

# Nuklearmedizin und Demenz – Anwendung bei Morbus Alzheimer

**N**uklearmedizin bedeutet funktionelle Bildgebung und sollte komplementär zur herkömmlichen Radiologie – als klassisch morphologische Methode – gesehen werden. Der Einsatz nuklearmedizinischer Methoden erlaubt die Darstellung und Quantifizierung einer Vielzahl von Stoffwechselvorgängen sowie die Untersuchung verschiedenster Transmittersysteme. In den letzten Jahren wurden durch die verbesserte Verfügbarkeit und die technischen Weiterentwicklungen die Anwendungsgebiete erweitert, dies resultierte in einem verstärkten Einsatz sowohl in der Forschung als auch in der Routine.

Betrachtet man nuklearmedizinische Untersuchungen vom methodischen Standpunkt, sind zunächst 2 Methoden zu unterscheiden: die Single-Photonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) sowie die Positronenemissionstomographie (PET). Erstere kann durchaus als *die* Methode der Nuklearmedizin in der klinischen Routine angesehen werden, während die PET als nichtinvasive Technik zur Quantifizierung von Stoffwechselvorgängen einen wissenschaftlichen Schwerpunkt aufweist.

Die Abklärung dementieller Erkrankungen zählt zu den Hauptindikationen der neurologisch orientierten Nuklearmedizin. Die Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT) stellt die häufigste Demenzform dar (ca. 65% aller Demenzformen), gefolgt von der vaskulären Demenz (VD) und der Demenz mit Lewy-Körperchen (LBD) (mit je 10–15%). Der routinemäßige Einsatz der Nuklearmedizin als funktionelle

Bildgebung bietet Hilfe bei der Diagnose und Differenzialdiagnose unterschiedlicher Demenzformen, der Krankheitsverlauf kann monitiert und Effekte der Therapie aufgezeigt werden. Für eine möglichst frühzeitige Diagnosestellung besteht die Notwendigkeit, möglichst viele relevante Informationen zu gewinnen, so auch durch die Anwendung nuklearmedizinischer Untersuchungen.

Im Folgenden wird in Anbetracht des Umfangs des Themas in erster Linie auf Untersuchungen zur DAT eingegangen werden. Nach einer kurzen Einführung in die Möglichkeiten der Nuklearmedizin werden rezente Studien über (Früh)Diagnose, differenzialdiagnostische Aspekte, Krankheitsverlauf und Therapieeffekt diskutiert werden.

## Methodische Aspekte

Im Rahmen der Demenzabklärung können in Wissenschaft und Routine die anschließend angeführten Untersuchungen eingesetzt werden; auf Untersuchungstechniken, die zur Abklärung von differenzialdiagnostisch in Frage kommenden Erkrankungen mit extrapyramidaler Symptomatik eingesetzt werden, wird in diesem Artikel nicht eingegangen.

## Untersuchung der zerebralen Perfusion (CBF)

Die Untersuchung der zerebralen Perfusion mit  $^{99m}\text{Tc}$ -Hexamethylpropyleneamineoxime (HMPAO) oder  $^{99m}\text{Tc}$ -L,L-

ethylcysteinatedimer (ECD) ist eine Hauptdomäne der SPECT. Obwohl keine Quantifizierung der CBF möglich ist, ist die HMPAO/ECD-SPECT für die Routineabklärung der Demenz die vorrangige Methode.

Die Messung von Perfusionsparametern mit der PET wie die Quantifizierung der CBF (mittels  $^{15}\text{O}$   $\text{H}_2\text{O}$ ), des zerebralen Blutvolumens (mit  $^{15}\text{O}$   $\text{CO}$ ) oder der Sauerstoffextraktionsrate (mit  $^{15}\text{O}$   $\text{O}_2$ ) spielt in der Demenzabklärung eine untergeordnete Rolle.

