensitivität und Spezifität in der Unterscheidung zwischen M. Alzheimer-Patienten und Gesunden [99]. Zum Zeitpunkt der vorliegenden Forschungsarbeit liefen multizentrische Phase-III-Studien unter Einsatz verschiedener Radiotracer [100-102] (3.4.2).

2.2.2 Validierung der Amyloid-Tracer

Als Voraussetzung für den Einsatz der Amyloid-PET-CT als Instrument der Alzheimerdiagnostik musste anhand von Studien validiert werden, ob sich die bei diesem Bildgebungsverfahren in Frage kommenden Radiotracer zum qualitativen und quantitativen Nachweis der A β -Pathologien eignen.

„Qualitativer Nachweis“ meint die spezifische Bindung der Tracer ausschließlich an A β -Moleküle. Sowohl für PiB als auch für einige mit radioaktivem Fluor markierte Tracer (3.4.2) konnte in verschiedenen In-vitro-Versuchsreihen unter Verwendung von hirnbioptisch gewonnenem Material die Spezifität der Tracer für A β bewiesen werden [103-105].

Noch zuverlässiger konnte die Qualität der untersuchten Radiotracer anhand von Kreuz-Evaluierungen zwischen in-vivo-akquirierten Amyloid-PET-CT-Bildern und tatsächlich vorhandenen A β -Aggregationen, festgestellt anhand von Hirnbiopsien oder - wenn möglich - zeitnah durchgeführter postmortaler Histopathologie, validiert werden.

Mehrere Studien zeigten zudem eine klare Korrelation zwischen der Tracer-Anreicherung in vivo und dem Ausmaß der A β -Aggregationen, die bioptisch oder histopathologisch nachgewiesen wurden [103, 106-109].

2.3 Zielsetzung dieser Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Eignung der Amyloid-PET-CT mit [18F]-Florbetaben als Radiotracer für die Frühdiagnostik von M. Alzheimer zu überprüfen.

Es sollte festgestellt werden, ob sich für den Einsatz der Amyloid-PET-CT mit [18F]-Florbetaben in der Frühdiagnostik (MCI, leichte Demenz) im Vergleich zu den in der Alzheimer-Diagnostik etablierten Untersuchungsmethoden ein diagnostischer Vorteil ergibt. Zu diesem Zweck wurde bei einem geeigneten Studienkollektiv (3.1) überprüft, in wieviel Prozent der Fälle anhand der Ergebnisse der Amyloid-PET-CT mit [18F]-Florbetaben eine Verdachtsdiagnose (M. Alzheimer/Ausschluss M. Alzheimer) formuliert werden kann und inwieweit dementsprechend eine sichere differentialdiagnostische Abgrenzung zu anderen Demenzerkrankungen möglich ist. Im Vergleich dazu wurde ermittelt, in wieviel Prozent der Fälle anhand der Ergebnisse aus standardisierten psychometrischen Tests, Liquoranalyse, cMRT und FDG-PET-CT die Formulierung von Verdachtsdiagnosen möglich ist.

Zur Validierung der Amyloid-PET-CT-Ergebnisse wurde überprüft, ob sich die mit Hilfe der bisherigen Untersuchungsmethoden nachgewiesenen strukturellen, funktionellen und klinischen Veränderungen mit den Pathologien decken, die sich unter Einsatz des neuen bildgebenden Verfahrens sichtbar machen lassen.

Funktionsweise der Amyloid-PET-CT, Struktur- und Summenformel von [18F]-Florbetaben sowie Ablauf und Auswertung der Untersuchung sind unter 3.4.1-4 ausführlich beschrieben.

3 Material und Methoden

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine Kooperationsstudie des Demenzzentrums der Psychiatrischen Klinik und der Nuklearmedizinischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München.

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Rekrutierung der Patienten

Im Interesse der Lesbarkeit wird im Folgenden nicht zwischen weiblicher und männlicher Form unterschieden.

Das Patientenkollektiv wurde von Anfang 2013 bis Mitte 2014 über die Gedächtnisambulanz der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität rekrutiert. Die Patienten konnten dadurch bei Erfüllung der im Folgenden beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien zeitnah in die Studie einbezogen werden und an allen erforderlichen Untersuchungen teilnehmen.

Alle Studienteilnehmer und ihre Begleitpersonen wurden mündlich und mittels standardisierten Aufklärungsbögen, ausführlich über den Untersuchungsablauf und dessen Risiken und Kontraindikationen informiert. Sie willigten durch Unterschrift in die Untersuchungen ein. Die Untersuchungen wurden im Vorfeld von der lokalen Ethikkommission genehmigt.

3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien für das Patientenkollektiv orientieren sich an den Diagnosekriterien des NINCDS-ADRDA für eine AD, wurden aber um die Kriterien für ein MCI oder eine leichte Demenz erweitert [88, 93].

Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden deshalb wie folgt definiert:

- klinisch zeigt der Patient die Symptomatik eines MCI oder einer leichten Demenz;
- eigen- und/oder fremdanamnestic weist der Patient eine progrediente Verschlechterung des Gedächtnisses oder anderer kognitiver Funktionen auf;
- eine Bewusstseinsstörung liegt nicht vor;
- das Patientenalter liegt zwischen 55 und 90 Jahren;
- offensichtliche körperliche oder neurologische Erkrankungen, die Ursache eines dementiellen Syndroms sein könnten, liegen nicht vor.

Unter Berücksichtigung dieser Kriterien konnte im zuvor genannten Zeitraum ein Patientenkollektiv, bestehend aus 28 Patienten, gewonnen werden. Die eine Hälfte der Patienten war weiblich, die andere Hälfte männlich. Es ergab sich ein durchschnittliches Patientenalter von 72 Lebensjahren. Die jüngsten Patienten waren zum Untersuchungszeitpunkt 56 Jahre alt, der älteste 89.

3.2 Biomarker

3.2.1 Definition und Verwendung

Biomarker sind messbare Parameter biologischer oder biochemischer Prozesse, die Aufschluss über bestimmte Vorgänge im Körper geben. Sie lassen u.a. die Messung von Stoffwechselfvorgängen, Zellaktivität, Organstruktur und -funktion zu. [110]

Biomarker können Indikatoren für physiologische oder pathologische Prozesse sein [111, 112].

Die Messung von Biomarkern wird zur In-vivo-Diagnostik verschiedenster Krankheiten durchgeführt. Tumormarker z. B. sind Biomarker in der Onkologie.

Die im klinischen Alltag am häufigsten ermittelten Biomarker sind Laborparameter.

3.2.2 Biomarker der Alzheimer-Diagnostik

Dubois et al. bewerteten die in den aktuellen Diagnostikkriterien der International Working Group (IWG) und der NIA-AA empfohlenen M. Alzheimer-assoziierten Biomarker und unterschieden dabei zwischen topographischen und pathophysiologischen Markern [94].

Zu den erstgenannten zählen laut Dubois et al. die Volumetrie mittels struktureller MRT und der Glucosemetabolismus neuronaler Zellen, sichtbar gemacht mittels FDG-Glucose-PET-Scan. Diese Biomarker sind nicht krankheitsspezifisch für M Alzheimer, korrelieren in ihrer Ausprägung jedoch mit der klinischen Symptomatik; sie eignen sich daher gut als Verlaufparameter der Erkrankung. [94]

Zur zweiten Gruppen zählen die mittels Liquordiagnostik quantifizierbaren Parameter und die mittels Amyloid-PET-CT darstellbaren Pathologien im Gehirn von M. Alzheimer-Patienten [113]. Diese Biomarker sind im Gegensatz zu denen der ersten Gruppe in jedem Krankheitsstadium nachweisbar; sie eignen sich deshalb potentiell zur Frühdiagnostik. Ihre Ausprägung korreliert jedoch nicht zwingend mit der Stärke der klinischen Symptomatik. [94]

Tabelle 3 zeigt eine Auflistung der in der Alzheimer-Diagnostik bestimmbar Biomarker.

Tabelle 3: Biomarker der Alzheimer-Diagnostik

Spheres	Biomarkers
Biochemical	CSF Blood-based
Neuroanatomical	CT scan MRI scan
Metabolic	PET scan SPECT scan
Genetic	APP PSEN1 PSEN2 APOE4
Neuropsychological	Episodic memory Other—attention, executive functioning, etc.

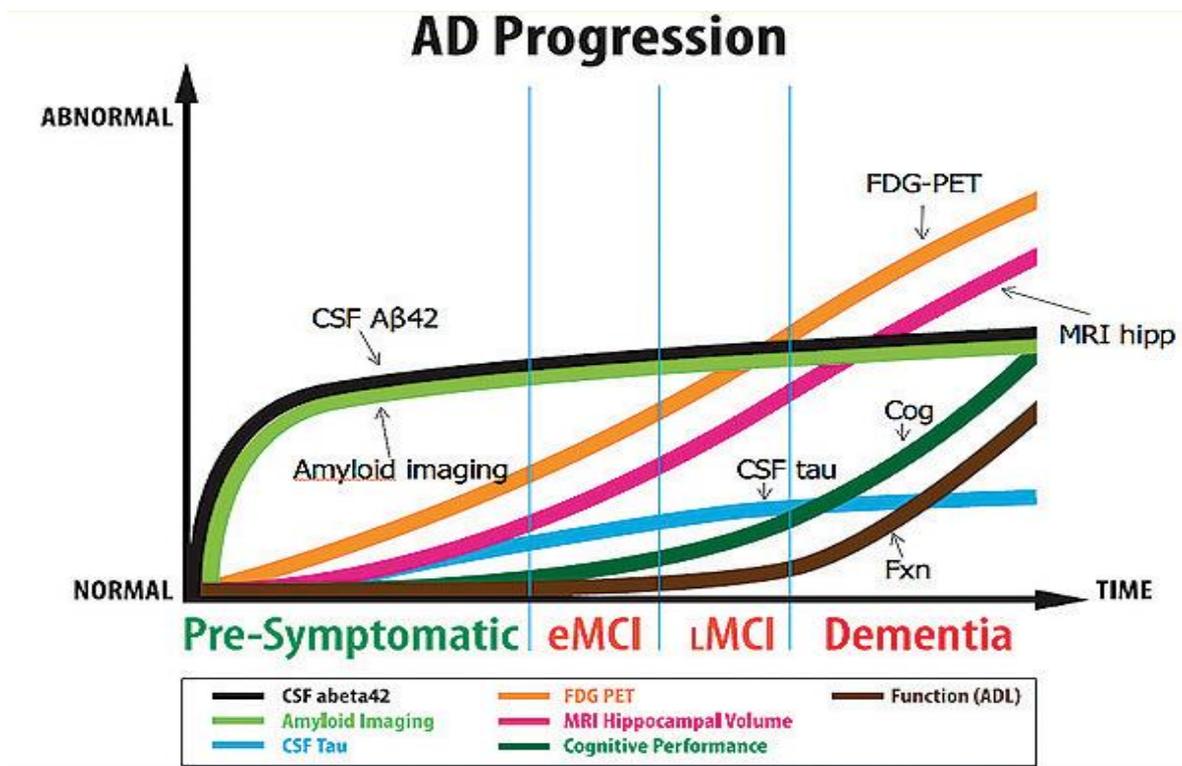
APP, Gene for amyloid precursor protein; APOE4, Apolipoprotein E4 allele; CSF, Cerebrospinal fluid; CT, Computed tomography; MRI, Magnetic resonance imaging; PET, Positron emission tomography; PSEN1 and PSEN 2, Presenilin gene 1 and 2; SPECT, Single photon emission computed tomography

[114]

3.2.3 Stadien-abhängige Eignung der M. Alzheimer-assoziierten Biomarker

Abbildung 4 zeigt die in der Alzheimer-Diagnostik bestimmbaren Biomarker in Abhängigkeit vom Krankheitsverlauf. „Cognitive Performance“ (kognitive Leistungsfähigkeit), gemessen anhand von psychometrischen und neuropsychologischen Tests wird in diesem Schaubild auch zu den Biomarkern gezählt. Obwohl die kognitive Leistungsfähigkeit per definitionem kein Biomarker der medizinischen Diagnostik ist (3.2.1), wird sie in der Demenzsymptomatik als solcher gewertet.

Abbildung 5: Geeignete Biomarker im Krankheitsverlauf



[115]

Die Nachweisbarkeit der jeweiligen Biomarker (y-Achse) ist gegen den zeitlichen Krankheitsverlauf von M. Alzheimer (x-Achse) aufgetragen.

Passend zu der These, dass die A β -Pathologien den zentralen Aspekt in der M. Alzheimer-Pathogenese darstellen, sind diagnostisch zuerst Veränderungen im Amyloid-Stoffwechsel nachweisbar.

In der Liquordiagnostik fällt ein erniedrigtes A β auf, bevor andere Parameter pathologisch verändert sind. Nach aktuellem Stand der Wissenschaft (1.8.6.1-1.8.6.2) bilden sich pTau- und NFT-Pathologien in Folge bzw. bedingt durch A β . Dementsprechend zeigen sich in der Liquordiagnostik messbare pathologische Konzentrationen der Tau und pTau-Fraktionen erst im Krankheitsverlauf.

In Krankheitsstadien, in denen bereits Defizite der Kognition auffallen, lassen sich zunehmend auch pathomorphologische Korrelate in Form von neuronaler Schädigung nachweisen. Biomarker der neuronalen Schäden sind ein verminderter neuronaler Glucosestoffwechsel oder die Hirnatrophie. Sie lassen sich apparativ mittels FDG-PET-CT oder struktureller MRT darstellen [116]. In der Frühphase der Erkrankung jedoch sind diese Auffälligkeiten häufig zu unspezifisch, um die Diagnose M. Alzheimer stellen zu können (siehe Abbildung 4).

Mit der Amyloid-gebundenen PET-CT ist die Erwartung verbunden, eine valide Diagnose zu einem noch früheren Krankheitszeitpunkt stellen zu können.

3.3 Routineprotokoll der Demenzdiagnostik

Alle Studienteilnehmer durchliefen das diagnostische Routineprotokoll des Demenzzentrums der Psychiatrischen Klinik. Es orientiert sich an den aktuellen Empfehlungen der S3-Diagnostik-Leitlinien der DGPPN und DGN [17].

3.3.1 Basisdiagnostik

Die Instrumente der Basisdiagnostik dienen der Feststellung der Diagnosekriterien für Demenzerkrankungen allgemein und M. Alzheimer im Speziellen (1.3, 1.8.3). Gleichzeitig sollten sekundäre Demenzen ausgeschlossen werden (1.4.2). Zudem wurde das individuelle Risikoprofil jedes Studienteilnehmers für Demenzerkrankungen (1.5) und - soweit möglich - für M. Alzheimer (1.8.5) ermittelt.

3.3.1.1 Anamnese

Ziel war es, Risikofaktoren für neurodegenerative Erkrankungen zu detektieren, den mentalen Ist-Zustand einzuschätzen [17] und anhand des bisherigen Verlaufs möglicherweise erste Schlüsse auf die Krankheitsentität zu ziehen.

Am Anfang jeder Patientenuntersuchung stand die ausführliche Eigenanamnese. Aufgrund der möglicherweise bereits eingeschränkten Introspektionsfähigkeit des Patienten, ist eine valide Befundaufnahme basierend allein der Eigenanamnese jedoch nur begrenzt möglich [117]. Deshalb sind Fremdanamnese und Verhaltensbeobachtungen durch Dritte (Angehörige oder nahestehende Personen) als Ergänzung wichtig. Zusätzlich zum reinen Informationsgewinn lässt eine Diskrepanz zwischen Eigen- und Fremdanamnese bereits Schlüsse auf das Stadium der Demenz zu.

Fragen nach Medikamenten- und Suchtmittelabusus, zu Schlafverhalten [118], körperlicher und geistiger Aktivität, zu Wesens- und Stimmungsveränderungen des Patienten, sowie zu Familie und sozialer Situation waren Inhalt jeder Anamnese.

3.3.1.2 Psychopathologischer Befund

Der Psychopathologische Befund liefert eine standardisierte, systematische Zusammenfassung aller mittels Anamnese und Beobachtung erworbenen Fakten zum mentalen und psychischen Zustand eines Patienten [119]. Er dient dem Ausschluss wichtiger psychiatrischer Differentialdiagnosen zur Demenz wie Depression, Delir, Negativsymptomatik bei schizophrenen Störungen, schizophrenem Residuum und Abhängigkeitserkrankungen.

Beurteilt wurden äußeres Erscheinungsbild, Bewusstseinslage und Orientierungsvermögen des Patienten zu Raum, Zeit, Person und Situation. Außerdem wurden Auffälligkeiten bezüglich Aufmerksamkeit, Konzentration, Auffassungsgabe und Gedächtnis, sowie Hinweise auf Intelligenzminderung vermerkt. Der untersuchende Arzt beschrieb weiterhin, ob formale oder inhaltliche Denkstörungen auffielen und ob Hinweise auf Wahrnehmungsstörungen wie Halluzinationen, Ich-Störungen, Veränderungen des Affekts, des Antriebs oder der Psychomotorik bestanden. Auch Zwänge, Phobien, Ängste und hypochondrische Befürchtungen wurden im Psychopathologischen Befund festgehalten.

Zuletzt sollte der untersuchende Arzt einschätzen, ob Eigen- oder Fremdgefährdung vorlagen und ob seitens des Patienten Krankheitsgefühl und Krankheitseinsicht bestanden.

3.3.1.3 Internistische und neurologische Untersuchungen

Ein umfassender internistischer und neurologischer Status diene dem Ausschluss demenzverursachender, körperlicher Grunderkrankungen und somit dem Ausschluss sekundärer Demenzen (1.4.2).

Internistische Ursachen sekundärer Demenzen sind gemäß Tölle & Windgassen kardiovaskuläre, endokrinologische und hämatologische Erkrankungen sowie Stoffwechselstörungen. Seltener entwickeln sie sich in Folge von chronischen Leber-, Nieren- oder Nebennierenfunktionsstörungen. Auch Avitaminosen insbesondere der B-Vitamine können in seltenen Fällen Ursache für die Entstehung einer sekundären Demenz sein. Im weitesten Sinne zählt man auch Infektionserkrankungen mit Hirnbeteiligung und toxische Hirnschädigungen zu den internistischen Ursachen. [120]

Häufigste neurologische Ursachen sind Normaldruckhydrozephalus oder anamnestisch Schädel-Hirn-Traumata [120].

3.3.1.4 Laborparameter

In einer Metaanalyse von 2003, die Ergebnisse von über 50 klinischen Studien mit mehr als 5.200 untersuchten Demenzkranken verglich, beschrieben Clarfield et al., dass 9% der Demenzerkrankungen potentiell reversible Ursachen zugrunde liegen [121].

Nach einer im Februar 2015 im European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience veröffentlichten Studie zu diesem Thema, beläuft sich der Anteil potentiell behandelbarer Ursachen an erstdiagnostizierten Demenzen auf 31,8% und an bereits länger bestehenden Demenzerkrankungen auf 18,2% [122].

Ursächlich können Elektrolytstörungen, Endokrinopathien, chronische Intoxikationen, metabolische Enzephalopathien, Vitaminmangelkrankheiten oder chronische Infektionskrankheiten mit Hirnbeteiligung wie Neurosyphilis oder HIV-Enzephalopathien sein.

Da sekundäre Demenzen alleine durch Anamnese und körperliche Untersuchungen nicht sicher von primären Demenzen abgegrenzt werden können, ist es notwendig, bestimmte Laborparameter zu ermitteln.

Folgende Laborwerte wurden im Rahmen des diagnostischen Routineprotokolls bestimmt: Differentialblutbild, Elektrolyte, Nüchternnglucose, TSH, CRP, GOT, GPT und γ -GT, Kreatinin, Harnstoff, B-Vitamine (B₁, B₉, B₁₂) und Antinukleäre Antikörper.

Die Labordiagnostik dient weiterhin der Feststellung kardiovaskulärer und metabolischer Risikofaktoren, die gemäß Plassman et al. [123] wichtige Risikofaktoren für Demenzen im Allgemeinen und M. Alzheimer im Speziellen sind (siehe 1.5).

Die Bestimmung von Leber- und Nierenwerten war im Rahmen des Studiensettings im Hinblick auf die Pharmakokinetik von [18F]-Florbetaben notwendig, da der radioaktive Tracer zu 70% hepatisch und zu 30% renal eliminiert wird (3.4.2).

Keiner der 28 Studienpatienten wies so ausgeprägte Einschränkungen von Leber- und Nierenfunktion auf, dass die Studieneignung in Frage gestellt werden musste.

3.3.1.5 Elektroenzephalogramm

Bei der AD nimmt die physiologische α -Aktivität im Krankheitsverlauf ab, während die langsameren θ - und δ -Aktivitäten zunehmen. Im frühen Krankheitsstadium zeigen sich üblicherweise keine ausgeprägten EEG-Auffälligkeiten. Starke EEG-Veränderungen (Veränderungen der Amplitude, fokale Herde etc.) sprechen gemäß Förstl et al. gegen eine AD oder weisen auf zusätzliche metabolische Erkrankungen mit zerebralen Schädigungen (1.8.7.2) oder auf andere Hirnerkrankungen hin. [12]

In einer systematischen Übersichtsarbeit, in der die Ergebnisse von 46 Studien verglichen wurden, welche die Sensitivität und Spezifität von EEG-Untersuchungen in Demenz- und MCI-Diagnostik ermittelt hatten, konnte eine große Varianz der Ergebnisse festgestellt werden [124]. Die S3-Leitlinie „Demenzen“ in der 1. überarbeiteten Fassung von 2015 empfiehlt aufgrund der hohen Variabilität der diagnostischen Güte den routinemäßigen Einsatz von EEGs zur Diagnostik von Demenzerkrankungen nicht [125].

Für spezielle Fragestellungen hingegen, wie zum Beispiel der Abgrenzung einer neurodegenerativen Demenzursache zu einer Pseudodemenz bei Depression, wird der Einsatz von EEGs befürwortet.

Keiner der Studienpatienten wies ausgeprägte EEG-Veränderungen auf. Veränderungen im Sinne von fokalen Herden hätten zu einer Überprüfung der Studieneignung geführt.

3.3.1.6 Elektrokardiogramm

Das 12-Kanal-Ruhe-EKG wurde hauptsächlich durchgeführt, um durchblutungsrelevante Herzrhythmusstörungen zu finden.

3.3.2 Psychometrie und Neuropsychologie

3.3.2.1 Zielsetzung der Testungen

Die Beurteilung der kognitiven Leistungsfähigkeit erfolgte anhand von psychometrischen und neuropsychologischen Testungen. Psychometrie und Neuropsychologie dienen der Feststellung kognitiver Defizite und erlauben teilweise auch die ätiologische Einordnung dieser Defizite.

Die Testverfahren der Routinediagnostik sind standardisiert bezüglich Testmaterial und Durchführungsbedingungen. Außerdem werden die individuell erzielten Testergebnisse in Bezug zur durchschnittlichen Leistung einer Vergleichsgruppe gleichen Alters der Normbevölkerung gesetzt. [126] Daraus ergibt sich eine gute Vergleichbarkeit der Ergebnisse und die Eignung für Verlaufskontrollen.

Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium lassen die Testergebnisse zunehmend Schlüsse auf die Krankheitsentität zu, da die Defizite in den getesteten kognitiven Funktionsbereichen erkrankungsabhängig unterschiedlich stark ausgeprägt sind (1.8.7.1-1.8.7.6).

