

Zweifache Messung des zerebralen
Glukosestoffwechsels mit F18-FDG PET in
einer einzelnen Untersuchung. Etablierung
der Methodik und Anwendung bei Alzheimer-
Patienten zum Therapiemonitoring

Marc Daniel Wermke

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Klinikum rechts der Isar
Nuklearmedizinische Klinik
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Markus Schwaiger)

Zweifache Messung des zerebralen Glukosestoffwechsels mit F18-FDG PET in einer einzelnen Untersuchung. Etablierung der Methodik und Anwendung bei Alzheimer-Patienten zum Therapiemonitoring

Marc Daniel Wermke

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. M. Schwaiger
2. apl. Prof. Dr. A. Kurz

Die Dissertation wurde am 14.08.2009 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 24.03.2010 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	8
1.1 Alzheimer Demenz.....	8
1.1.1 Definition.....	8
1.1.2 Epidemiologie, Risikofaktoren und Klinik.....	8
1.1.3 Ätiopathogenese und Genetik.....	10
1.1.4 Diagnostik.....	13
1.1.5 FDG-PET in der Diagnostik der Alzheimer Demenz: vom Ruhe-PET zum Aktivierungsparadigma.....	15
1.2 Zielsetzung der Studie.....	27
2. Material und Methoden.....	30
2.1 Grundlagen der Positronen-Emissions-Tomographie.....	30
2.1.1 Physikalische Grundlagen.....	30
2.1.2 Zerebraler Glukosemetabolismus: Koppelung Glukoseverbrauch und neuronaler Aktivität.....	35
2.1.3 Erfassung des regionalen zerebralen Glukosemetabolismus.....	37
2.2 Diagnostik.....	40
2.2.1 Erfassung der kognitiven Leistung und Neuropsychologische Testung durch CERAD, CDR und ADL	41
2.2.2 Routine Blutuntersuchung.....	41
2.2.3 Magnetresonanztomographie.....	42
2.3 Diagnosekriterien.....	42
2.3.1 ICD-10 Kriterien.....	43
2.3.2 Kriterien der NINCDS/ADRDA.....	43
2.4 Studienkriterien.....	45
2.4.1 Einschlußkriterien.....	45
2.4.2 Ausschlußkriterien.....	46

2.5 Patientenkollektiv	46
2.6 Versuchsaufbau	47
2.6.1 Material unter besonderer Berücksichtigung der klinischen Anforderungen an den Versuchsaufbau.....	48
2.7 Durchführung des Aktivierungsparadigmas und Datenerhebung durch zweifache Messung des regionalen zerebralen Stoffwechsels mit F18-FDG	50
2.7.1 Grundlagen	50
2.7.2 Versuchsablauf und Datenakquisition.....	51
2.7.3. Studienprotokoll.....	54
2.7.4 Bildrekonstruktion und stereotaktische Normalisierung mit NEUROSTAT	55
2.8 Statistische Auswertung	57
2.8.1 Rechnerische Elimination von Restaktivitäten	57
2.8.2 Erstellung statistisch-parametrischer Bilder	58
3. Ergebnisse	60
3.1 Compliance während des Experiments und statistische Grundlagen der Analysen.....	60
3.2 Gruppenvergleich des cerebralen Metabolismus unter Berücksichtigung der Scanreihenfolge	61
3.3 Cerebraler Metabolismus unter audiovisueller Stimulation bei Patienten unter Verum (cholinerge Medikation).....	64
3.4 Cerebraler Metabolismus unter audiovisueller Stimulation bei Patienten unter Placebo	67
3.5 Unterschiede des zerebralen Metabolismus innerhalb der Patientengruppe zwischen Verum und Placebo	69
3.5.1 In Ruhe	69
3.5.2 Unter Aktivierungsbedingungen.....	74
3.6 Difference of differences	78

4. Diskussion.....	85
4.1 Doppel-FDG-PET in einem klinisch modifizierten Ansatz	85
4.2 Vorteile der stereotaktischen Normalisierung mit NEUROSTAT bei atrophierten Gehirnen.....	87
4.3 Diskussion des Gruppenvergleichs des zerebralen Metabolismus unter Berücksichtigung der Scanreihenfolge	88
4.4 Diskussion des Glukosemetabolismus unter audiovisueller Stimulation bei AD-Patienten unter Verum (cholinerges Medikament)	89
4.5 Diskussion des cerebralen Metabolismus unter Audiovisueller Stimulation bei Patienten unter Placebo.....	90
4.6 Diskussion der Unterschiede des zerebralen Ruhemetabolismus zwischen Verum und Placebo in der Patientengruppe.....	90
4.7 Unterschiede der zerebralen Aktivierbarkeit unter Verum- bzw. Placebogabe (Difference of Differences).....	92
4.8 Dorsal und ventral streams als Korrelate des Bewusstseins und der visuellen Perzeption	97
4.9 Ruhenetzwerke, kortikale Plastizität und Kompensationsstrategien- Erklärungsmodelle	99
4.10 Möglichkeiten des Therapiemonitoring bei Alzheimer Demenz durch bildgebende Methoden.....	103
4.11 Stellenwert und Einsetzbarkeit von Doppel-FDG-PET und passiver audiovisueller Stimulation in der klinischen Routine	105
5. Zusammenfassung und Ausblick	108
6 Anhang.....	111
6.1 Verzeichnis der Tabellen, Abbildungen und Abkürzungen...	111
6.1.1 Verwendete Tabellen	111
6.1.2 Verwendete Abbildungen	112

6.1.3 Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	115
8. Literaturverzeichnis	117
9. Danksagung.....	126

1 Einleitung

1.1 Alzheimer Demenz

1.1.1 Definition

Eine Demenz (lat. dementia: „Verrücktheit“) ist ein Defizit insbesondere in kognitiven aber auch emotionalen und sozialen Fähigkeiten die zu einer Einschränkung der Alltagskompetenz führt. Die Alzheimer Demenz (AD) ist die häufigste Demenzform im Alter wenngleich auch nicht die Einzige. Bei der Demenz vom Alzheimer-Typ handelt es sich um eine primär degenerative, zerebrale Erkrankung, welche klinisch durch einen schleichend zunehmenden Verlust kognitiver Leistungen -bis zum vollständigen Verlust der Alltagskompetenzen- gekennzeichnet ist. Histopathologisch geht die Erkrankung mit typischen neuropathologischen Korrelaten wie Hirnatrophie, pathologischer Fibrillenbildung und Amyloidplaques einher. Vor ca. 100 Jahren (1906) wurde das Krankheitsbild das erste Mal von Alois Alzheimer als präsenile Demenz, mit Krankheitsbeginn vor dem 65. Lebensjahr, beschrieben. Psychopathologisch und morphologisch besteht kein Unterschied zu der früher als eigene Entität beschriebenen senilen Demenz, mit Krankheitsbeginn nach dem 65. Lebensjahr, so dass beide Formen heute als ein Krankheitsbild gesehen werden.

1.1.2 Epidemiologie, Risikofaktoren und Klinik

Der geschätzte prozentuale Anteil der senilen Demenz vom Alzheimer-Typ an der Gesamtheit der demenziellen Erkrankungen beträgt 50-60 % {Blennow, 2006 #1}. Auch wenn die Prävalenz von Demenzen im Alter zwischen 60 und 65 Jahren unter 1% liegt, steigt diese danach nahezu exponentiell an und liegt bei einem Alter über 85 Jahren zwischen 24% und 33% {Ferri, 2005 #2}. Selbst wenn die Inzidenzen stabil bleiben, wird es durch die unaufhaltsame Verschiebung der Altersstruktur – insbesondere in den westlichen Industrienationen- zu einer deutlichen Zunahme an Alzheimer-Demenz-Patienten kommen. Bei der derzeitigen Entwicklung ist davon

auszugehen das im Jahre 2040 weltweit bis zu 81 Millionen Menschen an AD leiden werden {Blennow, 2006 #1}. Die durch die Demenz vom Alzheimer-Typ verursachten Kosten für das Gesundheitssystem sind immens und tendenziell weiter am steigen. Eine Studie bezifferte die weltweit direkt durch Demenzerkrankungen verursachten Kosten mit 156 Milliarden US-Dollar {Wimo, 2006 #4}, von dem mit der Krankheit einhergehenden Leid für die Betroffenen und deren Angehörigen abgesehen. Entsprechend wichtig werden auch in Zukunft Möglichkeiten einer frühen Diagnosestellung einer Alzheimer-Demenz sowie neue Therapiestrategien und deren Validierung sein.

Auch wenn das Altern an sich einer der Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung einer AD zu sein scheint, wurden zahlreiche andere Einflussfaktoren identifiziert. So scheinen eine niedrige Gehirnmasse, niedriger Bildungsstand (bzw. eine niedrige Anzahl an Bildungsjahren) und verminderte mentale bzw. auch physische Aktivität einen negativen Einfluss auf die zerebralen Konnektivität und damit auch auf die Kompensationsfähigkeit des Gehirns auf neuronale Schädigung zu haben und somit eine frühere klinische Manifestation der AD zu begünstigen {Mayeux, 2003 #3}. Bei anderen Risikofaktoren wie Diabetes, Hypercholesterinämie, koronare Herzerkrankung, Atherosklerose, Rauchen und Übergewicht, ist unklar inwieweit sie tatsächlich direkt mit der Entstehung der AD in Zusammenhang stehen, oder ob die durch sie ausgelöste zerebrovaskuläre Pathologie zu einem früheren Zusammenbruch der zerebralen Kompensationsfähigkeit führt {Mayeux, 2003 #3}. Auch für die schützende Wirkung von Antioxidantien, Vitamin B12, C und E sowie ungesättigte Fettsäuren gibt es Hinweise, jedoch keine allgemein gültigen Empfehlung hinsichtlich einer tatsächlichen Prophylaxe. Auch wenn all diese Faktoren einen mehr oder minder ausgeprägten Einfluss ausüben, scheinen genetische Faktoren von weitaus größerer Bedeutung zu sein (vgl. 1.1.3).

Die klinischen Manifestationen der AD sind vielfältig, doch in ihrem Verlauf ist sie immer progredient. Charakteristisch für die Erkrankung sind amnestische Gedächtnisstörungen {Greene, 1996 #5; Pillon, 1993 #6}, Verlust sprachlicher Kompetenz {Price, 1993 #7} und Nachlassen von räumlich-visuellen Gehirnleistungen {Esteban-Santillan, 1998 #8; Kirk, 1991 #9}. Motorische bzw. sensorische Abnormalitäten treten hingegen erst in den Spätphasen der Erkrankung auf {Esteban-Santillan, 1998 #8; Greene, 1996 #5; Kirk, 1991 #9; Price, 1993 #7}. Entscheidend und charakteristisch für den klinischen Verlauf ist dabei der Verlust der

Fähigkeiten bei den so genannten „activities of daily living“ (ADL). Sind hier zunächst komplexere Vorgänge (Bankgeschäfte, das Benutzen von öffentlichen Verkehrsmitteln etc.) betroffen, sind später auch grundlegende Fähigkeiten wie Körperpflege und das Benutzen einer Toilette betroffen {Galasko, 1997 #10}. Begleitend kommt es oft schon in frühen Erkrankungsstadien zu Stimmungsbeeinträchtigungen und später auch Apathie {Kawas, 2003 #11}. Psychotische und agitierte Zustände treten wiederum erst in späteren Stadien auf {Mega, 1996 #12}. Bei einer oft lang erhaltenen äußeren Fassade führt die Krankheit unweigerlich zu vollkommenem geistigen und physischen Verfall und entsprechend notwendiger Pflegebedürftigkeit.

Die Alzheimer-Krankheit führt im Durchschnitt etwa 10-12 Jahren nach Auftreten der ersten Symptome zum Tod, meist verursacht durch wiederholt auftretende Pneumonien.

1.1.3 Ätiopathogenese und Genetik

Eine Ursache für die Entstehung der Alzheimer Demenz ist nicht bekannt. Es scheint sich ätiopathogenetisch am ehesten um ein multifaktorielles Geschehen zu handeln. Grundsätzlich ist hier zwischen sporadischen und familiären Formen zu unterscheiden. Die familiäre Form ist eine autosomal dominante Form, welche durch einen Ausbruch der Erkrankung vor dem 65. Lebensjahr gekennzeichnet ist. Die erste damit assoziierte Mutation wurde auf dem Amyloid Precursor Protein (APP) entdeckt, welches auf dem Chromosom 21 lokalisiert ist. Dies erklärt auch das Auftreten einer Alzheimer-Pathologie bei Patienten mit Trisomie 21 (Down-Syndrom). Die APP-Mutationen (von denen im Verlauf weitere Varianten entdeckt wurden) erklären aber nur einen gewissen Teil der familiären Fälle. Die meisten Fälle der familiären AD erklären sich jedoch durch Mutationen des Presenilin 1 und Presenilin 2 {Levy-Lahad, 1995 #14; Sherrington, 1995 #13}. Insgesamt beträgt die Prävalenz der familiären Form jedoch max. 1% der AD-Fälle {Harvey, 2003 #15}.

Bei der zweiten Variante der AD, der sog. sporadischen Form wurde 1993 ein Zusammenhang zwischen dem Apolipoprotein E (APOE) epsilon 4 Allel (APOE4) und der AD entdeckt {Corder, 1993 #16; Poirier, 1993 #17}. Heterozygote Träger dieses Gens weisen ein dreifach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer AD auf,

homozygote Träger gar ein 15-fach erhöhtes Risiko {Farrer, 1997 #18}. APOE4 scheint insbesondere den Zeitpunkt des Ausbruches der Erkrankung zu modulieren {Corder, 1993 #16}, d.h. zu einem früheren Ausbruch der manifesten AD zu führen. Bezüglich der tatsächlichen molekularen Mechanismen welche den Krankheitsverlauf-bestimmenden Effekt des APOE4 Allels betreffen, gibt es verschiedene Theorien die bislang jedoch noch genau das sind: Theorien. Einer dieser Mechanismen beruht auf der Rolle des APOE als zellulären Cholesterintransporter im Gehirn, wobei APOE4 diese Aufgabe schlechter zu erfüllen scheint und somit insbesondere auch zelluläre Reparaturmechanismen erschwert. Die Beobachtung des „schützenden“ Effektes Cholesterin-senkender Medikamente unterstützt diese These. Zum anderen ist APOE für die Bildung bzw. Ablagerung von β -Amyloid mitverantwortlich, in dem es als „Chaperon“ (Helfer) die Aggregation und Plaquebildung fördert {Holtzman, 2000 #20; Poirier, 1994 #21}. Insgesamt scheint bei der aktuellen Studienlage APOE4 der genetische Hauptkandidat für die Ausbildung einer AD zu sein {Raber, 2004 #22}. Es gibt zudem vermehrt Hinweise darauf, das insbesondere das β -Amyloid eine zentrale Rolle bei der Pathogenese der AD spielt {Hardy, 2002 #23}:

1. Mutationen des APP scheinen zu der sogenannten „early-onset“-AD-Variante zu führen {Butterfield, 2002 #27};
2. Mutationen die mit AD assoziiert sind, führen zu einer erhöhten Last an β -Amyloid {Carter, 2001 #25};
3. β -Amyloid zeigt in vitro eine ausgeprägte Neurotoxizität und führt zum Zelltod {Carter, 2001 #26};
4. In transgenen Mäusen führt die Überexpression von APP zu einer ähnlich vermehrten Plaquebildung wie bei Menschen mit AD {Carter, 2001 #25};
5. Dieselben transgenen Mäuse zeigen in Korrelation mit der erhöhten Plaquelast vermehrt Lern- und Gedächtnisdefizite auf {Hsiao, 1996 #28};
6. Patienten mit Anti-Amyloid-Antikörpern scheinen einen verlangsamten Krankheitsverlauf zu zeigen {Hock, 2003 #24}.

Insgesamt scheint die vermehrte Aggregation und Ablagerung von β -Amyloid zu einer Reihe von Reaktionen an der Nervenzelle zu führen, die über die Bildung von Neurofibrillen, Oxidation bzw. Lipidperoxidation und Entzündung schließlich eine Kaskade einleiten die zur Zellapoptose führt {Hardy, 2002 #23}. Der Zellverlust führt dann wiederum sekundär zu einem relativen Transmittermangel an Acetylcholin,

Norepinephrin und Serotonin mit entsprechenden klinischen Konsequenzen {Palmer, 1988 #30; Pappas, 2000 #29}. Vielversprechende Therapieansätze (die unter 1.1.6 näher ausgeführt sind) existieren und versuchen einerseits in die Amyloid-Kaskade einzugreifen, andererseits wird versucht die daraus resultierenden Defizite in den Neurotransmittersystemen auszugleichen.

Es gibt auch andere Modelle, die die Rolle pathologischer / abnormaler Tau-Proteine bei der Pathologie der AD betonen. Parallel zur Entdeckung der Amyloid-Kaskade wurde hyperphosphoryliertes Tau-Protein entdeckt {Grundke-Iqbal, 1986 #31; Nukina, 1986 #32}, welches zur Formierung der ebenfalls pathologischen Tangles führt. Tau ist ein Protein, welches für die mikrotubuläre Stabilität und Integrität benötigt wird. Durch pathologisches, hyperphosphoryliertes Tau-Protein wird diese strukturelle Integrität gestört und es kommt zu einer gestörten axonalen bzw. auch synaptischen Funktion {Iqbal, 2005 #33}.

Beide Mechanismen –sowohl die Ausbildung von Amyloidplaques als auch die Bildung von Neurofibrillen- sind kennzeichnend für die AD. Die oft beobachtete Komorbidität von AD mit zerebrovaskulären Erkrankungen, könnte durch eine verminderte Versorgung zerebraler Netzwerke und einen dadurch verminderten bzw. gestörten Amyloidabbau erklärt werden. Andererseits könnten das Eine – zerebrovaskuläre Pathologien- und das Andere –AD- als separate Entitäten nebeneinander bestehen und einander zwar nicht bedingen, aber durchaus, durch eine Überlastung der zerebralen Kompensationsfähigkeit, beschleunigen oder gar potenzieren {Riekse, 2004 #34; Snowden, 1997 #35}. Die bereits unter 1.1.2 angeführte kognitive Reservekapazität vermag den Ausbruch der Erkrankung wiederum zu verzögern, d.h. je größer die intrazerebrale Konnektivität, je größer natürlich auch die neuronale Dichte, desto größer ist die Fähigkeit des Gehirns den Ausfall erkrankter Areale durch die Aktivierung alternativer Areale bzw. Netzwerke zu kompensieren. D.h. bei gleichem Ausmass der zugrunde liegenden Pathologie, ist das Gehirn mit der größeren Reservekapazität durch Kompensationsmechanismen noch zu höheren kognitiven Leistungen fähig. Das Konzept der kognitiven Reservekapazität und der Kompensation ist insbesondere für das Verständnis von Aktivierungsstudien von zentraler Bedeutung.

1.1.4 Diagnostik

Liegt nach der bereits erwähnten Definition eine Demenz vor, bzw. sind die entsprechenden Kriterien für das Vorliegen einer Demenz erfüllt, gilt es als nächsten Schritt die Art der Demenz zu klären. Da die Alzheimer-Demenz eine Ausschlussdiagnose darstellt, müssen zunächst andere potentiell behandelbare Demenzformen ausgeschlossen werden. Zu diesen behandelbaren Demenzen gehören beispielsweise stoffwechselbedingte dementielle Zustände, iatrogene, durch Substanzabusus, bzw. intrazerebrale Blutungen hervorgerufene Demenzformen und depressive Pseudodemenzen. Um diese Formen abzugrenzen, sind laborchemischen Untersuchungen, sowie eine ausführliche neurologische und internistische Untersuchung durchzuführen. Zunächst sollten eine TSH-Bestimmung zur Klärung der Schilddrüsen-Stoffwechsellage sowie eine Bestimmung des Serum-Vitamin-B-12-Spiegels erfolgen. Laborchemisch sollten zudem die Elektrolyte, der Harnstoff, das Blutbild (und BKS) sowie der Blutglukosespiegel und die Leberenzyme bestimmt werden. Spezifischere Labortests umfassen dabei eine serologische Untersuchung auf Syphilis, HIV und bei entsprechendem Verdacht bzw. Anamnese der Ausschluß einer evtl. Schwermetallbelastung.

Zur eigentlichen Alzheimer-Basisdiagnostik, gehören neben den oben genannten Untersuchungsverfahren aber auch eine ausführliche psychiatrische Befunderhebung und Fremdanamnese sowie verschiedene neuropsychologische Testverfahren. Schon die neuropsychologischen Testbatterien dienen als erster Schritt zur Differenzierung der einzelnen Demenzformen. Als ein für den niedergelassenen Arzt sinnvoller, orientierender Screeningtest gilt dabei der Mini-Mental State Examination (MMSE). Durch zahlreiche Studien ist die gute Sensitivität und Spezifität dieses Screening-Instruments belegt worden {Folstein, 1975 #36}. Zu den von diesem Test erfassten Gedächtnisleistungen gehören Orientierungsvermögen, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit und Rechnen, Erinnerungsfähigkeit, Sprachvermögen und Verständnis. Bei einer zu erlangenden Gesamtpunktzahl von 30, liegt bei einem Testwert unterhalb von 24-26 Punkten ein pathologisches kognitives Defizit vor.

Der MMSE ist jedoch nur ein Subtest einer speziellen zur Erfassung von Demenzen gedachten Testbatterie: dem CERAD (**C**onsortium to **E**stablish a **R**egistry for

Alzheimer's Disease). Hiermit werden zusätzliche Gedächtnisleistungen wie z.B. lexikalisches Gedächtnis und Wortflüssigkeit erfasst, was eine weitergehende Differenzierung der Gedächtnisstörungen zulässt.

Aus den Befunden dieser Untersuchungen, aus der Progredienz der Erkrankung, sowie aus den notwendigerweise vorhandenen Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) lässt sich der klinische Verdacht auf eine Alzheimer-Demenz aussprechen. Ausführlich werden diese neuropsychologischen Testverfahren unter 2.2.1 erläutert.

Als nächste Stufe auf der diagnostischen Leiter sind die bildgebenden Verfahren von entscheidender Bedeutung. Diese haben im Verlauf -insbesondere bei der Früh- und Differentialdiagnostik der Demenzen- zunehmend an Bedeutung gewonnen. Im Rahmen einer Demenzabklärung sollte zumindest einmal eine morphologische Bildgebung mittels Computertomographie bzw. MRT erfolgen, um mögliche morphologische Veränderungen (z.B. im Rahmen einer vaskulären Demenz oder eines Normaldruckhydrozephalus) auszuschließen bzw. zu bestätigen {Knopman, 2001 #37}. Zur weiteren Differentialdiagnostik sind dann letztlich die Verfahren der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bzw. der Single Photon Emissions-Tomographie empfehlenswert {Silverman, 2001 #39; Silverman, 2001 #38}. Die Notwendigkeit einer guten differentialdiagnostischen Abklärung wird unterstrichen durch die hohe Rate unerkannter Demenzen von 97% bei leichten Demenzen und immerhin noch 50% bei mittelgradigen Demenzen. Diesen Patienten wird die Möglichkeit einer frühen und somit einzig wirklich sinnvollen therapeutischen Intervention genommen.

Eine weitere wichtige Säule in der Diagnostik einer dementiellen Erkrankung ist die Bestimmung von Biomarkern im Liquor. Die wichtigsten sind hier Gesamt-Tau, phosphoryliertes Tau und A-Beta-42 {Blennow, 2003 #40}. Das Gesamt-Tau ist bei AD im Vergleich zu einem alters-gematchten Kontrollkollektiv um bis zu 300% erhöht, möglicherweise als Folge neuronalen und axonalen Unterganges. Zehn große Studien konnten eine diagnostische Sensitivität von 84% und eine Spezifität von 91% zeigen {Blennow, 2004 #41}. Für A-Beta-42 konnte hingegen in 6 Studien eine diagnostische Sensitivität von 89% und eine Spezifität von 90% gezeigt werden, wobei A-Beta-42 im Liquor um ca. 50% gegenüber Kontrollen reduziert war {Blennow, 2004 #41}. Dies ist möglicherweise dadurch erklärbar, dass dieses Peptid

in die sich vermehrt bildenden Plaques eingebaut wird und somit im Liquor reduziert ist.

Die Bestimmung dieser Biomarker erlaubt eine relativ sichere Differenzierung zur endogenen Depression und der Parkinsonerkrankung; zur Abgrenzung von frontotemporalen Demenzen bzw. Lewy-Body-Demenzen sind sie hingegen nicht gut geeignet {Blennow, 2003 #40}.

1.1.5 FDG-PET in der Diagnostik der Alzheimer Demenz: vom Ruhe-PET zum Aktivierungsparadigma

Neben den neurologischen und neuropsychologischen Testverfahren ist die Bildgebung in der Diagnosestellung bei Alzheimer Demenz –insbesondere in Hinblick auf die Große Zahl von Differentialdiagnosen- von großer Bedeutung. Neben der bereits kurz angeführten strukturellen Bildgebung mit der Kernspintomographie, eignen sich als Verfahren zur in vivo Darstellung der zerebralen Perfusion oder des zerebralen Glukoseumsatzes die F18-Deoxy-Glukose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET). Das Verfahren und die technischen Grundlagen werden ausführlich unter 2.1 erklärt.

Wie in zahlreichen Studien {Herholz, 1995 #43; Hoffman, 2000 #42} gezeigt werden konnte, ist die FDG-PET eine sensitive Methode, um schon in frühen Krankheitsstadien der Alzheimer-Demenz diese über typische Stoffwechsellmuster zu identifizieren bzw. von anderen Demenzsubtypen zu differenzieren, dass Fortschreiten des neuropathologischen Prozesses in wiederholten Messungen zu verfolgen und dies mit der kognitiven Beeinträchtigung des Patienten zu vergleichen {Pietrini, 2000 #44}.

In der FDG-PET wird der zerebrale Glukosestoffwechsel als Parameter für die neuronale Aktivität gemessen. Da das Gehirn seinen Energiebedarf nahezu ausschließlich aus Glukose bezieht, und der Zusammenhang zwischen neuronaler Aktivität und Glukosemetabolismus gut belegt ist {Sokoloff, 1981 #45; Sokoloff, 1981 #46}, bietet die Messung des regionalen zerebralen Glukoseverbrauchs (rCMRGlc) ein energiespezifisches Maß neuronaler Funktion {Rocher, 2003 #47}.

Die FDG-PET ist ein sehr sensibles und auch etabliertes Verfahren, um die ersten neurophysiologischen Veränderungen des Gehirns bei (einer sich entwickelnden)

Alzheimer Demenz noch vor der klinischen Manifestation der Erkrankung nachzuweisen- und dies früher als die klassischen neuropsychologischen Testverfahren. Veränderungen des zerebralen Metabolismus zeigen sich zudem oft bevor es zu morphologisch erfassbaren Veränderungen einer zerebralen Atrophie in den entsprechenden Arealen kommt. Die FDG-PET ist somit insbesondere der MRT, selbst der Voxel-based-morphometry-MRT hinsichtlich der Erfassung früher Veränderungen überlegen {Kawachi, 2006 #48}. Insbesondere die Reduzierung des zerebralen Glukosestoffwechsels im Bereich des posterioren Cingulums scheint ein wichtiges Merkmal zur Früherkennung einer AD zu sein, welches es ermöglicht, Patienten innerhalb der klinischen Gruppe der „leichten kognitiven Störung“ (MCI) zu identifizieren, die ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer manifesten AD aufweisen {Chetelat, 2005 #50; Drzezga, 2003 #49}. Liegt eine manifeste AD vor, zeigen FDG-PET-Messungen bei Alzheimer Patienten unter Ruhebedingungen (verdeckte Augen und Ohren, minimaler sensorischer Input) charakteristische Hypometabolismustmuster mit signifikanter ($p < 0.001$) Abnahme des rCMRGlc in den parietalen und temporalen Assoziationscortices im Vergleich zu gesunden Probanden. Weiterhin zeigte sich ein verminderter Glukosemetabolismus im Bereich des frontalen Assoziationscortex sowie im Bereich des posterioren Cingulums {Ishii, 1997 #52}.

Desweiteren ist die FDG-PET ein sensitives Verfahren, um das Fortschreiten der Alzheimer-Demenz zu verifizieren. So konnten Alexander et al. nach einem Jahr bei Alzheimer Patienten einen zusätzlich signifikant verminderten Ruhemetabolismus in den bereits schon beeinträchtigten parietalen, temporalen und frontalen Kortizes sowie im posterioren Cingulum nachweisen, wobei die größte Abnahme in den Assoziationsarealen des Frontalkortex gemessen wurde {Alexander, 2002 #53}. Somit kann bei der AD von einem Fortschreiten des gestörten Glucosemetabolismus und somit der funktionellen Aktivität des Gehirns von den posterioren zu den anterioren Assoziationsarealen ausgegangen werden. In einer weiteren Studie konnten bei AD-Patienten im Vergleich mit Normalpersonen eine Abnahme des rCMRGlc und des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) unter Ruhebedingungen nachgewiesen werden, die mit Fortschreiten der Erkrankung weiter zunimmt {Haxby, 1990 #54}. Die PET ermöglicht somit die Darstellung von zerebraler Perfusion und dem zerebralen Glucoseumsatz *in vivo*, am an AD erkrankten Hirn -zur Erhebung

des Status quo, aber auch zur Darstellung von dynamischen Veränderungen im zeitlichen Verlauf {Alexander, 2002 #53; Pietrini, 2000 #44}.

Eine weitere, sehr vielversprechende Möglichkeit, pathologische bzw. möglicherweise auch pathognomonische Veränderungen einer AD noch früher zu erfassen, besteht in der Untersuchung des zerebralen Stoffwechsels unter Aktivierungsbedingungen. In den Anfangsstadien der Alzheimerdemenz, noch vor dem Auftreten klinischer Symptome, kann aufgrund einer Hypertrophie der Synapsen und somit einer gesteigerten synaptischen Aktivität {DeKosky, 1990 #63}, ein relativ stabiler Glucosemetabolismus unter Ruhebedingungen aufrechterhalten werden. Das an AD erkrankte Gehirn kann also unter Ruhebedingungen den Zusammenbruch kortikaler Netzwerke durch Mechanismen kortikaler Plastizität, als Antwort auf die progrediente kortikale Schädigung teilweise noch kompensieren. Daher wurde in zahlreichen Studien bei AD-Patienten der regionale Glukosemetabolismus nicht nur unter Ruhebedingungen sondern in auch unter kognitiver Stimulation gemessen.

Die Durchführung solcher Aktivierungsstudien ist mit funktioneller Kernspintomographie (fMRT), aber auch mit der PET möglich. Typischerweise werden hier Perfusionstracer wie O-15 H₂O eingesetzt {Huang, 1983 #57}. Perfusionstracer bieten den Vorteil einer schnelleren zeitlichen Auflösung, da sie direkt Veränderungen der zerebralen Perfusion widerspiegeln. Aber auch FDG-PET kann für solche Aktivierungsparadigma eingesetzt werden, da der Glukosestoffwechsel –wie später noch näher ausgeführt- zerebrale Aktivität bzw. zerebrale Perfusion reflektiert. Die „zeitliche Auflösung“ ist hier etwas gröber als bei einem direkten Perfusionstracer, aber dennoch oder gerade deswegen ist die FDG-PET eine hervorragend geeignete Methode zur Untersuchung länger andauernder kognitiver Prozesse. Aktivierungsstudien werden meist unter Einsatz kognitiver „Belastungstests“ durchgeführt, welche zu einer Ausschöpfung der sogenannten kognitiven Reservekapazität und zu entsprechenden Anpassungsstrategien des erkrankten Gehirns führen (u.a. durch eine vermehrte Aktivierung alternativer Hirnareale {Prvulovic, 2005 #60}). Diese Aktivierung alternativer Netzwerke kann im Vergleich mit dem Aktivierungsmuster eines Normkollektiv zu einer Demaskierung sehr früher pathologischer Veränderungen bei der AD führen, welche einer alleinigen Untersuchung des Ruhemetabolismus entgehen würden.

Seit Mitte der 80er Jahre wurden daher solche Aktivierungs-PET-Studien u.a bei AD-Patienten durchgeführt, um die zerebrale Aktivierbarkeit während unterschiedlicher

kognitiver Stimulationsparadigmen zu untersuchen {Rapoport, 1993 #61}. Diese Studienbedingungen setzen jedoch die Mitarbeit der Patienten voraus, welche bei fortgeschrittenem Demenzstadium nicht mehr gewährleistet ist. Zusätzlich werden – je nach Paradigma- hohe Anforderungen an unterschiedliche kognitive Fähigkeiten wie z.B. Aufmerksamkeit, visuelle Wahrnehmung, Wiedererkennung und verbale Antworten gestellt, die je nach Krankheitsstadium der Alzheimer Demenz stark beeinträchtigt sein können. Aus diesem Grunde wurden verschiedene Aktivierungsstudien, wie auch die hier vorliegende Studie, mittels passiver audiovisueller Stimulation (Filmsequenz mit Ton) zur Untersuchung der zerebralen Aktivierbarkeit, unabhängig vom Stadium der Demenz durchgeführt {Pietrini, 1999 #62}.

Neben den Informationen aus den Aktivierungsstudien ist jedoch auch der Ruhemetabolismus von entscheidender Bedeutung, so dass die Untersuchung mittels Ruhe- und Aktivierungsstudie mit einem vergleichsweise hohen zeitlichen und organisatorischen Aufwand verbunden ist und zudem den Nachteil einer doppelten Strahlenbelastung für den Patienten birgt. Chang *et al.* entwickelte daher bereits 1987 eine Methode, die eine zweifache Messung des zerebralen Glukosestoffwechsels mit der FDG-PET in einer einzelnen Untersuchung ermöglicht {Chang, 1987 #58}. Die Ergebnisse der einzeitigen Studientechnik mit der Doppel-FDG-Injektionsmethode zeigten im Vergleich zur zweizeitigen PET-Untersuchung eine geringere intra-individuelle Varianz. Ein weiterer Vorteil der einzeitigen Messung bietet sich für den Patienten, der zwischen den beiden Messungen nicht aus dem Scanner gefahren werden und nur einen Untersuchungstermin wahrnehmen muß. Nachteil auch dieser Methode bleibt jedoch die Notwendigkeit einer - vergleichsweise invasiven – arteriellen bzw. arterialisierten Blutentnahme zur Quantifizierung der Ergebnisse, bzw. zur Ermittlung der beim zweiten Scan noch vorliegenden Restaktivität des ersten Scans.

Pietrini zeigte schon 1997 bei Patienten mit Down Syndrom, die ein 100%iges Risiko haben an einer Alzheimer Demenz zu erkranken, unter Aktivierung Abnormitäten im cerebralen Glucosemetabolismus auf, obwohl noch keine klinischen Zeichen einer Alzheimer-Demenz festzustellen und der Ruhemetabolismus noch unauffällig waren {Pietrini, 1997 #64}.

Pietrini wendete die Doppel-FDG-PET-Methode erstmalig auch bei AD-Patienten und gesunden Probanden an. Hierbei zeigte sich unter Ruhebedingungen, wie schon in

den oben genannten Studien ausgeführt, bei AD-Patienten ein signifikant verminderter Glukosemetabolismus in den frontalen, temporalen, parietalen und occipitalen Assoziationsarealen im Vergleich zu den gesunden Probanden {Pietrini, 2000 #59}. Primär sensorische und motorische Areale, sowie subkortikale Regionen bleiben hingegen bis in späte Stadien der AD-Erkrankung weitgehend unberührt. Unter passiver audiovisueller Aktivierung war bei gesunden Probanden ein signifikanter Anstieg des rCMRGlc gegenüber den Ruhebedingungen im auditiven und visuellen Cortex zu verzeichnen. Eine Minderbelegung im Vergleich zum Ruhemetabolismus war im Orbitofrontalcortex sowie bilateral in den limbischen Regionen zu sehen. Die AD-Patienten hatten, genau wie die gesunden Probanden, unter Aktivierung, ebenfalls einen signifikanten Anstieg der Regionen des auditiven und visuellen Cortex, zusätzlich auch im inferioren und medialen parietalen Cortex. Eine signifikante Reduktion der rCMRGlc unter Aktivierung war in der Patientengruppe im Gegensatz zu den Probanden allerdings nicht zu sehen. Mit zunehmendem Schweregrad der Demenz, nahm unter Aktivierung der rCMRGlc im rechten occipitotemporalen Cortex, im rechten und linken occipitalen Assoziationscortex sowie im Bereich des linken Calcarinus signifikant ab. Diese Ergebnisse bestätigen die Hypothese, daß in den Anfangsstadien der Alzheimer-Demenz alternative kortikale Netzwerke unter Stimulation aktiviert werden können, um den Verlust bzw. den Zusammenbruch kortikaler Regionen zu kompensieren {Duara, 1992 #65}. Mit Fortschreiten der Erkrankung und dem Verlust bzw. schwerer Dysfunktion der Synapsen und der Neurotransmission scheint jedoch auch dieser Kompensationsmechanismus nicht mehr ausreichend zu sein {Hatanpaa, 1999 #66; Terry, 1991 #67}.