## Darstellung des zerebralen Glukosestoffwechsels

2- $^{18}\text{F}$ -Fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) zur Darstellung und Messung des Glukosestoffwechsels ist der am häufigsten verwendete PET-Tracer. Für die Demenzabklärung ist die Anwendung der FDG-PET derzeit von höchster Priorität, sowohl in Bezug auf Wissenschaft – aufgrund der Quantifizierbarkeit und der räumlichen Auflösung der PET – als auch in Bezug auf die routinemäßige Abklärung dementieller Prozesse. In der Demenzdiagnostik kann davon ausgegangen werden, dass CBF und Glukosestoffwechsel parallel laufen.

## Die cholinerge Synapse

Sowohl für PET als auch für SPECT wurden mehrere Liganden zur Markierung der cholinergen Rezeptoren entwickelt, sowohl für muskarinerge (m) als auch ni-

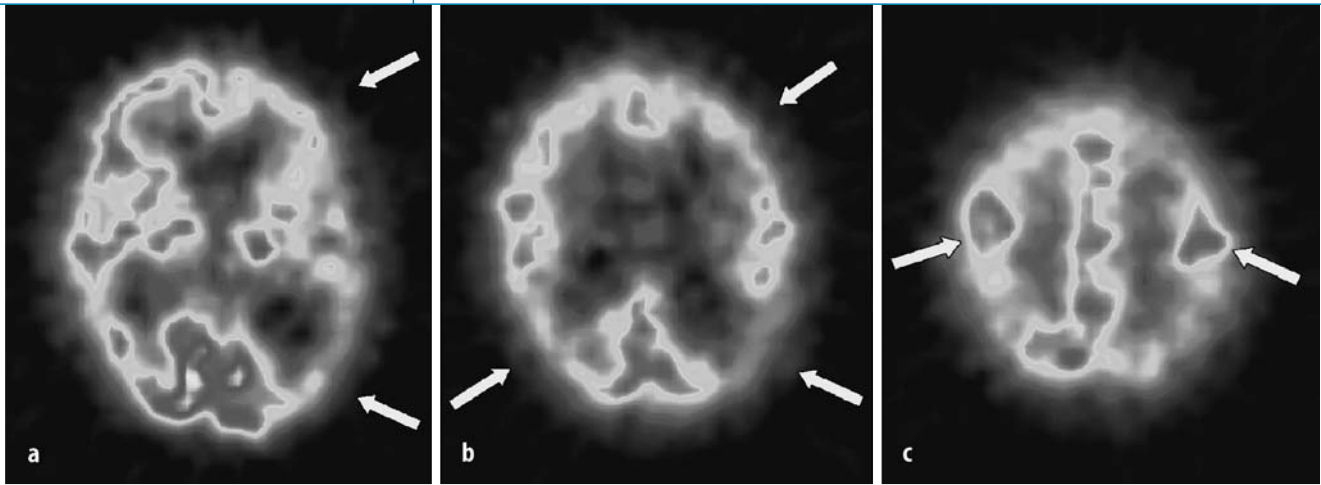


Abb. 1a–c ▲  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD-SPECT bei Morbus Alzheimer (DAT). K.F., 79 Jahre, männlich. Eindeutig verminderte Traceraufnahme beidseits parietal bis temporal und auch frontal in gewisser Linksbetonung bei guter Abgrenzung der Zentralregion. ● Abbildung in Farbe siehe Seite 597

kotinerge (n) Acetylcholinrezeptoren (AChR). Liganden für die mAChR zeigen eine geringe Subtypspezifität und weisen eine hohe unspezifische zerebrale Aufnahme auf. Einer der zuletzt entwickelten Liganden ist  $^{123}\text{I}$ -Z-IQNP, ein mAChR-SPECT-Tracer mit hoher Affinität für den M2-Subtyp [41]. In der PET wurde, um die mAChR darzustellen, u. a. der muskarinerge Antagonist  $^{11}\text{C}$ -Benzotropin angewendet.