Häufig unterscheiden sich die Ergebnisse der Psychometrie und Neuropsychologie von den Untersuchungsbefunden der apparativen Diagnostik. Da die Testergebnisse jedoch den tatsächlichen klinischen Krankheitszustand widerspiegeln, werden danach Medikation und Therapieschema erstellt.

Im Rahmen des Diagnostik-Routineprotokolls wurden folgende Testverfahren mit allen Studienpatienten durchgeführt:

- Mini Mental Status Examination (MMSE)
- Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD)
- Shulman-Score
- Trail Making Test A and B (TMT A and B)
- Frontal Assessment Battery (FAB)
- Geriatric Depression Scale (GDS)

3.3.2.2 Mini Mental Status Examination

MMSE ist ein 1975 von Folstein und Kollegen entwickelter, schnell durchführbarer Screening-Test, bestehend aus 30 Fragen und Teilaufgaben. Er dient der ersten orientierenden Erfassung kognitiver Einschränkungen, insbesondere bei älteren Patienten [16]. Im Rahmen von klinischen Studien kann der MMSE auch für Verlaufsbeurteilungen angewendet werden [127, 128].

MMSE ist als Interview mit Handlungsaufgaben konstruiert. Anhand von 11 Aufgabenkomplexen werden verschiedene Bereiche der Kognition getestet. Maximal können 30 Punkte erreicht werden. Die Auswertung erfolgt standardisiert:

- **26-30 Punkte** stehen für uneingeschränkte kognitive Leistungsfähigkeit.
- **< 26 Punkte** weisen auf krankheitsbedingte Einschränkung der Kognition hin. Der Cut-Off-Wert liegt bei 23-26 Punkten.
- **Werte < 20** weisen auf eine leichte bis mittlere Demenz hin.
- **Werte < 10** entsprechen definitionsgemäß einer schweren Demenz. [34]

MMSE ist der am häufigsten angewandte Screening-Test bei Verdacht auf Demenz und für Verlaufskontrollen bei bereits diagnostizierten Demenzerkrankungen. Aufgrund des Interviewcharakters ist er schnell durchführbar und hochökonomisch. Ein Wechsel des Untersuchenden beeinflusst das Testergebnis nicht. Die Validität für die Diagnose einer Demenz ist ausreichend [34]. Der Test eignet sich gut, um das klinische Demenzstadium grob orientierend festzustellen. Zur Diagnose eines MCI reicht er mit einer Sensitivität von nur 20% hingegen nicht aus [127]. Aufgrund der Indifferenz des Endergebnisses kann der Test auch nicht zur Unterscheidung der verschiedenen Demenzformen eingesetzt werden.

Weiterhin berücksichtigt MMSE nicht das prämorbid Intelligenzniveau und den individuellen Bildungsstand der Patienten. Bei gleichermaßen stark ausgeprägten kognitiven Einschränkungen ergeben sich dadurch bei Patienten mit höherer präorbider Intelligenz und einem hohen Bildungsniveau bessere Punktzahlen als bei Patienten mit einer geringeren präorbiden Intelligenz.

3.3.2.3 CERAD-Testbatterie

Im Jahr 1986 gründete das NIA in den Vereinigten Staaten das Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. Ziel war die Entwicklung kurzer und standardisierter Instrumente zur Erfassung von klinischen, neuropathologischen und neuropsychologischen Symptomen einer Demenz, insbesondere der Demenz vom Alzheimer-Typ. Dadurch sollten die unterschiedlichen Untersuchungsansätze der Demenzdiagnostik vereinheitlicht werden, u.a. auch, um vergleichbare Daten für Forschungszwecke zu gewinnen [129].

Fillenbaum, Heymann und Kollegen entwickelten dafür die neuropsychologische Testbatterie CERAD-NP [130]. Sie erfasst Hirnleistungen der funktionellen Bereiche Gedächtnis, Orientierung, Sprache und Praxie (1.8.3, 1.8.4), die im Verlauf der Alzheimer-Erkrankung typischerweise betroffen sind [131, 132].

Die CERAD-Testbatterie erbringt eine Sensitivität von immerhin 87% für die Diagnose einer klinisch-manifesten AD, was im longitudinalen Follow-up durch postmortale histopathologische Befundsicherung überprüft wurde [133]. Mithilfe der verschiedenen integrierten Testinstrumente ermöglicht die CERAD-Testbatterie eine vergleichsweise differenzierte Messung kortikaler Defizite bei frühen kognitiven Manifestationen der AD [131].

So kann einigermaßen valide zwischen Gesunden, Patienten mit MCI, Patienten mit leichter, mittlerer und schwerer (Alzheimer-) Demenz unterschieden werden [134].

Unter Berücksichtigung individueller Patientendaten wie Alter, Geschlecht, Ausbildungsjahre und prämorbid Intelligenz, ist diese Testbatterie deutlich sensitiver als beispielsweise der MMSE in der Frühdiagnostik bei Patienten mit hoher präorbider Intelligenz [131].

Allerdings hängt die Sensitivität der einzelnen Subtests vom Erkrankungsstadium ab. Als besonders sensitiv zur Unterscheidung von MCI und leichter AD hat sich der Subtest mit den Aufgaben zum verzögerten Abruf (Wortliste abrufen) erwiesen. Hingegen trennt der Subtest „Verbale Flüssigkeit“ erst zwischen mittlerer und schwerer Demenz ausreichend valide.

Zudem lassen sich mit der CERAD-Testbatterie dementielle Beeinträchtigungen bei Depression (Pseudodemenz bei Depression) und MCI nicht sicher unterscheiden [135].

Im Rahmen dieser Studie wurden 5 Subtests, verteilt auf 8 Aufgabenbereiche, in festgelegter Reihenfolge von Psychologen durchgeführt. Aufgrund der inhaltlichen Verknüpfung der einzelnen Aufgaben durfte der untersuchende Psychologe dem Patienten während des gesamten Tests kein Feedback geben.

Die Patienten mussten folgende Aufgaben lösen:

- **Verbale Flüssigkeit**

Die Patienten mussten innerhalb einer Minute so viele Tiere wie möglich aufzählen. Gewertet wurde die Anzahl der einmaligen Nennungen verschiedener Tiere. Mit diesem Subtest wurden Geschwindigkeit der verbalen Produktionsfähigkeit, semantisches Gedächtnis, Sprache, Exekutivfunktion und die kognitive Flexibilität der Patienten getestet. [130]

- **Modifizierter Boston Naming Test**

Die Patienten sollten 15 durch Strichzeichnungen skizzierte Objekte verschiedener Schwierigkeitsstufen benennen. Gewertet wurde die Anzahl der spontan richtig benannten Objekte. Mit dieser Aufgabenstellung wurden visuelle Wahrnehmung, semantisches Gedächtnis und Wortfindung getestet. [130, 136]

- **Mini Mental Status Examination**

Im Rahmen der CERAD-Testbatterie wurde nochmals eine reduzierte Form der MMSE (3.3.2.2.) durchgeführt.

- **Wortliste Gedächtnis (lernen)**

Den Patienten wurden 10 Begriffe einer Liste nacheinander für je 2 Sekunden präsentiert. Unmittelbar danach sollten sie alle Begriffe, an die sie sich erinnerten, aufzählen. Es wurden nacheinander 3 Durchgänge durchgeführt, in denen die 10 Begriffe jeweils in unterschiedlicher Reihenfolge präsentiert wurden. Pro Durchgang erhielten die Patienten 90 Sekunden Zeit. Gewertet wurden die richtig wiedergegebenen Begriffe. Darüber hinaus wurde die Anzahl an Intrusionen dokumentiert. [137]

- **Konstruktive Praxis (Figuren abzeichnen)**

Die Patienten mussten 4 geometrische Figuren in gestaffelten Schwierigkeitsgraden abzeichnen (Kreis, Rhombus, zwei sich überschneidende Rechtecke, Würfel). Für die korrekte Zeichnung der einzelnen Figuren wurden Bewertungskriterien angelegt, nach denen die Punktevergabe erfolgte. Die Staffelung der Komplexität diente dabei der differenzierten Überprüfung der konstruktiven Praxis. [130, 132, 137]

- **Wortliste abrufen**

Die im Aufgabenbereich „Wortliste Gedächtnis“ richtig wiedergegebenen Begriffe wurden erneut abgefragt. Der Patient hatte 90 Sekunden Zeit, sich zu erinnern. Gezählt wurden die richtig genannten Begriffe. Intrusionen wurden nicht dokumentiert.

Anhand dieser Aufgabe wurden das verbale episodische Gedächtnis und die mittelfristige verbale Merkfähigkeit überprüft. [136]

- **Wortliste wiedererkennen**

Der Untersuchende präsentierte den Patienten 20 Begriffe, von denen 10 bereits aus den vorherigen Tests bekannt waren. Der Patient sollte nach jedem genannten Begriff angeben, ob er sich um einen ihm bereits bekannten handelte. Gezählt wurden die richtigerweise erkannten und die richtigerweise als nicht bekannt erkannten Begriffe. [137]

Im Vergleich mit den Ergebnissen des Subtests „Wortliste abrufen“ ließ sich feststellen, ob bei vorhandener Gedächtnisstörung eher ein Abruf- oder ein Speicherdefizit vorliegt. [136]

- **Konstruktive Praxis abrufen**

Die Patienten wurden angewiesen, die Zeichnungen der 4 geometrischen Figuren aus dem Aufgabenbereich „Konstruktive Praxis“ aus dem Gedächtnis zu reproduzieren. Zur Bewertung wurden dieselben Kriterien angelegt wie zuvor.

Gemessen wurde mit diesem Test die nonverbale Gedächtnisleistung. [129, 136]

Die Ergebnisse der einzelnen Aufgabenbereiche wurden am Rechner über eine Eingabemaske in ein CERAD-Auswertungsprogramm eingegeben und korrigiert in alters-, geschlechts- und ausbildungsnormierte z-Werte (Standardwerte) umgerechnet. Die Auswertung zeigt die individuelle Patientenleistung in allen Bereichen im Vergleich mit

Mittelwerten einer festgelegten Normstichprobe, bestehend aus N=1100 gesunden Probanden im Alter von 70 Jahren.

3.3.2.4 Shulman-Test

Der Uhren-Zeichen-Test nach Shulman (Shulman-Test) dient der Überprüfung der Parietalfunktion Visuokonstruktion. Dieser Test ist, ebenso wie der MMSE, ein schnell durchführbares und hochökonomisches Screening-Instrument für (Alzheimer-)Demenzen und hat sich deswegen weltweit in der klinischen Demenzdiagnostik etabliert. [138]

Die Patienten waren aufgefordert, das Ziffernblatt einer Uhr zu zeichnen und eine vorgegebene Uhrzeit mithilfe von Uhrzeigern einzuzeichnen. Das Ergebnis wurde nach folgenden Kriterien bewertet:

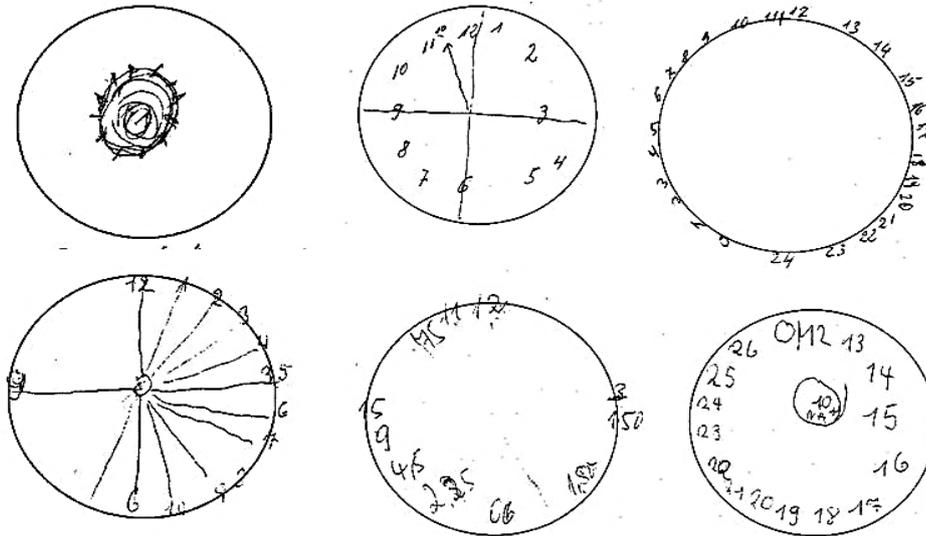
- **Score 1 = Uhr ist perfekt** (Ziffern an der richtigen Stelle, zwei verschieden lange Zeiger, korrekte Uhrzeit eingezeichnet)
- **Score 2 = leichte visuell-räumliche Fehler** (Abstände zwischen den Ziffern ungleichmäßig, Ziffern außerhalb des Ziffernblattes, Verwendung von Linien zur Orientierung, Drehung des Blattes, sodass Ziffern auf dem Kopf stehen)
- **Score 3 = Fehlerhafte Uhr bei erhaltener visuell-räumlicher Darstellung** (nur ein Zeiger eingezeichnet, Uhrzeit als Text, keine Uhrzeit eingezeichnet)
- **Score 4 = mittelgradige Desorganisation, korrektes Einzeichnen der Uhr unmöglich** (unregelmäßige Zwischenräume, keine Ziffern, Ziffern >12 eingezeichnet, Rechts-Links-Umkehr, Dysgraphie)
- **Score 5 = Schwergradige visuell-räumliche Desorganisation** (wie Score 4, aber stärker ausgeprägt)
- **Score 6 = keine Darstellung der Uhr** (keinerlei Ähnlichkeit mit einer Uhr, Patient schreibt „Uhr“)

[139]

Dabei wurde ein Cut-Off zur Unterscheidung zwischen Normalbefund und pathologischer Einschränkung der Visuokonstruktion ab einem Score von ≥ 3 angenommen, Werte von 2-3 wurden als Hinweis auf eine leichte kognitive Störung der Parietalfunktion definiert [138].

Abbildung 6 zeigt Ergebnisse von Patienten mit unterschiedlich stark eingeschränkter Visuokonstruktion.

Abbildung 6: Shulman-Test: Störungen der Visuokonstruktion



3.3.2.5 Trail Making Test A and B

Der Trail Making Test (TMT) ist ein neuropsychologisches Testverfahren zur Überprüfung der visuomotorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit, der Aufmerksamkeit und exekutiver Funktionen wie z. B. kognitiver Flexibilität und Arbeitsgedächtnis. Der TMT besteht aus Teil A und B, wobei A vor allem die visuomotorische Verarbeitungsgeschwindigkeit testet und B komplexere kognitive Leistungen. [140, 141]

Die Patienten mussten die Zahlen 1-25 wahllos verteilt auf ein Blatt Papier schreiben. Danach sollten sie die Zahlen, bei 1 beginnend, aufsteigend in richtiger Reihenfolge verbinden. Im TMT B mussten die Patienten die Zahlen 1-13 aufsteigend im Wechsel mit den Buchstaben A-M in richtiger Reihenfolge verbinden (1, A, 2, B usw.).

Teil A wurde nach max. 90 Sekunden abgebrochen, Teil B nach 300 Sekunden. Der Test wurde nach Anleitung Reitans durchgeführt. Das bedeutet, auf Fehler wurde sofort hin-

gewiesen und bewertet wurde einzig die Zeit, die die Patienten für die Beendigung beider Tests brauchten [142]. Konnte die Aufgabenstellung nicht in der jeweils vorgesehenen Zeit richtig erfüllt werden, wurde der Test als positiv, das heißt als auffällig gewertet. Die Testrohwerte wurden mit Normwerten einer entsprechenden Altersgruppe verglichen und in durchschnittlich und unterdurchschnittlich kategorisiert.

3.3.2.6 Frontal Assessment Battery

Die FAB ist ein schnell durchführbarer Test, der die Unterscheidung zwischen leichter AD und FTLD ermöglicht, indem er Beeinträchtigungen der frontal lokalisierten Exekutivfunktion nachweist [143].

Die Testbatterie besteht aus 6 Subtests. Sie erfassen die kognitiven Fähigkeiten Begriffsbildung, mentale Flexibilität, motorische Programmierung, Interferenzanfälligkeit, Verhaltenshemmung und Autonomie gegenüber externen Stimuli.

Die Beurteilung der einzelnen Bereiche erfolgt anhand einer Skala von 0 (schlechte oder keine Ausführung der geforderten Aufgabe) bis 3 (gute Ausführung der Aufgabenstellung). Maximal können 18 Punkte erreicht werden. Bei 18 Punkten kann von einer unbeeinträchtigten Funktion frontaler Kortexareale ausgegangen werden. Der Cut-Off-Wert liegt bei 12 Punkten, wobei weniger als 12 Punkte für das Vorliegen einer frontal betonten kognitiven Einschränkung sprechen. [143, 144]

Nach einer Studie von Slachevsky et al. mit 90 Patienten konnte die FAB mit einer Sensitivität von 77% und einer Spezifität von 87% zwischen FTLD und leichter AD unterscheiden [145].

Befinden sich die Patienten bereits im Stadium einer fortgeschrittenen Demenz, eignet sich die FAB allerdings nicht mehr zur Unterscheidung zwischen AD und FTLD [143].

3.3.2.7 Geriatric Depression Scale

Die GDS ist ein 1980 entwickeltes und international etabliertes Assessmentinstrument der Geriatrie in Form eines Fragebogens. Der Fragebogen soll Hinweise auf eventuell

vorhandene Störungen des Affekts im Sinne von Altersdepressionen oder depressiven Episoden erfassen.

Das 15 Fragen umfassende Assessmentinstrument kann bei Gesunden und bei somatisch erkrankten Patienten sowie bei Patienten mit maximal mild bis moderater Einschränkung der Kognition eingesetzt werden. Bei Patienten mit stärker ausgeprägten kognitiven Defiziten sind die Ergebnisse nicht verwertbar. [146, 147]

Die Fragen können mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet werden, wobei es bei einigen Fragen für die Antwort „Ja“ einen Punkt gibt, bei anderen für die Antwort „Nein“. Der Cut-Off-Score liegt bei 5 Punkten. 0-5 Punkte sprechen gegen eine Affektstörung. Ein Endergebnis von über 5 Punkten spricht für das Vorliegen einer depressiven Stimmungslage. Eine genauere Einordnung des veränderten Affekts ist anhand der GDS nicht möglich.

Ein enger Zusammenhang zwischen Depression und Demenzerkrankungen gilt mittlerweile als wissenschaftlich erwiesen [148]. Neueste Studien belegen, dass Demenzerkrankungen und Depressionen gehäuft zeitgleich oder in zeitlicher Nähe zueinander auftreten. Tritt ein MCI kurz nach einer depressiven Episode auf, konvertiert es am häufigsten in eine Demenz vom Alzheimer-Typ. Wissenschaftler gehen davon aus, dass rezidivierende Affektstörungen im Sinne von Depressionen einen Risikofaktor für Demenzerkrankungen darstellen. Außerdem wird heute die erstmalig auftretende depressive Episode im höheren Alter als mögliches Prodromalstadium oder erstes klinisches Symptom einer Demenzerkrankung gewertet. Inwieweit Depressionen und Demenzen ursächlich füreinander sind, ob und wie sie auf pathophysiologischer Ebene zusammenhängen, ist noch nicht vollständig geklärt. [148, 149]

3.3.3 Apparative Bestimmung krankheitsassoziierter Biomarker

Da alleine anhand von psychometrischen und neuropsychologischen Testungen keine sichere ätiologische Zuordnung der Demenzsymptomatik möglich ist, wurden 2007 die Diagnosekriterien für M. Alzheimer erweitert. Seitdem müssen zusätzlich krankheitsspezifische Pathologien nachgewiesen werden. Dafür wurden verschiedene Biomarker ausfindig gemacht, die mehr oder weniger krankheitsspezifisch den Nachweis bestimmter

neurodegenerativer Prozesse ermöglichen (2.1). So konnten eine höhere Sensitivität und Spezifität in der Demenzdiagnostik, speziell in der Diagnostik klinisch-manifester Alzheimer-Erkrankungen, erreicht werden (vgl. Abbildung 5).

In der vorliegenden Arbeit wurden aus diesem Grund im Rahmen der Routinediagnostik folgende etablierte, Biomarker-assoziierte Diagnostikmethoden durchgeführt:

- Liquordiagnostik: Quantifizierung von Tau, pTau, A β 1-42
- strukturelle Bildgebung: Volumetrie mit cMRT
- funktionelle Bildgebung: Glucosemetabolismus mit FDG-PET-CT

3.3.3.1 Liquordiagnostik

Zum Ausschluss sekundärer Demenzen und infektiöser Geschehen wurden labordiagnostisch Zellzahl, Protein- und Glucosekonzentration, intrathekale Immunglobuline und oligoklonale Banden bestimmt. Zudem wurde die Blut-Liquor-Schranke beurteilt und eine Erregerdiagnostik für Lyme-Borreliose und Syphilis durchgeführt [150].

Für die Biomarker-basierte Alzheimer-Diagnostik wurden folgende Molekülfraktionen mithilfe von monoklonalen Antikörpern identifiziert und mittels ELISA-Immunsorptionsverfahren analysiert und quantifiziert [151, 152]:

- Tau-Protein (Liquor)
- pTau (Liquor)
- A β 1-42 (Liquor)
- neuronenspezifische Enolase (Liquor und Serum)
- S-100 B (Liquor und Serum)

Dafür wurden den Studienteilnehmern nach Ausschluss von Kontraindikationen mittels cerebraler Bildgebung (in der vorliegenden Studie mittels cMRT) jeweils 5ml Zerebrospinalflüssigkeit (Liquor) durch Lumbalpunktion entnommen.

Bei klinisch-manifester Alzheimer-Erkrankung lässt sich charakteristischerweise folgende Befundkonstellation feststellen:

- eine erhöhte Konzentration der gesamten Tau-Protein-Fraktion (> 450pg/ml),
- eine erhöhte Konzentration an pTau (> 61pg/ml),

- eine erniedrigte Konzentration der Amyloidfraktion A β 1-42 (< 450pg/ml).

[68, 151]

Tau ist ein indirekter Marker für kortikale und axonale Degenerationsprozesse. Die Höhe von pTau korreliert mit der Ausprägung der NFTs und A β 1-42 ist umgekehrt proportional zur Menge der A β -Aggregationen im Gehirn. Die Veränderungen der Proteinkonzentrationen korrelieren mit der im MMSE gemessenen Schwere der Demenz. [151]

Die Liquoranalyse eignet sich zur Diagnostik einer neurodegenerativen Erkrankung zu einem frühen Krankheitszeitpunkt. Patienten mit leichter Demenzsymptomatik weisen im Vergleich zu Gesunden gleichen Alters eine um ein Vielfaches erhöhte Tau-Proteinkonzentrationen bei noch unverändertem pTau und A β 1-42 auf [153].