Trotz des regelhaften Ansprechens des Glukosemetabolismus auf audiovisuelle Stimulation bei leicht- bis mittelgradig dementen Patienten, weist jedoch der verminderte Ruhemetabolismus schon auf funktionelle Defekte hin, welche die frühzeitige Beeinträchtigung der kognitiven Leistungen, insbesondere des Gedächtnisses und der Aufmerksamkeit, widerspiegeln könnten. Bei den gesunden Probanden hat sich unter Aktivierung neben dem Anstieg des Glukosemetabolismus in den visuellen und auditiven Kortizes, zusätzlich eine signifikante Minderbelegung in den frontalen und limbischen Regionen gezeigt. In mehreren anderen Aktivierungsstudien wurde bereits eine Minderbelegung solcher Hirnareale beschrieben, welche nicht direkt zur Bewältigung der kognitiven Aufgaben benötigt

werden {Kawashima, 1995 #68}. Diese Deaktivierung erfolgt durch eine regionale Unterdrückung der synaptischen Aktivität dieser Areale während einer selektiven Beanspruchung entsprechender Hirnregionen durch gezielte Stimulation. Bei den AD-Patienten fehlt diese metabolische Deaktivierung unter Stimulation, was die Zerstörung von kortiko-kortikalen Verbindungen erklären könnte {Azari, 1992 #69}. Die zusätzliche Aktivierung des inferioren und medialen parietalen Cortex bei AD-Patienten unter Stimulation, welche bei den gesunden Probanden nicht zu verzeichnen war, kann durch eine Aktivierung alternativer kortikaler Netzwerke erklärt werden, um den Verlust anderer bereits zerstörter Areale zu kompensieren {Grady, 1993 #70}.

Zusammenfassend konnte in vielen Aktivierungsstudien bisher gezeigt werden, dass mit der Positronen-Emissions-Tomographie ein Instrument zur Verfügung steht, um die synaptische Aktivität und die Neurotransmission in Abhängigkeit zum Schweregrad der Alzheimer Erkrankung darzustellen und im Verlauf zu beobachten. Aktivierungsstudien mit der FDG-PET erlauben, mit höherer diagnostischer Sensitivität als die reinen Ruheuntersuchungen, den Zusammenhang zwischen der neuropsychologischen Leistungsfähigkeit von Alzheimer-Patienten und dem individuellen Aktivierungs- bzw. Metabolismuster bei passiver Stimulation herzustellen, um Kompensationsmechanismen als Anpassung an die progrediente kortikale Schädigung zu identifizieren und reversible neuronale Dysfunktionen zu objektivieren.

Andererseits erlaubt eine alleinige zerebrale Minderbelegung in der PET, ob in Ruhe oder auch unter zerebraler Belastung, ohne dazu passende kognitive Einbußen, keine Diagnose einer Alzheimer-Demenz. Erst die Kombination der Methoden der Neuropsychologie (z.B. CERAD, ADL etc.) und der Erfassung der neuronalen Aktivität sowie die Korrelation der Ergebnisse aus beiden Bereichen miteinander, ermöglichen eine sinnvolle Abschätzung der zerebralen Funktion.

1.1.6 Therapeutische Ansätze

Wie schon in der Einleitung erwähnt, gibt es zwei grundlegende Teilbereiche der AD-Pathologie, in denen die unterschiedlichen Therapieansätze angreifen. Zum einen

die Amyloidablagerungs- und daraus resultierende Entzündungskaskade und andererseits der damit einhergehende Transmittermangel.

Als Standardtherapie bzw. derzeit potentester Therapieansatz gelten die Cholinesterase (ChE)-Inhibitoren, welche bei leicht bis mäßiggradig ausgeprägter AD eingesetzt werden {Small, 1997 #71}. Der zugrunde liegende Wirkmechanismus wurzelt in der so genannten cholinergen Hypothese, welche besagt, dass den verschiedenen kognitiven und funktionellen Symptomen ein cholinerges Defizit zugrunde liegt {Cummings, 1996 #72}. Dieses cholinerge Defizit, welches durch Projektionsbahnen vom ventralen Frontalkortex seine Hauptauswirkungen im Neocortex und im Hippocampus zeigt, korreliert mit der Schwere der kognitiven Einschränkungen {Wilcock, 1982 #73}. Eine Limitation dieser Hypothese liegt allerdings in dem Fehlen dieses cholinergen Defizits in frühen Stadien der AD bzw. bei Patienten mit MCI {Gilmor, 1999 #74}.

Der Wirkmechanismus dieser Substanzen beruht auf der kompetitiven Hemmung des abbauenden Enzyms, der postsynaptischen Acetylcholinesterase und konsekutiver Erhöhung des Neurotransmitters im synaptischen Spalt. Acetylcholin wird in der präsynaptischen Nervenendigung durch das Enzym Acetyltransferase aus Acetylcoenzym A und Cholin synthetisiert und in Vesikeln gespeichert. Nach Freisetzung in der synaptischen Spalt, kommt es durch die Besetzung präsynaptischer nikotinerger Rezeptoren zu einer weiteren Freisetzung von Acetylcholin; durch die Besetzung postsynaptischer muskarinerger Rezeptoren kommt es zur eigentlichen Neurotransmission, d.h. zur Signalübertragung. Der Abbau des Acetylcholin erfolgt dann über die Acetylcholinesterase in Cholin und Acetat, welches dann präsynaptisch wieder aufgenommen wird (vgl. Abb. 1). Durch die Wirkung der Cholinesterase-Inhibitoren kommt es zu einem längeren Verbleib des Acetylcholins im synaptischen Spalt und somit zu einer Verbesserung der Neurotransmission.

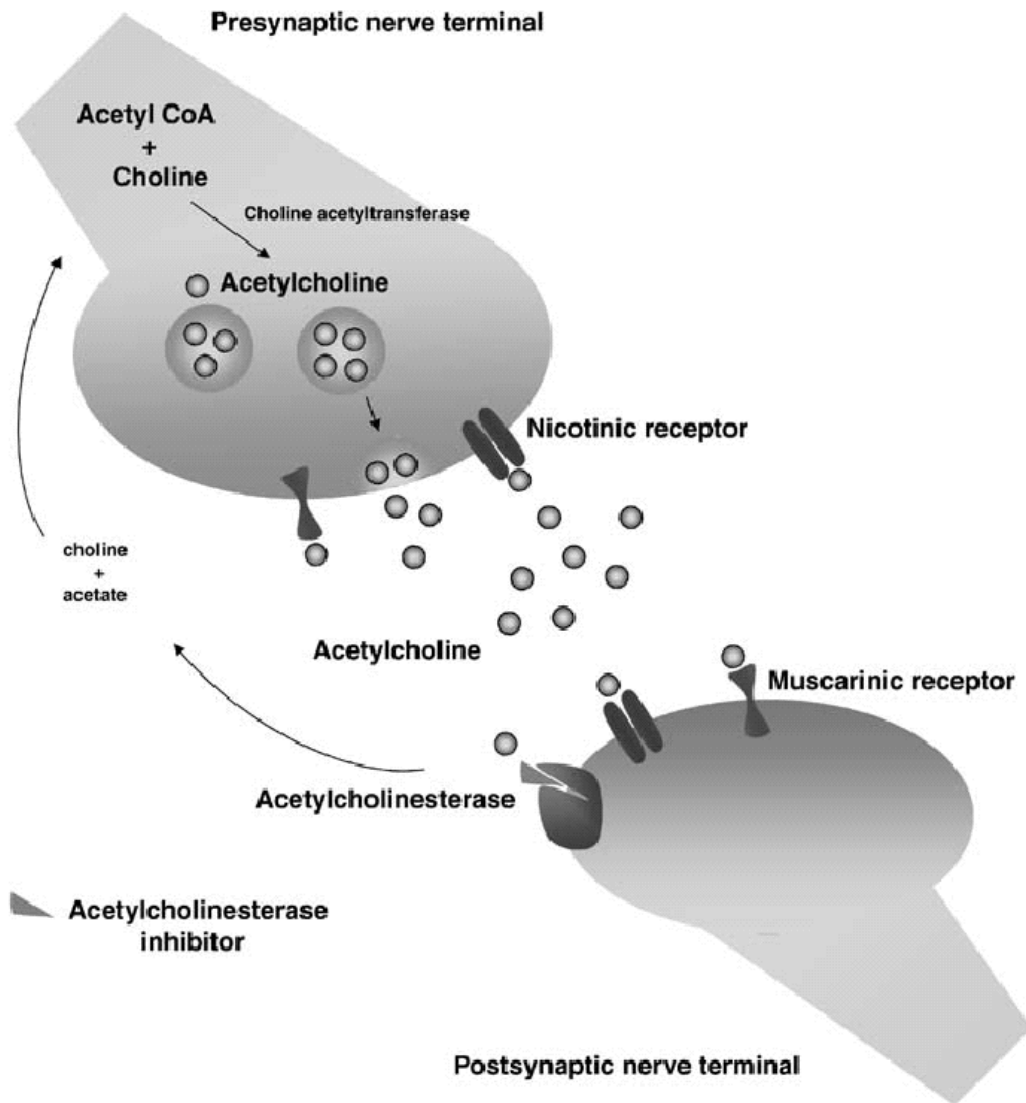


Abbildung 1: Wirkmechanismus der ChE-Hemmer (Adaptiert nach A. Lleo Ann. Rev. Med. 2006). Durch Blockade der postsynaptischen Acetylcholinesterase kommt es zu einer Erhöhung des Acetylcholin im synaptischen Spalt.

Innerhalb der Gruppe der ChE-Inhibitoren gibt es vier Substanzen: Rivastigmin, Galantamin, Tacrin und Donepezil. Hierbei ist der Einsatz von Tacrin nahezu verlassen worden, da es bei bis zu 40% der Patienten zu teils ausgeprägten hepatotoxischen Nebenwirkungen führte {Watkins, 1994 #75}. Die ChE-Inhibitoren der zweiten Generation haben eine geringere Toxizität, bei gleichzeitig längerer Halbwertszeit und somit besserer Dosierbarkeit.

Verschiedene Studien konnten den – wenngleich auch geringen - positiven Effekt dieser Substanzen auf verschiedene kognitive Leistungsskalen zeigen {Raina, 2008 #76}. Darüber hinaus, und im praktischen Sinne auch weitaus bedeutender, konnte der Einsatz von ChE-Inhibitoren die Leistung von Patienten bei den ADL verbessern,

Verhaltensauffälligkeiten reduzieren und somit den Zeitpunkt der tatsächlichen Pflegebedürftigkeit verschieben bzw. auch die „Pflegerbarkeit“ von AD-Patienten verbessern {Cummings, 2003 #77}. Ein Effekt der im Umgang mit diesen Patienten sowohl für Angehörige als auch für Pflegekräfte von entscheidender, da entlastender Bedeutung sein kann. Dennoch fehlen diesbezüglich noch randomisierte Studien die diese als „Nebeneffekt“ beobachteten Ergebnisse untermauern. Auch haben Studien gezeigt, dass ChE-Inhibitoren die kognitive Leistungsfähigkeit in fortgeschrittenen Stadien der AD verbessern {Tariot, 2001 #78}, wobei auch hier noch etablierende Studien fehlen. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass ChE-Inhibitoren den Abbau kognitiver Leistungsfähigkeit bremsen können bzw. das Auftreten von Verhaltensauffälligkeiten verzögern können

Zu den häufigen Nebenwirkungen dieser Substanzgruppe gehören Schwindel, Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle, Gewichtsabnahme, Schlaflosigkeit, Alpträume und Muskelkrämpfe {Raskind, 2000 #79}. Diese Nebenwirkungen sind jedoch bei Therapiebeginn ausgeprägter und häufiger, lassen sich durch einschleichende Dosierung reduzieren und sind dann im weiteren Verlauf der Therapie geringer ausgeprägt {Cummings, 2003 #77}. Bezüglich der Therapiedauer herrscht derzeit noch keine Einigkeit. Daten zeigen, dass ein positiver Therapieeffekt über einen Zeitraum von 2-3 Jahren anhalten kann {Rogers, 2000 #80}. Auch die Frage des Ansprechens auf bestimmte Präparate sowie die Frage wann auf ein anderes Präparat umgestellt werden sollte, ist noch unklar. I.d.R. wird beim Ausbleiben eines positiven Effekts auf die Kognition nach ca. 6 Monaten eine Umstellung auf ein Alternativpräparat empfohlen. Eine Kombination von mehreren ChE-Inhibitoren wurde noch nicht systematisch untersucht, wird aber auch nicht empfohlen {Cummings, 2003 #77}.

Die vermehrte und pathologische Ablagerung von β -Amyloid wird bei der vererbten Form der AD im Wesentlichen durch Mutationen an drei Genloci gefördert: Amyloid Precursor Protein/APP, Presenilin 1 und Presenilin 2. Der daraus logisch zu schließende, einfachste Schritt wäre gegen das β -Amyloid direkt vorzugehen und dessen vermehrte Entstehung bzw. Aggregation zu verhindern. Doch bisher gibt es diesbezüglich zwar viel versprechende Ansätze aber noch keinen Durchbruch. Zwar hat man transgenen Mäuse, welche das APP aufwiesen gegen β -Amyloid immunisieren können und damit die Zeichen pathologischer Veränderungen reduziert {Schenk, 1999 #81}; bei Patienten musste jedoch eine entsprechende Studie

unterbrochen werden, da 6% der Patienten eine Enzephalitis entwickelten {Orgogozo, 2003 #82}. Dennoch konnte bei der nachträglichen Datenauswertung in einer Subgruppe, welche β -Amyloid-Antikörper entwickelt hatten, ein Fortschreiten des Krankheitsprozesses sowie weiterer kognitiver Abbau verlangsamt werden {Hock, 2003 #24}. Entsprechend ruhen immer noch große Hoffnungen auf diesem Ansatz und eine mögliche, sicherere Alternative könnte eine passive Immunisierung darstellen {Wolfe, 2002 #84}. Weitere Studien diesbezüglich laufen, endgültige Ergebnisse stehen jedoch noch aus. Eine neue Arbeit beschreibt die Möglichkeit mit Hilfe APP-bindender Substanzen, die vermehrte Abspaltung des pathologischen β -Amyloid zu unterbinden und somit noch einen Schritt früher in den pathologischen Prozess einzugreifen {Espeseth, 2005 #85}. In dieselbe Richtung gehen Ansätze, welche die Alpha- und Beta-Sekretasen (welche das β -Amyloid aus dem APP abspalten) zu blockieren versuchen {Vassar, 2005 #86}.

Aus der Tatsache, dass die Bildung von β -Amyloid Cholesterin-induziert stattfindet wurde abgeleitet, dass eine Therapie mit Statinen die Akkumulation von β -Amyloid reduzieren könnte; eine Theorie die sich in ersten Studien teils zu bestätigen scheint {Petanceska, 2002 #87}, teils aber auch widersprüchliche Ergebnisse zeigt {Rea, 2005 #88}. Metallionen wie $\text{Cu}(2+)$, $\text{Zn}(2+)$ und $\text{Fe}(3+)$ scheinen eine Rolle bei der Entstehung der AD zu spielen, wenn auch der Mechanismus komplex und letztlich nicht ganz geklärt ist. Entsprechend scheinen auch Metallionen-Chelatoren und hier insbesondere das Clioquinol, ein mögliches therapeutisches Potential zu besitzen {Ritchie, 2003 #89}.

Insulin-abhängige Glukosetransporter sind konzentriert im medialen Temporallappen zu finden und scheinen eine wichtige Rolle bei der Abspeicherung von Gedächtnisinhalten zu spielen. Außerdem scheint Insulin eine modulierende Rolle bei der Bildung des APP und dessen Derivat β -Amyloid zu spielen. Eine erhöhte Insulinresistenz scheint mit einem erhöhten Risiko für eine AD zu korrelieren, bzw. scheinen Abnormalitäten des Insulinspiegel den β -Amyloid-Spiegel zu beeinflussen. Orale Antidiabetika wie z.B. Rosiglitazon scheinen sowohl über eine Verbesserung der Insulineffizienz als auch über anti-inflammatorische Effekte einen günstigen Einfluss auf den Verlauf einer AD zu nehmen {Craft, 1998 #90}. In Anbetracht der Komplexität der Pathogenese der AD (welche bei weitem noch nicht bis in letzte Detail geklärt ist) werden mögliche Therapieansätze der Zukunft wohl auf einem

multimodalen Konzept basieren, wobei ein frühes Eingreifen, wenn möglich in prä-klinischen Stadien, von entscheidender Bedeutung sein wird.

Die Effekte einer vermehrten Beta-Amyloid-Ablagerung scheinen über verschiedene Mechanismen wie z.B. oxidativen Streß und Lipidperoxidation von Zellmembranen, Entzündung, Hyperphosphorylierung von Tauprotein sowie glutamaterger Exotoxizität ihre neurotoxische Wirkung zu entfalten. Entsprechend versuchen neuroprotektive Therapieansätze diese Mechanismen zu unterbinden, um die zerstörerische Kraft einer vermehrten Amyloid-Ablagerung zu reduzieren. Aufgrund seiner antioxidativen Eigenschaften, ist in einer Studie Alpha-Tocopherol (Vitamin E) alleine und in Kombination mit Selegilin gegen Placebogabe getestet worden. Hierbei ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Erst wenn man die Zunahme der kognitiven Defizite als Covariate hinzunahm, ergab sich ein Benefit sowohl in der Vitamin E-Gruppe, als auch in der Kombinationsgruppe mit Selegilin {Sano, 1997 #91}. Aufgrund der nur geringen Nebenwirkungen, der geringen Kosten und des möglichen Nutzens hat sich der Einsatz von Alpha-Tocopherol, gerade in Kombination mit ChE-Inhibitoren, in der Praxis durchgesetzt {Klatte, 2003 #92}. Zudem scheinen einige epidemiologische Studien den Nutzen von Alpha-Tocopherol und auch Ascorbinsäure (Vitamin C) bei der Verzögerung eines möglichen Auftretens einer AD zu belegen {Zandi, 2004 #93}.

Memantine (ein N-Methyl-D-Aspartat Antagonist) ist eine Substanz, welche für die Behandlung von mittelgradiger bis fortgeschrittener AD eingesetzt wird. Die Wirksamkeit scheint entweder durch eine Hemmung der glutamatergen Exotoxizität, oder durch einen direkten Effekt auf Neuronen des Hippocampus vermittelt zu werden. Eine doppel-blind Studie, welche Memantine bei mäßig bis schwer dementen Patienten gegen Placebo testete, erbrachte unter Verum eine signifikante Verbesserung der ADL, nicht jedoch zweier weiterer neuropsychologischer Tests (Global Deterioration Scale und Severe Impairment Battery) {Reisberg, 2003 #94}. Auch hier zeigte sich in Kombination mit ChE-Inhibitoren ein weiterer Nutzen (u.a. in den ADL) gegenüber einer Placebogruppe {Tariot, 2004 #95}.

Untersucht man die Gehirne von AD-Patienten post mortem, ergeben sich Hinweise auf entzündliche Veränderungen, weswegen verschiedene Studien den möglichen Nutzen von steroidal und nicht-steroidal Antiphlogistika untersuchten {O'Banion, 1996 #96}. Bei Patienten mit bereits bestehender AD ergab sich im Vergleich mit Placebo für verschiedene Substanzen (wie z.B. Prednisolon, Diclofenac, Naproxen

und Rofecoxib) kein signifikanter Benefit {Aisen, 2000 #97; Aisen, 2003 #98}. Inwieweit diese Substanzen in der Prävention einer AD eine mögliche Rolle spielen könnten, muss noch geklärt werden.

Der Ansatz, mit einer Östrogen-Hormonersatztherapie bei postmenopausalen Frauen das Auftreten einer AD verhindern zu wollen, scheiterte {Mulnard, 2000 #99}; eine Kombination von Östrogen mit Medroxyprogesteronazetat führte sogar zu einem erhöhten Demenzrisiko bei postmenopausalen Frauen {Shumaker, 2003 #100}.

Es gibt eine Vielzahl so genannter Alternativpräparate zur Therapie bzw. Prevention kognitiven Abbaus. Neben Cholesterinsenkern und Vitamin E, deren positiver Effekt schon erwähnt wurde, konnte für Ginkgo Biloba ein statistisch signifikanter Nutzen in einigen, aber eben nicht allen Studien gezeigt werden {Oken, 1998 #101}.

Neuropsychiatrische Störungen bzw. Verhaltensauffälligkeiten treten bei bis zu 80 % der AD-Patienten auf {Mega, 1996 #12}. Erst wenn bei der Behandlung nicht-pharmakologische Ansätze scheitern, sollten Medikamente eingesetzt werden. Nicht-pharmakologische Ansätze beinhalten dabei u.a. Verhaltenstherapie, Musiktherapie, Validation sowie Beschäftigungstherapie und leichte körperliche Betätigung. Hier stehen jedoch noch Studien aus, die die tatsächlichen, objektivierbaren Effekte dieser leicht durchzuführenden, günstigen und Nebenwirkungsfreien Strategien zeigen {Doody, 2001 #102}.

Bezüglich des Einsatzes von Psychopharmaka zur Behandlung neuropsychologischer Symptome bzw. -störungen bei AD-Patienten gibt es bisher nur wenig Erfahrungen aus relativ kleinen Studienpopulationen {Cummings, 2004 #103}. Insbesondere die Behandlung depressiver Symptomatik in AD-Patienten ist von entscheidender klinischer Bedeutung. Hier konnte in verschiedenen Studien der positive Effekt des Einsatzes von Selektiven Serotonin Reuptake Inhibitoren gezeigt werden {Lyketsos, 2000 #104}. Insgesamt handelt es sich bei der Verwendung dieser Substanzen um einen off-label-Gebrauch. Da davon auszugehen ist, dass das Wirkungs- und Nebenwirkungsspektrum bei Patienten mit Demenzen anders ist als bei Patienten ohne Dementielle Erkrankung, stehen auch hier noch weitere Studien aus.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass ein breites Spektrum an Medikamenten zur symptomatischen Behandlung der AD zur Verfügung stehen. Zum jetzigen Zeitpunkt gilt die Kombination eines ChE-Inhibitoren mit Memantine und Vitamin E als Standardtherapie {Tariot, 2004 #95}. Ziel ist es den Ausbruch der

Erkrankung zu verzögern bzw. die auftretenden Symptome zu mildern. In Anbetracht der Fortschritte, welche bei der Identifizierung der unterschiedlichen pathophysiologischen Entstehungsmechanismen gemacht werden, ist die Entwicklung neuer, wenn nicht gar kurativer Therapieansätze, hoffentlich nur eine Frage der Zeit.

1.2 Zielsetzung der Studie

Der enge Zusammenhang zwischen der rCMRGl_c und dem daran gekoppelten zerebralen Blutfluß (rCBF) mit der funktionellen Aktivität des Gehirns auf der Ebene der zerebralen Synapsen, ist bekannt {Magistretti, 1999 #105; Sokoloff, 1981 #45}.

Die Positronen-Emissions-Tomographie ermöglicht die Quantifizierung dieser Parameter *in vivo* am gesunden sowie am erkrankten Gehirn {Herholz, 1995 #43; Silverman, 2001 #39}. Wie bereits ausgeführt, vermag die FDG-PET dabei Veränderungen des zerebralen Ruhemetabolismus nachzuweisen, weit früher, als dies mit der morphologischen Bildgebung möglich ist. Schon bald kam die Überlegung auf, dass eine zusätzliche Untersuchung des zerebralen Stoffwechsels unter einer kognitiven „Belastung“ die bereits eingeschränkte, kognitive Reservekapazität des an AD erkrankten Patienten überfordern könnte und dies zu charakteristischen Metabolismustern führt. Diese Muster könnten –so die Theorie- eine frühere Diagnostik der Erkrankung ermöglichen, als eine reine Ruheuntersuchung. Optimalerweise sollte eine solche Untersuchung in *einer* Sitzung und mit vertretbarem Aufwand für Patient und Untersucher möglich sein. Die Methode, zwei F-18 FDG-PET-Messungen in einer Sitzung durchzuführen, wurde bereits 1987 etabliert {Chang, 1987 #58}. Sie bietet neben einer Reduzierung von Zeit, Aufwand und Kosten gegenüber zwei Einzelmessungen den entscheidenden Vorteil deutlich reduzierter intra-individueller Schwankungen des rCMRGl_c. Da die Untersuchung nicht an unterschiedlichen Tagen, sondern in einer Sitzung durchgeführt wird, verringern sich diese Schwankungen von ca. 25% auf 7% {Chang, 1989 #106}. Es wurden schon zahlreiche Versuche unternommen, FDG-PET mit funktioneller Aktivierung zu kombinieren, um die zerebrale Aktivierbarkeit von Alzheimer-Patienten während unterschiedlicher kognitiver Stimulationsparadigma zu untersuchen {Grady, 1993 #70; Rapoport, 1993 #61}. Die meisten dieser Paradigmen erforderten jedoch die Mitarbeit des Patienten und sind daher für

Patienten mit fortgeschrittener Demenz ungeeignet. Ein weitgehend compliance-freies Paradigma, bestehend aus einer passiven audiovisuellen Stimulation, in Form einer Filmsequenz mit Ton, wurde daher von einer Arbeitsgruppe um Pietrini erdacht, um die zerebrale Aktivierbarkeit bis in späte Stadien einer Demenz evaluieren zu können {Pietrini, 2000 #59}. Bisher ist der tatsächliche Differentialdiagnostische Wert einer Doppel-F-18 FDG-PET unter Ruhe- und Aktivierungsbedingungen, bei der Identifizierung früher Alzheimer-typischer Veränderungen, nicht untersucht worden. Mit dieser Arbeit soll ein vergleichbares Aktivierungsparadigma in einer Doppel-FDG-PET-Studie etabliert werden. Im Unterschied zum Paradigma von Pietrini et al. soll auf die Quantifizierung durch Blutabnahmen während der Untersuchung verzichtet werden und stattdessen die Restaktivität des 1. Scans im 2. Scan mit Hilfe eines Algorithmus rechnerisch eliminiert werden.

Um Veränderungen des Glukosemetabolismus unter Aktivierungsbedingungen, gegenüber dem Ruhemetabolismus ermitteln zu können, wurde mit Alzheimer-Patienten in einem frühen Stadium der Erkrankung, eine zweifache Messung des Glukosemetabolismus in Ruhe und unter Aktivierungsbedingungen durchgeführt. Der Glukosemetabolismus unter Aktivierungsbedingungen wurde dann mit dem Ruhemetabolismus dieser identischen Patienten verglichen. Die Patienten wurden zudem randomisiert, an zwei Zeitpunkten, mit demselben Aktivierungsparadigma untersucht; die Patienten befanden sich zum einen Zeitpunkt unter einer cholinergen Medikation, zu dem anderen Zeitpunkt standen ebenfalls die gleichen Patienten unter Placebo. Entsprechend wurden auch die Unterschiede des zerebralen Stoffwechsels dieser Patienten in Ruhe und unter Aktivierungsbedingungen untersucht, um mögliche Effekte einer cholinergen Medikation aufzudecken. Die Patienten waren jeweils hinsichtlich der Aktivierungs- bzw. Ruhebedingung und der Medikation bzw. Placebo, ihre eigene Kontrollgruppe.

Minoshima et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass die Positronen-Emissions-Tomographie eine geeignete Methode zur Darstellung funktioneller und auch neurochemischer Veränderungen im Rahmen der AD ist. Wie auch schon bei Studien an Affen {Shiraishi, 2005 #107} konnte in unabhängigen Studien die Wirksamkeit des Cholinesteraseinhibitors Donepezil auf die Aktivität der Acetylcholinesterase und die damit einhergehenden neuropsychologischen Effekte auf die behandelten AD-Patienten belegt werden {Bohnen, 2005 #108}. Es konnte

gezeigt werden, dass Cholinesteraseinhibitoren tatsächlich die Aktivität der Azetylcholinesterase hemmen, dass diese Hemmwirkung darstellbar ist und dass diese Hemmwirkung mit einer tatsächlichen Verlangsamung des kognitiven Abbaus einhergeht. In einer Studien konnte gezeigt werden, dass der Cholinesterase-Inhibitor Metrifonat bei Respondern im Vergleich zu Non-Respondern den zerebralen Metabolismus in AD-spezifischen Arealen erhöht {Mega, 2001 #109}. Eine weitere Studie konnte bei behandelten Patienten im Vergleich zu unbehandelten Patienten einen erhaltenen zerebralen Metabolismus in frontalen und temporo-parietalen Assoziationskortex, nach 12-monatiger Behandlung mit Rivastigmin zeigen {Stefanova, 2006 #110}. All diese Studien legen nahe, dass eine Zunahme des zerebralen Stoffwechsels unter Medikation, mit einem entsprechenden kognitiven Nutzen einhergeht. Doch nur eine dieser Studien war Placebo-kontrolliert, wobei diese jedoch Responder mit Non-Responder verglich {Potkin, 2001 #111}. Hierbei ist jedoch eine sichere Differenzierung zwischen tatsächlichen Therapieeffekten und anderen Einflussfaktoren nur schwer möglich.

Ziel der Studie war es daher, Placebo-kontrolliert, Unterschiede der Aktivierbarkeit des zerebralen Metabolismus bei Patienten mit Alzheimer-Demenz unter cholinerg Medikation zu untersuchen, um somit die Auswirkungen einer solchen Medikation auf den zerebralen Stoffwechsel, unter Ruhe- und Aktivierungsbedingungen, zu dokumentieren. Zudem sollte ein gegenüber bestehenden Aktivierungs-Paradigma modifizierter, klinisch praktikablerer Ansatz ohne Quantifizierung, sprich arterieller Blutabnahme, etabliert werden. Somit könnte dieser klinisch leichter realisierbare Ansatz, sowohl einer früheren Identifizierung AD-typischer Stoffwechseleränderungen dienen, als auch die Möglichkeit eines sinnvollen Therapiemonitorings cholinerg, aber auch anderer medikamentöser Therapieansätze bieten.

2. Material und Methoden

2.1 Grundlagen der Positronen-Emissions-Tomographie

2.1.1 Physikalische Grundlagen

2.1.1.1 Produktion von Radioisotopen und Radiopharmaka

Mit der PET ist es möglich, vaskuläre und metabolische Parameter *in vivo* darzustellen. Dazu werden verschiedene Pharmaka und Biomoleküle mit radioaktiven, Positronen-emittierenden Isotopen markiert. Das chemische und physikalische Verhalten dieser sog. Tracer (da nur in Spurenmengen appliziert) im lebenden Organismus wird durch die Markierung nicht verändert. Die am häufigsten verwendeten Radioisotope sind Kohlenstoff-11 (^{11}C), Stickstoff-13 (^{13}N) und Sauerstoff-15 (^{15}O) mit einer physikalischen Halbwertszeit zwischen 2,05 min (^{15}O) und 20,4 min (^{11}C). Ein Isotop mit längerer Halbwertszeit (109,7 min) ist Fluor-18 (^{18}F). Für die Produktion der genannten Radionuklide, ist bereits ein relativ niedrigenergetischer Teilchenbeschleuniger, wie der in der vorliegenden Arbeit verwendete, mit einer Beschleunigungsenergie von ca. 11 MeV, ausreichend.

In einer in der Mitte des Zyklotrons angebrachten Ionenquelle, werden geladene Teilchen (z.B. Protonen, Deuteronen oder negativ geladene Wasserstoffionen) erzeugt. Diese Teilchen werden durch ein Hochfrequenzfeld im Hochvakuum beschleunigt und durchlaufen eine Spiralbahn mit zunehmendem Radius. Sie gewinnen an Energie, bis sie am Rand der Vakuumkammer aus dem Magnetfeld gelenkt werden, und über ein Strahlentransportsystem auf das Target (Ziel), d.h. auf das für die entsprechende Kernreaktion benötigte Targetgas, fokussiert werden {Wienhard, 1985 #113}. Für die vorliegende Arbeit wurde ^{18}F über folgende Kernreaktion hergestellt:



Diese Reaktionsformel bedeutet, dass ^{18}F durch Eindringen eines Protons und Herausschlagen eines Neutrons aus einem Sauerstoffkern produziert wurde, wobei ^{18}O in Form von $^{18}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ mit einem Anreicherungsgrad von 97% vorlag. Nach der Bestrahlung, wurde das erzeugte ^{18}F über eine Rohrleitung in eine heiße Zelle geleitet und dort für die Synthese von 2- (^{18}F) -Fluoro-Deoxy-D-Glukose, nach dem Verfahren von Hamacher *et al.*, verwendet {Hamacher, 1986 #114}. Die Vorteile dieser Methode, für die als Ausgangssubstanz eine tetra-acetylierte D-Mannose dient und bei der der Einbau des ^{18}F unter Verwendung von Aminopolyether als Katalysator gelingt, liegen in der einfachen Herstellung der Ausgangssubstanz, der leichten Entfernung der Acetyl-Schutzgruppen mit HCL und einem hohen Ertrag von 2-FDG.

2.1.1.2 Positronenzerfall

Die erzeugten Radioisotope haben neutronenarme und instabile Atomkerne. Diese gehen durch den so genannten radioaktiven Beta-Zerfall (Umwandlung eines Protons in ein Neutron; Emission eines Positrons und eines Neutrinos) in einen stabileren Energiezustand über. Die Anzahl der Nukleonen im Kern bleibt dabei gleich, die Ordnungszahl verringert sich um eine Einheit. Die durch den Positronenzerfall freiwerdende Energie, verteilt sich auf das Neutrino und das Positron. Das Neutrino, als massenloses und elektrisch neutrales Teilchen, geht mit der umgebenden Materie praktisch keine Wechselwirkung ein. Dagegen wird das elektrisch positiv geladene Positron, durch die umgebenden Elektronen sehr schnell abgebremst (in etwa 10^{-10}s) und verbindet sich schließlich mit einem Elektron, wobei beide Teilchen aufgelöst und ihre Massen sich in elektromagnetische Strahlung umwandeln. Bei dieser Vernichtungsstrahlung werden, gemäß des Einsteinschen Energie-Massen-Äquivalenzgesetzes $E = mc^2$, zwei Photonen mit einer Energie von jeweils 511 keV, unter einem Winkel von 180° zueinander, emittiert. Die beiden Photonen werden dann in zwei außen angebrachten Strahlendetektoren, in zeitlicher Koinzidenz registriert (siehe Abb. 2).

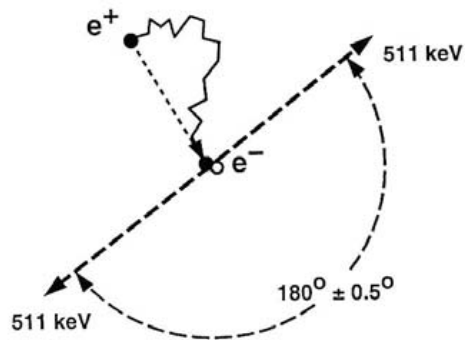


Abbildung 2: Schema der Positronenvernichtung (S. Ziegler, Nuklearmedizinische Klinik der TU München). Bei e^+ liegt der Ort des Beta-Zerfalls, bei e^- liegt der Ort der Positronenvernichtung. Die durchgezogene Linie kennzeichnet die Bahn des Positrons im Gewebe.

2.1.1.3 Messverfahren

Wie in der für die vorliegende Arbeit verwendeten PET-Kamera, bestehen die Detektoren üblicherweise aus Wismutgermanat-Szintillationskristallen. Sie sind ringförmig angeordnet, wobei mehrere Ringe von Detektoren zusammengefasst werden, um größere Objekte gleichzeitig in mehreren Schichtebenen erfassen zu können. Die Photonen treten mit den Kristallatomen durch Photon- oder Comptoneffekt in Wechselwirkung. Im Kristall werden dadurch Lichtblitze ausgelöst, die dann mit einem Photomultiplier verstärkt werden. Nur wenn beide Detektoren eines Detektorenpaars innerhalb eines kurzen Zeitintervalls (sogenannte Koinzidenzauflösezeit, ca. 12 ns) je ein Photon von jeweils 511 keV registrieren, wird die Information, nämlich, dass an irgendeiner Stelle auf der Verbindungslinie zwischen den beiden Detektoren eine Positronenvernichtung stattgefunden hat, weiterverarbeitet (Abb. 3).

