

Aus dem Zentrum der Radiologie
des Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Klinik für Nuklearmedizin

Direktor: Professor Dr. med. F. Grünwald

**Computergestützte Auswertung
der Positronenemissionstomographie (PET)
des menschlichen Gehirns zur Frühdiagnostik
der Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT)**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von

Markus Sixl

aus Waiblingen

Frankfurt am Main, 2002

Dekan: Professor Dr. Josef Pfeilschifter
Referent: Privatdozent Dr. Andreas Hertel
Koreferent: Professor Dr. Konrad Maurer

Tag der mündlichen Prüfung: 26.11.2003

<u>1 EINLEITUNG</u>	1
1.1 Aufgabenstellung.....	3
1.2 Fragestellung und Zielsetzung.....	5
<u>2 DEMENZFORMEN</u>	6
2.1 Allgemeines.....	6
2.2 Einteilung.....	7
<u>3 DEMENZ VOM ALZHEIMER-TYP (DAT)</u>	10
3.1 Erscheinungsbild und regionales Verteilungsmuster neurofibrillärer Veränderungen.....	10
3.2 Pathogenese.....	13
3.2.1 Makroskopische und mikroskopische Befunde.....	16
3.3 Klinische Diagnostik.....	19
3.3.1 Psychiatrische Diagnosekriterien.....	21
3.4 Psychometrische Diagnoseverfahren.....	23
3.4.1 Übersicht.....	23
3.4.2 Mini-Mental-Status-Test (MMST).....	24
3.5 Bildgebende Diagnoseverfahren.....	24
3.5.1 Computertomographie (CT).....	25
3.5.2 Magnetresonanztomographie (MRT) und Magnetresonanztomographie (MRS).....	26
3.5.3 Positronenemissionstomographie (PET).....	26
3.5.4 Single-Photon-Emissions-Computertomographie).....	27
3.5.5 Magneto- (MEG) und Elektroenzephalographie (EEG).....	27
3.6 Therapieansätze.....	27
<u>4 POSITRONENEMISSIONSTOMOGRAPHIE (PET)</u>	29
4.1 Physikalische Grundlagen.....	29
4.2 Prinzip der PET.....	31
4.3 Technik der PET-Untersuchung.....	32
4.4 DAT in der PET.....	33
4.4.1 Glukosestoffwechselbefund bei DAT in der PET.....	33
4.4.2 Befundverlauf der DAT in der PET.....	34

4.5 Grundlagen zur PET-Bilddatenauswertung.....	35
4.5.1 Tomographische Bilddarstellung.....	36
4.5.2 Hirn-Koordinatensysteme und Auswertungsverfahren.....	36
4.5.3 Grundlagen und Anwendung des Talairach-Atlas.....	37
4.5.4 Digitalisierte Version des Talairach-Atlas.....	37
<u>5 MATERIAL UND METHODIK.....</u>	38
5.1 Patienten und Probanden.....	38
5.2 PC-Software – RegWindow.....	39
5.2.1 Technik der Atlas-Anpassung.....	41
5.2.2 Bestimmung der AC-PC-Linie.....	43
5.3 Bilddatenauswertung mit RegWindow.....	44
5.3.1 Berechnung des Metabolic Ratio.....	45
5.4 PC-Software – Metabolischer Index.....	49
5.5 Bilddatenauswertung mit Metabolischer Index.....	50
5.5.1 Berechnung des Metabolic Ratio.....	52
5.6 Statistische Auswertungsmethoden.....	52
5.6.1 Regressions- und Korrelationsrechnung.....	52
5.6.2 Nicht-parametrische Statistik: Wilcoxon-Test.....	54
<u>6 ERGEBNIS.....</u>	55
6.1 Betrachtung der Non-DAT-Kontrollgruppe.....	55
6.1.1 Vergleich der Verfahren RegWindow und Metabolischer Index.....	55
6.1.2 Altersabhängigkeit.....	57
6.2 Betrachtung der DAT-Gruppe.....	62
6.2.1 Abhängigkeit des Metabolic Ratio vom Schweregrad der DAT.....	62
6.2.2 Vergleich des Metabolic Ratio bei RegWindow und Metabolischer Index.....	67
6.2.3 Statistische Auswertung der Ergebnisse.....	70
6.3 Trennbarkeit der Non-DAT- von der DAT-Gruppe.....	72
6.3.1 Untersuchung auf Sensitivität und Spezifität.....	72
6.4 Stoffwechselraten in identifizierten Hirnregionen bei der DAT.....	75
6.4.1 Normierung der Stoffwechselraten auf das Cerebellum.....	75
6.4.2 Mittlere prozentuale Minderung der Stoffwechselraten.....	77
6.4.3 Stoffwechselratenunterschied mit Prüfung auf Signifikanz.....	79

6.4.4 Einfluß der DAT auf die mittleren Stoffwechselraten.....	79
6.4.5 Unilaterale versus bilaterale Stoffwechselratenminderung.....	83
<u>7 DISKUSSION</u>	85
7.1 Diskussion der Ergebnisse der Non-DAT-Kontrollgruppen.....	86
7.1.1 PC-Software RegWindow und Metabolischer Index im Vergleich...	86
7.1.2 Altersabhängigkeit des Metabolic Ratio.....	87
7.2 Diskussion der Ergebnisse der DAT-Gruppe.....	89
7.2.1 MMST-Abhängigkeit des Metabolic Ratio mit RegWindow.....	89
7.2.2 Stoffwechselraten in identifizierten Hirnregionen mit RegWindow..	90
7.3 Trennbarkeit der Non-DAT- und DAT-Gruppe.....	94
7.3.1 Referenzstudien und Cut-off-Werte.....	94
7.3.2 Trennbarkeit und MMST-Score.....	95
7.4 Beurteilung der Grenzen der Anwendung der PC-Software RegWindow und Metabolischer Index.....	96
7.5 PET-Methode im Vergleich mit anderen bildgebenden Diagnoseverfahren.....	98
7.5.1 Strukturelle bildgebende Diagnoseverfahren.....	98
7.5.2 Funktionelle bildgebende Diagnoseverfahren.....	100
<u>8 ZUSAMMENFASSUNG</u>	103
8.1 Ausblick.....	104
<u>9 LITERATURVERZEICHNIS</u>	106
<u>10 ANHANG</u>	119
10.1 Danksagung.....	119
10.2 Lebenslauf.....	120
10.3 Ehrenwörtliche Erklärung.....	121

1 EINLEITUNG

Dementielle Syndrome führen zu Behinderungen unterschiedlichster Art im höheren Lebensalter. Da im Rahmen der wachsenden Lebenserwartung der Anteil älterer Menschen in den meisten Ländern stetig zunimmt, wird auch die Zahl der Personen, die an einem dementiellen Syndrom leiden, erheblich steigen. Deshalb kommt der Erforschung der senilen Demenzkrankheiten immer mehr Bedeutung zu. Dabei gibt es eine immer stärkere Fokussierung auf die Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT), die mit über fünfzig Prozent zahlenmäßig die bedeutendste Demenzform darstellt. Sie ist durch eine schwere, ständig fortschreitende Hirnleistungsschwäche geprägt, die meistens in der zweiten Lebenshälfte auftritt. Ihre frühzeitige Diagnostik nimmt eine Schlüsselstellung in der Behandlung der Patienten ein, denn eine konsequente Therapie kann das Fortschreiten der Erkrankung erheblich verzögern, wenn auch nicht aufhalten.

Die Hirnleistungsschwäche bei der DAT korreliert mit der Störung des regionalen zerebralen Glukosestoffwechsels in bestimmten Hirnarealen. Die ersten in vivo faßbaren Veränderungen entstehen in einem kleinen Feld der Hirnrinde. In der Folge breitet sich der zerstörerische Prozeß über weite Bereiche der Hirnrinde aus. Zusätzlich entstehen Schäden in Teilen des Hirnstammes. Die charakteristischen Befunde sind dabei ein bilateraler Hypometabolismus im präfrontalen, limbischen und parietotemporalen Assoziationskortex, der einseitig beginnen kann. Als Prädilektionsorte mit erniedrigtem Glukosestoffwechsel sind der Frontal-, Temporal- sowie der Parietallappen mit Aussparung des Okzipitallappens und der Zentralregion beschrieben. Besonders frühzeitig läßt sich dabei eine Degeneration in limbischen und paralimbischen Hirnregionen sowie im Hippocampus nachweisen. Die Diagnose des Morbus Alzheimer hat sich in den letzten Jahren durch die Weiterentwicklung der NINCDS¹/ADRDA²-Kriterien sowie durch die Anwendung von klinischen und neuropsychologischen Testverfahren wesentlich verbessert und wird bislang noch klinisch gestellt. Verfeinerte technische Untersuchungsmethoden, insbesondere die bildgebenden Verfahren, tragen zur Sicherung der klinischen Diagnose bei.

¹ National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS)

² Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA)

Häufig kann der neurodegenerative Prozeß erst in einem Entwicklungsstadium erfaßt werden, in dem er zu multiplen kognitiven Leistungsstörungen und zu einer Beeinträchtigung von Alltagsfunktionen geführt hat.

Nuklearmedizinische Diagnoseverfahren werden künftig erheblich an Bedeutung gewinnen, da diese zur rasch vorankommenden Aufklärung von Ursachen und pathogenetischen Mechanismen der DAT beitragen können. Allen voran die Positronenemissionstomographie (PET) kann wegweisend den Glukosestoffwechsel noch in der präklinischen Phase nichtinvasiv dokumentieren. Solche Möglichkeiten der Früherkennung werden für die pharmakologische Therapie, aber auch für psychologische Behandlungsverfahren sowie für die Beratung von Patienten und Familien eine ganz entscheidende Bedeutung erlangen.

Die Versorgung der Kranken verursacht erhebliche Kosten. Wenn keine erfolgreichen Behandlungsmethoden und keine geeignete Vorbeugestrategie entwickelt werden können, müssen bis zum Jahr 2010 aufgrund der geburtenstarken Jahrgänge mit knapp zwei Millionen Alzheimer-Kranken allein in Deutschland gerechnet werden. Die jährlichen Kosten pro Patient betragen derzeit etwa 45.000 €³. Durch wirksame Therapieverfahren mit einem integrativen Gesamtkonzept aus Sozio- und psychologische Therapie sowie Pharmakotherapie ließen sich in Zukunft ein bis drei Milliarden Euro einsparen. In Zukunft wird die Frühdiagnose der DAT und nachfolgende therapeutische Interventionen zumindest den Verlauf der Erkrankung günstig beeinflussen und eine Progression hinauszögern, so daß die Gesundheits- und Sozialhaushalte entlastet werden und das Leid der Betroffenen gemindert wird.

³ Handbuch der Betreuung und Pflege von Alzheimer-Patienten – Alzheimer Europe. Thieme-Verlag (1999)

1.1 Aufgabenstellung

Aufgabenstellung dieser Arbeit ist die Bewertung des halbautomatischen computergestützten Regionalisierungsverfahren *RegWindow* bei Untersuchungen von ^{18}F -FDG-PET-Bilddatensätzen des menschlichen Gehirns zweier relativ kleiner Kollektive (welche die strengen Einschlußkriterien nach Kapitel 5.1 erfüllen) von Non-DAT- ($n=12$) und DAT-Gruppen ($n=35$) zur Differentialdiagnose der DAT im indirekten Vergleich zu Ergebnissen aus konventionellen manuellen ROI⁴-Regionalisierungsverfahren nach HERHOLZ et al. (1990) und *Metabolischer Index* nach HERTEL et al. (1999) und SENGUPTA (2002).

Die vorliegende Arbeit stellt die erste standardisierte Untersuchung zur Frühdiagnose der DAT mittels des PC-Programmes *RegWindow*⁵ dar und dient dazu, die computergestützte Auswertung mit *RegWindow* auf ihre Anwendbarkeit zu testen. Vor- und Nachteile der Methode werden identifiziert und diskutiert. Dabei werden PET-Bilddatensätze des menschlichen Gehirns mit Hilfe von *RegWindow* hinsichtlich der Frage ausgewertet, in wieweit der sogenannte *Metabolic Ratio* einen Beitrag zur Frühdiagnose und dem Schweregrad, zur diagnostischen Differenzierung sowie zur Prognosestellung einer nach NINCDS/ADRDA-Kriterien diagnostizierten DAT leisten kann. Weiter wird geprüft, ob das Programm weitere Beiträge zur Weiterentwicklung von computergestützten Auswerteverfahren von PET-Bilddatensätzen beisteuern kann und ob *RegWindow* als leicht anwendbares, zuverlässiges und wenig zeitaufwendiges Verfahren bei einer Anwendungszeit von zirka fünf bis zehn Minuten in die klinischen Routine für die (Früh-) Diagnose der DAT integriert werden kann.

⁴ Region Of Interest (ROI)

⁵ *RegWindow* 1.59 © 1994 Max-Planck-Institut für neurologische Forschung Köln und M. Halber

Als weiterer Punkt dieser Arbeit soll der Metabolic Ratio auf Abhängigkeit vom Alter der DAT-Patienten und dem Schweregrad der Demenz geprüft sowie die Stoffwechselfunktion in den Prädilektionsarealen bei DAT-Patienten mit *RegWindow* untersucht werden. Hierzu vergleichend sollen in diesen Arealen die Stoffwechselfunktionen bei Non-DAT-Patienten untersucht werden. Dabei interessiert die Bestätigung der Minderung der Stoffwechselfunktion in den von internationalen Arbeitsgruppen beschriebenen Hirnarealen (siehe hierzu Kapitel 4.4), wie z.B. im temporoparietalen und frontalen Assoziationskortex und in der Hippocampusformation, sowie die mögliche Identifizierung und Beschreibung weiterer Hirnregionen, die als Prädilektionsorte mit erniedrigtem Glukosemetabolismus bei der DAT bezeichnet werden können.

Ziel ist außerdem die Bestätigung der Erwartung, daß der Metabolic Ratio als Ergebnis der Anwendung von *RegWindow* eindeutiger Aussagen über den Schweregrad der DAT ermöglicht und im Vergleich zum klassischen Regionalisierungsverfahren *Metabolischer Index* zuverlässigere Ergebnisse liefert.

Zusammenfassend sollen unten anstehende Fragestellungen beantwortet und die Ergebnisse diskutiert werden. Die Frage in wieweit die Implementierung von *RegWindow* in die Klinikroutine möglich ist und welche Vor- und Nachteile bei der Anwendung von *RegWindow* hinsichtlich der Reproduzierbarkeit und Aussagekraft der Ergebnisse entstehen soll gelöst werden. Dabei steht der direkte Vergleich der Referenzstudien von HERHOLZ et al. (1990) und HALBER (1995) im Vordergrund.

1.2 Fragestellung und Zielsetzung

Ausgehend von der Tatsache, daß bei rechtzeitiger Erkennung und therapeutischen Interventionen die Progredienz der DAT verzögert werden kann, ist die Zielsetzung dieser Arbeit die Evaluierung der semiquantitativen computergestützten Auswertungsmethode *RegWindow* (HALBER 1995) von PET-Bilddatensätzen in der nuklearmedizinischen Diagnostik der DAT.

Aus den Aufgabenstellungen lassen sich folgende Fragestellungen ableiten:

- Nach gegenüberstellender Beschreibung und Anwendung der beiden o.g. Methoden erfolgt die Charakterisierung des Metabolic Ratios als Ergebnis des halbautomatischen computergestützten Auswerteverfahrens von PET-Bilddatensätzen des menschlichen Gehirnes mit der von HALBER (1995) entwickelten Software *RegWindow* und des manuellen computergestützten Auswerteverfahren *Metabolischer Index* mittels ROI-Technik nach der Version von HERTEL et al. (1999) und SENGUPTA (2002). Hieran schließt sich die Anwendung von *RegWindow* auf ein Kollektiv von gesunden Probanden und DAT-Patienten und der Vergleich der daraus erzielten Ergebnisse mit denen aus der manuellen Methode *Metabolischer Index*. Übt hierbei das Alter des Patienten einen Einfluß auf den Metabolic Ratio und welchen Erklärungswert besitzt hierbei der MMST-Score?
- Läßt sich durch die Bestimmung von Cut-off-Werten aus den Metabolic Ratios der behandelten Kollektive eine eindeutige Diagnose zur DAT stellen?
- Durch regionale Bestimmung der Stoffwechselraten mit *RegWindow* lassen sich Untersuchungen zur Identifikation bzw. Bestätigung von Stoffwechselraten-minderungen in erkrankten Hirnregionen bei der DAT durchführen. Lassen sich hierbei im Rahmen von Signifikanzprüfungen Aussagen über den Schweregrad der DAT in Abhängigkeit des prozentualen Stoffwechselratenunterschiedes treffen?

2 DEMENZFORMEN

2.1 Allgemeines

In Deutschland sind derzeit rund 900.000 Menschen an der Demenz vom Alzheimer-Typ erkrankt, gab das Bundesfamilienministerium am Welt-Alzheimerstag im September 2001 bekannt. Bei 120 000 wird die Krankheit jährlich neu diagnostiziert. Die Gesamtzahl der Menschen mit einer krankhaft verminderten Gedächtnisleistung beträgt etwa 1,5 Millionen. Man schätzt, daß in der westlichen Welt fünf bis zehn Prozent der Menschen über 65 Jahre und zwanzig bis vierzig Prozent der Menschen über 80 Jahre durch Demenz in ihrer Lebensführung beeinträchtigt sind. Die Prävalenz nimmt mit dem Lebensalter exponentiell zu. Es wird geschätzt, daß sich das Risiko von zirka 1,5 Prozent bei den 60- bis 64-Jährigen bis auf dreißig bis vierzig Prozent bei den über 80-Jährigen alle vier bis fünf Jahre verdoppelt (JORM et al. 1987; KATZMANN et al. 1994).

Dementielle Syndrome stellen heterogene Erkrankungen dar, die durch unterschiedliche ätiologische Faktoren ausgelöst werden und denen unterschiedliche, zum Teil ungeklärte pathogenetische Mechanismen zugrunde liegen. Man versteht darunter im allgemeinen Sinne klinisch und pathologisch-anatomisch definierte Krankheiten, die durch ein Nachlassen kognitiver Leistungen, welche die gewohnte Lebensführung beeinträchtigen, gekennzeichnet sind. Bei Rückgang oder Verlust der intellektuellen Fähigkeiten im Erwachsenenalter besteht damit der Verdacht eines dementiellen Syndroms. Differentialdiagnostisch werden bei einem Intelligenzmangel im mittleren und höheren Lebensalter zwischen einem angeborenen Intelligenzdefekt (Debilität) und einem erworbenen (Demenz) unterschieden. Darüber hinaus müssen Demenzkrankheiten von der normalen Abnahme der Hirnleistung des höheren Lebensalters abgegrenzt werden, da oberhalb eines gewissen, individuell unterschiedlichen Alters, physiologisch bei allen Menschen neben einer Abnahme der körperlichen auch Umschichtungen der geistigen Leistungsfähigkeiten auftreten (OSWALD et al. 1992).

Das Vorliegen einer Demenz wird oft auf unterschiedliche vaskuläre Faktoren zurückgeführt, die sich klinisch schwer von der DAT unterscheiden lassen, weshalb eine fundierte Differentialdiagnostik so wichtig erscheint. Die Kriterien einer Demenz nach ICD-10 (DILLING et al. 1994), wie Beeinträchtigung des Kurz- und Langzeitgedächtnisses, des abstrakten Denkens, des Urteilsvermögens und höherer kortikaler Funktionen, wie Aphasie, Apraxie, Agnosie u. a. müssen dabei gegeben sein.

2.2 Einteilung

Nach Diagnosestellung des unspezifischen Demenzsyndroms mittels der oben genannten Klassifikationssysteme erfolgt die Differentialdiagnostik der Untergruppen entsprechend dem vereinfachten Schema der Tabelle 2-1.

Demenzformen	Häufigkeit	Subformen bzw. Ursachen	
Sekundäre Demenzen	10 %	<ul style="list-style-type: none"> • Mangelzustände • mechanische, toxische, metabolische oder infektiöse Ursachen 	
Vaskuläre Demenzen	15 %	<ul style="list-style-type: none"> • Morbus Binswanger / Multi-Infarkt-Demenz • Subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE) • Strategische Infarkte • Amyloid-Angiopathien 	
Gemischte Demenzen	10 – 25 %	<ul style="list-style-type: none"> • Degenerativ und vaskulär 	
Degenerative Demenzen	> 50 %	Kortikal	Subkortikal
		<ul style="list-style-type: none"> • DAT • FTD/Pick • DLBD • Down-Syndrom 	<ul style="list-style-type: none"> • Parkinson-Syndrom • Chorea-Huntington • MSA

Tabelle 2-1: Demenzformen⁶

⁶ Maurer K, Ihl R, Frölich L: Alzheimer: Grundlagen, Diagnostik, Therapie. Springer (1993)

Man unterscheidet vier Hauptformen von Demenzkrankheiten:

- Bei mehr als fünfzig Prozent aller Fälle handelt es sich um eine degenerative Demenzerkrankung unter denen die DAT dominant ist. Zu den selteneren Demenzformen degenerativer Art rechnet man auch die Frontotemporale Demenz (FTD) bzw. Morbus Pick und die Diffuse Lewy Body Disease (DLBD) sowie Demenzsyndrome, die im Rahmen eines Morbus Parkinson, einer Chorea-Huntington oder einer Multiplen System Atrophie (MSA) auftreten.
- Etwa fünfzehn Prozent der Demenzerkrankungen sind durch Schäden an Blutgefäßen des Gehirns verursacht (vaskuläre Demenz), welche ischämische, hypoxische und hämorrhagische Läsionen des zentralen Nervensystems umfassen. Arteriosklerotisch bedingte Gefäßokklusionen stellen den bei weitem häufigsten Grund der zerebrovaskulären Veränderungen dar (CUMTINGS et al. 1995; GERTZ et al. 2002). Durch eine Verengung des Gefäßdurchmessers entsteht eine Mikrozirkulationsstörung des Gehirns. Die in den betroffenen Bereichen liegenden Nervenzellen sterben entweder ab oder werden zumindest stark geschädigt. Die Prognose ist über eine vorbeugende Behandlung, welche die Fließeigenschaften des Blutes verbessern, häufig günstig zu beeinflussen.
- Mischformen der degenerativen und vaskulären Demenzerkrankungen kommen in etwa zehn bis fünfundzwanzig Prozent der Fälle vor.
- Weitere zehn Prozent der Demenzerkrankungen sind sekundärer Genese und somit durch andere Erkrankungen verursacht, bei denen Hirnleistungsstörungen zusätzlich beobachtet werden können.

Abbildung 2-1 zeigt mögliche Differentialdiagnosen der Demenz mit deren spezifischer regionaler ^{18}F -FDG-Aktivitätsminderung (siehe Pfeile) in der PET. Das Demenzsyndrom muß differentialdiagnostisch auch von anderen organischen Psychosyndromen, Persönlichkeitsstörungen und von einem depressiven Syndrom abgegrenzt werden. Am schwierigsten ist die Differentialdiagnose gegenüber dem depressiven Syndrom. Letzteres kann mit kognitiven Leistungseinbußen, verbunden mit Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, Verlangsamung des Denkens und Antriebsverarmung (depressive Pseudodemenz), einhergehen. Die depressive Verstimmung ist ein häufiges bei zirka dreißig Prozent der Patienten vorkommendes

Begleitsymptom einer Demenz. Die eindeutige diagnostische Zuordnung ist eine wesentliche Voraussetzung für die erfolgreiche Therapie der einzelnen Demenzformen. Bei den sekundären Demenzen steht eine kausale Therapie zur Heilung bzw. Besserung in Aussicht. Für die DAT stehen bisher Medikamente zur Verfügung, welche die Progredienz der Erkrankung verzögern können und somit eine symptomatische Therapie erlauben.

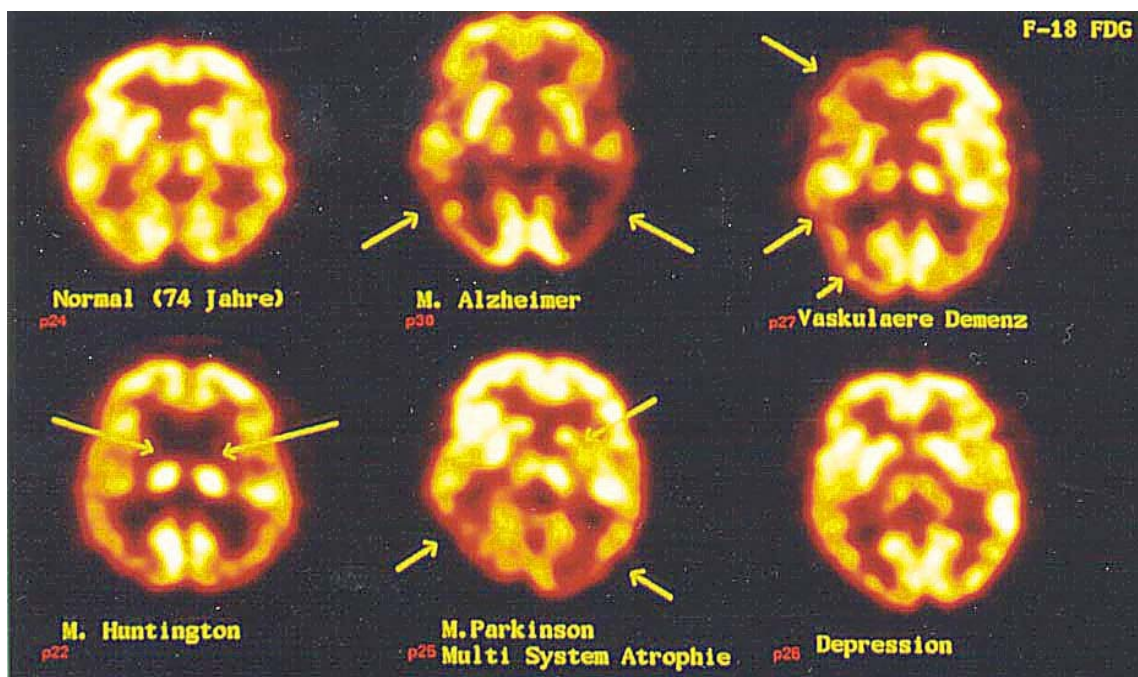


Abbildung 2-1: Demenzformen in der ^{18}F -FDG-PET. Spezifische regionale Aktivitätsminderung am Beispiel degenerativer und vaskulärer Demenz sowie bei Depression (Pseudodemenz). Die Pfeile markieren betroffene spezifische Hirnregionen mit verminderten Stoffwechselraten. Die PET zeigt bei der DAT in diesem Beispiel einen deutlich verminderten Glukosestoffwechsel im gesamten Parietallappen.

3 DEMENZ VOM ALZHEIMER-TYP (DAT)

Als ALZHEIMER (1906, 1907 und 1911) erstmals seine Kasuistik über die an einer rasch progredienten Demenz erkrankten 51-jährigen Patientin – Auguste D. – publizierte, war er beeindruckt vom frühen Beginn und dem dramatischen Verlauf der Erkrankung sowie von den schwerwiegenden neuropathologischen Veränderungen (MAURER et al. 1997; BURNS et al. 2002). KRAEPLIN (1910) schlug wenige Jahre danach vor, diese ungewöhnliche präsenile Demenzform nach Alzheimer zu benennen.

3.1 Erscheinungsbild und regionales Verteilungsmuster neurofibrillärer Veränderungen

Das Erscheinungsbild der Alzheimer-Krankheit ändert sich während ihres Verlaufs. Es unterscheidet sich auch zwischen einzelnen Patienten. Die ersten neurofibrillären Veränderungen entstehen stets in einem kleinen, definierten Gebiet der Hirnrinde (dieses Gebiet besteht aus der transentorhinalen und entorhinalen Region). Von hier aus breiten sich die Veränderungen über weite Bereiche des Gehirns aus (siehe Abbildung 3-1). Der hirnerstörende Prozeß schreitet dabei unaufhaltsam voran, bietet keine Chance zu einer spontanen Ausheilung, das eine Stadiengliederung per pathologischen Veränderungen erlaubt (BRAAK und BRAAK 1994, 1996; HYMAN et al. 1997). Das Auftreten der ersten neurofibrillären Tangles definiert das Stadium I. Insgesamt können im Verlauf der Erkrankung sechs Stadien durchlaufen werden. Die Veränderungen nehmen dabei an Schweregrad zu und breiten sich flächenmäßig aus. Erreicht der zerstörerische Prozeß ein neues, bisher intaktes Gebiet, zeigen zunächst nur wenige Nervenzellen die typischen Veränderungen. In der Folge erkranken nacheinander weitere Zellen, bis alle die für den Prozeß empfindlichen Nervenzellen des betroffenen Gebietes abgestorben sind. Vom Erscheinen des ersten neurofibrillären Tangles bis zum klinischen Endzustand können etwa 50 Jahre vergehen.

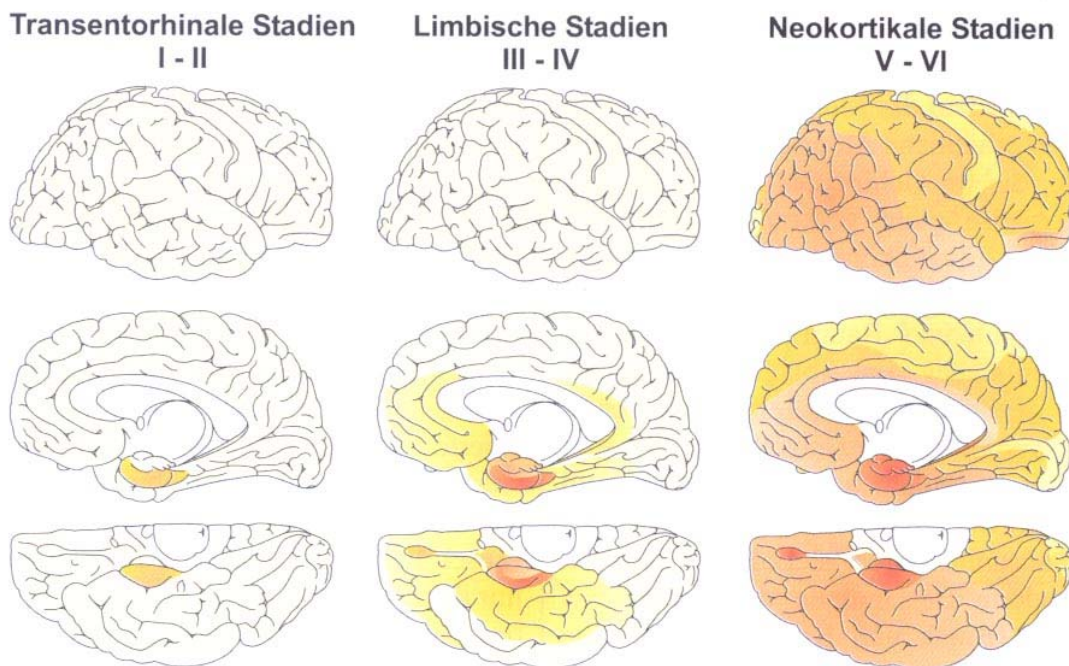


Abbildung 3-1: Entwicklung der Alzheimerschen Neurofibrillenveränderungen⁷. Die ersten Veränderungen entstehen stets in einem kleinen Bereich der Hirnrinde, der transentorhinalen und entorhinalen Region. Dies geschieht in den klinisch stummen Stadien I-II. Die Veränderungen breiten sich dann in die dem limbischen System zugehörigen allokortikalen Feldern der Hirnrinde aus. Mit der Ausbreitung nimmt zugleich auch der Schweregrad der Schäden zu. In den Stadien III-IV erscheinen häufig die ersten, noch nicht sehr ausgeprägten Symptome der DAT. In der Endphase erleiden insbesondere die Assoziationsgebiete des Neokortex durchgreifende Schädigungen. Der rindenerstörende Prozeß greift erst spät auch auf die sekundären und primären Felder des Neokortex über. In den Stadien V und VI steht klinisch der dementielle Abbau im Vordergrund.

Die Krankheit entwickelt sich in den ersten Jahrzehnten außerordentlich langsam und wird von den Patienten und ihren Angehörigen nicht bemerkt (symptomfreie, präklinische Phase in den Stadien I und II). Es folgen die Stadien III und IV mit zunehmender Zerstörung der übergeordneten Zentren der limbischen Schleife und schleichend einsetzenden, anfangs milden Symptomen. Abhängig von den unterschiedlichen Reservekapazitäten eines Individuums zeigen sich erste Einbußen intellektueller Fähigkeiten und Veränderungen der Persönlichkeit.

⁷ BRAAK und BRAAK (1999) in Forschung Frankfurt 4/1999, Hrsg. Der Präsident der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main (1999) 4: 39-45

Die ersten neurofibrillären Tangles entstehen in der transentorhinalen Region, die als Eintrittspforte für den Datenstrom aus dem Neokortex angesehen werden kann. Die Veränderungen sind in den Stadien I und II so geringfügig, daß klinisch erkennbare Symptome noch nicht auftreten. In vielen Fällen beginnt der pathologische Prozeß auffällig früh. In der Altersklasse zwischen 25 und 30 Jahren sind bereits etwa 20 Prozent der Fälle im Stadium I und II. Erste neurofibrilläre Veränderungen können sich also durchaus in sonst gesunden Gehirnen junger Menschen entwickeln.

Die DAT ist keine Alterskrankheit. Altern ist zwar ein Risikofaktor für den klinisch erkennbaren Abschnitt der Erkrankung, ein alterndes Gehirn jedoch keine Voraussetzung für den Beginn des zerstörerischen Prozesses. Die DAT kann erst in höherem Alter in Erscheinung treten, weil sie eine ungewöhnlich lange Zeit zu ihrer Entwicklung benötigt (BRAAK und BRAAK 1997). Erst in der Endphase der Krankheit in den Stadien V und VI werden die klinischen Symptome deutlich. Häufig wird erst in dieser Phase, in der bereits große Bereiche des Gehirns zerstört sind, die Diagnose einer DAT gestellt.

Von den sechs histologischen Stadien lassen sich drei klinische Stadien unterscheiden:

- Im *frühen Stadium* stehen Störungen des Kurzzeitgedächtnisses im Vordergrund. Fragen wiederholen sich, Vereinbarungen werden vergessen, der Herd bleibt eingeschaltet. Zugleich bestehen Schwierigkeiten des Denkens. Anspruchsvolle Tätigkeiten können nicht mehr ausgeübt werden. Das Nachlassen der Leistungsfähigkeit ist unter beruflichen Anforderungen früher bemerkbar als in häuslicher Umgebung. Bei den meisten Patienten verliert die Sprache an Präzision. Die Wortfindung ist erschwert, der Informationsgehalt der Mitteilungen nimmt ab. Störungen der Wahrnehmung räumlicher Verhältnisse äußern sich in Unsicherheiten beim Autofahren, beim Anziehen oder bei handwerklichen Arbeiten.

- Im *mittleren Stadium* erreichen allmählich die Einschränkungen des Gedächtnisses und des Denkvermögens einen Grad, der die Patienten von fremder Hilfe abhängig werden läßt. Zuerst in fremder, dann auch in vertrauter Umgebung finden sie sich nicht mehr zurecht. Unterstützung wird nötig im Bad, beim Aufsuchen der Toilette, beim An- und Auskleiden und bei den Mahlzeiten. Die Sprache besteht immer ausschließlicher aus inhaltsarmen Floskeln. Zunehmend verblaßt die Erinnerung an frühere Ereignisse, sogar an die eigene Lebensgeschichte. Häufige Begleitsymptome sind wahnhafte Befürchtungen, ziellose Unruhe, Störungen des Tag-Nacht-Rhythmus, verminderte Beherrschung von Gefühlsreaktionen und Harninkontinenz.
- Im *späten Stadium* ist nun Hilfe bei allen Verrichtungen des täglichen Lebens nötig. Der sprachliche Ausdruck beschränkt sich auf wenige Wörter. Die Fähigkeit, Gefühle wahrzunehmen und zu äußern, ist dagegen meist weitgehend erhalten. Erst jetzt treten ausgeprägte körperliche Symptome auf, wie Schluckstörungen, Krampfanfälle, Verlust der Kontrolle über die Körperhaltung sowie über die Blasen- und Darmfunktion. Die Patienten werden anfälliger für Infektionen. Es kann zu gefährlichen Stürzen kommen. Häufigste Todesursache ist eine Lungenentzündung.

Jedes der drei klinischen Krankheitsstadien dauert durchschnittlich 3 Jahre. Die mittlere Krankheitsdauer, vom Auftreten der ersten Symptome an gerechnet, beträgt damit 9 Jahre. Die Alzheimer-Krankheit kann im Einzelfall rascher, aber auch erheblich langsamer voranschreiten.

3.2 Pathogenese

Alle höheren Hirnleistungen, wie zum Beispiel Sprachverständnis und Urteilsvermögen, sind an die Ausreifung und Unversehrtheit der Hirnrinde (Kortex) gebunden. Innerhalb des Kortex läßt sich der Neokortex von den verschiedenen zusammengesetzten Bildungen des Allokortex unterscheiden. Letztere enthalten die übergeordneten Zentren des limbischen Systems und sind unter anderem für Gedächtnisleistungen, Lernprozesse und den emotionalen Hintergrund einer Persönlichkeit von großer Bedeutung. Über eine limbische Schleife werden übergeordnete Zentren des limbischen Systems an den

Datenstrom angekoppelt. Die wichtigen Zentren der limbischen Schleife – entorhinale Region, Hippocampus und Amygdala – empfangen Informationen aus der Außenwelt hauptsächlich über die sensorischen Assoziationsgebiete des Neokortex. Der Hippocampus ist dabei die entscheidende Struktur für Lern- und Gedächtnisfunktionen. Das limbische System des Menschen wird auf diese Weise über alles informiert, was im Neokortex vorgeht, und außerdem in die Lage versetzt, einen erheblichen Einfluß auf die höchste Entscheidungsebene des Gehirns auszuüben.

Aus pathologischen Befunden ist heute bekannt, welche Nervenzellen und welche funktionellen Systeme von der Degeneration betroffen sind. Demgegenüber werden die Ursachen und Mechanismen für diesen Zelluntergang nur ungenügend verstanden. Aus bisher unbekanntem Gründen kommt es in den Bereichen der Großhirnrinde und des Allokortex zu einem Untergang von Hirnzellen, die für höhere geistige Funktionen, wie z.B. Gedächtnis, Sprache und räumliches Vorstellungsvermögen verantwortlich sind. Die ersten morphologischen Veränderungen sind bereits dreißig Jahre vor dem Zeitpunkt nachweisbar, an dem die ersten klinischen Krankheitszeichen bemerkt werden (BRAAK und BRAAK 1991; HOF et al. 1992; MANN 1995; MANN und ESIRI 1988; OHM et al. 1995; ULRICH et al. 1985), die mit leichten Gedächtnisstörungen beginnen und allmählich auf andere Funktionsbereiche übergreifen (DAL FORNO et al. 1995; KAWAS et al. 1995). Das Erreichen der Demenzschwelle hängt nicht allein von der Intensität und Ausdehnung der morphologischen Veränderungen ab; lebenslange geistige Aktivität kann die Kompensationsmöglichkeiten gegenüber Nervenzellenverlust und Synapsenuntergang stärken (ALBERT et al. 1995; BERNHARDT et al. 2002; KATZMANN et al. 1993; PRVULOVIC et al. 2003; STERN et al. 1992, 1995). Die klinische Phase der DAT ist das letzte Drittel eines unaufhaltsam voranschreitenden neurodegenerativen Prozesses, der sich über mehrere Jahrzehnte hinziehen kann.