Anhand dieser Veränderung lässt sich jedoch nicht feststellen, welche neurodegenerative Erkrankung vorliegt. Zu einem späteren Krankheitszeitpunkt hingegen lassen sich gemäß Schoonenboom et al. anhand der beschriebenen Befundkonstellationen (Tau \uparrow , pTau \uparrow , A β 1-42 \downarrow) M. Alzheimer mit einer Sensitivität von bis zu 94% feststellen. [154]

Zum gleichen Ergebnis kam eine große Metaanalyse, die Ergebnisse von Studien zur Diagnosesicherheit der beschriebenen Parameterkonstellation für die Abgrenzung von M. Alzheimer-Patienten zu Gesunden verglich. Analysiert wurden 34 Studien, die sich auf festgelegte Grenzwerte für A β 1-42 und pTau bezogen. [154, 155]

In der Differentialdiagnostik eignet sich die Liquoranalyse gut zur Abgrenzung von M. Alzheimer zur Pseudodemenz bei Depression, ebenso zur Creutzfeld-Jakob-Krankheit (CJD). Während bei M. Alzheimer typischerweise Tau-Protein-Konzentrationen zwischen 450 pg/ml und 1000pg/ml messbar sind, zeigen depressive Patienten mit Pseudodemenz keine Veränderung dieser Proteinfraction. Bei CJD wiederum lassen sich extrem hohe Tau-Konzentrationen (> 1200ng/ml) quantifizieren.

Im Gegensatz dazu ist die Abgrenzung der AD zur Lewy-Body-Demenz, Vaskulären Demenz und FTLD anhand der Liquoranalyse zu jedem Krankheitszeitpunkt nur begrenzt möglich [153].

3.3.3.2 Craniale Magnetresonanztomographie

Die MRT-basierte Volumetrie ist ein strukturelles Bildgebungsverfahren zur Detektion atrophischer Hirnregionen bei Demenzkranken [156].

Progressive neurodegenerative Prozesse, die mit einer Abnahme der Neuronen- und Synapsendichte einhergehen, führen ab einer bestimmten Progredienz zu einer sichtbaren Atrophie der betroffenen Hirnregionen [157]. Zahlreiche cMRT-Studien zeigten bei AD-Patienten im Vergleich zu gleichaltrigen Gesunden eine deutliche Volumenminderung des Gehirns. Zudem konnte nachgewiesen werden, dass das Ausmaß der Volumenreduktion ab einem bestimmten Zeitpunkt im Krankheitsverlauf mit der klinischen Symptomatik der Neurodegeneration korreliert.

So beschrieben Kebreten & Mouton 2013 in einer Metaanalyse, die mit struktureller Bildgebung (cMRT oder cCT) erzielte Studienergebnisse aus den Jahren 1997-2010 verglich, dass das Ausmaß der Hirnatrophie bei AD-Patienten und die Progredienz der kognitiven Defizite eng korrelieren. Dies gilt jedoch nicht für das MCI und das Frühstadium von M. Alzheimer. [158]

In der durchgeführten Studie erhielten alle Teilnehmer eine hochauflösende strukturelle und volumetrische magnetresonanztomographische Bildgebung des Kopfes. Folgende Sequenzen wurden akquiriert: 3D-T1, 3D-FLAIR, Diffusions-Tensor, T2 transversal und sagittal nativ.

Beurteilt wurden die Aufnahmen mittels voxelbasierter Morphometrie zur Erkennung von Volumenminderung und möglicher Atrophiemuster sowie mikroangiopathischer Läsionen. Zudem wurde auf Diffusionsrestriktionen, Raumforderungen, Verhältnis von äußeren zu inneren Liquorräumen, Hirndruckzeichen und White Matter Lesions geachtet.

3.3.3.3 [18F]-Fluordesoxyglucose-PET-CT

Zur Funktionsweise der PET-CT wird auf 3.4.1 verwiesen.

Die Positronenemissionstomographie mit ¹⁸Fluordesoxyglucose ([18F]-FDG) ermöglicht die Darstellung des zerebralen neuronalen Glucosemetabolismus.

Unter physiologischen Bedingungen ist Glucose der einzige Energielieferant der neuronalen Zellen im Gehirn. Der Glucoseverbrauch dieser Zellen steht also in unmittelbarem Zusammenhang mit ihrer Aktivität und Funktionsfähigkeit. Eine gesteigerte neuronale Aktivität bedeutet einen erhöhten neuronalen Metabolismus. Ist die neuronale Aktivität vermindert, reduziert sich der Zellstoffwechsel und somit auch der Glucosemetabolismus. [159]

Diesen Zusammenhang macht sich die PET-CT mit [18F]-FDG zunutze. Radioaktiv markierte Desoxyglucose gelangt analog zu Glucose über die Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn und wird durch einen Glucosetransporter in neuronale Zellen aufgenommen. Dort akkumuliert sie aufgrund der veränderten Molekülstruktur, die eine weitere Verstoffwechslung verhindert („metabolic trapping“). [160] Mithilfe der PET kann die akkumulierte [18F]-FDG sichtbar gemacht und mithilfe der CT der entsprechenden Hirnregion zugeordnet werden.

Die visuelle Darstellung des Glucosestoffwechsels ermöglicht die Differenzierung zwischen normometabolen und hypometabolen Bereichen. Je nach neurodegenerativer Erkrankung zeigt sich ein charakteristisches Muster reduzierter neuronaler Aktivität als Ausdruck des Untergangs von Neuronen und des Verlustes von Synapsen. [161, 162]

Bei M. Alzheimer-Patienten mit leichter und mittlerer Demenz zeigt die [18F]-FDG-PET-CT typischerweise bilateral einen kortikalen Hypometabolismus im temporalen und parietalen Assoziationskortex sowie im Gyrus cinguli posterior. Zudem ist häufig ein schwach ausgeprägter Hypometabolismus im präfrontalen und frontolateralen Assoziationskortex erkennbar. Der bilateral auftretende temporo-parietale Glucosehypometabolismus ist die für M. Alzheimer charakteristischste Veränderung. [163, 164] Kaum oder nicht betroffen sind hingegen der primäre motorische, sensorische und visuelle Kortex, Striatum sowie Cerebellum [165, 166].

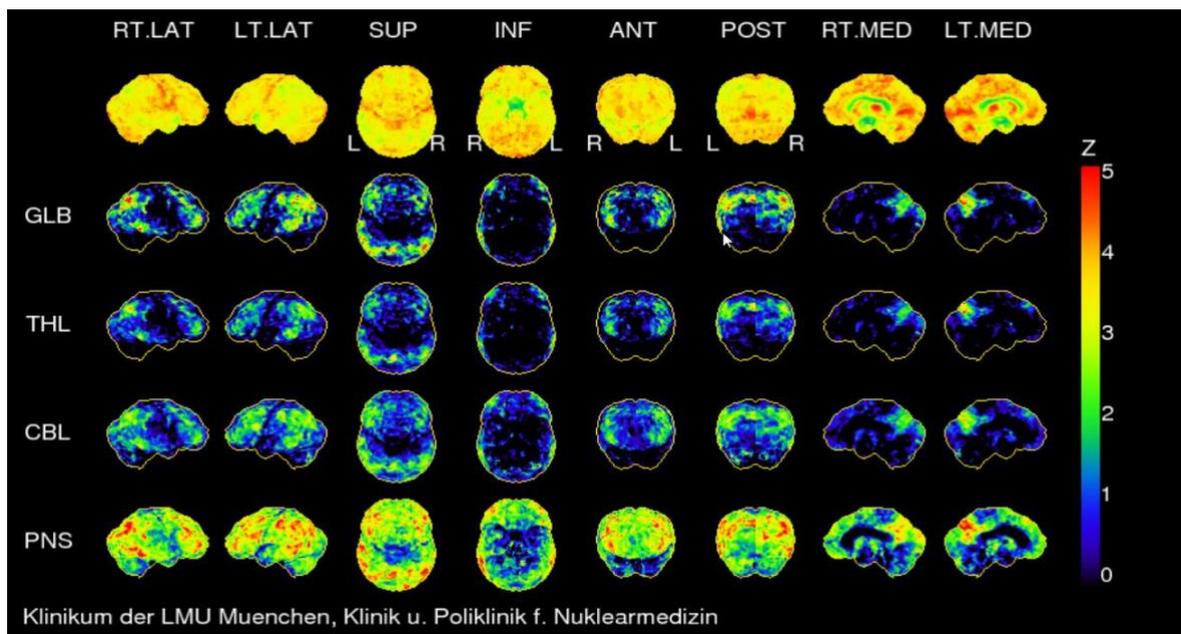
Bei Patienten mit MCI lässt sich meist andeutungsweise das typische Hypometabolismusmuster der AD erkennen [167]. Verschiedene Studien zeigten, dass das Ausmaß der kognitiven Defizite, gemessen anhand der CERAD-Testbatterie, mit der Stärke des in der FDG-PET sichtbaren Hypometabolismus in den assoziierten Hirnregionen korreliert [166, 168]. Eine hohe Trennschärfe besitzt die FDG-PET in der Differentialdiagnose von AD und FTLD [169]. Weiterhin ist auch die Abgrenzung der AD

zur Lewy-Body-Demenz, die im Gegensatz zur AD einen okzipital betonten Hypometabolismus zeigt, gut möglich [170].

Abbildung 7 und 8 zeigen 3D-SSP-rekonstruierte Untersuchungsbefunde von Studienteilnehmern mit AD-typischen und AD-untypischen Veränderungen.

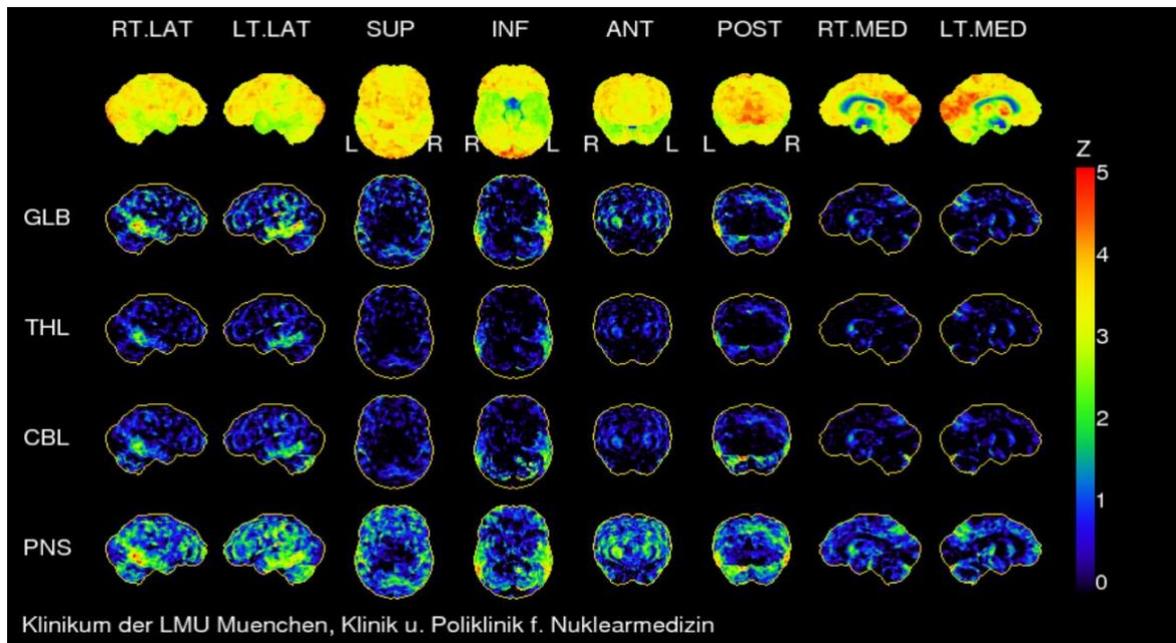
Die Aufnahmen wurden mit einem 3D-GE Discovery 690 PET/CT-Gerät akquiriert (technische Daten siehe Tabelle 3). Die Oberflächendarstellung entspricht einer dreidimensionalen, statistischen Kartierung, die durch Transformation der individuellen PET-Datensätze in das Koordinatensystem eines Talairach-Atlas entsteht und in Form von Aktivitätsverteilungen den Glucosemetabolismus auf die Hirnoberfläche projiziert. Zudem werden die jeweiligen Untersuchungsergebnisse mit einem Normkollektiv verglichen und die Abweichung von der Norm markiert (siehe Abbildung 7 und 8, Zeile 2-5).

Abbildung 7: Oberflächendarstellung mit M. Alzheimer-typischem Hypometabolismus



Oberflächendarstellung eines [18F]-FDG-PET-CTs mit AD-typischem Hypometabolismus frontal, bilateral temporo-parietal rechts stärker als links und im posterioren Gyrus cinguli. Regelrechter Metabolismus subkortikal in Basalganglien, Thalamus und Cerebellum. Zeile 1 zeigt die oberflächenprojizierte Darstellung des cerebralen Glucosemetabolismus. Zeile 2-5 sind die Abweichung von einem Normkollektiv in Z-Werten mit Normalisierung auf GLB (global mean), THL (Thalamus), CBL (Cerebellum) und PNS (Pons) zu entnehmen.

Abbildung 8: Oberflächendarstellung ohne M. Alzheimer-typischen Hypometabolismus



Oberflächendarstellung eines [18F]-FDG-PET-CTs inhomogenem Hypometabolismus, ohne AD-typische Veränderungen. Diskreter Hypometabolismus im frontalen und parietalen Kortex bei physiologischem Metabolismus temporal und im posterioren Gyrus cinguli. Zeile 1 zeigt die oberflächenprojizierte Darstellung des cerebralen Glucosemetabolismus. Die Zeilen 2-5 zeigen die Abweichung von einem Normkollektiv in Z-Werten mit Normalisierung auf GLB (global mean), THL (Thalamus), CBL (Cerebellum) und PNS (Pons)

Zur Durchführung der [18F]-FDG-PET-Scans mussten die Studienteilnehmer nüchtern erscheinen. Dafür wurde eine mindestens sechsstündige Nahrungskarenz vorausgesetzt. Der unmittelbar vor Tracerapplikation gemessene Blutzuckerwert durfte 150mg/dl nicht übersteigen.

Den liegenden Patienten wurden in einem abgedunkelten geräuscharmen Raum intravenös $140 \pm 7\text{MBq}$ [18F]FDG appliziert. Zur Vermeidung neuronaler Aktivierung mussten die Patienten zwischen Tracerapplikation und Untersuchungsbeginn eine Schlafmaske und geräuschabschirmende Kopfhörer tragen. 30 Minuten post injectionem startete das Untersuchungsprotokoll. Während der ersten 15 Minuten erfolgte eine statische Emissionsmessung. Danach wurde eine Transmissionssmessung mit um den Patienten rotierenden $^{68}\text{Germanium}$ -Stabquellen bei gleichzeitiger Low-Dose-CT (^{69}Ge Siemens ECAT) zur

Schwächungskorrektur durchgeführt. Die akquirierten Daten wurden durch einen geeigneten geräteinternen Algorithmus iterativ rekonstruiert.

Drei Ärzte der Nuklearmedizin werteten die Aufnahmen unabhängig voneinander visuell aus. Sie bewerteten anhand der rekonstruierten coronaren, sagittalen und transversalen Schnittbilder und anhand von Neurostat/3D-SSP-rekonstruierten Oberflächendarstellungen den summierten kortikalen und subkortikalen Glucosemetabolismus der Patienten.

3.4 [18F]-Florbetaben-Amyloid-PET-CT

3.4.1 Funktionsweise der PET-CT

Die PET detektiert die beim Zerfall einer inkorporierten Strahlungsquelle freiwerdende γ -Strahlung.

Kombiniert als PET-CT liefert dieses Bildgebungsverfahren tomographische Schnittbilder der dreidimensionalen Verteilung von beim Zerfall positronenemittierender Radionukleotide im lebenden Organismus.

Die Abbildungseigenschaften entstehen durch die physikalischen und biologischen Eigenschaften des jeweils eingesetzten Radiotracers. Tracer sind Biomoleküle wie z. B. Glucose, Protein- oder DNA-Segmente, die - schwach radioaktiv markiert - die Abbildung von Stoffwechselfvorgängen und anderen biologischen oder biochemischen Prozessen ermöglichen.

Es werden instabile Isotope mit einem Überschuss an Protonen eingesetzt. Dadurch kommt es zur Spontanemission von Positronen. Sie zerstrahlen in einer Materie-Antimaterie-Reaktion mit einem Elektron (Zerfallsreaktion/Annihilationsreaktion), wobei jeweils 2 Photonen in einem Winkel von 180° ausgesendet werden. Die ringförmig angeordneten Detektoren des PET-Scanners erfassen über Registrierung der Photonen jedes Annihilationsereignis. Das geschieht jedoch nur dann, wenn zwei elektronisch gekoppelte Detektoren nahezu gleichzeitig von Photonen getroffen werden (Koinzidenzdetektion). Abbildung 9 zeigt eine schematische Darstellung der Koinzidenzdetektion.

Abbildung 9: Schematische Darstellung der tomographischen Koinzidenzdetektion



[144]

Das Auftreffen einzelner Photonen wird nicht registriert. Dadurch werden Streuungseffekte reduziert, ohne dass eine spezielle Abschirmung gegenüber Streustrahlung (Kollimation) notwendig wäre. Das Ergebnis ist ein sehr gutes Signal/Rausch-Verhältnis. Als zusätzliche Informationsquelle zur Lokalisation des Annihilationsereignisses wird die Zeitdifferenz der koinzident registrierten Photonen gemessen (Difference in Time of flight). Zum besseren Verständnis siehe Abbildung 9. [171]

Die Kombination von PET und CT ermöglicht die Erfassung von räumlich einander entsprechenden PET- und CT-Untersuchungsbereichen. [171] Die CT liefert aufgrund der hohen Ortsauflösung (bis zu 0,35 mm) eine exakte anatomische Darstellung, die mit den durch die PET erfassten Stoffwechselfvorgängen verrechnet wird. Die räumliche Verteilung der Annihilationsereignisse im Körper wird mithilfe der gleichzeitig durchgeführten CT über gefilterte Rückprojektion errechnet und farbcodiert dargestellt.

3.4.2 [18F]-Florbetaben

Bei [18F]-Florbetaben handelt es sich um ein schwach radioaktives Diagnostikum für positronenemissionstomographische Untersuchungen. Piramal Healthcare übernahm das

Pharmazeutikum 2012 von der Bayer Schering Pharma AG. Unter Verwendung von [18F]-Florbetaben kann A β im Gehirn sichtbar gemacht und die Densität der Amyloid-Aggregationen festgestellt werden. [172]

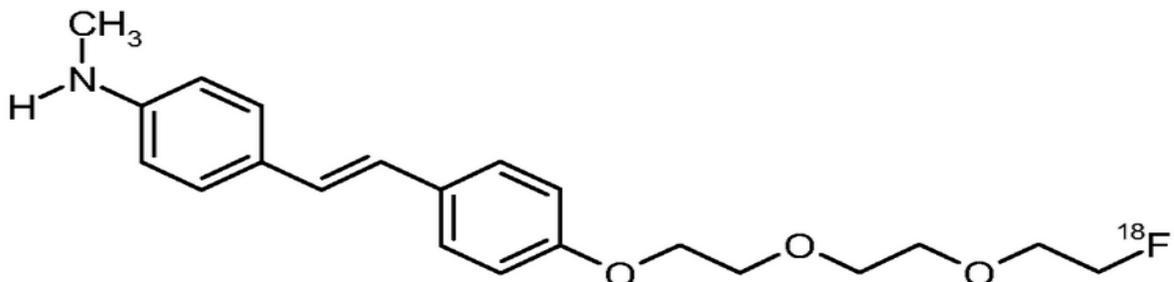
[18F]-Florbetaben ist einer von mehreren mit radioaktivem Fluor markierten Tracern, deren Eignung zur visuellen Darstellung von A β in den letzten Jahren weltweit in verschiedenen Studien untersucht wurde (2.2.2). Bei gleich großer Affinität zu A β haben Fluor-markierte Tracer im Gegensatz zu PiB (2.2) den Vorteil der deutlich längeren Halbwertszeit (110 min). Das ermöglicht die Durchführung von Amyloid-PET-CT-Untersuchungen auch außerhalb von Studienzentren mit eigenem Zyklotron.

Neben [18F]-Florbetaben [99, 100, 173, 174] wurden [18F]-Florbetapir der Lilly Pharma AG [175] und [18F]-Flutemetamol von GE Healthcare [176] in zahlreichen klinischen Phase II-Studien auf ihre Eignung für die sichere Unterscheidung zwischen M. Alzheimer-Patienten und Gesunden ausführlich getestet. In allen Studien konnte mit [18F]-markierten Tracern die Erkrankten mit einer Sensitivität von bis zu 95 % und einer Spezifität von über 90 % ermittelt werden.

Für [18F]-Florbetaben wurde im März 2013 unter dem Namen NeuraCeq® der Zulassungsantrag bei der Europäischen und der Amerikanischen Arzneimittelbehörde als Radiopharmakon für die visuelle Darstellung von A β -Pathologien bei M. Alzheimer gestellt. Die EMA erteilte im Februar 2014 die Zulassung für EU-Mitgliedsstaaten. [177]

Abbildung 10 zeigt Struktur- und Summenformelformel des Moleküls.

Abbildung 10: Struktur- und Summenformel von [18F]-Florbetaben



4-[(E)-2-(4-{2-[2-(2-[F-18]Fluoroethoxy)Ethoxy]-Ethoxy}Phenyl)Vinyl)-N-Methylanilin] [172]

Das Isotop [18F] zerfällt mit einer Halbwertszeit von 110 Minuten unter Positronen-Emission mit einer Energie von 634keV und anschließender Annihilierungsphotonen-Emission mit einer Energie von 511 keV zu stabilem Sauerstoff. Nach zwölf Stunden sind 98,93 % des Radiotracers zerfallen, nach vierundzwanzig Stunden 99,9 %. Innerhalb von 24 Stunden wird [18F]-Florbetaben vollständig ausgeschieden. Es wird hauptsächlich hepatisch und zu einem kleinen Teil renal eliminiert. [99, 100]

3.4.3 Untersuchungsablauf

Im Rahmen der Studie erhielten alle 28 Patienten nach Durchlaufen des Routineprotokolls der Demenzdiagnostik eine Amyloid-PET-CT mit [18F]-Florbetaben als Radiotracer.

Dabei mussten die Patienten keine speziellen Verhaltensregeln oder Besonderheiten vor und nach der Injektion von [18F]-Florbetaben beachten. Nach Abschluss der Untersuchung durften sie die Nuklearmedizinische Abteilung des Klinikums sofort verlassen. Sie sollten sich jedoch die nächsten 24 Stunden von Kleinkindern und Schwangeren fernhalten.

Das Diagnostikum wurde den Patienten nach erfolgreicher optischer und dosimetrischer Qualitätsprüfung als Einzeldosis von 300 ± 5 MBq [18F]-Florbetaben als langsamer Bolus über eine Armvene injiziert. Anschließend wurde mit 10ml NaCl-Lösung nachgespült, um die vollständige Gabe der Dosis sicherzustellen.

Um eine Strahlenexposition durch lokale Extravasate und Artefakte bei der Bildgebung zu vermeiden, wurde auf streng intravenöse Injektion geachtet.

Da keiner der Studienteilnehmer unter gravierenden Leber- oder Nierenfunktionsstörungen litt, erhielten alle die vollständige Dosis von 300 ± 5 MBq.

Bis zum Untersuchungszeitpunkt im Rahmen der vorliegenden Studie waren keine allergischen Reaktionen oder andere akute Nebenwirkungen auf [18F]-Florbetaben dokumentiert. Vereinzelt berichteten Patienten von Rötungen und Schmerzen der im Bereich der Injektionsstelle und von unspezifischen Symptomen wie Kopfschmerzen, Übelkeit oder Gliederschmerzen. Bei einigen Patienten fielen bei Nachuntersuchungen passager erhöhte Leber- und Nierenretentionsparameter auf.