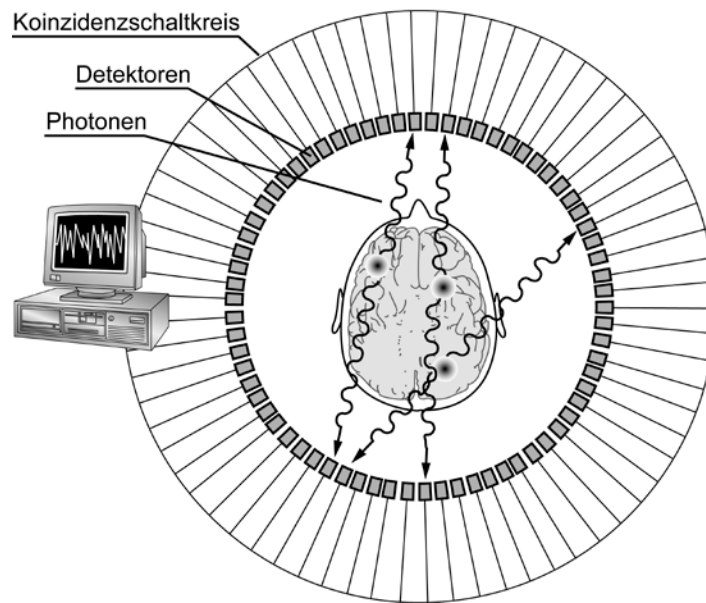


Abbildung 3: Funktionsschema eines PET-Scanners (Dr. M. Peller, Uniklinik Kiel): Erfassung der Photonen, die aus dem Zusammentreffen eines Elektrons und einem Proton entstehen, mittels ringförmig angeordneter Detektoren (Wismutgermanat-Szintillationskristalle).

Das System ist selbst-kollimierend, da die Ortsbestimmung nur durch die elektronische Koinzidenzbestimmung geschieht. Durch diese auch elektronische Kollimation bezeichnete Ortsbestimmung, kann auf mechanische Kollimation verzichtet werden, und die Auflösung eines Objekts im Blickfeld ist weitgehend unabhängig vom Abstand des Objekts zum Detektorsystem {Wienhard, 1985 #113}. Wie allerdings in Abbildung 2 ersichtlich, stimmt der Ort der Vernichtung nicht mit dem Ort des zerfallenden Nuklids überein. Dieser Ortungsfehler hängt ab von der Energie des Positrons und von der Dichte des abbremsenden Gewebes, und stellt die physikalische Grenze für das räumliche Auflösungsvermögen der PET dar. Er beträgt im wasseräquivalenten Weichteilgewebe etwa 1-2 mm {Ostertag, 1992 #115}. Dazu addiert sich als weiterer geringer Ortungsfehler, die bei der Vernichtung des Elektron-Positron-Paares noch vorhandene Restenergie von ca. 10 eV. Dadurch kommt es zu Winkelschwankungen in der Größenordnung von ca. $0,5^\circ$ um den Mittelwert von 180° {Ostertag, 1992 #115}. Es resultiert insgesamt eine physikalische

Grenze der Ortsauflösung von etwa 3 mm. Die durch die Größe der Detektoren bestimmte, technisch realisierte Auflösung des in der vorliegenden Arbeit verwendeten Gerätes Siemens ECAT HR+ beträgt ca. 5 mm {Wienhard, 1994 #116}.

2.1.1.4 Korrekturen

Die gesamte gemessene Koinzidenzzählrate eines Detektorpaares setzt sich zusammen aus der Summe der echten und der zufälligen Koinzidenzereignisse und aus den Streukoinzidenzen. Zu den Zählverlusten kommt es durch Abschwächung der Photonen aus und durch die Totzeit des Systems (Abb. 4).

Zufällige Koinzidenzereignisse treten auf, wenn Photonen von zwei verschiedenen Positronenvernichtungsereignissen in zwei Detektoren innerhalb der Koinzidenzauflösezeit nachgewiesen werden. Streukoinzidenzen entstehen, wenn Photonen auf ihrem Weg durch Comptoneffekt gestreut und als gleichzeitiges Ereignis in einem Detektorpaar registriert werden. Die Summe dieser fälschlich als Koinzidenzen registrierten Ereignisse kann experimentell ermittelt, und von der Gesamtzahl der Koinzidenzereignisse subtrahiert werden. Durch die Totzeit des Detektors, durch Mehrfachkoinzidenzen und durch die Systemtotzeit kommt es zu Totzeitverlusten. Diese Verluste werden bei der Bildrekonstruktion durch Korrekturformeln berücksichtigt, so dass auch bei hohen Zählraten eine absolute Quantifizierung gewährleistet ist.

Ein letzter Fehler der Zählrate wird hervorgerufen durch eine Abschwächung, die die Photonen auf dem Weg durch den Körper erfahren. Diese Abschwächung hängt ab vom Schwächungskoeffizienten und von der Dicke des absorbierenden Gewebes. Der Schwächungsfaktor kann durch eine individuelle, der eigentlichen Untersuchung vorgeschalteten Transmissionsmessung sehr exakt bestimmt werden. Für die Messung wurde in der vorliegenden Arbeit ein mit $^{68}\text{Germanium}/^{68}\text{Gallium}$ gefüllter Ring zwischen Objekt und Detektoren angebracht und das Verhältnis der Zählraten mit und ohne Objekt errechnet.

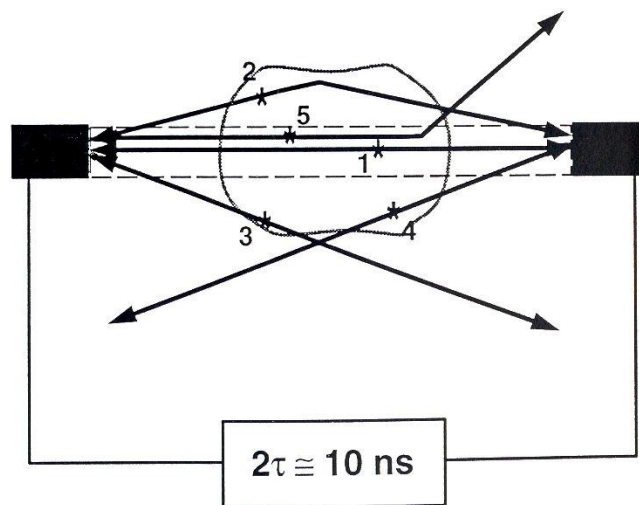


Abbildung 4: Schema des Koinzidenzdetektors (S. Ziegler, Nuklearmedizinische Klinik der TU München). Der empfindliche Bereich liegt zwischen den gestrichelten Linien. (1) Koinzidentes Ereignis wird dem empfindlichen Bereich zugeordnet. (2) Streueignis wird als gültiges Koinzidenzereignis registriert und fälschlich dem schraffierten Bereich zugeordnet. (3) und (4) zufälliges Koinzidenzereignis wird fälschlicherweise registriert. (5) Streueignis wird fälschlicherweise nicht registriert.

Zusammenfassend ermöglicht die PET durch eine exakte Schwächungskorrektur bei relativ geringer Streuempfindlichkeit eine absolut quantitative Messung der Verteilung der Aktivitätskonzentration im Gewebe. Die Anordnung multipler Detektorenpaare in Ringsystemen erlaubt die gleichzeitige und kontinuierliche Messung des Positronenzerfalls im gesamten Blickfeld, wodurch echte dynamische Studien ermöglicht werden.

2.1.2 Zerebraler Glukosemetabolismus: Koppelung Glukoseverbrauch und neuronaler Aktivität

Da die Energieversorgung des Gehirns nahezu ausschließlich von der Zufuhr von Glukose abhängt, ist der Glukosemetabolismus im Gehirn ein wichtiger Stoffwechselprozess, der zur Erfassung der regionalen Hirnfunktion herangezogen werden kann {Sokoloff, 1981 #45}. Die Arbeiten von Pierre J. Magistretti konnten zeigen, dass die Aufnahme von Glukose in das Gehirn hauptsächlich durch einen

abhängigen Transportmechanismus in Gliazellen (Astrozyten) erfolgt {Magistretti, 1999 #105}. Dort wird die aus der Blutbahn aufgenommene Glukose über den Zitratzyklus in die Substrate Pyruvat und Laktat umgewandelt, die dann an die Nervenzelle abgegeben werden. Die Aufnahme der Glukose in die Astrozyten ist abhängig von der neuronalen Glutamatfreisetzung (d.h. quantitativ gekoppelt an die regionale neuronale Aktivität). Die Glukose wird in den Astrozyten zu Laktat / Pyruvat umgewandelt und dient den Neuronen als Energiesubstrat (Abb. 5). Der Glukosemetabolismus, wie er in der Positronen-Emissions-Tomographie oder Autoradiographie dargestellt wird, reflektiert demnach (indirekt) die regionale neuronale Aktivität.

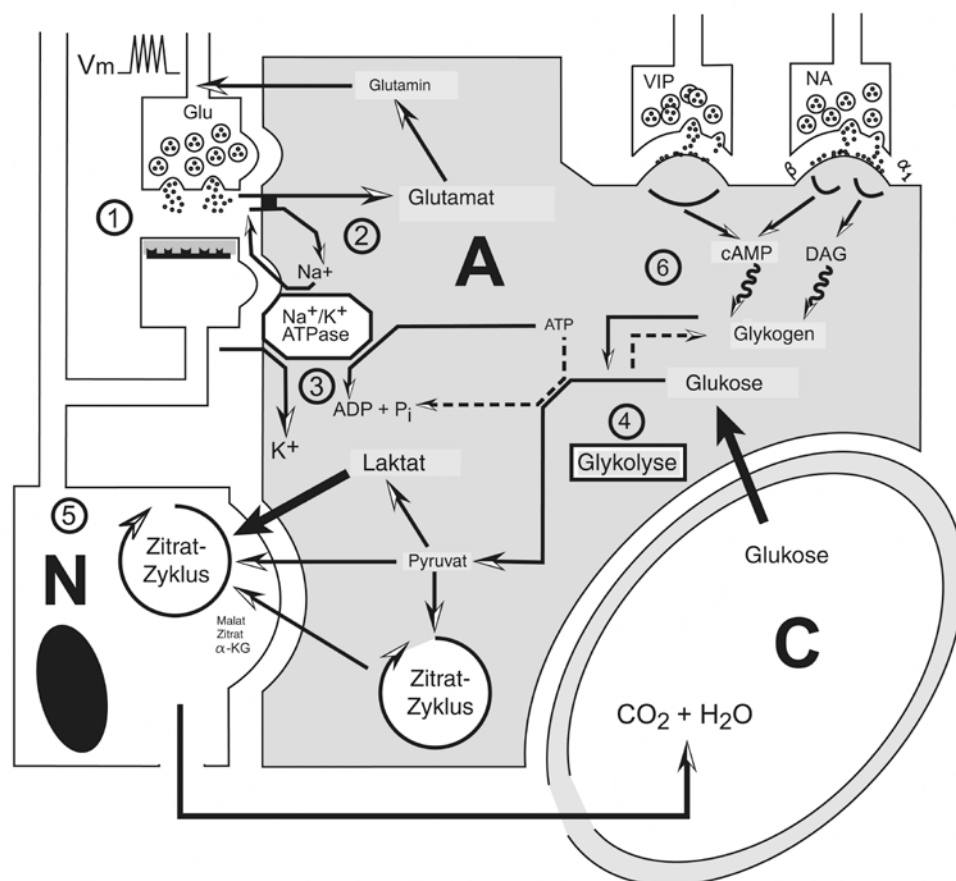


Abb. 5: Glukosemetabolismus des Zentralnervensystems zwischen Neuronen und Astrozyten. Nach Pierre J. Magistretti et al. 1995, S. 665. N, Neuron; A, Astrozyt; C, Kapillare; Glu, Glutamat; α -KG, α -Ketoglutarat; DAG, Diacylglycerol; V_m , Depolarisierung einer Glutamat enthaltenden Nervenendigung.

Die metabolischen Abläufe zwischen Astrozyten und Neuronen finden folgendermaßen statt:

1. Die Erregung der präsynaptischen Membran führt zur Transmitterfreisetzung und verursacht eine Akkumulation von Glutamat im synaptischen Spalt.
2. Die Entfernung von Glutamat aus dem synaptischen Spalt erfolgt durch einen astrozytischen Glutamat-Transporter.
3. Durch den gleichzeitig einsetzenden Cotransport von Na^+ mit Glutamat wird die $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ aktiviert. Dies verursacht ein Absinken des ATP-Spiegels.
4. Die Abnahme des ATP-Spiegels aktiviert den glykolytischen Kreislauf, dadurch wird die Glukoseaufnahme aus den Kapillaren stimuliert.
5. Laktat, das Hauptendprodukt der Glykolyse, wird durch die Gliazellen abgegeben und über das Neuron aufgenommen. Im Neuron findet dieses Laktat Eingang in den Zitratzyklus. Andere Stoffwechselzwischenprodukte wie Pyruvat und Zitratzykluszwischenprodukte Malate, Zitate und α -Ketoglutarate, könnten, obwohl sie quantitativ weniger signifikant sind, ebenfalls freigesetzt werden.
6. Bestimmte Neurotransmittersysteme, z.B. Synapsen mit Noradrenalin und vasoaktivem intestinalem Peptid als Botenstoffe unterstützen die Glykogenolyse, durch Versorgung der Glykolyse mit glykosidischen Fragmenten (Abb. 5)

2.1.3 Erfassung des regionalen zerebralen Glukosemetabolismus

Da die Energieversorgung des Gehirns nahezu ausschließlich von der Zufuhr von Glukose abhängt, ist der Glukosemetabolismus im Gehirn der wichtigste Stoffwechselprozeß, der zur Erfassung der Hirnfunktion untersucht wird {Sokoloff, 1981 #45}. Allerdings ist es mit verschiedenen methodischen Schwierigkeiten verbunden, den Glukoseverbrauch mit ^{11}C -Glukose zu bestimmen, insbesondere, da

Glukose für eine Vielzahl biochemischer Prozesse als Substrat dient. Der Großteil der Glukose, der aus dem Blut in die Zelle aufgenommen wird, wird durch das Enzym Hexokinase zu Glukose-6-Phosphat (G-6-P) phosphoryliert, und zu CO_2 und H_2O weitermetabolisiert. Diese beiden Stoffwechselprodukte verlassen die Zelle schnell durch einfache Diffusion. Daneben kann G-6-P z.B. durch die Dehydrogenase oxidiert oder durch die G-6-Phosphatase hydrolysiert, außerdem zur Glykogensynthese verwandt oder zu Fruktose umgewandelt werden {Wienhard, 1985 #113}. Um den Glukoseverbrauch trotzdem beurteilen, und damit auf neuronale Aktivität rückschließen zu können, bestimmt man die leichter messbare (^{18}F)-2-Fluor-Deoxy-D-Glukose (FDG). Dabei handelt es sich um ein Glukoseanalogon, das durch den Austausch der Hydroxylgruppe am zweiten Kohlenstoffatom durch ^{18}F radioaktiv markiert ist. FDG wird zwar nach dem gleichen Mechanismus wie die Glukose in die Zelle aufgenommen und durch die Hexokinase phosphoryliert, danach aber nicht mehr weiter verstoffwechselt. FDG-6-P akkumuliert in der Zelle, und wird erst nach der sehr langsamen Hydrolyse zu freiem FDG, die während des Messzeitraums von unter einer Stunde zu vernachlässigen ist, wieder in das Blutplasma zurücktransportiert {Wienhard, 1985 #113}. Die im FDG-PET gemessenen Aktivitätswerte reflektieren folglich eine klare definierte Reaktion, nämlich die durch Hexokinase katalysierte Phosphorylierung der Glukose, d.h. den ersten Schritt im biochemischen Ablauf des Glukoseverbrauchs. Damit dient FDG als energiespezifisches Maß der neuronalen Funktion {Phelps, 1981 #117}.

Mit Hilfe des für die in *in vivo* Untersuchung des Menschen modifizierten Drei-Kompartiment-Modells nach Sokoloff {Sokoloff, 1977 #118} kann aus der Aufnahme von ^{18}F -FDG im Gehirn relativ zuverlässig die regionale zerebrale Stoffwechselrate der Glukose (rCMRGlc) bestimmt werden {Phelps, 1981 #117}.

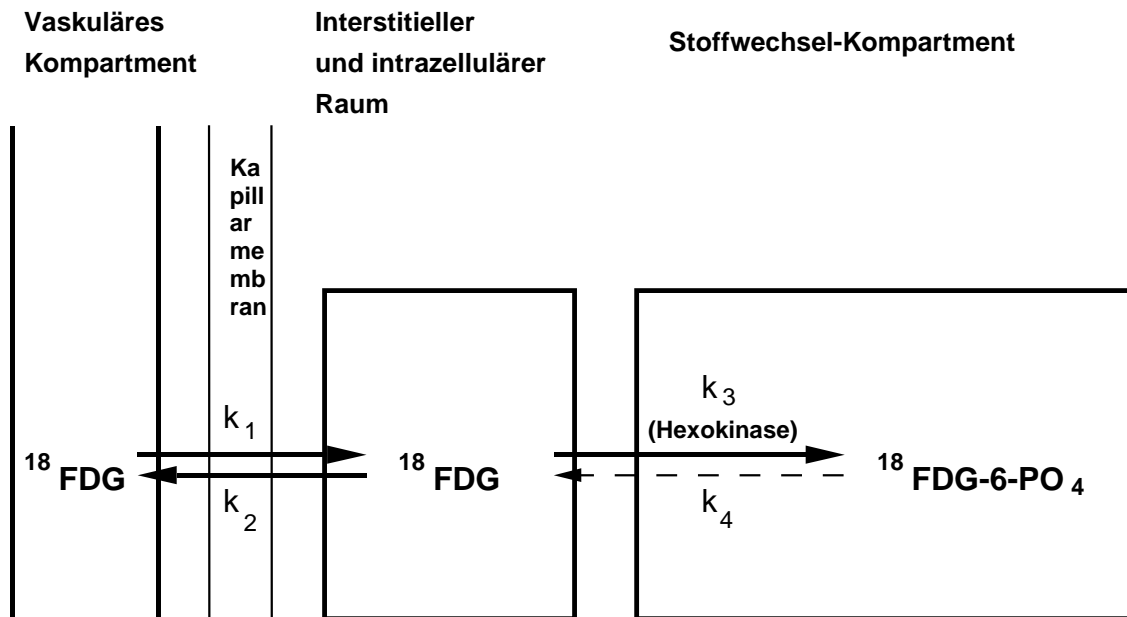


Abbildung 6: Drei-Kompartimentmodell nach Sokoloff zur Berechnung des regionalen Glukosestoffwechsels {Sokoloff, 1977 #118}. Die Transportkonstante k_4 entspricht der Rückreaktion zu FDG, und kann innerhalb der ersten 60 min vernachlässigt werden.

Wie Abbildung 6 zeigt, wird in diesem Modell der Austausch des FDG zwischen Blut und Gewebe, durch Vernachlässigen der Durchblutung und der Rückreaktion von FDG-6-P zu freiem FDG, auf drei Transportparameter k_1 , k_2 und k_3 beschränkt. Zusätzlich werden die vier Kompartimente, in denen FDG nachweisbar ist, durch Zusammenfassen des interstitiären und des zellulären Raumes auf drei Kompartimente reduziert {Wienhard, 1985 #113}. Nach dieser Vereinfachung kann man die $rCMR_{Glc}$ nach der Gleichung:

$$rCMR_{Glc} = \frac{C_p}{LC} \frac{k_1 k_3}{(k_2 + k_3)}$$

aus der im Blutplasma gemessenen ^{18}F -FDG-Aktivität C_p , den drei Transportparametern und aus einer sog. „lumped constant“ (LC), die die Unterschiede in den Transport- und Phosphorylierungsraten zwischen Glukose und FDG korrigiert, berechnen. Für die Anwendung des Sokoloff-Modells sind allerdings dynamische Aufnahmen und kontinuierliche Blutabnahmen nötig. Es wird daher in

der Klinik häufig die einfachere, für eine statische PET-Messung geeignete Modifikation des Modells nach Phelps *et al.* angewandt, die allerdings mit einer größeren Messungengenauigkeit behaftet ist {Phelps, 1979 #119; Wienhard, 1985 #113}.

Es wurde in der vorliegenden Arbeit auf eine absolute Quantifizierung verzichtet, und die Datenauswertung, nach Normierung der Aktivität auf den globalen Mittelwert, anhand eines weiter unten beschriebenen semiquantitativen voxelweisen Vergleichs durchgeführt. Die relativ lange physikalische Halbwertszeit des ^{18}F von 110 min und die biologische Halbwertszeit (clearance time) der ^{18}F -2-Fluor-Deoxy-D-Glukose von ca. 60 bis 100 min lassen keine sequentielle Durchführung mehrerer Untersuchungen zu. Allerdings erhält man durch die bei einer Messung erfassbare hohe Impulsrate eine gute Bildqualität, so dass dieses Verfahren eine korrekte Beurteilung des Ruhestoffwechsels ermöglicht. Die gemessenen Werte spiegeln dabei den Glukosemetabolismus über den gesamten Untersuchungszeitraum, beginnend mit der Tracerinjektion wider {Larson, 1987 #120}. Die Bestimmung des Glukosemetabolismus mit FDG eignet sich somit zur Untersuchung von länger andauernden physiologischen und pathologischen Phänomenen. Sie wurde in der vorliegenden Arbeit durchgeführt um den Stoffwechsel in Ruhe und unter Aktivierungsbedingungen bei Patienten mit Alzheimer-Demenz darzustellen.

2.2 Diagnostik

Alle Patienten die in unsere Doppel-FDG-PET Aktivierungsstudie aufgenommen wurden, wurden über die Gedächtnissprechstunde der Psychiatrischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München rekrutiert. Um über den Einschluß bzw. Ausschluß eines Patienten nach den unter 2.4 beschriebenen Kriterien entscheiden zu können, durchliefen die Patienten das in den folgenden Punkten beschriebene diagnostische Work-Up.

2.2.1 Erfassung der kognitiven Leistung und Neuropsychologische Testung durch CERAD, CDR und ADL

Da es sich bei der Diagnose Alzheimer -ohne Kenntnis der tatsächlichen Hirnpathologischen Veränderungen- immer um eine klinische Diagnose handeln muss, sind etablierte und wirksame Werkzeuge zu Erfassung des klinischen Hauptmerkmals von Demenzerkrankungen, dem Einbruch kognitiver Fähigkeiten, nötig. Diese stehen mit anerkannten und konsensuell eingesetzten neuropsychologischen Testverfahren wie dem MMSE (Minnesota Mini Mental State Examination {Folstein, 1975 #36}), dem CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease {Morris, 1989 #121}, der CDR (Clinical Dementia Rating {Morris, 1997 #122}) und den ADL (Activities of Daily Living {Law, 1989 #123}) zur Verfügung. Zur Verlaufsbeurteilung wurden bei uns der MMSE, die CERAD Testbatterie und der Zahlenverbindungstest eingesetzt. Diese Untersuchungen erfolgten unmediziert zu Beginn der Studie und unter Verum sowie Placebo. Alle Untersuchungen wurden durch einen mit diesen Testverfahren vertrauten Arzt durchgeführt.

Neben den aufgeführten neuropsychologischen Tests, wurde in ausführlicher Anamnese nach Symptomen die im Sinne der International Classification of Diseases (ICD) 10 und der klinischen Klassifikation von McKhann für eine Demenz vom Alzheimer Typ sprechen könnten, gefragt. In Eigen- und, je nach Erkrankungsstadium, insbesondere auch in Fremdanamnese wurde nach dem Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens von Symptomen die für eine AD sprechen, gefragt und somit der ungefähre Krankheitsbeginn (age of onset) und die Krankheitsdauer in Jahren festgelegt.

2.2.2 Routine Blutuntersuchung

Zum Ausschluss anderer, insbesondere auch internistischer Ursachen einer Abnahme der kognitiven Leistung, wie zum Beispiel Elektrolytstörungen, Stoffwechselstörungen, Infektionskrankheiten und Vitaminmangelerkrankungen auszuschließen, wurde bei jedem Patienten routinemäßig eine Blutuntersuchung

durchgeführt. Zum Standardprogramm gehört die Standard – Serologie einschließlich Serum-Elektrolyte und Leberwerte, ein großes Blutbild, der Serum-Blutzuckerspiegel, Vitamin B12- und Folsäurespiegel, die Überprüfung der Schilddrüsenhormone und serologische Tests für Syphilis und Lyme-Borreliose. Keiner der Studienpatienten wies bei den durchgeführten Untersuchungen Abnormalitäten auf.

2.2.3 Magnetresonanztomographie

Zum Ausschluss von anatomischen Auffälligkeiten und zur Entdeckung von Atrophien wurde bei allen Patienten zum Zeitpunkt der Evaluierung ein MRT unter Verwendung eines 0,5 Tesla Siemens „Magnetom Open“ nach einem standardisierten Bildgebungsprotokoll durchgeführt. Es wurde mit sagittalen T1 gewichteten (TR 22 ms, TE 8 ms) FLAIR-Aufnahmen in einer 3D-Gradienten-Echo Technik die lange Achse der hippocampalen Formation, eventuelle zerebrale Atrophie und eventuelle vaskuläre Läsionen bestimmt. Zur Analyse des Hippocampus wurde eine coronare T1 gewichtete (TR 6570 ms, TE 48 ms, TI 250 ms), turbo recovery Sequenz, perpendicular zur langen Achse des Hippocampus durchgeführt.

Patienten mit Auffälligkeiten wurden gemäß den Kriterien unter 2.4.2 von der Studie ausgeschlossen.

2.3 Diagnosekriterien

Wie in der Einleitung bereits ausgeführt ist die Diagnose Alzheimer Demenz letztendlich nur histopathologisch mit letzter Sicherheit zu stellen, so dass es sich bei der klinischen Diagnose Alzheimer Demenz immer um eine Ausschlussdiagnose handelt. Zunächst ist es daher wichtig andere Demenzformen bzw. -ursachen auszuschließen um dann mit geeigneten Diagnosekriterien eine weitgehend sichere Diagnose stellen zu können.

Zu diesem Zweck stehen zwei etablierte Diagnoskriterien-Systeme zur Verfügung. Dies ist zum einen die ICD-10 und zum anderen die Kriterien des „National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke“ (NINCDS) und der „Alzheimer`s Disease and Related Disorders Association“ (ADRDA) Arbeitsgruppe. Auf beide Systeme wird in den nächsten beiden Punkten genauer eingegangen.

2.3.1 ICD-10 Kriterien

Die Diagnosekriterien der ICD-10 (Version 1997) für die Diagnose einer AD sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Kriterium 1:	Abnahme des Gedächtnisses und anderer kognitiver Fähigkeiten charakterisiert durch eine Verminderung der Urteilsfähigkeit und des Denkvermögens
Kriterium 2:	keine Bewusstseinsbeeinträchtigung
Kriterium 3:	verminderte Affektkontrolle mit mindestens einem der folgenden Merkmale: <ul style="list-style-type: none">• emotionale Labilität• Reizbarkeit• Apathie• Vergröberung des Sozialverhaltens
Kriterium 4:	Dauer mindestens 6 Monate

Tabelle 1 Demenzkriterien nach ICD-10 / 1997

2.3.2 Kriterien der NINCDS/ADRDA

Zur Auswahl des Patientenkollektivs kamen in unserer Studie die Diagnosekriterien der NINCDS und der ADRDA Arbeitsgruppe zur Anwendung. Folgender Kriterien-Katalog der NINCDS/ADRDA wurde für die Alzheimer Krankheit erstellt:

1. Klinische Diagnosekriterien für eine „wahrscheinliche Alzheimer Krankheit“:
 - Durch klinische Untersuchung diagnostizierte Demenz, dokumentiert durch den Mini-Mental-Status-Test, die Blessed-Demenz-Skala oder ähnliche Untersuchungen sowie durch neuropsychologische Tests bestätigt.
 - Defizit in mindestens 2 kognitiven Funktionen, progressive Verschlechterung der Gedächtnisleistung und anderer kognitiver Funktionen
 - keine Bewusstseinsbeeinträchtigung

- Auftreten zwischen 40 und 90 Jahren, am häufigsten mit über 65 Jahren
- Ausschluss systemischer oder zerebraler Erkrankungen, die direkt oder indirekt für Ausschluss die fortschreitenden Ausfälle von Gedächtnis und kognitiven Funktionen verantwortlich sein können.

2. Die Diagnose einer „wahrscheinlichen Alzheimer Krankheit“ wird zusätzlich gestützt durch:

- progressive Verschlechterung in z.B. folgenden kognitiven Funktionen: Sprache (Aphasie), motorische Fähigkeiten (Apraxie) und Wahrnehmung (Agnosie)
- Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten und Verhaltensänderungen
- Sekundärfälle in der Familie (insbesondere, wenn neuropathologisch bestätigt)
- unauffällige Liquoruntersuchung mit konventionellen Methoden
- EEG unauffällig oder unspezifische Veränderungen wie erhöhte langsame Aktivität
- progressive Atrophie in wiederholten magnetresonanz- und computertomographischen Untersuchungen des Gehirns
-

3. Weitere unterstützende Befunde, wenn andere Demenzursachen ausgeschlossen sind:

- vorübergehende Plateaus ohne Progression im Krankheitsverlauf, Begleitsymptome von Depressionen, Schlaflosigkeit, Inkontinenz, Wahnvorstellungen, Halluzinationen, plötzlich verbale emotionelle, physische Ausbrüche, sexuelle Störungen und Gewichtsverlust, neurologische Störungen insbesondere in fortgeschrittenen Stadien: motorische Beeinträchtigungen, Myoklonien, Gangstörungen und erhöhter Muskeltonus,
- Krampfanfälle in fortgeschrittenen Stadien
- Magnetresonanz- und Computertomographie des Gehirns unauffällig für das Alter.

4. Folgende Symptome lassen an der Diagnose einer „wahrscheinlichen Alzheimer Krankheit“ zweifeln:

- plötzliches, infarktartiges Auftreten

- fokale neurologische Zeichen wie Hemiparese, Empfindungsstörungen
Einschränkungen des Gesichtsfeldes, Koordinationsstörungen im frühen
Krankheitsstadium
- Krampfanfälle oder Gangstörungen in der Anfangsphase der Krankheit

2.4 Studienkriterien

Der stringenten Auswahl des Patienten- und der Probandenkollektivs galt ein besonderes Augenmerk, insbesondere in Hinblick auf die mögliche, breite Differentialdiagnostik von Demenzen. Um a priori ungeeignete Patienten und Probanden zu identifizieren, wurden folgende Einschluß- und Ausschlusskriterien bestimmt. Das Studienprotokoll wurde von der Ethik-Kommission der TUM und der Strahlenschutzbehörde genehmigt.

2.4.1 Einschlußkriterien

Zum Einschluß in die Studie mussten die Patienten sowohl die diagnostischen ICD 10 Kriterien für eine Demenz vom Alzheimer Typ und auch die klinischen Kriterien für eine mögliche Alzheimer Erkrankung, gemäß der Klassifikation nach McKhann et al. erfüllen, die unter Punkt 2.3.2 näher aufgeführt sind {McKhann, 1984 #124}. Eine Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit, die zu einem CDR-Score ≥ 1 führte, wurde als Maß für eine Demenz angenommen. Des weiteren wurden nur Patienten eingeschlossen, von denen der ApoE Genotyp bestimmt, ein kranielles MRT durchgeführt worden war und die neuropsychologische Untersuchung (MMSE, Age of onset und geschätzte Erkrankungsdauer) komplett war.

2.4.2 Ausschlusskriterien

Patienten mit Symptomen einer anderen funktionalen psychiatrischen Erkrankung außer der Alzheimer Erkrankung (auch depressive Episoden der Alzheimer Demenz) wurden von der Studie ausgeschlossen. Des Weiteren wurden Patienten mit charakteristischen Symptomen einer Erkrankung, die ebenfalls zu Gedächtnisbeeinträchtigung führen, wie z.B. der Normaldruck - Hydrozephalus, Parkinson Erkrankung oder progressive supranukleäre Paralyse nicht zur Studie zugelassen. Mit Hilfe der NINDS-AIREN-Kriterien wurden Patienten mit relevanten ischämischen Prozessen, die eine kognitive Beeinträchtigung hervorrufen können, identifiziert und aus der Studie ausgeschlossen {Roman, 1993 #126}. Zudem wurden Patienten, mit anderen extrazerebralen Ursachen die zu einer Beeinträchtigung der Kognition bzw. der neuropsychologischen Funktion führen können (wie z.B. psychotrope Medikation und Substanzmissbrauch) oder Patienten die in der MRT große strukturelle, zerebrale Auffälligkeiten (Tumoren, Infarkte etc.) aufwiesen, nicht in die Studie aufgenommen.

2.5 Patientenkollektiv

In die Patientengruppe wurden 23 Patienten eingeschlossen. Zwei Patienten wurden wegen unerwünschter Nebenwirkungen (AV-Block III° und Arrhythmie) ausgeschlossen; zwei weitere Patienten wurden wegen Non-Compliance bei der Medikamenteneinnahme ausgeschlossen. Ein weiterer Patient erschien nicht zu der geplanten zweiten PET-Untersuchung. Die verbleibende Patientengruppe setzte sich aus 12 Frauen und 6 Männern zusammen. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 74.1 Jahren (+/- 7.7 Standardabweichungen (SD)) wobei das Alter der eingeschlossenen Patienten zwischen 56 und 86 Jahren lag. Die Patienten wurden aus dem Patientengut der Gedächtnissprechstunde in der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität in der Nussbaumstrasse rekrutiert. Es bestand bei allen Patienten der klinische Verdacht auf eine Alzheimer-Demenz. Die Patienten durchliefen extensive neuropsychologische Testverfahren, u.a. auch die CERAD-Testbatterie als Teil des CERAD-Tests wurde auch der MMSE-Testwert bestimmt. Der MMSE Testwert galt auch bei Folgeuntersuchungen als klinischer

Verlaufsparemeter. Der MMSE-Ausgangswert lag im Durchschnitt bei 24.2 (SD 3.5), wobei die erhobenen MMSE-Testwerte zwischen 15 und 28 lagen. Zwei Patienten wurden mit einer mittelgradigen AD diagnostiziert (MMSE<20), die verbleibenden 16 Patienten wiesen eine leichtgradige Demenz auf (MMSE>19).

Bei allen Patienten wurden zum Ausschluss anderer behandelbarer Demenzursachen entsprechende laborchemischen Untersuchungen, sowie eine ausführliche neurologische und internistische Untersuchung durchgeführt. An technischen Untersuchungen wurden EEG, CT bzw. MRT, Duplex-Sonographie, EKG, Röntgen, Blutdruckprofil und Liquoruntersuchung durchgeführt. Bei allen Patienten konnten behandelbare Demenzen (beispielsweise stoffwechselbedingte, iatrogene, durch Substanzabusus, bzw. intrazerebrale Blutungen hervorgerufene Demenzformen und depressive Pseudodemzenzen), sowie vaskuläre Demenzen ausgeschlossen werden. Nach dem die Patienten sowohl über den Versuchsablauf als auch über die Strahlenbelastung sowie Wirkung und Nebenwirkungen der eingesetzten Medikation aufgeklärt worden waren, gaben sie in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki, ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme. Die Untersuchung hatte die Genehmigung der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der technischen Universität München.

2.6 Versuchsaufbau

Dem Versuchsaufbau kam bei dieser Studie eine besondere Bedeutung zu, da ein entsprechendes Setting für ein passives audiovisuelles Aktivierungsparadigma vorher nicht existierte. Es musste gelingen eine Filmsequenz während der Durchführung der PET-Messung dem Patienten zu präsentieren. Der entsprechende Versuchsaufbau musste dabei im Aufbau leicht und flexibel sein und für den Patienten oder Probanden ungefährlich und somit nicht ablenkend sein. Um den verschiedenen Anforderungen, die im weiteren noch näher erläutert werden, gerecht zu werden.

2.6.1 Material unter besonderer Berücksichtigung der klinischen Anforderungen an den Versuchsaufbau

Um dem Patienten die mühelose Betrachtung des Filmes von seiner Position im PET-Scanner zu ermöglichen, war ein ausgeklügelter Versuchsaufbau nötig. An diesen waren verschiedene Anforderungen zu stellen. Es musste möglich sein, einen im VHS-Verfahren aufgenommenen Videofilm auf einem Flachbildmonitor zu präsentieren. Der Flachbildmonitor sowie ein Paar Aktivlautsprecher wurden auf ein eigens für diesen Versuchsaufbau modifiziertes fahrbares Gestell montiert. Unter Mithilfe von Herrn Kloiber -des Technikers unserer Nuklearmedizinischen Abteilung- wurde ein auf 2 Meter Gesamthöhe ausfahrbarer Rollwagen mit einer zusätzlichen Auflagefläche aus Lochblech versehen, die in einer Höhe von 170cm und in einem Winkel von 35° angebracht war (vgl. Bild). Auf diese Weise konnte das Gestell, inklusive befestigten Monitor, über den im Scanner in Untersuchungsposition liegenden Patienten gefahren werden. Es war dem Patienten anschließend problemlos möglich von seiner liegenden Position aus auf den sich schräg über ihn befindenden Monitor zu blicken. Der Flachbildmonitor war einem konventionellen Monitor auf Grund seines geringeren Gewichts und Größe überlegen. Der unter diesem Gestell liegende Patient würde sich nicht durch einen schweren Standardmonitor bedroht fühlen und die erreichte Gewichtersparnis würde zudem den Aufbau schneller und flexibler gestalten.