Zur Untersuchung von nAChR wurden theoretisch 3 Substanzklassen eingesetzt:  $^{11}\text{C}$ -Nikotin und verwandte Substanzen, Epibatidin, sowie 3-pyridyl-Ätherverbindungen wie  $^{123}\text{I}$ -A-85380. Letztere zeigt eine hohe Selektivität für  $\alpha 4\beta 2$ -Rezeptor-Subtyp bei gleichzeitig niedriger Toxizität [7]. Die zerebrale Aktivität der Acetylcholinesterase (AChE) konnte durch die Verabreichung von  $^{11}\text{C}$ -MP4A bestimmt werden [25]. Die Darstellung der (präsynaptisch gelegenen) vesikulären Acetylcholintransporter (z. B. mit einem Vesicamol-Derivat [30]) zum Nachweis der Integrität des cholinergen Systems ist zwar prinzipiell möglich, allerdings liegen derzeit nur Einzelberichte vor.

Auch wenn die Involvement des cholinergen Systems bei der DAT die Notwendigkeit einer Untersuchung dieses Transmittersystems sinnvoll erscheinen lässt, muss festgehalten werden, dass sämtliche zuvor angeführten Liganden diese Erwartungen aus unterschiedlichen Gründen nicht erfüllen konnten und ein Einsatz dieser in der Routine bis jetzt nicht gelungen ist.

### Visualisierung von Amyloidplaques

Große Anstrengungen wurden unternommen, um Amyloidplaques in vivo zu markieren. Eine erfolgreiche Darstellung der Amyloidablagerungen würde eine frühe Diagnose erlauben und gleichzeitig eine Beurteilung verschiedener Therapiestrategien wie eine Anti-Amyloidtherapie erlauben. Agdeppa et al. [1] verwendeten  $^{18}\text{F}$ -FDDNP, das an  $\beta$ -Amyloid bzw. an neurofibrilläre Tangles (NFT) und Amyloidplaques (AP) bindet. Zukünftige Studien werden zeigen, ob diese vielversprechende Methode diese Erwartungen erfüllen kann.

### Untersuchungen der Benzodiazepinrezeptoren

Die zentralen Benzodiazepinrezeptoren (BZR) sind Bestandteil des GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-Komplexes und können als Marker neuronaler Integrität und damit als Hinweis auf neuronale Degeneration angesehen werden. In der PET wird dazu der Benzodiazepinantagonist  $^{11}\text{C}$ -Flumazenil [48], in der SPECT  $^{123}\text{I}$ -Iomazenil [24] eingesetzt.

Es besteht aber auch die Möglichkeit, die peripheren BZR an aktivierten Mikrogliazellen in der PET darzustellen, und zwar mit dem Liganden  $^{11}\text{C}$ -(R)-PK11195 [46].

### Evaluierung

In den letzten Jahren sind neue Methoden zur Beurteilung nuklearmedizinischer Studien entwickelt worden: statistical parametric mapping (SPM) [16] oder z. B. die three-dimensional stereotactic surface projection (3D-SSP) [36]. Letztere scheint einen Vorteil bei der Demenzabklärung gegenüber der rein visuellen Beurteilung zu besitzen [4]. Bei den angeführten Methoden werden die individuellen Studien zunächst räumlich so angepasst bzw. stereotaktisch normalisiert, dass die individuellen Hirnstrukturen des Patienten einem vorliegenden „Normhirn“ entsprechen. Dieses wurde zuvor aus Gehirnen gesunder Probanden entwickelt. Die weitere Analyse und der Vergleich des untersuchten Parameters, wie z. B. des Glukosestoffwechsels, zwischen den Patienten und den Ergebnissen der Vergleichsgruppe erfolgen auf „Pixel-by-pixel-“ bzw. „Voxel-by-voxel-Basis“. Neben dem subjektiven Eindruck des Untersuchers können damit auch anatomische Varianten als beeinflussende Variablen bei der Beurteilung einer PET-/SPECT-Untersuchung ausgeschlossen werden. Insbesondere bei Verwendung von Regionen zur Beurteilung von nuklearmedizinischen Studien sollte eine Korregistrierung PET/SPECT mit der individuellen Magnetresonanztomographie des Gehirns durchgeführt werden.