Die Aufnahmen starteten neunzig Minuten post injectionem und dauerten insgesamt zwanzig Minuten. Die statische Datenakquirierung erfolgte als Single Frame von 20

Minuten. Zusätzlich wurde eine Low-dose-CT zur Schwächungskorrektur durchgeführt. Die erfassten PET-Daten wurden durch einen geeigneten geräteinternen Algorithmus iterativ rekonstruiert und ergaben ein dreidimensionales Summenbild aus FBB₉₀₋₁₁₀.

Die Patienten waren auf dem Rücken liegend so positioniert, dass Groß- und Kleinhirn im Bildbereich des PET-Scans (Field of View, FOV) zentriert waren. Zur Reduktion von unwillkürlichen Bewegungen waren die Patienten für die Dauer der Aufnahme fixiert.

Die Aufnahmen wurden mit einem GE-Discovery 690 PET/CT-Scanner in 3D-Modus durchgeführt. Dieser Scanner beinhaltet 13824 Lutetium-Yttrium-Oxyorthosilikat-Kristalle (LYSO-Kristalle), die eine Größe von 4,7 x 6,3 x 25 mm haben und in 24 Ringen angeordnet sind. Die Rekonstruktion der computertomographisch erfassten Daten ergibt 47 Schichten mit einer Matrixgröße von 128 x 128 Pixel bei einer Auflösung von 3,8 x 3,8 x 4,4 mm Halbwertsbreite im Zentrum des axialen Sichtbereichs der Detektoren (FOV).

Folgende Tabelle zeigt die technischen Daten des verwendeten PET-CT-Scanners:

Tabelle 4: Technische Daten des GE-Discovery 690 PET/CT-Scanners

GE-Discovery PET/CT 690: Technische Daten	
Axiales Sichtfeld (FOV)	15,7 cm
Transaxiales Sichtfeld	70 cm
Anzahl der Schichten	64 cm
Detektorringe	24
Ringdurchmesser	81 cm
Anzahl der Kristalle	13824
Kristallgröße	4,7 x 6,3 x 25 mm
Kristallmaterial	LYSO
Schichtdicke	0,625 -5,0 cm
Aufnahme-Modus	3D, TOF (time of flight)

3.4.4 Auswertung der Amyloid-PET-CT mit [18F]Florbetaben

Die semiquantitative Auswertung der Amyloid-PET-CT-Bilder erfolgte automatisiert und basierte auf dem Programm PMOD's PNEURO [178]. Die Quantifizierung des Tracer-Uptakes wurde anhand des sogenannten Standardized Uptake Value (SUV) vorgenommen. Der SUV ist ein Maß für die spezifische Radionukleotid-Anreicherung; unter Berücksichtigung von Zerfalleigenschaften, verabreichter Tracerdosis und Patientengewicht ermöglicht er eine zeit- und gewichtsunabhängige Quantifizierung. Als Referenzregion dient das Cerebellum, in dessen Kortextbereich sich kein oder kaum Tracer anreichert. Den dreidimensionalen Summenbildern ist er als Farbcodierung zu entnehmen.

Die Befundung der farbcodierten Summenbilder erfolgte visuell anhand von rekonstruierten axialen, sagittalen und koronaren Schnittbildern. Für die Übersichtsdarstellung wurde ein Maximum Intensity Projection-Bild (MIP-Bild) erstellt.

Drei Ärzte der Nuklearmedizin werteten die Ergebnisse anhand der rekonstruierten Bilder aus. Sie analysierten die Aufnahmen unabhängig voneinander und verblindet hinsichtlich der psychiatrischen Diagnose, die anhand von Anamnese, Untersuchungsbefunden und Psychometrie gestellt worden war. Die Bewertung war außerdem verblindet hinsichtlich der Ergebnisse der übrigen Biomarker-basierten Diagnostik.

Die Untersuchungsergebnisse wurden nach einem vordefinierten Bewertungssystem, dem regional cortical binding system (RCTB) in einem ersten Schritt in Amyloid-positive und Amyloid-negative Aufnahmen kategorisiert. Dabei wurde der Tracer-Uptake in 8 festgelegten Kortextregionen (frontaler Kortext, ant. und post. Gyrus cinguli, lateraler und mesialer temporaler Kortext, parietaler Kortext, okzipitaler Kortext, Nucl. Caudatus) bewertet und als Gesamtheit mit 1-3 Punkten beziffert.

- 1: kein kortikaler Tracer-Uptake
- 2: minimaler kortikaler Tracer Uptake
- 3: deutlicher kortikaler Tracer-Uptake

Als Amyloid-positiv wurden die Aufnahmen definiert, die einen signifikant erhöhten Tracer-Uptake in den 8 genannten Kortextregionen zeigten (RCTB = 3). Als Amyloid-negativ wurden die Aufnahmen gewertet, die keinen oder nur einen geringen Tracer-

Uptake in diesen Regionen zeigten (RCTB = 1; 2). Tracer-Anreicherungen im Bereich der weißen Substanz sind physiologisch und wurden in der Auswertung der Bilder nicht berücksichtigt.

Im zweiten Schritt wurden die Amyloid-positiven Untersuchungsbefunde (RCTB = 3) einer genaueren Betrachtung unterzogen. Sie wurden anhand einer weiteren vordefinierten Skala, der Brain Amyloid-Plaque Load (BAPL) bewertet. Analog zur RCTB wurden 1-3 Punkte vergeben.

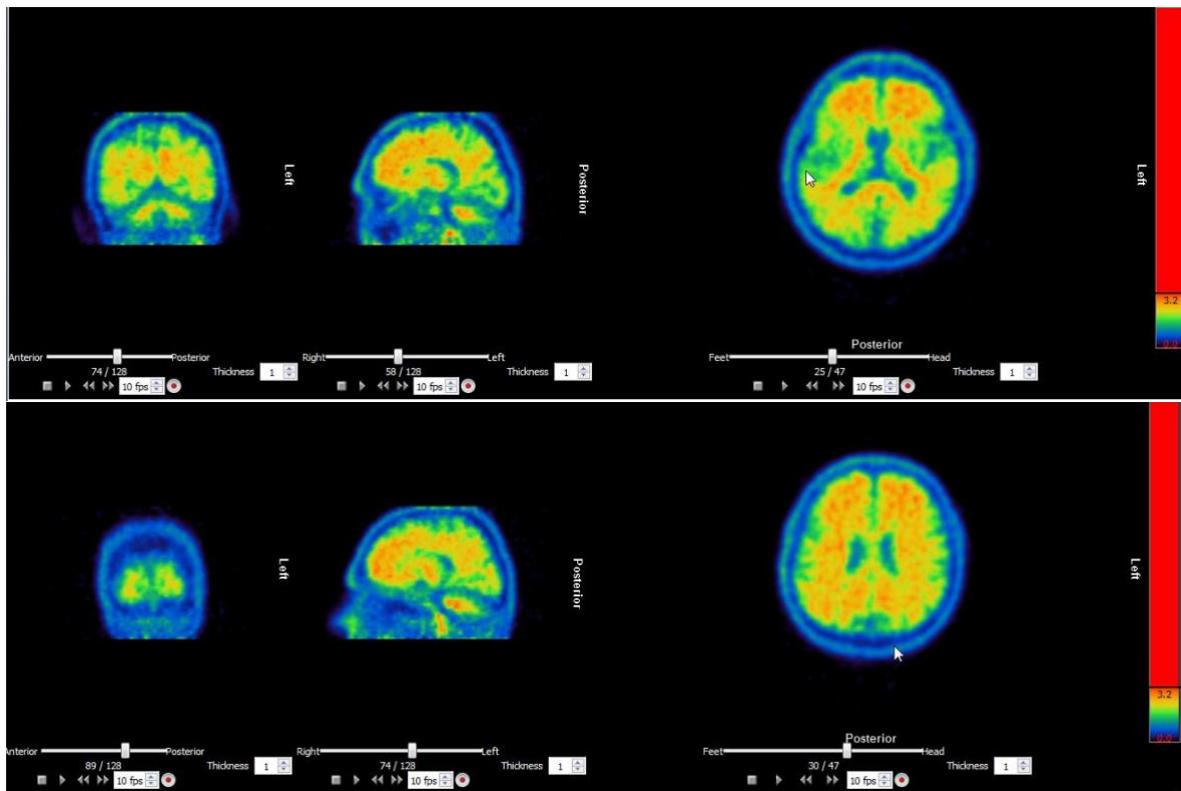
Bewertet wurden 4 Kortexregionen, die bei M. Alzheimer -entsprechend postmortaler neurohistopathologischer Befundsicherung- charakteristischerweise ausgeprägte A β -Aggregationen aufweisen:

- **frontaler Kortex**
- **lateral temporaler Kortex**
- **parietaler Kortex**
- **post. Gyrus cinguli.**

Anhand der Summenbilder vergaben die beurteilenden Ärzte für die genannten Regionen entsprechend des BAPL-Scores Punkte. Die Menge des [18F]-Florbetaben-Uptakes wurde anhand der Farbskala bewertet. Zeigten sich im frontalen, lateralen temporalen und parietalen Kortex sowie im posterioren Gyrus cinguli in Summe keine oder nur geringe Tracer-Anreicherungen, so wurde die Aufnahme mit BAPL = 1; 2 bewertet. Zeigten die Aufnahmen in Summe deutliche Tracer-Anreicherungen in den genannten Regionen, so wurde sie mit BAPL = 3 bewertet. BAPL = 1; 2 und RCTB = 1; 2 bedeuteten „Ausschluss M. Alzheimer“; BAPL = 3 bedeutete Verdachtsdiagnose „M. Alzheimer“.

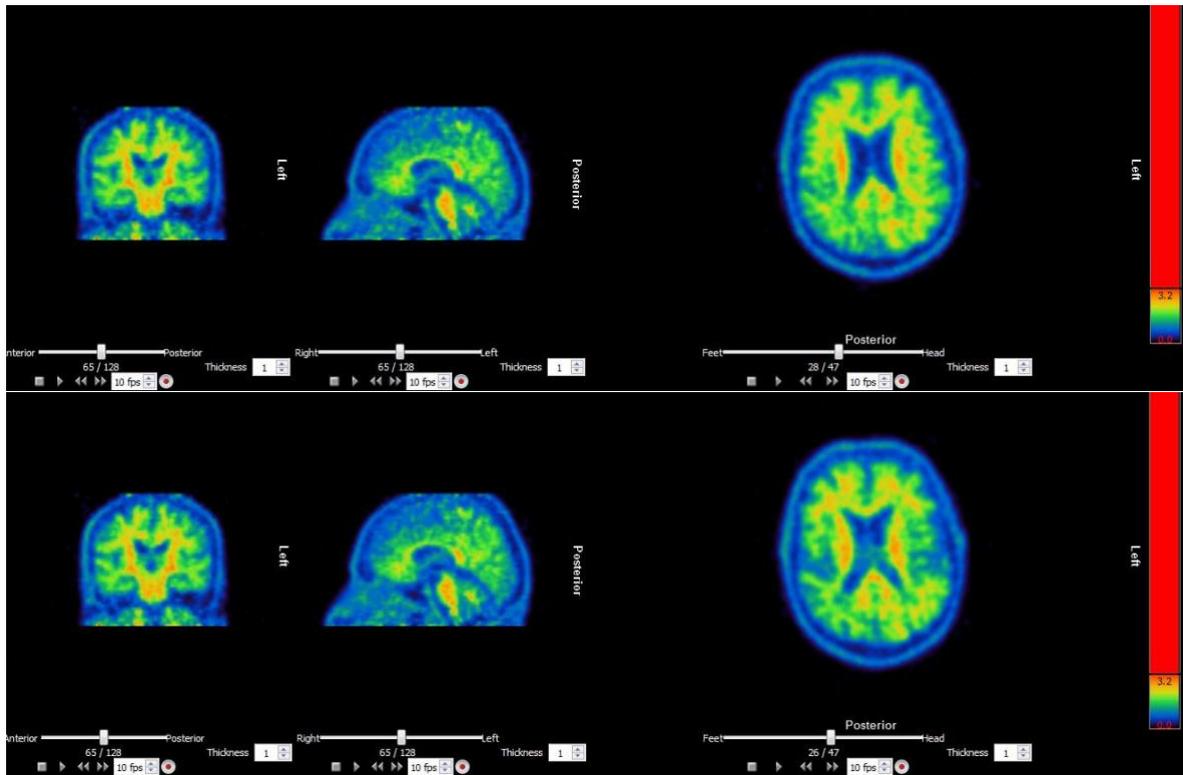
Abbildung 11 zeigt die Amyloid-PET-CT-Aufnahmen eines Patienten mit Alzheimer-typischer Verteilung der Amyloid-Aggregationen. Im Vergleich dazu zeigt Abbildung 12 einen Untersuchungsbefund ohne signifikanten kortikalen Amyloid-Load.

Abbildung 11: Amyloid-positiver Befund (M. Alzheimer-typischer Verteilung)



Frontal-, Sagittal- und Coronarschnitte: physiologische, unspezifische Traceranreicherung in der weißen Substanz; signifikante pathologische Traceranreicherung kortikal bihemisphärisch frontal, parieto-temporal sowie im posterioren Gyrus cinguli; pathologischer Tracer-Uptake in Striatum und Thalamus erkennbar; Occipitalregion und Cerebellum sind nicht betroffen.

Abbildung 12: Amyloid-negativer Befund



Frontal-, Sagittal- und Coronschnitte: physiologische unspezifische Tracer-Anreicherungen in der weißen Substanz; kein Hinweis auf signifikante Radiopharmakonanreicherung in der grauen Substanz.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Basisdiagnostik

Bei keinem der Studienpatienten zeigten sich anhand der körperlichen und neurologischen Untersuchungen Hinweise auf sekundäre Demenzerkrankungen. Es ließen sich jedoch bei allen Studienpatienten Risikofaktoren für eine Demenzerkrankung ermitteln (1.5). Die unter 1.8.5 beschriebenen krankheitsspezifischen Risikofaktoren für M. Alzheimer (genetische Prädispositionen, Aluminium-Exposition, Down-Syndrom etc.) wurden nicht bestimmt, da dies nicht Teil der Routinediagnostik bei Demenzerkrankungen ist. Die Risikofaktoren, die sich bei der Studienpopulation eruieren ließen, sind nach Häufigkeit sortiert, in absteigender Reihenfolge der Tabelle 5 zu entnehmen.

Tabelle 5: Häufigkeit der Risikofaktoren

Risikofaktoren	Anzahl der betroffenen Patienten
vaskuläres Risikoprofil	25
weibliches Geschlecht	14
Nikotin-Abusus	12
geringe geistige und soziale Aktivität	9
Alkohol-Abusus	8
diagnostizierte Demenz bei Verwandten 1. Grades	5
niedriges Bildungsniveau/geringe kognitive Reserve	5
Schädel-Hirn-Trauma in der Anamnese	3
Insult in der Anamnese	0
Neurologische Vorerkrankung	0

In Tabelle 6 wird die Anzahl der Risikofaktoren pro Patient aufgeschlüsselt. Unterteilt wird in Kategorien mit 0-2 Risikofaktoren und ≥ 3 Risikofaktoren. Zudem wird der prozentuale Anteil der Kategorien an der Gesamtstudienteilnehmerzahl angegeben.

Tabelle 6: Kategorisierung nach individuellem Risikoprofil

untersuchte Gruppe	0 -2 RF	≥ 3RF
n = 28 Patienten	10	18
Anteil an n in %	35,71	64,29

RF = Risikofaktor für eine Demenz/eine AD. Die Prozentangaben sind auf die zweite Nachkommastelle gerundet.

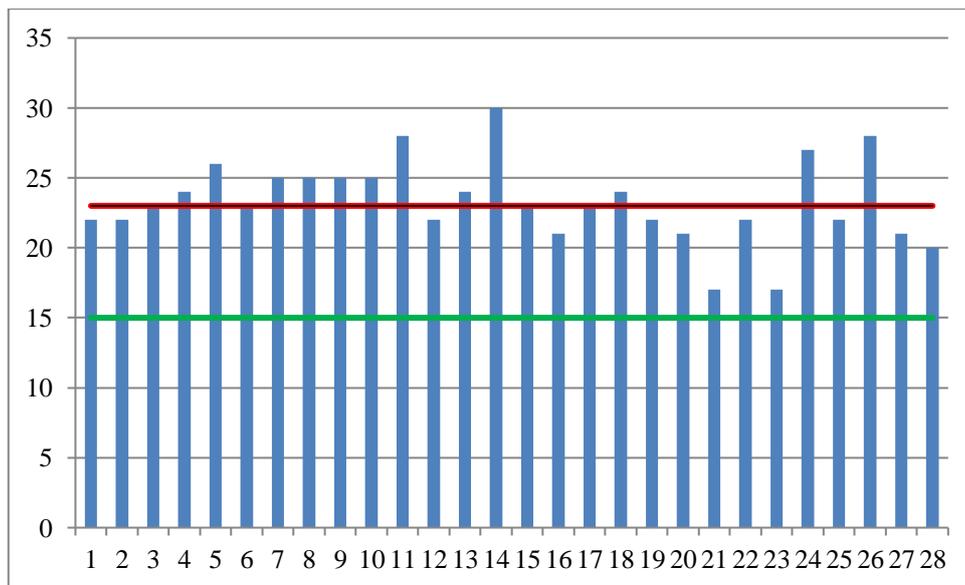
Bei knapp 65 % der Studienteilnehmer mit MCI oder leichter Demenz ließen sich 3 oder mehr Risikofaktoren für eine Demenzerkrankung nachweisen. Nur rd. ein Drittel der Teilnehmer hatten 2 oder weniger Risikofaktoren für eine Demenzerkrankung.

4.2 Ergebnisse der neuropsychologischen und psychometrischen Testungen

4.2.1 Ergebnisse des Mini Mental Status Examination

Abbildung 13 dokumentiert die von den Studienteilnehmern erreichten Werte im MMSE.

Abbildung 13: MMSE - Testergebnisse der Studienteilnehmer



y-Achse: erreichbare Punktwerte des MMSE; x-Achse: Patienten 1-28 (blau); Cut-Off (rot): 23 Punkte; 15 (grün) Werte > 15: leichte Demenz, MCI (Einschlusskriterien der Studie) und keine Einschränkung; Werte < 15: mittlere und schwere Demenz (Ausschlusskriterium der Studie).

Die Ergebnisse aller Patienten lagen über 15 Punkten (s. Bildunterschrift). Entsprechend der Auswertungsrichtlinien des MMSE wies somit kein Patient eine mittlere oder schwere Demenz auf (3.3.2.2). Der Cut-Off beim MMSE liegt bei 23 Punkten (3.3.2.2). 12 Patienten erzielten weniger als 23 Punkte und waren somit laut diesem Test kognitiv auffällig.

Der Mittelwert der kognitiven Leistung der Patienten im MMSE lag bei 23,286 Punkten mit einer Standardabweichung von 2,98. Das niedrigste Testergebnis war 17, das höchste 30 Punkte.

Tabelle 7: MMSE – Mittelwert und Standardabweichung

untersuchte Gruppe	MMSE-Mittelwert	MMSE-Standardabweichung	Ergebnis-Bereich
Patienten n = 28	23,286	2,98	17-30

4.2.2 Ergebnisse der CERAD-Testbatterie

Folgende Tabelle zeigt die Auswertung der Ergebnisse der CERAD-Testbatterie.

Tabelle 8: Auswertung der CERAD-Testbatterie

untersuchte Gruppe	keine signifikanten kognitiven Einschränkungen, kein Hinweis auf AD	signifikante kognitive Einschränkungen, a.e. passend zu beginnender AD	signifikante kognitive Einschränkungen, nicht passend zu beginnender AD
n = 28 Patienten	3	19	6
Anteil an n in %	10,71	67,86	21,43

Bezogen auf die mittels Wortschatztest geschätzte individuelle prämorbid Intelligenz, ergab die Auswertung bei 19 Studienteilnehmern unterdurchschnittliche Werte vor allem in

den bei AD typischerweise zuerst beeinträchtigten Bereichen Gedächtnis und Wortfindung („Wortliste Gedächtnis“/„Wortliste abrufen“, „Boston Naming Test“).

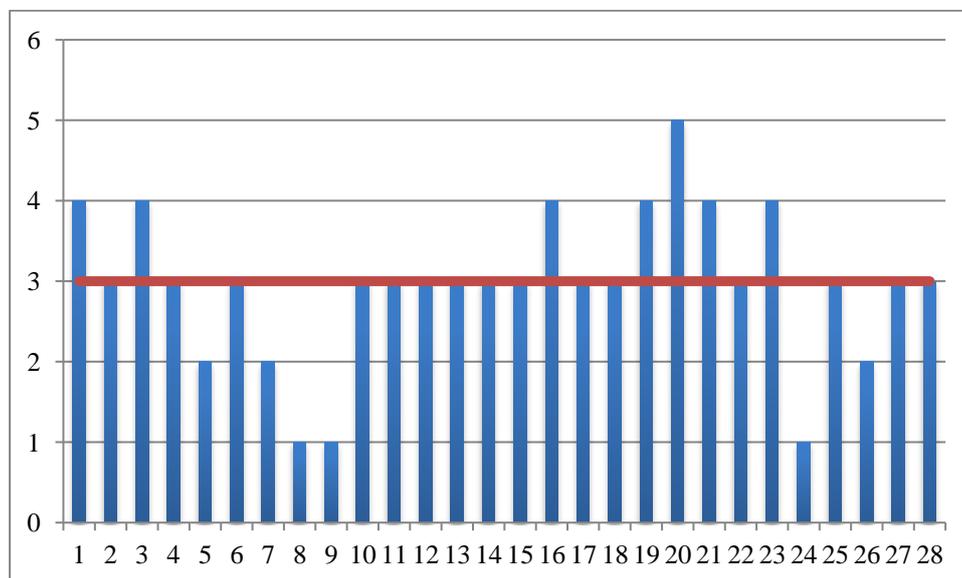
Bei 6 Patienten ergaben sich auffällige Werte in einzelnen Bereichen, die in Kombination zwar eine signifikante Einschränkung kognitiver Funktionen zeigen, jedoch gegen eine beginnende Demenz vom Alzheimer-Typ sprechen. Allein anhand der CERAD-Auswertung ließen sich bei diesen Patienten also keine eindeutigen Verdachtsdiagnosen formulieren. Unter Einbezug der anamnestisch erworbenen Informationen und weiterer Testergebnisse waren die Einschränkungen bei drei dieser Patienten am ehesten chronischem Alkoholabusus geschuldet.

Drei Studienteilnehmer erreichten unauffällige Testergebnisse.

4.2.3 Ergebnisse des Shulman-Scores

Abbildung 14 dokumentiert die von den Studienteilnehmern erzielten Ergebnisse.

Abbildung 14: Shulman-Score - Testergebnisse der Studienteilnehmer



y-Achse: erreichbare Punkte im Shulman-Test; 1 Punkt (perfekte Darstellung einer Uhr); 6 Punkte (keine Darstellung einer Uhr); x-Achse: Patienten 1-28 (blau); Cut-Off (rot): ≥ 3 Punkte

Bei 15 Patienten bestanden grenzwertige Einschränkungen der getesteten Parietalfunktion Visuokonstruktion. 7 Patienten wiesen bereits stärker ausgeprägte Einschränkungen auf. Bei 6 Patienten ließ sich mit diesem Test keinerlei oder eine nur gering ausgeprägte Einschränkung der Visuokonstruktion feststellen.