Um den VHS-Videofilm auf dem Flachbildmonitor präsentieren zu können, wurde ein konventioneller Videorecorder über einen Videoeingang an einen PC angeschlossen, welcher wiederum das eingehende Signal mit Hilfe einer Videokarte dekodierte und an den Monitor sendete. Bei dem hier zum Einsatz gekommenen System handelte es sich um einen Dell PC mit Intel Pentium II Prozessor, der über eine Taktfrequenz von 400 Mhz, sowie einen Arbeitsspeicher von 128 MB verfügte. Zum Decodieren des VHS-Videosignals, wurde eine TV/Videokarte der Firma Haupauge installiert. Der PC wurde mit einer leistungsfähigen Graphikkarte (ATI Rage Pro Turbo), sowie einer Soundkarte ausgestattet. Des Weiteren verfügte er über einen PCI-Bus, ein CD-ROM Laufwerk mit 40-facher Lesegeschwindigkeit, sowie über eine Netzwerkkarte. Windows NT wurde auf Grund seiner Stabilität als Betriebssystem eingesetzt. Der Erwerb des Videorecorders, des PCs und des

Flachbildmonitors, erfolgte in finanzieller Kooperation mit der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität.

Videorecorder und PC waren auf einem kleinen portablen Rollwagen mit zwei Schubfächern und einer Höhe von 80 cm untergebracht. Der gesamte Versuchsaufbau ist in Abbildung 7 zu sehen.



Abb. 7 Versuchsaufbau und Lagerung des Patienten im Scanner

Mit Hilfe dieses Systems war es bei relativ geringem Kosten- und Materialaufwand und einem vergleichsweise nur geringem Zeitaufwand von ca. 10 min., das Setting für die passive audiovisuelle Stimulation aufzubauen und somit ein auch in der klinischen Routine praktikables System zu etablieren.

2.7 Durchführung des Aktivierungsparadigmas und Datenerhebung durch zweifache Messung des regionalen zerebralen Stoffwechsels mit F18-FDG

2.7.1 Grundlagen

Als passives audiovisuelles Stimulationsparadigma ist bei unserem Versuchsaufbau die Wahl auf den Spielfilm „Der Zauberer von Oz“ gefallen. Dies geschah in Anlehnung an die Arbeiten von Pietrini *et. al.* Die Gruppe um Pietrini hatte in ihrer Studie zerebrale Aktivierungsmuster bei jüngeren und älteren Patienten mit Down-Syndrom unter passiver audiovisueller Stimulation untersucht. Die Gruppe hatte sich für diesen in USA als Klassiker geltenden Film entschieden, da so gut wie jeder Patient/Proband gleich welchen Alters diesen Film kennt. Zusätzlich handelt es sich dabei um einen Kinderfilm ohne emotional und intellektuell beanspruchenden Inhalt, so dass dieser Film auch für Patienten mit fortgeschrittenen dementiellen Syndromen eine *passive* audiovisuelle Stimulation darstellt {Pietrini, 1997 #64}.

Natürlich sind bei der Auswahl des passiven audiovisuellen Stimulationsparadigmas auch andere Alternativen denkbar, dennoch müssen auch diese gewissen Anforderungen gerecht werden. Die präsentierte Filmsequenz darf weder zu langweilig sein (hier würde die Gefahr bestehen, dass der Patient dem Geschehen nicht mehr folgt und evtl. sogar einschläft), noch darf sie intellektuell oder emotional zu fordernd oder zu belastend sein, was unter Umständen zur Frustration oder Belastung der z.T. aufgrund ihrer Erkrankung labilen Patienten führen würde. Zusätzlich sollte das Paradigma für alle Probanden möglichst einen vergleichbaren Effekt haben um wenig Varianz in der Reaktion zu erhalten (unterschiedliche emotionale Beurteilung des Inhalts etc.).

2.7.2 Versuchsablauf und Datenakquisition

Der Ablauf erfolgte nach einem festen Protokoll, welches sich im Wesentlichen auf das von Chang *et al.* erstellte Protokoll für den Ablauf einer Doppel-FDG PET-Untersuchung stützte {Chang, 1987 #58}. Der Patient wurde am Tag der Untersuchung, vor Beginn des PET-Scans noch einmal kurz zu aktuellen, evtl. neu hinzugetretenen Beschwerden befragt und der Ablauf der Untersuchung wurde ihm nochmals genau erklärt. Der Patient bekam die Anweisung während der gesamten Untersuchung nicht zu sprechen und sich insbesondere auch nicht zu bewegen. Anschließend unterschrieb der Patient noch Einverständniserklärung sowie den entsprechenden Aufklärungsbogen. Der Patient wurde bereits in der Vorbereitungsphase darüber aufgeklärt dass er am Tag der Untersuchung, mindestens jedoch 4 Stunden vor Beginn der Untersuchung nüchtern sein musste. Lediglich die Einnahme von Wasser war gestattet. Bei allen Patienten musste ein Blutzuckerwert von unter 140 mg/dl vorliegen.

Es wurde eine zweifache Messung des zerebralen Glukosemetabolismus mit F18-FDG-PET in einer Sitzung durchgeführt. Diese Vorgehensweise bietet sowohl für den Untersucher als natürlich auch den Patienten den Vorteil, das zwei Zustände des Gehirns in einer einzelnen Sitzung untersucht werden können, was die benötigte Zeit und den damit verbundenen Aufwand halbiert und die Ökonomie erhöht. Es wurden also in einer Sitzung stets zwei Bedingungen durchgeführt: Bedingung A und Bedingung B. Nach einem randomisierten Schema begann man entweder mit der:

- Ruhebedingung: geschlossene Augen, abgedimmtes Licht, Geräuschlosigkeit, oder
- Passive audiovisuelle Stimulation: Präsentation einer Spielfilmsequenz mit Ton im Scanner.

Des Weiteren erfolgte eine Randomisierung der Patienten nach Placebo- bzw. Verumgabe. Bei Durchführung der passiven audiovisuellen Stimulation wurde das fahrbare Gestell mit Monitor und Lautsprechern über den Patienten gefahren, so dass ein problemloser Blick auf den Monitor, von der liegenden Position des Patienten im Scanner möglich war. Der Abstand der Augen zum Monitor betrug dabei ca. 50-60 cm. Vor Beginn des Experimentes wurde sichergestellt, dass der

Patient gute Sicht auf den gesamten Monitor hatte. Videorekorder und PC befanden sich auf dem Rollwagen neben der Patientenliege. Die passive audiovisuelle Stimulation erfolgte dann durch die Präsentation einer standardisierten Spielfilmsequenz mit Ton. Der präsentierte Spielfilm ist in zwei Sequenzen geteilt, beginnend mit einer Schwarzweißsequenz, gefolgt von einer Farbsequenz. Begonnen wurde die Präsentation der Sequenz stets an derselben Stelle, am Beginn der Farbsequenz. Bei Durchführung der Ruhebedingung lag der Patient bei abgedunkeltem Licht im Scanner, zusätzlich trug er eine lichtundurchlässige Augenmaske, sowie Gehörschutzstöpsel. Um die stabile Positionierung des Kopfes während der Untersuchung zu gewährleisten, wurde ein Vakuumkissen verwendet. Das fahrbare Gestell war auch unter Ruhebedingung über dem Patienten positioniert, um gleiche Bedingungen hinsichtlich der Umgebung im Vergleich zur Aktivierungsbedingung zu schaffen. Der Patient sollte während der Messung nicht einschlafen, was während der Untersuchung durch Beobachtung des Patientengesichts über eine spezielle Kamera gewährleistet wurde. Vor Beginn der Injektion wurden dem Patienten jeweils 2 Minuten Zeit gegeben, um sich an die jeweilige Bedingung zu gewöhnen.

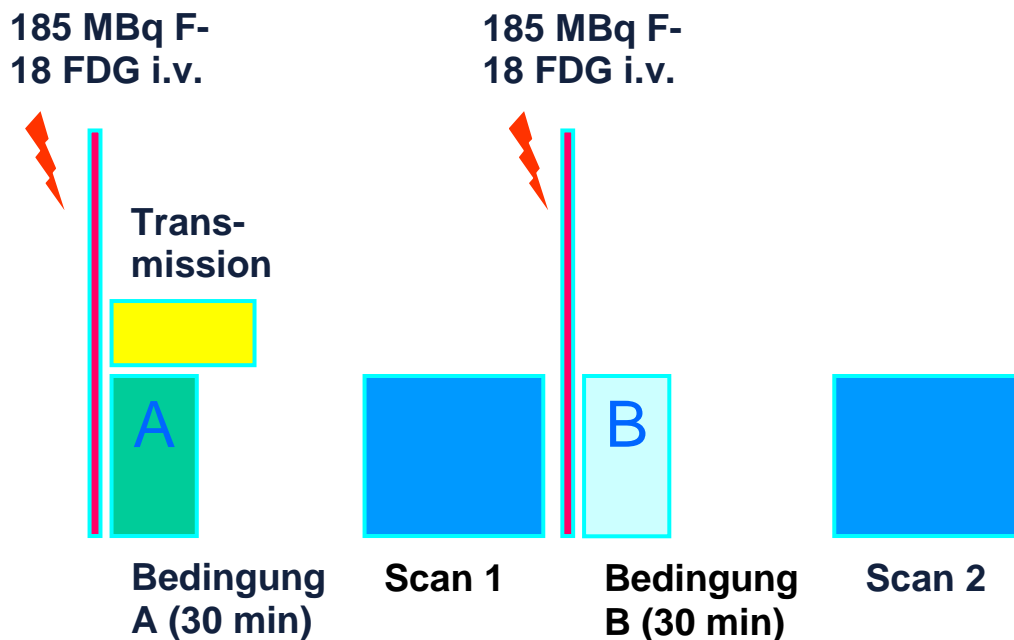


Abb. 8: Schematischer Ablauf der Untersuchung

Während einer der Untersucher den Patienten über den Ablauf der Untersuchung aufklärte, wurde im Untersuchungsraum der Versuchsaufbau vorbereitet, d.h. die Gerätschaften wurden, unabhängig davon, ob man mit der Ruhe- oder der Stimulationsbedingung begann, in Position gebracht. Dies geschah um zum einen eine gleiche Umgebung für beide Bedingungen zu schaffen, zum anderen um den Patienten mit dem Aufbau nicht zu beunruhigen bzw. die Ergebnisse zu verfälschen. Nach Aufklärung des Patienten wurde ein venöser Zugang gelegt und der Patient wurde auf der Scannerliege positioniert. Es wurde dann zur Schwächungs-Korrektur, bei gewährleisteteter Kooperation des Patienten, eine „kalte“ Transmissionsmessung durchgeführt (d.h. vor Injektion des Radiopharmakons), andernfalls erfolgte eine „heiße“ Transmissionsmessung des Patienten nach bereits erfolgter FDG-Applikation. Es folgte dann die Bedingung A, Injektion von 185 MBq F-18 FDG i.v., anschließend eine Pause von 30 min und dann Start des 1. Scans, 4x5 min. dynamisch. Unmittelbar nach Abschluss des 1. Scans begannen wir mit Durchführung der Bedingung B. 2 Minuten später wurden erneut 185 MBq F-18 FDG i.v. appliziert und nach einer weiteren Pause von 30 min wurde der 2. Scan gestartet, wieder 4x5 min dynamisch. Verwendet wurde für die Messung ein Siemens 951 R/31 PET Scanner ECAT HR+ (CTI, Knoxville, Tenn., USA). Akquisition erfolgte in 2 D Modus mit einem totalen axialen Feld von 10,5 cm (no inter-plane dead space). Um transaxiale Bilder - parallel zur Intercommisurallinie (AC-PC-Linie) - zu erhalten, wurden die Patienten mit der kanthomeatal Linie parallel zum Detektorring positioniert. Nach der Datenaufzeichnung wurden Zufallskorrektur, dead time und scatter durchgeführt und die Bilder mittels filtered back-projection mit einem Hamm Filter (cut-off frequency 0.5 cycles/projection element) rekonstruiert. Hieraus ergaben sich 47 Schnitte a 128 x 128 pixel matrix (pixel size 2.0 mm) und interplane separation von 3.447 mm.

Entgegen dem ursprünglichen Ansatz von Pietrini et al. wurde auf eine arterielle Blutentnahme zur Quantifizierung der Ergebnisse verzichtet. Damit sollte der für den Patienten unangenehme und belastende arterielle Zugang vermieden werden, gegen den ethische Bedenken bestanden. Zudem sollte eine Verfälschung der Ergebnisse durch während der Blutentnahme auftretende Schmerzen und Lärm vermieden werden.

2.7.3. Studienprotokoll

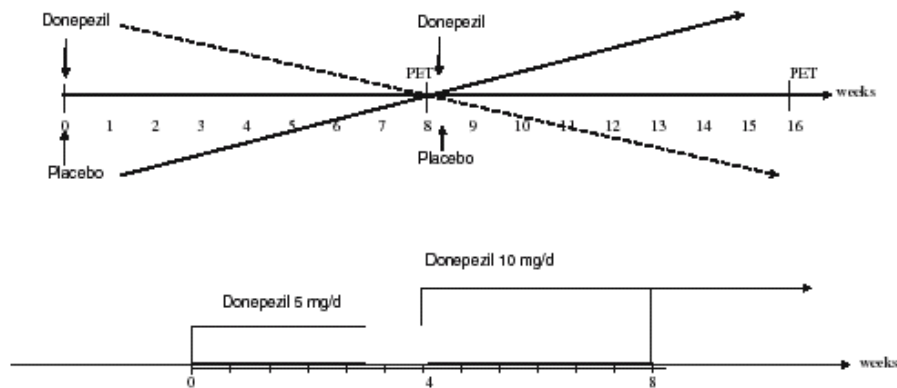


Abb. 9: Studiendesign (Teipel et al. 2006). Die obere Bildhälfte zeigt das Studiendesign, die untere Bildhälfte zeigt das Dosierungsschema der Verum-/Placebogabe. Die FDG-PET-Untersuchung unter audiovisueller Stimulation erfolgte nach 8-wöchiger Gabe des Verum bzw. Placebo.

Alle Patienten wurden nach einem doppelt-blinden, Placebo-kontrollierten cross-over Studiendesign untersucht. Nach extensiver neuropsychologischer Testung erfolgte eine 8-wöchige Behandlung entweder mit Placebo oder mit Verum (Donepezil 5 mg/die in den Wochen 1-4 und 10 mg/die in den Wochen 5-8). Nach der ersten Behandlungsperiode erfolgte die Doppel-FDG-Untersuchung nach dem bereits ausgeführten Protokoll. Die neuropsychologische Testung erfolgte am selben bzw. am darauf folgenden Tag. Nach der PET-Untersuchung erfolgte der zweite Behandlungsabschnitt entweder mit Placebo oder mit Verum, ausgehend von der initialen Gruppenzugehörigkeit. Nach erneuter 8-wöchiger Behandlungsdauer erfolgte die zweite Doppel-FDG-PET Untersuchung sowie die neuropsychologische Testung. Die Reihenfolge der Placebo- bzw. Verumgabe erfolgte über beide Gruppen randomisiert. Insgesamt durchlief also jeder Patient zwei Doppel-FDG-PET Untersuchungen, eine unter Placebo und eine unter Verum. Jeder Patient war somit auch seine eigene „Kontrollgruppe“. Abb. 9 zeigt das für die Behandlung mit Placebo bzw. Verum zugrunde liegende Studienprotokoll {Teipel, 2006 #125}.

2.7.4 Bildrekonstruktion und stereotaktische Normalisierung mit NEUROSTAT

Die Analyse der Bilder wurde mit einer SGI O2 Workstation (Silicon Graphics Inc., Mountain View, CA, USA) durchgeführt. Eine voll automatisierte Software (NEUROSTAT, Department of Internal Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan) wurde zur stereotaktischen Normalisierung der F-18 FDG PET Bilder verwendet. Diese Routine wurde schon ausgiebig in anderen vorhergehenden Publikationen beschrieben und hat Gültigkeit im klinischen und wissenschaftlichen Gebrauch bei Patienten mit demenziellen Erkrankungen und bietet eine geringere Anfälligkeit für Atrophieartefakte {Ishii, 2001 #127}.

Der erste Schritt ist die Normierung der Einzelbilder auf die globale Aktivitätskonzentration, da die absoluten Aktivitätswerte von mehreren Faktoren, wie Größe und Blutvolumen des Probanden, abhängen. Indem man die Gesamtaktivität des Gehirns auf 1000 festsetzt, und die regionalen Werte proportional dazu normiert, erhält man relative regionale Blutflusswerte, die später zum Vergleich verschiedener Personen herangezogen werden können {Fox, 1988 #128}.

Im Koregistrierungsschritt wurden die einzelnen Aufnahmen eines Probanden räumlich aufeinander abgestimmt. Dies war nötig, um Bewegungsartefakte in der weiteren Datenanalyse zu minimieren. Neben einer transversalen und koronaren Rotationskorrektur wurde der Bilddatensatz exakt zentriert {Minoshima, 1992 #130}.

Da die statistische Analyse über mehrere Probanden erfolgte, mussten die Aufnahmen räumlich normiert werden. Dazu wurde der Bilddatensatz zunächst entsprechend der bikommissuralen Ebene (sogenannte ACPC-Linie) automatisch ausgerichtet {Minoshima, 1993 #131}. Die ACPC-Linie wurde hierbei nicht direkt ermittelt, sondern einer Linie angenähert, die den Frontalpol, den Occipitalpol, den Vorderrand des Corpus Callosum und Unterrand des Thalamus erfasst.

Anschließend erfolgte mittels linearer Verformung die Normierung der Größe des Gehirns, d.h. nach Ermittlung der äußersten Punkte des individuellen Gehirns wurde es in jede Richtung linear an die Größe eines Standardgehirns angeglichen {Minoshima, 1994 #129}.

Die Normierung der inneren Gehirnstrukturen erfolgte durch nichtlineare Verformung, d.h. durch Verformung der individuellen Strukturen um unterschiedlich große Faktoren. Als Vorlage dienten die Verbindungslinien zwischen den in einem Standardgehirn prädefinierten so genannten „stretching centers“, die vor allem die weiße Substanz wie das Corpus Callosum oder die Sehstrahlung markierten, und jeweils mehreren korrespondierenden prädefinierten „landmarks“, die vorwiegend oberflächliche graue Substanz wie die unterschiedlichen Gyri markierten. Entlang einer solchen Verbindungsstrecke wurde die Aktivitätsverteilung gemessen. Die Aktivitätskurve, die man an räumlich entsprechender Stelle im individuellen Gehirn erhält, wurde bei fixiertem „center“ durch die Dehnung (=stretching) an den Standardkurvenverlauf angepasst. Die damit festgelegte „landmark“ des individuellen Gehirns wurde danach durch Verformung des Gehirns in räumliche Übereinstimmung mit der „landmark“ des Standardgehirns gebracht. Durch die Verbindung eines „centers“ mit mehreren „landmarks“ wurde die dreidimensionale Anpassung einer Region im individuellen Gehirn an die entsprechende Region im Standardgehirn ermöglicht {Minoshima, 1994 #129}.

Durch diese anatomische Standardisierung, bei der anatomische Abweichungen bei gleichzeitiger Erhaltung der regionalen Aktivitätswerte minimiert werden sollen, wurde ein individuelles Gehirn in einen gemeinsamen stereotaktischen Raum transferiert {Friston, 1991 #132}. Als Referenz wurde das von Talairach und Tournoux (1988) entwickelte stereotaktische System verwendet.

Das Ergebnis war ein standardisiertes Bild mit einer Voxel size von 2.25 mm Interpolation auf 60 Schnitten und einer Matrixgröße von 128 x 128. Diese Prozedur wurde bei der Normalisierung der Daten bevorzugt, da vorhergegangene Studien eine mögliche Anfälligkeit der Normalisierungsprozedur von SPM für kortikale Atrophie zeigen konnten, welche bei den Alzheimer Patienten bestehen könnten {Ishii, 2001 #127}.

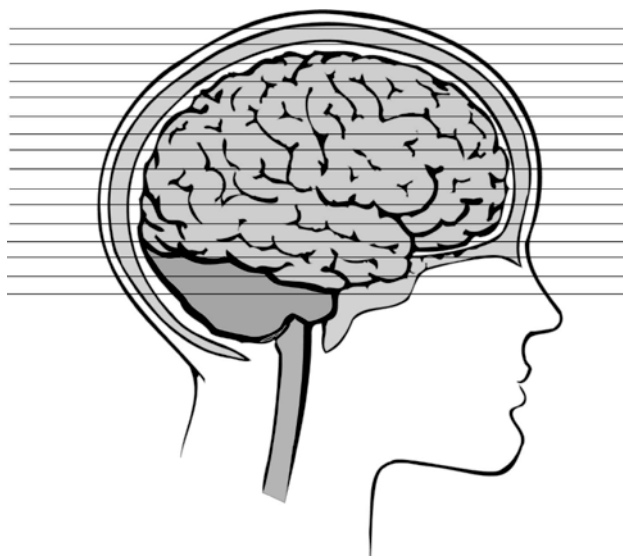


Abb. 7: Schematische Darstellung der Schnittbilderfassung des Gehirns im PET-Scanner.

2.8 Statistische Auswertung

Um die PET- Aufnahmen auswerten zu können, wurde ein durch zahlreiche Studien etabliertes Verfahren eingesetzt, welches den statistischen Vergleich aller entsprechenden Voxel bzw. Voxelgruppen zwischen den einzelnen Bilddatensätzen, wie z.B. Ruhe- und Stimulationsbildern beinhaltet. Im englischen Sprachraum wird dieses Verfahren als „statistical parametrical mapping“ bezeichnet, so dass die Bilder im Folgenden als statistisch parametrische Bilder bezeichnet werden.

2.8.1 Rechnerische Elimination von Restaktivitäten

Da es sich um eine zweifache PET-Untersuchung in einer Sitzung handelte, erfolgte zunächst –vor dem eigentlichen statistischen Vergleich der Datensätze- die rechnerische Korrektur und Elimination von noch bestehender Restaktivität von Scan 1 in Scan 2. Dieser Schritt war nötig um eine Addition der noch aus Scan 1 bestehenden Aktivität auf die Aktivität von Scan 2 zu verhindern. Eine solche Addition lässt sich aufgrund des relativ engen Zeitfensters zwischen den beiden Messungen und der Halbwertszeit von F18-FDG und der biologischen Halbwertszeit nicht vermeiden und muss bei der weiteren Auswertung berücksichtigt und entsprechend korrigiert werden. Im ursprünglich ersonnenen Ansatz von Pietrini et al. erfolgt diese Elimination über eine Quantifizierung durch arterielle Blutabnahme. Da in unserer Studie aus bereits ausgeführten Gründen ethischer, insbesondere aber auch praktikabler Natur eine solche invasive Maßnahme vermieden werden sollte,

war die rechnerische Elimination von bestehender Restaktivität des 1. Scans in den Datensätzen den 2. Scans nötig. Da für die statistische Auswertung der jeweiligen Untersuchung keine Absolutwerte der tatsächlichen Glukosekonzentration erforderlich sind, wurden entsprechend Relativwerte bestimmt, indem über eine einfache Umrechnung die Restaktivität vom 1. Scan nach Halbwertszeitkorrektur (für FDG ca.109 min) zum Zeitpunkt des 2. Scans rechnerisch ermittelt wurde und Punkt für Punkt vom 2. Scan abgezogen wurde {Brooks, 1987 #133}.

2.8.2 Erstellung statistisch-parametrischer Bilder

Die statistisch parametrische Analyse erfolgte unter Verwendung von SPM 99 des Wellcome Departments of Cognitive Neurology in London, UK. Kalkulationen und Bildmatrix Manipulationen laufen auf Basis von MATLAB 5.3 (Mathworks Inc., MA, USA). Für das Programm SPM 99 wurden alle CTI Format Bilder in das ANALYZE Format konvertiert.

Für die Erstellung statistisch parametrischer Bilder stehen verschiedene Computerprogramme zur Verfügung, die sich zwar in der Realisierung der einzelnen Analyseschritte unterscheiden, gemeinsam ist allen jedoch Einteilung der Analyse in folgende Einzelschritte:

- a) Normierung der Einzelbilder auf die globale Aktivitätskonzentration
- b) Koregistrierung
- c) Stereotaktische Normierung
- d) Glättung der Bilder mit einer Filterfunktion
- e) Statistischer Vergleich der Bilddatensätze
- f) Bestimmung eines Schwellenwertes für die statistische Signifikanz

Die Schritte a) bis c) wurden bereits unter dem Punkt 2.7.3 erläutert. Nach anatomischer Standardisierung unter Umständen noch bestehende individuelle Differenzen in der gyralen Anatomie wurden in der vorliegenden Studie durch Bildglättung mit einem dreidimensionalen Gauß'schen Filter minimiert, wodurch sich eine effektive Auflösung von ca. 18 mm Halbwertsbreite ergab {Worsley, 1992 #134}. Erreicht wurde damit, dass auch kleinere Aktivierungsfoci, die in unterschiedlichen Subjekten eventuell an nicht exakt derselben Stelle lagen, in der statistischen Gruppenanalyse als sich entsprechende Gebiete erkannt wurden.

Differenzen zwischen den Bilddatensätzen verschiedener Konditionen wurden durch einen Voxel-gegen-Voxel Vergleich mittels T-Test erfasst. Danach wurden durch Division jedes Voxels durch diesen Mittelwert, die rCBF-Werte in t-Statistik Werte umgerechnet {Worsley, 1992 #134}.

Da multiple t-Tests zum Voxelvergleich durchgeführt wurden, musste die statistische Signifikanzschwelle p , um falsch positive Resultate zu vermeiden, bei unabhängigen Messungen zu p/n nach Bonferroni korrigiert werden. Allerdings waren die radioaktiven Voxelwerte durch die Bildglättung nicht mehr unabhängig, so dass eine alleinige Bonferroni-Korrektur zur Überkorrektur geführt hätte {Friston, 1991 #135}. Deshalb wurde für die korrekte Bestimmung des korrigierten Schwellenwertes die Bildglätte errechnet, und ein statistisches Modell angewandt, das berücksichtigt, dass Nachbarvoxel physiologisch nicht vollständig unabhängig sind {Friston, 1991 #135; Worsley, 1992 #134}.

3. Ergebnisse

3.1 Compliance während des Experiments und statistische Grundlagen der Analysen

Der Patienten-Compliance während der Untersuchung kam eine besondere Bedeutung zu. Zum einen da eine Doppel-FDG-PET Untersuchung vergleichsweise langwierig ist und zum anderen da sich die Patienten teilweise schon im Stadium fortgeschrittener Demenz befanden. Durch eine ausführliche Aufklärung über Art und Ablauf des Experiments konnten viele Ängste schon a priori vermieden werden.

Alle Patienten konnten beide FDG-PET Untersuchungen komplettieren, bei keinem der Patienten war der vorzeitige Abbruch des Experiments nötig. Alle Patienten erfüllten die Anforderungen bezüglich Aufmerksamkeit. Die Patienten konnten über eine Kamera während des Experiments kontrolliert werden, um ein mögliches Einschlafen bzw. andere störende Einflüsse auf die Datenakquisition auszuschließen. Zudem wurde die Aufmerksamkeit durch korrekte Antworten auf standardisierte Fragen bezüglich des Filminhaltes belegt. Ebenso litt keiner der Patienten unter (Platz-)Angst während des Scans.

Zur Ermittlung der statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen und Bedingungen wurde ein voxelweiser statistischer Gruppenvergleich durchgeführt. Die relativen Unterschiede zwischen dem relativen Glukosemetabolismus der unterschiedlichen Gruppen und Bedingungen wurden, wie oben beschrieben, nach Berechnung einer über das gesamte Gehirn gemittelten Varianz als voxelbasierten t-Statistik-Werte berechnet {Worsley, 1992 #134}. Da die resultierende t-Statistik-Verteilung eine gute Annäherung an die Gaußverteilung darstellte, wurden diese Werte als Z-Werte ausgedrückt. Zur Bestimmung der Schwelle für eine signifikante Aktivierung in der resultierenden t-Statistik-Verteilung wurde die Bildglätte errechnet und unter Verwendung des statistischen Modells, das multiple Vergleiche und inhärente Korrelationen der Nachbarvoxel berücksichtigt, eine statistische signifikante Schwelle bei einer Wahrscheinlichkeit von $p = 0,05$ festgelegt {Friston, 1991 #135; Worsley, 1992 #134}. Entsprechend galt bei uns eine Signifikanzschwelle von $p < 0,05$ (korrigiert).

Um einen signifikanten Unterschied des normierten Glukosemetabolismus zu lokalisieren, wurde innerhalb eines als signifikant erkannten Areal das Voxel mit der maximalen Signifikanz identifiziert und den entsprechenden Koordinaten nach Talairach und Tournoux (1988: Thieme Medical) zugeordnet.

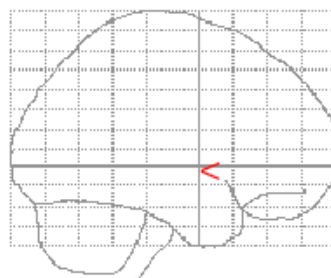
3.2 Gruppenvergleich des cerebralen Metabolismus unter Berücksichtigung der Scanreihenfolge

Der Ablauf der Untersuchung und somit auch die Reihenfolge der Scans (Aktivierungs- und Ruhebedingung) wurden randomisiert um mögliche Effekte des 1. auf den 2. Scan zu eliminieren. Es wurde anschließend ein statistischer Vergleich durchgeführt um möglicherweise doch bestehende, von der Scanreihenfolge abhängige Effekte zu untersuchen bzw. auszuschließen. Dies wurde zudem unter Berücksichtigung der laufenden Medikation / Placebo durchgeführt. Mit dem statistischen Modell eines two sample T-Test wurden in SPM99 folgende Gruppenvergleiche berechnet:

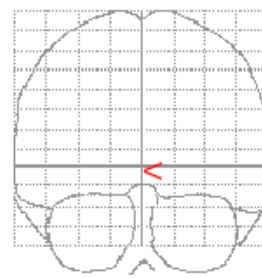
1. Ruhescan an 1. Stelle gegen Ruhescan an 2. Stelle, unter Placebo
2. Aktivierung an 1. Stelle gegen Aktivierung an 2. Stelle unter Placebo
3. Ruhescan an 1. Stelle gegen Ruhescan an 2. Stelle, unter Verum
4. Aktivierung an 1. Stelle gegen Aktivierung an 2. Stelle unter Verum

Als Signifikanzschwelle wurde $p < 0,05$ (FDR-corrected) festgelegt.

Zu 1.:



Rechts laterale Ansicht



rostrale Ansicht

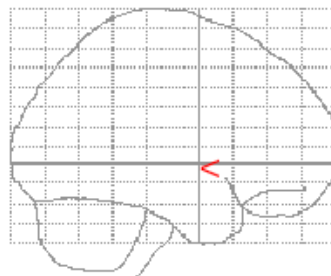
Statistics: volume summary (p-values corrected for entire volume)

set-level		cluster-level			voxel-level				x, y, z {mm}
p	c	p corrected	k _E	p uncorrected	p FWE-corr	p FDR-corr	T	(Z _u)	

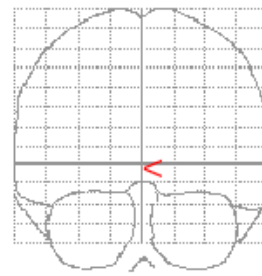
no suprathreshold clusters

In den transparenten, so genannten „Glasbrain“-Ansichten zeigt sich im statistischen Vergleich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Reihenfolge des Ruhescans in der Placebogruppe (p=0.000).

Zu 2.:



Rechts laterale Ansicht



rostrale Ansicht

Statistics: volume summary (p-values corrected for entire volume)

set-level		cluster-level			voxel-level				x, y, z {mm}
p	c	p corrected	k _E	p uncorrected	p FWE-corr	p FDR-corr	T	(Z _u)	

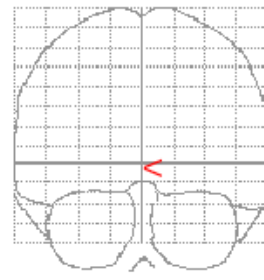
no suprathreshold clusters

Im statistischen Vergleich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Reihenfolge des Aktivierungsscans in der Placebogruppe (p=0.000).

Zu 3.:



Rechts laterale Ansicht



rostrale Ansicht

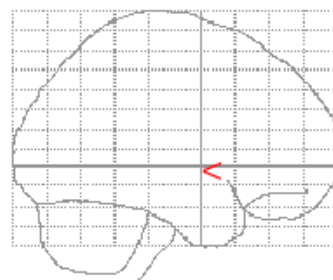
Statistics: *volume summary (p-values corrected for entire volume)*

set-level		cluster-level			voxel-level			x, y, z {mm}	
p	c	p _{corrected}	k _E	p _{uncorrected}	p _{FWE-corr}	p _{FDR-corr}	T		(Z _u)

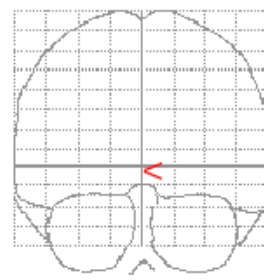
no suprathreshold clusters

Im statistischen Vergleich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Reihenfolge des Ruhescans in der Verumgruppe (p=0.000).

Zu 4.



Rechts laterale Ansicht



rostrale Ansicht

Statistics: *volume summary (p-values corrected for entire volume)*

set-level		cluster-level			voxel-level			x, y, z {mm}	
p	c	p _{corrected}	k _E	p _{uncorrected}	p _{FWE-corr}	p _{FDR-corr}	T		(Z _u)

no suprathreshold clusters

Im statistischen Vergleich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Reihenfolge des Aktivierungsscans in der Verumgruppe ($p=0.000$).

Die dargestellten Ergebnisse belegen, dass die Scanreihenfolge sowohl in der Placebo- als auch in der Verumgruppe unwichtig ist, bzw. zu keinen signifikanten Unterschieden des zerebralen Metabolismus in entsprechenden Gruppenvergleichen führt. Der von uns eingesetzte Korrekturalgorithmus scheint zu einer effektiven Elimination von Restaktivität zu führen und dies mit einer suffizienten Qualität, was durch das Ausbleiben von entsprechenden Artefakten untermauert wird.

3.3 Cerebraler Metabolismus unter audiovisueller Stimulation bei Patienten unter Verum (cholinerge Medikation)

Um die Effekte einer passiven audiovisuellen Stimulation auf den zerebralen Metabolismus in der Verumgruppe zu errechnen, wurde in SPM 99 eine „Multi Group/Conditions and Covariates“-Analyse durchgeführt. Diese ermöglicht es einen Vergleich in der Verumgruppe zwischen den unterschiedlichen Bedingungen (Ruhe- bzw. Aktivierungsbedingungen) durchzuführen. Die Scans der einzelnen Gruppen und ihre unterschiedlichen Bedingungen werden zunächst in ihrer Gesamtheit eingegeben und dabei schon in die Gruppen und Bedingungen unterteilt bzw. kategorisiert. Für die jeweilige Analyse können die unterschiedlichen Gruppen bzw. Bedingungen mit Ziffern belegt werden. Die Ziffer „1“ berücksichtigt die Gruppe bzw. Bedingung, die Ziffer „0“ führt dazu, dass diese Gruppe bzw. Bedingung ignoriert wird. Wie in einer mathematischen Gleichung können Bedingungen bzw. Gruppen gegeneinander gerechnet und somit verglichen werden, in dem man sie mit entsprechenden +/- Vorzeichen belegt. Eine Analyse die zeigen soll, wo die Verumgruppe unter passiver audiovisueller Stimulation einen vom Ruhemetabolismus differierenden zerebralen Metabolismus zeigt, würde demnach die Gruppen und Bedingungen mit folgenden Ziffern und Vorzeichen belegen:

Ruhe Placebo	Aktivierung Placebo	Ruhe Verum	Aktivierung Verum
0	0	-1	1

In der Abb. 11 ist die Zunahme des regionalen zerebralen Glukosestoffwechsels der Patienten unter cholinergem Medikation während der passiven audiovisuellen Stimulation zu sehen. Die gezeigten Metabolismuster entsprechen dabei der reinen Aktivierung, der Ruhemetabolismus wurde –wie in dem oben angeführten statistischen Modell ersichtlich- bereits subtrahiert bzw. ignoriert.