Die klinisch und morphologisch weitgehend uniform erscheinende DAT weist Unterschiede in ihrer Ätiopathogenese auf, die auf die jetzt übliche Trennung in eine genetische (etwa 10 Prozent) und sporadische Form (etwa 90 Prozent) zurückzuführen ist (FRÖLICH et al. 2002). In einigen wenigen Familien wird die Alzheimer-Krankheit durch Mutation in dem Abschnitt des Erbgutes hervorgerufen (Chromosom 21), der die Herstellung des Amyloid-Vorläuferproteins steuert. Durch diese Punktmutationen (Abweichungen im genetischen Bauplan) ändert sich der Aufbau des Moleküls, so daß es für eine Spaltung an falschen Stellen anfällig wird. In mehreren anderen Familien besteht ein Zusammenhang zwischen der früh einsetzenden erblichen Krankheitsform und einem Gen auf Chromosom 14 (Präsenilin-Gen 1) und Chromosom 1 (Präsenilin-Gen 2). Damit wurden bislang drei Gene identifiziert, deren Mutationen die familiäre Form der DAT hervorrufen können (SELKOE 1999), die bereits in der dritten bis vierten Lebensdekade einsetzt. Eine familiär vererbte Form der Alzheimer-Krankheit ist umso wahrscheinlicher, je mehr Familienmitglieder betroffen sind und je früher die Symptome bei ihnen eingesetzt haben. Erbfaktoren allein können das Zustandekommen der Gesamtheit der Alzheimer-Krankheit im frühen sowie späten Lebensalter aber meist nicht erklären. Von eineiigen Zwillingen – also erbgleichen Menschen – erkrankten nur in fünfzig Prozent der Fälle beide Geschwister. Nur bei einem kleinen Teil der Alzheimer-Patienten liegen Mutationen vor, die eine familiäre Form der Erkrankung mit einem autosomal-dominanten Erbgang und vollständiger Penetranz bedingen. Für diese Fälle liefert die Amyloid-Kaskaden-Hypothese ein schlüssiges Modell der Ätiopathogenese. Vor dem Hintergrund der β -A4-Amyloidablagerung des genetisch veränderten Vorläuferproteins als einem typischen Merkmal der DAT und der sich regelmäßig ausbildenden Amyloidpathologie in Kombination mit einer dementiellen Symptomatik auch beim Down-Syndrom (Trisomie 21) wurde hieraus die Hypothese der Amyloidkaskade abgeleitet. Nach dieser Hypothese führt bei der DAT die Bildung und Ablagerung des β -A4-Proteins über eine komplexe pathologische Kaskade zur Neurodegeneration, an deren Ende das klinische Bild einer DAT steht (SANDBRINK et al. 1996; SANDBRINK und BEYREUTHER 1996; HARDY 1997; SELKOE 1997).

Der Großteil der Alzheimerfälle ist sporadischen Ursprungs. Für diese Fälle kann bisher keine eindeutige Ätiologie bestimmt werden. Die Pathogenese dieser Form der DAT ist von einer Schädigungskaskade bestimmt, deren wichtigste Komponenten das Lebensalter, die Störung der neuronalen Insulinsignaltransduktion einschließlich des

Mangels an Azetylcholin und Energie sowie eine Membranstabilität mit Akzentuierung durch Apolipoprotein- $\epsilon 4$. Die Ätiopathogenese der sporadischen DAT ist also durch dynamische zellbiologische Veränderungen im Gehirn charakterisiert, die unabhängig von Störungen des Amyloid-Precursor-Protein-Metabolismus auftreten und für die bisher keine bedeutsamen genetischen Ursachen bekannt sind. Somit kann die sporadische DAT als eine komplexe altersassoziierte Stoffwechselerkrankung des Gehirns beschrieben werden.

Zusammenfassend läßt sich das Ablaufschema sowohl für die familiäre als auch für die sporadische Form der DAT wie folgt beschreiben. An erster Stelle der Kaskade, die beide Formen der DAT durchlaufen, steht das gestörte Amyloid-Precursor-Protein-Processing. Daraus resultiert eine gesteigerte Produktion des β -A4-Amyloidpeptids, die zu fibrillären Amyloidablagerungen. Die letzten beiden Schritte innerhalb dieser Kaskade stellen die Exzitotoxizität und Apoptose mit anschließender synaptischer Degeneration dar. Infolge dieser Degeneration vermindert sich die Dichte der Synapsen im Bereich des Neokortex um etwa 30 bis 50 Prozent. In der hierdurch bedingten Unterbrechung der synaptischen Transmission und damit des Informationsflusses im Bereich des Kortex liegt letztlich das zelluläre Korrelat des klinischen Erscheinungsbildes. Zu den heute bekannten Risikofaktoren für die Alzheimer-Krankheit zählen: höheres Lebensalter, Alter der Mutter bei Geburt des Patienten über vierzig Jahre, schwere Schädel-Hirn-Verletzung, Depression oder Schilddrüsenunterfunktion in der Vorgeschichte. Ein weiterer wichtiger genetischer Risikofaktor ist die Variante $\epsilon 4$ des Apolipoprotein- $\epsilon 4$ -Gen auf Chromosom 19. Es ist selbst kein Krankheitsgen, begünstigt aber möglicherweise die Amyloid-Ablagerung und Tau-Umwandlung.

3.2.1 Makroskopische und mikroskopische Befunde

Makroskopisch findet man eine Atrophie der Hirnrinde, die besonders die Frontal-, Temporal- und Parietallappen betrifft, ferner in fortgeschrittenen Stadien auch eine Atrophie des Marklagers. Mikroskopisch findet man eine Abnahme der Synapsendichte als frühe Veränderung, insbesondere im frontalen und temporoparietalen Assoziationskortex, im entorhinalen Kortex und im Hippocampus (siehe Abbildung 3-2). Diese Veränderung korreliert mit den Einbußen an kognitiven Leistungen. In

späteren Stadien findet man neurofibrilläre und neuritische Degenerationen und die Bildung von Plaques.

Die Fibrillen liegen intrazellulär und bestehen aus dem Tau-Protein. Durch den Übergang in eine chemisch veränderte Form durch eine abnorme Phosphorylierung verliert das Tau-Protein seine Fähigkeit, die Mikrotubuli der Nervenzellen vor einem spontanen Zerfall zu schützen. Die abnorme Phosphorylierung des Tau-Proteins kennzeichnet die erste Phase der Zellerkrankung. In dieser Phase zeigen die Zellen noch keine lichtmikroskopisch erkennbaren Schäden (Prä-Tangle-Phase). Erst in der nachfolgenden Tangle-Phase wird der Prozeß unumkehrbar und endet mit dem Absterben der Nervenzellen (BRAAK et al. 1994). Nach WILTFANG et al. (1998) zeichnet sich die Möglichkeit ab, mit Hilfe kombinierter Bestimmungen des pathologisch phosphorylierten Tau-Proteins im Liquor cerebrospinalis eine DAT weitgehend verlässlich zu diagnostizieren.

Plaques sind extrazellulär im Hippocampus, im Kortex und in den anderen Hirnregionen gelegene Ablagerungen, die neben anderen Proteinen β -A4-Protein enthalten. Die Veränderungen breiten sich rasch aus und kommen in der Endphase der Erkrankung in nahezu allen Bereichen der Hirnrinde vor (BRAAK et al. 1997).

Als Mediator einer immunologischen Reaktion findet sich im Randsaum von großen kortikalen Ganglienzellen Interleukin-6 neben den genannten Veränderungen in den Plaques. Interleukin-6 ist im Großhirn von nicht dementen alten Menschen nicht nachzuweisen. Man sieht in diesem Befund einen Hinweis darauf, daß immunologische Prozesse in der Pathogenese der DAT mitwirken.

Die neurofibrilläre Degeneration und die Bildung von Amyloidplaques treten auch bei der normalen Alterung auf. Die intrazelluläre sogenannte Alzheimer-Fibrillenveränderung und die extrazellulären Amyloidplaques sind in einer bestimmten, quantitativ etwas unscharfen Menge für die DAT charakteristisch, aber nicht spezifisch. Zwischen dem Ausmaß der bei der DAT auftretenden neurofibrillären Veränderung und dem Schweregrad der Demenz besteht eine quantitative Beziehung (ARRIAGADA et al. 1992), was auf ihre kausale Bedeutung im Prozeß der Neurodegeneration hindeutet.

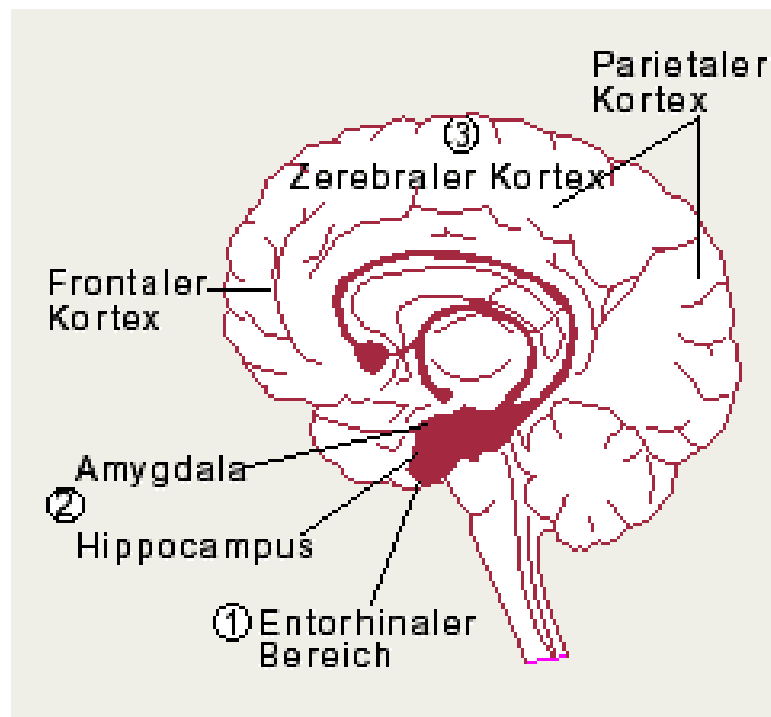


Abbildung 3-2: Schema zum Befall der Hirnregionen. Subkortikal findet sich regelmäßig eine Degeneration des Nucleus basalis Meynert im entorhinalen Kortex (1), der breitgefächert cholinerge Neurone zur Rinde des Großhirns projiziert. Ferner sind das aus dem Locus coeruleus aufsteigende noradrenerge System und das serotoninerge System geschädigt, das aus dem Nucleus Raphe dorsalis unter anderem in den Hippocampus und den Neokortex projiziert. Die cholinergen Axone strahlen in den Hippocampus und die Amygdala (2) aus, außerdem in den Kortex (3) und besonders in den Frontal- und Parietallappen.

3.3 Klinische Diagnostik

DAT ist klinisch durch verminderte Lernfähigkeit, Verfall sprachlicher Funktionen und Verschlechterung räumlich-visueller Fähigkeiten charakterisiert. Auch das Rechenvermögen, das abstrakte Denken und die Urteilsfähigkeit sind oft betroffen (McKHANN et al. 1984; Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM), American Psychiatric Association 1994; DILLING et al. 1991 (ICD-10); CUMTINGS et al. 1995). Der Beginn der Erkrankung ist für Patient, Angehörige und den Arzt jedoch schwer zu fassen, da sich die meisten Patienten noch in einem subklinischen Stadium befinden. Eine sorgfältige Syndrom- und Differentialdiagnose einschließlich einer neuroradiologischen Untersuchung sind unabdingbar. Die klinische Verdachtsdiagnose muß im Verlauf sorgfältig überprüft werden.

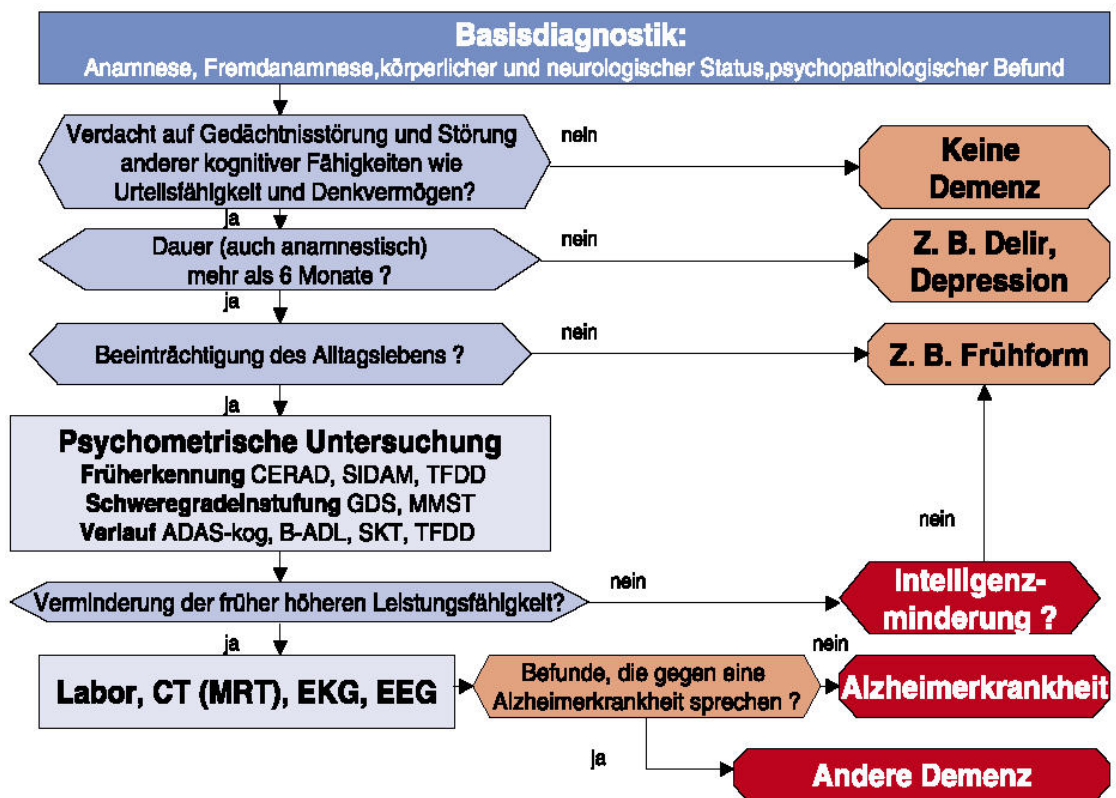


Abbildung 3-3⁸: Präklinisches Vorgehen bei Verdacht auf Demenz gemäß den Leitlinien der DGPPN⁹. (Im weiteren Verlauf dieser Arbeit wird bei den psychometrischen Diagnoseverfahren nur auf den für diese Arbeit wichtigen MMST eingegangen).

⁸ Ihl R: Demenztests in der Praxis. Der Neurologe & Psychiater (2001) 4: 23-25

⁹ Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde

Die klinische Diagnose vollzieht sich in mehreren Schritten:

- der Syndromdiagnose (psychopathologischer Befund)
- Anamnese, Fremdanamnese und Verhaltensbeobachtung,
- den Verlauf,
- den klinischen Status mit internistischem Befund,
- Labor- und Liquordiagnostik,
- den psychiatrischen Status,
- den neurologischen Status,
- der psychometrischen Untersuchung (z.B. CERAD¹⁰-Testbatterie oder MMST¹¹),
- der apparativen Untersuchung (Ausschluß einer strukturellen Hirnschädigung im CT und MRT und vor allem für noch wissenschaftliche Fragestellungen zum Nachweis einer funktionsdynamischen Hirnschädigung: PET, SPECT, funktionelle MRT und MRS).

Für die klinische Diagnose der DAT sind folgende Symptome entscheidend:

- Nachlassen des Gedächtnisses
- Beeinträchtigung anderer kognitiver Leistungen, z.B. Sprachfunktionen, Wahrnehmung, Apraxie und räumliche Orientierung
- Beeinträchtigung der Persönlichkeitsmerkmale mit Beibehaltung der sozialen Umgangsformen
- Schleichender Beginn und langsame Progredienz
- Ausschluß anderer Ursachen für Demenz (siehe Tabelle 2-1)

¹⁰ The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) – SATZGER et al. 2001

¹¹ Mini-Mental-Status-Test (MMST)

3.3.1 Psychiatrische Diagnosekriterien

Je nach Diagnosesystem findet sich eine weite oder enge Definition des Demenzsyndroms. In einer Untersuchung fand sich die weiteste im DSM-IV¹², die engste im Diagnosesystem der ICD-10¹³ (ERKINJUNTTI et al. 1997).

Nach der ICD-10 sind für die Diagnose einer Demenz vier Kriterien zu erfüllen:

- **Kriterium 1:** Abnahme des Gedächtnisses und anderer kognitiver Fähigkeiten, charakterisiert durch eine Verminderung der Urteilsfähigkeit und des Denkvermögens
- **Kriterium 2:** Keine Bewußtseinseintrübung
- **Kriterium 3:** Verminderte Affektkontrolle mit mindestens einem der folgenden Merkmale: emotionale Labilität, Reizbarkeit, Apathie oder Vergröberung des Sozialverhaltens
- **Kriterium 4:** Dauer mindestens sechs Monate

In der Forschung zur DAT wird auf die Forschungskriterien der NINCDS/ADRDA (McKHANN et al. 1984) Bezug genommen:

I. Klinische Diagnosekriterien der DAT:

- 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 zwei kognitiven Funktionen, progressive Verschlechterung der Gedächtnisleistung und anderer kognitiver Funktionen;
- Keine Bewußtseinstrübung;
- Auftreten zwischen vierzig und neunzig Jahren, am häufigsten mit über 65 Jahren;
- Ausschluß systemischer oder zerebraler Erkrankungen, die direkt oder indirekt für die fortschreitenden Ausfälle von Gedächtnis und kognitiven Funktionen verantwortlich sein könnten.

¹² Diagnostic and Statistical Manual (DSM)

¹³ International Classification of Diseases (ICD)

II. Die Diagnose der DAT 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.

III. Weitere unterstützende Befunde (bei Ausschluß anderer Demenzursachen):

- Vorübergehende Plateaus ohne Progression im Krankheitsverlauf, Begleitsymptome von Depressionen, Schlaflosigkeit, Inkontinenz, Wahnvorstellungen, Halluzinationen, plötzliche 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.

IV. Folgende Symptome lassen an der Diagnose der DAT zweifeln:

- Plötzliches, apoplektiformes Auftreten,
- Fokale neurologische Zeichen wie Hemiparese, Empfindungsstörungen, Einschränkungen des Gesichtsfeldes, Koordinationsstörungen im frühen Krankheitsstadium,
- Krampfanfälle oder Gangstörungen in der Anfangsphase der Krankheit.

Unter Anwendung der vorgestellten Klassifikationsschemata ist die Diagnose primär klinisch zu stellen und stützt sich zunächst auf eine demenzausgerichtete Psychopathologie, sowie auf Anamnese- und Fremdanamnese und auf den Verlauf der Erkrankung. Die Diagnose der DAT wird also vorläufig als Verdachtsdiagnose gestellt. Erst in weiteren Schritten wird man dann zur klinischen und ätiologischen Einordnung Testverfahren und apparative Zusatzuntersuchungen anwenden. Die diagnostische Zuordnung von fortgeschrittenen dementiellen Syndromen bereitet meist erheblich weniger Schwierigkeiten als die Frühdiagnose leichter Formen, zumal keine biologischen Marker bzw. keine eindeutigen klinischen Kriterien zur Diagnose existieren.

3.4 Psychometrische Diagnoseverfahren

3.4.1 Übersicht

Zur stationären diagnostischen Abklärung bei Patienten mit einem dementiellen Syndrom gehören laborchemische Untersuchungen und apparative Diagnostik zur Erfassung organischer Ursachen. Dazu zählen Liquordiagnostik, EKG und EEG, sowie kraniale Magnetresonanztomographie (MRT). Darüber hinaus wird eine psychologische Testung mit Hilfe eines psychometrischen Testverfahren, hier mit Hilfe des Mini-Mental-Status-Test (MMST) durchgeführt. Psychometrische Testverfahren sind heute integraler Bestandteil einer ausführlichen Demenzdiagnostik und Bestandteil der NINCDS/ADRDA-Kriterien (McKHANN et al. 1984) für eine DAT. Sie ergänzen, verifizieren oder ermöglichen erst eine medizinisch-psychiatrische Befunderhebung durch die Erfassung metrischer Daten über umschriebene Funktions- und Kognitionsbereiche und sind zudem wichtig zur Planung von Rehabilitationsmaßnahmen. Zur psychometrischen Demenzdiagnostik stehen eine Vielzahl unterschiedlichster Verfahren zur Verfügung. Nicht alle entsprechen dabei den Anforderungen, die an psychometrische Tests gestellt werden. Ausgehend von verschiedenen Demenzformen ergeben sich auch unterschiedliche psychodiagnostische Überlegungen und darauf aufbauende Verfahren. Die Gültigkeit der entsprechenden Tests bezieht sich deshalb nur auf das zugrundeliegende Krankheitskonzept. Meist ist

eine Zuordnung zu einer psychopathologisch definierten Demenzform nicht möglich, da kognitive Beeinträchtigungen bei einer Vielzahl von Demenzformen auftreten können. Es muß zuvor überprüft werden, in wie weit der Patient noch in der Lage, ist komplexe Probleme zu lösen, da sensorische Beeinträchtigungen der Betroffenen erheblich einschränken und Testergebnisse verfälschen können. In dieser Arbeit wird zur Objektivierung der neuropsychologischen Defizite der MMST aufgrund seiner weiten Verbreitung gewählt.

3.4.2 Mini-Mental-Status-Test (MMST)

Der MMST (FOLSTEIN et al. 1975) hat aufgrund seiner weiten Verbreitung einen festen Platz in der Beurteilung des Schweregrades dementieller Erkrankungen. Dabei handelt es sich um einen gut standardisierten Screeningtest zur Prüfung kognitiver Funktionen durch die Bereiche Orientierung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit, Konzentration, Erinnerungsfähigkeit und Sprachverständnis. Mit dem Test wird eine Differenzierung von Dementen und hirnorganisch gesunden Patienten grob gewährleistet. Bei Demenzpatienten finden sich häufig Defizite beim Kurzzeitgedächtnis, bei der Rechenfähigkeit und beim geometrischen Nachzeichnen von Figuren. Für demente Patienten wird im allgemeinen ein Cut-off-Wert von 24 oder weniger Punkten angenommen, während nicht-demente Probanden eine maximale Punktzahl von 30 erreichen können.

3.5 Bildgebende Diagnoseverfahren

Mit bildgebenden Verfahren können zerebrale Veränderungen dargestellt und im Hinblick auf die klinische Symptomatik und den Verlauf der Erkrankung untersucht werden. Bildgebende Verfahren sind klinische Untersuchungstechniken und als solche auch zur Differentialdiagnostik und Verlaufsprädiktion geeignet.

Grundsätzlich werden strukturelle von funktionellen bildgebenden Verfahren unterschieden:

- **Strukturelle bildgebende Verfahren** wie die craniale Computertomographie (CCT) oder die Magnetresonanztomographie (MRT) erlauben eine Darstellung der Hirnmorphologie und stellen die entscheidenden zerebralen Veränderungen im Hinblick auf die klinische Symptomatik und den Verlauf der Erkrankung dar.
- **Funktionelle bildgebende Verfahren** für zum Teil noch wissenschaftliche Fragestellungen erlauben die Untersuchung einzelner Parameter der zerebralen Funktion. Hierzu gehören die regionale Hirndurchblutung und der regionale Glukoseumsatz, die mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET), der Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT) und neuerdings auch mit der funktionellen MRT (HMR-Spektroskopie oder MRS) meßbar sind.
- **Elektrophysiologische Untersuchungen** wie die Magnetoenzephalographie (MEG) und das Elektroenzephalogramm (EEG) zur Darstellung der Hirnfunktion stellen häufige Zusatzuntersuchungen dar.

3.5.1 Computertomographie (CT)

Die Technik der CT beruht darauf, daß ein gebündelter Röntgenstrahl beim Durchtritt durch biologisches Material nicht homogener Gewebszusammensetzung je nach Durchstrahlungsrichtung unterschiedlich stark abgeschwächt wird. Die so gewonnene Information wird dann im Prinzip über einen Computer mittels eines bestimmten Rechenverfahrens in zweidimensionale Bilder aus einzelnen Bildpunkten, sogenannte Picture Elements (Pixel), umgesetzt (HOUNDSFIELD 1973). Die Bilder werden üblicherweise in der transaxialen Schnittebene dargestellt und geben die Röntgendichte des Gewebes wieder. Die CT wird am häufigsten bei neurodegenerativen Erkrankungen eingesetzt, weil sie relativ preiswert ist, weltweit zur Verfügung steht, rasch durchführbar ist und auch bei unruhigen Patienten noch auswertbare Aufnahmen liefert.

3.5.2 Magnetresonanztomographie (MRT) und Magnetresonanzspektroskopie (MRS)

Bei MRT wird der Patient einem starken Magnetfeld ausgesetzt (LAUTERBUR 1973). Die Bildgebung beruht auf dem Prinzip der Kernspinresonanz (YOUNG 1984). Alle Atomkerne mit ungerader Protonen- und bzw. oder ungerader Neutronenzahl haben einen Eigendrehimpuls, den sogenannten Kernspin. Ohne einwirkendes Magnetfeld sind die Kernspins statistisch in alle Raumrichtungen verteilt, d.h. nicht ausgerichtet. Zur Bildgebung wird ein Magnetfeld im Magnetresonanztomographen generiert, das den Spin der Kerne parallel oder antiparallel entlang des Magnetfeldes ausrichtet. Nach dem Puls kehren die Spins wieder in ihre ursprüngliche Lage zurück und geben dabei Energie ab, die durch die Empfängerspulen erfaßt wird (Relaxation). Die Dauer der Energieabgabe ist abhängig von dem Gewebe, in dem die Kerne eingebettet sind. Aus allen Signalen wird dann mit Hilfe eines Rechenalgorithmus das Schnittbild einer definierten Schicht berechnet. Beim MRT-Verfahren beschränkt sich die Bildgebung auf das Studium der Wasserstoffprotonen. Die MRS ist zur Zeit fast ausschließlich wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten. Mit dieser Methode können Veränderungen von bestimmten biochemischen Substanzen nachgewiesen werden, die vor allem als Marker für einen neuronalen Abbau angesehen werden (DANIELSEN et al. 1999).

3.5.3 Positronenemissionstomographie (PET)

Die Erfassung von Glukosestoffwechselstörungen mittels PET ist zur Zeit die sensitivste und spezifischste bildgebende Untersuchung bei der Diagnostik der DAT und wird ausführlich in Kapitel 4ff behandelt.

3.5.4 Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT)

Das Prinzip der SPECT beruht auf dem Radiotracerprinzip. Dabei senden intravenös applizierte radioaktiv markierte Substanzen beim Zerfall γ -Quanten aus, die mittels einer Gamma-Kamera oder mit Ringdetektoren nachgewiesen werden. Die Radiopharmazeutika reichern sich entsprechend der Perfusion des Gewebes im Hirnparenchym an. $^{99m}\text{Tc-HMPAO}^{14}$ ist die für die SPECT-Untersuchung des Gehirns am häufigsten eingesetzte Substanz, da sie für eine Vielzahl von Hirnerkrankungen eingesetzt werden kann. Die SPECT-Methode wird am häufigsten bei dementiellen Syndromen zur Messung der Hirndurchblutung eingesetzt (RYDING 1996). Die eingesetzte Strahlenaktivität beträgt in Übereinstimmung mit Literaturangaben zwischen 500 und 1000 MBq.

3.5.5 Magneto- (MEG) und Elektroenzephalographie (EEG)

Die MEG erfaßt im Prinzip die gleichen Prozesse wie das EEG, d.h. die exzitatorischen und inhibitorischen postsynaptischen Potentiale. Durch die extrem hohe zeitliche Auflösung im Millisekundenbereich können MEG und EEG als einzige Methoden die unmittelbare Informationsverarbeitung erfassen. Die räumliche Auflösung von zirka zwei Zentimeter ist sehr bescheiden. Das EEG wurde in dieser Arbeit in erster Linie zum Ausschluß von Epilepsien verwendet.

3.6 Therapieansätze

An die Vorgänge, die dem Untergang von Nervenzellen und Nervenzellkontakten zugrundeliegen, reichen Medikamente heute noch nicht heran. Es werden jedoch Substanzen entwickelt, die in der Lage sind, die fehlerhafte Spaltung des Amyloid-Vorläuferproteins und die übermäßige Phosphorylierung des Tau-Proteins zu verhindern, abzuschwächen oder rückgängig zu machen. Ende der siebziger Jahre mehrten sich Befunde, daß bei der DAT infolge selektiver Zelldegeneration die cholinerge Aktivität der Hirnrinde um 30 bis 90% vermindert ist. Binnen kurzem wurden entsprechende

medikamentöse Vorgehensweisen mit dem Ziel getestet, die synaptische Verfügbarkeit von Acetylcholin zu erhöhen. Erst die Versuche mit weitestgehend zentral selektiven Acetylcholinesterasehemmern (AChE-Hemmern) führten zu klinisch relevanten Ergebnissen und sind deshalb derzeit Mittel der ersten Wahl zur Behandlung der DAT (FRÖLICH et al. 2000).

Die Wirkung der gegenwärtig verfügbaren Medikamente beschränkt sich darauf, Begleit- und Folgeerscheinungen der Pathophysiologie im Gehirn abzumildern. Sie können die Krankheitssymptome weder vollständig zur Rückbildung bringen noch ihr Fortschreiten dauerhaft aufhalten, aber diese Medikamente haben sich in randomisierten kontrollierten klinischen Prüfungen als wirksam erwiesen. Sie sind in der Lage, bei Patienten im frühen und mittleren Krankheitsstadium grundlegende Hirnleistungen wie Aufmerksamkeit und Reaktionsvermögen zu steigern. Damit steigt auch die kognitive Leistungsfähigkeit für eine begrenzte Zeit. Sie verbessern auch den Gesamtzustand und das Befinden der Patienten. Leider sind die Auswirkungen der Behandlung auf die Leistungsfähigkeit im täglichen Leben meist sehr gering. In jedem Fall muß sorgfältig geprüft werden, ob die Behandlung dem Patienten nützt. Wenn ein Präparat ohne Erfolg bleibt, kann der Arzt zu einem anderen Wirkprinzip wechseln. Durchblutungsfördernde Arzneimittel sind bei der Alzheimer-Krankheit wirkungslos. Die häufigen unspezifischen Begleitsymptome wie Depression, Aggressivität, Unruhe, Angst oder Schlafstörungen können mit milden Neuroleptika und Antidepressiva gemildert, manchmal sogar ganz behoben werden. Bei Alzheimer-Patienten muß die Dosierung dieser Medikamente besonders vorsichtig erfolgen.

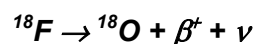
Die psychischen Funktionen können bei Alzheimer-Patienten durch ein Training nicht verbessert werden. Eine sinnvolle Ergänzung der medikamentösen Therapie ist aber der Einsatz von Umwegstrategien, wie der regelmäßige Gebrauch eines Notizbuchs mit den wichtigsten persönlichen Informationen für den jeweiligen Tag. Dadurch kann sich die Alltagsbewältigung spürbar steigern. Hilfreich und für die Patienten angenehm ist auch die intensive Beschäftigung mit Erinnerungen, unterstützt durch Fotos, Zeitungsausschnitte oder Musikstücke.

¹⁴ ^{99m}Tc-Hexamethylpropylenaminnoxim (HMPAO)

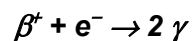
4 POSITRONENEMISSIONSTOMOGRAPHIE (PET)

4.1 Physikalische Grundlagen

Die PET ermöglicht es, intravenös injizierte radioaktiv markierte Substanzen quantitativ nachzuweisen. Die Elemente, die als Positronenstrahler verwendet werden, gehen durch radioaktiven β -Zerfall in Elemente gleicher Nukleonenzahl über. Dabei wandelt sich ein Proton in ein Neutron um. Radioaktive Isotope für PET-Messungen, wie ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O oder ^{18}F können mit einem Teilchenbeschleuniger aus stabilen Targets Substanzen durch Beschuß mit hochenergetischen Protonen oder Deuteronen erzeugt werden. So entsteht beim Zerfall des instabilen ^{18}F das stabile ^{18}O nach der Formel:



Die Energie aus diesem Prozeß verteilt sich auf das Positron β^+ und das Neutrino ν , so daß bei verschiedenen Zerfällen Positronen unterschiedlicher Energie emittiert und in der umgebenden Materie abgebremst werden. Ein solches Positron vereinigt sich schließlich mit seinem Antiteilchen, einem Elektron e^- , unter Entstehung von zwei Photonen γ mit einer Energie von je 511 keV entsprechend der Formel:



Die Vernichtungsstrahlung der beiden Photonen, die im Winkel von 180 Grad mit einer Winkelunschärfe von 0,5 Grad, verursacht durch Restimpulse des Elektron-Positron-Paares, emittiert werden, kann mit zwei Strahlungsdetektoren in zeitlicher Koinzidenz nachgewiesen werden. Üblicherweise werden alle Ereignisse registriert, die innerhalb von zwölf Nanosekunden detektiert werden. Dabei wird die räumliche Auflösung physikalisch zwischen dem Ort des zerfallenden ^{18}F und dem Vernichtungsort des emittierten Positrons β^+ begrenzt. Da die Lebensdauer von Positronen bis zur Paarvernichtung sehr klein ist, ist der registrierte Effekt (Entstehung von Gammaquanten) höchstens einige Millimeter vom Entstehungsort der Positronen-Emission entfernt. Für ^{18}F beträgt diese Entfernung in Wasser maximal 2,4 Millimeter (siehe Tabelle 4-1). Das rekonstruierte Auflösungsvermögen ist zusätzlich von der Detektordimension abhängig. Das Auflösungsvermögen beträgt demnach bei dem in unserer Klinik verwendeten ECAT-EXACT-Scanner der Firma Siemens[®] theoretisch 2,4 Millimeter bis zur Paarvernichtung. In der Praxis wird bei Ringsystemen jedoch

eine Auflösungsgrenze von rund vier bis sechs Millimeter in der transaxialen Schicht erreicht. Für diese Arbeit wurden Daten aus Messungen mit ^{18}F verwendet, dessen kernphysikalische Eigenschaften in Tabelle 4-1 zusammengefaßt sind:

Halbwertszeit	109,70 min
Maximale β^+-Energie	0,65 MeV
Maximale Reichweite in Wasser	2,40 mm
Maximale spezifische Aktivität	$6,3 \cdot 10^{10}$ GBq/mol
Kernreaktion zur Herstellung	$^{20}\text{Ne}(d,\alpha)^{18}\text{F}$

Tabelle 4-1: Kernphysikalische Eigenschaften von ^{18}F Fluor

Das im Beschleuniger erzeugte ^{18}F wird über die Zwischenstufe ^{18}F -Acetylhypofluorid in ^{18}F -2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glukose (FDG) umgewandelt, das nach isotonischer Einstellung, Sterilfiltration und Qualitätskontrolle für die Injektion in den Patienten zur Verfügung steht. Über die Bestimmung von FDG im Gewebe in der PET kann über ein mathematisches Modell der Glukoseverbrauch des Gewebes errechnet und somit quantifiziert werden (SOKOLOFF et al. 1977). Die besondere Bedeutung dieses Stoffwechselweges ergibt sich daraus, daß das Gehirn mehr als jedes andere Organ zur Aufrechterhaltung seiner Funktion und Struktur auf die ungestörte Versorgung von Glukose angewiesen ist (SIESJÖ 1978).

Die Markierung von FDG ist ein Trick, um den zu untersuchenden Prozeß auf eine wohldefinierte Reaktion zu reduzieren. Es handelt sich dabei um die vom Enzym Hexokinase katalysierte Phosphorylierung der Hexose, den ersten Schritt im biochemischen Ablauf des Glukoseverbrauchs. Deoxyglukose wird durch den selben Transportmechanismus wie Glukose über die Blut-Hirn-Schranke transportiert und ebenso im Gewebe zu Deoxyglukose-6-Phosphat phosphoryliert, kann dann jedoch nicht mehr weiter metabolisiert werden (Metabolic Trapping). Es reichert sich damit in den Gewebezellen an, da die Hydrolyse-Rückreaktion zu Deoxyglukose sehr langsam verläuft und vernachlässigt werden kann. Aus der akkumulierten und in der PET gemessenen Gewebeaktivität kann dann mit einer von SOKOLOFF et al. (1977)

aufgestellten Modellgleichung der Glukoseverbrauch errechnet werden, wobei Blutaktivitätskurven, der Plasmaglukosewert und Konstanten zur Korrektur für Unterschiede zwischen Glukose und FDG in die Gleichung eingehen.

4.2 Prinzip der PET

Das Prinzip der PET ist in Abbildung 4-1 dargestellt. Die bei der Annihilation in entgegengesetzter Richtung abgegebenen γ -Quanten treffen auf die Szintillatorkristalle, die in der transaxialen Ebene kreisförmig um das zu untersuchende Objekt angeordnet sind. Die beiden γ -Quanten werden in den Szintillatorkristallen quantitativ in sichtbares Licht umgewandelt, welches danach in den dahinter angeordneten Photomultipliern einen elektrischen Impuls auslöst. Szintillatorkristall und Photomultiplier bilden die γ -Detektoren. Die elektrischen Signale der Detektoren werden durch die Koinzidenzschaltung direkt zur Ortung der Strahlungsquelle herangezogen. Nur bei gleichzeitigem Eintreffen der Signale stammt die γ -Strahlung aus dem Zentrum des Kreises. Befindet sich die γ -Strahlungsquelle außerhalb des Zentrums, so ergeben sich leicht unterschiedliche Flugzeiten (TOF¹⁵) der γ -Quanten. Beispielsweise ergibt sich eine Zeitverzögerung von einer Nanosekunde bei einer Abweichung von 15 Zentimeter vom Zentrum des Detektorrings. Über die zeitliche Verzögerung kann der Ort der Strahlungsquelle entlang der Koinzidenzlinie als Abweichung vom Mittelpunkt genau bestimmt werden (TOF-PET). So sind die Detektorsysteme in der Lage, zwei Photonen einem einzigen Zerfall zuzuordnen, solange die zeitliche Verzögerung nicht größer als das Koinzidenzfenster (Intervall von zwölf Nanosekunden bis zur Detektierung des zweiten γ -Quanten) ist.