Die Patienten erreichten einen Mittelwert von 3 Punkten mit einer Standardabweichung von 1,1. Der beste erreichte Wert war 1 Punkt, das schlechteste Testergebnis lag bei 5 Punkten.

Tabelle 9: Shulman-Score – Mittelwert und Standardabweichung

untersuchte Gruppe	Mittelwert	Standardabweichung	Ergebnis-Bereich
Patienten n = 28	3	1,1	1-5

4.2.4 Ergebnisse des Trail Making Test A and B

Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Auswertung des TMT A and B

untersuchte Gruppe	TMT A - TMT B -	TMT A - TMT B +	TMT A + TMT B +	TMT A + TMT B -
Patienten n = 28	5	4	17	2

„-“, steht für negativ, d. h. unauffälliges Ergebnis. „+“ steht für positiv, d. h. auffälliges Ergebnis.

5 Patienten zeigten keinerlei Einschränkungen in den getesteten Bereichen des TMT A and B (3.3.2.5). Bei 4 Patienten waren bei intakter Visuokonstruktion bereits Einschränkungen der höheren kognitiven Leistung vorhanden, was mit der Diagnose MCI oder leichten AD gut vereinbar ist.

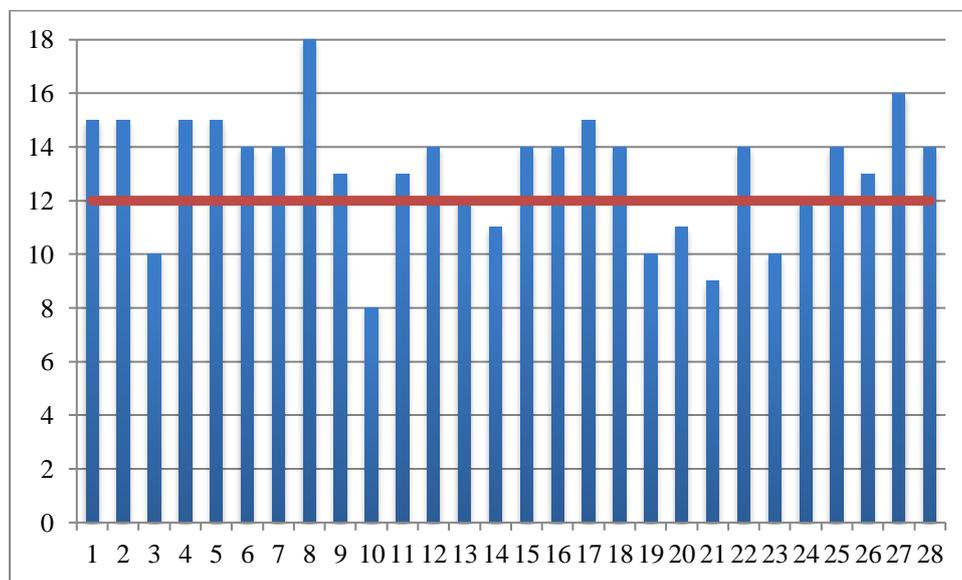
Bei 17 Patienten waren sowohl Visuokonstruktion (TMT A) als auch die höhere kognitive Leistung (TMT B) beeinträchtigt, was ebenfalls zum Krankheitsbild der AD passt.

Einschränkung im TMT A bei gleichzeitig erhaltener Fähigkeit, TMT B auszuführen, spricht gegen das Vorliegen einer AD. 2 Patienten erzielten ein solches Ergebnis.

4.2.5 Ergebnisse der Frontal Assessment Battery

Abbildung 15 dokumentiert die von den Studienteilnehmern erreichten Ergebnisse.

Abbildung 15: FAB - Testergebnisse der Studienteilnehmer



y-Achse: erreichbare Punkte im FAB; x-Achse: Patienten 1-28 (blau); Cut-Off (rot): 12 Punkte; 0-12 Punkte auffällig; ≥ 12 Punkte unauffällig

9 Patienten erreichten im FAB ein auffälliges Ergebnis, was für eine Beeinträchtigung der frontal lokalisierten Exekutivfunktion spricht (3.3.2.6). Die Basisdiagnostik ergab bei diesen Patienten jedoch keinen Hinweis auf eine FTLD. 19 Patienten waren unauffällig.

Tabelle 11 sind Mittelwert und Standardabweichung der Ergebnisse der Studienpatienten zu entnehmen.

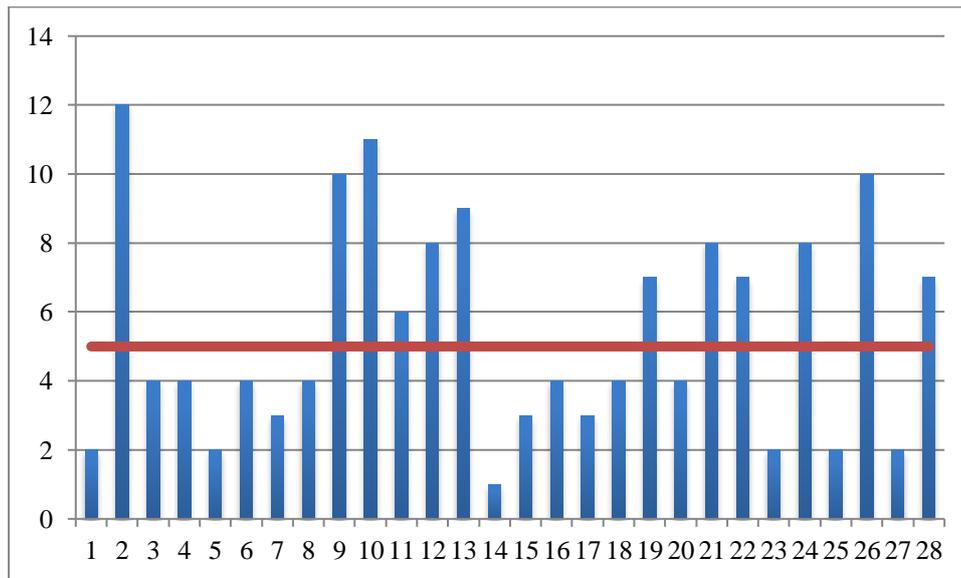
Tabelle 11: FAB - Mittelwert und Standardabweichung

untersuchte Gruppe	Mittelwert	Standardabweichung	Ergebnisbereich
n = 28 Patienten	13,11	2,24	8-18

4.2.6 Ergebnisse der Geriatric Depression Scale

In Abbildung 16 sind die von den Studienteilnehmern erzielten Ergebnisse im GDS dargestellt.

Abbildung 16: GDS - Testergebnisse der Studienteilnehmer



y-Achse: erreichbare Punkte; 0-5 Punkte: kein Hinweis auf Depression; 6-15 Punkte: Hinweis auf Depression/depressive Episode; x-Achse: Patienten 1-28 (blau); Cut-Off (rot): 5 Punkte

Bei 12 Teilnehmern zeigten sich Hinweise auf eine Affektstörung im Sinne einer depressiven Symptomatik. Bei allen Patienten wurden die Testergebnisse durch anamnestisch gewonnene Informationen und den jeweiligen psychopathologischen Befund (3.3.1.2) bestätigt. Eine Pseudodemenz bei Depression konnte bei 2 Patienten nicht sicher ausgeschlossen werden. Bei 3 der Patienten wurde eine organische Ursache für die

Depression vermutet. Bei 4 der Patienten bestand die depressive Symptomatik rezidivierend seit vielen Jahren. 5 Patienten zeigten in engem zeitlichen Zusammenhang zum MCI erstmalig eine Episode depressiver Symptomatik. Der Zusammenhang von Depression und Demenz wird unter 3.3.2.7 und 5.3 näher erläutert.

Das restliche Patientengut war unauffällig für eine Depression.

Tabelle 12 sind Mittelwert und Standardabweichung der Ergebnisse der Studienpatienten im GDS zu entnehmen.

Tabelle 12: GDS - Mittelwert und Standardabweichung

untersuchte Gruppe	Mittelwert	Standardabweichung	Ergebnisbereich
n = 28 Patienten	5,39	3,09	1-12

4.2.7 Zusammenfassende Auswertung der neuropsychologischen Testungen

Die Testergebnisse aus Psychometrie und Neuropsychologie aller 28 Studienteilnehmer sind in Tabelle 13 aufgelistet.

Tabelle 13: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Psychometrie und Neuropsychologie

n=28	MMSE	CERAD	Shulman	TMT A, B	FAB	GDS	Verdachtsdiagnose
	erreichte Punktzahl	positiv: Testergebnisse sprechen für AD negativ: Testergebnisse sprechen gegen AD (keine signifikanten Einschränkungen/AD-untypische Einschränkungen)	positiv: Werte > X, pathologische Visuokonstruktion negativ: Werte < X, keine signifikante Einschränkung der Visuokonstruktion	positiv: TMT A oder TMT A und B auffällig negativ: keine Auffälligkeiten indifferent: nur TMT B auffällig	positiv: Wert < 12, > spricht gegen AD frontale kognitive Leistung signifikant beeinträchtigt negativ: Wert ≥ 12, frontale kognitive Leistung unbeeinträchtigt	positiv: 6-15 Punkte, auffällig für depressive Episode/Depression negativ: 0-5 Punkte, unauffällig für depressive Episode/Depression	D = wahrsch. Demenz AD = wahrscheinl. Alzheimer Demenz 0 = wahrsch. keine Demenz PD = Pseudodemenz bei Depression
1	22	positiv	positiv	positiv	negativ	negativ	D, AD
2	22	negativ	positiv	negativ	negativ	positiv	0
3	23	positiv	positiv	positiv	positiv	negativ	D, AD
4	24	positiv	positiv	positiv	negativ	negativ	D, AD
5	26	negativ	negativ	indiff.	negativ	negativ	D
6	23	positiv	positiv	positiv	negativ	negativ	D, AD

7	25	negativ	negativ	positiv	negativ	negativ	D, AD
8	25	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	0
9	25	positiv	negativ	positiv	negativ	positiv	D, AD
10	25	positiv	positiv	positiv	positiv	positiv	D, AD, PD
11	28	negativ	positiv	negativ	negativ	positiv	0
12	22	positiv	positiv	positiv	negativ	positiv	D, AD
13	24	positiv	positiv	positiv	positiv	positiv	D, AD
14	30	negativ	positiv	negativ	positiv	negativ	0
15	23	positiv	positiv	positiv	negativ	negativ	D, AD
16	21	negativ	positiv	positiv	negativ	negativ	D
17	22	positiv	positiv	positiv	negativ	negativ	D, AD
18	24	positiv	positiv	positiv	negativ	negativ	D, AD
19	22	negativ	positiv	positiv	positiv	positiv	D
20	21	positiv	positiv	positiv	positiv	negativ	D, AD
21	17	positiv	positiv	positiv	positiv	positiv	D, AD
22	22	positiv	positiv	positiv	negativ	positiv	D, AD
23	17	positiv	positiv	positiv	positiv	negativ	D, AD
24	27	negativ	negativ	indiff.	positiv	positiv	D
25	22	positiv	positiv	negativ	negativ	negativ	D, AD
26	28	negativ	negativ	positiv	negativ	positiv	D, PD
27	21	positiv	positiv	positiv	negativ	negativ	D, AD
28	20	positiv	positiv	positiv	negativ	positiv	D, AD

Aus der Zusammenschau aller Ergebnisse der psychometrischen und neuropsychologischen Testungen und unter Berücksichtigung der mithilfe des Psychopathologischen Befundes gewonnenen Einschätzung wurde für jeden Studienteilnehmer eine Verdachtsdiagnose formuliert. Sie ist der letzten Spalte der Tabelle 12 zu entnehmen. Die maximale diagnostische Sicherheit, die anhand von psychometrischen Testungen erreicht werden kann, ist die „wahrscheinliche“ Diagnose (2.1).

In Tabelle 14 werden die klinisch-psychiatrischen Verdachtsdiagnosen, basierend auf den Ergebnissen der psychometrischen und neuropsychologischen Tests, konkretisiert.

Tabelle 14: Klinisch-psychiatrische Verdachtsdiagnosen

untersuchte Gruppe	kein Hinweis auf Demenz, altersgemäßer Normalbefund	signifikante Defizite im Sinne einer Demenz, weitere Einordnung aktuell nicht möglich oder AD unwahrscheinlich	signifikante Defizite im Sinne einer Demenz, a.e. passend zu einer beginnenden Demenz vom Alzheimer-Typ
n = 28	4	6	18
Anteil an n in %	14,29	21,42	64,29

4.3 Ergebnisse der apparativen Diagnostik

4.3.1 Ergebnisse der Liquordiagnostik

Um die Fragestellungen „Neurodegenerative Erkrankung ja/nein? M. Alzheimer ja/nein?“ zu beantworten, wurden die unter 3.3.3.1 beschriebenen Parameter quantitativ ausgewertet. Die Ergebnisse sind Tabelle 15 zu entnehmen.

Tabelle 15: Ergebnisse der Liquordiagnostik

untersuchte Gruppe	Tau/pTau ↑ Aβ1-42 ↓	Tau/pTau ↑ Aβ1-42 ↔	Tau/pTau ↔ Aβ1-42 ↓	Tau/pTau ↔ Aβ1-42 ↔
n = 28 Patienten	3	14	4	7
Anteil an n in %	10,71	50,00	14,29	25,00

Erhöhte Tau- und pTau-Werte bei gleichzeitig erniedrigtem Aβ1-42 stellen den typischen Liquorbefund bei klinisch manifestem M. Alzheimer dar. 3 der 28 Studienpatienten zeigten einen solchen Befund.

Erhöhte Tau und pTau-Werte bei unauffälligem Aβ1-42 weisen auf eine neuronale Schädigung hin. Bei Patienten mit kognitiven Einschränkungen spricht diese Befundkonstellation a. e. für das Vorliegen einer neurodegenerativen Erkrankung, die Krankheitsentität lässt sich jedoch nicht weiter spezifizieren. Es lässt sich somit zum Untersuchungszeitpunkt anhand dieses Befundes (noch) nicht die Diagnose M. Alzheimer stellen. Bei 14 Patienten (50 %) wurden erhöhte Tau- und pTau-Werte bei unverändertem Aβ1-42 quantifiziert.

Unauffällige Tau- und pTau-Werte bei gleichzeitig erniedrigtem Aβ1-42 sind nach aktuellem Stand der Wissenschaft nicht sicher interpretierbar [179]. 4 Patienten (14,29 %) wiesen diese Befundkonstellation auf.

Bei unauffällige Tau-, pTau- und Aβ1-42-Werten lässt sich liquordiagnostisch zum Untersuchungszeitpunkt kein Hinweis auf M. Alzheimer oder eine andere neurodegenerative Erkrankung finden. Bei 7 Patienten (25 %) ergab die Liquordiagnostik unauffällige Befunde.

Somit konnte nur bei 10,71 % der Studienteilnehmer zum Untersuchungszeitpunkt anhand der Parameterkonstellation die Verdachtsdiagnose M. Alzheimer als Ursache für die kognitiven Einschränkungen formuliert werden.

Die Auswertung der Befunde zeigt, dass sich anhand der Liquordiagnostik (mit den Degenerationsmarkern Tau, pTau, A β 1-42 als krankheitsassoziierte Biomarker) zu diesem frühen Krankheitszeitpunkt die Diagnose M. Alzheimer nicht ausreichend sicher stellen lässt. Dieses Resultat deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien [153-155], die für die Liquordiagnostik in der Frühdiagnostik eine hohe Sensitivität und Spezifität für neurodegenerative Erkrankungen bewiesen. Die genauere Einordnung der neurodegenerativen Erkrankung gelang anhand dieser Diagnostikmethode zu einem frühen Krankheitszeitpunkt jedoch nur selten (3.3.3.1).

4.3.2 Ergebnisse der Cranialen Magnetresonanztomographie

Um die Fragestellungen „Neurodegenerative Erkrankung ja/nein? M. Alzheimer ja/nein?“ zu beantworten, wurden die cMRT-Bilder in verschiedenen Wichtungen betrachtet und unter folgenden Aspekten befundet (3.3.3.2)

- Volumenminderung, die über das altersentsprechende Maß hinausgeht;
- Ausprägung der Volumenminderung in bestimmten Arealen;
- mikro- und makroangiopathische Schäden;
- weitere, für kognitive Einschränkungen ursächliche Auffälligkeiten.

Tabelle 16 zeigt eine Übersicht der Befunde.

Tabelle 16: Ergebnisse der cMRT

untersuchte Gruppe	Volumenminderung	Volumenminderung + vaskuläre Läsionen	vaskuläre Läsionen	keine Pathologie
n = 28 Patienten	4	19	3	2
Anteil an n in %	14,29	67,86	10,71	7,14

4 Patienten (14,29 %) wiesen ausschließlich eine deutliche Volumenminderung auf. Sie zeigte sich global ohne verstärkte Ausprägung temporo-parietal.

Bei 19 Patienten (67,86 %) ließen sich magnetresonanztomographisch sowohl eine ausgeprägte globale Volumenminderung als auch zahlreiche mikroangiopathische Läsionen feststellen.

3 Patienten (10,71 %) hatten vaskuläre Läsionen ohne über das altersentsprechende Maß hinausgehende Volumenminderungen.

Die cMRT-Befunde von 2 Patienten (7,14 %) waren altersentsprechend unauffällig.

Bei 3 Patienten fanden sich zusätzlich stark erweiterte Ventrikel, die als Hinweis auf einen Normaldruckhydrocephalus gewertet wurden. Bei einem Patienten waren zudem ausgeprägte Demyelinisierungsherde auffällig, passend zu ethyltoxischen Schädigungen.

Als Ergebnis muss festgehalten werden, dass sich zum Untersuchungszeitpunkt allein anhand der cMRT (mit der Volumenminderung als krankheitsassoziierten Biomarker), die Diagnose M. Alzheimer bei keinem der Patienten stellen lässt. Aufgrund der mangelnden Spezifität der Befunde eignet sich die cMRT somit nicht zur Frühdiagnostik von M. Alzheimer.

4.3.3 Ergebnisse [18F]-Fluordesoxyglucose-PET-CT

Um die Fragestellungen „Neurodegenerative Erkrankung ja/nein? M. Alzheimer ja/nein?“ zu beantworten, wurde der oberflächenprojizierte Glucosemetabolismus jedes Studienteilnehmers wie unter 3.3.3.4 beschrieben befundet.

Tabelle 17 zeigt die Ergebnisse der FDG-PET-CT.

Tabelle 17: Ergebnisse der FDG-PET-CT

untersuchte Gruppe	signifikanter Hypo-metabolismus, Anordnung passend zur Diagnose M. Alzheimer („wahrscheinlich“)	signifikanter Hypo-metabolismus, Anordnung nicht ausreichend für die Diagnose M. Alzheimer („möglich“)	signifikanter Hypo-metabolismus, Anordnung nicht passend zur Diagnose M. Alzheimer	kein signifikanter Hypo-metabolismus
n = 28 Patienten	6	11	6	5
Anteil an n in %	21,43	39,29	21,43	17,86

Bei 6 Patienten (21,43 %) zeigte sich ein signifikanter kortikaler Glucosehypometabolismus in der für M. Alzheimer charakteristischen Anordnung (frontal, bilateral temporal und parietal, Gyrus cinguli posterior, s. 3.3.3.4). Bei diesen Patienten wurde anhand des FDG-PET-CT-Befundes die Verdachtsdiagnose M. Alzheimer formuliert.

Bei 11 Patienten (39,29 %) war in einigen der bei M. Alzheimer typischerweise betroffenen Hirnregionen ein signifikanter Glucosehypometabolismus nachweisbar. Bei ihnen könnte M. Alzheimer ursächlich für die Demenzsymptomatik sein, zum Zeitpunkt der Untersuchung kann allerdings allein anhand der FDG-PET-CT-Befunde noch keine valide Verdachtsdiagnose gestellt werden.

Bei 6 Patienten (21,43 %) war ein signifikanter kortikaler Glucosehypometabolismus vorhanden, dessen Anordnung jedoch nicht zu M. Alzheimer passt.

Bei 5 Patienten (17,86 %) wurde kein signifikanter Glucosehypometabolismus festgestellt.

Aufgrund der Anzahl der Patienten, bei denen zum Untersuchungszeitpunkt zwar ein signifikanter Glucosehypometabolismus vorlag, dieser Befund jedoch nicht für die Formulierung einer Verdachtsdiagnose ausreichte, eignet sich die FDG-PET-CT nur bedingt für die Frühdiagnostik von M. Alzheimer.

4.4 Ergebnisse [18F]-Florbetaben-Amyloid-PET-CT

Wie unter 3.4.4 beschrieben, wurden die Abbildungen zunächst in Amyloid-positiv und Amyloid-negativ kategorisiert. Dabei wurde beurteilt, ob die Aufnahmen in 8 definierten Regionen (3.4.4) einen Amyloid-Load abbilden oder nicht (pos./neg.). Dabei entsprach Amyloid-negativ (neg.) den Werten RCTB = 1; 2 und Amyloid-positiv (pos.) dem RCTB = 3 (3.4.4).

Die Bewertung der Amyloid-positiven Aufnahmen (RCTB = 3) nach dem BAPL-Score erfolgte wie unter 3.4.4 beschrieben. Tabelle 18 zeigt eine Übersicht der Befunde sowie der aus den Bewertungsscores abgeleiteten Verdachtsdiagnosen aller 28 Studienteilnehmer.

Tabelle 18: Befunde und Verdachtsdiagnosen basierend auf FBB-Amyloid-PET-CT

n=28 Patienten	Amyloid-Load: RCTB = 1; 2 > neg. RCTB = 3 > pos.	Amyloid-Load bei RCTB = 3 BAPL = 1; 2 > nicht A.-typisch BAPL = 3 > Alzheimer-typisch	Verdachtsdiagnose
1	pos.	Alzheimer-typisch	M. Alzheimer
2	neg.	-	Ausschluss M. Alzheimer
3	pos.	Alzheimer-typisch	M. Alzheimer
4	pos.	Alzheimer-typisch	M. Alzheimer
5	neg.	-	Ausschluss M. Alzheimer
6	pos.	Alzheimer-typisch	M. Alzheimer
7	pos.	Alzheimer-typisch	M. Alzheimer
8	neg.	-	Ausschluss M. Alzheimer
9	pos.	Alzheimer-typisch	M. Alzheimer
10	pos.	Alzheimer-typisch	M. Alzheimer
11	neg.	-	Ausschluss M. Alzheimer
12	neg.	-	Ausschluss M. Alzheimer
13	pos.	Alzheimer-typisch	M. Alzheimer
14	neg.	-	Ausschluss M. Alzheimer
15	pos.	Alzheimer-typisch	M. Alzheimer
16	pos.	nicht Alzheimer-typisch	-
17	pos.	Alzheimer-typisch	M. Alzheimer
18	pos.	Alzheimer-typisch	M. Alzheimer
19	neg.	-	Ausschluss M. Alzheimer
20	pos.	Alzheimer-typisch	M. Alzheimer
21	pos.	Alzheimer-typisch	M. Alzheimer
22	pos.	Alzheimer-typisch	M. Alzheimer
23	neg.	-	Ausschluss M. Alzheimer
24	pos.	nicht Alzheimer-typisch	-
25	pos.	Alzheimer-typisch	M. Alzheimer
26	neg.	-	Ausschluss M. Alzheimer
27	pos.	Alzheimer-typisch	M. Alzheimer
28	pos.	Alzheimer-typisch	M. Alzheimer

Die Bilder von 19 Studienteilnehmern waren gemäß RCTB-Score Amyloid-positiv. Von diesen zeigten 17 signifikante Tracer-Anreicherungen im frontalen, lateralen temporalen und parietalen Kortex sowie im posterioren Gyrus cinguli (BAPL = 3). Bei 2 der Patienten war die Verteilung des erhöhten Tracer-Uptakes nicht Alzheimer-typisch (RCTS = 3 und BAPL = 1; 2).