schon Studien entwickelt worden: statistical parametric mapping (SPM) [16] oder z. B. die three-dimensional stereotactic surface projection (3D-SSP) [36]. Letztere scheint einen Vorteil bei der Demenzabklärung gegenüber der rein visuellen Beurteilung zu besitzen [4]. Bei den angeführten Methoden werden die individuellen Studien zunächst räumlich so angepasst bzw. stereotaktisch normalisiert, dass die individuellen Hirnstrukturen des Patienten einem vorliegenden „Normhirn“ entsprechen. Dieses wurde zuvor aus Gehirnen gesunder Probanden entwickelt. Die weitere Analyse und der Vergleich des untersuchten Parameters, wie z. B. des Glukosestoffwechsels, zwischen den Patienten und den Ergebnissen der Vergleichsgruppe erfolgen auf „Pixel-by-pixel-“ bzw. „Voxel-by-voxel-Basis“. Neben dem subjektiven Eindruck des Untersuchers können damit auch anatomische Varianten als beeinflussende Variablen bei der Beurteilung einer PET-/SPECT-Untersuchung ausgeschlossen werden. Insbesondere bei Verwendung von Regionen zur Beurteilung von nuklearmedizinischen Studien sollte eine Korregistrierung PET/SPECT mit der individuellen Magnetresonanztomographie des Gehirns durchgeführt werden.

### Nuklearmedizinische Untersuchungen bei DAT

In der klinischen Routine basiert die Diagnose einer *wahrscheinlichen* DAT auf

den etablierten NINCDS-ADRDA-Kriterien [33] mit Ausschluss reversibler Ursachen einer Demenz wie Subduralhämatom oder Infektionen. Trotzdem ist die Diagnostik rein klinisch im Frühstadium der Erkrankung schwierig. Daher beschäftigt sich eine Vielzahl nuklearmedizinischer Untersuchungen mit der DAT. Die Fragestellungen betreffen neben der Diagnose und Differenzialdiagnose u. a. die Abgrenzung von Risikofaktoren, die Möglichkeiten einer Frühdiagnose, den Krankheitsverlauf und die Progressionsbeurteilung mit longitudinalen Untersuchungen sowie die Auswirkung verschiedener Therapien. Experimentell steht die Entwicklung neuer Liganden, v. a. hinsichtlich des cholinergen Systems und einer Markierung von Amyloidplaques, im Vordergrund.

## Diagnose

In einer Vielzahl von Studien konnte ein für die DAT typisches Perfusions- bzw. Glukosemetabolismuster aufgezeigt werden: es zeigt sich eine, auch asymmetrische, Reduktion dieser Parameter in parietalen und temporalen, später im Krankheitsverlauf auch frontalen Assoziationsarealen mit relativer Aussparung des primären sensomotorischen und visuellen Kortex, der Basalganglien, des Thalamus, Hirnstamms und des Zerebellums [36] (s. **Abb. 1**). Die Veränderungen dürften, insbesondere am Beginn der Erkrankung, vorrangig durch die Degeneration von Projektionsneuronen im Gyrus parahippocampalis bedingt sein, die das limbische System mit kortikalen Assoziationsarealen verbinden [35]. Eine Reduktion des Glukosestoffwechsels (und auch der Perfusion) reflektiert eine Verminderung der Synapsen oder eine Dysfunktion bzw. eine Diaschisis, bedingt durch eine Deafferenzierung. Das angeführte typische Perfusions-/Metabolismuster bei der DAT ist also in einem gewissen Maße indirekter Ausdruck einer entfernten Degeneration. Mit zunehmender Krankheitsdauer ist eine globale Reduktion des zerebralen Glukosestoffwechsels bzw. Perfusion als Zeichen einer globalen Degeneration zu erwarten.

Aus einer Übersichtsarbeit von Devous [14] geht hervor, dass bei Verwendung nu-

## Zusammenfassung · Abstract

Radiologe 2003 · 43:521–530  
DOI 10.1007/s00117-003-0919-2  
© Springer-Verlag 2003