¹⁵ Time Of Flight (TOF)

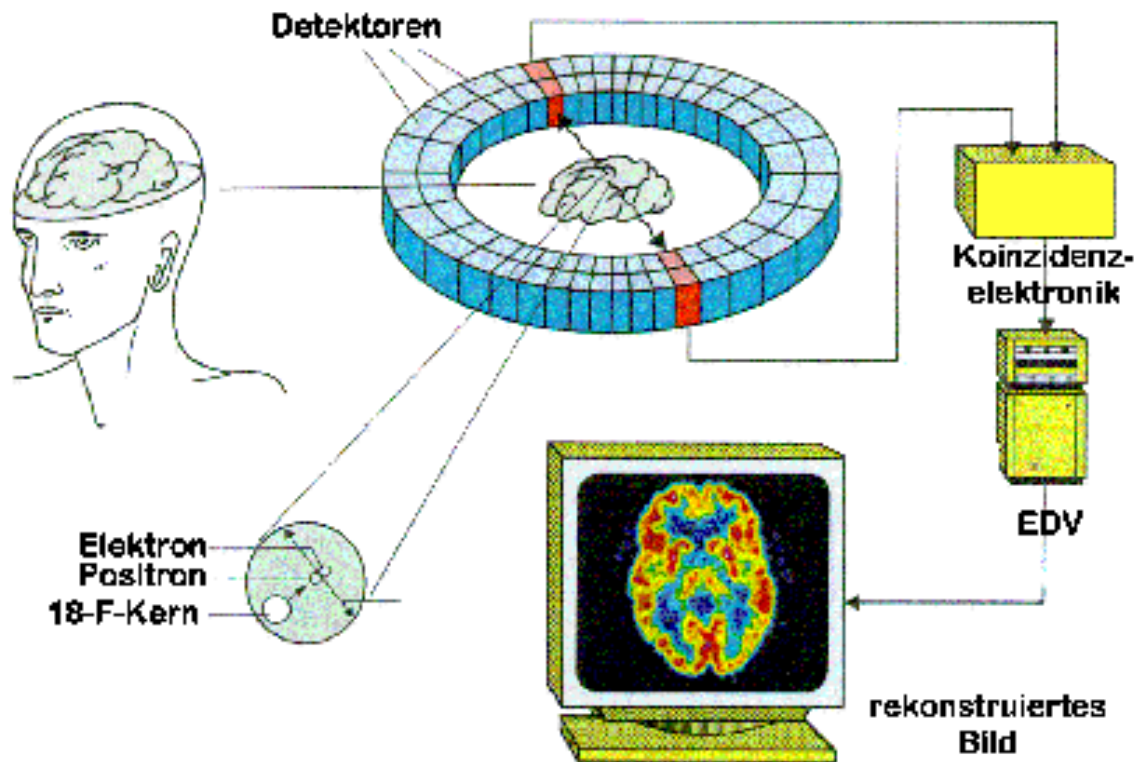


Abbildung 4-1: Prinzip der Positronenemissionstomographie. Die Koinzidenzen werden mit dem dargestellten Detektorring über einen Kreisbogen von 360 Grad aufgenommen. Aus der Summe aller Koinzidenzereignisse in allen Detektoren eines Detektorringes kann somit ein Schnittbild der Verteilung der γ -Strahlungsquellen in einer transaxialen Ebene errechnet werden. Fügt man mehrere Detektorringe zusammen, so lassen sich ganze Volumina simultan erfassen. So liegt die transaxiale Meßbreite bei einer Bettposition bei etwa 16 Zentimeter. Werden größere transaxiale Abtastungen des Patienten gewünscht, wird der Patient schrittweise durch den Tomographen gefahren, bis das gesamte Volumen abgetastet wurde.

4.3 Technik der PET-Untersuchung

Die Probanden der Non-DAT-Kontrollgruppe *Köln* wurden auf einem 24-Ring ECAT-EXACT-Scanner der Firma SIEMENS am Max-Planck-Institut für neurologische Forschung in Köln (Direktor: Prof Dr. med. W.-D. Heiss) untersucht. Dieses Gerät verfügt über 18816 Detektorkristalle und produziert PET-Bilder mit 47 Schichten mit einer In-Schicht-Auflösung von zirka 3,6 Millimeter und einer axialen Auflösung von zirka vier Millimeter (WIENHARD et al. 1993). Die Patienten der DAT-Gruppen

wurden an unserer Klinik für Nuklearmedizin an einem ECAT-EXACT 47 der Firma SIEMENS mit vergleichbarem Auflösungsvermögen untersucht. Die PET-Untersuchung des Hirn-Glukose-Stoffwechsels wird unter Ruhebedingungen in einem abgedunkelten und weitgehend lärmabgeschirmten Raum bei geschlossenen Augen durchgeführt. Über eine zuvor gelegte Braunüle werden dem Patienten mindestens 180 MBq ^{18}F -2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glukose (FDG) intravenös injiziert. Zur semiquantitativen Bildrekonstruktion werden die Meßdaten zwischen der 30. und der 60. Minute herangezogen. Die Akquisition dauert im dynamischen Modus 30 Minuten, in denen sechs Abtastungen (Frames) pro Schicht bei insgesamt 47 Schichten (Planes) gefahren werden. Diese 6×47 Frames werden summiert auf 1×47 Frames, so daß daraus 47 Schichtrekonstruktionen resultieren und in transaxialer, sagittaler und coronaler Ebene auf der Benutzeroberfläche von *RegWindow* dargestellt werden.

4.4 DAT in der PET

4.4.1 Glukosestoffwechselbefund bei DAT in der PET

Der lokale Glukosestoffwechsel ist bei gesunden Probanden in einzelnen Hirnregionen entsprechend der jeweiligen funktionellen Aktivität unterschiedlich (HEISS et al. 1995). Das Gesamtniveau hängt dabei sehr von inneren (Angst, Vigilanz) und äußeren Bedingungen (Beleuchtung und Umgebungsgeräusche) ab (PHELPS et al. 1982), so daß die Ruhebedingungen für die Untersuchung standardisiert sind. Bei Patienten mit DAT ist der Glukosestoffwechsel des Gehirns ähnlich wie der Sauerstoffverbrauch und die Durchblutung proportional dem Schweregrad der Demenz vermindert. Die lokalen Verminderungen des Glukosestoffwechsels sind insbesondere im parietotemporalen und frontalen Assoziationskortex häufig beidseits ausgeprägt und betreffen in frühen Stadien der Krankheit nicht den primären visuellen und sensomotorischen Kortex sowie auch nicht die subkortikalen Strukturen, das Kleinhirn und den Hirnstamm (BENSON et al. 1983; FOSTER et al. 1983; HEISS et al. 1989; HERHOLZ 1995; RAPOPORT 1991; SALMON et al. 1994). Die Stoffwechselstörung im temporoparietalen Kortex ist nicht spezifisch für DAT und kann auch bei anderen Demenzformen auftreten. Die relative diagnostische Spezifität ergibt sich bei DAT erst aus dem Stoffwechsellmuster

mit Störungen im temporoparietalen und frontalen Assoziationskortex im Gegensatz zu dem weitgehend ungestörten Stoffwechsel im primär visuellen Kortex, Striatum und Kleinhirn. Der frontale Hypometabolismus ist bei DAT, insbesondere in frühen Stadien, in der Regel geringer ausgeprägt als die temporoparietale Stoffwechselstörung (CHASE et al. 1984). MEGURO et al. (2001) und DELEON et al. (2001) formulieren eine Hippocampusatrophie in frühen Stadien der DAT mit schwach ausgeprägtem kognitiven Defizit. Die Stoffwechsellminderung ist regional signifikant unterschiedlich und kann vor Auftreten atrophischer Veränderungen auch in der ^{18}F FDG-PET Oberflächendarstellung (MINOSHIMA et al. 1994; BARTENSTEIN et al. 1997) nachgewiesen werden (siehe Abbildung 4-2).

4.4.2 Befundverlauf der DAT in der PET

Pathophysiologisch wird vermutet, daß der reduzierte Glukosestoffwechsel eine Mischung aus neuronalen Zellverlusten, veränderten Funktionen von beschädigten Zellen und verminderter synaptischer Konnektivität in den betroffenen zerebralen Regionen widerspiegelt (SMITH et al. 1992). Das charakteristische Ausfallmuster besteht in einem verminderten Glukosestoffwechsel in temporalen und parietalen Regionen (JAGUST et al. 1997). Dieses metabolische Defizit tritt schon in einem relativ frühen Stadium der Erkrankung auf, oft sogar vor Erscheinen von klinisch apparenten kognitiven und sprachlichen Störungen (HAXBY et al. 1986). Das Muster bleibt bei einer Progression der Erkrankung relativ konstant (HAXBY et al. 1990), später treten jedoch metabolische Störungen zusätzlich im frontalen Kortex und in anderen neokortikalen Arealen auf. Oft korreliert der Ort der Glukosestoffwechselstörung mit kognitiven Ausfällen der Patienten. Wie die histopathologischen Veränderungen bleibt der Glukosestoffwechsel in den primären Sinnesarealen lange erhalten. Besonders in parietalen und temporalen Gebieten korreliert das Ausmaß des verminderten Glukosestoffwechsel mit dem Ausmaß der kognitiven Funktionsstörungen (SLANSKY et al. 1995).

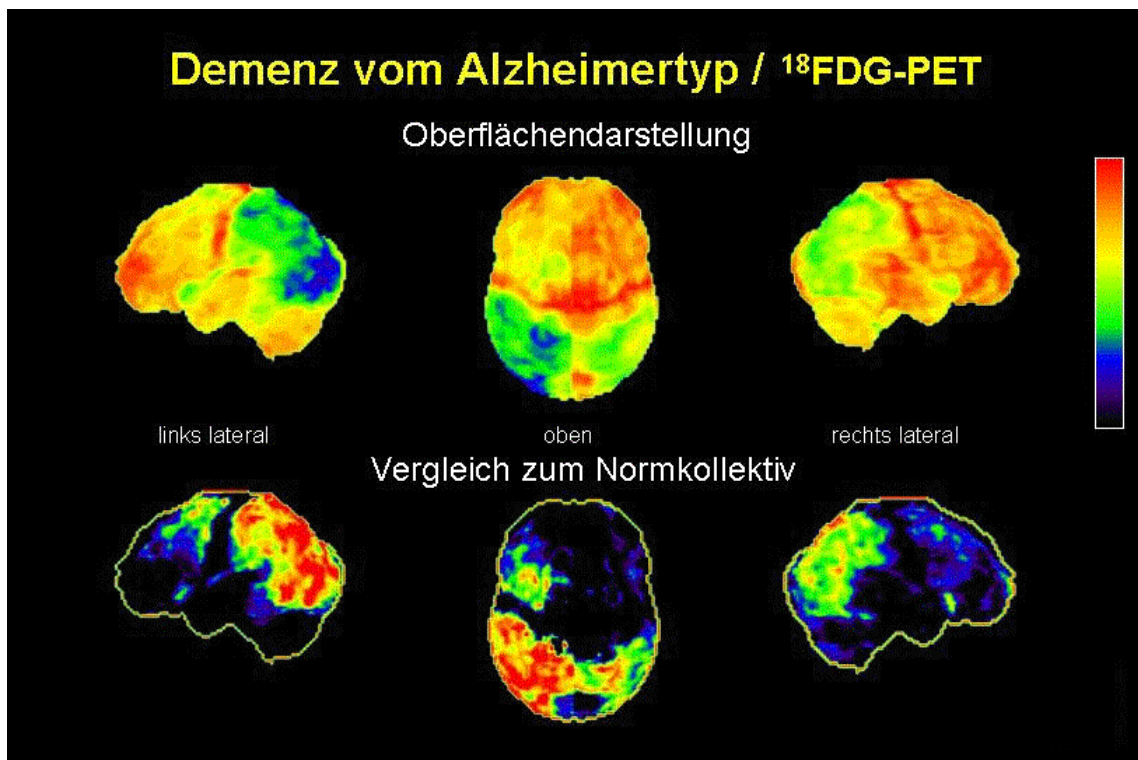


Abbildung 4-2: ^{18}F -FDG-PET Hirnoberflächendarstellung¹⁶. Die PET zeigt bei DAT einen deutlich verminderten Glukosestoffwechsel im gesamten Parietallappen, vor allem in der links lateralen Darstellung, aber auch rechts lateral. Im Vergleich zu einem altersentsprechenden Normkollektiv zeigt sich auch im linken Frontallappen eine Verminderung.

4.5 Grundlagen zur PET-Bilddatenauswertung

Das in dieser Arbeit zur Auswertung von PET-Bilddatensätze benutzte PC-Programm *RegWindow* wurde von HALBER (1995) entwickelt. Es basiert auf dem anatomischen Standard-Hirnatlas von TALAIRACH und TOURNOUX (1967) und wird in Kapitel 4.3.5 ausführlich behandelt.

¹⁶ http://www.uni-mainz.de/FB/Medizin/Nuklearmedizin/pet/pet_alz.htm

4.5.1 Tomographische Bilddarstellung

Jedes einzelne Schnittbild einer tomographischen Aufnahme besteht aus Bildpunkten gleicher Größe und Form, die in einer Ebene als orthogonale Punktmatrix dargestellt werden. Die Ebenen der Schnittbilder sind parallel und in konstantem Abstand angeordnet, so daß eine tomographische Bildserie als Serie von Pixel-Matrizen in einem orthogonalen, dreidimensionalen Koordinatensystem aufgefaßt werden kann. In diesem Falle spricht man von einem Volumenelement, das als Voxel (Volume Element) bezeichnet wird. Tomographische Aufnahmen des gleichen Hirns mit verschiedenen bildgebenden Verfahren (CT, MRT, PET etc.) können so im Prinzip durch geeignete Drehung, Stauchung und Streckung der jeweiligen Koordinatensysteme aufeinander abgebildet werden.

Begrenzend für die Genauigkeit der Ortsbestimmung einer funktionell-anatomischen Hirnstruktur bei verschiedenen Hirnen sind dabei hauptsächlich drei Aspekte zu berücksichtigen (STEINMETZ et al. 1989):

- I. Interindividuelle Unterschiede in Hirngröße und Hirnform
- II. Interindividuelle Unterschiede in der Lage des Gehirns relativ zum Schädel als Referenz für die Einstellung der Schichtebene bei CT
- III. Häufiges Fehlen eindeutiger Identifikationspunkte, besonders auf axialen Schnittbildern

4.5.2 Hirn-Koordinatensysteme und Auswertungsverfahren

Trotz dieser Schwierigkeiten gibt es inzwischen zahlreiche Verfahren zur Lokalisation anatomischer Hirnstrukturen auf Tomographien. Diese Verfahren werden anschaulich auch als Hirnatlanten bezeichnet. Das Ergebnis ihrer Anwendung ist meist ein Satz von geeignet definierten Regionen, sog. Regions of interest (ROI), die anatomischen Strukturen entsprechen. Eine Zusammenfassung von einigen hundert Voxel zu ROIs reduziert die Datenmenge, mit der umzugehen ist, erheblich und gestattet eine direkte anatomisch-physiologische Interpretation der erhaltenen Meßwerte. Die Vorteile in Gestalt der möglichen Anwendung in der Routine-Bildverarbeitung bei der Verwendung solcher Hirnatlanten für die PET sind vielfältig (BOHM et al. 1989).

Zunächst einmal spart die automatische Festlegung von ROIs im Unterschied zum manuellen Einzeichnen von Voxelgruppen in die tomographischen Bilder in erheblichem Umfang Zeit. Anatomisch definierte ROIs gestatten außerdem einen direkten Vergleich der Messungen an verschiedenen Individuen und an verschiedenen Gruppen von Individuen mit interindividuellen regionsorientierten Verfahren.

4.5.3 Grundlagen und Anwendung des Talairach-Atlas

Der Talairach-Atlas benutzt zehn Referenzebenen. Die zehn Referenzebenen teilen das Gehirn in zwölf gleich große Quader, deren Kantenlänge in drei Dimensionen durch die Ausdehnung des Gehirns vorgegeben wird. HALBER (1995) verwendete das besagte Bezugssystem in der Weise, daß die Ausdehnung des von TALAIRACH et al. (1967) vermessenen Standardhirns in Millimeter für die Festlegung der Koordinaten dient. So benötigt man zur Abbildung einer beliebigen tomographischen Aufnahme des Gehirns lediglich die Position des Referenzpunktes und die Lage der Referenzebenen.

4.5.4 Digitalisierte Version des Talairach-Atlas

Das stereotaktische Koordinatensystem von TALAIRACH et al. (1967, 1988) wurde ursprünglich für die stereotaktische Neurochirurgie entwickelt. In gleicher Weise können jedoch auch pathologische und physiologische Prozesse in ihrer Lokalisation standardisiert beschrieben werden. Schließlich können die an den Prozeß (Tumor, Infarkt usw.) angrenzenden anatomischen Strukturen identifiziert werden, die normalerweise im Bereich der entsprechenden Koordinaten liegen. Die anatomischen Strukturen aus diesem Atlas bilden die Grundlage für die Regionen, die in *RegWindow* verwendet wurden. *RegWindow* basiert auf einer digitalen Version des Talairach-Hirnatlas (TALAIRACH et al. 1967), basierend auf einer überarbeiteten Neuauflage (TALAIRACH et al. 1988) mit 72 Regionen auf 26 transaxialen Schichten von DEKLERCK et al. (1992). Bei der Digitalisierung durch ein Mikrocomputersystem hielt man sich bei der Darstellung eng an den Hirnatlas von TALAIRACH et al. (1967) und glich diesen mit den Hirnatlantaten von NIEUWENHUYS et al. (1991) und DEARMOND et al. (1976) ab. Dieser öffentlich zugängliche Datensatz wurde mit einer In-Schicht-Genauigkeit von einem Millimeter in Volumenelemente umgewandelt.

5 MATERIAL UND METHODIK

5.1 Patienten und Probanden

Diese Arbeit beschäftigt sich mit ^{18}F -FDG-PET-Bilddatensätzen an einer ersten Gruppe von klinisch eindeutig gesunden, nicht-dementen Probanden (Non-DAT-Kontrollgruppe) und einer zweiten Gruppe von Patienten mit nach NINCDS/ADRDA-Kriterien von McKHANN et al. (1984) gesicherter Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT-Gruppe). Eine Übersicht gibt Tabelle 5-1.

Non-DAT		DAT	
Anzahl (Rechtshänder)	12 (12)	Anzahl (Rechtshänder)	35 (35)
m : w	4 : 8	m : w	16 : 19
Alter	59,4	Alter	69,1
StdDev.	± 11,1	StdDev.	± 9,2

Tabelle 5-1: Vorstellung der mit RegWindow untersuchten Kollektive. Aus den beiden Gruppen ließen sich ausschließlich Rechtshänder rekrutieren.

Die Bilddatensätze der Non-DAT-Kontrollgruppe wurden am Max-Planck-Institut für neurologische Forschung in Köln (Direktor: Prof. Dr. med. W.-D. Heiss) angefertigt und für diese Arbeit freundlicherweise zur Verfügung gestellt. Die 12 Probanden zeigten keine Demenzzeichen und erreichten einen MMST-Score zwischen 28 und 30.

Die Bilddatensätze der DAT-Kontrollgruppe wurden an der Klinik für Nuklearmedizin (Direktor: Prof. Dr. med. F. Grünwald) angefertigt. Die psychometrische Testung dieser Patienten erfolgte mittels MMST im Rahmen der klinischen Diagnostik in der Gedächtnissprechstunde am Zentrum der Psychiatrie (Direktor: Prof. Dr. med. K. Maurer) in unmittelbar zeitlicher Abfolge zur PET-Bilddatensatzerstellung.

Alle 35 DAT-Patienten waren nicht DAT-spezifisch vortherapiert und hatten Gedächtnis-, Orientierungs-, Praxis-, Problemlösungs- und Aufmerksamkeitsstörungen. Andere Demenzformen, Depressionen und andere Begleiterkrankungen waren bei allen Patienten ebenso ausgeschlossen wie fokale-neurologische Frühsymptome, Krampfanfälle, Gangstörungen, plötzlicher Beginn der Symptomatik und Gefäßleiden als wahrscheinliche Ursache der Demenz.

Die routinemäßig erhobenen Laborwerte einschließlich der Schilddrüsenwerte, der Lues- und BorrellienseroLOGIE, sowie die Vitamin-B12- und Folsäurebestimmung im Serum waren jeweils im Normbereich. Für alle Patienten und Probanden wurden chronische Allgemeinerkrankungen ausgeschlossen, und es wurde anhand bildgebender Verfahren (CT, MRT) sichergestellt, daß keine strukturellen Hirnläsionen vorlagen. Patienten, die nicht diese Kriterien erfüllten, mußten für diese Untersuchung ausgeschlossen werden.

Alle Bilddatensätze wurden im Rahmen dieser Arbeit mit der im folgenden beschriebenen PC-Software *RegWindow* ausgewertet. Die selben Bilddatensätze wurden mit dem Auswerteverfahren *Metabolischer Index* nach HERTEL und SENGUPTA (1999) von Frau Dipl.-Ing. S. Sengupta (FH) an unserer Klinik ausgewertet und freundlicherweise für diese Arbeit vergleichend zur Verfügung gestellt. Die zur Verfügung gestellten Ergebnisse stammen hierzu aus einer bisher unveröffentlichten DAT-Studie von SENGUPTA (2002).

5.2 PC-Software – RegWindow

Die PC-Software *RegWindow* wurde von HALBER (1995) entwickelt und läuft auf Industriestandard-PCs mit Intel[®] 80386-, 80486- oder Pentium[®]-Prozessor, mindestens 8 MB RAM, MS-DOS[®] 5.0 oder höher, MS-Windows[®] 3.1 oder höher, Graphikkarte mit 256 Farben, Maus und Netzwerkkarte mit Software zur Übertragung der Bilddaten. Die Güte der Atlas-Anpassung auf PET-Bilddatensätze wurde von HALBER auf einem Signifikanzniveau von $P=0,01$ im Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben hinreichend genau geprüft.

Folgende Bilddatenformate werden von RegWindow unterstützt:

- IMx-Dateien (Firma Scanditronix[®]) mit fester Pixelgröße und 14 Schichten, die durch Interpolation auf annähernd kubische Volumenelemente angepaßt werden; im Programm ist eine Routine für die Verschachtelung zweier IMx-Dateien und die Mittelung beliebig vieler IMx-Dateien zur Festlegung von Standard-Regionen für eine Auswertungsserie eingebaut.

- MATRIX-(IMG)-Dateien (Firma Siemens[®]) mit variabler Pixelgröße und bis zu 50 Schichten. Dieses Dateiformat wird von dem in unserer Klinik verwendeten PET-Tomographen verwendet.

Nr.	Hirnregion	Voxelanzahl
1	Cuneus	2880
2	Gyri occipitales	2900
3	Gyri orbitales	546
4	Gyrus angularis	415
5	Gyrus cinguli	4088
6	Gyrus frontalis inferior	3392
7	Gyrus frontalis medius	5087
8	Gyrus frontalis superior	6863
9	Gyrus occipitotemporalis lateralis	1445
10	Gyrus occipitotemporalis medialis	1719
11	Gyrus parahippocampalis	1151
12	Gyrus postcentralis	2086
13	Gyrus praecentralis	3001
14	Gyrus rectus	205
15	Gyrus supramarginalis	330
16	Gyrus temporalis inferior	1446
17	Gyrus temporalis medius	3371
18	Gyrus temporalis superior	4243
19	Hippocampus	57
20	Insula	1351
21	Lobulus parietalis inferior	1807
22	Lobulus parietalis superior	825
23	Lobulus paracentralis	779
24	Nucleus caudatus	1211
25	Praecuneus	2936
26	Putamen	164
27	Pontes corporis striatum	2221
28	Thalamus	2020
29	Uncus	1157
30	Mesencephalon	712
31	Pons	2180
32	Cerebellum	16676
33	Cornu anterius ventriculi lateralis	776
34	Cornu inferior ventriculi lateralis	313
35	Ventriculus tertius	61
36	Corpus callosum	1155

Tabelle 5-2: Identifizierte Hirnregionen mit Angabe der repräsentierten Voxelanzahl.

RegWindow ermöglicht durch standardisierte Anpassung dieses Hirnatlas auf PET-Bilddatensätze die bilaterale Identifikation der in Tabelle 5-2 aufgelisteten 36 Hirnregionen für die linke und rechte Hemisphäre. Aus den Atlas-Anpassungen der PET-Bilddatensätze werden Mittelwert und Standardabweichung des regionalen Glukosestoffwechsel für jede der oben genannten Atlasregionen semiquantitativ aus relativen ^{18}F -FDG-Uptakewerten nichtinvasiv bestimmt. Die regionale Berechnung der Stoffwechselwerte für die einzelnen Hirnregionen erfolgt mit Hilfe eines Algorithmus, der die interessierenden Regionen auf jeder PET-Schicht einzeln identifiziert. Zur Beurteilung der Güte der Anpassung werden darüber hinaus die Anzahl der Bildpunkte (Pixel) und der Mittelwert der Variationskoeffizienten (CoV – coefficient of variation) für jede Atlasregion angegeben.

5.2.1 Technik der Atlas-Anpassung

Zur Bearbeitung von PET-Bilddatensätzen des menschlichen Gehirns werden diese mit Hilfe des PC-Programms *RegWindow* als Matrix-IMG-Dateien (Firma Siemens®) erkannt und als transaxiale, sagittale und koronare Schnittbilder in senkrechten Schnittebenen in beliebigen Schnittwinkeln wie in Abbildung 5-1 dargestellt. Die Darstellung in diesen drei Hauptebenen hat sich in der Radiologie allgemein durchgesetzt und ermöglicht eine schnelle Übersicht über die räumliche Ausdehnung einer interessierenden Struktur. Die Schnittbilder können in Graustufen, in Rotstufen oder in einer Falschfarbskala bei einstellbarer Farbskalierung dargestellt werden. In jedes der drei Schnittbilder kann die Schnittebene der anderen beiden Schnittbilder und die aktuelle Farbskala mit Absolutwerten eingeblendet werden. In einem separaten Fenster werden unter anderem angezeigt: Name, Vorname, Geburtsdatum des Patienten, Datum der Messung, Größe des Bilddatensatzes, Position des Schnittpunktes der drei Schnittebenen (Cursor), Rotationswinkel für alle drei Achsen, Absolutwert des Bildpunktes an der Cursor-Position und kleinster und größter Absolutwert der Bildpunkte.

Ein PET-Bilddatensatz eines Patienten besteht aus 47 äquidistanten transversalen Schnitten. Sie enthalten jeweils 128×128 Bildpunkte (Pixel). Der durch die senkrechten Flächen aufgespannte Quader enthält somit $128 \times 128 \times 47 = 770\,048$ Volumenelemente (Voxel).

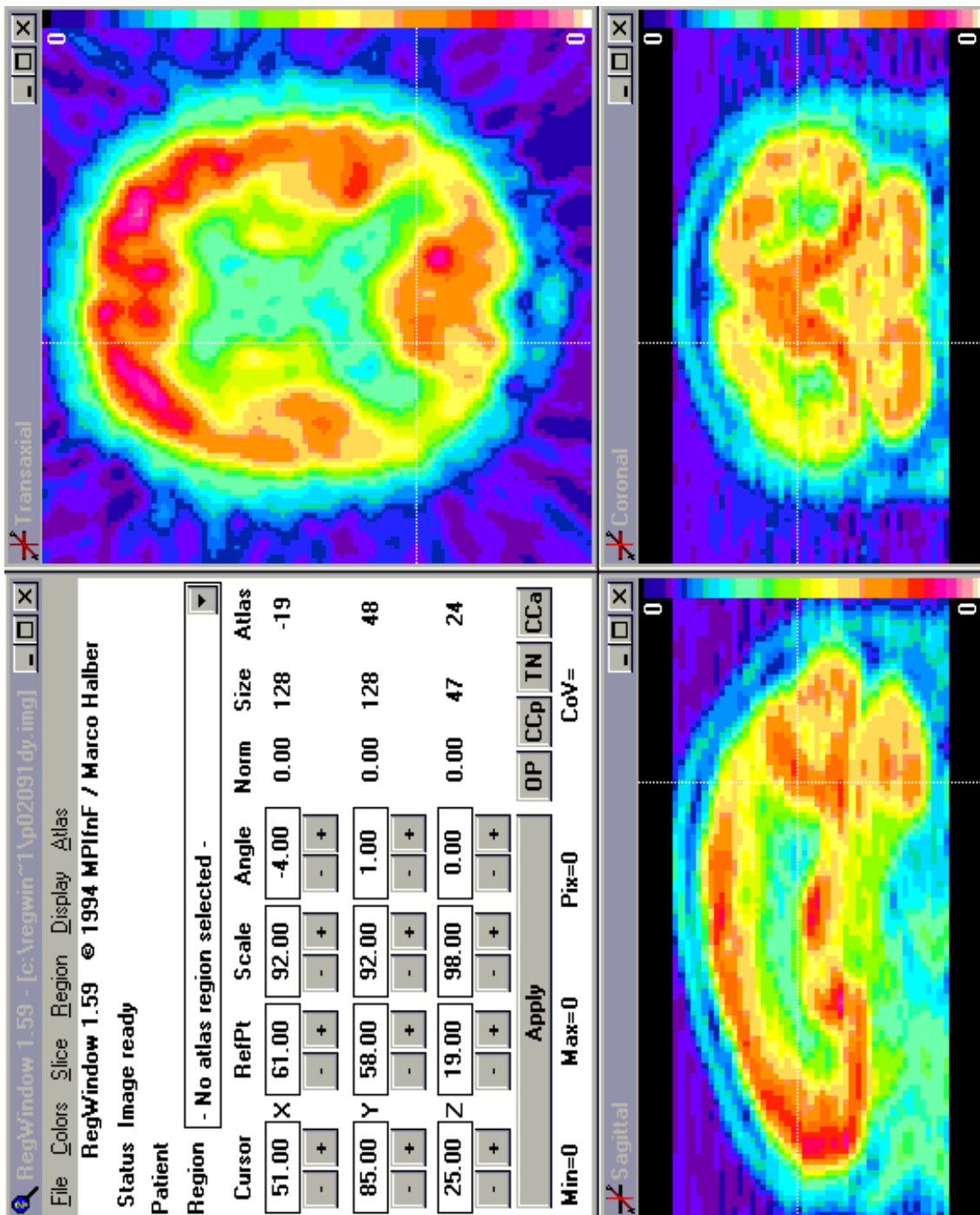


Abbildung 5-1: Benutzeroberfläche von RegWindow mit transversaler, sagittaler und coronaler Schnittebene im Simultanvergleich (interaktive Rekonstruktion).

5.2.2 Bestimmung der AC-PC-Linie

Mit der zunehmenden Verbreitung der AC-PC-Linie (*AC* Anterior-Commissure, *PC* Posterior-Commissure) als Grundlage für anatomische Standard- Lokalisationen haben sich unter anderem FRISTON et al. (1989) mit der Bestimmung der AC-PC-Koordinaten beschäftigt. In aller Regel sind *AC* und *PC* auf PET-Bildern nicht direkt sichtbar, so daß jede Methode nur eine mehr oder weniger gute Schätzung abgeben kann. Die Bestimmung nach FRISTON beruht dabei auf einer linearen Regression der midsagittalen Koordinaten von vier Referenzpunkten (siehe Abbildung 5-2), derer sich auch *RegWindow* bedient:

- (1) ventrale Unterkante des vorderen Corpus callosum (CC_{ant})
- (2) ventrale Unterkante des hinteren Corpus callosum (CC_{post})
- (3) ventrale Unterkante des Thalamus (*TN*)
- (4) ventrale Unterkante des Okzipitalpoles (*OP*).

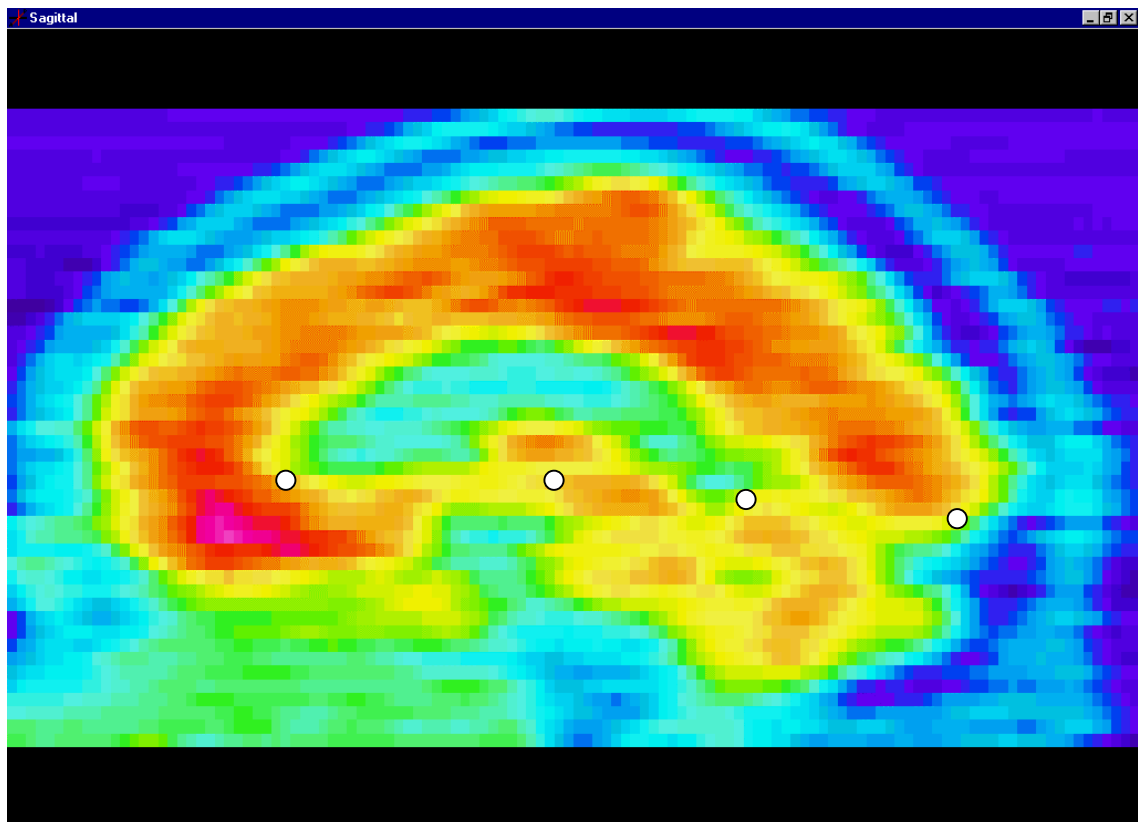


Abbildung 5-2: Markierung von anatomischen Referenzpunkte zur AC-PC-Linie-Bestimmung. Die midsagittalen Koordinaten von vier anatomische Punkte CC_{ant} , CC_{post} , *TN* und *OP* bilden Grundlage zur linearen Regression bei der Bestimmung der AC-PC-Linie.

Die Abweichung der so festgelegten AC-PC-Linie auf der *RegWindow*-Benutzeroberfläche von der Referenz-AC-PC-Linie, die auf MRT-Bildern von zehn Versuchspersonen bestimmt wurde, beträgt 0,67 % der Höhe des Gehirns über der AC-PC-Linie und liegt somit deutlich unter einem Millimeter. Da zudem der Winkel zwischen geschätzter und tatsächlicher Linie nur 0,13 Grad beträgt, kann diese Methode für alle praktischen Belange der PET als hinreichend genau angesehen werden. Die Fehler einer Abschätzung von kortikalen Loci mit dieser Methode reduzieren sich somit auf die Abweichung der individuellen kortikalen Anatomie von einem AC-PC-basierten Hirnatlas (HALBER 1995).

5.3 Bilddatenauswertung mit RegWindow

Zur Bearbeitung der auf Magnet-Optical-Discs (MOD) gespeicherten Bilddatensätze werden deren Dateien im MATRIX-(IMG)-Dateiformat (Firma Siemens[®]) auf die Benutzeroberfläche von *RegWindow* geladen. Das Programm ist im Prinzip in der Lage die endgültige Anpassung vollautomatisch durchzuführen. In unserem Fall beginnt die Anpassung der PET-Schnittbilder an den Hirnatlas (Koregistrierung) mit der Festlegung der AC-PC-Linie nach FRISTON et al. (1989). Nach manueller Identifizierung der vier anatomischen Referenzpunkte CC_{ant} , CC_{post} , TN und OP im midsagittalen Schnitt auf der Benutzeroberfläche (siehe Abbildung 5-2) wird über die Funktion *Line fit* im Menüpunkt *Atlas* die Bounding Box im Rechnerhintergrund angepaßt. Mit Hilfe der Funktion *Atlas box* im Menüpunkt *Display* werden die AC-PC-Linie und die *Bounding Box* zweidimensional in den drei Schnittebenen dargestellt. Die AC-PC-Linie bildet sich als Schätzung nach FRISTON als lineare Regression der vier Referenzpunkte ab. Die optimierende Feinanpassung der *Bounding Box* an das Patientengehirn erfolgt manuell. Dazu wird das Patientengehirn durch Verschiebung (*RefPt*), Stauchung bzw. Streckung (*Scale*) und Drehung (*Angle*) der *Bounding Box* mittels der im Bedienungsfenster dargestellten neun Parameter, je drei für jede Raumrichtung (x-, y- und z-Richtung), in letztere eingepaßt. Die Qualität der Anpassung des Hirnatlas an den Bilddatensatz kann durch automatische Markierung geeigneter Atlasregionen auf der Programmleiste *Region* durch die Funktion *Paint atlas region* im Menü *Atlas* durch den Benutzer geprüft werden. Sollte die Darstellung der Atlasregionen nicht

zufriedenstellend sein, können die Voreinstellungen bezüglich der Lage der *Bounding Box* verändert werden. Dieser Vorgang wiederholt sich so lange bis eine gute Anpassung gefunden wurde. Die markierten Atlasregionen auf dem PET-Bilddatensatz sollten zur Wahrung der Übersicht immer wieder zwischen den Anpassungsvorgängen durch die Funktion *Clear ROI* im Menü *Region* gelöscht werden. Überläßt man dem Rechner die vollständige Anpassung der *Bounding Box*, so muß dem Rechner ermöglicht werden, eine gute von einer schlechten Anpassung unterscheiden zu können. Dazu verwendet der Rechner eine empirisch ermittelte Funktion der neun Parameter, die um so kleinere Werte annimmt, je genauer die Übereinstimmung zwischen Atlas und Bilddatensatz ist. Im Rahmen dieser Arbeit wurde auf die vollautomatische Anpassung zugunsten der manuellen Anpassung verzichtet, da der Rechenprozeß bei der systematischen Anpassungsanalyse erheblich länger dauert als bei der manuellen Methode und diese somit für die klinische Routine uninteressant ist. Auf eine eingehende Erläuterung der systematischen Anpassungsanalyse wird aus diesem Grund für die vollautomatische Anpassung verzichtet. Nachdem man sich von der Passgenauigkeit der Atlasregionen überzeugt hat, erfolgt die Bilddatenauswertung über die Funktion *Evaluation* im Menü *Atlas* mit dem Ausdruck der Ergebnistabelle mit dem Metabolic Ratio. Die Bearbeitungszeit eines Bilddatensatzes mit *RegWindow* beträgt so bei einem geübten Anwender fünf bis zehn Minuten und eignet sich deshalb hervorragend für den Klinikgebrauch.