9 Studienteilnehmer waren Amyloid-negativ (RCTS = 1; 2).

Auf der Grundlage von Studienergebnissen, die eine hohe Sensitivität und Spezifität der Amyloid-PET-CT für den In vivo-Nachweis von Amyloid-Aggregationen bewiesen haben (2.2.2), und ausgehend von der Erkenntnis, dass die Amyloid-Pathologien schon Jahre vor der symptomatischen Krankheitsphase auftreten (1.8.6), konnte somit in der vorliegenden Studie bei 26 von 28 Patienten eine Verdachtsdiagnose formuliert werden.

Konkret wurde bei 17 Patienten aufgrund ihres FBB-Amyloid-PET-CT-Befundes M. Alzheimer als ursächlich für die Symptomatik des MCI angenommen. Bei 9 Patienten konnte M. Alzheimer aufgrund des fehlenden Amyloid-Loads als Ursache ausgeschlossen werden.

Anhand der Amyloid-PET-CT-Untersuchungen konnte somit in 92,86 % der Fälle eine Verdachtsdiagnose formuliert werden. In 7,14 % der Fälle war dies nicht möglich.

Tabelle 19: Verteilung der FBB-Amyloid-PET-CT-basierten Verdachtsdiagnosen

untersuchte Gruppe	Amyloid-positiv (RCTB = 3), Verteilung des Amyloid-Loads passend zu M. Alzheimer (BAPL = 3)	Amyloid-positiv (RCTB = 3), Verteilung des Amyloid-Loads nicht passend zu M. Alzheimer (BAPL = 1; 2)	Amyloid-negativ (RCTB = 1; 2), kein Hinweis auf M. Alzheimer (BAPL nicht angewendet)
n = 28 Patienten	17	2	9
Anteil an n in %	60,71	7,14	32,14

4.5 Verdachtsdiagnosen und Befunde im Vergleich

Im Folgenden werden die FBB-Amyloid-PET-CT-basierten Verdachtsdiagnosen und Befunde der 28 Studienteilnehmer mit den Verdachtsdiagnosen, die sich aus den psychometrischen Tests und den Befunden, die sich aus den Biomarker-basierten Diagnostikmethoden ergaben, miteinander verglichen.

Dabei sollte beantwortet werden, ob die Verdachtsdiagnosen und Befunde im Einzelnen konklusiv sind. „Verdachtsdiagnosen/Befunde konklusiv gesamt“ bezieht sich auf die Gesamtheit der Studienpopulation (n = 28). Die Aufschlüsselung in „Verdachtsdiagnosen/Befunde konklusiv: M. Alzheimer wahrscheinlich“ und in „Verdachtsdiagnosen/Befunde konklusiv: M. Alzheimer unwahrscheinlich“ bezieht sich immer auf die jeweils ermittelte Gesamtheit n = 17 bzw. n =9, die sich aus der Auswertung der FBB-Amyloid-PET-CT-basierten Befunde ergaben.

4.5.1 [18F]-Florbetaben-Amyloid-PET-CT und Psychometrie/Neuropsychologie

Tabelle 20: Vergleich der Verdachtsdiagnosen (FBB-Amyloid-PET-CT/Psychometrie)

Anzahl der Patienten	Verdachtsdiagnosen konklusiv (gesamt)	davon Verdachtsdiagnose konklusiv: M. Alzheimer wahrscheinlich*	davon Verdachtsdiagnose konklusiv: M. Alzheimer unwahrscheinlich**	Diagnosen in-konklusiv ***	Vergleich nicht möglich ***
n = 28	24	17	7	2	2
in %	85,71	100	77,78	7,14	7,14

* bezogen auf n = 17 entsprechende Verdachtsdiagnosen anhand FBB-Amyloid-PET-CT

** bezogen auf n = 9 entsprechende Verdachtsdiagnosen anhand FBB-Amyloid-PET-CT

*** bezogen auf n = 28, das gesamte Patientenkollektiv

Die mithilfe der FBB-Amyloid-PET-CT und anhand der Ergebnisse der psychometrischen und neuropsychologischen Testungen formulierten Verdachtsdiagnosen waren zu 85,71 % konklusiv. Die Ergebnisse der beiden Diagnostikmethoden stimmten bei 17 Patienten, in denen M. Alzheimer als ursächlich für die kognitiven Einbußen angenommen wird, überein (100 %). Bei 7 von 9 Patienten waren die Verdachtsdiagnosen „M. Alzheimer unwahrscheinlich“ deckungsgleich (77,78 %).

Bei 2 Patienten (7,14 % aller Fälle), die im Amyloid-PET-CT keinen Amyloid-Load zeigten, wurde, basierend auf den psychometrischen Testergebnissen, die Verdachtsdiagnose M. Alzheimer formuliert.

Bei weiteren 2 Patienten (7,14 % aller Fälle) konnte anhand des Amyloid-PET-CT keine Verdachtsdiagnose gestellt werden.

4.5.2 [18F]-Florbetaben-Amyloid-PET-CT und Liquordiagnostik

In der Liquordiagnostik wurde sowohl die Parameterkonstellation $\text{Tau}\uparrow, \text{pTau}\uparrow, \text{A}\beta\text{1-42}\downarrow$ als auch die Konstellation $\text{Tau}\uparrow, \text{pTau}\uparrow, \text{A}\beta\text{1-42}\leftrightarrow$ als konklusiv mit Amyloid-positiven, Alzheimer-typischen Befunden der FBB-Amyloid-PET-CT gewertet. Zudem wurde die Parameterkonstellation $\text{Tau}\leftrightarrow, \text{pTau}\leftrightarrow, \text{A}\beta\text{1-42}\leftrightarrow$ bei gleichzeitig vorliegendem Amyloid-negativen Befund in der FBB-PET-CT als konklusiv definiert.

Tabelle 21: Vergleich der Befunde (FBB-Amyloid-PET-CT/Liquordiagnostik)

Anzahl der Patienten	Befunde konklusiv (gesamt)	Befunde konklusiv: M. Alzheimer wahrscheinlich *	Befunde konklusiv: M. Alzheimer unwahrscheinlich **	Diagnosen in-konklusiv ***	Vergleich nicht möglich ***
n = 28	22	14	8	4	2
in %	78,57	82,35	88,89	14,29	7,14

* bezogen auf n = 17 entsprechende Befunde der FBB-Amyloid-PET-CT

** bezogen auf n = 9 entsprechende Befunde der FBB-Amyloid-PET-CT

*** bezogen auf n = 28, das gesamte Patientenkollektiv

Die FBB-Amyloid-PET-CT-basierten und die Liquordiagnostik-basierten Befunde waren bei insgesamt 22 Patienten konklusiv (78,57 %).

Der anhand der Liquordiagnostik erhobene Befund passte in 14 von 17 Fällen zu den FBB-Amyloid-PET-CT-basierten Befunden, die M. Alzheimer als wahrscheinlich ursächlich für die kognitiven Einbußen annehmen (82,35 % bezogen auf n = 17).

Bei 8 von 9 Studienteilnehmern ergaben FBB-Amyloid-PET-CT und Liquordiagnostik übereinstimmend einen Befund, anhand dessen M. Alzheimer wahrscheinlich ausgeschlossen werden kann (88,89 % bezogen auf n = 9 als Gesamtheit).

In insgesamt 4 von 28 Fällen stimmten die Befunde, die anhand der beiden Methoden ermittelt wurden, nicht überein (14,29 %).

4.5.3 [18F]-Florbetaben-Amyloid-PET-CT und cMRT

In der cMRT wurden alle Befunde, die eine signifikante Volumenminderung aufweisen, d.h. sowohl die Befunde, die ausschließlich eine signifikante Volumenminderung aufweisen als auch die Befunde, bei denen zusätzlich mikroangiopathische Läsionen bestanden, als konklusiv mit Amyloid-positiven, Alzheimer-typischen Befunden gewertet.

Tabelle 22: Vergleich der Befunde (FBB-Amyloid-PET-CT/cMRT)

Anzahl der Patienten	Befunde konklusiv (gesamt)	Befunde konklusiv: M. Alzheimer wahrscheinlich *	Befunde konklusiv: M. Alzheimer unwahrscheinlich **	Befunde in-konklusiv ***	Vergleich nicht möglich ***
n = 28	23	17	6	3	2
in %	82,14	100	66,67	10,71	7,14

* bezogen auf n = 17 entsprechende Befunde der FBB-Amyloid-PET-CT

** bezogen auf n = 9 entsprechende Befunde der FBB-Amyloid-PET-CT

*** bezogen auf n = 28, das gesamte Patientenkollektiv

Die FBB-Amyloid-PET-CT-basierten Befunde und die cMRT-basierten Befunde waren bei insgesamt 23 Patienten konklusiv (82,14 %).

Der anhand der cMRT erhobene Befund passt in 17 von 17 Fällen zu den FBB-Amyloid-PET-CT-basierten Befunden, die M. Alzheimer als wahrscheinlich ursächlich für die kognitiven Einbußen annahmen (100 % bezogen auf n = 17).

Bei 6 von 9 Studienteilnehmern ergaben FBB-Amyloid-PET-CT und Liquordiagnostik übereinstimmend einen Befund, anhand dessen M. Alzheimer wahrscheinlich ausgeschlossen werden konnte (66,67 % bezogen auf n = 9 als Gesamtheit).

In insgesamt 3 von 28 Fällen stimmten die Befunde, die anhand der beiden Methoden ermittelt wurden, nicht überein (10,71 %).

4.5.4 [18F]-Florbetaben-Amyloid-PET und [18F]-FDG-PET-CT

In der FDG-PET-CT wurden sowohl die Befunde, die einen signifikanten Glucosehypometabolismus in ausgeprägter, Alzheimer-typischer Anordnung aufwiesen, als auch die

Befunde, bei denen M. Alzheimer aufgrund der Anordnung des Glucosehypometabolismus möglich war, die Pathologien jedoch noch nicht stark ausgeprägt waren, als konklusiv mit Amyloid-positiven, Alzheimer-typischen Befunden gewertet.

Tabelle 23: Vergleich der Befunde (FBB-Amyloid-PET-CT/FDG-PET-CT)

Anzahl der Patienten	Befunde konklusiv (gesamt)	Befunde konklusiv: M. Alzheimer wahrscheinlich *	Befunde konklusiv: M. Alzheimer unwahrscheinlich **	Befunde in-konklusiv	Vergleich nicht möglich
n = 28	24	15	9	2	2
in %	85,71	88,24	100	7,14	7,14

* bezogen auf n = 17 entsprechende Befunde der FBB-Amyloid-PET-CT

** bezogen auf n = 9 entsprechende Befunde der FBB-Amyloid-PET-CT

*** bezogen auf n = 28, das gesamte Patientenkollektiv

Die FBB-Amyloid-PET-CT-basierten und die FDG-PET-CT-basierten Befunde waren bei insgesamt 24 Patienten konklusiv (85,71 %).

Der anhand der FDG-PET-CT erhobene Befund passt in 15 von 17 Fällen zu den FBB-Amyloid-PET-CT-basierten Befunden, die M. Alzheimer als wahrscheinlich ursächlich für die kognitiven Einbußen annahmen (88,24 % bezogen auf n = 17).

Bei 9 Studienteilnehmern ergaben FBB-Amyloid-PET-CT und FDG-PET-CT übereinstimmend einen Befund, anhand dessen M. Alzheimer wahrscheinlich ausgeschlossen werden konnte (100% bezogen auf n = 9 als Gesamtheit).

In insgesamt 2 von 28 Fällen stimmten die Befunde, die anhand der beiden Methoden ermittelt wurden, nicht überein (7,14 %).

4.5.5 Zusammenfassender Vergleich der Befunde

Tabelle 24 zeigt eine Übersicht der Vergleiche, die unter 4.5.1-4 im Einzelnen aufgeschlüsselt wurden.

Tabelle 24: Zusammenfassender Vergleich der Befunde

untersuchte Gruppe: n = 28 Patienten	Amyloid-PET-CT und Psychometrie	Amyloid-PET-CT und Liquordiagnostik	Amyloid-PET-CT und cMRT	Amyloid-PET-CT und FDG-PET-CT
Befunde konklusiv in %	85,71	78,57	82,14	85,71

4.6 Diagnostikmethoden im Vergleich

Die folgende Tabelle 25 enthält eine vergleichende Übersicht der Auswertungen 4.3.1-3. Sie zeigt, in wieviel Prozent der Fälle anhand der verschiedenen Diagnostikmethoden die Verdachtsdiagnose M. Alzheimer oder dessen Ausschluss zum Zeitpunkt des MCI gestellt werden konnte.

Tabelle 25: Diagnostikmethoden im Vergleich

Formulierung einer Verdachtsdiagnose möglich (in Anteil an n = 28 in Prozent)	Amyloid-PET-CT	Psychometrie	Liquordiagnostik	cMRT	FDG-PET-CT
M. Alzheimer (+)	60,71	64,29	10,71	0	21,43
Ausschluss M. Alzheimer (-)	32,14	14,29	25	7,14	39,29
Verdachtsdiagnose gesamt (+ und -)	92,86	78,58	35,71	7,14	60,71
Verdachtsdiagnose nicht möglich	7,14	21,42	64,29	92,86	39,29

Mithilfe der Amyloid-PET-CT mit [18F]-Florbetaben konnte in 92,86 % der Fälle eine Verdachtsdiagnose formuliert werden. Anhand der psychometrischen und neuropsychologischen Testungen war immerhin in 78,58 % der Fälle eine Verdachtsdiagnose möglich, anhand der FDG-PET-CT in 60,71 % der Fälle. Deutlich seltener -in nur 35,71 % der Fälle- ergab die Liquordiagnostik eindeutig interpretierbare

Befunde. Anhand der cMRT-Befunde konnte nur in 7,14 % der Fälle um eine neurodegenerative Erkrankung, inklusive M. Alzheimer, ausgeschlossen werden. Der Tabelle ist zudem zu entnehmen, wie sich die konklusiven Befunde aus Verdachtsdiagnose M. Alzheimer (+) und Ausschluss M. Alzheimer (-) zusammensetzten.

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung

Ausgehend von der Amyloid-Hypothese, nach der erstens die pathologische Aggregation von A β der zentrale Faktor in der Pathogenese von M. Alzheimer ist und zweitens die verstärkte Produktion und Aggregation von A β bereits Jahre bis Jahrzehnte vor der symptomatischen Krankheitsphase beginnt (1.8.6.3), wurde mit der Amyloid-PET-CT eine Diagnostikmethode entwickelt, welche die Darstellung von A β in vivo ermöglicht. Unter Einsatz bestimmter Radiotracer wird A β positronenemissionstomographisch sichtbar gemacht, indem durch spezifische Bindung an A β ausgelöste Zerfallsereignisse eines radioaktiven Isotops aufgezeichnet werden (2.2.1-2).

Seit 2004 wurde in verschiedenen Phase I und -II-Studien mit PiB und [18F]-markierten Tracern (2.2.2, 3.4.2) deren Spezifität für A β und deren Eignung für die Differenzierung zwischen AD-Patienten und Gesunden bewiesen [6, 92, 180].

Die vorliegende Arbeit thematisiert den möglichen diagnostischen Vorteil der Amyloid-PET-CT mit [18F]-Florbetaben in der Frühdiagnostik von M. Alzheimer gegenüber etablierten Diagnostikmethoden wie Psychometrie und Neuropsychologie (3.3.2.1-7) sowie apparativen Biomarker-basierten Untersuchungsmethoden (3.3.3.1-4).

Sie konzentriert sich auf die zweite Aussage der Amyloid-Hypothese, wonach die klinisch-symptomatische AD als Spätphase der neurodegenerativen Alzheimer-Erkrankung zu betrachten ist und die pathologische Aggregation von A β folglich schon lange vor der symptomatischen Krankheitsphase im Gehirn der Patienten beginnt (1.8.6.3). Ausgehend von den Ergebnissen zahlreicher aktueller Studien, die eine hohe Sensitivität und Spezifität der Amyloid-PET-CT zu einem fortgeschrittenen Krankheitszeitpunkt bewiesen [99, 100, 173, 174, 180], könnte die Methode auch für die Frühdiagnostik von M. Alzheimer geeignet sein.

Um dies zu überprüfen, wurden folgende Fragestellungen formuliert:

- Ermöglichen die Ergebnisse der Amyloid-PET-CT bei Patienten mit MCI/leichter Demenz überhaupt eine Verdachtsdiagnose?

- Gelingt anhand der Amyloid-PET-CT eine differentialdiagnostische Abgrenzung zu anderen Demenzerkrankungen?
- Bringt die Amyloid-PET-CT mit [18F]-Florbetaben gegenüber den üblicherweise eingesetzten Biomarker-basierten Diagnostikmethoden einen Vorteil?
- Decken sich die Ergebnisse der Amyloid-PET-CT mit den Ergebnissen der etablierten Diagnostikmethoden?

Um diese Fragen zu beantworten, wurde ein Studienkollektiv bestehend aus 28 Teilnehmern rekrutiert, die klinisch und anamnestisch eine nur gering ausgeprägte Einschränkung ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit (MCI, leichte Demenz) zeigten.

Die Patienten wurden zeitnah dem S3-Richtlinienkonformen Routineprotokoll der Demenzdiagnostik zugeführt. Danach erhielt jeder Studienteilnehmer eine Amyloid-PET-CT-Bildgebung mit [18F]-Florbetaben. 3 Ärzte der Nuklearmedizin werteten die Ergebnisse der Amyloid-PET-CT, verblindet hinsichtlich der psychiatrischen und der Biomarker-basierten Diagnosen, unabhängig voneinander aus. Dadurch sollten Bias-Effekte vermieden werden.

Die Auswertung der Amyloid-PET-CT mit [18F]-Florbetaben erlaubte in der Frühdiagnostik in 92,86 % der Fälle die Formulierung einer Verdachtsdiagnose. Davon waren 60,71 % positiv, in 32,14 % der Fälle konnte M. Alzheimer wahrscheinlich ausgeschlossen werden (4.6). In 7,14 % der Fälle waren die Ergebnisse nicht sicher interpretierbar.

Die differentialdiagnostische Abgrenzung von M. Alzheimer zu den Amyloid-negativen Demenzerkrankungen (rein vaskuläre Demenz, FTLD, PDD) gelang durch die Kategorisierung in Amyloid-positiv und -negativ anhand des RCTB-Scores. Gegenüber der DLB, die gehäuft A β -Aggregationen aufweist, konnte M. Alzheimer unter Anwendung des BAPL-Scores, der die Alzheimer-typische Verteilung der Pathologien berücksichtigt, abgegrenzt werden. Eine sichere Unterscheidung von M. Alzheimer und gemischter Demenz auf Basis der zugrundeliegenden Pathologie und deren Verteilung im Gehirn war nicht möglich. Die Einschränkungen der differentialdiagnostischen Qualität der Methode werden unter 5.3 erläutert.

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit lässt sich zudem ein diagnostischer Vorteil für die Amyloid-PET-CT mit [18F]-Florbetaben in der Frühdiagnostik (MCI, leichte

Demenz) erkennen. Die Psychometrie und Neuropsychologie ermöglichten in 78,58 %, die Liquordiagnostik in 35,71 %, die cMRT in 7,14 % und die FDG-PET-CT in 60,71 % der Fälle eine Verdachtsdiagnose. Demgegenüber konnte, basierend auf den Ergebnissen der Amyloid-PET-CT in 92,86 % der Fälle und somit deutlich häufiger eine Verdachtsdiagnose formuliert werden (4.6).

Der zur Validierung der Amyloid-PET-CT-Ergebnisse durchgeführte Vergleich mit den Ergebnissen der etablierten Diagnostikmethoden ergab eine hohe Konklusivität. Sie belief sich bei dem Vergleich der Amyloid-PET-CT-Ergebnisse mit denen der Psychometrie auf 85,71 %, mit den Befunden der Liquordiagnostik auf 78,57 %, der cMRT auf 82,14 % und der FDG-PET-CT auf 85,71 % (4.5.5).

5.2 Diskussion der Methoden

Mit der Amyloid-PET-CT steht erstmals eine Diagnostikmethode zur Verfügung, die eine der beiden zentralen M. Alzheimer-typischen Pathologien, die bislang erst postmortal durch neurohistopathologische Untersuchungen sicher nachgewiesen werden konnten, beim lebenden Patienten sichtbar macht. Sie stellt somit eine Art „In vivo-Histopathologie“ dar. Damit unterscheidet sich die Methode von allen anderen Biomarker-basierten Diagnostikmethoden, die als Instrumente der In-vivo-Demenz- und speziell M. Alzheimer-Diagnostik zur Verfügung stehen (3.2.2-3).

Die größte Einschränkung der in der vorliegenden Studie erprobten Methode ist die fehlende Validierung der Ergebnisse der Amyloid-PET-CT anhand des diagnostischen Goldstandards: der postmortalen neurohistopathologischen Befundsicherung. Aufgrund des Studiensettings (Patientenkollektiv mit MCI oder leichter Demenz) und des spezifischen Krankheitsverlaufs von M. Alzheimer (Lebenserwartung ab Diagnosezeitpunkt rd. 7 Jahre) ist die Validierung durch den Goldstandard derzeit noch nicht möglich. Zur Validierung wurden die Ergebnisse der Amyloid-PET-CT deshalb mit den Ergebnissen der klinischen und apparativen Routinediagnostik verglichen, die in der Frühdiagnostik immerhin eine gewisse Sensitivität und Spezifität aufweisen (3.2.2, 3.3.2.1-7, 3.3.3.1-3).

Mittlerweile gibt es außerdem Einzelfall-Analysen, die bei Patienten mit in vivo bioptisch gesicherten Amyloid-Aggregationen, Amyloid-positronenemissionstomographisch A β -Ablagerungen in charakteristischer Verteilung zeigten. Sie konnten post mortem neurohistopathologisch bestätigt werden. [101, 108].

Einschränkend ist weiterhin zu erwähnen, dass die Fallzahl der Studie aus zweierlei Gründen relativ klein war. Zum einen ist eine Rekrutierung von Patienten mit nur geringen kognitiven Einbußen zwangsläufig schwierig, da sich diese Personen üblicherweise nicht in der Klinik vorstellen. Zum anderen handelt es sich um eine kostenintensive Untersuchungsmethode. Auch aus diesem Grund und weil die Methode trotz modernster Geräte eine gewisse Strahlenbelastung mit sich bringt, gab es keine Kontrollgruppe mit kognitiv unauffälligen Probanden.

Ein großer Vorteil der Amyloid-PET-CT mit [18F]-Florbetaben ist die bereits in zahlreichen Phase I-Studien nachgewiesene Spezifität des Tracers für A β [103-105]. In keiner dieser Studien wurde eine relevante Affinität zu anderen Proteinpathologien wie α -Synuklein oder Ubiquitin festgestellt. Obwohl A β auch bei anderen Demenzerkrankungen nachgewiesen werden kann (1.8.7.2-6), ließ diese Spezifität zusammen mit dem Wissen um die Alzheimer-typische Verteilung der Pathologien, eine hohe prognostische Aussagekraft der Methode erwarten.