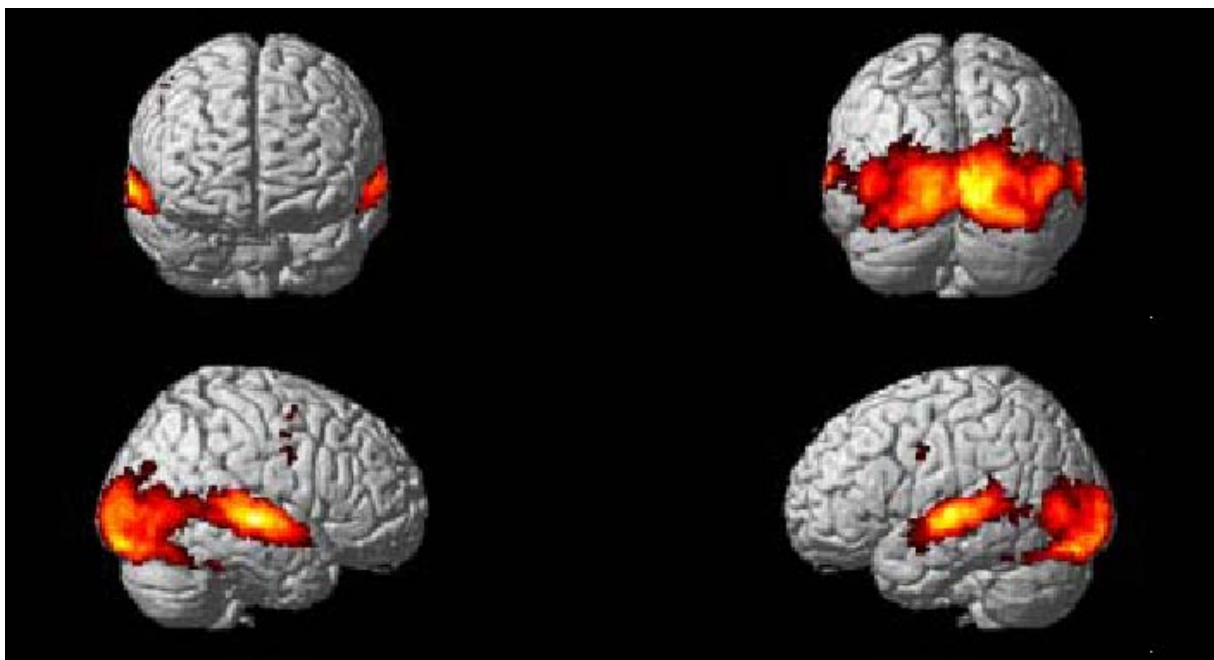


Abb. 11: Zerebrale Aktivierungsmuster bei der Verumgruppe unter audiovisueller Stimulation ($p < 0,01$) nach Subtraktion des Ruhemetabolismus. Obere Reihe zeigt die ventrale und rostrale Ansicht. Untere Reihe zeigt die rechts laterale und links laterale Ansicht. Die farbkodierten statistischen Signifikanzwerte wurden zur Veranschaulichung auf ein T1-gewichtetes MRT-Bild überlagert.

Tabelle 2: Angabe der Signifikanzen für die statistisch errechneten Aktivierungen bei der Verumgruppe unter audiovisueller Stimulation nach Subtraktion des Ruhemetabolismus

Kortikale Region	Brodman Area (BA)	Z-Wert	p-Wert (unkorrigiert)	Tallairach-Koordinaten (x;y;z) in Millimeter
Gyrus temporalis superior rechts	BA 21	7.79	0.000	60; -20; -2
Gyrus temporalis superior links	BA 22	7.56	0.000	-64; -18; 2
Gyrus temporalis superior links	BA 21	6.90	0.009	-58; -8; -2
Gyrus occipitalis inferior links	BA 17	7.14	0.000	-14; -90; -8
Rechts Occipital, Cuneus	BA 17	6.91	0.000	14; -94; 2
Gyrus frontalis medialis links	BA 6	2.99	0.022	-36; 0; 38
Gyrus präzentralis links	BA 6	3.77	0.022	-44; -2; 34

Im statistischen Vergleich zeigen sich signifikante Aktivierungen (p FDR corrected $>0,05$ auf Voxel-Level) im Bereich des primären, mit Ausdehnung auf den sekundären visuellen Kortex (BA 17 und 18/19) sowie in den primären und sekundären (assoziativen) auditorischen Kortizes (BA 21 und 22). Weitere, wenn auch weniger signifikante Aktivierungen zeigen sich im Bereich des Gyrus präzentralis bzw. frontalis medialis links (BA 6). Höhere kortikale Areale zeigen im statistischen Vergleich hingegen keine signifikanten Unterschiede im Sinne einer Aktivierung in diesen Bereichen.

3.4 Cerebraler Metabolismus unter audiovisueller Stimulation bei Patienten unter Placebo

Analog zu den Ausführungen unter 3.3 wurde eine Analyse durchgeführt, die die zerebrale Aktivierung der Placebogruppe unter passiver audiovisueller Stimulation zeigt. Entsprechen sind die Wertigkeiten der Analyse wie folgt:

Ruhe Placebo	Aktivierung Placebo	Ruhe Verum	Aktivierung Verum
-1	1	0	0

In den Abb. 12 ist der Anstieg des regionalen zerebralen Glukosestoffwechsels derselben Patienten während der passiven audiovisuellen Stimulation zu sehen. Die Scans fanden jedoch diesmal zu einem Zeitpunkt statt, als die Patienten unter Placebobehandlung standen. Auch hier wurde wieder der Ruhemetabolismus durch das statistische Modell eliminiert und nur die tatsächlichen Nettoaktivierungen dargestellt.

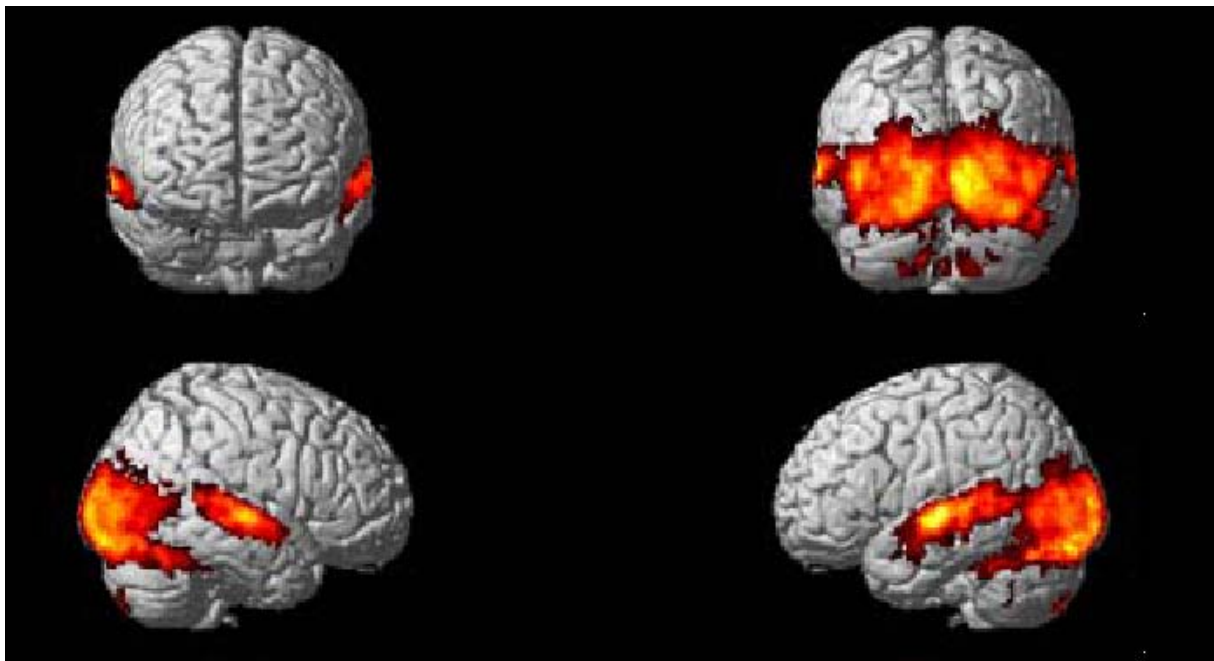


Abb. 12: Zerebrale Aktivierungsmuster bei der Placebogruppe unter audiovisueller Stimulation ($p < 0,01$) nach Subtraktion des

Ruhemetabolismus. Obere Reihe zeigt die ventrale und rostrale Ansicht.
Untere Reihe zeigt die rechts laterale und links laterale Ansicht

Tabelle 3: Angabe der Signifikanzen für die statistisch errechneten Aktivierungen bei der Placebogruppe unter audiovisueller Stimulation nach Subtraktion des Ruhemetabolismus.

Kortikale Region	Brodman Area (BA)	Z-Wert	p-Wert (unkorrigiert)	Tallairach-Koordinaten (x;y;z) in Millimeter
Gyrus temporalis superior links	BA 22	7.52	0.000	-58; 8; -2
Gyrus temporalis medialis rechts	BA 21	6.39	0.000	58; -20; -2
Gyrus temporalis superior rechts	BA 21	6.05	0.000	58, -12; -4
Gyrus occipitalis inferior links	BA 17	6.95	0.000	-15; -91; -9
Rechts Occipital, Cuneus	BA 17	7.00	0.000	15; -92; 5
Gyrus frontalis medialis links	BA 6	3.00	0.034	-34; 1; 39
Links parietal, Precuneus	BA 7	3.28	0.043	-18; -64; 36

Im statistischen Vergleich (Tab. 3) zeigen sich vergleichbar wie in der Verumgruppe signifikante Aktivierungen ($p > 0,05$ auf Voxel-Level, FDR corrected) im Bereich des primären und sekundären, assoziativen visuellen Kortex (BA 17 mit Ausdehnung auf BA 18 und 19) sowie in den primären und sekundären (assoziativen) auditorischen Kortizes (BA 21 und 22). Höhere kortikale Areale zeigen hingegen auch in der Placebogruppe keine statistisch signifikanten Unterschiede im Sinne einer Aktivierung in diesen Bereichen.

3.5 Unterschiede des zerebralen Metabolismus innerhalb der Patientengruppe zwischen Verum und Placebo

Da die Patienten in zwei unterschiedlichen Sitzungen –einmal unter Medikation, einmal unter Placebo- untersucht wurden, sind die Unterschiede des zerebralen Metabolismus von besonderem Interesse und zwar sowohl in Ruhe als auch unter audiovisueller Stimulation. Entsprechende Unterschiede könnten Aufschluß geben über tatsächliche, objektivierbare Effekte einer cholinergen Medikation auf den zerebralen Ruhemetabolismus bei AD Patienten, aber auch –und vielleicht noch wichtiger- auf die zerebrale Aktivierbarkeit.

3.5.1 In Ruhe

Um statistisch signifikante Unterschiede des zerebralen Metabolismus in Ruhe zwischen der Placebo- und der Verumgruppe identifizieren zu können wurde in SPM 99 eine „Multi Group/Conditions and Covariates“-Analyse durchgeführt. Eine Analyse die zeigen soll, wo die Placebogruppe unter Ruhebedingungen ein von der Verumgruppe differierenden zerebralen Metabolismus zeigt, würde demnach die Gruppen und Bedingungen mit folgenden Ziffern und Vorzeichen belegen (analog zu den Ausführungen unter 3.3):

Ruhe Placebo	Aktivierung Placebo	Ruhe Verum	Aktivierung Verum
-1	0	1	0

D.h. die Aktivierungsscans werden ignoriert und nur die Ruhescans werden miteinander verglichen; zudem werden die Placebogruppe negativ und die Verumgruppe positiv gewichtet. Das Ergebnis dieser Analyse zeigt demnach, wo die Verumgruppe unter Ruhebedingungen einen signifikant höheren Stoffwechsel als die Placebogruppe aufweist und ist in Abb. 13 und Tab. 4 dargestellt.

Um einen statistischen Vergleich zwischen den Gruppen zu ermöglichen (welche zwar aus den gleichen Patienten bestand, aber zu unterschiedlichen Zeiten bzw.

Bedingungen akquiriert worden waren) war eine rechnerische Angleichung bzw. Homogenisierung der Gruppen nötig. Dies wurde durch folgende Formel möglich:

$$-1 \ 0 \ 1 \ 0 \ \text{ones} \ (1,19)^* \ 1/19 \ \text{ones} \ (1,19)^* \ -1/19$$

Der erste Teil der Formel beinhaltet den oben aufgeführten statistischen Vergleich. Der zweite Teil führt zur Angleichung der Gruppen, um den entsprechenden Vergleich zu ermöglichen. Die „19“ steht dabei für die Anzahl der sich in der jeweiligen Subgruppe befindenden und miteinander verglichenen Scans.

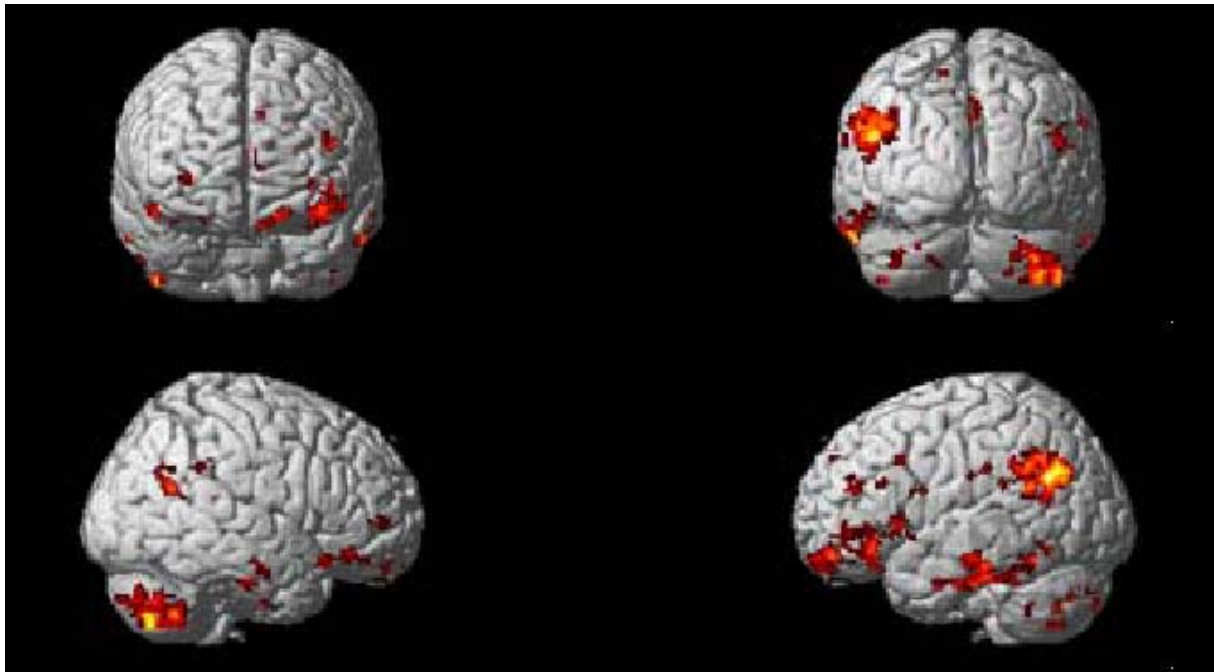


Abb. 13: Erhöhter zerebraler Metabolismus in der Verumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe, unter Ruhebedingungen ($p < 0.01$).

Obere Reihe zeigt die ventrale und rostrale Ansicht

Untere Reihe zeigt die rechts laterale und links laterale Ansicht

Tabelle 4: Angabe der Signifikanzen für die statistisch errechneten Unterschiede des zerebralen Ruhemetabolismus zwischen Verum- und Placebogruppe

Kortikale Region	Brodman Area (BA)	Z-Wert	p-Wert (unkorrigiert)	Tallairach-Koordinaten (x;y;z) in Millimeter
Gyrus frontalis medialis links	BA 11	4.90	0.004	-38; 52; -16
Links temporal, Gyrus fusiformis	BA 20	4.87	0.000	-52; -32; -30
Gyrus temporalis medialis rechts	BA 39	4.85	0.003	48; -60; 22
Gyrus temporalis medialis links	BA 39	4.38	0.000	-48; -70; 28
Occipitallappen/Gyrus temporalis medialis links	BA 19	4.21	0.000	-48; -60; 16
Gyrus frontalis inferior rechts	BA 47	4.04	0.000	38; 20; -18
Insula links	BA 13	3.89	0.000	-38; 16; 4
Gyrus temporalis medialis rechts	BA 21	3.84	0.000	-54; -22; -16
Gyrus frontalis medialis links	BA 46	3.70	0.000	-44; 40; 20
Parietallappen / Precuneus links	BA 7	3.66	0.000	-18; -62; 30
Gyrus temporalis inferior rechts	BA 20	3.51	0.000	54; -26; -32
Gyrus frontalis medialis links	BA 11	3.51	0.000	-42; 32; -10

Die Analyse zeigt im statistischen Vergleich ein etwas inhomogenes Verteilungsmuster mit einem signifikant höheren Ruhemetabolismus ($p < 0,05$) in der Verumgruppe betont links parietal (BA 7), im Gyrus frontalis medialis links (BA 11 und 46), Gyrus frontalis inferior rechts (BA 47), bds. temporal (BA 20, 21 und 39), in der Insula links (BA 13) sowie im Bereich des assoziativen visuellen Kortex/Occipitallappens (BA 19).

Zur Überprüfung der Hypothese wurde auch die umgekehrte Analyse durchgeführt, die zeigen soll, wo die Placebogruppe unter Ruhebedingungen einen von der Verumgruppe differierenden, nämlich deutlicheren zerebralen Metabolismus zeigt. Entsprechend werden die Ruhescans der Placebogruppe in dem zugrunde liegenden Kontrast positiv gewertet und die Ruhescans der Verumgruppe negativ (analog zu den Ausführungen unter 3.3):

Ruhe Placebo	Aktivierung Placebo	Ruhe Verum	Aktivierung Verum
1	0	-1	0

D.h. die Aktivierungsscans werden wiederum ignoriert und nur die Ruhescans werden miteinander verglichen. Das Ergebnis dieser Analyse zeigt demnach wo die Placebogruppe unter Ruhebedingungen einen signifikant höheren Stoffwechsel als die Verumgruppe aufweist.

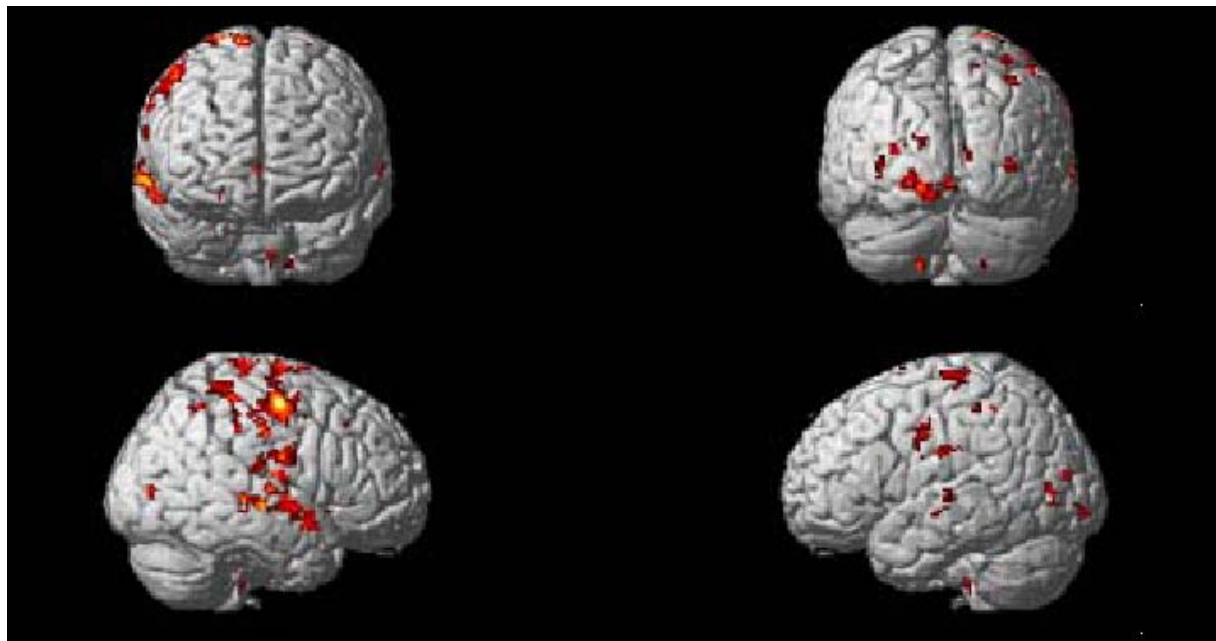


Abb. 14: Erhöhter zerebraler Metabolismus in der Placebogruppe im Vergleich zur Verumgruppe, unter Ruhebedingungen ($p < 0.01$).
 Obere Reihe zeigt die ventrale und rostrale Ansicht
 Untere Reihe zeigt die rechts laterale und links laterale Ansicht

Tabelle 5: Angabe der Signifikanzen für die statistisch errechneten Unterschiede des zerebralen Ruhemetabolismus zwischen Verum- und Placebogruppe

Kortikale Region	Brodman Area (BA)	Z-Wert	p-Wert (unkorrigiert)	Tallairach-Koordinaten (x;y;z) in Millimeter
Putamen / Nucleus lentiformis rechts		4.96	0.000	26; -14; 10
Thalamus/Nucleus posteriores lateralis rechts		3.91	0.000	20; -22; 10
Insula rechts	BA 13	3.10	0.001	28; -28; 12
Gyrus parahippocampalis rechts	BA 35	4.81	0.000	18; -20; -12
Amygdala rechts		3.41	0.000	24; -12; -8
Gyrus occipitalis inferior links	BA 17	4.58	0.000	-14; -90; -8
Gyrus occipitalis medialis links	BA 18	2.77	0.003	-20; -86; -4
Gyrus präzentralis rechts	BA 6	4.15	0.000	12; -18; 64
Gyrus präzentralis rechts	BA 4	3.29	0.000	14; -30; 60
Gyrus postzentralis rechts	BA 3	3.80	0.000	50; -12; 48
Gyrus frontalis medialis links	BA 6	4.05	0.000	-4; -26; 56
Lobulus parazentralis links	BA 5	2.73	0.003	-8; -32; 48
Insula links	BA 13	4.02	0.000	-38; 12; 16
Insula rechts	BA 13	3.86	0.000	40; -12; 22
Gyrus frontalis inferior rechts	BA 9	3.81	0.000	46; -2; 22
Gyrus postzentralis rechts	BA 43	3.50	0.000	56; -12; 16
Gyrus cingulatum links	BA 32	3.82	0.000	-10; 24; 38

3.5.2 Unter Aktivierungsbedingungen

Um statistisch signifikante Unterschiede des zerebralen Metabolismus unter Aktivierungsbedingungen zwischen der Placebo- und der Verumgruppe identifizieren zu können, wurde in SPM 99 -wie unter 3.5.1- eine „Multi Group/Conditions and Covariates“-Analyse durchgeführt. Eine Analyse die zeigen soll, wo die Placebogruppe unter Aktivierungsbedingungen ein von der Verumgruppe differierenden zerebralen Metabolismus zeigt, würde demnach die Gruppen und Bedingungen mit folgenden Ziffern und Vorzeichen belegen (analog zu den Ausführungen unter 3.3):

Ruhebedingung	Aktivierungsbedingung	Ruhebedingung	Aktivierungsbedingung
Placebo	Placebo	Verum	Verum
0	-1	0	1

D.h. die Ruhescans werden ignoriert und nur die Aktivierungsscans werden miteinander verglichen; zudem werden die Placebogruppe negativ und die Verumgruppe positiv gewichtet. Das Ergebnis dieser Analyse zeigt demnach wo die Verumgruppe unter passiver audiovisueller Stimulation einen signifikant höheren Stoffwechsel als die Placebogruppe aufweist.

Auch hier erfolgte -analog zu 3.5.2- eine rechnerische Angleichung der Gruppen um einen Inter-Gruppenvergleich zu ermöglichen. Hierfür wurde folgende Analyseformel zur Berechnung eingesetzt:

$$0 \ -1 \ 0 \ 1 \ \text{ones} \ (1,19)^* \ 1/19 \ \text{ones} \ (1,19)^* \ -1/19$$

Der erste Teil der Formel beinhaltet den oben aufgeführten statistischen Vergleich. Der zweite Teil gleicht wiederum die Gruppen statistisch aneinander an, um sie vergleichbar zu machen. Die „19“ steht dabei wieder für die Anzahl der sich in der

jeweiligen Subgruppe befindenden und miteinander verglichenen Scans.

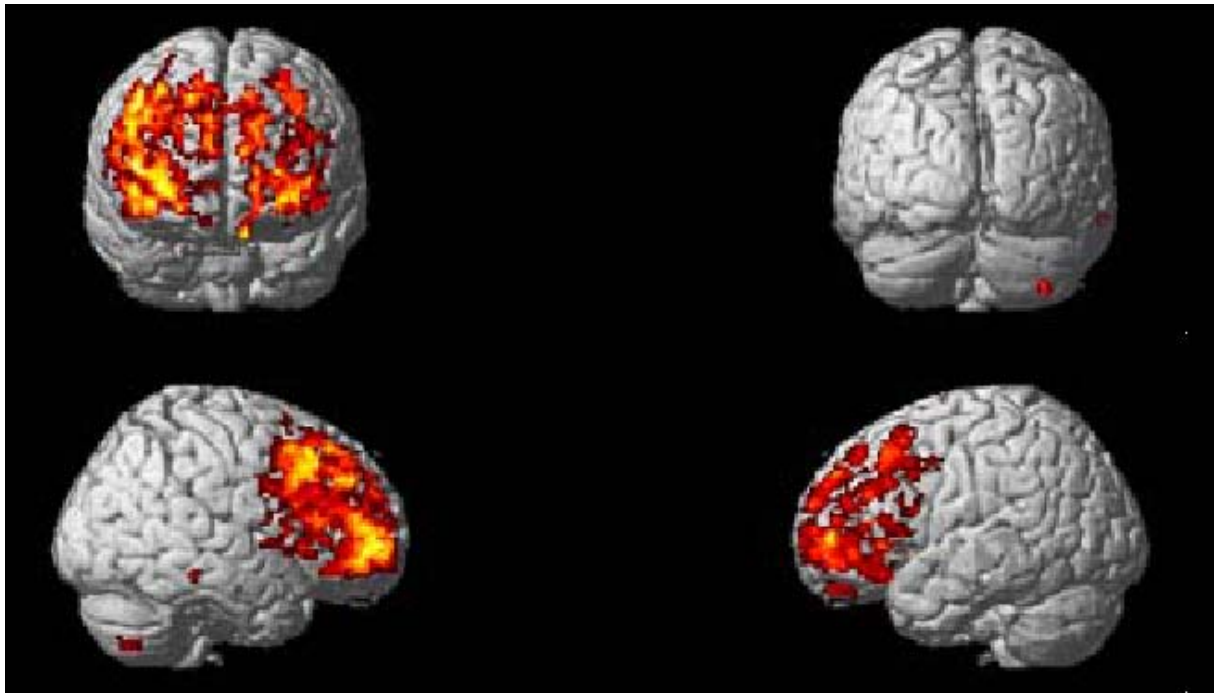


Abb. 15: Erhöhter zerebraler Metabolismus in der Verumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe, unter passiver audiovisueller Stimulation ($p < 0.01$).

Obere Reihe zeigt die ventrale und rostrale Ansicht

Untere Reihe zeigt die rechts laterale und links laterale Ansicht

Tabelle 6: Angabe der Signifikanzen für die statistisch errechneten Unterschiede des zerebralen Metabolismus unter pAV-Stimulation zwischen Verum- und Placebogruppe

Kortikale Region	Brodman Area (BA)	Z-Wert	p-Wert (unkorrigiert)	Tallairach-Koordinaten (x;y;z) in Millimeter
Links frontal/ Gyrus orbitalis	BA 11	4.61	0.000	-10; 50; -22
Gyrus frontalis medialis rechts	BA 6	4.59	0.000	32; 12; 52
Gyrus frontalis superior links	BA 8	4.49	0.000	-12; 36; 48
Posteriores Cingulum links	BA 31	4.54	0.000	-4; -54; 28

Posteriores Cingulum rechts	BA 31	3.58	0.000	8; -56; 22
Parietallappen rechts / Precuneus	BA 7	3.52	0.000	8, -62; 32
Gyrus frontalis inferior links	BA 44	3.81	0.000	-50; 12; 18
Gyrus frontalis inferior links	BA 9	3.14	0.000	-52; 18; 24
Insula rechts	BA 13	3.34	0.000	40; -16; -6
Gyrus frontalis superior rechts	BA 9	3.53	0.000	24; 56; 26
Gyrus frontalis superior rechts	BA 10	2.84	0.000	18; 60, 18
Globus pallidus rechts		3.34	0.000	22; -10; 4
Putamen links		4.13	0.000	-14; 10; -4
Thalamus rechts		3.87	0.000	8; -16; 2

Die Analyse zeigt im statistischen Vergleich einen signifikant höheren Metabolismus unter passiver audiovisueller Stimulation in der Verumgruppe linksbetont beidseits vornehmlich frontal. Zu den signifikant deutlicher aktivierten Arealen zählen hier der supplementär- bzw. prämotorischen Kortex/Gyrus frontalis medialis rechts (BA 6), Gyrus frontalis superior links (BA 8), und rechts (BA 9), in den frontalen Assoziationskortex mit dem Gyrus frontalis superior links und Gyrus orbitalis (BA 10 und 11), die wiederum funktionell mit den ebenfalls signifikant deutlicher aktivierten Thalamus und dem limbischen System verknüpft sind. Ebenfalls signifikant sind die Aktivierungen im Bereich des posterioren Cingulums bds. (BA 31) sowie im Broca-Areal (BA 44).

Auch hier wurde wie unter 3.6.1 die umgekehrte Analyse durchgeführt, die zeigen soll, wo die Placebogruppe unter Aktivierungsbedingungen ein von der Verumgruppe differierendes, nämlich deutlicheren zerebralen Metabolismus zeigt. Entsprechend werden die Aktivierungsscans der Placebogruppe in dem zugrunde liegenden Kontrast positiv gewertet und die Aktivierungsscans der Verumgruppe negativ (analog zu den Ausführungen unter 3.3):

Ruhe Placebo	Aktivierung Placebo	Ruhe Verum	Aktivierung Verum
0	1	0	-1

D.h. die Ruhescans werden wiederum ignoriert und nur die Aktivierungsscans werden miteinander verglichen. Das Ergebnis dieser Analyse zeigt demnach wo die Placebogruppe unter Aktivierungsbedingungen einen signifikant höheren Stoffwechsel als die Verumgruppe aufweist.

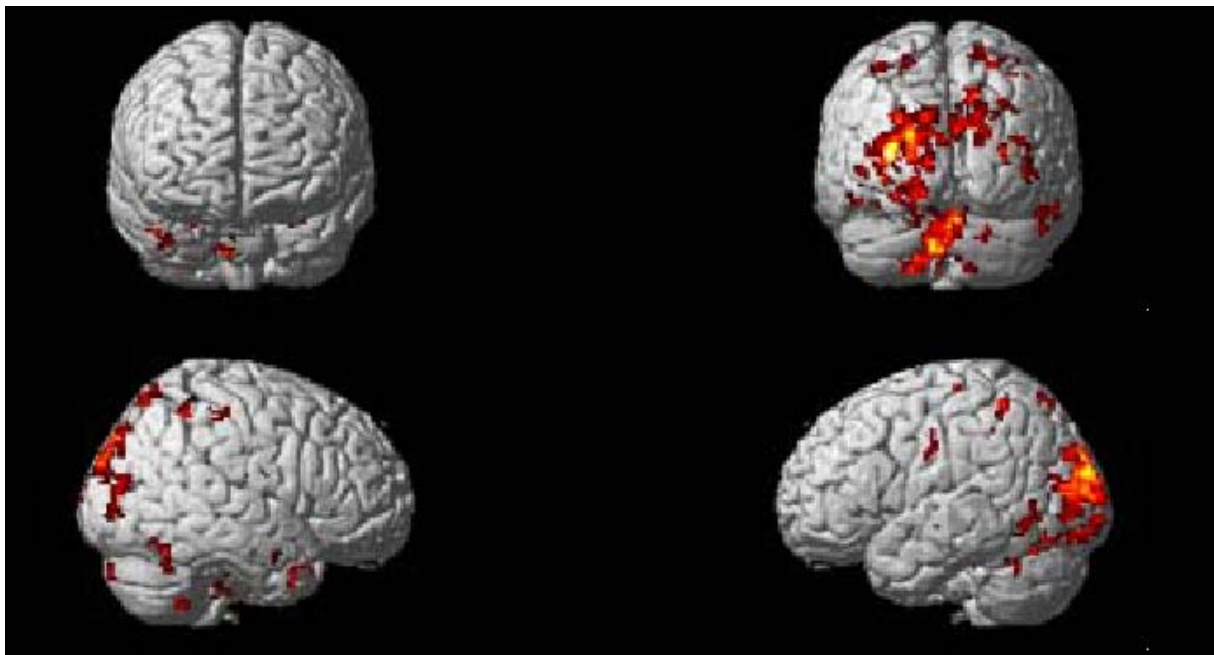


Abb. 16: Erhöhter zerebraler Metabolismus in der Placebogruppe im Vergleich zur Verumgruppe, unter passiver audiovisueller Stimulation ($p < 0.01$).

Obere Reihe zeigt die ventrale und rostrale Ansicht

Untere Reihe zeigt die rechts laterale und links laterale Ansicht

Tabelle 7: Angabe der Signifikanzen für die statistisch errechneten Unterschiede des zerebralen Metabolismus unter pAV-Stimulation zwischen Verum- und Placebogruppe

Kortikale Region	Brodman Area (BA)	Z-Wert	p-Wert (unkorrigiert)	Tallairach-Koordinaten (x;y;z) in Millimeter
Rechts cerebellär		5.60	0.000	6; -72; -24
Links cerebellär		4.68	0.000	-14; -62; -22
Rechts parietal / Precuneus	BA 19	4.99	0.000	14; -86; 42
Rechts occipital	BA 19	3.82	0.000	20; -90; 36

Gyrus parahippocampalis rechts	BA 35	4.24	0.000	22; -12; -24
Amygdala rechts		3.84	0.000	26; -6; -18
Insula links	BA 13	3.22	0.000	-32; -22; 14
Rechts temporal / Gyrus fusiformis	BA 20	4.14	0.000	38; -30; -16
Limbischer Lappen links / Uncus	BA 28	4.10	0.000	-32; 2; -24
Links parietal / Precuneus	BA 7	4.05	0.000	-26; -66; 28
Nucl. lentiformis / Globus pallidus medialis rechts		3.80	0.000	10; -4; -10
Gyrus occipitalis medialis links	BA 37	3.75	0.000	-44; -62; -6
Rechts parietal	BA 7	3.05	0.000	24; -72; 58

Unter Aktivierung weist demnach die Placebogruppe einen deutlicheren zerebralen Metabolismus im Cerebellum bds, bds. im Parietallappen (links>>rechts) sowie im Occipitallappen und in Kernbereichen des limbischen Systems auf.