5.3.1 Berechnung des Metabolic Ratio

Bei Frühformen der DAT können geringfügige funktionelle Veränderungen der Aufdeckung im PET entgehen, wenn nicht Relationen der Stoffwechselraten zwischen verschiedenen Hirnregionen herangezogen werden, die normale Fälle von solchen mit leicht gestörten Stoffwechselraten besser diskriminieren können. Hierzu wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen Referenzregionen, wie sensomotorischer Kortex, primär visueller Kortex, Cerebellum, Basalganglien oder Hirnstamm (DUARA et al. 1989; HAXBY et al. 1988; KUHL et al. 1987; MINOSHIMA et al. 1995), herangezogen.

HERHOLZ et al. (1990) schlug die Berechnung des Metabolic Ratio als Verhältnis aus den regionalen Glukosestoffwechselwerten von *typischerweise betroffenen (affected)* und *typischerweise nicht-betroffenen (non-affected)* Hirnregionen vor. Die vorgeschlagenen Hirnregionen entsprechen nicht vollständig den im Talairach-Atlas definierten Regionen, da es sich bei den Regionen nach HERHOLZ um numerierte Sektoren in den einzelnen Schichten handelt, die nicht direkt anatomischen Strukturen zuzuordnen sind. Aus diesem Grund legte HALBER (1995) für den in *RegWindow* implementierten Talairach-Atlas anatomische Entsprechungen fest, die sich einander ziemlich genau abbilden. HERTEL et al. (1999) verwendet für die Berechnung des Metabolic Ratios mit der manuellen ROI-Technik des Regionalisierungsverfahren *Metabolischer Index* die in Tabelle 5-3 vorgestellten Hirnregionen.

Laut Tabelle 5-3 gibt es für *RegWindow* nach HALBER vier *affected* und neun *non-affected* interessierende Hirnregionen die zur Berechnung des Metabolic Ratio herangezogen werden. Diese erfolgt gemäß der Formel

$$\text{MetabolicRatio} = \frac{\overline{Q}(\text{affected})}{\overline{Q}(\text{non-affected})}$$

als Division aus der Summe der Mittelwerte der Mediane Q der semiquantitativen regionalen Glukosestoffwechselraten beider Hemisphären der *affected* zu den *non-affected* Hirnregionen. Im Zähler des Quotienten stehen somit acht (zwei mal vier) und im Nenner achtzehn (zwei mal neun) Ziffern. Zum direkten Vergleich ist die Einteilung nach HERTEL et al. (1999) für den Metabolischen Index vorweggenommen und ebenfalls in Tabelle 5-3 dargestellt.

RegWindow HALBER (1995)	Metabolischer Index HERTEL et al. (1999)
<i>affected</i>	<i>affected</i>
Gyrus supramarginalis Gyrus angularis Gyrus temporalis medius Gyrus frontalis medius --- ---	--- --- Gyrus temporalis Gyrus präfrontalis Gyrus temporoparietalis Gyrus parietalis
Anzahl: 4	Anzahl: 4
<i>non-affected</i>	<i>non-affected</i>
Cerebellum Mesencephalon Pons Pontes corporis striatum Putamen Gyrus occipitalis Cuneus Gyrus präcentralis Gyrus postcentralis	Cerebellum --- --- Basalganglien --- Visueller Kortex --- --- Sensomotorischer Kortex
Anzahl: 9	Anzahl: 4

Tabelle 5-3: Referenzregionen bezüglich der Auswerteverfahren nach HALBER (1995) und HERTEL et al. (1999). Einteilung der affected (typischerweise betroffene) und non-affected (typischerweise nicht-betroffene) Hirnregionen mit deren Entsprechungen zur Berechnung des Metabolic Ratios.

Die Abbildungen 5-3 und 5-4 geben Aufschluß über die topographisch-anatomischen Verhältnisse der Non-Affected- und Affected-Hirnregionen in transversalen Schnitten parallel der AC-PC-Linie nach FRISTON et al. (1989) bei einem 63-jährigen Patienten mit nach NINCDS/ADRDA-Kriterien gesicherter DAT. Hierzu ist ein repräsentativer Transversalschnitt einer Hirnregion ausgewählt, welche nach HALBER (1995) zur Berechnung des Metabolic Ratio durch RegWindow klassifiziert ist.

Non-Affected-Hirnregionen bei DAT (RegWindow); n = 9

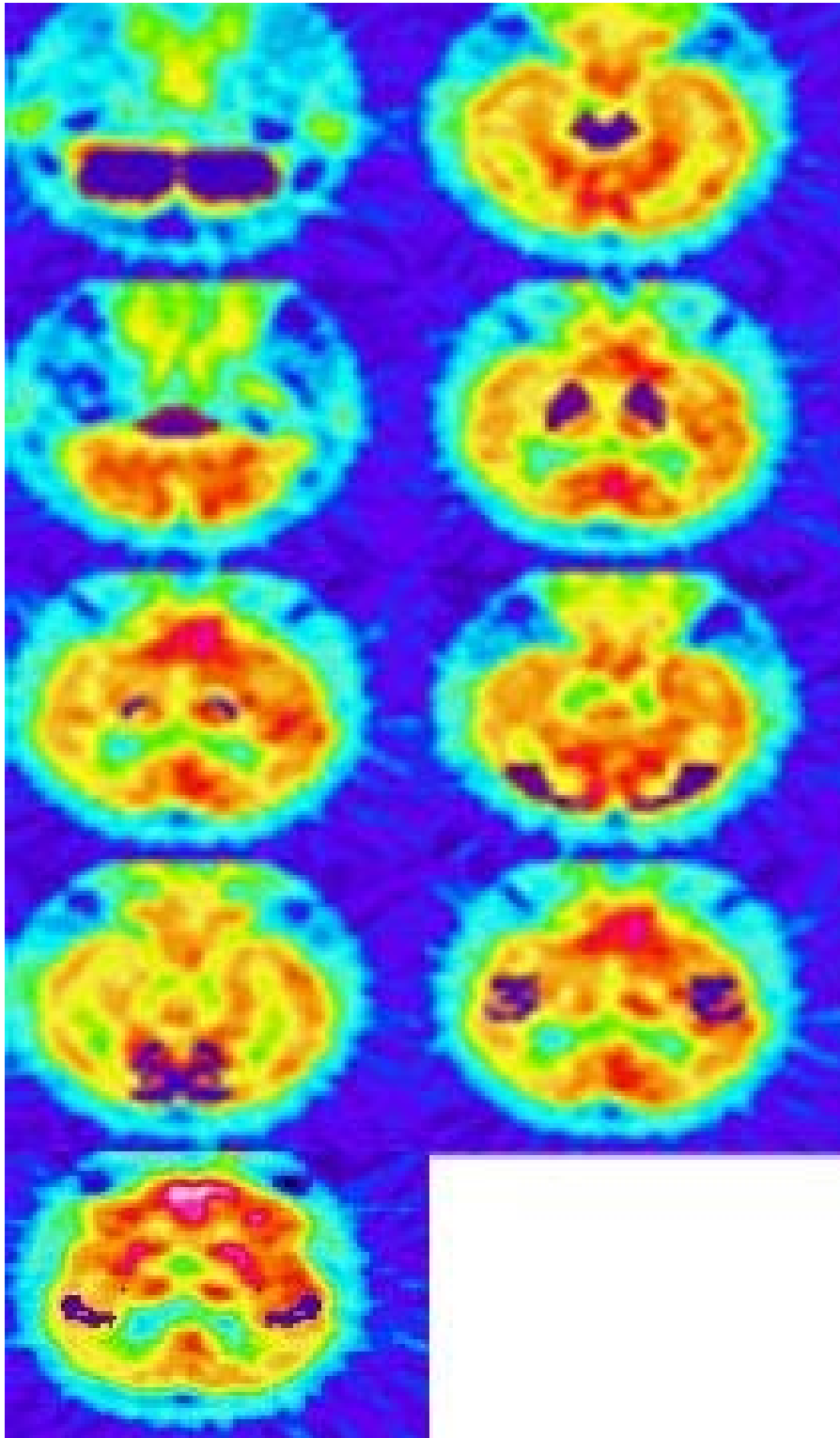


Abbildung 5-3: Topographisch-anatomische Darstellung der Non-Affected-Hirnregionen (RegWindow). Im Transversalschnitt parallel der AC-PC-Linie sind von links oben nach rechts unten in repräsentativen Schnitten Cerebellum, Mesencephalon, Pons, Pontes corporis striatum, Putamen, Gyri occipitales, Cuneus sowie Gyri prä- und postcentralis blauviolett dargestellt.

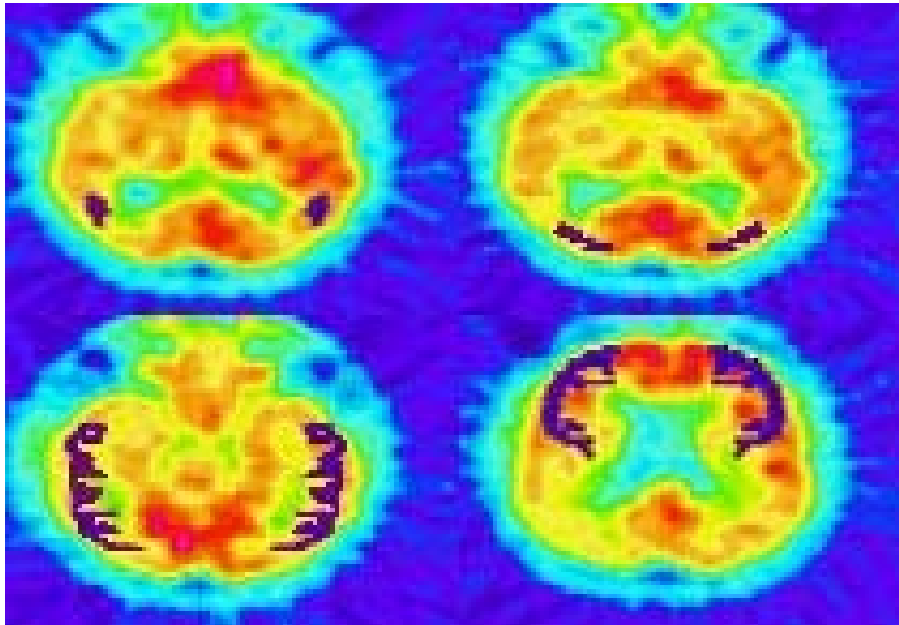
Affected-Hirnregionen bei DAT (RegWindow); n = 4

Abbildung 5-4: Topographisch-anatomische Darstellung der Affected-Hirnregionen (RegWindow). Im Transversalschnitt parallel der AC-PC-Linie sind von links oben nach rechts unten in repräsentativen Schnitten Gyrus supramarginalis, Gyrus angularis, Gyrus temporalis medius und Gyrus frontalis medius blauviolett dargestellt.

5.4 PC-Software Metabolischer Index

Die Frankfurter Methode *Metabolischer Index* nach HERTEL et al. (1999) und SENGUPTA (2002) beruht auf der manuellen Identifizierung interessierender Hirnregionen mittels ROI-Technik an einer Workstation. Die in Tabelle 5-4 vorgestellten Hirnregionen finden dabei Verwendung. Sie sind an die von HERHOLZ et al. (1990) verwendeten Hirnregionen zur Berechnung des Metabolic Ratio angepaßt.

5.5 Bildatenauswertung mit Metabolischer Index

Level	Planes x	ROI	Hirnregion	Status
II	$[x - 8] \pm 1$	1 – 4	Gyrus präfrontalis Sensomotorischer Kortex	affected non-affected
III	$[x - 4] \pm 1$	5 – 6	Gyrus temporoparietalis	affected
I	$x \pm 1$	7 – 12	Basalganglien Gyrus parietalis Visueller Kortex	non-affected affected non-affected
IV	$[x + 4] \pm 1$	13 – 14	Gyrus temporalis	affected
V	Frei wählbar	15 – 16	Cerebellum	non-affected

Tabelle 5-4: Referenzregionen für die manuelle Regionalisierungsmethode Metabolischer Index. Referenzlevel (I) legt die Planes der Level (II) bis (V) fest und identifiziert darin manuell die interessierenden Hirnregionen.

Der Unterschied zur halbautomatischen Anpassung liegt in der Identifizierung der Hirnregionen. Während bei *RegWindow* über die AC-PC-Linie die Anpassung eines stereotaktischen digitalisierten Hirnatlas an den Patientenbilddatensatz stattfindet, werden bei der manuellen Methode nach HERTEL et al. (1999) die interessierenden Hirnregionen mittels standardisierter ROI-Technik identifiziert, wie in Abbildung 5-5 dargestellt ist. Die Auswertung beginnt mit der Darstellung der angefertigten 47 Einzelschichten (*Planes*) eines PET-Bilddatensatzes. Die Transversalebene wird parallel zur Deutschen Horizontalen¹⁷ ausgerichtet. Drei aufeinanderfolgende Planes, welche die Basalganglien am besten repräsentieren, legen Planes zur Identifizierung der verbleibenden Hirnregionen nach der in Tabelle 5-4 dargestellten Vorschrift fest.

Jeweils drei Planes werden zu einem Level aufsummiert und unter einer Datei (file) abgespeichert. Somit entstehen fünf Files mit je einem rekonstruierten Bild, die im Anschluß bearbeitet werden können. In den entstandenen Files werden die dazugehörigen Hirnregionen (siehe Tabelle 5-4) seitengetrent manuell identifiziert und die Stoffwechselraten mit Hilfe von ROIs mit standardisierter Kreisfläche ausgemessen.

¹⁷ Ebene durch den oberen Rand der äußeren Gehörgangsöffnung und den tiefsten Punkt des unteren Augenhöhlenrandes

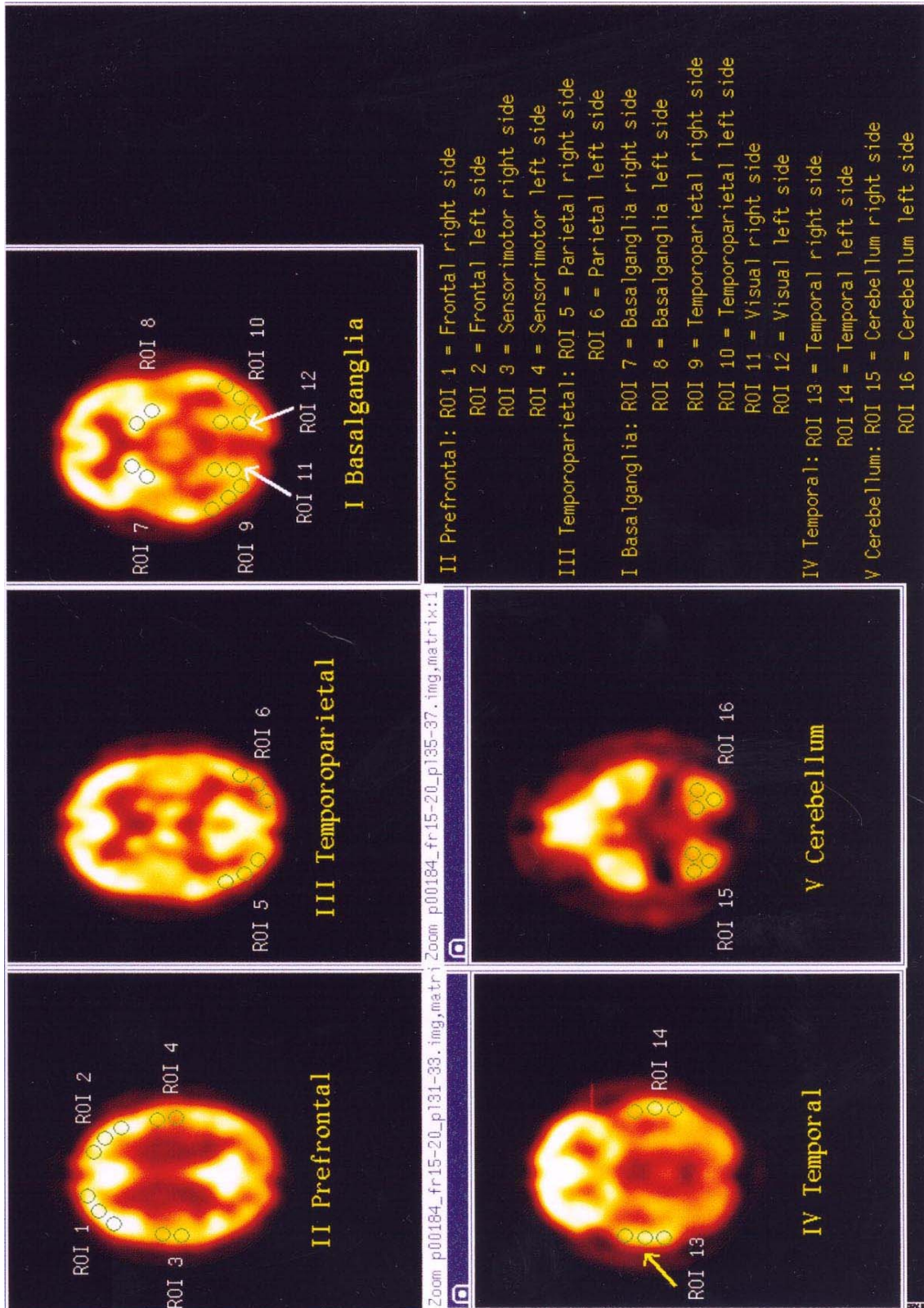


Abbildung 5-5: Benutzeroberfläche von Metabolischer Index. Exemplarische topographisch-anatomische Darstellung der ROI in den entsprechenden Hirnregionen auf den jeweiligen Levels im Transversalschnitt parallel der Deutschen-Horizontalen.

5.5.1 Berechnung des Metabolic Ratio

Die Berechnung der Metabolic Ratios mit der manuellen Regionalisierungsmethode *Metabolischer Index* (HERTEL et al. 1999) erfolgt als Quotient der Summe der semiquantitativen Stoffwechselwerte aus den *typischerweise betroffenen (affected)* und *typischerweise nicht-betroffenen (non-affected)* Hirnregionen nach Tabelle 5-4 analog zur Bilddatenbearbeitung mit *RegWindow* (siehe Kapitel 5.3.1).

5.6 Statistische Auswertungsmethoden

Im folgenden werden die unterschiedlichen statistischen Testverfahren vorgestellt und im Ergebnisteil (siehe Kapitel 6ff) näher erläutert (siehe hierzu auch ACKERMANN 1997 und SACHS 1992). Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des von Herrn Dr. H. Ackermann freundlicherweise zur Verfügung gestellten PC-Programmpaketes BiAS (ACKERMANN 1989-1997).

5.6.1 Regressions- und Korrelationsrechnung

Die Regressions- und Korrelationsrechnung stellen grundsätzlich unterschiedliche Methoden für inhaltlich unterschiedliche Fragestellungen bereit. In der Regressionsrechnung untersucht man die Abhängigkeit einer sogenannten Zielgröße y von einer sogenannten Einflußgröße x . In der Korrelationsrechnung spricht man von einem Zusammenhang zwischen zwei gleichberechtigten Merkmalen.

In der Regressionsrechnung kann auch die Nullhypothese getestet werden, d.h. ob die Steigung m (auch Regressionskoeffizient genannt) der Regressionsgeraden nur *zufällig* von Null abweicht. Ist dies der Fall, so läuft die Regressionsgerade in der Population parallel zur Abszisse, dann ist $m=0$ und die Nullhypothese lautet deshalb $H_0(\beta=0)$. In der Regel wird auf einem Signifikanzniveau von $P=0,95$ getestet und die Nullhypothese für $p<0,05$ abgelehnt.

Eine Voraussetzung der Anwendung der Regressionsrechnung ist die symmetrische Anordnung der Meßwerte um die Regressionsgerade; zur Überprüfung dieser Voraussetzung genügt in der Regel eine wenigstens graphische Beurteilung.

Die graphische Darstellung beinhaltet die Abbildung der Konfidenzgrenzen $P=0,95$ (siehe folgende Abbildungen in Kapitel 6) anhand des Hyperbelpaares für die Regressionsgerade. Mit einer Sicherheit von $P=0,95$ verläuft die wahre, unbekannte Regressionsgerade der Grundgesamtheit in dem von den beiden Hyperbeln eingegrenzten Raum. Läßt die Graphik erkennen, daß die Populationsgerade durchaus parallel zur Abszisse verlaufen könnte, so besteht auch keine Abhängigkeit der gleichberechtigten Parameter, dann beträgt auch die Signifikanz $p>0,05$ nach formaler Testung der Nullhypothese.

In der Korrelationsrechnung faßt man formal einmal die eine, dann die andere der beiden Variablen als Einflußgröße auf, verwendet die jeweils andere als Zielgröße und berechnet mit den Mitteln der Regressionsrechnung die beiden jetzt sogenannten Steigungen m_{yx} und m_{xy} . Daraus ergeben sich zwei Regressionsgeraden deren Öffnungswinkel proportional für die Enge des Zusammenhangs zwischen den beiden Parametern, mit anderen Worten proportional zum geometrischen Mittel $\sqrt{(m_{yx} \cdot m_{xy})}$ der beiden Regressionskoeffizienten m_{yx} und m_{xy} , das, versehen mit dem gemeinsamen Vorzeichen von m_{yx} und m_{xy} , den Korrelationskoeffizienten r definiert: $-1 \leq r \leq 1$. Ist $r < 0$, so bedeutet dies einen negativen Zusammenhang, ist $r > 0$, so spricht man von einem positiven Zusammenhang. $r = 0$ bedeutet, daß kein Zusammenhang besteht. Die zugehörige Nullhypothese lautet $H_0(\beta = 0)$. Aus dem Korrelationskoeffizienten läßt sich für die Interpretation der Ergebnisse das Bestimmtheitsmaß B ableiten und ist definiert durch $B = r^2$. B beschreibt den durch die Gerade erklärbaren Anteil der y -Variabilität. Liegen beispielsweise alle Punkte auf einer Geraden, so ist $r = 1$ und $B = 100\%$: Sämtliche Streuung in y wird durch die Regression erklärt, zu dieser Erklärung sind keine äußeren Faktoren erforderlich.

In der multivariaten Datenanalyse (siehe Kapitel 6.2.1) ist die *multiple* Regression hilfreich bei der Ermittlung von Schätzwerte für ein Kriterium auf der Basis von mehreren Prädiktoren. Hierbei kann die multiple Regression zeigen, ob sich die eine Größe (*Metabolic Ratio*) durch die beiden Prädiktoren (*Alter* und *MMST-Score*) besser schätzen läßt als nur durch jeweils die eine.

5.6.2 Nicht-parametrische Statistik: Wilcoxon-Test

Der Wilcoxon-Test ist ein Vertreter der nicht-parametrischen Statistik und dient in dieser Arbeit dem Vergleich der regionalen Stoffwechselraten der Non-DAT- und DAT-Kollektive. In Kapitel 6.4.3 werden regionale Stoffwechselratenunterschiede auf eine Irrtumswahrscheinlichkeit konventionellerweise von $\alpha=0,05$ geprüft (siehe hierzu auch ACKERMANN 1997).

6 ERGEBNIS

6.1 Betrachtung der Non-DAT-Kontrollgruppe

6.1.1 Vergleich der Verfahren *RegWindow* und *Metabolischer Index*

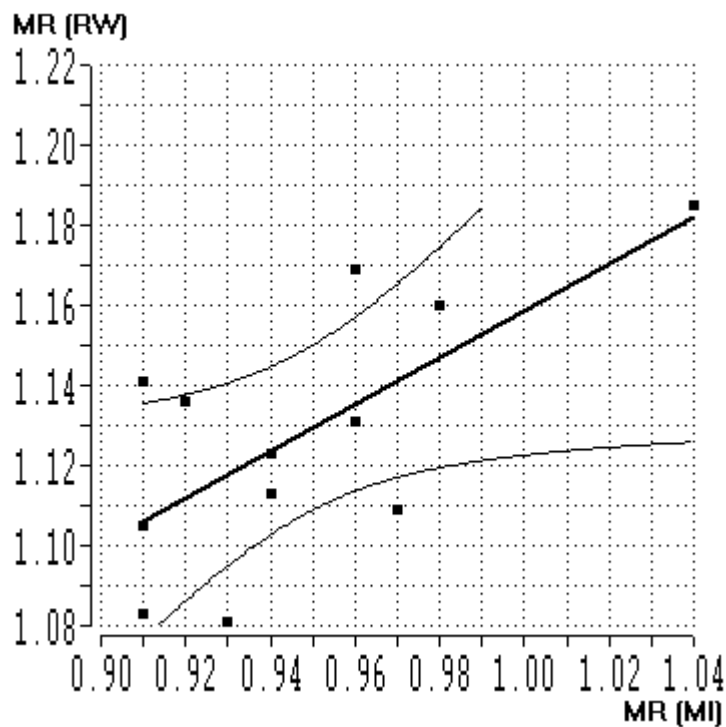
Die mit den beiden Verfahren *RegWindow* und *Metabolischer Index* ermittelten Werte des Metabolic Ratios der Non-DAT-Kontrollgruppe sind in Tabelle 6-2 zusammen mit dem Alter des jeweiligen Probanden aufgelistet.

Alter n = 12	Metabolic Ratio <i>RegWindow</i>	Metabolic Ratio <i>Metabolischer Index</i>
44	1,136	0,92
46	1,131	0,96
48	1,169	0,96
51	1,185	1,04
57	1,141	0,91
58	1,113	0,94
58	1,160	0,98
63	1,123	0,94
66	1,109	0,97
70	1,105	0,91
74	1,081	0,93
78	1,083	0,91

Tabelle 6-1: Metabolic Ratios der Non-DAT-Kontrollgruppe ausgewertet mit den beiden Auswerteverfahren *RegWindow* und *Metabolischer Index* und Angabe des Patientenalters bei Untersuchung.

Im folgenden werden zunächst die Werte der Metabolic Ratios der Non-DAT-Kontrollgruppe, die mit *RegWindow* (*RW*) erzielt wurden, mit denen des manuellen Regionalisierungsverfahren *Metabolischer Index* (*MI*) direkt verglichen. Dazu werden in der Graphik 6-1 alle mit *RegWindow* ermittelten Werte der Metabolic Ratios *MR* (*RW*) auf der Ordinate aufgetragen. Alle zu den selben Probanden gehörenden - mit *Metabolischer Index* ermittelten Werte *MR* (*MI*) der Metabolic Ratios, werden auf der Abszisse aufgetragen. Die statistische Auswertung der Korrelation liefert die in der Graphik dargestellte Regressionsgerade mit den beiden Hyperbeln für die Konfidenzgrenzen $P=0,95$.

Die spezielle Wahl der Achsenwerte in Graphik 6-1 berücksichtigt, daß alle Werte, die mit *RegWindow* erzielt wurden, im Durchschnitt um 0,18 höher liegen als die Werte, die mit *Metabolischer Index* erzielt wurden. Die ideale Korrelation würde dann in der Graphik 6-1 mit $y=MR(RW)-0,18$ und $x=MR(MI)$ die winkelhalbierende Ursprungsgerade $y=x$ als Diagonale mit dem Bestimmtheitsmaß $B=1$ liefern und berechnet sich aus dem Quadrat des Korrelationskoeffizienten r .



Anzahl	B	p
12	0,467	0,014

Graphik 6-1: Korrelation der Auswerteverfahren (Non-DAT). Korrelation der Metabolic Ratios aus den Verfahren RegWindow (RW) und Metabolischer Index (MI) unter Angabe des Bestimmtheitsmaßes B sowie der Überschreitungswahrscheinlichkeit p.

Die aus den Daten ermittelte Regressionsgerade ist als durchgezogene Linie in die Graphik eingetragen. Sie weicht mit ihrer Steigung $m=0,6$ deutlich von der idealen Korrelation mit $y=x$ ab. Jedoch liegen beide Geraden innerhalb der Konfidenzgrenzen, die durch das Hyperbelpaar gegeben sind.

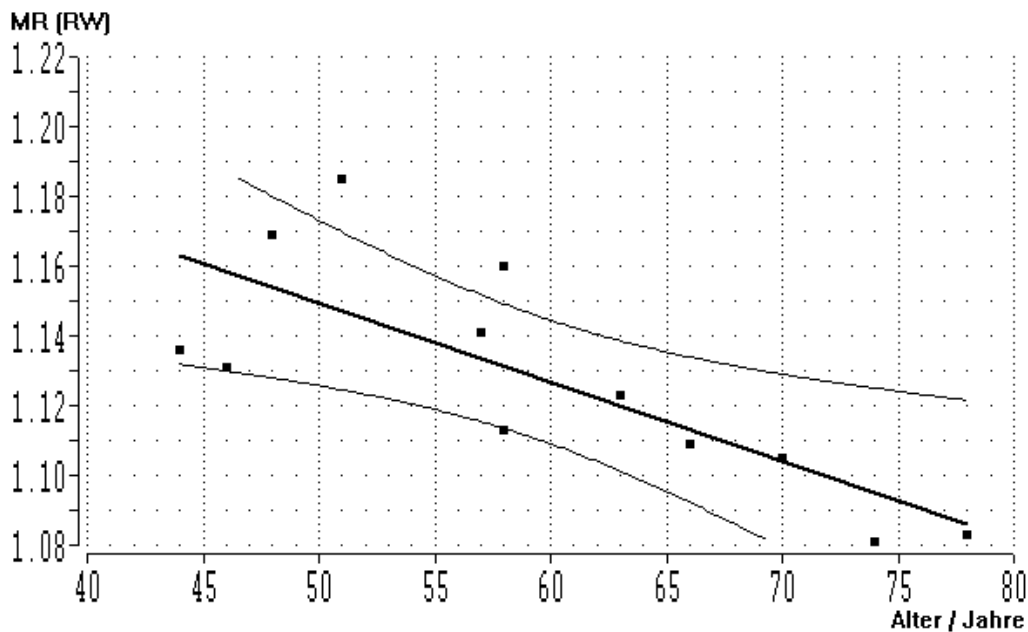
In dieser und den folgenden Graphiken wird auf die Überschreitungswahrscheinlichkeit p der Regressionsgeraden nach Pearson geprüft. Dabei gibt das Hyperbelpaar um die Regressionsgerade Konfidenzgrenzen an. Mit einer Sicherheit von $P=0,95$ verläuft die wahre, unbekannte Regressionsgerade in dem von den beiden Hyperbeln eingegrenzten Raum. Eine Abhängigkeit des Parameters auf der Ordinate vom Parameter auf der Abszisse ist dann zu unterstellen, wenn die Graphik erkennen läßt, daß die Regressionsgerade nicht parallel zur Abszisse verlaufen kann. Der Regressionskoeffizient β , der die Steigung m der Regressionsgerade angibt, nimmt demnach einen Betrag größer Null an. Das Ergebnis läßt sich mit Hilfe eines formalen Tests der Nullhypothese $H_0(\beta=0)$ bestätigen. Die Überschreitungswahrscheinlichkeit beträgt dann $p<0,05$. Die zu den Graphiken dazugehörenden Tabellen geben die Anzahl der untersuchten Patienten, das Bestimmtheitsmaß B und die Überschreitungswahrscheinlichkeit p an. Das Bestimmtheitsmaß $B=r^2$ errechnet sich aus dem Quadrat des Korrelationskoeffizienten r und beschreibt den durch die Regressionsgerade erklärbaren Anteil der y -Variabilität. Liegen zum Beispiel alle Punkte auf einer Geraden, so gilt $B=1$ (entspricht 100 Prozent). Sämtliche Variation in y wird dann durch die Regression erklärt.

Das Ergebnis der Korrelationsprüfung für die Non-DAT-Kontrollgruppe ist mit $p=0,014$ ($p<0,05$) deutlich signifikant. Die Regressionsgerade beschreibt mit einer Sicherheit von $B=0,467$ (entspricht 46,7 Prozent) den Zusammenhang zwischen dem Ergebnis der beiden Auswerteverfahren *RegWindow* und *Metabolischer Index* für die Metabolic Ratios.

6.1.2 Altersabhängigkeit

In den Graphiken 6-2 und 6-3 ist die mit den beiden Auswerteverfahren ermittelte Altersabhängigkeit des Metabolic Ratios für die Non-DAT-Kontrollgruppe graphisch dargestellt. In beiden Graphiken sind das Alter auf der Abszisse und die Metabolic Ratios auf der Ordinate aufgetragen. Ebenfalls sind die errechneten Regressionsgeraden mit den beiden Konfidenzgrenzen $P=0,95$ dargestellt.

Die zu den Graphiken dazugehörenden Tabellen geben die Anzahl der untersuchten Patienten, den Mittelwert der Metabolic Ratios, sowie die Standardabweichung *StdDev*, das Bestimmtheitsmaß *B* und die Überschreitungswahrscheinlichkeit *p* an. Die Metabolic Ratios wurden für Graphik 6-2 mit *RegWindow* ermittelt.



Anzahl	Mittelwert	StdDev	B	p
12	1,128	0,032	0,603	0,003

Graphik 6-2: Altersabhängigkeit der Non-DAT-Kontrollgruppe. Metabolic Ratios (MR) wurden mit *RegWindow* (RW) ausgewertet und gegen das Alter aufgetragen.

Die mit *Metabolischer Index* ermittelte Altersabhängigkeit des Metabolic Ratios für die gleiche Non-DAT-Kontrollgruppe ist in Graphik 6-3 dargestellt. Ein Vergleich der beiden Graphiken zeigt, daß die Werte in Graphik 6-3 wesentlich stärker streuen als die Werte in der Graphik 6-2. Ferner liegen wie erwartet die ermittelten Werte der Metabolic Ratios aus Graphik 6-2 (*RegWindow*) im Mittel um den Betrag 0,18 höher als in Graphik 6-3 (*Metabolischer Index*) in voller Übereinstimmung mit Graphik 6-1. Eine Abhängigkeit des Metabolic Ratios von Alter ist aus beiden Darstellungen eindeutig erkennbar. Nur die Auswertung mit *RegWindow* liefert eine Regressionsgerade mit hoher Signifikanz mit einer Überschreitungswahrscheinlichkeit von $p=0,003$.

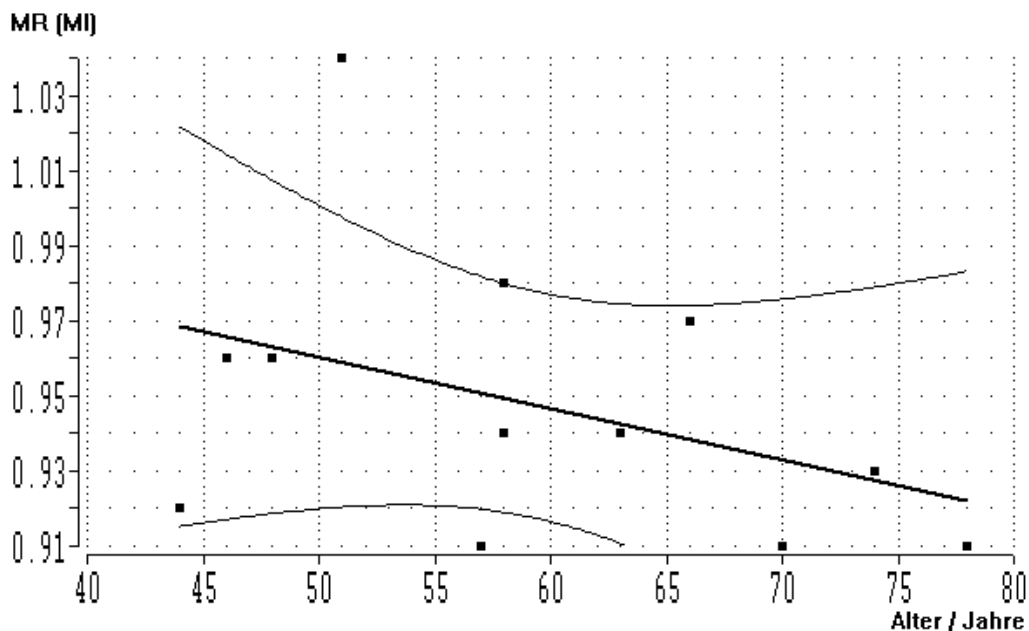
Die entsprechende Abhängigkeit, die sich aus dem Verfahren *Metabolischer Index* ergibt, ist mit $p=0,202$ nicht signifikant!

Die Gleichung für die auf diese Weise mit *RegWindow* ermittelte Regressionsgerade in Graphik 6-2 lautet

$$y = - 0,0023 x + 1,263$$

mit $y=MR(RW)$

und $x=Alter/Jahre$. Aus der Steigung m der Regressionsgeraden ergibt sich der Regressionskoeffizient $\beta=m=-0,0023$ und der y-Achsenabschnitt $c=1,263$. Daraus folgt, daß bei einer Erhöhung der Lebensjahre um jeweils 10 Jahre der Metabolic Ratio statistisch signifikant um einen Absolutbetrag von 0,023 abnimmt. Das entspricht einer relativen Abnahme des Wertes des Metabolic Ratios um etwa zwei Prozent. Bezogen auf das in der Untersuchung betrachtete Altersintervall von 40 bis 80 Jahren beträgt die relative Veränderung etwa acht Prozent.