S. Asenbaum

### Nuklearmedizin und Demenz – Anwendung bei Morbus Alzheimer

#### Zusammenfassung

Nuklearmedizin bietet bei der Erfassung und Beurteilung eines dementiellen Prozesses eine Vielzahl von Untersuchungsmöglichkeiten. Anhand des Morbus Alzheimer (DAT) werden in dem vorliegenden Artikel neben einer kurzen Schilderung der zur Verfügung stehenden Methoden die verschiedenen nuklearmedizinisch relevante Fragestellungen angeführt, zu deren Beantwortung die funktionelle Bildgebung Informationen liefern kann. Durch den Einsatz bestimmter, standardisierter Auswerteverfahren wie statistical parametric mapping (SPM) ist es möglich, entscheidende Hinweise zur Diagnose und Differenzialdiagnose der DAT zu erlangen. In Zukunft werden, insbesondere bei einer Verfügbarkeit

neuroprotektiver Therapien, eine möglichst frühe Diagnosestellung und die Erfassung von Risikofaktoren sowie die Möglichkeit einer Verlaufsbeobachtung in den Mittelpunkt des Interesses und in das Zentrum nuklearmedizinischer Untersuchungen rücken. Vor allem für diese Anforderungen ist neben der qualitätsvollen Untersuchung von zerebraler Perfusion und Glukosestoffwechsel eine Weiterentwicklung spezieller Liganden v. a. das cholinerge System betreffend und eine Markierung der Amyloidplaques vonnöten.

#### Schlüsselwörter

PET · SPECT · Demenz vom Alzheimer-Typ

### PET and SPECT investigations in Alzheimer's disease

#### Abstract

Nuclear medicine offers a wide range of possibilities to investigate dementia. Various SPECT and PET tracers will be introduced in this article first. Different questions concerning evaluation of dementia are discussed taking Alzheimer's disease (AD) as an example. It is important to perform nuclear medicine investigations on high technical level, using standardized methods as statistical parametric mapping (SPM) for evaluation. If neuroprotective therapies are available, an early diag-

nosis, the determination of risk factors and longitudinal investigations will be the focus of interest and the main goal of nuclear medicine. Apart from measuring cerebral perfusion and glucose metabolism the development of new ligands, concerning the cholinergic system and the visualization of amyloid plaques, is of great importance.

#### Keywords

PET · SPECT · Alzheimer's disease

kleinmedizinischer Methoden für die Unterscheidung von dementen Patienten und Kontrollpersonen Sensitivitäten von 63–94% und Spezifitäten von 58–93% erreicht werden können. Als diagnostische Referenz wurde einerseits die klinische Definition, andererseits eine histopathologische Bestätigung der Diagnose herangezogen.

Das geschilderte temporoparietale Muster ist relativ robust und gut nachzuweisen. Unter Verwendung der HMPAO-SPECT gelang nach MRI-Koregistrierung darüber hinaus der Nachweis, dass bei bestehender *wahrscheinlicher* DAT eine signifikante Verminderung der Perfusion im limbischen System (v. a. Hippokampus und posteriores Zingulum, aber auch parahippokampaler Kortex, Amygdala/entorhinaler Kortex, septale Area, anteriorer Thalamus) vorliegt. Die Perfusion im posterioren Zingulum erlaubte eine Diskrimination zwischen AD und Gesunden mit einer Sensitivität von 95% und einer Spezifität von 88% [6].

Im Vordergrund des Anforderungsprofils an die Nuklearmedizin steht aber weniger die Unterscheidung zwischen dementen Personen und Gesunden, sondern vielmehr die Fähigkeit, möglichst früh eine exakte Diagnose zu stellen und die Entwicklung einer DAT vorherzusehen. So konnte der Einsatz von HMPAO-SPECT in einer teilweise auch durch eine Autopsie kontrollierten Studie einen deutlichen Nutzen hinsichtlich einer Diagnosestellung bieten: die Wahrscheinlichkeit, nach der klinischen Beurteilung tatsächlich an einer DAT zu leiden, stieg bei einem positiven SPECT-Ergebnis von 67 auf 84% und fiel bei einer negativer Beurteilung auf 52% [27].