3.6 Difference of differences

In dieser Analyse wurde überprüft, ob es Unterschiede der cerebralen Aktivierbarkeit zwischen der Verum- und der Placebogruppe gibt. Zunächst soll dabei die Aktivierung der Verumgruppe von der Aktivierung der Placebogruppe subtrahiert werden. Hierfür ist folgender Kontrast nötig (analog zu den bisherigen Analysen):

-1 1 -(-1 1) (= Aktivierung Placebogruppe – Aktivierung Verumgruppe)

Ruhe Placebo	Aktivierung Placebo	Ruhe Verum	Aktivierung Verum
-1	1	1	-1

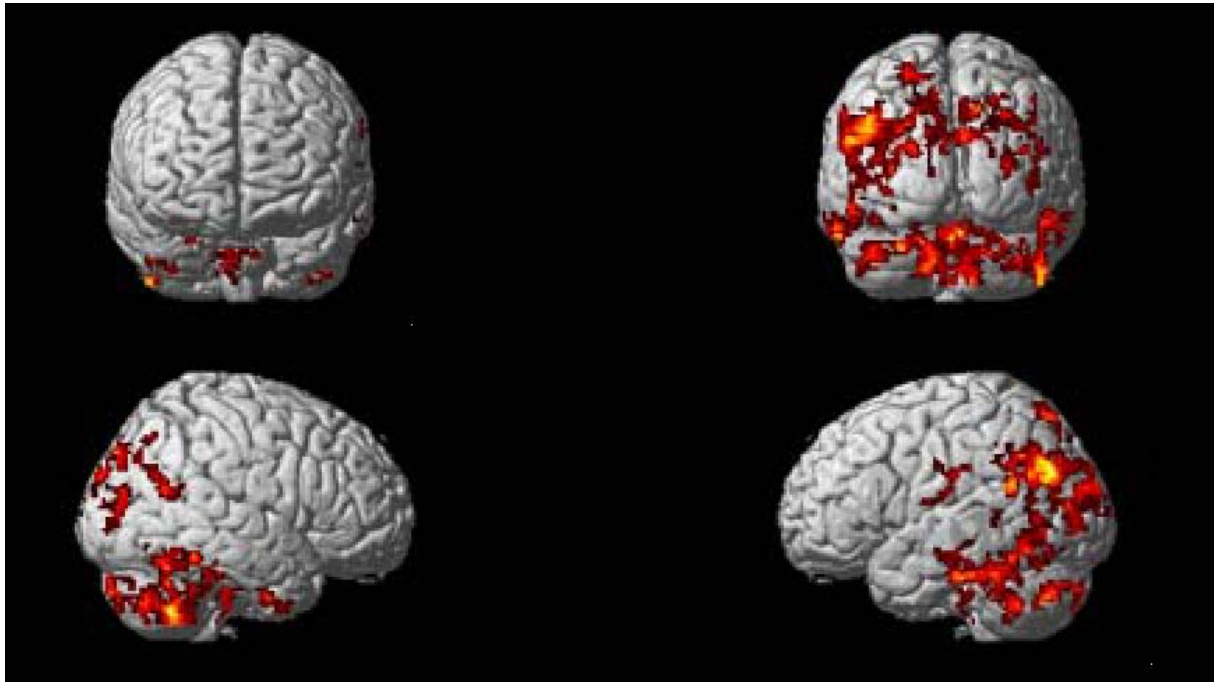


Abb. 17: Unterschiede der zerebralen Aktivierbarkeit zwischen der Placebogruppe und der Verumgruppe, unter passiver audiovisueller Stimulation ($p < 0.01$). Placebo>Verum; Diff. of diff.

Obere Reihe zeigt die ventrale und rostrale Ansicht

Untere Reihe zeigt die rechts laterale und links laterale Ansicht

Tabelle 8: Angabe der Signifikanzen für die statistisch errechneten Unterschiede der zerebralen Aktivierbarkeit unter pAV-Stimulation zwischen Verum- und Placebogruppe; Placebo>Verum

Kortikale Region	Brodman Area (BA)	Z-Wert	p-Wert (unkorrigiert)	Tallairach-Koordinaten (x;y;z) in Millimeter
Rechts parietal, Precuneus	BA 7	4.29	0.000	16, -74; 42
Rechts parietal, Precuneus	BA 19	4.22	0.000	14; -86; 40
Links parietal, Precuneus	BA 7	3.86	0.000	-18; -62; 30
Links temporal, Gyrus supramarginalis	BA 40	3.74	0.000	-54; -52; 22
Gyrus		3.84	0.000	26; -6; -18

parahippocampalis rechts / Amygdala				
Rechter Uncus / limbisches System	BA 20	3.23	0.001	34; -12; -28
Rechter Uncus / limbisches System	BA 36	3.13	0.001	26; -2; -28
Gyrus temporalis medialis rechts	BA 39	3.33	0.000	48; -60; 22
Uncus links / Amygdala, limbisches System		3.30	0.000	-24; -6; -20
Occipitallappen rechts / Gyrus fusiformis	BA 19	3.27	0.001	26; -62; -14
Temporallappen rechts / Gyrus fusiformis	BA 37	3.10	0.001	32; -46; -16
Gyrus occipitalis medialis rechts	BA 19	2.90	0.002	30; -84; 12
Inferiorer Parietallappen links	BA 40	2.80	0.003	-60; -22; 26
Frontallappen / Gyrus präzentralis links	BA 43	2.76	0.003	-56; -10; 12

Die umgekehrte Analyse zeigt wo die Verumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe deutlicher aktivierbar ist, unter passiver audiovisueller Stimulation.

Hierfür ist der entsprechende Kontrast:

$-(1 \ 1) \ -1 \ 1$ (Aktivität unter pass. AV-Stimulation der Verumgruppe – Aktivität unter pass. AV-Stimulation Placebogruppe)

Ruhe Placebo	Aktivierung Placebo	Ruhe Verum	Aktivierung Verum
1	-1	-1	1

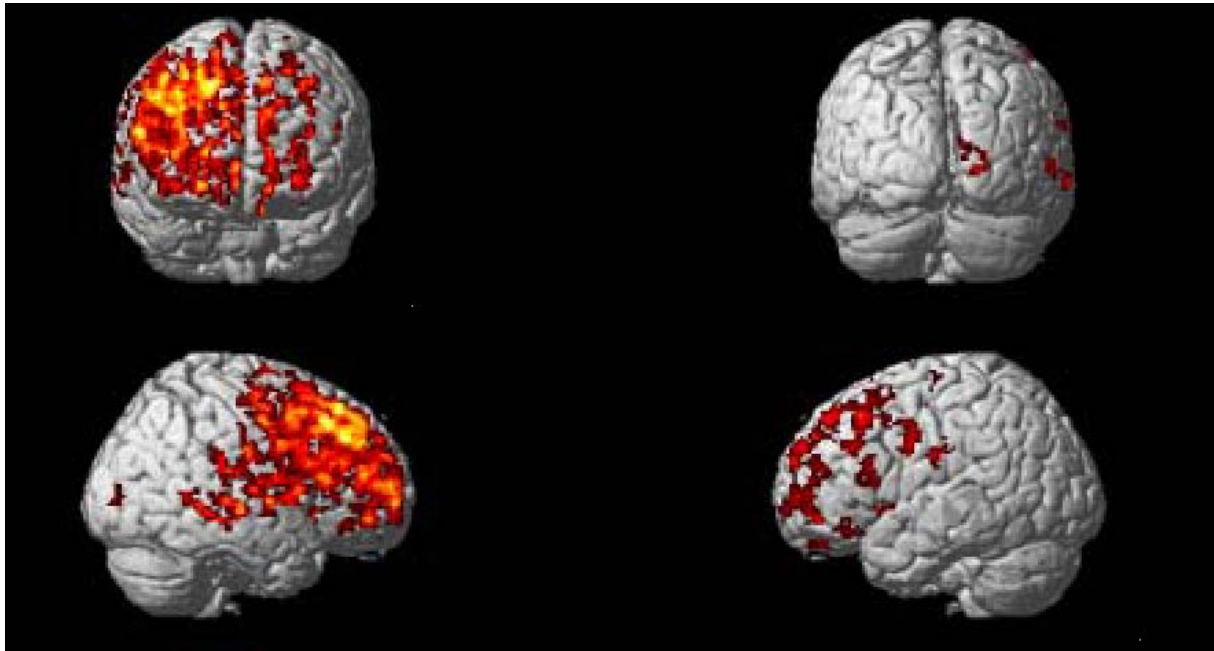


Abb. 18: Unterschiede der zerebralen Aktivierbarkeit zwischen der Verumgruppe und der Placebogruppe, unter passiver audiovisueller Stimulation ($p < 0.01$). Verum>Placebo; Diff. of diff.

Obere Reihe zeigt die ventrale und rostrale Ansicht

Untere Reihe zeigt die rechts laterale und links laterale Ansicht

Tabelle 9: Angabe der Signifikanzen für die statistisch errechneten Unterschiede der zerebralen Aktivierbarkeit unter pAV-Stimulation zwischen Verum- und Placebogruppe; Verum>Placebo

Kortikale Region	Brodman Area (BA)	Z-Wert	p-Wert (unkorrigiert)	Tallairach-Koordinaten (x;y;z) in Millimeter
Insula links	BA 13	4.29	0.000	-38; 12; 16
Frontallappen / Gyrus frontalis inferior links	BA 45	2.46	0.004	-46; 20; 18
Frontallappen / Gyrus frontalis inferior rechts	BA 9	4.17	0.000	46; -2; 22
Frontallappen / Gyrus frontalis medialis rechts	BA 6	4.03	0.000	42; 6; 52

Putamen rechts		3.95	0.000	28; -12; 10
Nucleus lentiformis / Globus pallidus rechts		3.73	0.000	22 ; -10 ; 4
Frontallappen / Gyrus frontalis medialis links	BA 10	3.90	0.000	-14; 50; -10
Cingulum links	BA 32	3.85	0.000	-10; 24; 38
Parietallappen/ Gyrus postcentralis links	BA 2	3.71	0.000	-36; -26; 40
Frontallappen / Gyrus präcentralis links	BA 4	3.29	0.001	-52; -14; 26
Insula rechts	BA 40	3.52	0.000	50; -24; 16
Parietallappen / Gyrus postcentralis rechts	BA 3	2.65	0.004	60; -10; 24
Temporallappen / Gyrus temporalis medialis rechts	BA 21	3.51	0.000	60; -20; -4
Temporallappen / Gyrus temporalis superioris rechts	BA 22	2.85	0.002	52; -20; 0
Temporallappen / Gyrus temporalis medialis rechts	BA 20	3.28	0.001	54; -40; -6
Putamen links		3.28	0.001	-28; -6; 14
Nucleus lentiformis / Globus pallidus links		2.92	0.001	-16 ; -12 ; -4

3.7 Ergebnisse der neuropsychologischen Testung unter Verum und Placebo

Die Auswertung der neuropsychologischen Testdaten wurde von Teipel et al. basierend auf den Daten unserer Studie folgendermaßen tabellarisch aufgearbeitet {Teipel, 2006 #125}.

Table 1 Effect of treatment on neuropsychological test performance

	ANOVA						Pair-wise comparison (<i>t</i> -test)					
	Treatment		Sequence		Sequence by treatment		N vs V		N vs P		V vs P	
	F_{32}^2	<i>p</i>	F_{16}^1	<i>p</i>	F_{32}^2	<i>p</i>	T_{17}	<i>p</i>	T_{17}	<i>p</i>	T_{17}	<i>p</i>
MMSE	0.07	0.94	0.04	0.89	2.38	0.11						
Leaming	7.64	0.002	0.71	0.41	0.58	0.57	-3.4	0.003	-2.7	0.02	1.2	0.26
Recall	7.48	0.002	0.16	0.70	4.59	0.02	-2.9	0.01	-3.0	0.01	-0.18	0.86
Recognition	1.71	0.20	0.84	0.37	4.40	0.02						
Naming	0.22	0.81	0.05	0.83	0.94	0.40						
Fluency	0.51	0.61	0.05	0.83	1.69	0.20						
Drawing	1.84	0.18	0.25	0.63	0.97	0.39						
ZVT	0.09	0.92	0.12	0.73	0.39	0.68						

Significant effects in bold

Two-factorial analysis of variance, with repeated measures on the intrasubject factor treatment (untreated, placebo, donepezil) and the intersubject factor sequence (first placebo vs first donepezil)

N Untreated (baseline)

P Placebo

V Verum (donepezil)

Tab. 10 : Neuropsychologische Testdaten (aus Teipel et al. 2006)

Um den Effekt der cholinergen Medikation auf die neuropsychologische Testleistung zu überprüfen erfolgte eine ANOVA-Analyse, welche zunächst die Medikationseffekte überprüfte (ohne Medikation/Verum/Placebo) und dann auch den Einfluß der Reihenfolge (Verum als erste Behandlungsvariante gg. Placebo als erste Behandlungsvariante). Außerdem wurde ein gepaarter T-Test zum Vergleich der drei Bedingungen durchgeführt (Verum / Placebo / keine Medikation). Die Signifikanzschwelle lag bei $p < 0.05$.

Es gab einen signifikanten Effekt der Medikation auf die neuropsychologischen Subtests des Wortlernens und –wiedererkennens. Auch die paarweise Testung zeigte einen signifikanten Effekt der cholinergen Medikation mit Donepezil bzw. der Placebogabe auf die Lern- und Wiedergabeleistung im Vergleich zur Baseline-Bedingung (keine Medikation). Es gab jedoch keinen signifikanten Unterschied bei einem tatsächlichen Vergleich zwischen Verum und Placebo, was möglicherweise

auf die lange Halbwertszeit von Donepezil (70h) zurückzuführen ist, so dass es zu einem Überhang des Medikamenteneffektes auf die Placebogruppe kam. Dies würde die beobachteten Unterschiede zwischen der Verum / Placebo-Gruppe und der Baseline-Gruppe sowie den fehlenden Unterschied zwischen Verum- und Placebo erklärt.

4. Diskussion

4.1 Doppel-FDG-PET in einem klinisch modifizierten Ansatz

Ziel unserer Studie war es u.a. ein auf den bisherigen Erkenntnissen basierendes Aktivierungsparadigma zu entwerfen, welches eine Doppel-FDG-PET Untersuchung in einem klinisch modifizierten, praktikablen Setting ermöglicht. Dies erforderte zum einen die Möglichkeit des reibungslosen, unkomplizierten und Zeit-optimierten Ablaufs. Dazu wurden zwei fahrbare Gestelle entworfen, welche es ermöglichten Monitor, Rechner, Videorekorder und Lautsprecher in weniger als 10 Minuten aufzubauen und den Patienten im Scanner mit Blick auf den Monitor zu lagern. Wie bereits ausgeführt wurde hierbei auf Leichtigkeit und Sicherheit des Versuchsaufbaus Wert gelegt, um zum einen den Versuchsaufbau auch in der klinischen Routine schnell und unkompliziert zu bewältigen, zum anderen auch um den Patienten nicht durch den Aufbau an sich abzulenken bzw. gar zu gefährden. Dieses Ziel konnte gut umgesetzt werden: der gesamte Aufbau konnte innerhalb weniger Minuten aufgebaut werden und wurde von den Patienten gut toleriert.

Eine weitere, entscheidende Modifikation bedeutete der Verzicht auf einen arteriellen Zugang bei den Probanden bzw. Patienten zur Quantifizierung. Eine solche Quantifizierung ist nötig, um die aufgrund der engen zeitlichen Abfolge der Scans zwangsläufig anfallende Restaktivität des ersten Scans, in den gemessenen Werten des zweiten Scans quantifizieren und eliminieren zu können. Das Setzen dieses arteriellen Zugangs bedeutet jedoch für den Patienten Schmerzen vor der Untersuchung und auch die Blutabnahmen während der Untersuchung sind bestenfalls störend. Die sich daraus ergebenden Bedenken sind zum einen praktischer Natur. Die Schmerzen, Unannehmlichkeiten und Ablenkung während der Blutabnahmen können zu Verfälschungen der akquirierten Daten führen, was zu entsprechenden Schwierigkeiten bei der nachträglichen Identifikation geschweige denn Elimination dieser Veränderungen führen kann. Zum anderen sind ethische Einwände gegen einen solchen arteriellen Zugang, insbesondere bei Patienten mit z.T. bereits deutlich eingeschränkter Compliance zu bedenken. Letztlich sind

gewisse mit der Invasivität des arteriellen Zugangs verbundene Risiken zu bedenken, wie z.B. Verschluss des Zugangs bzw. Blutungen. Die Entscheidung fiel daher auf eine rechnerische Lösung des Problems der Restaktivität. Diese rechnerische Elimination beruhte auf einer einfachen mathematischen Formel, welche sowohl die applizierte Aktivität des Radiopharmakons, die Halbwertszeit und die zwischen den Scans verstrichene Zeit berücksichtigte und eine adäquate Elimination der Restaktivität ohne belastende arterielle Quantifizierung erlaubte. Auch dies konnte durch die Gruppenvergleiche belegt werden, welche die Reihenfolge der Scans berücksichtigten. Es kam zu keinem Einfluss der jeweiligen Restaktivität des 1. Scans auf die entsprechend rechnerisch korrigierten Daten des 2. Scans.

Auch aus Sicht des Strahlenschutzes spricht nichts dagegen statt zwei Einzeluntersuchungen ein Doppel-FDG-PET in einer einzigen Sitzung durchzuführen. Die Dosisbelastung des Patienten ist die gleiche. Es müssen zudem keine zwei einzelnen Termine vereinbart werden (mit entsprechendem organisatorischem Aufwand) und der zeitliche Aufwand für die Durchführung einer Doppel-FDG-PET-Untersuchung liegt nur gering über dem einer Einzeluntersuchung. Eine solche Untersuchung lässt sich also problemlos in den klinischen Alltag integrieren und liegt auch für den Patienten in einem auch bei eingeschränkter Compliance noch erträglichen Bereich.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass der von uns entworfene Versuchsaufbau schnell und für Personal und insbesondere auch Patienten unproblematisch in den klinischen Alltag integriert werden kann. Die Strahlenbelastung und ansatzweise auch der zeitliche Aufwand sind vergleichbar einer einzelnen FDG-PET-Untersuchung. Dies ist möglich, da die für eine klinische Routine- FDG-PET-Untersuchung übliche Aktivität (ca. 740 MBq) halbiert und auf die zwei Einzeluntersuchungen verteilt wird (2x370 MBq). Da zudem zwischen den einzelnen Bedingungen kein Umlagern des Patienten stattfinden muss und auch der Versuchsaufbau zur kognitiven ‚Belastung‘ mobil ist, bleibt auch der zeitliche Gesamtaufwand in einem zeitlich vergleichbaren Rahmen.

4.2 Vorteile der stereotaktischen Normalisierung mit NEUROSTAT bei atrophierten Gehirnen

Um funktionelle Veränderungen des Gehirns im interindividuellen Vergleich verschiedener PET-Gehirnbilder zu ermöglichen ist es nötig diese individuellen Bilder in ein Standardkoordinatensystem wie dem von Talairach und Tournoux zu projizieren um so Größen- und Formunterschiede auszugleichen. Für diese anatomische Standardisierung sind verschiedene Methoden entwickelt worden wie z.B. Human Brain Atlas (Department of Neuroscience, Karolinska Institute, Stockholm Schweden), Statistical Parametric Mapping (SPM, The Wellcome Institute of Neurology, London, U.K.) und NEUROSTAT (Department of Internal Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, MI) {Ishii, 2001 #127}.

Im Unterschied zum Human Brain Atlas, der MR-Bilder zur Transformation benötigt, welche in der klinischen Routine oftmals nicht verfügbar sind, erfolgt bei SPM und NEUROSTAT die Datentransformation in ein standardisiertes Koordinatensystem ohne den Einsatz von MR-Bildern. SPM wurde dabei ursprünglich für die Anwendung an gesunden Probanden entwickelt, so dass zunächst wenig über die Anwendbarkeit an erkrankten, bei Demenzpatienten also potentiell atrophierten Gehirnen, bekannt war. Ishii et. al. verglichen in ihrer Arbeit SPM mit der eigens für atrophierte Gehirne entwickelten NEUROSTAT-Routine für die anatomische Standardisierung bzw. Normalisierung atrophiierter Gehirne von Alzheimer Patienten. Die NEUROSTAT-Routine nutzt dabei im Unterschied zum SPM-Algorithmus, welcher sich rein auf mathematische Funktionen stützt, eine a priori Kenntnis der Hirnanatomie und verformt dabei die Gehirnform entlang des Verlaufs kortikaler Projektionsbahnen (der genau Algorithmus ist unter 2.7.3 erläutert). Dies hat bei der Normalisierung atrophiierter Gehirne den potentiellen Vorteil, dass viele dieser Fasern verlorengegangen sind und sich die zugehörigen kortikalen Regionen verschoben haben. Entsprechend konnte gezeigt werden, dass SPM und NEUROSTAT deutlich unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich der Lokalisation und Signifikanz metabolischer Veränderungen erbringen. SPM schien dabei deutlich anfälliger für Atrophie-bedingte Fehleinschätzungen zu sein und zeigte ausgedehntere pseudo-hypometabole Areale als NEUROSTAT. Da bei unserem Patientenkollektiv -mit teils bereits mittelgradig ausgeprägter Demenz- auch mit kortikaler Atrophie zu rechnen

war, wurden auch die in unserer Studie erhobenen Daten mit NEUROSTAT normalisiert um den verfälschenden Einfluss von Atrophie-Effekte zu minimieren. Auch hier wurden gute Ergebnisse erzielt, wenngleich größere strukturelle Anomalien durch entsprechende morphologische Bildgebung bereits ausgeschlossen worden waren (Ein- bzw. Ausschlusskriterien).

4.3 Diskussion des Gruppenvergleichs des zerebralen Metabolismus unter Berücksichtigung der Scanreihenfolge

Unter 3.3 sind die Ergebnisse eines Gruppenvergleiches in Abhängigkeit von der Scanreihenfolge ausgeführt. Wie bereits ausgeführt wurde eine Methode zur rechnerischen Elimination von bestehender Restaktivität bedingt durch die zeitlich nahe Aufeinanderfolge der beidenn Einzelscans etabliert. Zur Überprüfung der Validität dieser Methode erfolgte ein Gruppenvergleich welcher die unterschiedlichen Reihenfolgen der Scans berücksichtigte und zwar sowohl unter Ruhe- als auch unter Belastungsbedingungen; hierbei zeigten sämtliche Vergleiche in einem two-sample T-Test keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p < 0.01$) zwischen den untersuchten Gruppen, unabhängig davon ob der Ruhescan oder der Aktivierungsscan an erster Stelle stand. Es konnte somit die Validität der von uns eingesetzten Methode der rechnerischen Elimination demonstriert werden, welche ein Doppel-FDG-PET Untersuchung innerhalb eines engen zeitlichen Fensters ermöglicht, ohne den Einsatz einer invasiven Quantifizierung mittels arterieller Blutentnahme.

4.4 Diskussion des Glukosemetabolismus unter audiovisueller Stimulation bei AD-Patienten unter Verum (cholinergem Medikation)

Es wurde der zerebrale Glukosemetabolismus der AD Patienten unter passiver audiovisueller Stimulation durch eine Filmsequenz untersucht und mit dem Ruhemetabolismus derselben Patienten verglichen.

Die unter 3.4 aufgeführten Ergebnisse zeigen die Ergebnisse des statistischen Vergleiches mit signifikante Aktivierungen ($p < 0,05$ FDR corrected) im primären mit Ausdehnung auf den sekundären visuellen Kortex (BA 17 und 18/19 sowie 20 und 21) sowie in den primären und sekundären (assoziativen) auditorischen Kortizes (BA 41, 42 und 22). Weitere, wenn auch weniger signifikante Aktivierungen zeigen sich im Bereich des Gyrus präzentralis bzw. frontalis medialis links (BA 6). Höhere kortikale Areale zeigen im statistischen Vergleich hingegen keine signifikanten Unterschiede im Sinne einer Aktivierung in diesen Bereichen. Die beobachteten Aktivierungen sind typischerweise notwendig für die Verarbeitung audiovisueller Informationen wie sie die von uns eingesetzte Filmsequenz mit Ton darstellen. Die primär visuellen Areale (BA 17) dienen als Projektionsfeld der Radiatio optica und sind über das okzipitotemporale System (auch als ‚ventral stream‘ bekannt {Creem, 2001 #136} vgl. auch 4.7) mit den BA 20 und 21 an der Objekterkennung und Einordnung sowie der visuellen Aufmerksamkeit und Speicherung von Sehinhalten beteiligt. In den visuellen Assoziationskortizes (BA 18 und 19) erfolgt dann eine weitergehende Verarbeitung der eingehenden visuellen Information. Die BA 41 entspricht dem primären auditorischen Kortex welcher zusammen mit dem BA 42 (sekundärer/assoziativer auditorischer Kortex) den sogenannten Heschl’schen Gyrus bildet und für die Verarbeitung von auditorischen bzw. Sprachsignalen verantwortlich ist. Die umgebenden temporalen Anteile (BA 22) teilen sich auf in auditorische Assoziationskortizes und das für das Sprachverständnis zuständige Wernicke Areal. Zusammenfassend kann daher gesagt werden, dass das von uns eingesetzte passive audiovisuelle Paradigma erwartungsgemäß zu einer Stimulation der entsprechenden primäre visuellen und auditorischen Areale führt und dies auch bei Patienten mit eingeschränkter Compliance bzw. kognitiver Leistungsfähigkeit.

4.5 Diskussion des cerebralen Metabolismus unter Audiovisueller Stimulation bei Patienten unter Placebo

Derselbe Vergleich zeigt in der Placebogruppe ein sehr ähnliches Aktivierungsmuster mit statistisch signifikanten Aktivierungen ($p < 0,05$, FDR corrected auf Voxel-Level) im Bereich des primären und sekundären, assoziativen visuellen Kortex (BA 17 mit Ausdehnung auf BA 18 und 19 sowie BA 20 und 21) sowie in den primären (BA 41) und sekundären (assoziativen) auditorischen Kortizes (BA 42 mit Ausdehnung auf die BA 21 und 22). Höhere kortikale Areale zeigen hingegen auch in der Placebogruppe keine statistisch signifikanten Unterschiede im Sinne einer Aktivierung in diesen Bereichen.

Die aktivierten Areale entsprechen -wie zu erwarten war- weitestgehend den Aktivierungsmustern in der Verumgruppe. Im Unterschied zu den Aktivierungen in der Verumgruppe zeigte sich jedoch eine zusätzliche signifikante Aktivierung im Bereich des linken parietalen Kortex/Precuneus (BA 7). Dies entspricht der Endstrecke des sogenannten „dorsal stream“, welcher für die Objektlokalisierung im Raum zuständig ist, aber auch eine wichtige Rolle bei der visuellen Aufmerksamkeit spielt {Creem, 2001 #136}, so dass eine Annahme ist, dass die Placebogruppe zur Erfüllung derselben Aufgabe einen erhöhten kognitiven Aufwand betreiben muß, bzw. eine zusätzliche Fokussierungsarbeit durch Erhöhung der visuellen Aufmerksamkeit leisten muss.

4.6 Diskussion der Unterschiede des zerebralen Ruhemetabolismus zwischen Verum und Placebo in der Patientengruppe

Um tatsächliche Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich ihrer zerebralen Aktivierbarkeit zu identifizieren wurden mit SPM 99 statistische Vergleiche der Gruppen unter den verschiedenen Medikationen (Verum / Placebo) und unter den verschiedenen Bedingungen (Ruhe- und Aktivierungsbedingungen) durchgeführt. Zu

Berücksichtigen ist hierbei, dass es sich bei der Placebo- bzw. Verum“gruppe“ um das gleiche Patientenkollektiv handelt, welches nur zu unterschiedlichen Zeitpunkten, einmal unter Verum und einmal unter Placebo untersucht wurde, es sich also weniger um zwei tatsächlich getrennte Gruppen als vielmehr um Bedingungen handelt. Jede „Gruppe“ war zugleich ihr eigenes Normkollektiv.

Zunächst erfolgte ein Vergleich des zerebralen Metabolismus der Patienten unter Placebo bzw. Verum, unter Ruhebedingungen, um mögliche Unterschiede des zerebralen Ruhemetabolismus in Abhängigkeit von Verum- bzw. Placebogabe zu untersuchen. Dabei zeigt sich in Ruhe unter Verum im Vergleich zu Placebo ein signifikant höherer Metabolismus in frontalen Arealen bds. (BA 11, BA 46 und 47), im Bereich des Temporallappens bds. (BA 20, 21 und 39) sowie im Bereich des Parietallappens links (BA 7). Hierbei handelt es sich nicht um Aktivierungen im eigentlichen Sinne (ausgelöst z.B. durch einen externen Stimulus) sondern vielmehr um einen deutlicheren Ruhemetabolismus in von der AD-typischerweise befallenen Arealen parieto-temporal und frontal unter Verumgabe. Die cholinerge Medikation scheint also schon in Ruhe den Metabolismus bzw. die Defizite des Ruhestoffwechsels in gewissem Umfang zu kompensieren und zu einem signifikant gesteigerten Metabolismus in den erwähnten Arealen zu führen. Dies bestätigt die Ergebnisse bereits existierender Studien die einen Einfluss einer cholinergen Medikation nicht nur auf klinische Parameter wie Gedächtnisleistung sondern auch auf den zerebralen Metabolismus zeigen {Mega, 2001 #109; Potkin, 2001 #111}. Im Unterschied zu unserer Studie handelt es sich dabei jedoch nicht um ein doppelblindes, cross-over Studiendesign.

Die umgekehrte Analyse zeigte wo die Patienten unter Placebo einen im Vergleich zur Verumbedingung einen erhöhten Ruhemetabolismus aufweisen. Dabei zeigte sich ein signifikant erhöhter Stoffwechsel im Gyrus präzentralis und postzentralis bds. (BA 3, 4, 5, und 6 sowie BA 43), im Bereich des Occipitallappens (BA 17 und 18) sowie im Bereich der Basalganglien (u.a. Putamen und Thalamus). Interessanterweise sind dies Areale, welche bis in späte Erkrankungsstadien von den pathologischen Veränderungen der Erkrankung nahezu ausgeschlossen bleiben. Da es sich bei dem durchgeführten statistischen Vergleich um einen relativen Vergleich handelt, entsprechen die beobachteten „Effekte“ möglicherweise nur relativen Stoffwechseldifferenzen im Vergleich, welche als Normalisierungseffekt gewertet werden müssen und nicht tatsächlichen Veränderungen entsprechen. Da im Rahmen

der Normalisierungsprozedur die gemessenen Stoffwechselwerte auf das globale Maximum normalisiert werden, kann es bei einem Vergleich relativer Stoffwechselwerte zwischen den Gruppen zu einer artifiziellen Überschätzung weniger betroffener Areale kommen. D.h. es ist wahrscheinlich, dass in diesem Vergleich von der AD-Pathologie ausgesparte Hirnareale -wie die Zentral- und Präzentralregion, Occipitalregion und Basalganglien- hochgerechnet werden und im Vergleich dann als Regionen mit relativ höherem Metabolismus erscheinen. Neben diesem Normalisierungseffekt bzw. -artefakt kommt als mögliche Erklärung für die beobachteten Veränderungen aber auch eine Deaktivierung nicht benötigter Areale (wie primäre und sekundäre motorische und sensorische Areale) unter Verum in Frage. Anders formuliert könnte also ein scheinbar erhöhter Metabolismus unter Placebo auch einer fehlenden Deaktivierung nicht relevanter Areale entsprechen. Dies scheint die sinnvollere Erklärung des Medikamenteneffektes bereits auf den zerebralen Ruhemetabolismus zu sein.

Zusammenfassend kann gesagt werden, das unter Verum im Vergleich zu Placebo, ein bereits in Ruhe signifikant erhöhter Stoffwechsel in von AD betroffenen Arealen zu beobachten ist, wobei diese Ergebnisse in Einklang mit bisherigen Studienergebnissen stehen, welche den Effekt einer cholinergen Medikation auf den Ruhestoffwechsel zeigen {Mega, 2001 #109; Mega, 2005 #137; Potkin, 2001 #111}. Ein entsprechender Vergleich unter Aktivierungsbedingungen würde jedoch den störenden Einfluss des Ruhemetabolismus ignorieren und soll daher hier nicht näher ausgeführt werden. Die Ergebnisse des statistischen Vergleiches sind im Ergebnisteil unter 3.5.2 beschrieben. Ein sinnvoller Vergleich der diesen Einfluß ausschaltet ist mit einer „Difference of Differences“-Analyse möglich, welche im nächsten Kapitel ausgeführt wird.

4.7 Unterschiede der zerebralen Aktivierbarkeit unter Verum- bzw. Placebogabe (Difference of Differences)

Um tatsächlich den Einfluss der Verum- bzw. Placebogabe auf die zerebralen Aktivierbarkeit unter passiver audiovisueller Stimulation zu untersuchen, ist eine Elimination des Einflusses des Ruhemetabolismus anzustreben. Dieser Ruhemetabolismus oder „Hintergrundrauschen“ ist für die Untersuchung der

Medikationseffekte unter passiver audiovisueller Stimulation auf den zerebralen Metabolismus unwichtig und muss entsprechend bei den statistischen Vergleichen negiert werden. Dies kann in einer so genannten „Difference of Difference“-Analyse erfolgen, in dem auch die Ruheuntersuchungen miteinbezogen werden, so dass die errechneten Aktivierungen, tatsächliche Aktivierungseffekte, ohne störende Einflüsse bzw. Überlagerungen durch den Ruhestoffwechsel, sind. Hierfür wird in der jeweiligen Bedingung (Placebo oder Verum) der Ruhescan vom Aktivierungsscan statistisch subtrahiert und dann die „Netto-Aktivierungen“ der beiden Bedingungen noch einmal voneinander subtrahiert.

Wichtig und über bisherige Studien hinausgehend, ist jedoch der Vergleich der Auswirkungen der Placebo- bzw. Verumgabe auf die zerebrale Aktivierbarkeit unter audiovisueller Stimulation. Aus früheren Studien ist bekannt, dass die Untersuchung des zerebralen Stoffwechsel unter Aktivierungsbedingungen (z.B. audiovisuelle Stimulation) zu einer sensitiveren Detektion pathologischer Veränderungen führen kann, als die reinen Ruheuntersuchungen {Bokde, 2005 #138; Pietrini, 1997 #64}.

Über den Einfluss einer cholinergen Medikation auf die zerebrale Aktivierbarkeit ist jedoch bis jetzt nur sehr wenig bekannt {Teipel, 2006 #125}. Beim Vergleich des zerebralen Metabolismus unter Verum im Vergleich zu Placebo zeigt sich bei uns ein ausgedehntes Netzwerk an zerebralen Aktivierungen im Bereich des frontalen Kortex bds. (BA 6, 8, 9, 10 und 45), im posterioren Cingulum bds. (BA 31), im Bereich des Temporallappens (20, 21 und 22) und im Putamen unter Verumgabe.

BA 6 scheint Funktionen der Aufmerksamkeit bzw. der Reaktivität auf eingehende Stimuli und die notwendige Reaktion auf diese, zu haben {Picton, 2006 #139}, aber auch eine Rolle im Rahmen empathischer Beurteilung eingehender Stimuli zu spielen {Seitz, 2006 #140}. Der Gyrus frontalis superior (bzw. BA 8) ist für Aufmerksamkeit, insbesondere aber auch Arbeitsgedächtnis und der unter Verumgabe aktivierte Gyrus frontalis superior links ist für räumlich-orientierte Prozessarbeit verantwortlich {du Boisgueheneuc, 2006 #141}. All dies deutet auf ein sinnvolles fokussieren, ein kohärentes Beurteilen und somit tatsächliches Erfassen der eingehenden optischen Informationen unter Verum hinzuweisen.

Interessanterweise scheint es auch für eingehende auditorische Signale, ähnlich wie bei visuellen Signalen, einen „what“ und „where“ Pfad zu geben, welche für die getrennte Verarbeitung der räumlichen und inhaltlichen Information eines auditorischen Signals verantwortlich sind. In diesem Zusammenhang könnten auch

bei uns die Aktivierungen im Bereich des anterioren und posterioren Gyrus temporalis superior (BA 22), gesehen werden, im Sinne einer Aufmerksamkeits-gesteuerten Fixierung auf eingehende auditorische Informationen {Ahveninen, 2006 #142}. Die BA 20 und 21 sind Teil des sekundären visuellen Assoziationskortex, verantwortlich für das Erkennen und Einordnen visueller Stimuli, wobei aber insbesondere das Zusammenspiel von BA 20 und 21 eine wichtige Funktion im Rahmen der visuellen Aufmerksamkeit spielen.

Sowohl BA 9 als auch 10 scheinen eine wichtige Rolle bei Entscheidungs- und Beurteilungsprozessen zu spielen, wobei der Gyrus frontalis inferior (BA 9) für die emotionale Bewertung einer Situation (z.B. der von uns präsentierten Spielfilmsequenz) zu spielen scheint, ebenso wie die im selben Gyrus lokalisierte BA 45 {Koelsch, 2006 #143; Sabatinelli, 2006 #144}. Für Aktivierung des BA 32 (entsprechend dem anterioren Cingulum) sind verschiedene kognitive Funktionen bzw. Leistungen bekannt. Das anteriore Cingulum scheint zusammenfassend für emotionale Selbstkontrolle, fokussierte Problemlösung, Fehlererkennung und adaptierte Anpassung an sich verändernde Bedingungen verantwortlich zu sein {Allman, 2002 #145}. Im Zusammenhang mit unserem Aktivierungsparadigma ist am ehesten die Funktion der Aufmerksamkeits-fokussierung anzunehmen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass es unter Verum zu einer vermehrten Aktivierung eines komplexen Netzwerkes kommt, welches insbesondere für höhere Aufmerksamkeits-assoziierte Aufgaben, für die emotionale Einordnung eingehender Informationen, für deren Kategorisierung und auch für die Fixierung bzw. Fokussierung auf visuelle und auditorische Signale verantwortlich ist. Dies könnte auf ein verbessertes Konzentrationsvermögen sowie eine Zunahme der Fähigkeit Aufmerksamkeit selektiv zu fokussieren unter Verum hinweisen, wenngleich die Einflüsse auf die neuropsychologischen Tests in unserer Studie keine Signifikanz erreichten. Dies deutet aber andererseits auf die hohe Sensitivität unseres Doppel-FDG-Protokolls zur Demaskierung auch subtiler Medikationseffekte hin. Es ist bekannt, dass zur Untersuchung und Identifikation von Medikamenteneffekten auf kognitive Funktionen i.d.R große Kohorten an Patienten bzw. Probanden erforderlich sind. Gerade in der Therapieforschung der AD wird daher nach sogenannten „Surrogat-Markern“ gesucht – hier erscheint die Bildgebung und insbesondere die funktionelle Bildgebung ein vielversprechender Ansatz. Die von uns entwickelte Methode mit Ihrer hohen Sensitivität, fügt sich daher gut in dieses Konzept ein.