Anzahl	Mittelwert	StdDev	B	p
12	0,945	0,038	0,158	0,202

Graphik 6-3: Altersabhängigkeit. Metabolic Ratios der Non-DAT-Kontrollgruppe, ausgewertet mit Metabolischer Index (M)

Altersabhängigkeit in der Non-DAT-Kontrollgruppe

Non-DAT n = 12	Alter	RW Metabolic Ratio	MI Metabolic Ratio
Mittelwert	59,4	1,128	0,95
Minimum	44	1,081	0,91
Median	58	1,127	0,94
Maximum	78	1,185	1,04
StdDev	11,1	0,032	0,038
p	-	0,003	0,202

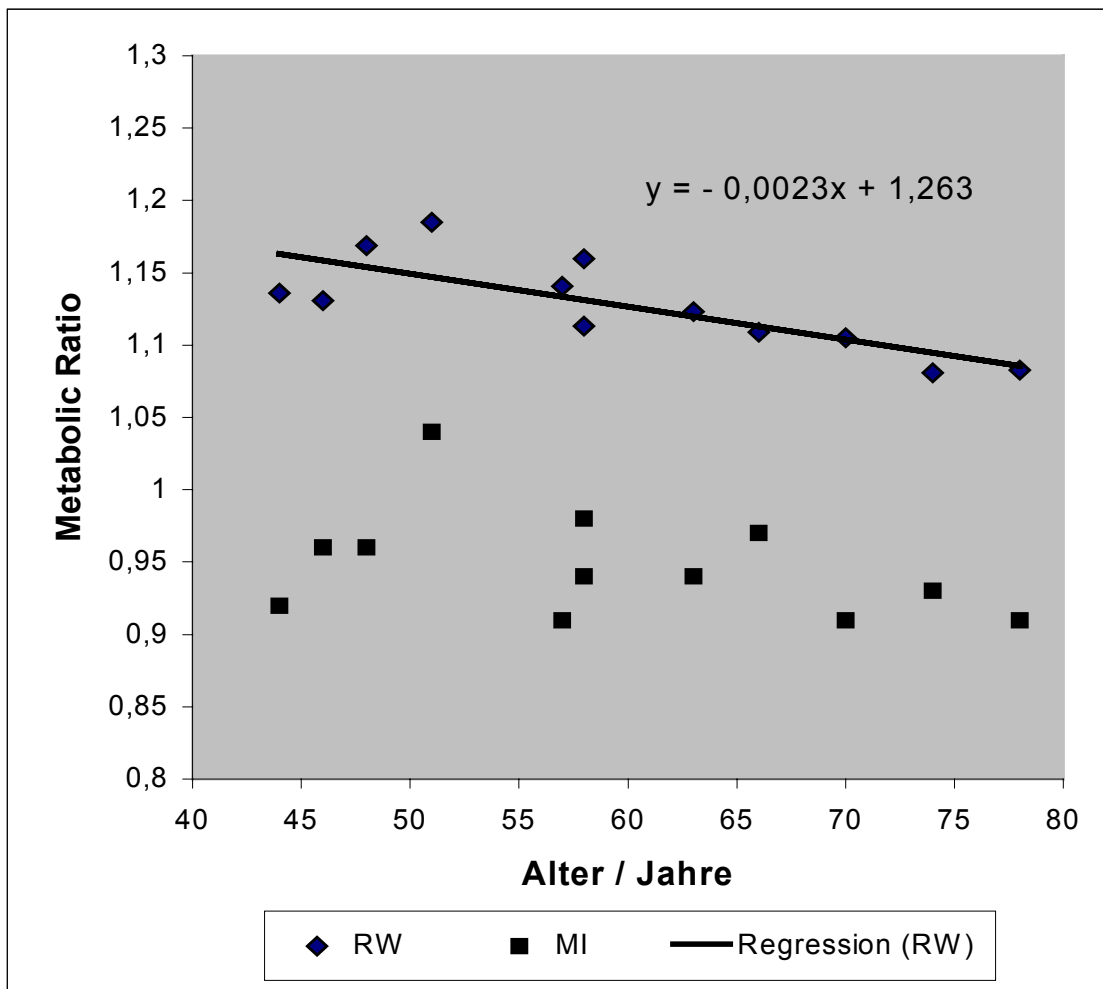
Tabelle 6-2: Ergebnistabelle – Vergleich der Altersabhängigkeit der Non-DAT-Kontrollgruppe mit Auswerteverfahren RegWindow (RW) und Metabolischer Index (MI)

Tabelle 6-2 zeigt einen vergleichenden Überblick über die statistischen Daten der Metabolic Ratios, die mit den beiden Auswerteverfahren *RegWindow* und *Metabolischer Index* erzielt wurden. Die mit den beiden Verfahren ermittelte Altersabhängigkeit der Metabolic Ratios ist im direkten Vergleich in Graphik 6-4 dargestellt. Aus dieser Graphik und der Tabellen 6-2 werden folgende Ergebnisse der Auswertung deutlich:

- Die mit *RegWindow* erzielten Metabolic Ratios liegen im Vergleich zu denen, die mit der manuellen Regionalisierungsmethode *Metabolischer Index* erzielt werden, durchweg bei höheren Werten. Der Mittelwert der Metabolic Ratios, die mit *RegWindow* ermittelt werden, liegt absolut um 0,18 und relativ um etwa 19 Prozent über dem Mittelwert der Metabolic Ratios, die mit *Metabolischer Index* ermittelt werden.
- Innerhalb der statistischen Streuung korrelieren die Daten der beiden Auswerteverfahren. Die Ursprungsgerade $y=x$ liegt innerhalb der Konfidenzgrenzen.
- Der Absolutwert der Veränderung des Metabolic Ratios als Funktion des Alters zwischen 40 und 80 Jahren – entsprechend der mit *RegWindow* ermittelten signifikanten Regressionsgeraden – beträgt absolut etwa 0,09 (1,17 bis 1,08). Relativ ändert sich das Metabolic Ratio in diesem Altersbereich um etwa acht Prozent.

- Nur das computergestützte Auswerteverfahren *RegWindow* liefert aufgrund der wesentlich geringeren Streuung eine signifikante und damit zuverlässige Altersabhängigkeit. Sie ist in Graphik 6-4 eingezeichnet. Parallelverschoben erklärt sie auch die Abhängigkeit der Metabolic Ratios der *MI*-Daten. Die Streuung der Werte, die mit *MI* erzielt werden, ist im Vergleich dazu wesentlich größer und verhindert eine eindeutige Aussage. *RegWindow* ist damit dem Verfahren *Metabolischer Index* überlegen.

**Altersabhängigkeit im Vergleich der Auswerteverfahren RW und MI
in der Non-DAT-Kontrollgruppe**



Graphik 6-4: Altersabhängigkeit. Graphischer Vergleich der Ergebnisse der Non-DAT-Kontrollgruppe mit *RegWindow* (RW) und *Metabolischer Index* (MI). Für die mit *RegWindow* ermittelten Werte ist die zugehörige signifikante Regressionsgerade für die Altersabhängigkeit eingetragen, für die mit *Metabolischer Index* ermittelten Werte ist die Streuung zu groß.

6.2 Betrachtung der DAT-Gruppe

6.2.1 Abhängigkeit des Metabolic Ratio vom Schweregrad der DAT

Um die mit *RegWindow* ermittelten Metabolic Ratios als Funktion des Schweregrades der DAT darstellen zu können, wurden alle in Kapitel 5.1 vorgestellten DAT-Patienten einem psychometrischen Test unterzogen. Der MMST-Score der Patienten des DAT-Kollektives reicht von 6 bis 28 Punkte und beträgt im Mittel 20 Punkte. Die mit den Methoden *RegWindow* und *Metabolischer Index* ermittelten Werte der Metabolic Ratios sind für die DAT-Subgruppen 1 bis 3 in Tabelle 6-3 angegeben.

MMST-Score	MR			MMST-Score	MR			MMST-Score	MR	
	RW	MI			RW	MI			RW	MI
24	1,052	0,90	1	17	0,986	0,85	1	6	0,820	0,78
24	1,024	0,84	2	17	0,948	0,83	2	6	0,851	0,76
25	0,973	0,84	3	18	0,984	0,81	3	7	0,820	0,75
25	1,062	0,94	4	18	0,965	0,8	4	9	0,795	0,75
25	1,059	0,88	5	18	0,954	0,85	5	13	0,952	0,78
26	0,991	0,75	6	19	0,954	0,83	6	13	0,834	0,75
26	1,023	0,89	7	19	0,984	0,84	7	16	0,906	0,84
27	1,051	0,89	8	20	0,966	0,88	8			
27	0,954	0,83	9	20	0,972	0,89	9			
27	1,069	0,89	10	20	0,984	0,86	10			
28	1,049	0,86	11	21	1,000	0,89	11			
			12	21	0,923	0,77	12			
			13	21	0,968	0,85	13			
			14	21	0,962	0,81	14			
			15	22	0,989	0,89	15			
			16	22	1,031	0,84	16			
			17	23	1,012	0,88	17			

DAT-Gruppe 1 MMST ≥ 24 leichte Demenz	DAT-Gruppe 2 23 ≥ MMST ≥ 17 mittelgradige Demenz	DAT-Gruppe 3 MMST ≥ 16 schwere Demenz
--	---	--

Tabelle 6-3: Wertetabelle. Darstellung der ermittelten Metabolic Ratios (MR) der DAT-Subgruppen 1 bis 3 mit RegWindow (RW) und Metabolischer Index (MI). Der MMST-Score des DAT-Kollektives reicht von 6 bis 28 Punkte und beträgt im Mittel 20 Punkte.

Durch die Aufteilung ist dabei berücksichtigt, daß die DAT-Patienten entsprechend dem Schweregrad der Demenz, der durch den MMST-Test bestimmt wird, im allgemeinen in drei Subgruppen mit leichter (24 bis 28), mittelgradiger (17 bis 23) und schwerer DAT (6 bis 16) unterteilt werden. Dabei konnte trotz eines MMST-Testergebnisses oberhalb des gebräuchlichen Cut-off-Wertes von größer 23 Punkten für die DAT-Gruppe 1 eine *wahrscheinliche* DAT nach NINCDS/ADRDA-Kriterien von McKHANN et al. (1984) diagnostiziert werden (siehe Kapitel 3.3).

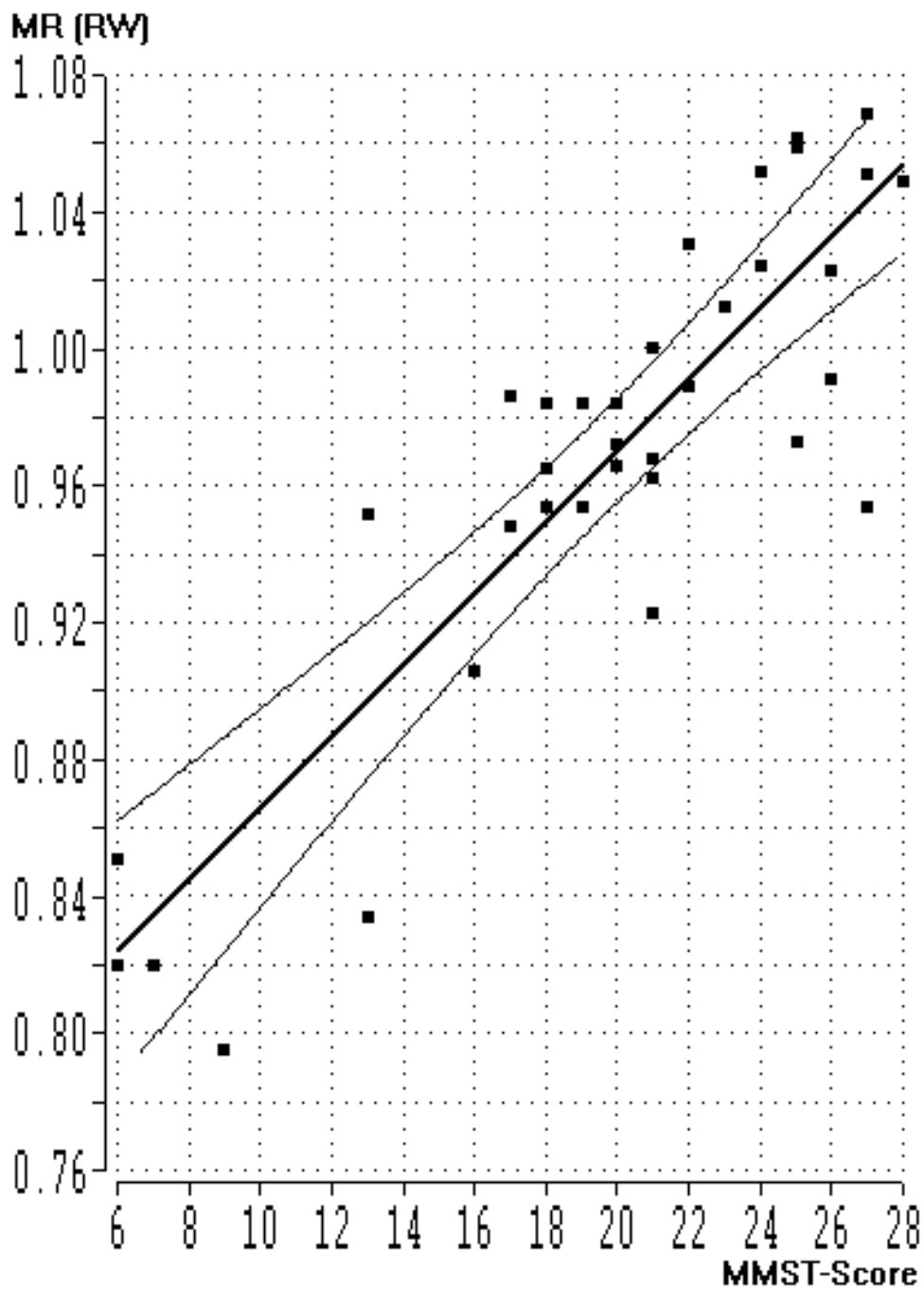
In den folgenden Graphiken 6-5 und 6-6 sind die mit *RegWindow* und *Metabolic Index* ausgewerteten Daten der Metabolic Ratios der gesamten DAT-Gruppen graphisch gegenüber dem MMST-Score aufgetragen. Die statistische Auswertung liefert die in den Graphiken dargestellten Regressionsgeraden mit hoher Signifikanz (Überschreitungswahrscheinlichkeit $p < 10^{-6}$ für *RW* und $p < 0,001$ für *MI*). Die beiden Hyperbeläste markieren die Konfidenzgrenzen für $P = 0,95$.

Die in Graphik 6-5 dargestellte Regressionsgerade für die mit *RegWindow*(*RW*) ermittelten Metabolic Ratios (*MR*) läßt sich durch die Gleichung

$$y = 0,0105 x + 0,76$$

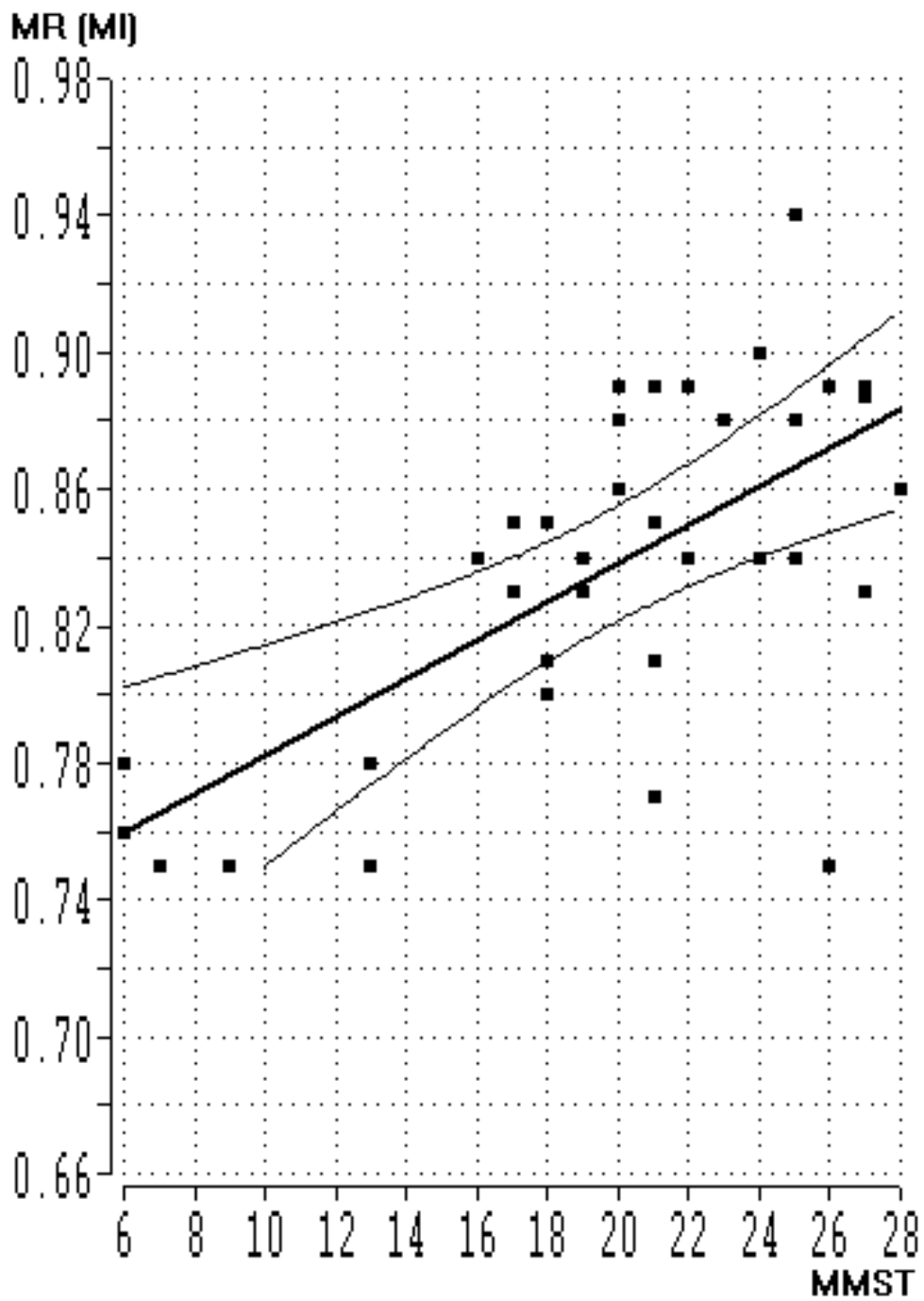
beschreiben. Dabei ist $y = MR(RW)$ und $x = MMST\text{-Score}$. Aus der Steigung der Regressionsgeraden ergibt sich ein Regressionskoeffizient $\beta = 0,0105$ und ein y-Achsenabschnitt $c = 0,75$. Daraus folgt, daß bei einer Erniedrigung des MMST-Scores um 10, der Wert des Metabolic Ratios signifikant um einen Absolutbetrag von 0,105 abnimmt. Das entspricht einer relativen Veränderung um etwa 10 Prozent.

Die unter den Graphiken 6-5 und 6-6 eingetragenen Tabellen geben die Anzahl der untersuchten Patienten, den Mittelwert des MMST-Scores sowie den Mittelwert des Metabolic Ratios, die Standardabweichung *StdDev*, das Bestimmtheitsmaß *B* und die Überschreitungswahrscheinlichkeit *p* an. Das Bestimmtheitsmaß *B* errechnet sich aus dem Quadrat des Korrelationskoeffizienten *r* und beschreibt den durch die Regressionsgerade erklärbaren Anteil der y-Variabilität.



Anzahl	MMST	MR	StdDev	B	p
35	20	0,97	0,072	0,77	$< 10^{-6}$

Graphik 6-5: MMST-Abhängigkeit der mit RegWindow (RW) ermittelten Metabolic Ratios.



Anzahl	MMST	MR	StdDev	B	p
35	20	0,84	0,05	0,439	<0,001

Graphik 6-6: MMST-Abhängigkeit der mit Metabolischer Index (MI) ermittelten Metabolic Ratios.

Die in Graphik 6-6 dargestellte Regressionsgerade für die mit *Metabolic Index*(MI) ermittelten Metabolic Ratios (MR) läßt sich durch die Gleichung

$$y = 0,0056 x + 0,73$$

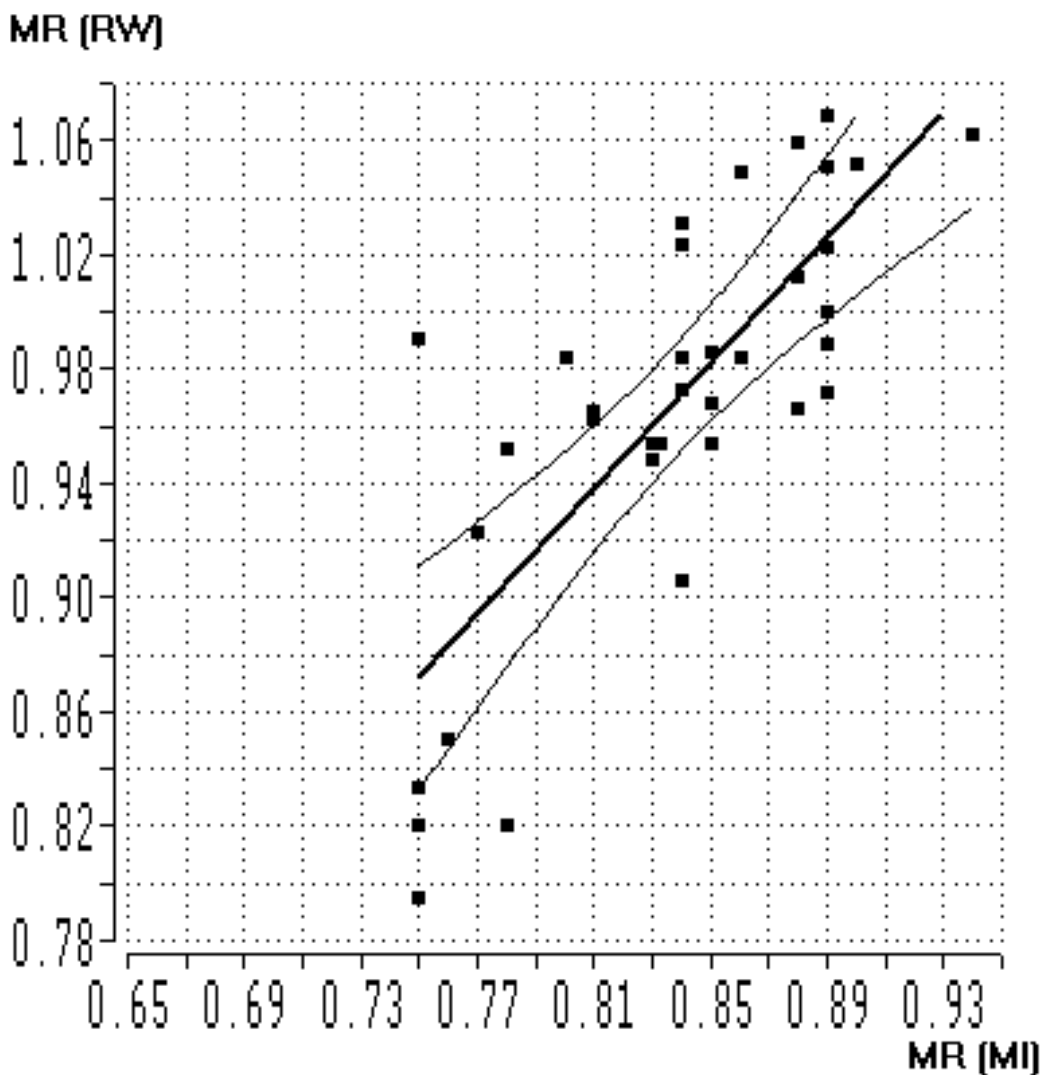
beschreiben. Dabei entspricht $y=MR(MI)$ und $x=MMST-Score$. Aus der Steigung der Regressionsgeraden ergibt sich ein Regressionskoeffizient $\beta=0,0056$ und ein y-Achsenabschnitt von $c=0,73$. Daraus folgt, daß bei einer Erniedrigung des MMST-Scores um 10 Punkte, der Wert des Metabolic Ratios um einen Betrag von 0,056 abnimmt. Das entspricht einer relativen Veränderung um etwa 5 Prozent. Der direkte Vergleich der beiden Verfahren liefert für den Metabolic Ratio demnach eine um das doppelte geringere Abhängigkeit vom MMST-Score bei *Metabolischer Index*. Die zu der Graphik gehörende Tabelle zeigt ein deutlich geringeres Bestimmtheitsmaß ($B=0,439$) an, was auf die größere Streuung der Meßdaten zurückzuführen ist. Anders ausgedrückt beträgt die betragliche Differenz der Maximal- zu den Minimalwerten der Metabolic Ratios für *RegWindow* im Vergleich zu *Metabolischer Index* auf dem selben MMST-Score-Range 1,5 mal soviel. Dies läßt eine größere Diskriminierung der Ergebnisse zu, und läßt Schwankungen in der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse kaschieren.

Die MMST-Abhängigkeiten der mit *RegWindow* ermittelten Metabolic Ratios der DAT-Subgruppen 1, 2 und 3 zeigen keine Signifikanz ($p>0,3$), deshalb wurde auf eine Darstellung der einzelnen Gruppen zugunsten der Gesamtgruppe (siehe Graphik 6-5 und 6-6) verzichtet.

In der multiplen Regression eliminiert sich unter Einbeziehung des MMST-Scores rechnerisch im Abbauverfahren der Parameter Alter, so daß beide Parameter keinen gemeinsamen, sondern lediglich der MMST-Score signifikanten Erklärungswert für den Metabolic Ratio besitzt. Hier kann deshalb auf eine graphische Darstellung ebenfalls verzichtet werden (siehe hierzu auch Kapitel 6.2.3).

6.2.2 Vergleich des Metabolic Ratio bei RegWindow und Metabolischer Index

Die mit den beiden Auswerteverfahren ermittelten Werte des Metabolic Ratios der DAT-Gruppe sind in Tabelle 6-3 zusammen mit dem MMST-Score des jeweiligen Patienten aufgelistet. Entsprechend der Graphik 6-1 werden in der Graphik 6-7 die Werte der Metabolic Ratios der DAT-Gruppe, die mit *RegWindow (RW)* erzielt wurden, mit denen des manuellen Regionalisierungsverfahren *Metabolischer Index (MI)* direkt verglichen.



Anzahl	r	B	p
35	0,784	0,614	<10 ⁻⁶

Graphik 6-7: Korrelation der Auswerteverfahren (DAT). Korrelation der Metabolic Ratios aus den Auswerteverfahren RegWindow (RW) und Metabolischer Index (MI).

Dazu werden in der Graphik 6-7 alle mit *RegWindow* ermittelten Werte der Metabolic Ratios $MR(RW)$ auf der Ordinate aufgetragen. Alle zu den selben Probanden gehörenden, mit *Metabolischer Index* ermittelten Werte $MR(MI)$ der Metabolic Ratios, werden auf der Abszisse aufgetragen. Die statistische Auswertung der Korrelation liefert dann die in der folgenden Graphik dargestellte Regressionsgerade mit den beiden Hyperbeln für die Konfidenzgrenzen $P=0,95$.

Die spezielle Wahl der Achsenwerte berücksichtigt, daß alle Werte, die mit *RegWindow* erzielt wurden, im Durchschnitt um 0,13 höher liegen als die Werte, die mit *Metabolischer Index* erzielt wurden (siehe Tabelle 6-6). Die ideale Korrelation liefert dann mit $y=MR(RW)-0,13$ und $x=MR(MI)$ die gestrichelt eingetragene Ursprungsgerade

$$y = x$$

Die aus den Daten ermittelte Regressionsgerade ist als durchgezogene Linie in die Graphik eingetragen. Sie weicht mit ihrer Steigung von $m=1,1$ nur geringfügig um $\Delta m=0,1$ von der idealen Korrelation mit $y=x$ ab.

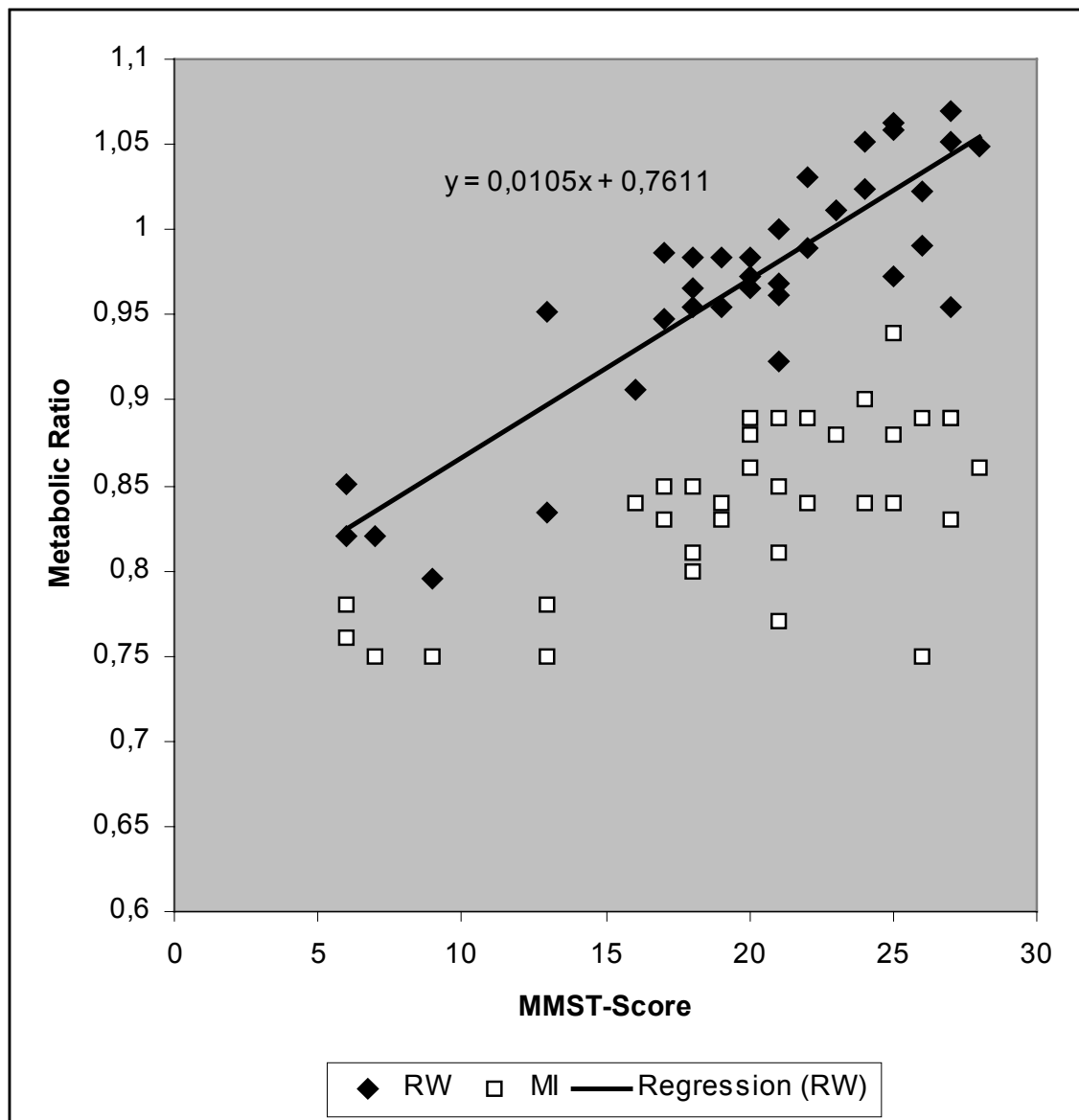
Das Ergebnis der statistischen Auswertung der Korrelationsprüfung ist der Tabelle der Graphik zu entnehmen. Wie aus der geringen Abweichung von der idealen Korrelation zu erwarten ist, weist sie eine hohe Signifikanz ($p < 10^{-6}$) auf. Die Regressionsgerade beschreibt mit einer Sicherheit von $B=61\%$ den Zusammenhang zwischen dem Ergebnis der beiden Auswerteverfahren *RegWindow* und *Metabolischer Index*.

Die mit beiden Verfahren ermittelte Abhängigkeit vom MMST-Score ist für die DAT-Gruppe analog zu der Auftragung der Non-DAT-Kontrollgruppe in der Graphik 6-4 im direkten Vergleich in Graphik 6-8 dargestellt. Sie läßt in direkter Analogie zu dem Ergebnis der Non-DAT-Kontrollgruppe folgende Vorteile des Auswerteverfahrens *RegWindow* erkennen:

- Die Streuung der Meßwerte mit *RegWindow* ist deutlich geringer als bei *Metabolic Index*, insbesondere im Bereich des MMST-Scores zwischen 20 und 30.
- Die MMST-Abhängigkeit des Metabolic Ratios ist bei *RegWindow* wesentlich stärker ausgeprägt als mit *Metabolischer Index*. Das bedeutet, daß sich schon

geringe Veränderungen des Hirnstoffwechsels im Sinne einer DAT in einer deutlichen Erniedrigung des Metabolic Ratio abzeichnen.

MMST-Abhängigkeit im Vergleich der Auswerteverfahren RW und MI



Graphik 6-8: MMST-Abhängigkeit des Metabolic Ratios (RW). Graphischer Vergleich der Ergebnisse der DAT-Gruppe mit RegWindow (RW) und Metabolischer Index (MI). Für die mit RegWindow ermittelten Werte ist die zugehörige signifikante Regressionsgerade für die Abhängigkeit vom MMST-Score eingetragen.

6.2.3 Statistische Auswertung der Ergebnisse

Tabelle 6-4 gibt eine Übersicht über die DAT-Patientengruppe und zeigt eine Zusammenfassung der Ergebnisse der statistischen Auswertung der Metabolic Ratios bezüglich der DAT-Untergruppen und des DAT-Gesamtkollektivs.

DAT	Alle	Gruppe 1 <i>leicht</i>	Gruppe 2 <i>mittel</i>	Gruppe 3 <i>Schwer</i>	HALBER (1995)	HERHOLZ (1990)
MMST	28 – 6	28 – 24	23 – 17	16 – 6	24 – 10	k.A.

Patienten						
Anzahl	35	11	17	7	10	56
♂ : ♀	16 : 19	6 : 5	8 : 9	2 : 5	k.A.	k.A.
Alter	69,1	65,3	72,5	67,0	66,6	59,9
StdDev	± 9,3	± 6,9	± 10,44	± 7,59	± 6,7	± 11,3

Metabolic Ratios (RegWindow)						
Minimum	0,795	0,954	0,923	0,795	0,74	0,59
Maximum	1,069	1,069	1,031	0,952	1,01	0,97
Median	0,973	1,049	0,972	0,834	k.A.	k.A.
Mittelwert	0,968	1,028	0,975	0,854	k.A.	k.A.
StdDev	0,072	0,039	0,026	0,056	k.A.	k.A.
p	< 10 ⁻⁶	0,919	0,018	0,045	k.A.	k.A.

Metabolic Ratios (Metabolischer Index)						
Minimum	0,75	0,75	0,77	0,75	0,74	0,59
Maximum	0,94	0,94	0,89	0,84	1,01	0,97
Median	0,84	0,88	0,85	0,76	k.A.	k.A.
Mittelwert	0,84	0,86	0,85	0,77	k.A.	k.A.
StdDev	0,05	0,05	0,04	0,03	k.A.	k.A.
p	p<0,001	p>1	0,21	0,15	k.A.	k.A.

MMST-Score						
Minimum	6	24	17	6	10	k.A.
Maximum	28	28	23	18	24	k.A.
Mittelwert	20	25,8	19,8	13,2	15,8	k.A.
StdDev	6,031	1,328	1,811	4,914	k.A.	k.A.

Tabelle 6-4: Charakteristika der DAT-Gruppen. Vergleich zu Referenzliteratur HALBER (1995) und HERHOLZ (1990).

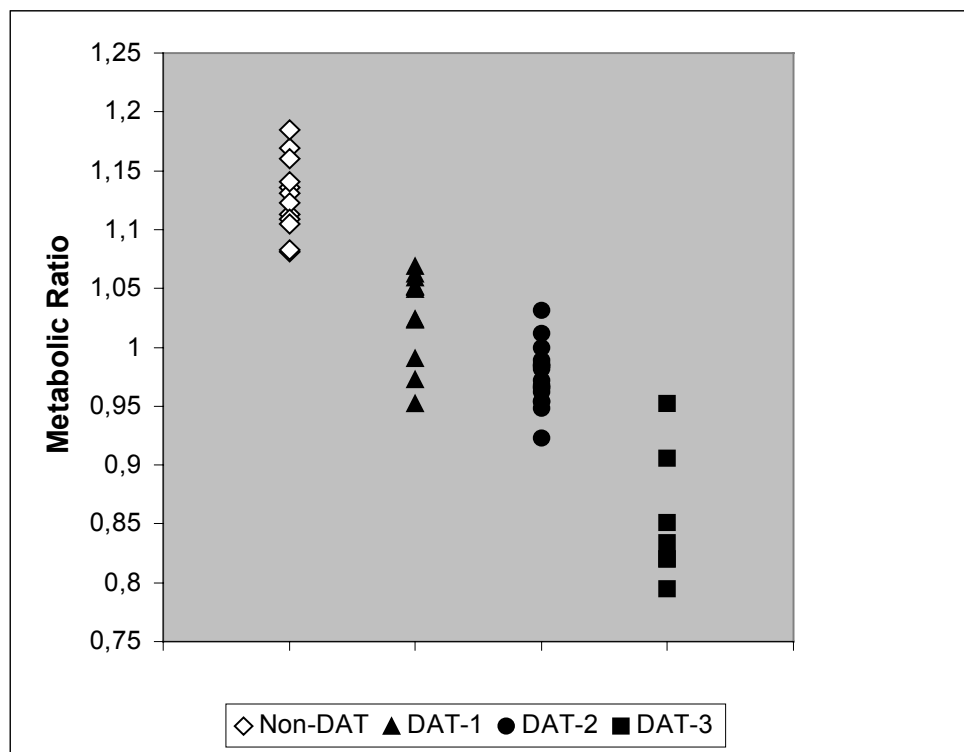
Im einzelnen lassen sich aus der statistischen Auswertung der mit RegWindow untersuchten Abhängigkeiten folgende Ergebnisse ableiten:

- Für die Regressionsgerade des DAT-Gesamtkollektivs (siehe Graphik 6-5) besteht hinsichtlich der Abhängigkeit des Metabolic Ratios vom MMST-Score eine deutliche und damit hohe Signifikanz ($p < 10^{-6}$). Die Regressionsgeraden der einzelnen Subgruppen unterliegen keiner Signifikanz.
- Das Bestimmtheitsmaß für die DAT-Gesamtgruppe ist ebenfalls sehr hoch und beträgt $B=0,73$. Die Regressionsgerade erklärt damit zu 73 Prozent den Zusammenhang zwischen Metabolic Ratio und dem MMST-Score. Nur in Höhe von 27 Prozent können andere Einflüsse, z.B. Alter, andere biologische Parameter oder Meßfehler unterschiedlichster Art für die Abweichung der Werte um die Regressionsgerade verantwortlich sein.
- Entsprechend der Regressionsgeraden variieren die Metabolic Ratios innerhalb des durch die DAT-Patienten vorgegebenen MMST-Score-Bereichs von 6 bis 28 absolut um 0.21 (von 0,80 bis 1,11) und relativ um etwa 22 Prozent.
- Wie in Kapitel 6.1.2 aus der Altersabhängigkeit der Non-DAT-Patienten zu erkennen ist, beschränkt sich der Alterseinfluß betraglich auf maximal acht Prozent Stoffwechselratenminderung über eine Alterspanne von 44 bis 78 Jahre (siehe Tabelle 6-2). Für die DAT-Gruppen eliminiert sich in der multiplen Regression rechnerisch im Abbauverfahren der Parameter Alter, so daß die beiden Parameter keinen gemeinsamen, sondern lediglich der MMST-Score signifikanten Erklärungswert für den Metabolic Ratio besitzt. Mit anderen Worten beeinflusst das MMST-Scoring dominierend über das Alter die Stoffwechselratenminderung, so daß der Alterseinfluß daher lediglich zu einer leichten nicht signifikanten zusätzlichen Stoffwechselratenminderung führt.