5.3 Diskussion der Ergebnisse

Unter Berücksichtigung der unter 5.2 beschriebenen Einschränkungen der Belastbarkeit der Methode zum aktuellen Zeitpunkt lassen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit dennoch bereits auf einen beachtlichen diagnostischen Vorteil der Amyloid-PET-CT mit [18F]-Florbetaben in der Frühdiagnostik schließen (4.6 und 5.1). Mangels Verfügbarkeit des diagnostischen Goldstandards (neurohistopathologische Befundsicherung post mortem) zum Studienzeitpunkt (5.1) musste die Konklusivität der Amyloid-PET-CT-Ergebnisse im Vergleich mit den Ergebnissen der etablierten Diagnostikmethoden überprüft werden. Die Resultate hieraus (4.5.5 und 5.1) lassen eine hohe Validität der in der Studie erprobten Diagnostikmethode annehmen.

Dennoch wird empfohlen, das Studienkollektiv im longitudinalen Follow-Up erneut psychometrisch und mit den genannten Biomarker-basierten Diagnostikmethoden (Liquordiagnostik, cMRT, FDG-PET-CT) zu testen. Dabei wird zu überprüfen sein, ob entsprechend den Ergebnissen anderer, nachfolgend genannter Studien, die Patienten mit Amyloid-positivem, Alzheimer-typischen Untersuchungsbefund im weiteren Verlauf tatsächlich eine AD-Symptomatik entwickeln [181, 182]. Unverzichtbar ist darüber hinaus die postmortale neurohistopathologische Befundsicherung zur endgültigen Validierung der Studienergebnisse.

Andere Studien, welche die Eignung der Amyloid-PET-CT für die Frühdiagnostik von M. Alzheimer bisher überprüften, ermittelten bei 50 % der MCI-Patienten deutliche Tracer-Uptakes in Alzheimer-typischer Verteilung. Im longitudinalen Follow-Up zeigte sich, dass ein hoher Prozentsatz dieser Amyloid-positiven MCI-Patienten tatsächlich eine AD entwickelte [180].

In der Literatur wird häufig formuliert, bei diesen Patienten bestehe „ein erhöhtes Konversionsrisiko für eine AD“. Entsprechend den Annahmen der Amyloid-Hypothese, die u.a. besagt, dass die klinisch-symptomatische AD eine Spätphase der Alzheimer-Krankheit darstellt, ist diese Formulierung anzuzweifeln. Vielmehr müsste bei MCI-Patienten, die in der Amyloid-PET-CT A β -Aggregationen in Alzheimer-typischer Anordnung zeigen, davon ausgegangen werden, dass sie bereits an M. Alzheimer erkrankt sind und sich die klinische Alzheimer-typische Demenzsymptomatik innerhalb weniger Jahre manifestieren wird. Das MCI stellt demnach die Übergangsphase von der asymptomatischen in die symptomatische Krankheitsphase dar.

Die Frage, ob anhand der Amyloid-PET-CT die differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber allen unter 1.8.7.1-6 beschriebenen Demenzerkrankungen gelingt, lässt sich nicht allein durch die Kategorisierung in Amyloid-positiv und Amyloid-negativ, wie sie anhand des RCTB-Scores erfolgte, zufriedenstellend beantworten. Der RCTB-Score ermöglicht lediglich die Unterscheidung zwischen M. Alzheimer-Patienten und Gesunden sowie an Amyloid-negativen Demenzen Erkrankten. Eine Differenzierung zwischen M. Alzheimer und anderen Amyloid-positiven Demenzerkrankungen (gemischte Demenz, DLB) ist nicht möglich. Wie Snowdon et al. 1996 in einer Auswertung der Nonnenstudie zeigten, lassen sich sporadisch auch bei Gesunden postmortal A β -Aggregationen

nachweisen [183]. Auch deshalb ist eine noch differenziertere Auswertung der Bilder unverzichtbar. Sie erfolgte in der vorliegenden Studie bei allen Amyloid-positiven Patienten (RCTB = 3) entsprechend dem BAPL-Score (3.4.4), der für die Diagnose von M. Alzheimer eine deutliche Amyloid-Anreicherung in definierten Kortexregionen erfordert (3.4.3).

Dadurch war die differentialdiagnostische Abgrenzung zu Gesunden, zur rein vaskulären Demenz, zur FTLD, zur PDD und zur DLB sicher möglich [80, 84, 184]. Eine sichere Abgrenzung zur gemischten Demenz gelang hingegen nicht. Da sich jedoch vaskuläre Schädigungen und Amyloidpathologien, wie unter 1.8.6.2 beschrieben, häufig gegenseitig bedingen und verstärken, stellt sich die Frage, ob eine Unterscheidung zwischen diesen beiden Demenzerkrankungen überhaupt nötig und sinnvoll ist. Eine nähere Betrachtung der Studienpatienten, die gemäß Amyloid-PET-CT wahrscheinlich an M. Alzheimer litten, bestätigte, dass von ihnen tatsächlich 100 % ein positives vaskuläres Risikoprofil und 88,89 % magnetresonanztomographisch mikroangiopathische Läsionen aufwiesen.

Differentialdiagnostisch war zudem die Unterscheidung von AD und Pseudodemenz bei depressiver Symptomatik/Depression wichtig.

Wie unter 3.3.2.7 bereits beschrieben, gilt ein enger Zusammenhang zwischen Depressionen und Demenzerkrankungen mittlerweile als wissenschaftlich erwiesen [148]. Es wird davon ausgegangen, dass rezidivierende Affektstörungen im Sinne von Depressionen einen Risikofaktor für Demenzerkrankungen darstellen.

Neueste Studien belegen außerdem, dass Demenzerkrankungen und depressive Episoden gehäuft zeitgleich oder in zeitlicher Nähe zueinander auftreten. Zeigt sich ein MCI kurz nach einer depressiven Episode, konvertiert es am häufigsten in eine Demenz vom Alzheimer-Typ. Dementsprechend wird heute die erstmalig auftretende depressive Episode im höheren Alter als mögliches Prodromalstadium oder erstes klinisches Symptom einer Demenzerkrankung gewertet.

Inwieweit Depressionen und Demenzen sich gegenseitig beeinflussen, ob und wie sie auf pathophysiologischer Ebene zusammenhängen, ist jedoch noch nicht vollständig geklärt. [148, 149]

Aufgrund des möglichen Zusammenhangs von depressiver Symptomatik und Demenz bzw. AD, war bei Patienten mit auffälligem GDS im Rahmen der psychometrischen und neuropsychologischen Testungen der Nachweis oder Ausschluss von A β -Plaques in M. Alzheimer-typischer Anordnung von besonderem Interesse. Bei diesen Patienten liefert die Amyloid-PET-CT wichtige Informationen, welche die differentialdiagnostische Einordnung der Symptomatik ermöglichen. Im Gegensatz dazu geben die üblicherweise eingesetzten Biomarker-basierten Methoden in der vorliegenden Arbeit frühdiagnostisch keinen zusätzlichen Informationsgewinn, der die Unterscheidung zwischen Pseudodemenz bei Depression und AD oder die Interpretation der depressiven Symptomatik zulässt.

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde 2 Patienten anhand der Psychometrie und des Psychopathologischen Befundes klinisch-psychiatrisch die Verdachtsdiagnose Pseudodemenz bei Depression gestellt. Beide Patienten zeigten im Amyloid-PET-CT keine Pathologien, die für das Vorliegen von M. Alzheimer sprechen.

5.4 Ausblick und klinische Bedeutung

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit weisen auf Vorteile der Amyloid-PET-CT in der Frühdiagnostik von M. Alzheimer gegenüber den etablierten Diagnostikmethoden hin (4.6).

Dementsprechend erfolgte 2014 die Zulassung für die Amyloid-PET-CT mit [18F]-Florbetaben für die klinische Alzheimer-(Früh-)Diagnostik durch die EMA [177].

Trotz zahlreicher wissenschaftlicher Anstrengungen lässt sich M. Alzheimer bis heute nicht heilen. Nach wie vor stehen mit Cholinesterasehemmern (Donepezil, Galantamin und Rivastigmin) und Glutamatrezeptorantagonisten (Memantine) lediglich 2 leicht krankheitsmodifizierende Wirkstoffe zur Verfügung.

Eine 2014 von Cummings et al. publizierte Auswertung der in klinischen Studien von 2002 bis 2012 neu erprobten Medikamente ergab eine Misserfolgsquote von 99,6 %. Übereinstimmend war die wichtigste Erkenntnis daraus, dass ein geeignetes Therapeutikum möglichst frühzeitig einsetzbar sein muss, um möglichst wirksam modifizierend in den Krankheitsverlauf eingreifen zu können. [185]

Die aktuelle Entwicklung von pharmakologischen, krankheitsmodifizierenden Therapien zielt deshalb auf ein möglichst frühzeitiges Eingreifen in den Krankheitsverlauf. Voraussetzung für den sinnvollen Einsatz solcher Pharmakotherapeutika ist die frühestmögliche Diagnosestellung, am besten schon im asymptomatischen Krankheitsstadium bei kognitiv noch unauffälligen Patienten. Dafür scheint die Amyloid-PET-CT mit [18F]-Florbetaben die geeignete Methode zu sein. Daraus ergibt sich auch die aktuelle Relevanz der Diagnostikmethode: während die Untersuchung aus Kosten- und Verfügbarkeitsgründen sowie aus bisher nicht vorhandener therapeutischer Konsequenz in der Routine-Demenzdiagnostik so gut wie nicht zum Einsatz kommt, wird sie zu Studienzwecken, z. B. zur Akquise geeigneter Studienpopulationen angewandt.

Stand Juli 2015 befanden sich 14 Medikamente mit neuen Wirkstoffen und 3 mit schon für andere Indikationen zugelassenen Wirkstoffen in Phase III der klinischen Erprobung. Dazu kommen zahlreiche Medikamente in Phase I und II. Die Wirkprinzipien der verschiedenen Therapeutika sind unterschiedlich. Mit monoklonalen Antikörpern gegen Aβ (Solanezumab, Gantenerumab, Aducanumab), Betasekretase-Inhibitoren (AZD-3293, MK-8931) oder auch mit dem am transgenen Mausmodell erprobten Immunprotein Interleukin-33 werden aktuell zahlreiche vielversprechende Ansätze verfolgt [186, 187]. Zugelassen wurde 2021 einzig Aducanumab von Biogen durch die FDA, die EMA erteilte dem Medikament hingegen keine Zulassung. Die Zulassung des in den USA unter Aduhelm auf den Markt gekommenen Medikaments wird kontrovers diskutiert und die Zulassung und Stand 03/22 erneut überprüft. Grund dafür ist das Auftreten von lokalisierten Hirnödemen (ARIA-E) sowie von Hirnblutungen (ARIA-H) im Zusammenhang Acucanumab-Behandlungen. Die Wirksamkeit von Aducanumab steigt mit Erhöhung der Medikamentendosis, gleichzeitig steigt jedoch auch das Nebenwirkungsrisiko [188].

Alle anderen klinischen Studien mit monoklonalen Antikörpern gegen Aβ wurden mittlerweile eingestellt.

Derzeit bietet die sichere und frühzeitige Erkennung von M. Alzheimer den Betroffenen und ihren Angehörigen nur die Möglichkeit, sich auf die Erkrankung einzustellen und Vorkehrungen wie z. B. Vorsorgevollmacht und Betreuungsregelung zu treffen. Sobald jedoch eine oder mehrere Therapiestudien zum Erfolg führt, wird die Amyloid-PET-CT als verlässliches Instrument der Frühdiagnostik unverzichtbar sein.

6 Quellenverzeichnis

1. Brookmeyer, R., et al., *Forecasting the global burden of Alzheimer's disease*. *Alzheimers & Dementia*, 2007. **3**: p. 186-191.
2. Nestor, P.J., P. Scheltens, and J.R. Hodges, *Advances in the early detection of Alzheimer's disease*. *Nat Med*, 2004. **10**(10): p. 34-41.
3. DEGAM, *DEGAM-Leitlinie: Demenz*. 2009, AWMF.
4. de Leon, M.J., et al., *Imaging and CSF studies in the preclinical diagnosis of Alzheimer's disease*. *Ann N Y Acad Sci*, 2007. **1097**: p. 114-45.
5. Braak, H. and E. Braak, *Neuropathological staging of Alzheimer-related changes*. *Acta Neuropathologica*, 1991. **82**: p. 239-259.
6. Klunk, W.E., H. Engler, and A. Nordberg, et al., *Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh compound-B*. *Ann Neurol*, 2004. **55**: p. 306-319.
7. Sundaram, G.S., et al., *Synthesis, characterization, and preclinical validation of a PET radiopharmaceutical for interrogating Aβeta (beta-amyloid) plaques in Alzheimer's disease*. *EJNMMI Res*, 2015. **5**(1): p. 112.
8. Landau, S.M., et al., *Amyloid PET imaging in Alzheimer's disease: a comparison of three radiotracers*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014. **41**(7): p. 1398-407.
9. Bundesministerium für Gesundheit. *Demenz-Zukunftswerkstatt Demenz*. 2015 02.11.15; Available from: <http://www.bmg.bund.de/themen/pflege/demenz/zukunftswerkstatt-demenz.html>.
10. Prince, M., R. Bryce, and E. Albanese, et al., *The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis*. *Alzheimers Dementia*, 2013. **9**: p. 63-75.
11. Deutsches Ärzteblatt. *WHO: Immer mehr Demenzkranke*. 2015 30.10.2015]; Available from: www.aerzteblatt.de/nachrichten/62161/WHO-Immer-mehr-Demenz-kranke.
12. Förstl, H., A. Kurz, and T. Hartmann, *Alzheimer-Demenz*, in *Demenzen in Theorie und Praxis*. 2011, Springer Berlin Heidelberg. p. 47-72.
13. Deutsche Alzheimer Gesellschaft and H. Bickel, *Das Wichtigste (1): Häufigkeit von Demenzerkrankungen*, in *Deutsche Alzheimer Gesellschaft*. 2014.
14. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, *Demenz - DEGAM-Leitlinie Nr.12*. 2008, omikron publishing Düsseldorf.
15. Leung, G.M., et al., *The Economics of Alzheimer Disease*. *Dementia of Geriatric Cognitive Disorders*, 2002: p. 34-43.
16. Weltgesundheitsorganisation, *Lexikon zur ICD-10-Klassifikation Psychischer Störungen*. Begriffe der Psychiatrie, der Psychotherapie und der Seelischen Gesundheit, insbesondere auch des Missbrauchs Psychotroper Substanzen sowie der Transkulturellen Psychiatrie, ed. H. Dilling. Vol. 2. 2009, Bern: Verlag Hans Huber.
17. Maier, W., et al., *Diagnose- und Behandlungsleitlinie Demenz*. Interdisziplinäre S3 Praxisleitlinie, ed. P.u.N.D. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie and D.G.f.N. (DGN). 2010: Springer Berlin Heidelberg.
18. Paulitsch, K., *Grundlagen der ICD-10-Diagnostik*. Vol. 1. 2009, Wien: Facultas Verlags- und Buchhandels AG.
19. Förstl, H. and C. Lang, *Was ist »Demenz«?*, in *Demenzen in Theorie und Praxis*, H. Förstl, Editor. 2011, Springer Berlin Heidelberg. p. 3-9.
20. Rainer, M. and C. Krüger-Rainer, *Neue Entwicklungen in der Demenzdiagnostik und -behandlung*. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, 2015. **16**(3): p. 111-118.

21. Maier, W. and U.B. Barnikol, *Neurocognitive disorders in DSM-5: pervasive changes in the diagnostics of dementia*. *Nervenarzt*, 2014. **85**(5): p. 564-70.
22. Eger, K., T. Müller, and S. Zierz, *Neurologie*, W. Gehlen, Editor. 2010, Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York.
23. Mattle, H. and M. Mumenthaler, *Kurzlehrbuch Neurologie*. 2010: Georg Thieme Verlag.
24. Organisation, W.H., *Internationale Klassifikation Psychischer Störungen*. ICD-10 Kapitel V (F). Klinisch-Diagnostische Leitlinien, ed. H. Dilling, W. Mombour, and M.H. Schmidt. Vol. 8. 2011, Genf: Verlag Hans Huber.
25. Netter, F.H. and T. Böttcher, *Globale neuropsychologische Störungen*, in *Netter's Neurologie*, G.T. Verlag, Editor. 2006. p. 154-155.
26. Förstl, H., *Demenzen in Theorie und Praxis*. 2011: Springer Berlin Heidelberg.
27. Cummings, J.L., *Frontal-subcortical circuits and human behavior*. *Archives of Neurology*, 1993. **50**(8): p. 873-80.
28. Cummings, J.L., *Subcortical dementia*. 1990, New York Oxford University Press.
29. Petersen, R.C., et al., *Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome*. *Arch Neurol*, 1999. **56**(3): p. 303-8.
30. Paulitsch, K., *Grundlagen der ICD-10-Diagnostik*. Organische Psychische Störungen, ed. K. Paulitsch. Vol. 1. 2009, Wien: Facultas Verlags- und Buchhandels AG.
31. Gauthier, S., et al., *Mild cognitive impairment*. *Lancet*, 2006. **367**(9518): p. 1262-70.
32. Mitchell, A.J. and M. Shiri-Feshki, *Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia--meta-analysis of 41 robust inception cohort studies*. *Acta Psychiatr Scand*, 2009. **119**(4): p. 252-65.
33. McKeith, I.G., et al., *Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB consortium*. *Neurology*, 2005. **65**(12): p. 1863-1872.
34. Berlit, P., *Basiswissen Neurologie*. 2014, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
35. Viticchi, G., et al., *Framingham risk score can predict cognitive decline progression in Alzheimer's disease*. *Neurobiol Aging*, 2015. **36**(11): p. 2940-5.
36. Serra, L., et al., *Cognitive reserve and the risk for Alzheimer's disease: a longitudinal study*. *Neurobiol Aging*, 2015. **36**(2): p. 592-600.
37. Muchowski, P.J., *Protein Folding and the Role of Chaperone Proteins in Neurodegenerative Disease*, in *Encyclopedia of Neuroscience*, L.R. Squire, Editor. 2009, Academic Press: Oxford. p. 1163-1166.
38. Mackenzie, I.R., et al., *Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update*. *Acta Neuropathologica*, 2010. **119**(1): p. 1-4.
39. Alzheimer, A., *Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde*. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und psychisch-gerichtliche Medizin*, 1907. **64**: p. 146-148.
40. Petersen, R.C., et al., *Memory function in very early Alzheimer's disease*. *Neurology*, 1994. **44**(5): p. 867-72.
41. Aging, T.N.I.o. and R.I.W.G.o.D.C.f.t.N.A.o.A.s. Disease, *Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease*. *Neurobiology of Aging*, 1997. **18**.
42. Graeber, M.B. and S. Kösel, et al., *Rediscovery of the case described by Alois Alzheimer in 1911: historical, histological and molecular genetic analysis*. *Neurogenetics*, 1997. **1**: p. 73-80.
43. Müller, U., P. Winter, and M.B. Graeber, *A presenilin 1 mutation in the first case of Alzheimer's disease*. *Lancet Neurology*, 2013. **12**(2): p. 129-130.
44. Hardy, J., *Molecular genetics of Alzheimer's disease*. *Acta Neuropathologica*, 1996. **165**: p. 13-17.
45. Andersen, K., et al., *Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia: the EURODEM studies*. *Neurology*, 1999. **53**(9): p. 1992-1997.

46. Bartsch, T., *Störungen der Gedächtnisfunktion. Ein Überblick*. 1 ed. 2015: Springer Berlin Heidelberg.
47. (APA), A.P.A., *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th revision (DSM-IV)*, APA, Editor. 1994, APA: Washington D.C.
48. American Psychiatric Association, *DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS. DSM-V*. 5 ed. 2013.
49. Zuchowsky, K., *Modifizierende Faktoren in der Pathogenese der Alzheimer-Krankheit*, K. Zuchowsky, Editor. 1999: Hamburg.
50. medical tribune. *Zigaretten und Alkohol beschleunigen die Demenz*. 2008 16.11.15]; Available from: <http://www.medical-tribune.de/home/news/artikeldetail/zigaretten-und-alkohol-beschleunigen-die-demenz.html>.
51. Grimmer, T., S. Tholen, and B.H. Yousefi, et al, *Progression of cerebral amyloid load is associated with the apolipoprotein E4 genotype in Alzheimer's disease*. Biological Psychiatry Journal, 2010. **15**: p. 879–884.
52. Mormino, E.C., et al., *Amyloid and APOE epsilon4 interact to influence short-term decline in preclinical Alzheimer disease*. Neurology, 2014. **82**(20): p. 1760-7.
53. Bentahir, M.e.a., *Presenilin clinical mutations can affect γ -secretase activity by different mechanisms*. Journal of Neurochemistry, 2006. **96**: p. 732-742.
54. Priller, C., T. Bauer, and G. Mitteregger, et al., *Synapse formation and function is modulated by the amyloid precursor protein*. Journal of Neuroscience, 2006. **26**(27): p. 7212-21.
55. Pung, L., X. Wang, and M. Li, et al., *The role of APP in Alzheimer's disease*. Advances in Alzheimer's Disease, 2013. **02**(02): p. 60-65.
56. Kandimalla, R., et al., *Understanding Aspects of aluminum exposure in Alzheimer's disease development*. Brain Pathol, 2015.
57. Zhao, Y., et al., *Aluminum-induced amyloidogenesis and impairment in the clearance of amyloid peptides from the central nervous system in Alzheimer's disease*. Front Neurol, 2014. **5**: p. 167.
58. Ehgartner, B., *Nach Jahren Auftrieb für die Aluminiumhypothese*. Deutsches Ärzteblatt, 2013. **110**(6).
59. Drzezga, A. and S. Förster, *Demenzdiagnostik mit der Amyloid-PET-Amyloid-Imaging for Diagnosis of Dementia*. Der Nervenarzt, 2012. **35**: p. 82-92.
60. Drzezga, A., O. Sabri, and A. Fellgiebel, *Frühdiagnose des Morbus Alzheimer: Amyloid-Bildgebung – Reif für die Routine?* Deutsches Ärzteblatt, 2014. **111**(26).
61. Stiftung Alzheimer Initiative. *Gehirn mit Alzheimer-Krankheit*. 2015 02.11.2015; Available from: https://www.alzheimer-forschung.de/alzheimer-krankheit/illustrationen_gehirnmitalzheimer.htm.
62. Iwatsubo, T., et al., *Visualization of A β 42(43) and A β 40 in senile plaques with end-specific A β monoclonals: Evidence that an initially deposited species is A β 42(43)*. Neuron, 1994. **13**(1): p. 45-53.
63. Mao, P. and P.H. Reddy, *Aging and amyloid beta-induced oxidative DNA damage and mitochondrial dysfunction in alzheimer's disease: Implications for early intervention and therapeutics*. Biochimica et Biophysica Acta Neuropathologica, 2011. **1812**: p. 1359-1370.
64. Gravina, S.A., L. Ho, and C.B. Eckman, *Amyloid beta protein (A beta) in alzheimer's disease brain. Biochemical and immunocytochemical analysis with antibodies specific for forms ending at A beta 40 or A beta*. The Journal of Biological Chemistry, 1995. **42**: p. 7013-7018.
65. Hardy, J.A. and G.A. Higgins, *Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis*. Science, 1992. **256**: p. 184 – 185.