Die Auswirkung einer cholinergen Medikation auf die Aufmerksamkeit sind bekannt und durch frühere Studien belegt und erklären viele der bekannten Einflüsse auf die kognitive Leistungsfähigkeit {Foldi, 2005 #147; Kircher, 2005 #146}. Ein Einfluss auf die zerebrale Aktivierbarkeit unter einem audiovisuellen Stimulationstask konnte bisher jedoch noch nicht PET-Bildgebung gezeigt werden; verschiedene fMRI Studien untermauern jedoch unsere Beobachtung eines Einflusses cholinergischer Medikation auf die zerebrale Aktivierbarkeit {Goekoop, 2006 #148; Rombouts, 2002 #149}.

Das bei uns unter Verum aktivierte Netzwerk scheint in seiner Ausdehnung und Lokalisation ähnlich zu sein wie im Rahmen von Kompensationsstrategien physiologischerweise aktivierte parieto-temporale und frontale Reservenetzwerke {Perneczky, 2006 #150}. D.h. die cholinerge Medikation könnte die Rekrutierung solcher Netzwerke erleichtern. Bereits in Ruhe ist ein vermehrter Metabolismus unter Verum in von der AD betroffenen Arealen zu beobachten, aber auch in Aufmerksamkeits-assoziierten frontalen Arealen.

Unter Placebo zeigt sich im Vergleich zu Verum ein signifikant erhöhter Stoffwechsel im Bereich des Parietallappens bds. (BA 7 und 40), im Bereich des Occipitallappens bds. (u.a. BA 19), im Temporallappen bds. (BA 37, 39 und 40) und im Bereich des limbischen Systems (BA 36, 20 und Amygdala). Insbesondere die Stoffwechselerhöhungen im Bereich des Parietal- und Temporallappens entsprechen dabei den bereits im Ruhevergleich aufgefallenen Unterschieden zwischen Verum- und Placebo. D.h. unter Verum zeigt sich in Ruhe in diesen Arealen bereits ein signifikant erhöhter Ruhestoffwechsel, unter Placebogabe scheinen sich erst unter Aktivierungsbedingungen diese Areale (unter entsprechendem kognitiven Aufwand) zu re-aktivieren. Insbesondere die Aktivierungen im Bereich des visuellen Kortex (BA 19), aber auch im Bereich des inferioren Parietalkortex und im Bereich des inferioren Temporallappens sind am ehesten im Zusammenhang einer erhöhten visuellen Aufmerksamkeit zu sehen. Wie unter 4. 8 näher ausgeführt sind dies die typischen kortiko-kortikalen Projektionen die im Rahmen der Objekterkennung und Zuordnung entscheidende Rollen spielen {Creem, 2001 #136}. Die aktivierten Areale liegen in oder am Rande von typischerweise durch die AD-Pathologie betroffenen Bereichen und könnten reaktiven bzw. kompensatorischen Aktivierungen unter audiovisueller Stimulation und visuo-auditorischer Aufmerksamkeitsarbeit entsprechen. Der beobachtete Effekt der audiovisuellen Stimulation auf den cerebralen Metabolismus

unter Placebo ähnelt so sehr dem unter Verum beobachteten Effekt auf den Ruhemetabolismus, dass der Effekt der cholinergen Medikation einem Aktivierungseffekt gleichgesetzt werden könnte. Interessant ist im Vergleich zur Verumbedingung allerdings die fehlende Aktivierung höherer kortikaler Areale wie den unter Verum beobachteten, Netzwerk-artigen Aktivierungen in frontalen, Aufmerksamkeits-assoziierten Arealen. Stattdessen zeigen sich signifikante Aktivierungen im Bereich der Basalganglien, insbesondere in der Amygdala, aber auch im Bereich des anterioren Cingulum. Für beide Bereiche ist in zahlreichen Studien belegt worden, dass sie für die Verarbeitung emotionaler Stimuli eine entscheidende Rolle spielen {Kensinger, 2006 #152; Simon, 2006 #151}. Es könnte also theoretisch angenommen werden, dass unter Placebo eine Verarbeitung der eingehenden Information auf einer kognitiv „niedrigeren“ Ebene stattfindet; es findet zwar eine emotionale Beurteilung und eine visuelle sowie auditorische Fixierung auf die präsentierten Inhalte statt, ein tatsächliches höheres Verarbeiten bzw. Verstehen, wie unter Verum (nahe liegend durch die aktivierten frontalen Areale) findet hingegen nicht statt. Unterstützt wird diese Theorie durch die belegten Effekte einer cholinergen Medikation auf die kognitive Funktion bei Patienten mit AD {Birks, 2000 #153}. Es erfolgte bisher jedoch keine Placebo-kontrollierte Studie der Wirksamkeit und Effektivität einer cholinergen Medikation auf die zerebrale Aktivierbarkeit bei Patienten mit AD; erst durch diese Studie konnten nun entsprechende Effekte auf die kortikale Aktivierbarkeit belegt werden und somit sowohl die Validität des von uns erstellten Stimulationsparadigmas, bzw. des Untersuchungsprotokolls, als auch die Eignung der FDG-PET zur Kontrolle und Dokumentation eines solchen Therapieeffektes gezeigt werden {Teipel, 2006 #125}. Dieser Ansatz wird unterstützt durch den bei uns beobachteten –wenngleich auch nicht statistisch signifikanten- positiven Effekt der cholinergen Medikation auf verschiedene kognitive Leistungsmerkmale (vgl. 3.8), wenngleich es zwischen der Verum- und Placebogabe wohl zu einem Overhang-Effekt kam, welcher die tatsächlichen Unterschiede verringerte und einen Vergleich erschwert. Zudem müsste die Gruppengröße weitaus höher sein als in unserer Studie, um Signifikanz hinsichtlich der neuropsychologischen Testdaten zu erreichen. Dennoch zeigen sich deutliche Unterschiede im Vergleich des zerebralen Metabolismus welche die beobachteten kognitiven Effekte überschreiten und Signifikanzniveau erreichen, was die klinische Relevanz und auch Sensitivität unserer Methode nahe legt.

4.8 Dorsal und ventral streams als Korrelate des Bewusstseins und der visuellen Perzeption

Kortiko-kortikale Projektionen für die Verarbeitung visueller Informationen scheinen in zwei so genannten „streams“ (=Bahnen) organisiert zu sein. Diese sind sowohl funktionell als auch anatomisch getrennt. Der dorsale stream projiziert sich auf die parietale Region und der ventrale stream auf die inferiore Temporalregion {Mishkin, 1982 #154}. Beide projizieren dann wieder über unterschiedliche Bahnen auf den Frontalkortex {Boussaoud, 1995 #155}. Für eine bewusste visuelle Aufmerksamkeit müssen beide aktiv sein, wobei wiederum beide durch die V1 genannte Region (striataler Cortex) verbunden sind.

Hypothetisch wird angenommen, dass der dorsale stream visuell-räumliche Informationen und der ventrale stream visuelle Objektinformationen verarbeitet, ein Konzept welches in der „wo und was“-Hypothese zusammengefasst wird {Mishkin, 1982 #154}. Eine andere, neuere Hypothese postuliert, dass die visuelle Verarbeitung des Erkennens im ventralen stream und das visuelle Verarbeiten von Aktionen im dorsalen stream stattfindet- die „Erkennen und Aktions“-Hypothese {Goodale, 1992 #156}. Diese fokussiert eher auf den Rezipienten der Information und deren Bedeutung für diesen. Es scheint also so zu sein, dass es für die Erkennung bzw. Wahrnehmung eines Objektes andere neurophysiologische Korrelate existieren und aktiv werden, als für die visuelle Kontrolle zur motorischen Manipulation dieses Objektes {Goodale, 1998 #157}. Beide streams erhalten oder verarbeiten also die gleichen Informationen, führen sie aber unterschiedlichen Zielen zu bzw. ziehen unterschiedliche Konsequenzen aus den ihnen dargebotenen Informationen. Der ventrale stream „konzentriert“ sich auf visuelle Repräsentationsmuster zum Kategorisieren und Wiedererkennen eines Objektes. Im Gegensatz dazu ist der dorsale stream nötig, um zeitnahe Informationen über die Lage eines Objektes im Raum zu vermitteln und somit eine gezielte Manipulation des Objektes zu ermöglichen. Beide arbeiten aber zusammen, erstellen ein Bild von der Welt die uns umgibt, messen den uns umgebenden Objekten eine entsprechende Bedeutung zu und leiten und kontrollieren die Aktionen zur Manipulation dieser Objekte. Dieses System, welches den gleichen visuellen Input entsprechend des funktionellen Outputs auf zwei verschiedenen Bahnen, oder eben streams,

verarbeitet wurde in Studien mit sehr variablen Input-tasks untersucht {Goodale, 1998 #157}; Studien die nicht nur die Annahmen von Goodale und Milner bezüglich separater, visueller Datenbahnen stützen, sondern auch zeigen konnten, dass was wir oft zu sehen glauben, oft nicht mit dem übereinstimmt, was unsere Handlungen leitet.

In unserer Studie zeigten sich unter passiver audiovisueller Stimulation Aktivierungen im Bereich sowohl des dorsal als auch des ventral streams. Beide Projektionsbahnen sind für die Erkennung und räumliche Lokalisation eines Objektes notwendig, dennoch zeigen sich zwischen der medizierten und der unmedizierten Gruppe distinkte Unterschiede. Unter passiver audiovisueller Stimulation zeigt sich unter Placebo ein aktiviertes Netzwerk welches mit seinen occipito-temporalen Bahnen eher dem ventral stream, also der Objekterkennung zuzuordnen ist. Ein ähnliches Metabolismmuster zeigt sich unter Verum in Ruhe. Es ist nur sehr wenig über den Einfluss der Alzheimer Pathologie auf den dorsal und ventral stream bekannt, wengleich auch visuelle Störungen nicht zur leitenden Symptomatik der Erkrankung gehören. Eine Studie konnte zeigen das Patienten mit einer AD in kognitiven Tests zur selektiven Unterscheidung des dorsal und ventral streams eine prädominante Beteiligung occipitotemporaler Regionen aufweisen {McMonagle, 2006 #158} – Areale die sowohl in der Verumgruppe unter Ruhebedingungen als auch in der Placebogruppe unter audiovisueller Stimulation eine erhöhte metabolische Aktivität aufweisen. Dies könnte dafür sprechen, das diese Areale durch die AD-Pathologie bereits betroffen sind, aber durch die cholinerge Medikation einen „aktivierenden“ Effekt erfahren bzw. ohne Medikation unter erhöhtem kognitiven Aufwand bei entsprechender Stimulation aktiviert werden können. Dennoch sind die in Ruhe als auch unter Belastung beobachteten zerebralen Metabolismmuster sowie die beobachteten Unterschiede in Abhängigkeit des Medikationsstatus derart komplex, dass unter Berücksichtigung zusätzlich vorliegender Kompensationsstrategien eine nicht-spekulative Interpretation dieser Ergebnisse nur schwer möglich ist.

4.9 Ruhennetze, kortikale Plastizität und Kompensationsstrategien- Erklärungsmodelle

Die grundsätzliche Bedeutung der FDG-PET unter Aktivierungsbedingungen liegt zum einen im vertieften Verständnis der zugrunde liegenden Pathophysiologie, zum anderen in der Möglichkeit der verbesserten Differentialdiagnostik der Demenzen. Es ist bekannt das der zerebrale Metabolismus, der im Vergleich mit einem Normkollektiv in Ruhe bereits vermindert sein kann, unter Aktivierungsbedingungen dann wiederum dieselben kortikalen Aktivierungsmuster wie bei Gesunden aufweisen kann {Prvulovic, 2005 #60}. Umgekehrt können bei Patienten mit noch normalem Ruhe-Glukosemetabolismus Defizite mit Hilfe von Stimulationsparadigmen demaskiert werden. Momentan wird davon ausgegangen, das in frühen bis mittleren Demenzstadien das Gehirn dementer Patienten über eine Art funktioneller Reservekapazität verfügt, bzw. über die Möglichkeit alternative Hirnregionen zu aktivieren um der erhöhten kognitiven Anforderung gerecht werden zu können {Prvulovic, 2005 #60}. Diese funktionelle Reservekapazität kann wiederum durch Prozesse der funktionellen Plastizität und der strukturellen Plastizität erklärt werden. Unter funktioneller Plastizität versteht man das Ausbilden neuer neuronaler Pfade bzw. die alternative Nutzung bereits bestehender Verbindungen; ähnlich wie bei Umgehungskreisläufen in der Blutbahn. Unter struktureller Plastizität versteht man hingegen das neue Aussprossen von Axonen sowie die Ausbildung neuer synaptischer Kontakte, um untergegangene Neuronen zu ersetzen. Doch mit zunehmender Demenzausprägung geht diese Kompensationsmöglichkeit verloren, die Alternativnetzwerke gehen direkt oder aufgrund fehlender Projektionen zu Grunde.

Grundsätzlich gibt es bezüglich der Unterschiede zerebraler Aktivierbarkeit bei Patienten mit AD unter kognitiver Stimulation verschiedene Erklärungsmodelle. Es konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass es sogar innerhalb der Alzheimerdemenzpatienten Unterschiede hinsichtlich der Aktivierbarkeit gibt. Teils werden ausgedehnter zerebrale Areale aktiviert als in gesunden Vergleichskollektiven, teils werden weniger Areale aktiviert. Teils werden hierfür kompensatorische Mechanismen angeführt, welche zu einer „stattdessen“-Aktivierung ursprünglich nicht für eine bestimmte kognitive Aufgabe gebrauchter

Areale führen {Logan, 2002 #159}. Auch wenn dieses Modell ursprünglich auf gesunde ältere Probanden angewendet wurde, lässt es sich auch auf Demenzpatienten übertragen {Prvulovic, 2002 #160}. Diese Aktivierung alternativer Netzwerke scheint ein gängiger Kompensationsmechanismus in Reaktion auf unterschiedlichste kognitive Stimuli zu sein {Grady, 2003 #161}. Dabei scheint es eine wichtige Unterscheidung zwischen neuronalen Netzwerken zu geben, welche ausreichend für die Bewältigung eines kognitiven Task sind und solcher die für eine Aufgabe absolut notwendig sind. D.h. ab einem bestimmten Grad der Schädigung gibt es keine ausreichenden Reservenetzwerke mehr und es kommt zu einem Zusammenbruch des Systems und zu einem entsprechenden kognitiven Versagen {Mummary, 2000 #162}. Prvulovic et al. haben in einer aktuellen Arbeit ein integriertes Modell hinsichtlich der Mechanismen zerebraler Aktivierbarkeit bei gesunden alten Menschen und bei Demenzerkrankten vorgeschlagen, welches zur Erklärung der bei unserer Studie beobachteten Aktivierungsmuster- bzw. Unterschiede sowie der Medikationseffekte von Bedeutung ist {Prvulovic, 2005 #60}.

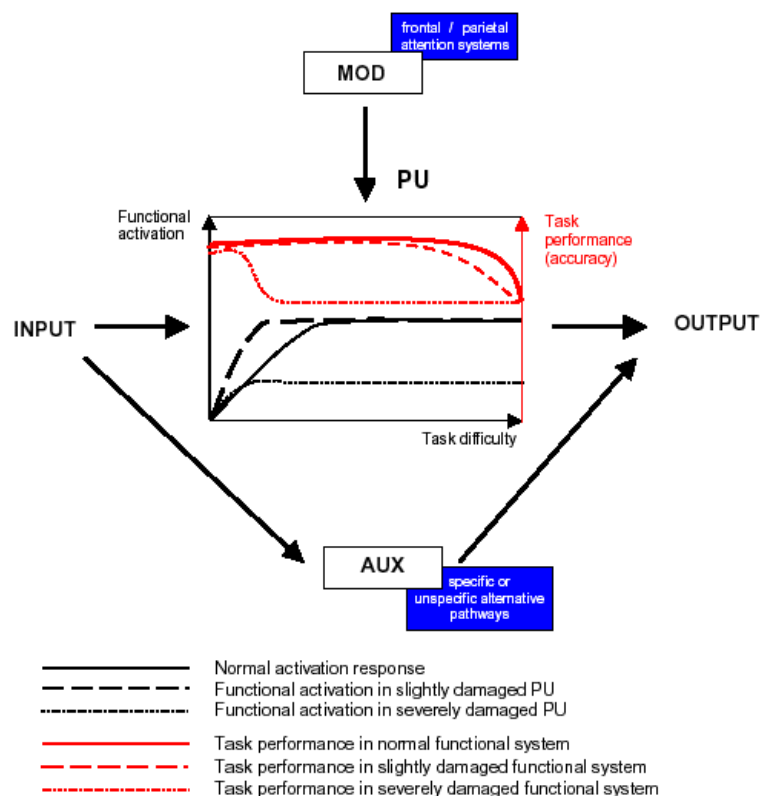


Abb. 19: Ein integriertes Modell zur Aufzeigung der Verbindung zwischen zerebraler Aktivierbarkeit, Schwierigkeitsgrad einer Aufgabe, kognitiver Leistung und dem an der Aufgabenbewältigung beteiligte Netzwerk, bzw. möglicher Kompensationsstrategien (nach Prvulovic et al.). U=Prozessierungseinheit; MOD= modulierende Einheit; AUX= Auxiliäreinheit;

Das von Prvulovic vorgeschlagene Modell zeigt zwei mögliche Szenarien wie das geschädigte Gehirn auf einen eingehenden Stimulus bzw. eine kognitive Aufgabe reagieren kann:

1. Die Verarbeitung erfolgt bei noch geringer Schädigung des Systems mit eingeschränkter Effizienz bei noch erhaltener Kapazität. D.h. das geschädigte Gehirn „reagiert“ auf die gestellte Aufgabe mit der Rekrutierung alternativer bzw. zusätzlicher Areale. Durch diesen Mechanismus kann das kognitive Task bewältigt werden, zusätzlich wird aber der Spielraum, bzw. die kognitive Reserve mit steigender Schwierigkeit ausgeschöpft und es kommt im Vergleich zu Gesunden zu einem früheren Zusammenbruch des Systems.
2. Ist die Schädigung schon fortgeschritten, kann nur noch mit eingeschränkter Grundkapazität gearbeitet werden, was bereits zu einer verminderten Verarbeitung des eingehenden Signals führt. Hier kann a priori nur ein sehr eingeschränktes Netzwerk aktiviert werden, so dass es zu einem viel früheren Zusammenbruch mit entsprechenden kognitiven Defiziten des Systems kommt.

In unserem Fall handelt es sich bei den untersuchten Patienten aufgrund der erhobenen neuropsychologischen Testdaten um ein Kollektiv mit einer leicht- bis mittelgradigen Demenz dessen Kompensationsstrategien eher in das 1. Szenario passen. Wie bereits diskutiert kommt es innerhalb des Verum als auch des Placebokollektivs zu einer Aktivierung bzw. Rekrutierung zusätzlicher, alternativer Areale, um der kognitiven Anforderung unseres Paradigmas gerecht werden zu können. Die beobachteten Unterschiede gehen über die in Ruhe beobachteten Unterschiede weit hinaus und belegen einen tatsächlichen Einfluss der cholinergen Medikation auf Art und Umfang der zerebralen Aktivierbarkeit.

Ein weiteres Problem scheint es zu sein, dass ein Hirnruhezustand kein tatsächlicher Ruhezustand ist, sondern Ruhenetzwerke existieren – sog. „default mode“ Netzwerke - welche unter kognitiver Anforderung teils deaktiviert werden {Raichle, 2001 #163}. Diese Ruhenetzwerke können mit steigender kognitiver Anforderung deaktiviert werden. Auch wenn die tatsächliche Funktion dieses Ruhenetzwerkes nicht bis ins letzte Detail geklärt ist, scheint es für die Beobachtung sowohl innerer als auch äußerer Prozesse notwendig zu sein. Anders gesprochen, ist auch der sog.

Ruhezustand keine absolute Ruhe sondern nur eine auf das wesentliche beschränkte Grundaktivität.

Bei AD-Patienten zeigt sich im Vergleich zu gesunden, alters-gematchten Probanden eine charakteristische Minderung des zerebralen Ruhemetabolismus {Silverman, 2001 #39; Silverman, 2001 #165}. Zudem zeigen AD-Patienten eine verminderte Fähigkeit zur Deaktivierung bestimmter Areale während kognitiver Aufgaben {Drzezga, 2005 #164}. Auch in unserer Studie zeigen sich unter den beiden Bedingungen (Verum und Placebo) bereits markante Unterschiede im Ruhemetabolismus. Diese Unterschiede sind insbesondere interessant, da die Gruppen ihre jeweils eigenen Kontrollen sind, d.h. dieselben Patienten werden nur zu unterschiedlichen Bedingungen untersucht; somit ist die Gruppe in allen anderen Merkmalen identisch, weswegen die beobachteten Unterschiede auch nicht durch Heterogenitäten zwischen den Bedingungen erklärt werden kann. Unter Verumgabe zeigte sich –wie bereits ausgeführt- im Vergleich zur Placebogabe ein gesteigerter Ruhemetabolismus im Bereich des inferioren Parietallappen, in frontobasalen Arealen und im Temporallappen. Genau diese Areale weisen aber auch unter Placebo und audiovisueller Stimulation einen im Vergleich zur Verumgabe gesteigerten Stoffwechsel auf. Es scheint daher so zu sein, dass unter Ruhebedingungen durch Verumgabe ein alternatives Ruhenetzwerk aktiviert wird, gleichermassen in Vorspannung tritt. Teile dieses Netzwerkes können im Rahmen einer erhöhten (visuo-motorischen) Aufmerksamkeit erklärt werden. Alle erwähnten Areale sind Bestandteile des Dorsal Streams der visuellen Perzeption und könnten zu einer Art Bahnung der Input-Kanäle führen, welche dann wiederum bei der tatsächlichen kognitiven Aufgabe zu einer besseren Verarbeitung der eingehenden Signale führen. Diese Annahme ist jedoch eine auf den bisherigen Erkenntnissen basierende Annahme, da es für eine erhöhte Aufmerksamkeit bzw. verbesserte kognitive Performance in der Verumgruppe unter Aktivierungsbedingungen keine tatsächlichen Daten gibt. Wie bereits erwähnt, wäre hierfür aber auch die Gruppengröße nicht ausreichend.

Die beobachteten Stoffwechselveränderungen bzw. Unterschiede sind jedoch tatsächliche Unterschiede welche einen Effekt der cholinergen Medikation belegen. Unter passiver audiovisueller Stimulation sind die Unterschiede dann noch deutlicher. Bei Placebogabe zeigt sich unter Stimulation im Vergleich zur Verumbedingung ein erhöhter Stoffwechsel innerhalb des gleichen Ruhenetzwerkes

welches unter Ruhebedingungen nach Verumgabe signifikant gesteigerten Stoffwechsel aufwies. Es scheint also so zu sein, dass es bei Placebogabe erst unter passiver audiovisueller Stimulation, d.h. unter einer kognitiven Belastung, zu einer Aktivierung des Netzwerkes kommt, welches unter Verum und Ruhebedingung bereits in Vorspannung ist. Unter audiovisueller Stimulation vermag dann die Verum stehende Gruppe zusätzliche insbesondere frontale und thalamische Netzwerke sowie das posteriole Cingulum zu aktivieren. Diesem System können höhere kognitive Leistungen wie Aufmerksamkeit, Kategorisierung von Informationen sowie auch die aktive Fixierung auf audiovisuelle Inhalte zugesprochen werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass unter Verumgabe durch die cholinerge Medikation ein komplexes Netzwerk aktiviert wird, welches insbesondere für höhere Aufmerksamkeits-assoziierte Aufgaben, für die emotionale Einordnung eingehender Informationen, für deren Kategorisierung und auch für die Fixierung bzw. Fokussierung auf visuelle und auditorische Signale.

4.10 Möglichkeiten des Therapiemonitoring bei Alzheimer Demenz durch bildgebende Methoden

Lange Zeit galten kognitive Funktionstests als Methode der Wahl zur Therapieverlaufskontrolle bei AD. Diese Tests zeigen jedoch insbesondere beim Therapiemonitoring gewisse Schwächen.

Einer dieser kognitiven Tests ist der sogenannte MMSE (Minnesota Minimal State Examination) der oft als klinischer Ausgangswert für Therapieverlaufskontrollen verwendet wird {Matthews, 2003 #166}. Der ADAS bzw. der cognitive Subtest ADAS-cog. ist ebenfalls gut geeignet für Therapiemonitoring in Multizenterstudien, es besteht aber auch eine Abhängigkeit von Alter und Ausbildung der Patienten was wiederum u.a. durch die Hypothese der kognitiven Reserve gestützt wird {Matthews, 2003 #166}.

Es besteht jedoch ein Grundproblem: wenn diese Tests zur Verlaufskontrolle innerhalb von Therapiestudien eingesetzt werden, können die beobachteten Wirkungen auf symptomatische Wirkungen der eingesetzten bzw. getesteten Substanzen zurückgeführt werden oder auf einen tatsächlich Krankheitsverzögernden Effekt. Um Studien bezüglich eines tatsächlich den Krankheitsverlauf

modifizierenden Effektes zu entwerfen, bedarf es langwieriger Studienverläufe und insbesondere auch großer Patientenkollektive von teils mehreren Hundert Patienten. Zudem sind die entsprechenden Tests starken subjektiven, d.h. intra- aber auch interindividuellen Schwankungen unterworfen. Bildgebende Studien hingegen vermögen zusätzliche, objektive Informationen über verschiedenste, für das Beurteilen eines tatsächlichen Krankheitsverlaufes, bzw. der zugrunde liegenden pathophysiologischen Teilprozess zu liefern. Bildgebende Verfahren könnten aufgrund ihrer höheren Sensitivität besser geeignet sein um tatsächliche Therapieeffekte an kleineren Patientenkollektiven in kürzerer Zeit zu untersuchen als so genannte Surrogatmarker. Bisher gibt es jedoch nur wenige Studien, welche den tatsächlichen Wert bzw. die Einsetzbarkeit solcher bildgebenden Verfahren (insbesondere auch nicht die der PET) zur Therapieverlaufskontrolle bei Patienten mit AD eingesetzt haben {Matthews, 2003 #166}.

Bei einem Vergleich unterschiedlichster bildgebender Verfahren kommen Matthews et al. jedoch zu dem Schluß, dass insbesondere die FDG-PET ein sehr sensitives und vielversprechendes Verfahren zur auch quantitativen Darstellung der pathophysiologischen Prozesse bei der AD ist. Wenngleich auch funktionelle und volumetrische MRT weit zugängliche und praktikable Diagnostikwerkzeuge zur Untersuchung des ZNS sind, steht mit der FDG-PET jedoch ein Untersuchungsverfahren zur Verfügung welches eine tatsächliche *Funktionsdiagnostik* zerebraler Stoffwechselfvorgänge mit der Möglichkeit zur Quantifizierung bietet. Die vergleichsweise geringe Strahlenbelastung des Patienten steht dabei der Chance gegenüber, die notwendige Größe der Studienpopulation zu reduzieren. Der Einsatz eines Aktivierungsparadigmas kann dabei –wie in unserer Studie gezeigt- die diagnostische Sensitivität noch steigern. Abhängig von dem gewählten Aktivierungsparadigma werden zwar im Unterschied zu einem reinen Ruheprotokoll, weitere zu berücksichtigende Variablen eingeführt. Doch wie in unserer Studie gezeigt, konnte erst durch die Kombination neuropsychologischer bzw. kognitiver Leistungsparameter wie z.B. den ADL und dem von uns verwendeten Aktivierungsparadigma/Doppel-FDG-PET-Untersuchung eine wirkliche Antwort auf die Frage nach der tatsächlichen Wirksamkeit des angewendeten Medikamentes gefunden werden. Die beobachteten subtilen Effekte der cholinergen Medikation auf die neuropsychologischen Parameter hätten alleinig keine Signifikanz erreicht!

Auch wenn man die tatsächliche kognitive Leistung und den Einfluss der Medikation auf diese als die für den Patienten alleinig entscheidende Endstrecke sehen könnte, ist ein tieferer und vor allem sensitiver Einblick in Ausmaß und Wirkort der zu untersuchenden therapeutischen Ansätze nicht hoch genug zu bewerten. Unsere Studie konnte eindrucksvoll diesen Sprung an Sensitivität und auch Informationszugewinn trotz der relativ geringen Studienpopulation demonstrieren.

4.11 Stellenwert und Einsetzbarkeit von Doppel-FDG-PET und passiver audiovisueller Stimulation in der klinischen Routine

Einen generellen klinischen Einsatz von Doppel-FDG-PET Untersuchungen unter Einsatz von Aktivierungsparadigmen gleich welcher Art wird es in absehbarer Zukunft wohl nicht geben können. Schon konventionelle FDG-Ruhe-PET Untersuchungen sind aufgrund der nicht überall verfügbaren PET-Scanner, dem vergleichsweise hohen Zeitaufwand und den damit verbundenen Kosten, bisher wenigen Zentren vorbehalten. Als Screening bzw. Therapieverlaufskontrollverfahren hat sich die FDG-PET daher noch nicht durchsetzen können -auch wenn die Vorteile auf der Hand liegen. Die FDG-PET ist -wie bereits ausgeführt- früher als jede andere Bildgebung in der Lage Veränderungen im Glukosemetabolismus an AD Erkrankter zu zeigen und dies mit einer hohen Sensitivität und Spezifität.

Die FDG-PET und insbesondere auch ihr Einsatz in der klinischen Routine werden auch in Zukunft in erster Linie auf Untersuchungen des zerebralen Ruhemetabolismus fußen. Auch wenn die PET hier morphologischen Bildgebungsverfahren wie der MRT und der CT (noch) überlegen ist, kann eine noch frühere und vor allem spezifischere Diagnostik von großer Wichtigkeit sein.

Da die derzeitigen therapeutischen Optionen aus cholinergem Medikation, Neuroprotektion und kognitiv-unterstützenden Maßnahmen am sinnvollsten bei frühzeitigem Einsatz, also möglichst schon in präklinischen Stadien wirken, könnte bei entsprechend frühem Einsatz dieser therapeutischen Optionen zunächst die Arbeitsfähigkeit bzw. die Möglichkeit der Selbstversorgung der Betroffenen über längerer Zeit aufrecht erhalten werden. Bei welchen Patienten ist also ein solches Verfahren sinnvoll und kosteneffektiv einsetzbar?

Eine Möglichkeit wäre durch Präselektion (z.B. über Risikofaktoren wie familiäre Belastung / APOE-Genotyp) eine besonders gefährdete Population zu identifizieren. Eine andere Möglichkeit besteht in der Anwendung validierter neuropsychologischer Testverfahren, wie z.B. dem MMSE, die auch in der Hausärztlichen Versorgung effektiv einsetzbar sind, um Patienten mit beginnender Demenz nicht zu übersehen. Diese könnten dann an ein Demenzzentrum weitergeleitet werden, um über den Ausschluss anderer Ursachen und dem Einsatz der FDG-PET letztlich die Diagnose einer AD stellen und eine entsprechende Therapie einleiten zu können. All dies ist bekannt und wird mehr oder minder gut in der Praxis umgesetzt

Warum aber eine Doppel-FDG-PET Untersuchung mit einer zusätzlichen Untersuchung unter Aktivierungsbedingungen? Aktivierungsparadigmen sind vom zugrunde liegenden Prinzip ähnlich zu sehen wie andere Belastungsuntersuchungen. In der Myokardszintigraphie wird beispielsweise versucht mit Hilfe einer körperlichen Belastung myokardiale Perfusionsreserven auszuschöpfen, um eine mögliche belastungsinduzierte Perfusionsstörung zu identifizieren. Dies ist nötig, da bekannt ist, dass auch höhergradige, hämodynamisch bereits relevante Stenosen in Ruhe eine noch suffiziente Durchblutung des Herzmuskels zulassen. Erst unter entsprechender Belastung bricht die Reserve zusammen und die Defekte werden sichtbar.

Viele Versuche wurden unternommen analog zu einer Belastungsuntersuchung PET mit funktionellen Aktivierungsparadigmen bei AD-Patienten zu kombinieren {Grady, 1993 #70; Rapoport, 1993 #61}. Allerdings ist bei solchen Aktivierungsparadigmen stets das Problem der Compliance zu beachten. D.h. bei mittlerer bis schwerer Demenzausprägung wird es zunehmend schwierig die nötige Aufmerksamkeit bzw. Mitarbeit des Patienten zu erlangen, um die Durchführung des Paradigmas sicherzustellen. Die Gruppe um Pietrini et al. hat daher ein Compliance-freies Aktivierungsparadigma entwickelt, mit welchem durch passive audiovisuelle Stimulation eine cerebrale Aktivierung unabhängig vom Demenzstadium erreicht werden kann {Pietrini, 1997 #64}. Fernsehen ist eine Tätigkeit die rein passiv erfolgen kann und vor allem auch aus dem Alltag bekannt ist und somit von dem Patienten keine aktive Mitarbeit erfordert und vor allem auch stressfrei durchführbar ist. Es konnte bereits bei Patienten mit Down-Syndrom gezeigt werden, dass sich unterschiedliche neuropathologische Veränderungen bei gleichem (prä)klinischem Bild und insbesondere aber auch bei gleichem Bild im Ruhe-PET in diesem frühen

Stadium Veränderungen in einer zweiten PET-Untersuchung unter entsprechender Belastung zeigen können. Der Sinn und auch die Berechtigung solcher Aktivierungsparadigmen -auch und gerade im klinischen Alltag der Demenzdiagnostik- konnte also bereits in früheren Studien belegt werden {Pietrini, 2000 #59; Pietrini, 1997 #64}. Der große Vorteil der vorliegenden Studie liegt in dem klinisch modifizierten und somit weitaus praktikableren Ansatz. Es konnte belegt werden, dass mit geringem Zeitaufwand und ohne den Einsatz arterieller Blutabnahmen zur Quantifizierung die Durchführung einer Doppel-FDG-PET Untersuchung sinnvoll und ohne größeren zeitlichen oder personellen und nur geringem Materialaufwand möglich ist. Dies ist nicht nur für einen möglichen Einsatz in der tatsächlichen Frühdiagnostik interessant sondern wie in unserem Setting insbesondere auch im Rahmen von klinischen Studien. Eindrucksvoll konnte gezeigt werden, dass auch subtile Effekte an überschaubaren Patientenkollektiven durch ein vergleichsweise wenig invasives Untersuchungsverfahren demaskiert werden können.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Mit der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine zweifache Messung des zerebralen Glukosestoffwechsels mit F18-FDG PET in einer einzelnen Untersuchung sinnvoll durchführbar ist. Die Modifikation gegenüber bisher publizierten Aktivierungsparadigma bestand dabei im Wesentlichen im Verzicht auf eine arterielle Blutabnahme zur Quantifizierung unter Einsatz einer rechnerischen Korrektur von Restaktivitäten des ersten Scans im zweiten Scan. Dies ermöglichte es beide Bedingungen (Ruhebedingung und passive audiovisuelle Stimulation) in kurzem zeitlichen Abstand innerhalb einer Untersuchung aufeinander folgen zu lassen. Der zeitliche Aufwand der gesamten Untersuchung, einschließlich des Aufbaus der Versuchsanordnung mit Computer und Monitor, überschritt somit nur gering den Zeitrahmen einer einzelnen Untersuchung. Entsprechend wurde die Untersuchung insgesamt sehr gut von Patienten in unterschiedlichsten Demenzstadien toleriert. Das passive audiovisuelle Aktivierungsparadigma (Filmsequenz) stellte dabei zudem keine zu hohen Anforderungen an die Compliance des Patienten. Insgesamt konnte somit ein -potentiell auch in die klinische Routine integrierbarer- zerebraler Belastungstest geschaffen werden, der von den Anforderungen an Personal, Zeit und Material gut realisierbar ist und zudem gegenüber den bisher bekannten Studien auf arterielle Blutabnahmen verzichtet. Die ersten mit diesem Aufbau gewonnenen Daten unterstreichen den Nutzen dieses Settings und konnten wertvolle Erkenntnisse über den zerebralen Metabolismus unter cholinergem Medikation gewinnen, in Ruhe und unter kognitiver Belastung.