6.3 Trennbarkeit der Non-DAT- von der DAT-Gruppe

6.3.1 Untersuchung auf Sensitivität und Spezifität

In Graphik 6-9 sind die mit *RegWindow* ermittelten Werte der Metabolic Ratios der DAT-Subgruppen und der Non-DAT-Kontrollgruppe eindimensional nach Gruppen geordnet aufgetragen. Die gewählte Darstellung ermöglicht einen graphischen Vergleich. Auf der Ordinate ist der Metabolic Ratio und auf der Abszisse die Non-DAT-Kontrollgruppe mit den DAT-Subgruppen aufgetragen.



Graphik 6-9: Metabolic Ratios (RW) der Non-DAT-Kontrollgruppe und der DAT-Subgruppen. Ergebnis der RegWindow-Auswertung von 47 PET-Bilddatensätzen.

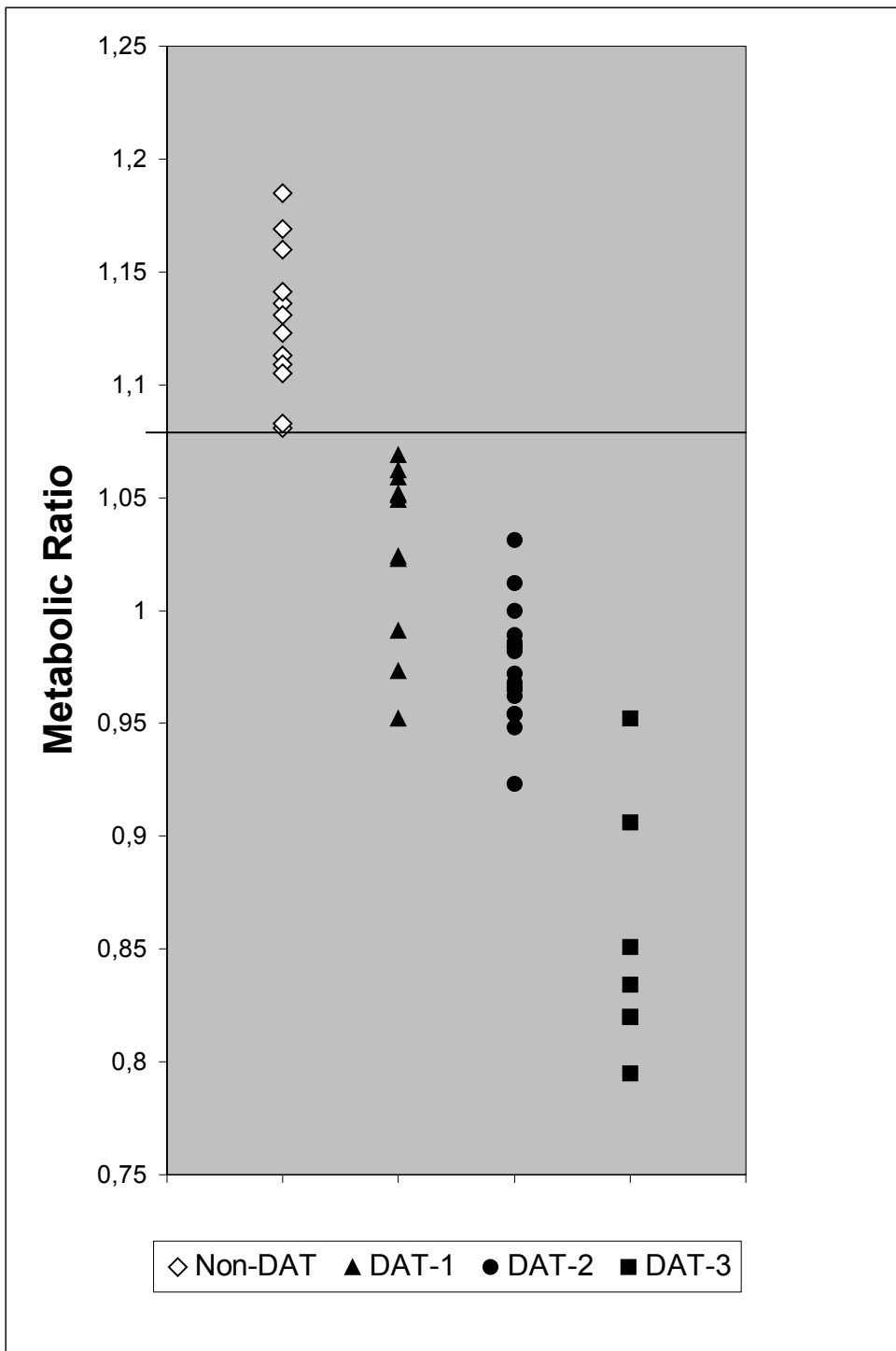
Folgende Ergebnisse werden aus der Graphik 6-9 deutlich:

- Nach HALBER (1995) wird der Cut-off-Wert zwischen den Metabolic Ratios der Non-DAT- und den DAT-Gruppen durch den Mittelwert aus dem kleinsten Wert der Non-DAT-Kontrollgruppe ($MR_{min}(Non-DAT) = 1,08$) und den größten Wert in der DAT-Gruppe 1 ($MR_{max}(Non-DAT) = 1,07$) festgelegt. Für das behandelte Kollektiv beträgt der Cut-off dementsprechend 1,075.
- Die Werte der Metabolic Ratios der Non-DAT-Gruppe liegen über denen der DAT-Gruppen und können mit einer Sensitivität und Spezifität von hundert Prozent voneinander getrennt werden. Die Zuordnungsregel lautet demnach $x < x_{Cut-off} \rightarrow$ DAT und $x > x_{Cut-off} \rightarrow$ Non-DAT.
- Mit Zunahme der Schwere der Demenz, also von den DAT-Subgruppen 1 nach 3, nimmt der Metabolic Ratio tendentiell im Betrag ab und zeigt Subgruppenüberlappungen.

Die Anforderung einer Gaußverteilung der Ergebnisse sind nach formaler Prüfung nicht erfüllt, so daß hier von einer zufälligen Verteilung ausgegangen werden muß. Die Anwendung der Diskriminanzanalyse zur Trennung der Gruppen und die Bestimmung der Standardabweichung sind deshalb formal nicht möglich.

An dieser Stelle soll nicht auf den Vergleich des Cut-off-Wertes mit der Studie von SENGUPTA (2002) verzichtet werden (Cut-off < 0,90 für DAT). In der genannten Studie liegt ebenso keine Gaußverteilung vor, trotzdem wird der Cut-off zusätzlich über den Normbereich definiert. Er errechnet sich aus der Differenz der zweifachen Standardabweichung vom Mittelwert der Metabolic Ratios der Non-DAT-Kontrollgruppe. Nach den Angaben aus Tabelle 6.2 errechnet sich der Cut-off in diesem Fall dementsprechend zu 1,064.

Die Graphik 6-10 zeigt die Zuordnungsbereiche mit graphischer Darstellung der Cut-off-Linie von 1,075 bestimmt nach der Methode von HALBER (1995), die Tabelle 6-5 stellt das Ergebnis dar.



Graphik 6-10: Zuordnung der Bereiche Non-DAT und DAT hinsichtlich der Cut-off-Trennlinie von 1,075 (siehe Markierung). Die DAT-Patienten konnten vollständig von Non-DAT-Probanden getrennt werden (Sensitivität und Spezifität entsprechen 100 Prozent).

Zuordnungsraten		Richtig	Falsch	Sensitivität und Spezifität
Non-DAT-Gruppe	Anzahl	12	0	100
	%	100	0	
<i>Cut-off 1,075</i>				
DAT-Gruppe 1	Anzahl	11	0	100
	%	100	0	
DAT-Gruppe 2	Anzahl	17	0	100
	%	100	0	
DAT-Gruppe 3	Anzahl	7	0	100
	%	100	0	
Gesamt-DAT-Gruppe	Anzahl	35	0	100
	%	100	0	

Tabelle 6-5: Non-DAT-Kontrollgruppe versus DAT-Subgruppen 1, 2, 3 und Gesamt-DAT-Gruppe (RegWindow) im Rahmen der Sensitivitäts- und Spezifitätsprüfung. Es werden jeweils alle DAT-Subgruppen vollständig von der Non-DAT-Kontrollgruppe mit einer Sensitivität und Spezifität von 100 Prozent getrennt.

6.4 Stoffwechselraten in identifizierten Hirnregionen bei der DAT

6.4.1 Normierung der Stoffwechselraten auf das Cerebellum

Wie bereits in Kapitel 4.5.1 dargestellt, existieren bei der DAT Referenzhirnregionen mit uneingeschränkten Stoffwechselraten (*non-affected*), von denen sich Hirnregionen mit gestörten Stoffwechselraten (*affected*) unterscheiden lassen. Letztere zeichnen sich im PET durch erniedrigte Stoffwechselraten (*affected*) aus. *RegWindow* liefert hierzu Stoffwechselraten aus den identifizierten Hirnregionen. Die Beträge der Stoffwechselraten werden in unserem Modell bei Akquisition der PET-Bilddatensätze nicht quantifiziert. Man erhält bei der Auswertung der Bilddatensätze nur relative Stoffwechselraten, womit der relative Unterschiede der Stoffwechselraten in den verschiedenen Hirnregionen bestimmt werden kann. Hierzu werden die Stoffwechselraten der von *RegWindow* identifizierten Hirnregionen bilateral auf das Cerebellum normiert, d.h. die Mediane der Stoffwechselraten (Q_n) der einzelnen Hirnregionen (n) werden ins Verhältnis zum Median der Stoffwechselraten des Cerebellum (Q_C) gesetzt. Das Cerebellum eignet sich dazu sehr gut, da es bei DAT lange Zeit konstante Stoffwechselraten zeigt. Dann erst können die auf diese Weise

normierten Stoffwechselraten ($q_n=Q_n/Q_C$) der einzelnen Patienten und Probanden miteinander verglichen werden. Die Mittelwerte der Stoffwechselraten der einzelnen durch *RegWindow* erfaßten Hirnregionen sind für die Non-DAT-Kontrollgruppe sowie für die DAT-Subgruppen 1 bis 3 in Tabelle 6-6 aufgelistet und können auf diese Weise miteinander verglichen werden. Die Tabelle enthält ferner die Anzahl der Pixel des jeweiligen Hirnareals. Diese Werte charakterisieren die Größe der untersuchten Hirnregionen.

Hirnregion	Voxel-Anzahl	Non-DAT (SWR)	DAT-1 (SWR)	DAT-2 (SWR)	DAT-3 (SWR)
Cuneus	2880	1,118	1,099	1,098	1,126
Gyri occipitales	2900	1,020	0,950	0,953	0,898
Gyri orbitales	546	0,808	0,917	0,817	0,894
Gyrus angularis	415	1,119	0,904	0,875	0,682
Gyrus cinguli	4088	0,954	0,791	0,845	0,840
Gyrus frontalis inferior	3392	1,027	1,040	0,953	1,041
Gyrus frontalis medius	5087	1,136	1,131	1,003	1,062
Gyrus frontalis superior	6863	1,091	1,141	1,042	1,121
Gyrus occipitotemporalis lateralis	1445	1,030	0,968	0,979	0,941
Gyrus occipitotemporalis medialis	1719	1,099	1,032	1,049	1,053
Gyrus parahippocampalis	1151	0,796	0,738	0,716	0,713
Gyrus postcentralis	2086	1,046	1,005	1,005	1,049
Gyrus praecentralis	3011	1,083	1,066	1,029	1,090
Gyrus rectus	205	0,810	0,864	0,816	0,897
Gyrus supramarginalis	330	1,076	0,920	0,896	0,769
Gyrus temporalis inferior	1446	1,008	0,897	0,876	0,721
Gyrus temporalis medius	3371	1,061	0,919	0,914	0,789
Gyrus temporalis superior	4243	0,999	0,930	0,906	0,876
Hippocampus	57	0,892	0,795	0,774	0,792
Insula	1351	0,967	0,992	0,944	1,034
Lobulus parietalis inferior	1897	1,055	0,930	0,907	0,848
Lobulus parietalis superior	825	1,022	0,953	0,915	0,893
Lobulus paracentralis	779	1,073	1,082	1,022	1,109
Nucleus caudatus	1211	0,931	0,781	0,707	0,749
Praecuneus	2936	1,132	1,066	1,006	0,933
Putamen	164	0,982	0,973	0,950	1,048
Pontes corporis striatum	2221	0,932	0,993	0,971	1,065
Thalamus	2020	0,999	0,987	0,946	1,010
Uncus	1157	0,565	0,688	0,595	0,626
Mesencephalon	712	0,801	0,731	0,795	0,846
Pons	2178	0,793	0,712	0,739	0,745
Cerebellum	16676	1,000	1,000	1,000	1,000
Cornu anterius ventriculi lateralis	776	0,774	0,554	0,511	0,550
Cornu inferior ventriculi lateralis	313	0,700	0,634	0,595	0,590
Ventriculus tertius	61	0,875	0,765	0,739	0,807
Corpus callosum	1155	0,647	0,477	0,466	0,520

Tabelle 6-6: Ergebnistabelle – Mittelwerte der normierten Stoffwechselraten (SWR) in den Hirnregionen der Einzelkollektive. Es sind die Mittelwerte der auf das Cerebellum normierten Stoffwechselraten und die Größe der durch *RegWindow* erfaßten Hirnregionen angegeben.

6.4.2 Mittlere prozentuale Minderung der DAT-Stoffwechselraten

Die Veränderungen der Stoffwechselraten für die drei DAT-Subgruppen bezogen auf die Non-DAT-Gruppe sind für 18 durch *RegWindow* erfaßten relevante Hirnregionen aus Tabelle 6-6 angegeben, die in den folgenden Analysen genauer untersucht werden. Die restlichen 18 Hirnareale sind aus den im folgenden beschriebenen Gründen für einen Vergleich ungeeignet:

- Die Hirnregionen *Gyrus cinguli*, *Nucleus caudatus*, *Mesencephalon*, *Cornu anterius und inferior ventriculi lateralis*, *Ventriculus tertius*, *Corpus callosum*, *Gyri orbitales*, *Gyrus frontalis inferior und superior*, *Gyrus rectus*, *Insula*, *Pontes corporis striatum*, *Uncus*, *Lobulus paracentralis*, *Putamen und Pons* werden wegen der anatomischen Abgrenzungsschwierigkeiten infolge des relativ geringen Auflösungsvermögen in der PET sowie der geringen repräsentierenden Voxelanzahl in *RegWindow* (siehe Tabelle 6-6) und dem daraus resultierenden großen Variationskoeffizienten ausgeschlossen, da sie nicht die strengen Einschlußkriterien erfüllen wie sie auch HALBER (1995) in seiner Arbeit fordert. Tabelle 6-7 zeigt die verbliebenen Hirnregionen, welche die für diese Arbeit harten Einschlußkriterien zur objektiven Ergebnisbeurteilung erfüllen. Bei den weiteren Betrachtungen sind noch alle vier bei HALBER (1995) für das Programm *RegWindow* berücksichtigten Hirnregionen weiterhin enthalten (siehe kursiv gedruckte Hirnregionen in Tabelle 6-7).
- Das Cerebellum fällt aufgrund seiner Referenzstoffwechselfunktion für weitere Betrachtungen aus (siehe Kapitel 6.4.1).

Zur Bestimmung des unterschiedlichen Einflußgrades der DAT auf die gemittelten Stoffwechselraten der einzelnen Hirnareale werden die in Tabelle 6-6 angegebenen Mittelwerte der Stoffwechselraten der Non-DAT-Kontrollgruppen als Referenzstoffwechselraten verwendet. In Tabelle 6-7 ist das Ergebnis der Signifikanzprüfung nach Wilcoxon in schraffierten Graustufen angegeben (Erklärung siehe Tabellenlegende).

Die relative prozentuale Minderung der mittleren Stoffwechselraten (SWR) der einzelnen n Hirnareale der DAT-Subgruppen $q_n(DAT)$ in Bezug auf die Stoffwechselraten der einzelnen zugehörigen n Hirnareale der Non-DAT-Gruppe $q_n(Non-DAT)$ ergibt sich für die Patienten der i -ten DAT-Subgruppe ($DAT-i$) aus den relativen Gruppenmittelwerten wie die folgende Formel zeigt:

$$\frac{\Delta \bar{q}}{q} = \left[\frac{\bar{q}_n(DAT - i)}{\bar{q}_n(Non - DAT)} - 1 \right] \times 100\%$$

Lfd. Nr.	Hirnregion		Prozentuale Veränderung der SWR in %			
	Non-affected	affected	DAT-1	DAT-2	DAT-3	m
1		<i>Gyrus angularis</i>	-19	-22	-39	-141
2	Gyrus temporalis inferior		-11	-13	-29	-106
3		<i>Gyrus supramarginalis</i>	-14	-16	-29	-105
4		<i>Gyrus temporalis medius</i>	-13	-14	-25	-89
5	Lobulus parietalis inferior		-12	-14	-20	-72
6	Praecuneus		-6	-11	-18	-67
7	Hippocampus		-10	-13	-11	-61
8	Lobulus parietalis superior		-7	-10	-13	-48
9	Gyrus temporalis superior		-7	-9	-13	-47
10	Gyri occipitales		-7	-7	-12	-44
11		<i>Gyrus frontalis medius</i>	-2	-7	-11	-43
12	Gyrus parahippocampalis		-7	-10	-11	-41
13	Gyrus occipitotemporalis lateralis		-6	-5	-9	-31
14	Gyrus occipitotemporalis medialis		-4	-5	-6	-13
15	Gyrus praecentralis		-2	-5	0	-1
16	Thalamus		-1	-5	0	+1
17	Gyrus postcentralis		-4	-4	0	+2
18	Cuneus		-2	-2	1	+4

Tabelle 6-7: Ergebnistabelle – Prozentuale Stoffwechselratenminderung in den untersuchten Hirnregionen bei quantitativer Auswertung der durch die DAT verursachten mittleren prozentualen Veränderungen der Stoffwechselraten bezogen auf den Mittelwert der Non-DAT-Kontrollgruppe in den mit RegWindow erfaßten relevanten Hirnregionen. Kursiv gedruckte Hirnregionen entsprechen den in RegWindow berücksichtigten betroffenen Hirnregionen bei der DAT nach HALBER (1995). m entspricht der Steigung der Regressionsgeraden (siehe Text). Die grau unterlegten Felder charakterisieren von hell nach dunkel die Signifikanz ihres Stoffwechselraten-unterschiedes von $p < 0,05$ über $p < 0,01$ nach $p < 0,005$ mit Hilfe des Wilcoxon-Test.

6.4.3 Stoffwechselratenunterschied mit Prüfung auf Signifikanz

Mit Hilfe des Wilcoxon-Test für nicht-parametrische Verteilung konnte die aufgestellte Nullhypothese $H_0(q_{DAT}=q_{Non-DAT})$ bezüglich der Stoffwechselraten auf einem Signifikanzniveau von $P=0,95$ geprüft und widerlegt werden. Die signifikanten Stoffwechselratenunterschiede der DAT-Gruppen gegenüber der Non-DAT-Kontrollgruppe bei einer Überschreitungswahrscheinlichkeit von $0,05 > p > 0,01$ sowie $0,01 > p > 0,001$ und $p < 0,001$ mit erniedrigten Stoffwechselraten sind in Tabelle 6-7 durch drei Graustufen von hell nach dunkel dargestellt. Je höher die Wahrscheinlichkeit eines signifikanten Unterschiedes, desto intensiver ist der Graustufenwert. Aus der prozentualen Stoffwechselratenminderung in den drei DAT-Subgruppen lassen sich Steigungen m der jeweiligen Regressionsgerade bestimmen. Hier zeigt sich eine direkte Proportionalität hinsichtlich der prozentualen Stoffwechselratenminderung und der Steigung.

6.4.4 Einfluß der DAT auf die mittleren Stoffwechselraten

Der Einfluß der DAT auf die Stoffwechselraten kann graphisch als Ergebnis aus Tabelle 6-7 dargestellt werden. Graphik 6-11 zeigt die Minderung der mittleren Stoffwechselraten in den einzelnen Hirnregionen als Funktion des Schweregrades der Demenz. Auf der Ordinate sind die prozentualen Veränderungen der mittleren Stoffwechselrate ($\Delta SWR = \text{Delta-SWR}$) der jeweiligen Gruppe im Vergleich zum Mittelwert der Stoffwechselrate der Non-DAT-Kontrollgruppe für die einzelnen Hirnareale aufgetragen. Auf der Abszisse sind die Änderungen der gemittelten Metabolic Ratios der einzelnen Subgruppen bezogen auf den Mittelwert des Metabolic Ratios der Non-DAT-Kontrollgruppe aufgetragen. Für die Werte auf der x-Achse ergibt sich mit den Mittelwerten der Stoffwechselraten aus Tabelle 6-6 die in Tabelle 6-8 dargestellte grau unterlegte Zuordnung.

x-Achse	\bar{x} -MR	Δ MR	\bar{x} -MMST	Δ MMST
Non-DAT	1,128	0	36 ¹⁸	0
DAT-1	1,028	0,10	26	-10
DAT-2	0,975	0,153	21	-15
DAT-3	0,854	0,274	9	-27

Tabelle 6-8: Zuordnungstabelle. Der Non-DAT-Gruppe und der DAT-Subgruppen werden einem Abszissenwert x zugeordnet. Angegeben sind die Gruppendurchschnittswerte \bar{x} der Metabolic Ratios MR sowie der MMST-Werte. Daraus lassen sich Gruppenwertdifferenzen für den Metabolic Ratio (Δ MR) und den MMST-Wert (Δ MMST) bilden. Die Ergebnisse stammen aus Graphik 6-5.

In Graphik 6-5 wurde gezeigt, daß ein linearer Zusammenhang zwischen dem Metabolic Ratio und dem MMST-Score existiert – hierzu wurde die lineare Regression bestimmt. Anstelle der auf der Abszisse gewählten Zuordnung zu der in Tabelle 6-8 grau unterlegten direkten Meßgröße Δ MR könnte damit auch als indirekte Zuordnung die Minderung des MMST-Scores verwendet werden. Aus Graphik 6-5 wird deutlich, daß einem Δ MR-Schritt von 0,1 hierbei eine durchschnittliche Abnahme des MMST-Scores (Δ MMST) um 10 Punkte entspricht.

Um einen direkten optischen Vergleich zu ermöglichen, werden alle Abhängigkeiten in einer Graphik dargestellt. Für eine bessere Zuordnung der einzelnen Punkte und deren Abhängigkeiten wurden die jeweils zusammen gehörigen Punkte der 18 Hirnareale in Graphik 6-11 durch Geraden miteinander verbunden. Aus den unterschiedlich betragslichen Minderungen der Stoffwechselraten in den einzelnen Hirnregionen wird deutlich, daß die DAT einen sehr unterschiedlichen Einfluß auf die einzelnen Hirnareale hat. Zur Quantifizierung dieses Einflusses der DAT auf die regionalen Stoffwechselraten ist die relative Minderung der Stoffwechselraten bezüglich des Schweregrades der DAT unter Berücksichtigung der Stoffwechselraten in den Subgruppen bestimmt. Für jedes einzelne Hirnareal der insgesamt 18 Hirnareale aus Tabelle 6-7 wurde dazu die jeweilige Regressionsgerade bestimmt.

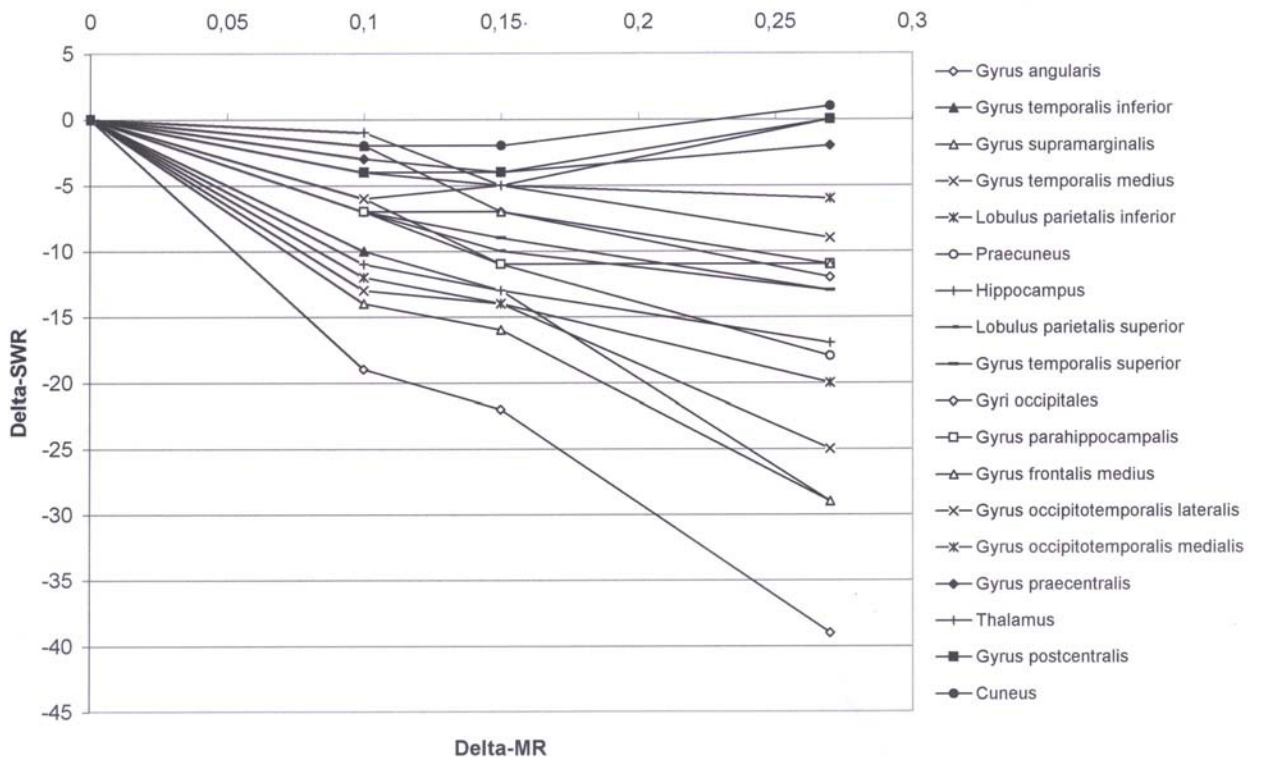
Non-DAT

DAT-1

DAT-2

DAT-3

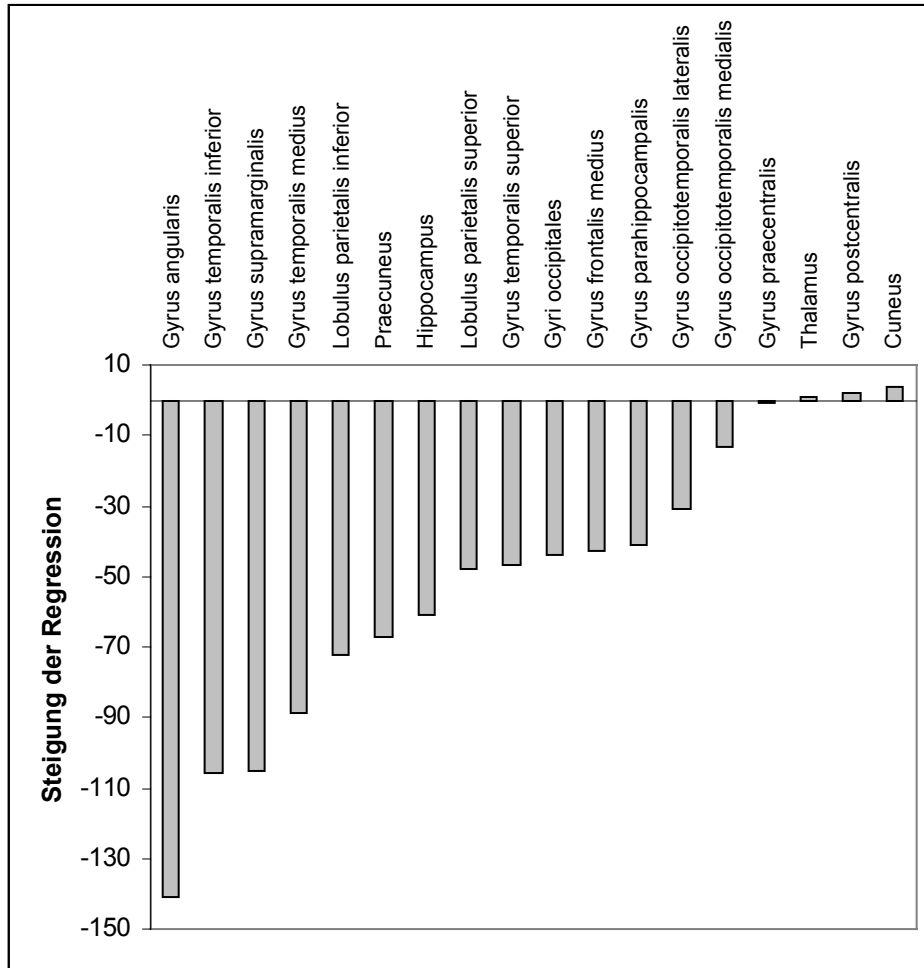
¹⁸ Der fiktive MMST-Wert von 36 für die Non-DAT-Gruppe ergibt sich aus Extrapolation der Regressionsgeraden in Graphik 6-5 als zugehöriger Abszissenwert aus dem Mittelwert der Metabolic Ratios der Non-DAT-Gruppe.



Graphik 6-11: Einfluß der DAT auf die gemittelten Stoffwechselraten in den einzelnen relevanten Hirnregionen. Den Abszissenwerten $x=\Delta MR=0$ sind die einzelnen DAT-Subgruppen zugeordnet, $x=0$ entspricht hierbei der Non-DAT-Gruppe (siehe hierzu Tabelle 6-8). Die mittlere Betrag der Stoffwechselratenminderung in den entsprechenden Hirnregionen ist auf der Ordinate, der mittlere Metabolic-Ratio-Gruppenunterschied auf der Abszisse aufgetragen. Die Werte sind durch Geraden zur besseren Übersicht der Steigerungs- bzw. Minderungstendenz der Stoffwechselraten miteinander verbunden.

Die auf diese Weise ermittelte Steigung m der jeweiligen Regressionsgeraden ist das beste Maß für den Einfluß der Demenz auf die Minderung der Stoffwechselrate der betrachteten Hirnregion. Da die einzelnen Hirnregionen sehr unterschiedlich durch die DAT beeinflusst werden, sind die Steigungen entsprechend verschieden groß. Die Werte der Steigung m wurden in Tabelle 6-7 mitaufgenommen und als Ordnungsparameter verwendet. Damit ist es möglich, eine Rangordnung des DAT-Einflusses in den unterschiedlichen Regionen aufzustellen. Der Einfluß der Demenz auf die einzelnen Hirnareale ist zur Übersicht in Graphik 6-12 in Diagrammform dargestellt.

Es zeigt sich hier, daß die Stoffwechselraten im Gyrus angularis am stärksten über die DAT-Subgruppen vermindern, wohingegen hier der Thalamus, der Gyrus postcentralis sowie der Cuneus gesteigerte Stoffwechselraten aufweisen.



Graphik 6-12: Steigung m der Regressionsgeraden für die jeweiligen Hirnregionen, geordnet von Hirnregionen mit steilem Abfall der Stoffwechselraten bezüglich dem Schweregrad der Demenz (im Verlauf von der Non-DAT-Kontrollgruppe über die DAT-Subgruppen). Es fallen hier auch Hirnregionen mit gesteigerten Stoffwechselraten auf (siehe hierzu auch Tabelle 6-7).

6.4.5 Unilaterale versus bilaterale Stoffwechselratenminderung

In einigen Hirnregionen war ein signifikanter Unterschied im Befall der linken bzw. rechten Hemisphäre aufgefallen. Diese Beobachtung ist hinsichtlich der DAT-Frühdiagnose vor allem für die *affected* Hirnregionen von Interesse.

Zur Auswertung dieser Beobachtung werden nur die ersten fünf Hirnregionen aus Tabelle 6-11 nominiert, für die signifikante Stoffwechselratenunterschiede im Wilcoxon-Test auf einem Signifikanzniveau von $P=0,95$ nachgewiesen werden konnten. Es werden die prozentualen Patientenzahlen herangezogen, bei denen der Befall entweder links oder rechts dominiert und werden dann seitengetrennt untersucht. Das Ergebnis der Auswertung ist in Tabelle 6-9 angegeben und zeigt, daß der prozentuale Anteil der Stoffwechselratenminderung überwiegend links für Patienten mit geringgradiger DAT (DAT-1) ausgeprägt ist. Das wandelt sich erst für Patienten mit schwergradiger Demenz (DAT-3) zugunsten der Gegenseite, die einen signifikant verstärkten Befall der rechten Seite aufweisen.

Lfd. Nr.	Hirnregion	DAT-1		DAT-2		DAT-3	
		links	rechts	links	rechts	Links	rechts
1	Gyrus angularis	71 %	29 %	48 %	52 %	28 %	72 %
2	Gyrus temporalis inferior	59 %	41 %	64 %	36 %	22 %	78 %
3	Gyrus supramarginalis	67 %	33 %	66 %	34 %	14 %	86 %
4	Gyrus temporalis medius	65 %	35 %	70 %	30 %	18 %	82 %
5	Lobulus parietalis inferior	59 %	41 %	68 %	32 %	20 %	80 %

Tabelle 6-9: Prozentualer Anteil der DAT-Patienten, deren Stoffwechselrate in den Hirnregionen mit signifikanter Stoffwechselratenminderung nach Tabelle 6-11 links- bzw. rechtsseitig stärker erniedrigt ist.

Beschreibend kann demnach festgestellt werden, daß die Stoffwechselraten in den in Tabelle 6-9 angegebenen Hirnregionen der Patienten der DAT-1-Subgruppe prozentual häufiger (größer 50 Prozent) links gemindert sind. Bei schwacher und mittelgradiger Demenz ist der Stoffwechsel der linke Seite stärker betroffen, bei schwerer Demenz verschiebt sich die Stoffwechselratenminderung zulasten der rechte Hemisphäre.

Zur Quantifizierung der seitengetrenten Stoffwechselratenminderung bei der DAT ist die prozentuale Abweichung der Mittelwerte der Stoffwechselraten der rechten und linken Hemisphäre der einzelnen Hirnregionen bestimmt, die gemäß folgender Formel für alle identifizierten und relevanten Hirnregionen ohne Signifikanznachweis nach Kapitel 6.4.2 ermittelt wird:

$$\frac{\overline{\Delta q_{r/l}}}{\overline{q}} = \frac{\overline{q_n(rechts)} - \overline{q_n(links)}}{\overline{q_n}} \times 100\%$$

Ein positiver Wert zeigt dabei an, daß die Stoffwechselrate der linken Seite stärker reduziert ist. Die Mittelung über die Stoffwechselraten der Subgruppen kompensiert einen Teil der rechts-links-Abweichungen. Das Ergebnis der Rechnung liefert damit nur die prozentualen Netto-Abweichungen, die mit Werten im Bereich von +2 bis -9 Prozent relativ gering sind. Die Abweichungen sind für alle untersuchten Bereiche in Tabelle 6-10 enthalten. Für die ersten fünf am stärksten betroffenen Regionen gilt, daß zunächst bei leichter und mittelgradiger DAT die linke Hemisphäre stärker betroffen ist (DAT-1 und DAT-2 haben ausschließlich positive Werte) und schließlich zuletzt die rechte Hirnhälfte stärker betroffen wird (DAT-3 hat ausschließlich negative Werte).

Quantifizierte prozentuale Stoffwechselratenminderung im Seitenvergleich					
Lfd.Nr.	Hirnregion	Non-DAT	DAT-1	DAT-2	DAT-3
1	Gyrus angularis	-3%	+2%	+3%	-2%
2	Gyrus temporalis inferior	-1%	+8%	+1%	-8%
3	Gyrus supramarginalis	0%	+7%	+5%	-9%
4	Gyrus temporalis medius	0%	+5%	+4%	-4%
5	Lobulus parietalis inferior	-1%	+5%	+4%	-4%
6	Praecuneus	-4%	+1%	+1%	0%
7	Hippocampus	-2%	+6%	+1%	-2%
8	Lobulus parietalis superior	0%	+1%	-1%	-8%
9	Gyrus temporalis superior	0%	+2%	+5%	-4%
10	Gyri occipitales	-2%	0%	0%	-7%
11	Gyrus frontalis medius	+1%	+4%	-1%	-1%
12	Gyrus parahippocampalis	+3%	+5%	+3%	-2%
13	Gyrus occipitotemporalis lateralis	0%	-2%	0%	-2%
14	Gyrus occipitotemporalis medialis	0%	+2%	+3%	-1%
15	Gyrus praecentralis	-2%	+4%	+2%	-2%
16	Thalamus	-1%	+7%	+4%	-1%
17	Gyrus postcentralis	0%	+2%	+2%	-4%
18	Cuneus	-2%	+2%	+2%	-1%

Tabelle 6-10: Mittelwerte der prozentualen Unterschiede der Stoffwechselraten zwischen der rechten und linken Hemisphäre (positiv für Stoffwechselratenminderung links>rechts; negativ für Stoffwechselratenminderung rechts>links).

7 DISKUSSION

Die Auswertung der Untersuchungsergebnisse der Non-DAT-Kontrollgruppe und der DAT-Subgruppen lassen erkennen, daß das Verfahren *RegWindow* zuverlässige Werte für die Metabolic Ratios aus relativen ^{18}F -2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glukose-Uptakewerten liefert. Dabei ist es gelungen, eine signifikante Altersabhängigkeit des Metabolic Ratios an einer gesunden Kontrollgruppe zu ermitteln. Ferner ist es mit *RegWindow* gelungen, eine deutliche MMST-Abhängigkeit des Metabolic Ratios an einem DAT-Patientenkollektiv zu charakterisieren. Damit konnte auch gezeigt werden, daß *RegWindow* nach Festlegung von Normbereichen für die Metabolic Ratios und den zugehörigen Cut-off-Wert, gesunde Probanden eindeutig von dementen Patienten mit einer Sensitivität und Spezifität von 100 Prozent zu unterscheiden vermag. Die Ergebnisse werden im folgenden detailliert diskutiert und mit den Ergebnissen des manuellen ROI-Regionalisierungsverfahren (*Metabolischer Index*) nach SENGUPTA (2002) indirekt verglichen. Vorweg läßt sich ein deutlicher Vorteil des standardisierten Regionalisierungsverfahren *RegWindow* formulieren, da es bei Verwendung relativer ^{18}F -2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glukose-Uptakewerten nicht invasiv ist, im Gegenteil zu Stoffwechseluntersuchungen bei HALBER (1995) und HERHOLZ et al. (1990) aus quantifizierten ^{18}F -2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glukose-Inputfunktionen über invasive arterielle Blutwerte (3-Kompartimentmodell nach SOKOLOFF et al. 1977), die sich aufwendig errechnen lassen. *RegWindow* legt einen Grundstein zur Validierung als einfach bedienbares Regionalisierungsverfahren aufgrund seines zeiter sparenden halbautomatischen Anpassungsalgorithmus und ist deshalb relativ anwenderunabhängig im Vergleich zum konventionellen Verfahren *Metabolischer Index*.