66. Ittner, L.M. and J. Götz, *Amyloid- β and tau — a toxic pas de deux in Alzheimer's disease*. Nat Rev Neurosci, 2011. **12**(2): p. 67-72.
67. Gotz, J., et al., *Formation of neurofibrillary tangles in P301 τ transgenic mice induced by A β 42 fibrils*. Science, 2001. **293**(5534): p. 1491-5.
68. Mao, P., *Recent progress and concerns in dementia: Distinguishing Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies via biochemical markers in the cerebrospinal fluid*. Advances in Biological Chemistry, 2012. **02**(02): p. 176-190.
69. Hyman, B.T., C.H. Phelps, and T.G. Beach, et al., *National Institute on Aging—Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease*. Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association. **8**(1): p. 1-13.
70. Braak, H. and E. Braak, *Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories*. Neurobiology of Aging, 1997. **18**: p. 351-357.
71. Hampel, H., S.J. Teipel, and K. Bürger, *Neurobiologische Frühdiagnostik der Alzheimer-Krankheit*. Der Nervenarzt, 2007. **78**(11): p. 1310-1318.
72. Dorszewska, J., A. Różycka, and A. Oczkowska, et al., *Mutations of TP53 Gene and Oxidative Stress in Alzheimer's Disease Patients*. Advances in Alzheimer's Disease, 2014. **03**(01): p. 24-32.
73. Szarka, A., *[THE ROLE OF beta-AMYLOID AND MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION IN THE PATHOGENESIS OF ALZHEIMER'S DISEASE]*. Ideggyogy Sz, 2015. **68**(7-8): p. 222-8.
74. Nunomura, A., G. Perry, and G.e.a. Aliev, *Oxidative damage is the earliest event in alzheimer disease*. 2001. **60**: p. 759-767.
75. Robinson, L., B. Platt, and G. Riedel, *Involvement of the cholinergic system in conditioning and perceptual memory*. Behavioural Brain Research, 2011. **221**(2): p. 443-465.
76. Balin, B.J. and A.P. Hudson, *Etiology and pathogenesis of late-onset Alzheimer's disease*. Curr Allergy Asthma Rep, 2014. **14**(3): p. 417.
77. Sadowski, M., J. Pankiewicz, and H. Scholtzova, *Links between the pathology of Alzheimer's disease and vascular dementia*. Neurochemical Research, 2004. **29**(6): p. 1257-1266.
78. Brundel, M., et al., *Cerebral microinfarcts: a systematic review of neuropathological studies*. J Cereb Blood Flow Metab, 2012. **32**(3): p. 425-36.
79. Haberl, R.L., *Morbus Binswanger und andere vaskuläre Demenzen*, in *Demenzen in Theorie und Praxis*, H. Förstl, Editor. 2011, Springer Berlin Heidelberg. p. 93-112.
80. Sadowski, M., et al., *Links between the pathology of Alzheimer's disease and vascular dementia*. Neurochem Res, 2004. **29**(6): p. 1257-66.
81. Johnson, K.A., M. Gregas, and J.A. Becker, *Imaging of amyloid burden and distribution in cerebral amyloid angiopathy*. Ann Neurol, 2007. **62**(3): p. 229-234.
82. Otto, M., et al., *German consortium for frontotemporal lobar degeneration*. Nervenarzt, 2011. **82**(8): p. 1002-5.
83. Danek, A., *Pick-Komplex: Frontotemporale Lobärdegenerationen*, in *Demenzen in Theorie und Praxis*, H. Förstl, Editor. 2011, Springer Berlin Heidelberg. p. 155-172.
84. Shi, J., et al., *Histopathological changes underlying frontotemporal lobar degeneration with clinicopathological correlation*. Acta Neuropathol, 2005. **110**(5): p. 501-12.
85. Mollenhauer, B., et al., *Lewy body and parkinsonian dementia: common, but often misdiagnosed conditions*. Dtsch Arztebl Int, 2010. **107**(39): p. 684-91.
86. Weindl, A., *»Parkinson Plus«/Demenz mit Lewy-Körperchen, Chorea Huntington und andere Demenzen bei Basalganglienerkrankungen*, in *Demenzen in Theorie und Praxis*, H. Förstl, Editor. 2011, Springer Berlin Heidelberg. p. 113-144.
87. McKeith, I. G., et al., *Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with lewy bodies (DLB): Report of the consortium on DLB international workshop*. Neurology, 1996 **47**: p. 1113-1124.

88. McKhann, G., et al., *Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease*. *Neurology*, 1984. **34**: p. 939-944.
89. Davis, D.G., et al., *Alzheimer neuropathologic alterations in aged cognitively normal subjects*. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 1999. **58**: p. 376-388.
90. Kukull, W.A., E.B. Larson, and B.V. Reifler, *The validity of 3 clinical diagnostic criteria for Alzheimer's disease*. *Neurology*, 1990. **40**: p. 1364-1369.
91. Jellinger, K., et al., *Clinicopathological analysis of dementia disorders in the elderly*. *Journal of Neurological Sciences*, 1990. **95**: p. 239-258.
92. Mason, N.S., C.A. Mathis, and W.E. Klunk, *Positron emission tomography radioligands for in vivo imaging of Abeta plaques*. *J Labelled Comp Radiopharm*, 2013. **56**(3-4): p. 89-95.
93. Dubois, B., H.H. Feldman, and C. Jacova, et al., *Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria*. *Lancet Neurology*, 2007. **6**: p. 734-746.
94. Dubois, B., et al., *Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria*. *The Lancet Neurology*. **13**(6): p. 614-629.
95. Thal, D.R., et al., *Phases of A β -deposition in the human brain and its relevance for the development of AD*. *Neurology*, 2002. **58**: p. 1791-1800.
96. Lockhart, A., J.R. Lamb, and T. Osredkar, *PIB is a non-specific imaging marker of amyloid-beta (A β) peptide-related cerebral amyloidosis*. *Brain Aging*, 2007. **130**: p. 2607-2615.
97. Grimmer, T., A. Drzezga, and A. Kurz, *Visualization of amyloid with positron emission tomography. Useful improvement in the diagnosis of dementia?* *Nervenarzt*, 2010. **81**(5): p. 602-6.
98. Kemppainen, N.M., S. Aalto, and I.A. Wilson, *Voxel-based analysis of PET amyloid ligand [¹¹C]PIB uptake in Alzheimer disease*. *Neurology*, 2006. **67**: p. 1575-1580.
99. Barthel, H., et al., *Cerebral amyloid- β PET with florbetaben (18F) in patients with Alzheimer's disease and healthy controls: a multicentre phase 2 diagnostic study*. *Lancet Neurology*, 2011. **10**: p. 424-435.
100. Sabri, O., et al., *Florbetaben PET imaging to detect amyloid beta plaques in Alzheimer disease: Phase 3 study*. *Alzheimer's & Dementia*, 2015: p. 1-11.
101. Leinonen, V., et al., *Diagnostic effectiveness of quantitative [(1)(8)F]flutemetamol PET imaging for detection of fibrillar amyloid beta using cortical biopsy histopathology as the standard of truth in subjects with idiopathic normal pressure hydrocephalus*. *Acta Neuropathol Commun*, 2014. **2**: p. 46.
102. Chiotis, K., S.F. Carter, and K. Farid, et al., *Amyloid PET in European and North American cohorts; and exploring age as a limit to clinical use of amyloid imaging*. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2015. **42**(10): p. 1492-1506.
103. Choi, S.R., et al., *Preclinical properties of 18F-AV-45: a PET agent for Abeta plaques in the brain*. *J Nucl Med*, 2009. **50**(11): p. 1887-1894.
104. Lister-James, J., M. Pontecorvo, and C. Clark, *Florbetapir f-18: a histopathologically validated Beta-amyloid positron emission tomography imaging agent*. *Semin Nucl Med*, 2011. **41**(4): p. 300-304.
105. Fodero-Tavoletti, M.T., et al., *In vitro characterization of [(18)F]-florbetaben, an Abeta imaging radiotracer*. *Nucl Med Biol*, 2012. **39**(7): p. 1042-1048.
106. Cairns, N.J., et al., *Absence of Pittsburgh compound B detection of cerebral amyloid beta in a patient with clinical, cognitive, and cerebrospinal fluid markers of Alzheimer disease: a case report*. *Arch Neurol*, 2009. **66**(12): p. 1557-1562.
107. Clark, C.M., et al., *Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology*. *JAMA*, 2011. **305**(3): p. 275-283.

108. Ikonovic, M.D., et al., *Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease*. Brain, 2008. **131**(6): p. 1630-1645.
109. Wolk, D.A., et al., *Association between in vivo fluorine 18-labeled flutemetamol amyloid positron emission tomography imaging and in vivo cerebral cortical histopathology*. Arch Neurol, 2011. **68**(11): p. 1398-1403.
110. Meyer, P.T., et al., *Dualbiomarker imaging of regional cerebral amyloid load and neuronal activity in dementia with PET and 11C-labeled Pittsburgh compound B*. J Nucl Med, 2011. **52**(3): p. 393-400.
111. Strimbu, K. and J.A. Tavel, *What are Biomarkers?* Current opinion in HIV and AIDS, 2010. **5**(6): p. 463-466.
112. Biomarkers Definitions Working, G., *Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework*. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2001. **69**(3): p. 89-95.
113. de Souza, L.C., et al., *Biological markers of Alzheimer's disease*. Arq Neuropsiquiatr, 2014. **72**(3): p. 227-31.
114. Wattamwar, P.R. and P.S. Mathuranath, *An overview of biomarkers in Alzheimer's disease*. Annals of Indian Academy of Neurology, 2010. **13**(Suppl2): p. S116-S123.
115. Aisen, P. *Advances in Detecting Alzheimer's Disease*. 2012 27.11.15]; Available from: <https://www.nia.nih.gov/alzheimers/publication/2011-2012-alzheimers-disease-progress-report/advances-detecting-alzheimers>.
116. Jack, C.R., D.S. Knopman, and W.J. Jagust, *Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers*. Lancet Neurology, 2013. **12**: p. 207-216.
117. Frölich, L. and L. Hausner, *Therapie mit Antipsychotika und Antidepressiva bei Demenzen*. Der Nervenarzt, 2015. **04**: p. 461-467.
118. Hahn, E.A., et al., *A change in sleep pattern may predict Alzheimer disease*. The American Journal of Geriatric Psychiatry, 2014. **22**(11): p. 1262-71.
119. *Das AMDP-System. Manual zur Dokumentation psychiatrischer Befunde*. 8 ed. 2006: Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie.
120. Tölle, R. and K. Windgassen, *Altersdemenzen*, in *Psychiatrie*. 2014, Springer Berlin Heidelberg. p. 301-311.
121. Clarfield, A.M., *The decreasing prevalence of reversible dementias: an updated meta-analysis*. Archive of Internal Medicine, 2003. **163**: p. 2219-2229.
122. Djukic, M., et al., *Frequency of dementia syndromes with a potentially treatable cause in geriatric in-patients: analysis of a 1-year interval*. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 2015. **265**(5): p. 429-438.
123. Plassman, B.L., J.W. Williams, and J.R. Burke, *Systematic review: factors associated with risk for and possible prevention of cognitive decline in later life*. Annual Internal Medicine, 2010. **153**(3): p. 182.
124. Jelic, V. and J. Kowalski, *Evidence-based evaluation of diagnostic accuracy of resting EEG in dementia and mild cognitive impairment*. Clinical EEG Neuroscience, 2009. **40**: p. 129-142.
125. *S3-Leitlinie "Demenzen"- Langversion- 1. Revision August 2015*. 2015, Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN),
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).
126. Yang, L., D. Rieves, and C. Ganley, *Brain Amyloid Imaging - FDA Approval of Florbetapir F18 Injection*. The New England Journal of Medicine, 2012. **367**(10).

127. Ihl, R., et al., *Neuropsychometric Tests in Cross Selectional and Longitudinal Studies-A Regression Analysis of ADAS-Cog, SKT and MMSE*. Pharmacopsychiatry, 1999. **32**: p. 248-254.
128. Weyer, G., *Internationale Skalen für Psychiatrie*. 2005, Weinheim: Collegium Internationale Psychiatricae Scalarum.
129. Mirra, S.S., *The CERAD Neuropathology Protocol and Consensus Recommendations for the Postmortem Diagnosis of Alzheimer's Disease: A Commentary*. Neurobiology of Aging. **18**(4): p. 91-94.
130. Morris, J.C., et al., *Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD) clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease*. Psychopharmacol Bulletin, 1988. **24**(4): p. 641-52.
131. Welsh, K., N. Butters, and J.P. Hughes, et al., *Detection of abnormal memory decline in mild cases of Alzheimer's disease using CERAD neuropsychological measures*. Archive Neurology, 1991. **48**: p. 278-281.
132. Welsh, K., N. Butters, and J.P. Hughes, et al., *Detection and staging of dementia in Alzheimer's disease - use of the neuropsychological measures developed for CERAD*. Archive Neurology, 1992. **49**: p. 448-452.
133. Gearing, M., S.S. Mirra, and J. Hedreen, *CERAD Part X. Neuropathology confirmation of the clinical diagnosis of Alzheimer's Disease*. Neurology, 1995. **45**: p. 461-466.
134. Clark, C.M., L. Sheppard, and G. Fillenbaum, *Variability in annual Mini-Mental State score in Patients with probable Alzheimer's Disease: a clinical perspective of data from CERAD*. Arch Neurol, 1999. **56**: p. 857-962.
135. Barth, S., et al., *Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: An Investigation of the CERAD-NP Test Battery*. F Neuro, 2005. **776**.
136. Rabitsch, S. *Die CERAD-Testbatterie. Ergebnisse und ihre Auswirkungen im Patienten Alltag*. 2014 10.03.2014 26.09.2015]; Available from: <http://www.springermedizin.at/artikel/39637-die-cerad-testbatterie>.
137. Psychologie Information and Z.-L. Institut, *CERAD - Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Assessment Battery - deutsche Fassung*. 1997.
138. Shulman, K.I., et al., *Clock-drawing and dementia in the community: A longitudinal study*. International Journal of Geriatric Psychiatry, 1993. **8**: p. 487-496.
139. Shulman, K.I., R. Shedletsky, and I.L. Silver, *The challenge of time: Clock drawing and cognitive function in the elderly*. International Journal of Geriatric Psychiatry, 1986. **1**: p. 135-140.
140. Rodewald, K., M. Weisbrod, and S. Aschenbrenner, *Manual. Trail Making Test. Langsteinbacher Version*, in *Kurzbezeichnung TMT-L*. 2004, Schuhfried GmbH, Wirtschaftspsychologisches Entwicklungsinstitut Schweden.
141. Bowie, C.R. and P.D. Harvey, *Administration and interpretation of the Trail Making Test*. Nat Protoc, 2006. **1**(5): p. 2277-81.
142. Reitan, R.M., *Validity of the trail making test as an indication of organic brain damage*. Perceptual and Motor Skills, 1958. **8**: p. 271-276.
143. Dubois, B. and I. Litvan, *The FAB: A frontal assessment battery at bedside*. Neurology, 2000. **55**(11): p. 1621-1626.
144. Benke, T., E. Karner, and M. Delazer, *FAB-D: German version of the Frontal Assessment Battery*. J Neurol, 2013. **260**(8): p. 2066-72.
145. Slachevsky, A., et al., *Frontal assessment battery and differential diagnosis of frontotemporal dementia and Alzheimer disease*. Arch Neurol, 2004. **61**(7): p. 1104-7.
146. Yesavage, J.A., et al., *Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report*. J Psychiatr Res, 1982-1983. **17**(1): p. 37-49.

147. Montorio, I. and M. Izal, *The Geriatric Depression Scale: a review of its development and utility*. *Int Psychogeriatr*, 1996. **8**(1): p. 103-112.
148. Bazin, N. and L. Bratu, *Depression in the elderly: prodroma or risk faktor for dementia? A critical review of the literature*. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*, 2014. **12**(3): p. 289-297.
149. Bennett, S. and A.J. Thomas, *Depression and dementia: cause, consequence or coincidence?* *Maturitas*, 2014. **79**(2): p. 184-190.
150. Kaiser, E., et al., *Influence of delayed CSF storage on concentrations of phospho-tau-protein (181), total-tau-protein and beta-amyloid (1-42)*. *Neurosci Lett*, 2007. **417**: p. 193-195.
151. Blennow, K., et al., *Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease*. *Nat Rev Neurol*, 2010. **6**(3): p. 131-144.
152. Blennow, K. and H. Zetterberg, *Is it time for biomarker-based diagnostic criteria for prodromal Alzheimer`s disease?* *Alzheimers Res Ther*, 2010. **2**: p. 8.
153. Schönknecht, P., et al., *Increased tau protein differentiates mild cognitive impairment from geriatric depression and predicts conversion to dementia*. *Neurosci Lett*, 2007. **416**: p. 39-42.
154. Schoonenboom, N.S., et al., *Cerebrospinal fluid markers for differential dementia diagnosis in a large memory clinic cohort*. *Neurology*, 2012. **78**: p. 47-54.
155. Sunderland, T., G. Linker, and N. Mirza, et al., *Decreased beta-amyloid 1-42 and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease*. *JAMA*, 2003. **289**: p. 2094-2103.
156. Voevodskaya, O., et al., *The effects of intracranial volume adjustment approaches on multiple regional MRI volumes in healthy aging and Alzheimer's disease*. *Front Aging Neurosci*, 2014. **6**: p. 264.
157. von Gunten, A., et al., *Cognitive impact of neuronal pathology in the entorhinal cortex and CA1 field in Alzheimer's disease*. *Neurobiol Aging*, 2006. **27**(2): p. 270-277.
158. Kebreten, F.M. and P.R. Mouton, *AD-Type Neuron Loss in Transgenic Mouse Models*, in *Neurostereology: Unbiased Stereology of Neural Systems*. 2013, John Wiley and Sons
159. Yarowsky, P.J. and D.H. Ingvar, *Neuronal activity and energy metabolism*. *Fed Proc*, 1981. **40**: p. 2358-2363.
160. Schicha, H. and O. Schober, *Nuklearmedizin-Basiswissen und klinische Anwendung*. 7 ed. 2013.
161. Giovacchini, G., et al., *PET translates neurophysiology into images: A review to stimulate a network between neuroimaging and basic research*. *J Cell Physiol*, 2011. **226**: p. 948–961.
162. Magistretti, P.J. and L. Pellerin, *Cellular mechanisms of brain energy metabolism and their relevance to functional brain imaging*. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 1999. **354**: p. 1155-1163.
163. Bohnen, N.I., et al., *Effectiveness and safety of 18F-FDG PET in the evaluation of dementia: a review of the recent literature*. *J Nucl Med*, 2012. **53**: p. 59–71.
164. Friedland, R.P., W.J. Jagust, and R.H. Huesman, *Regional cerebral glucose transport and utilization in Alzheimer's disease*. *Neurology*, 1989. **39**: p. 1427-1434.
165. Mielke, R., et al., *Dysfunction of visual cortex contributes to disturbed processing of visual information in Alzheimer's disease*. *Int J Neurosci*, 1995. **82**(1-2): p. 1-9.
166. Mielke, R. and W.D. Heiss, *Positron emission tomography for diagnosis of Alzheimer's dementia*. *J Neural Transm Suppl*, 1998. **53**: p. 237-250.
167. Minoshima, S., et al., *Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease*. *Ann Neurol*, 1997. **42**(1): p. 85-94.

168. Teipel, S.J., F. Willoch, and K. Ishii, *Resting state glucose utilization and the CERAD cognitive battery in patients with Alzheimer's disease*. *Neurobiol Aging*, 2006. **27**: p. 681–690.
169. Foster, N.L., J.L. Heidebrink, and C.M. Clark, *FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease*. *Brain Aging*, 2007. **130**: p. 2616–2635.
170. Minoshima, S., et al., *Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation*. *Ann Neurol*, 2001. **50**: p. 358-365.
171. Krause, B.J., et al., *Leitlinien - FDG-PET/CT in der Onkologie*. *Der Nuklearmediziner*, 2007. **46**: p. 291-301.
172. Crasto, A. *Florbetaben (18F), FDA and EMA accept NDA and MAA for Piramal's Alzheimer's imaging agent*. 2013 09.12.15]; Available from: <http://newdrugapprovals.org/2013/03/25/florbetaben-18f-fda-and-ema-accept-nda-and-maa-for-piramals-alzheimers-imaging-agent/>.
173. Sabri, O., et al., *Beta-amyloid imaging with florbetaben*. *Clin Transl Imaging*, 2015. **3**(1): p. 13-26.
174. Sabri, O., et al., *Florbetaben PET imaging to detect amyloid beta plaques in Alzheimer's disease: phase 3 study*. *Alzheimers Dement*, 2015. **11**(8): p. 964-74.
175. Yang, L., D. Rieves, and C. Ganley, *Brain Amyloid Imaging — FDA Approval of Florbetapir F18 Injection*. *The New England Journal of Medicine*, 2012. **9**: p. 885-887.
176. Vandenberghe, R., et al., *18F-flutemetamol amyloid imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: a phase 2 trial*. *Ann Neurol*, 2010. **68**(3): p. 319-29.
177. Feurer, R., *[18F]-FDG-PET und neuropsychologische Untersuchung bei der Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB)*. 2007, Feurer, R.: München.
178. *PNEURO Brain PET Analyses* P.T. Ltd, Editor. 2014: Zürich.
179. Deisenhammer, F., F. Sellebjerg, and C.E. Teunissen, *Cerebrospinal Fluid in Clinical Neurology*. 2010: Springer.
180. Morris, E., et al., *Diagnostic accuracy of (18)F amyloid PET tracers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis*. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2016. **43**: p. 374-385.
181. Pharmaceuticals, B.H. *Bayer startet Phase-III-Studie mit Florbetaben*. 2009 16.11.15]; Available from: <https://pharma.bayer.com/de/forschung-und-entwicklung/aktuelles/bayer-startet-phase-iii-studie-mit-florbetaben.php>.
182. Jack, C.R., D.S. Knopman, and W.J. Jagust, *Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade*. *Lancet Neurology*, 2010. **9**(119-128).
183. Snowdon, D.A., et al., *Linguistic ability in early life and cognitive function and alzheimer's disease in late life: Findings from the nun study*. *JAMA*, 1996. **275**(7): p. 528-532.
184. Kalaria, R.N. and C. Ballard, *Overlap between pathology of Alzheimer disease and vascular dementia*. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 1999. **13 Suppl 3**: p. S115-23.
185. Cummings, J., T. Morstof, and K. Zhong, *Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures*. *Alzheimer's Research & Therapy*, 2014. **6**(37).
186. Fu, A.K., et al., *IL-33 ameliorates Alzheimer's disease-like pathology and cognitive decline*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016. **113**(19): p. E2705-13.
187. Xiong, Z., et al., *Alzheimer's disease: evidence for the expression of interleukin-33 and its receptor ST2 in the brain*. *J Alzheimers Dis*, 2014. **40**(2): p. 297-308
188. Salloway S. et al., *Amyloid-Related Imaging Abnormalities in 2 Phase 3 Studies Evaluating Aducanumab in Patients With Early Alzheimer Disease*. *JAMA Neurol*.2022;79(1):13-21



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Promotionsbüro
Medizinische Fakultät



Eidesstattliche Versicherung

Germann, Theresa

—

Name, Vorname

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

Die 18F-Florbetaben-Amyloid-PET-PET-CT im Vergleich mit etablierten Diagnostikmethoden in der Frühdiagnostik bei M. Alzheimer.

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, 25.05.2022

Theresa Germann

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