In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass die methodischen Ansprüche an das Setting erfüllt werden konnten. Es kommt zu keinem Einfluss von Restaktivitäten durch die erste Untersuchung auf die Zweite, gleichwie welche Reihenfolge der Aktivierungs- bzw. Ruhebedingung gewählt wird. Dies konnte in den entsprechenden Analysen, welche mögliche Unterschiede der Scanreihenfolge auf die erhobenen Daten untersuchten, belegt werden. Die zugrundeliegende Methode der rechnerischen Elimination von Restaktivität ist durch diese Ergebnisse validiert und erspart dem Patienten die invasive Prozedur einer arteriellen Blutentnahme. Dadurch, dass auch die Strahlenbelastung durch die zweifache, aber letztlich nur aufgeteilte, FDG-Gabe nicht erhöht ist, konnte ein Paradigma bzw. ein Versuchsablauf entwickelt werden, welcher Einblicke in Kompensationsstrategien

dementer Patienten gewährt und sinnvoll in die klinische Routine integriert werden kann.

Die Ergebnisse der Aktivierungsstudien zeigen sowohl unter Verumgabe als auch unter Placebogabe Aktivierungsmuster, welche sich innerhalb bekannter, definierter Netzwerke bewegen, die bei passiver audiovisueller Stimulation aktiviert werden und im wesentlichen primären und sekundären visuellen und auditorischen Arealen entsprechen {Pietrini, 2000 #59}.

Bei der Betrachtung der Unterschiede des zerebralen Metabolismus unter Verum bzw. Placebo zeigte sich unter Verum ein vermehrter Stoffwechsel in Arealen die innerhalb eines so genannten Ruhenetzwerkes {Raichle, 2001 #163} liegen, welches bei gesunden Menschen eine physiologische Grundaktivität aufweist, bei AD-Patienten aber erst nach entsprechender cholinergischer Re-Stimulation durch die eingesetzte Medikation reaktiviert wird. Diese Mechanismen sind insbesondere auch in der klinischen Routine von großer Bedeutung, da über den Einfluss einer cholinergen Medikation auf den Ruhestoffwechsel von AD-Patienten wenig bekannt ist {Mega, 2005 #137}. Diese Informationen sind jedoch entscheidend für die korrekte Interpretation einer FDG-Ruhe-PET Untersuchung, wie sie innerhalb der Demenz(differential)diagnostik zum Einsatz kommt. Anders formuliert könnte es unter Einsatz einer cholinergen Medikation und der darunter stattfindenden Reaktivierung vorher betroffener Areale zu einer Unterschätzung der betroffenen bzw. erkrankten Areale kommen und somit zu einem Abfall der diagnostischen Sensitivität- eine Erkenntnis welche auch für den klinischen Befundungs- und Interpretationsalltag von großer Bedeutung ist. Unter Placebogabe kommt es erst unter audiovisueller Stimulation zur Reaktivierung der betroffenen, in Ruhe sozusagen brachliegenden Areale.

Insgesamt konnten wir anhand der vorliegenden Daten zeigen, dass mit dem von uns entwickelten Paradigma ein in der klinischen Routine einsetzbares Diagnostikwerkzeug vorliegt, welches zum einen eine sensitivere Diagnose insbesondere subklinischerer Alzheimerdemenzen ermöglicht {Pietrini, 1999 #62}, zum anderen einen Einblick in die Kompensationsstrategien bei Patienten mit AD erlaubt, welches wiederum Rückschlüsse auf die zugrunde liegende Pathologie ermöglicht. Durch diese Einblicke und insbesondere auch durch die gezeigten Veränderungen des zerebralen Stoffwechsels unter cholinergischer Medikation –sowohl auf den Ruhestoffwechsel als auch auf das kognitive geforderte Gehirn- konnte

gezeigt werden, dass die FDG-PET eine sinnvolle Methode zum Therapiemonitoring solcher Medikamente ist, aber auch zur Erlangung eines tieferen Verständnis der zugrunde liegenden Wirkmechanismen. Hieraus können wiederum wertvolle Erkenntnisse zur Entwicklung neuer Antidementiva gewonnen werden.

Die gezeigten Unterschiede zwischen den Gruppen (d.h. zwischen Medikation und Placebo) sind von hoher Signifikanz, insbesondere unter der passiven audiovisuellen Stimulation und dies trotz der vergleichsweise geringen Gruppengröße. Die höhere Sensitivität und teils auch Spezifität der PET unter Ruhebedingungen gegenüber neuropsychologischer Testverfahren ist bekannt {Zamrini, 2004 #167}, konnte aber hier mit hoher Sensitivität auch unter Stimulationsbedingungen gezeigt werden, da die beobachteten Unterschiede weit über die Unterschied in den neuropsychologischen Tests hinausgehen.

Die vorliegenden Ergebnisse sind viel versprechend und sollten mit unterschiedlichen Medikamenten (z.B. Neuroprotektiva etc.) wiederholt werden. Unsere Methode erlaubt es dabei nicht nur objektiv und nachvollziehbare Daten über den Einfluss verschiedener Medikamente auf den zerebralen Ruhemetabolismus zu erheben- auch der Einsatz anderer kognitiver Stimulationsparadigma ist innerhalb des von uns entwickelten Untersuchungsprotokolls möglich und sinnvoll. Dabei erhobene neuropsychologische Leistungsparameter könnten dann unter Einbeziehung der Daten aus der Aktivierungsstudie in derselben PET-Sitzung, zu einem tieferen Verständnis der zugrunde liegenden Wirkmechanismen und auch zu einer sensitiveren Detektion selbst subtiler Medikamenteneffekte führen.

Obwohl sich in letzter Zeit vermehrt der Schwerpunkt auf funktionelle Kernspintomographie (fMRT) zur Untersuchung zerebraler Aktivierungen zu verlegen scheint, bietet die FDG-PET doch entscheidende Vorteile. Zum einen lassen sich unter Aktivierungsbedingungen stabilere, länger andauernde Effekte untersuchen, statt der kurzfristigen Blutflußveränderungen der fMRT. Zum anderen ist auch die Untersuchung des zerebralen Ruhemetabolismus möglich, bzw. integraler Bestandteil einer wie von uns durchgeführten Doppel-FDG-PET Untersuchung. Alleine diese Ruhenuntersuchung stellt schon eine etablierte diagnostische Methode dar, welche mit der Aktivierungsuntersuchung durch einen einfachen, zeiteffizienten Schritt um wertvolle Informationen bereichert werden kann.

6 Anhang

6.1 Verzeichnis der Tabellen, Abbildungen und Abkürzungen

6.1.1 Verwendete Tabellen

- Tab. 1:** Demenzkriterien nach ICD-10 / 1997
- Tab. 2:** Angabe der Signifikanzen für die statistisch errechneten Aktivierungen bei der Verumgruppe unter audiovisueller Stimulation nach Subtraktion des Ruhemetabolismus
- Tab. 3:** Angabe der Signifikanzen für die statistisch errechneten Aktivierungen bei der Placebogruppe unter audiovisueller Stimulation nach Subtraktion des Ruhemetabolismus
- Tab. 4:** Angabe der Signifikanzen für die statistisch errechneten Unterschiede des zerebralen Ruhemetabolismus zwischen Verum- und Placebogruppe
- Tab. 5:** Angabe der Signifikanzen für die statistisch errechneten Unterschiede des zerebralen Ruhemetabolismus zwischen Verum- und Placebogruppe
- Tab. 6:** Angabe der Signifikanzen für die statistisch errechneten Unterschiede des zerebralen Metabolismus unter pAV-Stimulation zwischen Verum- und Placebogruppe
- Tab. 7:** Angabe der Signifikanzen für die statistisch errechneten Unterschiede des zerebralen Metabolismus unter pAV-Stimulation zwischen Verum- und Placebogruppe
- Tab. 8:** Angabe der Signifikanzen für die statistisch errechneten Unterschiede der zerebralen Aktivierbarkeit unter pAV-Stimulation zwischen Verum- und Placebogruppe; Placebo>Verum
- Tab. 9:** Angabe der Signifikanzen für die statistisch errechneten Unterschiede der zerebralen Aktivierbarkeit unter pAV-Stimulation zwischen Verum- und Placebogruppe; Verum>Placebo
- Tab. 10 :** Neuropsychologische Testdaten (n. Teipel et al. 2006)

6.1.2 Verwendete Abbildungen

- Abb. 1: Wirkmechanismus der ChE-Hemmer** (Adaptiert nach A. Lleo Ann. Rev. Med. 2006). Durch Blockade der postsynaptischen Acetylcholinesterase kommt es zu einer Erhöhung des Acetylcholin im synaptischen Spalt.
- Abb. 2: Schema der Positronenvernichtung** (S. Ziegler, Nuklearmedizinische Klinik der TU München). Bei e^+ liegt der Ort des Beta-Zerfalls, bei e^- liegt der Ort der Positronenvernichtung. Die durchgezogene Linie kennzeichnet die Bahn des Positrons im Gewebe.
- Abb. 3: Funktionsschema eines PET-Scanners.** Erfassung der Photonen, die aus dem Zusammentreffen eines Elektrons und einem Positron entstehen mittels ringförmig angeordneter Detektoren (meist Wismutgermanat-Szintillationskristallen).
- Abb. 4: Schema des Koinzidenzdetektors** (S. Ziegler, Nuklearmedizinische Klinik der TU München). Der empfindliche Bereich liegt zwischen den gestrichelten Linien. (1) Koinzidentes Ereignis wird dem empfindlichen Bereich zugeordnet. (2) Streuereignis wird als gültiges Koinzidenzereignis registriert und fälschlich dem schraffierten Bereich zugeordnet. (3) und (4) zufälliges Koinzidenzereignis wird fälschlicherweise registriert. (5) Streuereignis wird fälschlicherweise nicht registriert.
- Abb. 5: Glucosemetabolismus des Zentralnervensystems zwischen Neuronen und Astrozyten (Nach Pierre J. Magistretti et al. 1995).** N, Neuron; A, Astrozyt; C, Kapillare; Glu, Glutamat; α -KG, α -Ketoglutarat; DAG, Diacylglycerol; Vm, Depolarisierung einer Glutamat enthaltenden Nervenendigung
- Abb. 6: Drei-Kompartimentmodell nach Sokoloff et al. (1977). Zur Berechnung des regionalen Glukosestoffwechsels.** Die Transport-konstante k_4 entspricht der Rückreaktion zu FDG, und kann innerhalb der ersten 60 min vernachlässigt werden.
- Abb. 7: Versuchsaufbau und Lagerung des Patienten im Scanner**

Abb. 8: Ablaufschema der Untersuchung.

Transmissionsmessung, Durchführung der Bedingung A, Injektion von 185 MBq F-18 FDG i.v., Pause von 30 min und dann Start des 1. Scans, 4x5 min. dynamisch. Unmittelbar nach Abschluss des 1. Scans Durchführung der Bedingung B. 2 Minuten später Applikation von 185 MBq F-18 FDG i.v. und nach 30 min Start des 2. Scan 4x5 min dynamisch.

Abb. 9: Studiendesign. Die obere Bildhälfte zeigt das Studiendesign, die untere Bildhälfte zeigt das Dosierungsschema der Verum-/Placebogabe. Die FDG-PET-Untersuchung unter audiovisueller Stimulation erfolgte nach 8-wöchiger Gabe des Verum bzw. Placebo (nach Teipel et al. 2006).

Abb. 10: Schematische Darstellung der Schnittbilderfassung des Gehirns im PET-Scanner. Das Kleinhirn wurde nur im oberen Drittel zuverlässig miterfasst.

Abb. 11: Zerebrale Aktivierungsmuster bei der Verumgruppe unter audiovisueller Stimulation ($p < 0,01$) nach Subtraktion des Ruhemetabolismus.

Obere Reihe zeigt die ventrale und rostrale Ansicht. Untere Reihe zeigt die rechts laterale und links laterale Ansicht. Die farbkodierten statistischen Signifikanzwerte wurden zur Veranschaulichung auf ein T1-gewichtetes MRT-Bild überlagert.

Abb. 12: Zerebrale Aktivierungsmuster bei der Placebogruppe unter audiovisueller Stimulation ($p < 0,01$) nach Subtraktion des Ruhemetabolismus. Obere Reihe zeigt die ventrale und rostrale Ansicht. Untere Reihe zeigt die rechts laterale und links laterale Ansicht

Abb. 13: Erhöhter zerebraler Metabolismus in der Verumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe, unter Ruhebedingungen ($p < 0,01$).

Obere Reihe zeigt die ventrale und rostrale Ansicht

Untere Reihe zeigt die rechts laterale und links laterale Ansicht

Abb. 14: Erhöhter zerebraler Metabolismus in der Placebogruppe im Vergleich zur Verumgruppe, unter Ruhebedingungen ($p < 0,01$).

Obere Reihe zeigt die ventrale und rostrale Ansicht

Untere Reihe zeigt die rechts laterale und links laterale Ansicht

Abb. 15: Erhöhter zerebraler Metabolismus in der Verumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe, unter passiver audiovisueller Stimulation ($p < 0.01$).

Obere Reihe zeigt die ventrale und rostrale Ansicht

Untere Reihe zeigt die rechts laterale und links laterale Ansicht

Abb. 16: Erhöhter zerebraler Metabolismus in der Placebogruppe im Vergleich zur Verumgruppe, unter passiver audiovisueller Stimulation ($p < 0.01$).

Obere Reihe zeigt die ventrale und rostrale Ansicht

Untere Reihe zeigt die rechts laterale und links laterale Ansicht

Abb. 17: Unterschiede der zerebralen Aktivierbarkeit zwischen der Placebogruppe und der Verumgruppe, unter passiver audiovisueller Stimulation ($p < 0.01$). Placebo > Verum; Diff. of diff.

Obere Reihe zeigt die ventrale und rostrale Ansicht

Untere Reihe zeigt die rechts laterale und links laterale Ansicht

Abb. 18: Unterschiede der zerebralen Aktivierbarkeit zwischen der Verumgruppe und der Placebogruppe, unter passiver audiovisueller Stimulation ($p < 0.01$). Verum > Placebo; Diff. of diff.

Obere Reihe zeigt die ventrale und rostrale Ansicht

Untere Reihe zeigt die rechts laterale und links laterale Ansicht

Abb. 19: Ein integriertes Modell zur Aufzeigung der Verbindung zwischen zerebraler Aktivierbarkeit, Schwierigkeitsgrad einer Aufgabe, kognitiver Leistung und das an der Aufgabenbewältigung beteiligte Netzwerk, bzw. möglicher Kompensationsstrategien (nach Prvulovic et al.). PU=Prozessierungseinheit; MOD= modulierende Einheit; AUX= Auxiliäreinheit;

6.1.3 Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

ACPC	Anteriore Kommissur / Posteriore Kommissur
AD	Alzheimer Demenz
ADAS	Alzheimer's Disease Assessment Scale
ADL	Acitivities of Daily Living
ADRDA	Alzheimer`s Disease and Related Disorders Association
AIREN	Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences
ANOVA	Analysis of Variance
APP	Amyloid Precursor Protein
APOE	Apolipoprotein E
APOE4	Apolipoprotein E epsilon 4 Allel
BA	Brodman Areal
CDR	Clinical Dementia Rating
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
ChE	Cholinesterase
CT	Computertomographie
EEG	Elektroenzephalographie
EKG	Elektrokardiographie
FDG	F18-Deoxy-Glukose
FDG-6-P	F18-Deoxy-Glukose-6-Phosphat
FDR	False Discovery Rate
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
G-6-P	Glukose-6-Phosphat
ICD	Internation Classification of Diseases
i.v.	Intravenös
KeV	Kilo-Elektronenvolt
LC	lumped constant
MBq	Megabecquerel
MCI	Mild Cognitive Impairment = leichte kognitive Störung
MeV	Mega-Elektronenvolt
MMSE	Minnesota Minimental State Examination

MRT	Magnetresonanztomographie
NINCDS	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
pAV	Passive audiovisuelle (Stimulation)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
rCBF	Regionaler zerebraler Blutfluss
rCMRGlc	Regionale zerebrale Stoffwechselrate der Glukose
SD	Standardabweichung
SPM	Statistical Paramapping
TE	Echozeit
TI	Inversionszeit
TR	Repetitionszeit
ZNS	Zentrales Nervensystem

8. Literaturverzeichnis

- Alexander, GE, Chen, K, Pietrini, P, Rapaport, SI, Reiman, EM. Longitudinal PET Evaluation of Cerebral Metabolic Decline in Dementia: A Potential Outcome Measure in Alzheimer's Disease Treatment Studies. *Am J Psychiatry* 2002 May; 159(5):738-45
- Auer, SR, Monteiro, IM, Reisberg, B. The Empirical Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease (E-BEHAVE-AD) Rating Scale. *Int Psychogeriatr.* (1996) Summer;8(2):247-66
- N. P. Azari, S. I. Rapoport, J. A. Salerno, C. L. Grady, A. Gonzalez-Aviles, M. B. Schapiro and B. Horwitz. Patterns of interregional correlations of cerebral glucose metabolic rates in patients with dementia of the Alzheimer type. *Neurodegeneration.* (1992);1:101-111.
- Bachman DL, Wolf PA, Linn R, Knoefel JE, Cobb J, Belanger A, D'Agostino RB, White LR. Prevalence of dementia and probable senile dementia of the Alzheimer type in the Framingham Study. *Neurology* 42 (1992), 115-119
- Bartenstein, P, Minoshima, S, Hirsch, C, Buch, K, Willoch, F, Mosch, D, Schad, D, Schwaiger, M, Kurz, A. Quantitative assessment of cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease by SPECT. *J Nucl Med.* 1997 Jul;38(7):1095-101.
- Chang, JY, Duara, R, Barker, W, Apicella, A, Finn, R. Two Behavioral States Studied in a Single PET/FDG Procedure: Theory, Method, and Preliminary Results. *J Nucl Med* (1987), 28:852-860
- Chui, HC, 1989. Dementia: a review emphasizing clinicopathologic correlation and brain-behavior relationships. *Arch. Neurol.* 46, 806-814
- Conrad, B, Klingelhöfer, J. Dynamics of regional cerebral blood flow for various visual stimuli. *Exp brain Res* 77 (1989): 437-441
- Craig AH, Cummings JL, Fairbanks L, Itti L, Miller BL, Li J, Mena I. Cerebral blood flow correlates of apathy in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1996;53:1116-1120.
- Cummings, JL, Mega, M, Gray, K, Rosenberg-Thompson, S, Carusi, DA, Gornbom, J. The Neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994 Dec;44(12):2308-14.

- DeCarli, CS, Atack, JR, Ball, MJ. Post-mortem regional neurofibrillary tangle densities but not senile plaque densities are related to regional cerebral metabolic rates for glucose during life Alzheimer's disease patients. *Neurodegeneration*. 1992;1:113-121
- DeKosky, ST, Scheff, SW: Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity. *Ann Neurol* 1990; 27: 457-464
- DeLeon, MJ, Ferris, SH, George, AE, Reisberg, B, Christman, DR, Kricheff, II, Wolf, AP: Computed tomography and positron emission transaxial evaluations of normal aging and Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 1983;3:391-394
- Drzezga, A, Arnold, S, Minoshima, S, Noachtar, S, Szecsi, J, Winkler, P, Romer, W, Tatsch, K, Weber, W, Bartenstein, P. 18F-FDG PET studies in patients with extratemporal and temporal epilepsy: evaluation of an observer-independent analysis. *J Nucl Med*. 1999 May;40(5):737-46.
- Duara, R, Barker, WW, Chang, J, Yoshii, F, Loewenstein, DA, Pascal, S. Viability of neocortical function shown in behavioral activation state PET studies in Alzheimer disease. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1992; 12:927-934.
- Evans DA, Funkenstein HH, Albert MS, Scherr PA, Cook NR, Chown MJ, Hebert LE, Hennekens CH, Taylor JO. Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons. *J. Am. Med. Ass.* 1989; 262:2551-2556
- Folstein, MF, Folstein, SE and McHugh, PR (1975) Mini-Mental State: A practical method for grading the state of patients for the clinician, *Journal of Psychiatric Research*, 12: 189-198.
- Fox, PT, Raichle, ME. Stimulus rate dependence of regional cerebral blood flow in human striate cortex, demonstrated by positron emission tomography. *J Neurophysiol* 54 (1984): 1109-20
- Fox, PT, Raichle, ME. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation un human subjects, *Proc Natl Acad Sci USA* 83 (1986): 1140-4
- Fox, PT, Raichle, ME, Mintum, MA, Dence, C. Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science* 241 (1988): 462-4
- Frackowiak, RSJ, Pozzilli, C, Legg, NJ, DuBoulay, GH, Marshall, J, Lenzi, GL, Jones, T: Regional cerebral oxygen supply and utilization in dementia: a clinical and physiological study with oxygen-15 and positron emission tomography. *Brain* 1981; 104: 753-778

- Frahm, J, Bruhn, H, Merboldt, KD, Hanicke, W. Dynamic MR imaging of human brain oxygenation during rest and photic stimulation.
J Magn Reson Imaging 2 (1992): 501-5
- Friston, KJ, Frith, CD, Liddle, PF, Frackowiak, RS. Plastic transformation of PET images.
J Comput Assist Tomogr 15 (1991a): 634-639
- Friston, KJ, Frith, CD, Liddle, PF, Frackowiak, RS. Comparing functional (PET) images: the assessment of significant change.
J Cereb Blood Flow Metab 11 (1991b): 690-9
- Gemar, MC, Kapur, S, Segal, ZV, Brown, GM, Houle, S: Effects of self-generated sad mood on regional cerebral activity: A PET study in normal subjects.
Depression (1997) 4:81-88-
- George, MS, Ketter, TA, Parekh, PI, Horwitz, B, Herscovitch, ST, Post, RM. Brain activity during transient sadness and happiness in healthy women.
Am J Psychiatry. 1995 Mar;152(3):341-51.
- Grady, CL, Haxby, JV, Schapiro, MB, Gonzalez-Aviles, A, Kumar, A, Ball, MJ, Heston, L, Rapoport, SI. Subgroups in dementia of the Alzheimer type identified using positron emission tomography.
J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2, 1990, 373-384
- Grady, CL, Haxby, JV, Horwitz, B, Gillette, J, Salerno, JA, Gonzales-Aviles, A, Carson, RE, Herscovitch, P, Schapiro, MB, Rapoport, SI. Activation of cerebral blood flow during a visoperceptual task in patients with Alzheimer-type dementia.
Neurobiol Aging. 1993; 14:35-44
- Hamacher, K, Coenen, HH, Stöcklin, G. Efficient stereospecific synthesis of no-carrier-added 2- (18F)-fluoro-2-deoxy-D-glucose using aminopolyether supported nucleophilic substitution.
J Nucl Med 27 (1986): 235-8
- Hatanpää, K, Brady, DR, Stoll, J, Rapoport, SI, Chandrasekaran, K. Neuronal activity and early neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease.
Ann Neurol. 1996; 40:411-420.
- Hatanpää, K, Isaacs, KR, Shirao, T, Brady, DR, Rapoport, SI. Loss of proteins regulating synaptic plasticity in normal aging of the human brain and in Alzheimer's disease.
J Neuropathol Exp Neurol. 1999; 48:637-643.
- Haxby, JV, Duara, R, Grady, CL, Cutler, NR, Rapoport, SI. Relations between neuropsychological and cerebral metabolic asymmetries in early Alzheimer's disease.
J Cereb Blood Flow Metab. 1985;5:193-200.

- Haxby, JV, Horwitz, B, Ungerleider, LG, Maisog, JM, Pietrini, P, Grady, CL. The functional organization of human extrastriate cortex: a PET-rCBF study of selective attention to faces and locations. *J Neurosci.* 1994; 14:6336-6353.
- Herholz, K. FDG PET and differential diagnosis of dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1995 Spring; 9(1):6-16.
- Herscovitch, P, Markham, J, Raichle, ME. Brain blood flow measured with intravenous H₂(¹⁵O). I. Theory and error analysis. *J Nucl Med* 24 (1983) 24: 782-789
- Hirono, N, Mori, E, Ishii, K, Ikejiri, Y, Imamura, T, Shimomura, T, Hashimoto, M, Yamashita, H, Sasaki, M: Frontal lobe hypometabolism and depression in Alzheimer's disease. *Neurology* 1998 Feb; 50(2):380-3
- Hoffman, JM, Welsh-Bohmer, KA, Hanson, M, Craig, B, Hulette, C, Earl, N, Coleman, RE. FDG PET imaging in patients with pathologically verified dementia *J Nucl Med.* 2000 Nov; 41(11):1929-32
- Ibanez, V, Pietrini, P, Alexander, GE, Furey, ML, Teichberg, D, Rajapakse, JC, Rapoport, SI, Schapiro, MB, Horwitz, B: Abnormal metabolic patterns in Alzheimer's disease after correction for partial volume effects. *Neurology* 1998; 50:1585-1593.
- Ishii, K, Yamaji, S, Kitagaki, H, Imamura, T, Hirono, N, Mori, E. Regional cerebral blood flow difference between dementia with Lewy bodies and AD. *Neurology.* 1999 Jul 22;53(2):413-6.
- Jones, T. Positron emission tomography and measurements of regional tissue function in man. *British Medical Bulletin* 36 (1980):231-6.
- Kawashima, R, O'Sullivan, BT, Roland, PE. Positron emission tomography studies of cross-modality inhibition in selective attentional tasks: closing the „mind's eye“. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995;92:5969-5972.
- Kew, JJ, Goldstein, LH, Leigh, PN, Abrahams, S, Cosgrave, N, Passingham, RE, Frackowiak RS, Brooks, DJ. The relationship between abnormalities of cognitive function and cerebral activation in amyotrophic lateral sclerosis. A neuropsychological and positron emission tomography study. *Brain* 116 (1993): 1399-423.
- Kimbrell, TA, George, MS, Parekh, PI, Ketter, TA, Podell, DM, Danielson, AL, Repella, JD, Benson, BE, Willis, MW, Herscovitch, P, Post, RM. Regional brain activity during transient self-induced anxiety and anger in healthy subjects. *Biol Psychiatry* (1999). 46:454-465.
- Koeppe, RA, Hutchins, GD, Rothely, JM, Hichwa, RD. Examination of assumptions for local cerebral blood flow studies in PET.

J Nucl Med 28 (1987): 1695-703.

- Kumar A, Schapiro MB, Grady C, Haxby JV, Wagner E, Salerno JA, Friedland RP, Rapoport SI. High- resolution PET studies in Alzheimer's Disease. Neuropsychopharmacology. 1991; 4:35-46.
- Kwong, KK, Belliveau, JW, Chesler, DA, Goldberg, IE, Weisskopf, RM, Poncelet, BP, Kennedy, DN, Hoppel, BE, Cohen, MS, Turner, R, Cheng, HM, Brady, TJ, Rosen, BR. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. Proc Natl Acad Sci USA 89 (1992): 5675-9.
- Laux, G., Möller, H.-J., Deister, A.:
Psychiatrie, Stuttgart: Hippokrates, 1996.
- Lewis, DA, Campbell, MJ, Terry, RD, Morrison, JH. Laminar and regional distributions of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in Alzheimer's Disease: a quantitative study of visual and auditory cortices. J Neurosci. 1987;7:1799-1808.
- Lindauer, U, Villringer, A, Dirnagl, U. Characterization of CBF response to somatosensory stimulation: model and influence of anesthetics. Am J Physiol 264 (1993): H1223-8.
- Masuhr, Karl F. und Neumann, M., :
Neurologie :119 Tabellen, Stuttgart: Hippokrates, 1998
- Mayberg, HS. Clinical correlates of PET- and SPECT- identified defects in dementia. J Clin Psychiatry 1994;55(suppl 11):12-21.
- Mayberg, HS. Frontal lobe dysfunction in secondary depression. J neuropsychiatry Clin Neurosci 1994;6:428-442.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology 34 (1984):939-944.
- Minoshima, S, Berger, KL, Lee, KS, Mintun, MA. An automated method for rotational correction and centering of three-dimensional functional brain images. J Nucl Med 33 (1992): 1579-85.
- Minoshima, S, Koeppe, RA, Mintun, MA, Berger, KL, Taylor, SF, Frey, KA, Kuhl, DE. Automated detection of the intercommissural line for stereotactic localization of functional brain images. J Nucl Med 34 (1993):322-9.
- Minoshima, S, Koeppe, RA, Frey, KA, Kuhl, DE. Anatomic standardization: linear scaling and nonlinear warping of functional brain images.

J Nucl Med 35 (1994): 1528-37.

- Minoshima, S, Frey, KA, Koeppe, RA, Foster, NL, Kuhl, DE. A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of (F-18) FDG PET. J Nucl Med 36 (1995): 1238-48.
- Mirra SS, Heyman A, McKeel D, Sumi SM, Crain BJ, Brownlee LM, Vogel FS, Hughes JP, van Belle G, Berg L. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. Neurology, 1991, vol. 41, pp. 479—486.
- Rapoport, SI, Petit, H, Leys, D, Christen, Y, eds. Imaging, Cerebral Topography and Alzheimer's Disease: Research and Perspectives in Alzheimer's Disease. Berlin, Germany: Fondation Ipsen, Springer-Verlag; 1990:19-40.
- Ostertag, HJ. Positronen-Emissions-Tomographie. Ein diagnostisches Verfahren zur in vivo Stoffwechseluntersuchung mit Positronenstrahlern. Phys B1 48 (1992): 77-83.
- Phelps, ME, Huang, SC, Hoffman, EJ, Selin, C, Sokoloff, L, Kuhl, DE. Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose: Validation of Method. Ann Neurol 6 (1979): 371-88.
- Phelps, ME, Mazziotta, JC, Kuhl, DE, Nuwer, M, Packwood, J, Metter, J, Engel, JJ. Tomographic mapping of human cerebral metabolism visual stimulation and deprivation. Neurology 31 (1981).
- Pietrini, P, Dani, A, Furey, ML, Alexander, GE, Freo, U, Grady, CL, Mentis, MJ, Mangot, D, Simon, EW, Horwitz, B, Haxby, JV, Schapiro, MB. Low glucose metabolism during brain stimulation in older Down's syndrome subjects at risk for Alzheimer's disease prior to dementia. Am J Psychiatry 1997; 154:1063-1069.
- Pietrini, P, Furey, ML, Alexander, GE, Mentis, MJ, Dani, A, Guazzelli, M, Rapoport, SI, Schapiro, MB. Association Between Brain Functional Failure and Dementia Severity in Alzheimer's Disease: Resting Versus Stimulation PET Study Am J Psychiatry March 1999, 156:470-473.
- Pietrini, P, Alexander, G.E, Furey, M.L, Dani, A, Mentis, M.J, Horwitz, B, Guazzelli, M, Schapiro, MB, Rapoport, St I.: Cerebral metabolic response to passive audiovisual stimulation in patients with Alzheimer's disease and healthy volunteers assessed by PET. J Nucl Med 2000; 41:575-583.
- Pietrini, P, Alexander, GE, Furey, ML, Hampel, H, Guazzelli, M. The neurometabolic landscape of cognitive decline: in vivo studies with positron emission tomography in Alzheimer's disease

International Journal of Psychophysiology 37 (2000) 87-98.

- Raichle, ME, Martin, WR, Herscovitch, P, Mintun, MA, Markham, J. Brain blood flow measured with intravenous H₂(15)O. II. Implementation and validation. J Nucl Med 24 (1983): 790-8.
- Raichle, ME. Circulatory and metabolic correlates of brain function in normal humans. In: Handbook of Physiology, The nervous system V. Mountcastle VB, Plum F, Geiger SR, Bethesda MD. American Physiological Society: (1987): 643-74.
- Rapaport, SI, Grady, CL. Parametric in vivo brain imaging during activation to examine pathological mechanisms of functional failure in Alzheimer disease. Int J Neurosci. 1993; 70: 39-56.
- Rapoport, SI. In vivo PET imaging and postmortem studies suggest potentially reversible and irreversible stages of brain metabolic failure in Alzheimer's disease. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1999.
- Reisberg, B, Auer, SR, Monteiro, IM. Behavioral pathology in Alzheimer's disease (BEHAVE-AD) rating scale. Int Psychogeriatr. 1996;8 Suppl 3:301-8
- Roy, C, Sherrington, C. On the regulation of the blood supply of the brain. J Physiol 11 (1890): 85-108.
- Seitz, RJ, Roland, PE. Vibratory stimulation increases and decreases the regional cerebral blood flow and oxidative metabolism: a positron emission tomography (PET) study. Acta Neurol. Scand. 1992; 86:60-67.
- Sokoloff, L, Reivich, M, Kennedy, C, Des Rosiers, MH, Patlak, CS, Pettigrew, KD, Sakurada, O, Shinohara, M. The (C-14)deoxyglucose method for measurements of the local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. J Neurochem 28 (1977): 897-916.
- Sokoloff, L. The relationship between function and energy metabolism: its use in the localization of functional activity in the nervous system. Neurosci Res Program Bull 19 (1981): 159-210.
- Sokoloff, L. Relationship between functional activity and energy metabolism in the nervous system: whether, where and why. In: Lassen NA, Ingvar DH, Raichle ME, Friberg I, eds. Brain work and Mental Activity: Quantitative Studies with Radioactive Tracers, Copenhagen, Denmark, Munksgaard; 1991: 52-67.
- Sultzer, DL, Mahler, ME, Mandelkern, MA, Cummings, JL, Van Gorp, WG, Hinkin, CH, Berisford, MA. The relationship between psychiatric symptoms and regional cortical metabolism in Alzheimer's disease.

J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1995;7:476-484.

- Talairach, J, Tournoux, P, Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. Georg Thieme-Verlag: Stuttgart (1988)
- Teasdale, JD, Howard, RJ, Cox, SG, Ha, Y, Brammer, MJ, Williams, SC, Checkley, SA. Functional MRI study of the cognitive generation of affect. Am J Psychiatry (1999);156:209-215.
- Terry RD, Masliah E, Salmon DP, Butters N, DeTeresa R, Hill R, Hansen LA, Katzman R. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. Ann Neurol. 1991;30:572-580.
- Troisi, A, Pasini, A, Gori, G, Sorbi, T, Biagini, C, Aulisi, A, Baroni, A, Ciani, N. Assessment of depression in Alzheimer's disease: symptoms, syndrome and computer tomography findings. Dementia. 1993 Mar-Apr;4(2):87-93.
- Villringer, A, Planck, J, Hock, C, Schleinkofer, L, Dirnagl, U. Near infrared spectroscopy (NIRS): a new tool study hemodynamic changes during activation of brain function in human adults. Neurosci Lett 154 (1993): 101-4.
- Villringer, A, Dirnagl, U. Coupling of brain activity and cerebral blood flow: basis of functional neuroimaging. Cerebrovasc Brain Metab Rev 7 (1995): 240-76.
- Welsh, KA, Butters, N, Mohs, RC, Beekly, D, Edland, S, Fillenbaum, G, Heyman, A. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part V. A normative study of the neuropsychological battery. Neurology. 1994 Apr;44(4):609-14.
- Wenzel, R, Bartenstein, P, Dietrich, M, Danek, A, Weindl, A, Minoshima, S, Ziegler, S, Schwaiger M, Brandt, T. Deactivation of human visual cortex during involuntary ocular oscillations: a PET activation study. Brain 119 (1996): 101-10.
- Wienhard, K, Wagner, R, Heiss, W-D. PET; Grundlagen und Anwendungen der Positronen-Emissions-Tomographie. Springer-Verlag: Berlin (1989)
- Worsely, KJ, Evans, AC, Marrett, S, Neelin, P. A three-dimensional statistical analysis for CBF activation studies in human brain. J Cereb Blood Flow Metab 12 (1992): 900-18.
- Wragg, RE, Jeste, DV. Overview of depression and psychosis in Alzheimer's disease. Am J Psychiatry. 1989 May; 146(5):577-87.
- Yarowsky, PJ, Ingvar, DH. Neuronal activity and energy metabolism.

Fred Proc. 1981; 40: 2353-2362.

9. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. M. Schwaiger für die Möglichkeit diese Doktorarbeit in der Nuklearmedizinischen Klinik am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München durchführen zu können.

Dank auch an die radiologisch-technischen Assistentinnen des PET-Labors, insbesondere Frau B. Dzewas und Frau C. Kruschke, die jederzeit mit großen Engagement mitarbeiteten und bei der praktischen Durchführung der Experimente sehr hilfreich waren.

Dies gilt auch für Herrn Dipl. Inf. A. Enterottacher und Herrn M. Voelk die stets mit Rat und Tat in Sachen EDV zur Verfügung standen.

Besonders großer Dank gilt meinem Betreuer Herrn PD Dr. Alexander Drzezga, der bei Fragen und Problemen stets ansprechbar und mir während des gesamten Arbeitsprozesses eine große Hilfe war.