7.1 Diskussion der Ergebnisse der Non-DAT-Kontrollgruppe

7.1.1 PC-Software *RegWindow* und *Metabolischer Index* im Vergleich

RegWindow liefert konstant reproduzierbare relative Stoffwechselraten aus 36 identifizierten Hirnregionen (*Metabolischer Index* – 8 Hirnregionen), ist leicht erlernbar sowie auch leicht bedienbar und eignet sich deshalb hervorragend für die klinische Routine. Die Ergebnisse bezüglich des Metabolic Ratios zeigen eine höhere Bandbreite des Maximal- und Minimalwertes; dies erlaubt deutlichere Aussagen hinsichtlich der Fragestellung zur Trennbarkeit von DAT- und Non-DAT-Patienten, da in diesem Falle die bei *RegWindow* schon geringe Varianz bei guter Reproduzierbarkeit der Ergebnisse noch weniger schwer wiegt. Mit anderen Worten streuen die mit der manuellen Regionalisierungsmethode *Metabolischer Index* ermittelten Werte des Metabolic Ratios für die Non-DAT-Kontrollgruppe und die DAT-Gruppe wesentlich stärker als diejenigen, die mit *RegWindow* ermittelt wurden. *RegWindow* liefert dadurch genauere Ergebnisse mit höherer Bandbreite über das untersuchte Kollektiv und ist damit dem Verfahren *Metabolischer Index* überlegen. Beim Vergleich der erzielten Ergebnisse der Non-DAT-Gruppe und insbesondere bei den Beispielen der Altersabhängigkeit der Metabolic Ratios der Non-DAT-Kontrollgruppe und der MMST-Abhängigkeit des DAT-Patientenkollektivs kann aufgrund der geringeren Streuung der Meßdaten demonstriert werden, daß die computergestützte standardisierte Auswertung mit *RegWindow* hierzu eine signifikante Regressionsgerade liefert. Im Gegensatz dazu liefert das manuelle Regionalisierungsverfahren *Metabolic Index* im Fall der Altersabhängigkeit kein signifikantes Ergebnis.

Die mit *RegWindow* (*RW*) ermittelten Metabolic Ratios (MR) liegen im Vergleich zu den mit *Metabolischer Index* (*MI*) erzielten Ergebnissen bei höheren Werten. Unter Berücksichtigung dieser Verschiebung kann innerhalb der Konfidenzgrenzen mit den Gleichungen

$$MR(RW) = MR(MI) + 0,18 \quad \text{für die Non-DAT-Kontrollgruppe}$$

$$MR(RW) = MR(MI) + 0,13 \quad \text{für das DAT-Patientenkollektiv}$$

im Rahmen der starken Streuung der Meßgrößen eine 1:1 Abbildung der Metabolic Ratios in Bezug auf die Regression hergestellt werden (siehe Graphik 6-1 für das Non-DAT-Kollektiv und Graphik 6-7 für das DAT-Kollektiv). Die Inkongruenz der Ergebnisse kann dabei aus der unterschiedlichen Ausrichtung der Transversalschnittebene (*RegWindow* – AC-PC-Linie; *Metabolischer Index* – Deutsche Horizontale) resultieren. Zudem ist die Verschiebung der Metabolic Ratios um den Betrag 0,18 bzw. 0,13 durch die Auswahl der interessierenden Hirnregionen, deren unterschiedliche Lage und Größe der Atlas-ROIs sowie dem unterschiedlichen Berechnungsalgorithmus des Metabolic Ratios begründet.

Die Inspektion der Atlas-Anpassung bei der Berechnung des Metabolic Ratios durch *RegWindow* zeigt vor allem Unzulänglichkeiten hinsichtlich der Anpassung des Cerebellums. Das Cerebellum wurde grundsätzlich im Atlas-Flächenausmaß überschätzt, der automatische Atlas-ROI teilweise außerhalb der Hirnstruktur gesetzt, und somit die Stoffwechselraten fälschlicherweise nach unten korrigiert. Für den Quotienten aus den *affected* und *non-affected* Hirnregionen resultiert daraus ein erniedrigter Nenner, was wiederum den Metabolic Ratio nach oben korrigiert. Dieses Problem existiert für das manuelle Regionalisierungsverfahren *Metabolischer Index* so direkt nicht. Hier kann eine individuelle unabhängige Atlas-Anpassung mittels ROI-Technik erfolgen. Entsprechend muß hier das Ergebnis des Metabolic Ratios unter dem Ergebnis von *RegWindow* liegen.

7.1.2 Altersabhängigkeit des Metabolic Ratio

Der natürliche Verlauf der Altersatrophie bei gesunden Menschen mit physiologisch erniedrigter Stoffwechselaktivität impliziert eine physiologische Altersabhängigkeit der Metabolic Ratios im Non-DAT-Kollektiv. Diese Altersabhängigkeit konnte in dieser

Arbeit mit *RegWindow* nachgewiesen und quantifiziert werden. *RegWindow* liefert für die ermittelten Werte der Metabolic Ratios der Non-DAT-Kontrollgruppe eine signifikante Abhängigkeit vom Alter der Probanden. Sie kann mit der in Kapitel 6.1.2 beschriebenen Regressionsgeraden

$$y = - 0,0023 x + 1,263$$

dargestellt werden.

Im untersuchten Altersbereich von 40 bis 80 Jahren nimmt der Metabolic Ratio mit zunehmendem Alter signifikant um acht Prozent ab. Mit dieser im Vergleich zum Einfluß der DAT relativ geringen Änderung wird bei der natürlichen Alterung die Schwelle zur DAT noch nicht erreicht. Die Reduktion entspricht zwei Prozent pro Dekade, wenn man von einem Durchschnittswert von 1,128 (vergleiche Tabelle 6-2) ausgeht. Mit dem Verfahren *Metabolischer Index* kann kein signifikanter Nachweis der Altersabhängigkeit nachgewiesen werden, da die Streuung der Punkte zu hoch ist, obwohl eine Tendenz deutlich erkennbar ist.

Die Befunde verschiedener PET-Labors zur Frage der Altersabhängigkeit der Stoffwechselraten sind nicht direkt vergleichbar, da sie auf manueller ROI-Technik basieren. KUHLE et al. (1982) beschreiben bei 40 gesunden Probanden eine 26-Prozent-Erniedrigung zwischen dem 18. und 78. Lebensjahr, das entspricht pro Dekade einer Reduktion um 4,3 Prozent, also etwa doppelt soviel wie in dieser Arbeit ermittelt wurde. SZELIES und HEISS (1997) zeigten eine Reduktion der globalen Hirnstoffwechselrate mit steigendem Lebensalter, die trotz großer Variationsbreite statistisch signifikant ($p < 0,05$) war, jedoch weniger als 2 Prozent pro Dekade betrug. Demgegenüber finden DUARA et al. (1984) bei Probanden zwischen 21 und 83 Jahren keinerlei signifikante Alterskorrelation. Auch SALMON et al. (2000) beschreiben eine Altersabhängigkeit des Stoffwechselfunktion in einzelnen Hirnregionen. HERHOLZ et al. (2002) bestätigen weitestgehend die Ergebnisse dieser Arbeit, die ebenfalls eine Altersabhängigkeit der Stoffwechselraten für eine Non-DAT-Kontrollgruppe nachweisen und für die DAT-Gruppe eine signifikante Abnahme der Stoffwechselraten beschreiben (siehe Kapitel 6.1.2, 6.2.1 und 6.2.3).

7.2 Diskussion der Ergebnisse der DAT-Gruppe

7.2.1 MMST-Abhängigkeitsprüfung des Metabolic Ratio mit RegWindow

Für das in dieser Arbeit untersuchte DAT-Gesamtkollektiv ergibt sich hinsichtlich der mit *RegWindow* ermittelten linearen Abhängigkeit des Metabolic Ratios vom MMST-Score eine hohe Signifikanz, obwohl der MMST-Score bezüglich Reproduzierbarkeit anderen Einflußgrößen wie Tagesform und konstitutionelle sensorielle Aufnahmefähigkeit ausgesetzt ist. Im Gegensatz zum Metabolic Ratio wird der MMST-Score auf einer Ordinalskal notiert. Die gegenseitige Abhängigkeit kann durch eine Regressionsgerade beschrieben werden, welche die Abhängigkeit der mit *RegWindow* ermittelten Werte der Metabolic Ratios y vom Wert des MMST-Scores x beschreibt:

$$y = 0,0105 x + 0,76$$

Sie liefert einen eindeutigen Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der Bilddatenauswertung und dem Score-Wert des psychometrischen Tests. Aus der Abhängigkeit folgt, daß sich der Wert des Metabolic Ratios bei einer Erniedrigung des MMST-Score-Wertes um 10 Punkte signifikant ebenfalls um etwa 10 Prozent ($p < 0,001$) erniedrigt. Eine Änderung des Wertes hat im Mittel eine entsprechend gegenseitig- abhängige Änderung des Metabolischen Ratios zur Folge und umgekehrt.

Der in dieser Arbeit ermittelte lineare Zusammenhang zwischen der Reduktion des Metabolic Ratios und dem MMST-Score stimmt gut mit den Ergebnissen von KESSLER et al. (1991) überein, der in seiner Arbeit zeigen konnte, daß der Glukosestoffwechsel in temporoparietalen Arealen in Abhängigkeit zum Punktwert der Global Deterioration Scale (GDS) steht.

Entscheidend ist jedoch der formale Ausschluß einer direkten Altersabhängigkeit für das DAT-Kollektiv, da das Ergebnis der multiplen Regression unter Einbeziehung des Alters der DAT-Patienten und deren MMST-Scores in dieser Arbeit zeigt, daß die Parameter *Alter* und *MMST-Score* keinen gemeinsamen Erklärungswert für den Metabolic Ratio besitzen. Die multiple Regression eliminiert im Abbauverfahren für alle Gruppenkonstellationen den Parameter *Alter*, so daß lediglich der MMST-Score für die Minderung des Metabolic Ratio einen direkten Erklärungswert besitzt.

7.2.2 Stoffwechselratenuntersuchung in identifizierten Hirnregionen mit *RegWindow*

Die in den Tabellen 6-6 und 6-7 und in den Graphiken 6-11 und 6-12 dargestellten Ergebnisse bestätigen weitestgehend für die DAT eine signifikante Stoffwechselratenminderung in den meisten relevanten Hirnregionen. Dabei läßt sich eine direkte Proportionalität zwischen der Schwere der Demenz und dem mittleren prozentualen Betrag der Stoffwechselratenminderung über fast alle kategorisierten Hirnregionen mit Ausnahme der typischerweise *non-affected Regionen* ableiten. Wie mit den Ergebnissen gezeigt wurde, kann der Einfluß durch die DAT am besten durch die Steigung der Regressionsgeraden beschrieben werden. Tabelle 7-1 zeigt die Rangfolge und Klassifizierung des DAT-Einflusses auf die mit dem Verfahren *RegWindow* ermittelten Stoffwechselraten in den relevanten Hirnarealen.

Die in der Literatur von HALBER (1995) und Herholz (1990) beschriebene Hirnregionklassifizierung in *affected* und *non-affected* Hirnareale infolge des Krankheitseinfluß der DAT ist in der folgenden Tabelle gekennzeichnet und zur besseren Kenntlichkeit grau unterlegt (siehe hierzu Kapitel 5.3.1). Nach Graphik 6-11 und 6-12 beeinflusst die DAT die Stoffwechselratenminderung im *Gyrus angularis* am stärksten. Die Stoffwechselratenminderung wird im folgenden deshalb auf den Gyrus angularis normiert und damit auf 100 Prozent gesetzt wird. Auf eine Quantifizierung des Einflusses wurde hier bewußt verzichtet.

Lfd. Nr.	Hirnregion	Einfluß in %	HALBER (1995)	HERHOLZ (1990)	HERTEL (1999)
1	Gyrus angularis (Referenzregion)	100	affected	affected	
2	Gyrus temporalis inferior	75			affected
3	Gyrus supramarginalis	74	affected	affected	
4	Gyrus temporalis medius	63	affected	affected	affected
5	Lobulus parietalis inferior	51			affected
6	Praecuneus	48			
7	Hippocampus	43			
8	Lobulus parietalis superior	34			
9	Gyrus temporalis superior	33			
10	Gyri occipitales	31	non-affected	non-affected	non-affected
11	Gyrus frontalis medius	30	affected	affected	affected
12	Gyrus parahippocampalis	29			
13	Gyrus occipitotemporalis lateralis	22			
14	Gyrus occipitotemporalis medialis	9			
15	Gyrus praecentralis	1	non-affected	non-affected	
16	Thalamus	-1			
17	Gyrus postcentralis	-2	non-affected	non-affected	non-affected
18	Cuneus	-3	non-affected	non-affected	

Tabelle 7-1: Rangfolge, Klassifizierung der Hirnregionen in affected und non-affected je nach Autor sowie der prozentuale DAT-Einflusses auf die Stoffwechselraten in den relevanten Hirnarealen normiert auf den Gyrus angularis. Die weißen Felder wurden von den Autoren nicht klassifiziert (not-classified).

Typischerweise betroffene (affected) Hirnregionen:

Die nach HALBER (1995) und Herholz (1990) als *affected* bezeichneten Bereiche Gyrus angularis, Gyrus supramarginalis und Gyrus temporalis medius zählen zu den am stärksten durch die DAT beeinflussten Hirnarealen. Diese Klassifizierung wird durch diese Arbeit bestätigt und in Tabelle 7-1 dargestellt. Die Signifikanz dieser Bereiche ist am höchsten ($p < 0,001$). Das gilt auch für die von HERTEL (1999) benannten Bereiche Gyrus temporalis inferior und eingeschränkt für den Lobulus parietalis inferior. Der Gyrus frontalis medius, der nach HALBER (1995), Herholz (1990) und HERTEL (1999) ebenfalls zu den *affected* Hirnregionen zählt, rangiert nach den Ergebnissen dieser Arbeit erst an elfter Position und die Daten zeigen eine deutlich geringere Signifikanz. Die Klassifizierung als *affected* Hirnareal kann deshalb durch diese Arbeit nicht bestätigt werden. An zweiter Position des DAT-Einflusses rangiert der Gyrus temporalis inferior, der ebenfalls eine hohe Signifikanz ($p < 0,001$) aufweist. Er muß nach dieser Arbeit entsprechend der Klassifizierung durch HERTEL et al. (1999) zu den *affected* Hirnregionen zählen. Gemessen am Einfluß der DAT, der mit 100 Prozent als

Maximalwert charakterisiert wird, ist der Einfluß der DAT bis zur fünften Position noch größer als 50 Prozent. Die Stoffwechselratenminderung durch die DAT ist für diese Hirnareale am deutlichsten.

Typischerweise nicht-betroffene (non-affected) Hirnregionen:

Sie besitzen im Gegensatz zu allen anderen Hirnregionen hinsichtlich der Non-DAT-Kontrollgruppe stabile reproduzierbare Stoffwechselraten. Das kann für die nach HALBER (1995) und HERHOLZ et al. (1990) als *non-affected* klassifizierten Bereiche Cuneus, Gyrus postcentralis und gyrus praecentralis bestätigt werden, nicht aber für die Gyri occipitales, die in dieser Arbeit an zehnter Stelle rangieren. Die Stoffwechselraten des Thalamus sind ebenfalls nicht signifikant durch die DAT beeinflusst. Der Thalamus sollte nach den Ergebnissen dieser Arbeit als *non-affected* klassifiziert werden. Der nach HALBER (1995), HERHOLZ et al. (1990) und HERTEL et al. (1999) als *non-affected* klassifizierte Bereich Gyri occipitales steht an zehnter Position und wird mit 31 Prozent noch relativ stark durch die DAT beeinflusst. *Er darf nach den Ergebnissen dieser Arbeit nicht als non-affected klassifiziert werden, da er wenigstens eine signifikante Stoffwechselratenminderung in der DAT-3-Subgruppe aufweist.*

Nicht klassifizierte (not classified) Hirnregionen:

Sie werden im Berechnungsalgorithmus für den Metabolic Ratio bei *RegWindow* nicht erfaßt und bleiben damit unberücksichtigt. Sie zeichnen sich in dieser Arbeit in der Regel durch schwach geminderte Stoffwechselraten ohne Signifikanznachweis aus. *Ausnahmen hierzu bilden jedoch die im folgenden aufgelisteten Hirnregionen:*

- der Gyrus temporalis inferior, der aufgrund der signifikant hohen Stoffwechselratenminderung ($p < 0,001$) zu den *affected*-Bereichen nach *RegWindow* gezählt werden sollte.
- der Gyrus frontalis medius, der aufgrund der weniger signifikanten Stoffwechselratenminderung ($0,05 < p < 0,01$) weder zu den *non-affected* noch zu den *affected*-Bereichen gezählt werden sollte.
- der Gyri occipitales, der nicht zu den *non-affected* Bereichen gezählt werden darf. Es gelten dieselben Argumente wie beim Gyrus Frontalis medius.

- der Thalamus, der aufgrund der stabilen Stoffwechselraten zu den *non-affected* Bereichen gezählt werden sollte.
- der Lobulus parietalis inferior und der Praecuneus, für die im Vergleich zu der Non-DAT-Kontrollgruppe signifikante Minderungen festgestellt werden ($0,01 < p < 0,001$) konnten.
- die Hirnregionen Hippocampus, Lobulus parietalis superior, Gyrus temporalis superior, Gyri occipitales und Gyrus frontalis medius, deren Stoffwechselraten minderung als weniger signifikant ($0,05 < p < 0,01$) eingestuft wird und deshalb weder zu den *non-affected* noch zu den *affected*-Bereichen gezählt werden sollten.

Zusammenfassend kann damit festgestellt werden:

Als Ergebnis dieser Arbeit konnten weitere Hirnregionen als *affected* bzw. *non-affected* identifiziert werden. Ferner konnten aus Sicht dieser Arbeit falsch eingestufte Hirnregionen identifiziert werden. Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse kann das Verfahren RegWindow noch weiter verbessert werden. Deshalb wird eine zusätzliche Berücksichtigung im Berechnungsalgorithmus des Metabolic Ratios empfohlen. Eine detailliertere Untersuchung der Stoffwechselraten aller durch RegWindow erfaßten nicht klassifizierten Bereiche erlaubt weitergehende Aussagen. Der Wilcoxon-Test zur Prüfung der Stoffwechselratenminderung liefert signifikante Ergebnisse für folgende als *not classified* bezeichnete Hirnregionen: Gyrus cinguli, Gyrus frontalis inferior, Gyrus frontalis superior, Gyrus occipitotemporalis lateralis, Gyrus occipitotemporalis medialis, Gyrus parahippocampalis sowie Hippocampus, Gyrus temporalis inferior, Gyrus temporalis superior, Insula, Lobulus parietalis inferior, Lobulus parietalis superior, Nucleus caudatus, Uncus und Corpus callosum. Die signifikant reduzierten Stoffwechselraten im Gyrus cinguli und den Gyri frontales, Gyri temporales sowie in den Lobuli parietales stimmen dabei gut mit den Angaben nach GRADY et al. (2001), HERHOLZ et al. (1990 und 1995), HERTEL et al. (1999), JAGUST (1997), REIMAN et al. (1998 und 2001) und SLANSKY (1995) überein. Neben Hirnregionen wie Mesencephalon, Putamen und Gyrus postcentralis, für die erwartungsgemäß kein signifikanter Unterschied der Stoffwechselraten zu den DAT-Gruppen nachzuweisen ist, fallen für *die typischerweise nicht-betroffenen* Hirnregionen Gyri occipitales, Praecuneus und Pons trotzdem signifikant erniedrigte, für die Pontes corporis striatum

sogar signifikant erhöhte Stoffwechselraten der DAT-Gruppen auf. Dieses Ergebnis bestätigt demnach internationale Arbeitsgruppen (BENSON et al. 1983; FOSTER et al. 1983; HALBER 1995; HEISS et al. 1989; HERHOLZ et al. 1990 und 1995; HERTEL et al. 1999; RAPOPORT 1991 und SALMON 1994) lediglich für das Mesencephalon mit unveränderten Stoffwechselraten. DELEON et al. (2001) konnte eine Stoffwechselraten-minderungen im Hippocampus und dem temporalen Kortex bei DAT-Patienten mit leichtem kognitivem Defizit nicht bestätigen. Die auffällige Stoffwechselratensteigerung in den Pontes corporis striatum (maximal +11,97 Prozent; $p < 0,05$) bei Patienten mit schwerer Demenz (DAT-Gruppe 3) resultieren möglicherweise aus der schlechten Atlas-Anpassung in diesen Hirnregionen.

7.3 Trennbarkeit der Non-DAT und DAT-Gruppe

7.3.1 Referenzstudien und Cut-off-Werte

Die mit *RegWindow* in dieser Arbeit ermittelten Ergebnisse für die Metabolic Ratios (siehe Tabelle 7-2) stimmen mit den Referenzliteraturangaben nach HALBER (1995) und HERHOLZ (1990) gut überein. Auch das Patientenalter der untersuchten Kollektive ist in etwa vergleichbar mit dem Patientenalter der beiden Referenzstudien. Aus diesem Grund werden auch bei der Auswertung der Daten vergleichbare Ergebnisse erwartet.

	Diese Arbeit		HALBER (1995)		Herholz (1990)	
	Alter (Jahre)	Metabolic Ratio	Alter (Jahre)	Metabolic Ratio	Alter (Jahre)	Metabolic Ratio
Non-DAT	60 ± 11	1,081 bis 1,185	43 ± 14	1,06 bis 1,25	61 ± 7	1,00 bis 1,12
DAT	70 ± 9	0,795 bis 1,069	67 ± 7	0,74 bis 1,01	60 ± 11	0,59 bis 0,97

Tabelle 7-2: Referenzstudien im Vergleich

HALBER (1995) und HERHOLZ et al. (1990) erreichten in ihrem untersuchten Kollektiv eine vollständige Trennung der DAT-Patienten von der Non-DAT-Kontrollgruppe unter alleiniger Kenntnisnahme der Gruppenzugehörigkeit und dem Metabolic Ratio.

Entsprechendes ist für die Kollektive dieser Arbeit bezüglich der Non-DAT-Kontrollgruppe und für die DAT-Gruppe mit einer Sensitivität und Spezifität von 100 Prozent möglich. Die in dieser Arbeit ermittelten Cut-off-Werte sind in Tabelle 6-5 angegeben. Nach Bestimmung eines Cut-off-Trennwertes von 1,075 können alle untersuchten DAT-Patienten entsprechend mit einer Sensitivität und Spezifität von 100 mit $MR < 1,075$ vollständig als dement und alle Probanden mit $MR > 1,075$ Prozent als gesund eingestuft werden. SILVERMAN et al. (2001) konnten den regionalen Hirnstoffwechsel als sensitiven Indikator für die Diagnose der DAT nachweisen, eine Trennung der Kollektive konnten hier jedoch mit einer Sensitivität von 94 Prozent und einer Spezifität von 76 Prozent nur unvollständig erfolgen.

7.3.2 Trennbarkeit und MMST-Score

Der Mini-Mental-Status-Test (MMST) als psychometrisches Diagnoseverfahren stellt das am häufigsten verwendete Verfahren zum Demenzscreening dar. Die Trennung zwischen non-dementen Probanden und dementen Patienten anhand des MMST-Scores wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Als Cut-off-Wert für dementielle Erkrankungen gilt nach FOLSTEIN (1975) ein Wert unter 24 Punkten. Untersuchungen nach BLEECKER et al. (1988) weisen jedoch darauf hin, daß diese Normierung nicht sensitiv genug sei und schlagen altersspezifische Normwerte vor. So läge dieser bei 50-Jährigen bereits bei einem Wert von unter 28 Punkten der Verdacht auf eine Demenz nahe. Bei 80-Jährigen schlagen sie einen Cut-off-Wert von 26 Punkten vor. Diese kontroverse Diskussion zeigt einerseits deutlich, daß der MMST-Score zur psychometrischen Kognitionseinschätzung zwar robust ist, aber andererseits keine absolut verlässlichen Werte liefern kann. Es muß in Anfangsstadien der DAT von einer hohen Streuung ausgegangen werden. Andererseits steht als Ergebnis der vorliegenden Arbeit fest, daß eine direkte Altersabhängigkeit ausgeschlossen werden kann, so daß lediglich der MMST-Score für den Metabolic Ratio eine direkte signifikante Rolle spielt. Deshalb muß davon ausgegangen werden, daß die Überlappung der DAT-Subgruppen 1 bis 3 vorwiegend durch die Unsicherheit des MMST-Score-Wertes bedingt ist. ANTHONY et al. (1982) bestätigen diese Vermutung und fanden im Rahmen einer Untersuchung eine Sensitivität von 87 Prozent bei einer Spezifität von 82 Prozent für die Differentialdiagnose einer Demenz anhand des MMST-Scores. Mit dem

Nachlassen der geistigen Leistungsfähigkeit ist eine Reduktion des Stoffwechsels in bestimmten Hirnregionen verbunden. Quantitative Untersuchungen dazu sind nur in geringem Umfang erfolgt (KESSLER et al. 1991; PANTEL et al. 1996; SALMON 2000).

7.4 Beurteilung der Grenzen der Anwendung von *RegWindow* und *Metabolischer Index*

Die Ergebnisse zwischen den Ansätzen von HALBER (1995) und HERHOLZ et al. (1990) und den Ergebnissen von *RegWindow* und *Metabolischer Index* sind nicht direkt vergleichbar, da es sich bei HALBER und HERHOLZ um Berechnungen des Metabolic Ratios aus absolutquantifizierten Stoffwechselraten handelt, die deshalb nicht direkt den nichtquantifizierten Stoffwechselraten dieser Arbeit zuzuordnen sind. Zudem entsprechen die von HALBER für *RegWindow* verwendeten Hirnregionen nicht vollständig den Hirnregionen der internationalen Arbeitsgruppen. Bei den Regionen nach HERHOLZ handelt es sich beispielsweise um nummerierte Sektoren in einzelnen Schichten, die nicht direkt anatomischen Strukturen zuzuordnen sind. Deshalb legte HALBER zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse für den in *RegWindow* implementierten Talairach-Atlas anatomische Entsprechungen fest, die sich einander ziemlich genau abbilden (siehe Tabelle 5-3). Bei *Metabolischer Index* handelt es sich um ein nicht standardisiertes manuelles Auswertungsverfahren mittels ROI-Technik, welches bezüglich Reproduzierbarkeit der Ergebnisse instabil und stark benutzerabhängig erscheint. Ein Grund für die unterschiedliche Einschätzung des Metabolic Ratios von *RegWindow* und *Metabolischer Index* könnte nicht nur an den unterschiedlichen anatomischen Entsprechungen, sondern auch in der unterschiedlichen Methodik der Atlas-Anpassung an die Hirnregionen liegen, die in Kapitel 5.2 beschrieben wird. Verständlicherweise gelten auch für diese Studie, der ein relativ kleines Kollektiv zugrunde liegt, die gleichen Schwierigkeiten und Einschränkungen wie für die Diagnostik an größeren Kollektiven durch die mit zunehmendem Alter hinzutretenden Gefäßleiden und die dadurch entstehende Veränderung des pathologischen Schädigungsmusters. Das verwendete Verfahren, im Sinne der AC-PC-Schätzung nach FRISTON (1989) stößt an seine Grenzen bei solchen Fällen, in denen

eine dysproportionale Atrophie der einzelnen Hirnregionen vorliegt. Schwierigkeiten der Atlas-Anpassung ergeben sich aus der geringen Auflösung des Talairach-Atlas in transaxialer Richtung (26 Schichten zu je zwei bis fünf Millimeter, je nach Lage im Talairach-Atlas). Zum anderen stößt hier die stereotaktische Koordinaten-Transformation an ihre Grenzen, die durch die interindividuelle Variabilität vorgegeben sind, da Formunterschiede in der variablen Großhirnrinde durch die beschriebene lineare Koordinatentransformation verständlicherweise nicht berücksichtigt werden. Schließlich ist mit einem dreidimensionalen kartesischen Koordinatensystem mit drei Skalierungsfaktoren – einem für jede Raumachse – keine Anpassung an individuelle kortikale rechts-links-Asymmetrien möglich. Bei fortgeschrittenen Stadien der DAT oder bei schwer pathologisch veränderter Hirnanatomie, mit relativer Asymmetrie zwischen kortikalen und zentralen Strukturen wird eine Anpassung nicht befriedigend gelöst. Die exakte Analyse solcher pathologischer Prozesse bleibt daher der manuellen Regionalisierungsmethode *Metabolischer Index* vorbehalten. Diese läßt gerade solche Anpassungen zu, da sie nicht standardisiert ist. Deshalb reagiert *Metabolischer Index* sensibel auf unterschiedliche Anwender im Ergebnis des Metabolic Ratios. Die schlechte Übereinstimmung der Atlas-Anpassung bei *RegWindow* in der Pons-Region, bedingt durch ihre geringe Bildpunktzahl und daraus folgender schlechter Repräsentativität nach Mittelwertbildung spiegelt sich erfahrungsgemäß im hohen Variationskoeffizienten, ebenso wie interindividuelle Anpassungsschwierigkeiten im Nucleus caudatus wider. Je höher die Standardabweichung und der mittlere Variationskoeffizient der Stoffwechselraten, desto höher sind die Schwankungen der Voxelwerte in der jeweiligen Region. Die Verlässlichkeit der Medianwerte einzelner Regionen nimmt erfahrungsgemäß ab, je weniger Atlas-Bildpunkte beteiligt sind und je kurviger der anatomische Verlauf der Region ist. Dieses Problem zeigt sich beim Corpus callosum, das durch Einbeziehung der angrenzenden Seitenventrikel in Einzelfällen niedrigere Mittelwerte ergibt als die Ventrikel selbst, die wiederum durch schlechte Abgrenzung etwa zum Thalamus artefiziell erhöhte Mittelwerte erzielen können. Das Ergebnis der Stoffwechselratenminderung in den vier *typischerweise betroffenen* Hirnregionen für die DAT-Gruppen dieser Arbeit bleibt trotz der Anpassungsschwierigkeiten einzelner anderer Hirnregionen repräsentativ, da ihre Anpassung ohne Schwierigkeiten möglich ist. In der Reihenfolge vom höchsten zu den niedrigeren Variationskoeffizienten ergibt sich erfahrungsgemäß die schlechteste

Anpassung von den Regionen grauer Substanz für den Nucleus caudatus und Gyrus cinguli, gefolgt von Cornu inferior und Cornu anterius des Ventriculus lateralis, Pontes corporis striatum, Cerebellum und Cuneus. Dieser Befund stimmt gut mit den Ergebnissen von HALBER (1995) überein und entspricht auch den Erfahrungen mit der visuellen Inspektion der Regionen auf den untersuchten Patientenhirnen nach Atlas-Anpassung, wobei die Übereinstimmung der Regionen grauer Substanz mit den entsprechenden relativ hypermetabolen Arealen im FDG-PET interindividuell unterschiedlich war.

Die widersprüchlichen Ergebnisse dieser Arbeit bezüglich der bei der DAT *typischerweise nicht-betroffenen* Hirnregionen mit signifikanter Stoffwechselratenminderung im Cuneus, in den Pontes corporis striatum, in den Gyri occipitales und in der Pons können im Rahmen der Anpassungsschwierigkeiten und damit der Unschärfe der halbautomatischen Identifizierung der Hirnregionen erklärt werden. Die restlichen Ergebnisse aus den Hirnregionen, für die keine Schwierigkeiten der Anpassung bestehen, bleiben repräsentativ.

7.5 PET-Methode im Vergleich mit anderen bildgebenden Diagnoseverfahren

Die PET-Methode mit dem computergestützten Auswertungsverfahren *RegWindow* weist validierte Ergebnisse hinsichtlich der DAT-Diagnose auf. Demgegenüber stehen andere bildgebende Diagnoseverfahren zur Verfügung, deren Ergebnisse an dieser Stelle vergleichend zur PET diskutiert werden.

7.5.1 Strukturelle bildgebende Diagnoseverfahren

Die Vor- und Nachteile anderer bildgebender Verfahren außer der PET sollen an dieser Stelle bewußt nicht diskutiert werden., jedoch auf die Aussagekraft der Ergebnisse dieser Untersuchungen im Vergleich zur PET eingegangen werden.

Zur Frühdiagnose der primären Demenzerkrankungen liefert die CT keine eindeutigen Ergebnisse, so daß oft Kontrolluntersuchungen notwendig sind (ULMAR 1991). In einer retrospektiven Untersuchung an 175 Patienten mit intellektuellen Defiziten trug die CT nur in 15 Prozent der Fälle zur Diagnosestellung bei, zumeist in der Differenzierung zwischen einer DAT und einer Demenz vom vaskulären Typ. In 82 Prozent der Fälle bestätigte die CT die klinische Diagnose und erbrachte keine neuen relevanten Informationen (VARGA et al. 1991).

Im Vergleich zur CT erlaubt die MRT-Technik alle denkbaren Schnittführungen mit hoher räumlicher Auflösung. Sie ist somit klinisch aussagefähiger zum Nachweis von Veränderungen in der grauen und weißen Substanz. Durch die volumetrische Auswertung von hochauflösenden MRT-Daten können atrophische Veränderungen der Hippocampus-Formation schon in sehr frühen klinischen Stadien der DAT nachgewiesen werden (DELEON et al. 1993). Sogar bei Personen mit leichten kognitiven Störungen wurde mit dem MRT eine Hippocampus-Atrophie festgestellt (CONVIT et al. 1995; MEGURO et al. 2001; SOININEN et al. 1994). JACK et al. (1998) konnten eine zunehmende Atrophie der Hippocampus-Formation bei DAT-Patienten mit progredienten Verläufen nachweisen. Weitere Studien richteten sich auf Veränderungen des Corpus callosum: YAMAUCHI et al. (2000) formuliert für die DAT ein spezielles Muster neokortikaler Beteiligung im MRT, das durch ein spezielles Atrophieschema des Corpus callosum charakterisiert wird. *RegWindow* kann diesbezüglich keine präzise Aussage machen, da das Corpus callosum auf Grund der geringen Bildpunktanzahl und der topographischen Nähe zu den Seitenventrikeln keine verlässlichen Stoffwechselraten bietet. Ein Volumenverlust des Temporallappens im MRT wurde durch CONVIT et al. (1993), DECARLI et al. (1995) und MURPHY (1993) beschrieben. Der Parietallappen wurde von FOUNDAS et al. (1996) und PANTEL et al. (1998) volumetriert. Trotz methodischer Unterschiede beschreiben beide Studien eine signifikante Atrophie des Parietallappens schon in den Anfangsstadien der DAT.

NAGY et al. (1999) und SMITH et al. (1996) konnten im CT bei Patienten mit histopathologisch gesicherter DAT eine Korrelation der Atrophie des medialen Temporallappens mit der Progression der Erkrankung sowie mit der Dichte der Neurofibrillen im Hippocampus nachweisen. Einige Forschergruppen haben bei quantitativen volumetrischen Messungen der Hippocampus- und parahippocampalen

Region eine signifikante Volumenreduktion bei der DAT im Vergleich mit einer Non-DAT-Kontrollgruppe gefunden (ERKINJUNTTI et al. 1993; JACK et al. 1992). Volumetrische Untersuchungen im MRT von Hippocampus und Gyrus parahippocampalis bei Patienten mit wahrscheinlicher DAT und altersgleichen Non-DAT-Kontrollen zeigten z.B. bei ersteren eine signifikante Atrophie um 48 Prozent im Hippocampus und um 37,7 Prozent im Gyrus parahippocampalis (KESSLAK et al. 1991). SHELTONS et al. (1992) konnten mit Volumen- und Streckmessungen im hippocampalen und perihippocampalen Bereich keine signifikanten Unterschiede zwischen Non-DAT-Kontrollen und DAT-Patienten mit einer leichten Form der DAT feststellen und somit die Bildgebung nicht prädiktiv einsetzen. Bei den mittelstarken Fällen der DAT war hingegen die Hippocampusformation signifikant kleiner als bei den Non-DAT-Kontrollen und den leichteren Formen.

Diese Angaben stimmen gut mit den Ergebnissen dieser Arbeit bezüglich der Stoffwechselratenminderung in den selben Hirnregionen für mittelgradige und schwere DAT überein. *RegWindow* identifiziert einen signifikant erniedrigten Stoffwechsel für DAT-Patienten mit einem MMST-Score unter 25 Punkte im Hippocampus und dem Gyrus parahippocampalis, allerdings kann eine signifikante Stoffwechselratenminderung in den DAT-Anfangsstadien weder für die Hippocampusformation, noch für die Gyri parietales und temporales bestätigt werden.

7.5.2 Funktionelle bildgebende Diagnoseverfahren

Eine eindeutige Abgrenzung der unterschiedlichen Demenzen von den Frühformen der DAT gelingt mit den herkömmlichen Methoden der neuroradiologischen Diagnostik nicht. Differenzierte Aussagen erlaubt die Protonen-Magnet-Resonanz-Spektroskopie (HMR-Spektroskopie), die eine Untersuchung des Gehirnstoffwechsels erlaubt. ROSS et al. (1998) belegen, daß die DAT mit einer Magnetresonanzspektroskopischen Untersuchung zuverlässig nachgewiesen werden kann. Patienten mit DAT weisen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen in bestimmten Hirnarealen, insbesondere im Gyrus parietalis, weniger N-Acetyl-Aspartat (NAA) und mehr Myo-Inositol (MI) auf (GORRIZ et al. 1999). Auch SPECT-Studien ergeben ein ähnlich vielgestaltetes Bild: TANAKA et al. (1997) fanden eine signifikant ausgeprägte Verringerung der regionalen Hirndurchblutung im medialen Temporallappen bei DAT-Patienten mit

APO- ϵ 4-Allel gegenüber Patienten ohne dieses Merkmal. Allerdings wurden in der Datenanalyse mögliche Störgrößen wie der Schweregrad der Erkrankung nicht gezielt berücksichtigt. SMALL et al. (1995) fanden in der PET Veränderungen des parietalen Glukosemetabolismus signifikant stärker ausgeprägt bei phänotypisch gesunden Trägern eines APO- ϵ 4-Allels gegenüber Probanden ohne dieses Merkmal, die ebenfalls aus mit DAT belasteten Familien stammen. REIMAN et al. (1995) fanden bei kognitiv normalen homozygoten APO- ϵ 4-Allel-Trägern und bei DAT-Patienten ohne dieses Merkmal signifikant reduzierte Stoffwechselraten im Gyrus cinguli posterior, Gyrus parietalis sowie in temporalen und präfrontalen Regionen. Dieselbe Arbeitsgruppe um REIMAN (1998 und 2001) formulierte eine Assoziation für homozygote APO- ϵ 4-Allel-Träger zwischen Hippocampus-Atrophie im MRT und dem Testwert des Auditory Verbal Learning Test (AVLT).

Allgemein sind Stoffwechsellinderungen meist symmetrisch ausgeprägt, wobei FOSTER et al. (1993) und GRADY et al. (1986) bei Patienten mit aphasischen bzw. apraktischen Symptomen auch Lateralisierungseffekte zugunsten des links- bzw. rechtshemisphärischen temporoparietalen Bereiches auftreten können. GRÜNWARD et al. (1993) verglichen Stoffwechsellmuster von DAT-Patienten mit denen von Patienten mit Pseudodemenz und postulierten, daß einseitige Befallmuster in der SPECT für eine Pseudodemenz sprechen. LIU et al. (1992) untersuchten in einer SPECT-Studie Perfusionsausfälle bei 37 DAT-Patienten. Hierbei konnten folgende 3 Muster unterschieden werden: bilateral symmetrisch, unilateral und bilateral asymmetrisch. Bei 84 Prozent der Patienten fanden sich die Perfusionsdefizite temporoparietal als Einzelherde oder in Kombination mit weiteren Perfusionsausfällen. Die Arbeitsgruppe konnte an diesem Patientengut zeigen, daß asymmetrische Verteilungsmuster statistisch signifikant häufiger bei Patienten im Frühstadium der DAT zu finden waren. Die Asymmetrie bevorzugte keine Hemisphäre. LIU et al. (1992) und REIMAN et al. (1998) konnte einen asymmetrischen Befall bezüglich des Hippocampusvolumens nicht bestätigen. *RegWindow* läßt für das untersuchte Kollektiv einen links bevorzugten Befall im Anfangsstadium der DAT und bei fortgeschrittenem Demenzgrad einen rechts bevorzugten Befall ableiten (siehe Kapitel 6.4.5). Für den Gyrus parahippocampalis kann – möglicherweise wegen schlechter Atlasanpassung – eine signifikante bilaterale Stoffwechsellinderung nur für Patienten mittelgradiger DAT nachgewiesen werden. Es wurde festgestellt, daß die DAT unilateral mit einer

Dominanz der linken Seite beginnt. Dies könnte damit zusammenhängen, daß alle untersuchten Patienten Rechtshänder sind. Mit der Progredienz der Erkrankung wird bei Patienten der DAT-Gruppe 3 eine Dominanz der rechten Seite festgestellt. Da es sich um jeweils unterschiedliche Patientenkollektive handelt, ist bezüglich der Veränderungen bei fortschreitender Demenz keine eindeutige Aussage möglich. Um eindeutige Aussagen machen zu können, ist eine Nachuntersuchung der selben Patienten im Verlauf zu fordern. Die Frage, weshalb die DAT im Frühstadium ein asymmetrisches Muster zeigt, bleibt unbeantwortet. Eine Erklärungsmöglichkeit könnte davon ausgehen, daß die DAT primär asymmetrisch entsteht und die Asymmetrie der Stoffwechselraten in späteren Krankheitsstadien durch einen beidseitigen Befall abnimmt.

8 ZUSAMMENFASSUNG

Für diese Arbeit wurden anhand zweier relativ kleiner Kollektive von 35 DAT-Patienten und 12 gesunden Non-DAT-Kontrollpersonen (Rechtshänder) ^{18}F -FDG-PET-Bilddatensätze des Gehirns angefertigt und standardisiert mit dem halbautomatischen Regionalisierungsverfahren *RegWindow* hinsichtlich der Stoffwechselraten in interessierenden Hirnregionen nach HERHOLZ et al. (1990) in der Überarbeitung nach HALBER et al. (1995) für das PC-Programm *RegWindow* analysiert und ausgewertet.

Für die Non-DAT-Kontrollgruppe läßt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den mit *RegWindow* und *Metabolischer Index* ermittelten Metabolic Ratios bestätigen. Die Metabolic Ratios stimmen bezüglich den Literaturangaben der beiden Referenzstudien nach HALBER (1995) und HERHOLZ et al. (1990) sehr gut überein.

Mit der Non-DAT-Kontrollgruppe ist auf einem Signifikanzniveau von $P=0,95$ eine direkte Proportionalität zwischen dem Alter und dem daraus resultierend erniedrigten Metabolic Ratios abzuleiten. Jeweils zehn Lebensjahre führen zu einer Minderung des Metabolic Ratios um 2 Prozent.

Für das in dieser Arbeit untersuchte DAT-Gesamtkollektiv wird eine lineare Abhängigkeit des Metabolic Ratios vom MMST-Score des psychometrischen Tests mit hoher Signifikanz nachgewiesen. Die Abhängigkeit liefert eine eindeutige 1:1 Korrelation: Eine Minderung des Score-Wertes um eins hat im Mittel eine Minderung des Metabolischen Ratios um 1 Prozent zur Folge und umgekehrt.

Aus den Ergebnissen dieser Arbeit läßt sich ein Cut-off-Wert von 1,075 zur Trennung des Non-DAT- vom DAT-Kollektiv berechnen. Dieser ermöglicht eine vollständige Trennung beider Kollektive bei einer Sensitivität und Spezifität von 100 Prozent.

Die Ergebnisse der Stoffwechselratenanalyse bestätigen eine signifikante Stoffwechselratenminderung in drei von den vier nach HALBER (1995) und HERHOLZ et al. (1990) *typischerweise betroffenen* (affected) Hirnregionen. In der Reihenfolge vom höchsten zum niedrigeren Einfluß der DAT auf die Stoffwechsellinderungen ergibt sich die Rangfolge Gyrus angularis, gefolgt von Gyrus temporalis inferior, Gyrus supramarginalis und Gyrus temporalis medius. Als typischerweise nicht betroffene (non-affected) Regionen konnten die Gyri praecentralis und postcentralis sowie Cuneus bestätigt werden. Als eindeutig non-affected kann zusätzlich der Thalamus klassifiziert werden.

Für einige nicht klassifizierte Hirnregionen werden ebenfalls signifikante Stoffwechselratenminderungen nachgewiesen, deren Aufnahme als *typischerweise betroffene* Hirnareale in den Algorithmus für *RegWindow* zur Berechnung des Metabolic Ratios vorgeschlagen wird. Diese lauten: Lobulus parietalis inferior, Praecuneus, Hippocampus, Lobulus parietalis superior und Gyrus frontalis superior. Internationale Arbeitsgruppen (siehe Kapitel 4.4.1) konnten für diese Hirnregionen im PET Stoffwechselratenminderungen bestätigen sowie in anderen bildgebenden Diagnoseverfahren Atrophien und Perfusionsdefizite ebenfalls nachweisen.

Für die Gyri angularis, temporalis inferior und medius, supramarginalis und den Lobulus parietalis inferior konnte ein unilateraler Befall mit Stoffwechselratenminderung im Anfangsstadium der DAT nachgewiesen werden.

8.1 Ausblick

Durch die vorliegende Arbeit konnte bestätigt werden, daß sich *RegWindow* als zuverlässiges und valides Auswertungsverfahren ¹⁸F-FDG-PET-Bilddatensätzen bei der Diagnostik der DAT erweist. Das von HALBER (1995) entwickelte PC-Programm *RegWindow* erleichtert die computergestützte Auswertung von PET-Bilddatensätzen und verringert den Zeitaufwand der Interaktion mit dem Rechner gegenüber der herkömmlichen manuellen Regionalisierungsmethode *Metabolischer Index* je nach Bediener um das fünf- bis zehnfache. *RegWindow* liefert dabei den für die DAT diagnostisch bedeutsamen *Metabolic Ratio* neben dem Median semiquantitativer

Stoffwechselraten und deren Standardabweichung aus insgesamt 36 Hirnregionen beider Hemisphären. Auf diese Weise lassen sich charakteristische Veränderungen bei der DAT darstellen und auswerten.

Nach der vorliegenden Studie kann zur weiteren Verbesserung der Berechnung der Metabolic Ratios mittels *RegWindow* vorgeschlagen werden, den Gyrus temporalis inferior anstelle des Gyrus frontalis medius als affected Hirnareal aufzunehmen. Als non-affected kann der Thalamus zusätzlich berücksichtigt werden.

In der Routinediagnostik der DAT wurden bildgebende Verfahren bisher vor allem zum Ausschluß anderer dementieller Erkrankungen eingesetzt. Diese Situation könnte sich durch die beschriebenen DAT-charakteristischen Veränderungen im PET dahingehend verändern, daß damit die klinische Diagnose untermauert werden kann. Die zur Gewinnung verlässlicher Normwerte von Stoffwechselraten notwendigen Untersuchungen größerer Non-DAT-Kollektive sowie die Durchführung größerer prospektiver Studien sind an diese Voraussetzungen gebunden.

Die vorliegende Studie zeigt, daß sich *RegWindow* als leicht anwendbares Auswerteverfahren von PET-Bilddatensätzen in der Demenzforschung bei der Untersuchung wichtiger klinischer und experimenteller Parameter, z.B. des Metabolic Ratio, im Hinblick auf zerebrale Veränderungen erwiesen hat. Als begrenzend für die Gültigkeit der berechneten Stoffwechselratenmittelwerte, ist bei *RegWindow* die Definition der Hirnregionsgrenzen im verwendeten anatomischen Atlas anzusehen. Sie entspricht streng dem erwähnten Hirnatlas von Talairach in der Bearbeitung von DEKLERCK et al. (1992) und erfaßt dadurch viele Details der Windungen und der Gyrierung, die mit der einfachen stereotaktischen Anpassung aufgrund oben genannter Gründe nicht in allen Einzelheiten auf andere Hirne passen können. Daher erscheint die Überarbeitung des verwendeten Hirnatlas im Sinne einer Vergrößerung der Details – idealerweise an zahlreichen Normalhirnen, zumindest jedoch an einem Hirn, das mit verschiedenen bildgebenden Verfahren untersucht wurde – als eine sinnvolle Ergänzung des Verfahrens in näherer Zukunft.

9 LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Ackermann H: BiAS: Biometrische Analyse von Stichproben. Epsilon-Verlag Hochheim-Darmstadt (1989-1997) 5. Auflage
- (2) Ackermann H: Biometrie. Epsilon-Verlag Hochheim-Darmstadt (1997) 2. Auflage
- (3) Albert M: How does education affect cognitive function? *Ann Epidemiol* (1995) 5: 76-78
- (4) Alzheimer A: Über einen eigenartigen schweren Krankheitsprozeß der Hirnrinde. *Neurol Central bl* (1906) 25: 1134
- (5) Alzheimer A: Über eine eigenartige Hirnrinde. *Allg Z Psychiat* (1907) 64: 146-148
- (6) Alzheimer A: Über eigenartige Krankheiten des späteren Alters. *Z Ges Neurol Psychiat* (1911) 4: 356-385
- (7) American Psychiatric Association: *Diagnostical and Statistical Manual*. 4th edition DSM-IV. American Psychiatric Association (1994)
- (8) Anthony JC, LeResche L, Niaz U, von Korff MR, Folstein MF: Limits of the Mini-mental state as a screening test for dementia and delirium among hospital patients. *Psychol Med* (1982) 12: 397-408
- (9) Arriagada PV, Growdon JH, Hedley-White ET, Hyman BT: Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology* (1992) 42: 631-639
- (10) 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) 38(7): 1095-101
- (11) Benson DF, Kuhl DE, Hawkins RA et al.: The fluorodeoxyglucose 18F scan in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Arch Neurol* (1983) 40: 711-714
- (12) Bernhardt T, Maurer K, Frölich L: Effect of daily living-related cognitive

- training on attention and memory performance of persons with dementia. *Z Gerontol Geriatr* (2002) 35 (1): 32-38
- (13) Bleecker ML, Bolla-Wilson K, Kawas C, Agnew J: Age-specific for the Mini-Mental State Exam. *Neurology* (1988) 38: 1565-1568
- (14) Bohm C, Greitz T, Eriksson L: A computerized adjustable brain atlas. *Eur J Nucl Med* (1989) 15: 687-689
- (15) Braak H, Braak E: Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* (1991) 82: 239-259
- (16) Braak E, Braak H, Mandelkow EM: A sequence of cytoskeleton changes related to the formation of neurofibrillary tangles and neurophil threads. *Acta Neuropathol* (1994) 87: 554-567
- (17) Braak H, Braak E: Development of Alzheimer-related neurofibrillary changes in the neocortex inversely recapitulates cortical myelogenesis. *Acta Neuropathol* (1996) 92: 197-201
- (18) Braak H, Braak E: Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging* (1997) 18: 351-357
- (19) Burns A, Byrne EJ, Maurer K: Alzheimer's disease. *Lancet* (2002) 360: 163-165
- (20) Convit A, DeLeon MJ, Tarshish C, DeSanti S, Kluger A, Rusinek H, George AE: Hippocampal volume losses in minimally impaired elderly. *Lancet* (1995) 345: 266
- (21) Cumlings CL: The failing brain. *Lancet* (1995) 345: 1481-1489
- (22) DalForno G, Kawas CH: Cognitive problems in the elderly. *Curr Opin Neurol* (1995) 8: 256-261
- (23) Danielsen ER, Ross B: Magnetic resonance spectroscopy diagnosis of neurological diseases. Marcel Dekker (1999) New York
- (24) DeArmond S, Fusco MM, Dewey MM: Structure of the Human Brain. A Photographic Atlas. Oxford University Press (1976) New York
- (25) DeCarli C, Murphy DGM, McIntosh AR, Teichberg D, Schapiro MB, Horwitz

- B: Discriminant analysis of MRI measures as a method to determine the presence of dementia of the Alzheimer type. *Psychiatry Res* (1995) 57: 119-130
- (26) Deklerck R, Schuier F, De Cuyper B, Van Liefferinge S: Idealized 3D Anatomical Digital Brain Atlas, In: Programme AIM, Project A2032, SAMMIE: Software Applied to MultiModal Images and Education, Deliverable Number 05, Workpackage 4 (Tools for the Numeric Brain Model). Commission of the European Communities (1992)
- (27) DeLeon MJ, Golomb J, George AE: The radiological prediction of Alzheimer's disease: the atrophic hippocampal formation. *Am J Neuroradiol* (1993) 14: 897-906
- (28) DeLeon MJ, Convit A, Wolf OT, Tarshish CY, DeSanti S, Rusinek H, Tsui W, Kandil E, Scherer AJ, Roche A, Imossi A, Thorn E, Bobinski M, Caraos C, Lesbre P, Schlyer D, Poirier J, Reisberg B, Fowler J: Prediction of cognitive decline in normal elderly subjects with 2-[(18)F]fluoro-2-deoxy-D-glucose/positron-emission tomography (FDG/PET). *Proc Natl Acad Sci USA* (2001) Sep 11; 98(19): 1066-1071
- (29) Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, Schulte-Markwort E (eds): Weltgesundheitsorganisation: Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10, Kapitel V (F) Forschungskriterien. Hans Huber Verlag (1994)
- (30) Duara R, Grady C, Haxby J, Ingvar D, Sokoloff L, Margolin RA, Manning RG, Cutler NR, Rapoport SI: Human brain glucose utilization and cognitive function in relation to age. *Ann Neurol* (1984) 16: 702-713
- (31) Duara R, Barker W, Pascal S et al.: The sensitivity and specificity of PET in aging and dementia. *J Cereb Blood Flow Metab* (1989) 9, suppl 1: 567
- (32) Erkinjuntti T, Lee DH, Gao F et al.: Temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging in the diagnosis of early Alzheimer's disease. *Arch Neurol* (1993) 50: 305-310
- (33) Erzigkeit H: The SKT – A Short Cognitive Performance Test as an Instrument

- for the assessment of Clinical Efficacy of Cognition Enhancers. In: Bergener M et al. (eds) *Diagnosis and Treatment of Senile Dementia*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1989): 164-174
- (34) Folstein MF, Folstein SE, Mchugh PR: Mini-mental-state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Psychiatr Res* (1975) 12: 189-198
- (35) Foster NL, Chase TN, Fedio P et al.: Alzheimer's disease: Focal cortical changes shown by positron emission tomography. *Neurology* (1983) 33: 961-965
- (36) Foundas AL, Eure KF, Seltzer B: Conventional MRI volumetric measures of parietal and insular cortex in Alzheimer's disease. *Prog Neuro-Psychopharmacol and Biol Psychiat* (1996) 20: 1131-1144
- (37) Fox PT, Perlmutter JS, Raichle ME: A stereotactic method of anatomical localization for positron emission tomography. *J Comput Assist Tomogr* (1985) 9: 141-153
- (38) Friston KJ, Passingham RE, Nutt JG, Heather JD, Sawle GV, Frackowiak RS: Localization in PET images: direct fitting of the intercommisural (AC-PC) line. *J Cereb Blood Flow Metab* (1989) 9: 690-695
- (39) Frölich L et al.: Therapie der Alzheimer-Demenz. Aktueller Stand und Perspektiven. *Fortschr Med MMW* (2000) 30 (25): 540-544
- (40) Frölich L, Hoyer S: Zur ätiologischen und pathogenetischen Heterogenität der Alzheimer-Krankheit. *Der Nervenarzt* (2002) 5: 422-427
- (41) Gertz HJ, Wolf H, Arendt T: Vascular dementia. *Der Nervenarzt* (2002) 5: 393-404
- (42) Gorriz C, Herminghaus S, Pilatus U et al.: Dementia syndrome: Correlation of biochemical markers as assessed by ¹H-NMR spectroscopy with the severity of dementia. *International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 7th Scientific Meeting and Exhibition in Philadelphia* (1999)
- (43) Grady CL, Haxby JV, Schlageter NL, Berg G, Rapoport SL: Stability of

- metabolic and neuropsychological asymmetries in dementia of the Alzheimer type. *Neurology* (1986) 10: 1390-1392
- (44) Grady CL, Furey ML, Pietrini P, Horwitz B, Rapoport SI. Altered brain functional connectivity and impaired short-term memory in Alzheimer's disease. *Brain* (2001) 124: 739-756
- (45) Grünwald F, Horn R, Rieker O, Klemm E, Menzel C, Moller HJ, Biersack HJ: HMPAO-SPECT in Alzheimer-type dementia and major depression with memory disorders. *Nuklearmedizin* (1993) Jun; 32(3): 128-133
- (46) Halber M: Computergestützte Auswertung der Positronen-Emissions-Tomographie des menschlichen Gehirns durch automatische Identifizierung von anatomischen Hirnstrukturen. Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln. Cologne: University (1995)
- (47) Handbuch der Betreuung und Pflege von Alzheimer-Patienten – Alzheimer Europe. Thieme-Verlag (1999)
- (48) Hardy J: Amyloid, the presenils and Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* (1997) 20: 154-159
- (49) Haxby JV, Grady CL, Duara R, Schlageter N, Berg G, Rapoport SI: Neocortical metabolic abnormalities precede nonmemory cognitive defects in early Alzheimer's-type dementia. *Arch Neurol* (1986) 43: 882-885
- (50) Haxby JV, Grady CL, Koss E et al.: Heterogeneous anterior-posterior metabolic patterns in dementia of the Alzheimer type. *Neurology* (1988) 38: 1853-1863
- (51) Haxby JV, Grady CL, Koss E, Horwitz B, Heston L, Schapiro M, Friedland RP, Rapoport SI: Longitudinal study of cerebral metabolic asymmetries and associated neuropsychological patterns in early dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol* (1990) 47: 753-760
- (52) Heiss WD, Beil C, Herholz K et al.: Atlas der Positronen-Emissions-Tomographie des Gehirns. Springer Verlag (1985)
- (53) Heiss WD, Hebold I, Klinkhammer P et al.: Effect of piracetam on cerebral

- glucose metabolism in Alzheimer's disease as measured by PET. *J Cereb Blood Flow Metab* (1988) 8: 613-617
- (54) Herholz K, Adams R, Kessler J, Szelies B, Grond M, Heiss WD: Criteria for the Diagnosis of Alzheimer's Disease with Positron Emission Tomography. *Dementia* (1990) 1: 156-164
- (55) Herholz K: FDG-PET and differential diagnosis of dementia. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* (1995) 9: 6-16
- (56) Herholz K, Salmon E, Perani D, Baron JC, Holthoff V, Frölich L, Schönknecht P, Ito K, Mielke R, Kalbe E, Zündorf G, Delbeuck X, Pelati O, Anchisi D, Fazio F, Kerrouche N, Desgranges B, Eustache F, Beuthien-Baumann B, Menzel C, Schröder J, Kato T, Arahata Y, Henze M, Heis WD: Discrimination between Alzheimer Dementia and Controls by Automated Analysis of Multicenter FDG PET. *NeuroImage* (2002) 17: 302-316
- (57) Hertel A, Frölich L, Sengupta S, Christ M, Sixl M, Schramm M, Adams S, Maurer K, Hör G: FDG-PET and perfusion SPECT for early differential diagnosis of dementia in patients of a memory clinic. *J Nucl Med* (1999) 40 (Suppl. 5), 70P
- (58) Hof PR, Bierer LM, Perl DP et al.: Evidence for early vulnerability of the medial and inferior aspects of the temporal lobe in an 82-year-old patient with preclinical signs of dementia. *Arch Neurol* (1992) 49: 946-953
- (59) Houndsfield GN: Computized transverse axial scanning (tomography). First Description of system. *Br J Radiol* (1973) 46: 1016-1022
- (60) Hyman BT, Trojanowski JQ: Editorial on consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer disease from the National Institute on Aging and the Reagan Institute working group on diagnostic criteria for the neuropathological assessment of Alzheimer disease. *J Neuropathol, Exp Neurol* (1997) 56: 1095-1097
- (61) Ihl R, Frölich L, Dierks T, Martin E, Maurer K: Differential validity of

- psychmetric tests in dementia of the Alzheimer type. *Psychiatry Res* (1992) 44: 93-106
- (62) Jack CR, Petersen RC, O'Brien PC, Tangalos EG: Mr-based hippocampal volumetry in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology* (1992) 42: 183-188
- (63) Jack CR, Petersen RC, Xu Y, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E: Rate of medial temporal lobe atrophy in typical aging and Alzheimer's disease. *Neurology* (1998) Oct; 51(4): 993-999
- (64) Jagust WJ, Eberling JL, Reed BR, Mathis CA, Budinger TF: Clinical studies of cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci* (1997) 826: 254-262
- (65) Jorm AF, Korten AE, Henderson AS: The prevalence of dementia: A quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatrica Scandinavica* (1987) 76: 465-479
- (66) Katzman R, Kawas C: The epidemiology of dementia and Alzheimer's disease. In: Terry RD, Katzman R, Bick KL (eds): *Alzheimer disease*. Raven Press (1994): 105-120
- (67) Kesslak JP, Nalcioglu O, Cotman CW: Quantification of magnetic resonance scans for hippocampal and parahippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Neurology* (1991): 41, 51-54
- (68) Kessler J, Herholz K, Grond M, Heiss WD: Impaired metabolic activation in Alzheimer's disease: a PET study during continuous visual recognition. *Neuropsychologica* (1991) 29: 229-243
- (69) Kraepelin E: *Psychiatrie – Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. VIII. Aufl, Bd II, 1. Barth, Leipzig (1910)
- (70) Kuhl DE, Metter EJ, Riege WH, Phelps ME: Effects of human aging on patterns of local cerebral glucose utilization determined by the (18F)fluorodeoxyglucose method. *J Cereb Blood Flow Metabol* (1982) 2: 163-171
- (71) Kuhl DE, Small GW, Riege WH et al.: Cerebral metabolic patterns before the

- diagnosis of probable Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab* (1987) 7, suppl 1: 406
- (72) Lauterbur PC: Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature* (1973) 242: 190-191
- (73) Mann DMA, Esiri MM: The site of the earliest lesions of Alzheimer's disease. *Lancet* (1988) 318: 789-790
- (74) Mann DMA: The pathological lesions of Alzheimer's disease: form and formation. In: Iqal K, Mortimer JA, Winblad B, Wisniewski HM (eds): *Research Advances in Alzheimer's Disease and Related Disorders*. Wiley (1995): 351-362
- (75) Maurer K, Volk S, Gerbaldo H: Auguste D and Alzheimer's disease. *Lancet* (1997) May 24; 349 (9064): 1546-1549
- (76) McKhann G, Drachman D, Folstein M et al.: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: reports of the NINCDS-ADRDA Work group under the auspices of Department of Health and Human Services task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* (1984) 34: 39-44
- (77) Meguro K, LeMestric C, Landeau B, Desgranges B, Eustache F, Baron JC: Relations between hypometabolism in the posterior association neocortex and hippocampal atrophy in Alzheimer's disease: a PET/MRI correlative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2001) Sep; 71(3): 315-321
- (78) Minoshima S, Koeppe RA, Frey KA, Kuhl DE: Anatomic standardization: linear scaling and nonlinear warping of functional brain images. *J Nucl Med* (1994) 35: 1528-1537
- (79) Minoshima S, Frey KA, Koeppe R et al.: A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18FDG PET. *J Nucl Med* (1995) 36: 1238-1248
- (80) Murphy DGM, DeCarli CD, Daly E et al.: Volumetric magnetic resonance imaging in men with dementia of the Alzheimer type: correlations with disease severity. *Biol Psychiatry* (1993) 34: 612-621

- (81) Nagy Z, Hindley NJ, Braak H, Braak E, Yilmazer-Hanke DM, Schultz C, Barnetson L, King EM, Jobst KA, Smith: The progression of Alzheimer's disease from limbic regions to the neocortex: clinical, radiological and pathological relationships. *Dement Geriatr Cogn Disord* (1999) 10(2): 115-120
- (82) Nieuwenhuys R, Voogd J, Huizen C, van Lange W: *Das Zentralnervensystem des Menschen*. Springer-Verlag Berlin (1991)
- (83) *Nomina Anatomica*. 4. Aufl. Excerpta Medica Foundation Amsterdam (1977)
- (84) Ohm TG, Müller H, Braak H, Bohl J: Close-meshed prevalence rates of different stages as a tool to uncover the rate of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neuroscience* (1995) 164: 209-217
- (85) Oswald WD, Gunzelmann T: Functional rating scales and psychometric assessment in Alzheimer's disease: applications in pharmacological trials. *Int Psychogeriatr* (1992) 4 suppl. 1: 79-88
- (86) Pantel J, Schröder J, Schmitt R et al.: Quantitative Magnetresonanztomographie und Schweregrad der Defizite bei der Demenz vom Alzheimer-Typ. *Nervenarzt* (1996) 67: 46-52
- (87) Phelps ME, Mazziotta JC, Huang SC: Study of cerebral function with positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* (1982) 2: 113-162
- (88) Phelps ME, Mazziotta JC, Schelbert HR: *Positron emission tomography and autoradiography*, Raven, New York (1986)
- (89) Prvulovic D, Hubl D, Sack AT, Melillo L, Maurer K, Frölich L, Lanfermann H, Zanella FE, Goebel R, Linden DEJ, Dierks T: Functional imaging (fMRI) of visospatial processing in AD. *NeuroImage* (2002) 17: 1403-1414
- (90) Rapoport SI: Positron emission tomography in Alzheimer's disease in relation to disease pathogenesis: A critical review. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* (1991) 3: 297-335
- (91) Reiman EM, Caselli RJ, Yun LS, Chen K, Bandy D, Minoshima S, Thibodeau

- SN, Osborne D: Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the e4 allele for apolipoprotein E. *N Engl J Med* (1996) 334: 752-758
- (92) Reiman EM, Uecker A, Caselli RJ, Lewis S, Bandy D, de Leon MJ, De Santi S, Convit A, Osborne D, Weaver A, Thibodeau SN. Hippocampal volumes in cognitively normal persons at genetic risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* (1998) 44: 288-291
- (93) Reiman EM, Caselli RJ, Chen K, Alexander GE, Bandy D, Frost J. Declining brain activity in cognitively normal apolipoprotein E varepsilon heterozygotes: A foundation for using positron emission tomography to efficiently test treatments to prevent Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* (2001) 13: 3334-3339
- (94) Ross BD, Bluml S, Cowan R et al.: In vivo MR spectroscopy of human dementia. *Neuroimaging Clinics of North America* (1998) 8: 809-822
- (95) Ryding E: SPECT measurements of brain function in dementia; a review. *Acta Neurol Scand [Suppl]* (1996) 168: 54-58
- (96) Sachs L: *Angewandte Statistik*. Springer-Verlag Heidelberg New York (1992) 7. Auflage
- (97) Salmon E, Sadzot B, Maquet P, Degueldre C, Lemaire C, Rigo P, Comar D, Franck G: Differential Diagnosis of Alzheimer's Disease with PET. *J Nucl Med* (1994) 35: 391-398
- (98) Salmon E, Collette F, Degueldre C, Lemaire C, Franck G: Voxel-based analysis of confounding effects of age and dementia severity on cerebral metabolism in Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp* (2000) 10: 39-48
- (99) Sandbrink R, Bayreuther K: Unraveling the molecular pathway of Alzheimer's disease: Research about presenilins gather momentum. *Mol Psychiatrie* (1996) 1: 438-444
- (100) Sandbrink R, Hartmann T, Masters CL et al.: Genes contributing to Alzheimer's

- disease. *Mol Psychiatrie* (1996) 1: 27-40
- (101) Satzger W, Hampel H, Padberg F, Bürger K, Nolde T, Ingrassia, Engel R: Zur praktischen Anwendung der CERAD-Testbatterie als neuropsychologisches Demenzscreening. *Nervenarzt* (2001) 72: 196-203
- (102) Selkoe DJ: Alzheimer's disease: Genotypes, phenotype, and treatments. *Science* (1997) 275: 630-631
- (103) Selkoe DJ: Translating cell biology into therapeutic advances in Alzheimer's disease. *Nature* (1999) 399 Suppl.: A23-31
- (104) Sengupta S: Semiquantitative computergestützte Auswertung von PET-Bilddatensätzen mit Metabolischer Index zur Differentialdiagnose der DAT. Zur Veröffentlichung eingereicht (2002)
- (105) Sheltons P, Leys D, Barkof F et al.: Atrophy of medial temporal lobes on MRI in „probable“ Alzheimer's disease and normal aging: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiat* (1992) 55: 967-972
- (106) Silverman DH, Small GW, Chang CY, Lu CS, Kung de Aburto MA, Chen W, Czemin J, Rapoport SI, Pietrini P, Alexander GE, Schapiro MB, Jagust WJ, Hoffman JM, Welsh-Bohmer KA, Alavi A, Clark CM, Salmon E, de Leon MJ, Mielke R, Cummings JL, Kowell AP, Gambhir SS, Hoh CK, Phelps ME: Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and longterm outcome. *JAMA* (2001) 286: 2120-2127
- (107) Slansky I, Herholz K, Pietrzyk U, Kessler J, Grond M, Mielke R, Heiss WD: Cognitive impairment in Alzheimer's disease correlates with ventricular width and atrophy-corrected cortical glucose metabolism. *Neuroradiology* (1995) 37: 270-277
- (108) Small GW, Mazziotta JC, Collins MT, Baxter LR, Phelps ME, Mandelkern MA, Kaplan A, La Rue A, Adamson CF, Chang L, et al.: Apolipoprotein E type 4 allele and cerebral glucose metabolism in relatives at risk for familial Alzheimer disease. *JAMA* (1995) 3: 22-29; 273 (12): 942-947
- (109) Smith AD, Jobst KA: Use of structural imaging to study the progression of

- Alzheimer's disease. *Br Med Bull* (1996) 52(3): 575-86
- (110) Smith GS, De Leon MJ, George AE, Kluger A, Volkow ND, McRae T, Golomb J, Feris SH, Reisberg B, Ciaravino J: Topography of cross sectional and longitudinal glucose metabolic deficits in Alzheimer's disease. Pathophysiologic implications. *Arch Neurol* (1992) 49: 1142-1150
- (111) Soininen HS, Partanen K, Pitkänen A et al.: Volumetric MRI analysis of the amygdala and the hippocampus in subjects with age-associated memory impairment: correlation to visual and verbal memory. *Neurology* (1994) 44: 1660-1668
- (112) Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, DesRosiers MH, Patlak CS, Pettigrew KD, Sakurada O, Shinohara M: The (14C) deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem* (1977) 28: 897-916
- (113) Steinmetz H, Furst G, Freund HJ: Cerebral cortical localization: application and validation of the proportional grid system in MR imaging. *J Comput Assist Tomogr* (1989) 13, 10-19
- (114) Stern Y, Alexander GE, Prohovnik I, Mayeux R: Inverse relationship between education and parietotemporal perfusion deficit in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* (1992) 32: 371-375
- (115) Stern Y, Alexander GE, Prohovnik I et al.: Relationship between lifetime occupation and parietal flow: implications for a reserve against Alzheimer's disease pathology. *Neurology* (1995) 45: 55-60
- (116) Talairach J, Szikla G, Tournoux P, Prossalenti A, Bordas-Ferrer M, Covello L, Iacob M, Mempel E: Atlas of stereotaxic anatomy of the telencephalon. *Anatomo-radiological studies*. Masson et Cie Paris (1967).
- (117) Talairach J, Tournoux P: Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. Georg Thieme Verlag Stuttgart (1988)
- (118) Ulmar G: Frühdiagnose der Demenz. *Dtsch Med Wochensh* (1991) 116: 584-

589

- (119) Ulrich J: Alzheimer changes in nondemented patients younger than sixty-five: possible early stages of Alzheimer's disease and senile dementia of Alzheimer type. *Ann Neurol* (1985) 17: 273-277
- (120) Varga M, Wortzmann G, Freedman M: Assessment of cognitive impairment: the role of CT. *Can J Neurol Sci* (1991) 18: 129-131
- (121) Wienhard K, Dahlbohm M, Eriksson L, Michel C, Pietrzyk U, Heiss WD: Comparative performance evaluation of the ECAT EXACT and ECAT EXACT HR positron cameras. In: Uemura K, Lassen NA, Jones T, Kanno I (eds): *Quantification of Brain Function: Tracer Kinetics and Image Analysis in Brain PET: Proceedings of Brain PET (1993)* AKITA: Quantification of Brain Function, Akita, Japan (1993) Elsevier Science Publishers B.V. Amsterdam (1993)
- (122) Wiltfang J et al.: Klinisch-chemische Früh- und Differentialdiagnostik der Alzheimer-Demenz. *Psycho* (1998) 24: 726-731
- (123) Yamauchi H, Fukuyama H, Nagahama Y, Katsumi Y, Hayashi T, Oyanagi C, Konishi J, Shio H: Comparison of the pattern of atrophy of the corpus callosum in frontotemporal dementia, progressive supranuclear palsy, and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2000) Nov; 69(5): 623-629
- (124) Young SW: *Nuclear magnetic resonance imaging: basic principles*. Raven Press, New York (1984)

10 ANHANG

10.1 Danksagung

Ich danke den Direktoren der Klinik für Nuklearmedizin, Herrn Professor Dr. Frank Grünwald und Herrn Professor Dr. em. Gustav Hör für meine Aufnahme in Ihr PET-Labor sowie für die Durchführung dieser Arbeit.

Dem Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I, Herrn Professor Dr. Konrad Maurer und dem Direktor des Max-Planck-Institutes für neurologische Forschung in Köln, Herrn Professor Dr. Wolf-Dieter Heiss, für die Bereitstellung der Patientenkollektive und der PET-Bilddatensätze.

Mein besonders herzlicher Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. Andreas Hertel für die Überlassung des Themas, für die motivierenden Diskussionen sowie für die freundliche Unterstützung und die engagierte Betreuung.

Ferner danke ich Herrn Professor Dr. Lutz Frölich für seine stetige Diskussionsbereitschaft, Unterstützung und seinem wissenschaftlichen Interesse an dieser Arbeit. Herrn Professor Dr. Karl Herholz und Herrn Dr. Marco Halber danke ich sehr herzlich für zahlreiche Hinweise zur Anwendung des Programmes *RegWindow*.

In Zusammenhang mit der Erläuterung des Regionalisierungsverfahren *Metabolischer Index* sowie für die Überlassung bisher unveröffentlichter Teilergebnisse aus ihrer Arbeit zum Vergleich des Verfahrens mit *RegWindow* danke ich Frau Dipl.-Ing. Sonali Sengupta (FH).

Dem stellvertretenden Abteilungsleiter der Abteilung Biomathematik aus dem Zentrum der Medizinischen Informatik, Herrn Dr. Hanns Ackermann, danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung der statistischen Auswertungen mit dem hierzu bereitgestellten Statistik-Programm *BIAS*.

Besonderer Dank gilt allen beteiligten Ärzten und Mitarbeitern der Klinik für Nuklearmedizin für die hervorragende Zusammenarbeit und insbesondere Herrn Dr. T. Kranert für die bereitwillige Diskussion technischer Grundlagen der PET.

10.2 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Markus Norman Wilfried Sixl
wohnhaft	Mumm-von-Schwarzenstein-Straße 45 D-65934 Frankfurt am Main
geboren am	4. Oktober 1974 in Waiblingen

Ausbildung

Schule	1981 – 1985	Grundschule, Friedensschule Waiblingen-Neustadt
	1985 – 1989	Gymnasium, Staufer-Gymnasium Waiblingen
	1989 – 1994	Gymnasium, Goethe-Gymnasium Frankfurt
Studium	1995 – 2001	Medizinstudium Johann Wolfgang Goethe-Universität
Auslandsstudienjahr	1998 – 1999	Erasmus-Stipendium der Europäischen Union Université Claude Bernard Lyon 1 (UCBL), Frankreich
Praktisches Jahr	2000 – 2001	Lehrkrankenhaus der Universität Frankfurt am Main Städtische Kliniken Frankfurt-Höchst Wahlfach – Orthopädie
	12/2000 – 03/2001	Praktisches Jahr – Chirurgie (Hôtel Dieu, Montréal) Université de Montréal (Québec), Kanada
	05/2001	Studienabschluß: Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Berufserfahrung

Arzt im Praktikum seit	12/2001	Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt Direktor: Prof. Dr. med. I. Marzi
------------------------	----------------	---

Frankfurt am Main, den 10. Juli 2002

10.3 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

**Computergestützte Auswertung
der Positronenemissionstomographie (PET)
des menschlichen Gehirns zur Frühdiagnostik
der Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT)**

in der Klinik für Nuklearmedizin am Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität unter Betreuung und Anleitung von Herrn PD Dr. Andreas Hertel mit Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. Lutz Frölich ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Frankfurt am Main, den 10. Juli 2002