Silverman et al. [50] gelang der Nachweis, dass die initiale FDG-PET-Studie das Fortschreiten eines dementiellen Prozesses für einen Zeitraum von 3 Jahren mit einer Sensitivität von 91% vorhersagte; eine später histopathologisch bestätigte DAT wurde in der Erstuntersuchung bereits in 88% diagnostiziert, dies mit einer Sensitivität von 94% und einer Spezifität von 73%. Diese Werte wurden auch in einer Untergruppe mit erst beginnendem dementiellem Abbau erzielt. Die PET-Befunde sagten mit hoher Signifikanz den weiteren Krankheitsverlauf vorher (Sensitivität

93%); eine unauffällige FDG-PET-Studie konnte eine Verschlechterung der kognitiven Situation für die folgenden Jahre in einem bedeutenden Prozentsatz ausschließen (Spezifität 76%).

### Korrelation Klinik – Nuklearmedizin

Eine Korrelation zwischen kognitiver Leistungsfähigkeit und neuropathologischen Auffälligkeiten – AP und NFT v. a. im entorhinalen Kortex, neokortikale Plaques, Reduktion der kortikalen Pyramidenzellen, Verminderung der Synapsen – konnte nachgewiesen werden [9], ebenso eine Korrelation zwischen Glukosemetabolismus bzw. Perfusion in temporalen und parietalen Regionen und Schwere der Demenz, meist klassifiziert anhand der Werte im mini mental state examination (MMSE) [21, 35]. Auch im Verlauf der Erkrankung ist bei Abnahme der kognitiven Leistung eine parallel laufende Reduktion des Glukosemetabolismus zu finden, sowohl global als auch mit *Punctum maximum* im temporoparietalen Kortex [34].

Ashford et al. [2] fanden mit ECD-SPECT eine Korrelation zwischen inferior parietaler und posterior temporaler Perfusion sowie dem Ausmaß der Demenz mit Korrelationskoeffizienten um –0,7.

Eine wiederholt sichtbare, asymmetrische Verminderung der Perfusion oder des Glukosestoffwechsels spiegelt sich auch in neuropsychologischen Tests wieder; Haxby et al. [19] fanden eine Korrelation zwischen räumlichen und sprachlichen Einschränkungen und einem asymmetrischen Stoffwechsel bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Demenz. Rechts betonten Minderungen korrelierten in erster Linie mit gestörten visuellen-räumlichen Aufgaben, linksseitige Minderspeicherungen mit sprachlichen Leistungen.

Desgranges et al. [13] untersuchten das episodische Gedächtnis bei DAT zusammen mit FDG-PET. Es ergab sich eine positive Korrelation zwischen Gedächtnisleistung und Glukosestoffwechsel, bei einer Involvierung nicht nur verschiedener limbischer Strukturen, sondern auch der temporookzipitalen Assoziationsareale. In einer weniger stark betroffenen Untergruppe waren die Gedächtnisleistungen nur mit dem Glukosemetabolismus para-

hippokampal und retrosplenial korreliert. In einer stärker erkrankten Untergruppe ergab sich v. a. ein Zusammenhang zwischen dem Glukosestoffwechsel im linken temporalen Neokortex und dem Glukosestoffwechsel als Hinweis auf eine Einbeziehung des semantischen Gedächtnisses. Veränderungen im linken entorhinalen Kortex waren mit einer Reduktion des verbalen episodischen Gedächtnisses verbunden [15].

### Entwicklung einer DAT

Es wäre ein großer Durchbruch, Patienten im präklinischen Stadium einer DAT zu identifizieren. Die Entwicklung neuroprotektiver Therapien könnte geprüft bzw. diese im Frühstadium auch (kurativ) eingesetzt werden. Es besteht die Annahme, dass Veränderungen am Hippokampus und entorhinalen Kortex eine Art präklinisches Stadium darstellen. Demnach stellt sich die Frage, ob nuklearmedizinische Untersuchungen in der Lage sind, diese präklinische Phase aufzuzeigen.

Das Hauptaugenmerk in der klinischen Beurteilung richtete sich in diesem Zusammenhang zuletzt auf das sog. „mild cognitive impairment“ (MCI) [45]. MCI ist definiert als Zwischenstadium zwischen normalem Altern und DAT. Patienten mit MCI haben anscheinend ein hohes Risiko, an einer DAT zu erkranken. DeLeon et al. [11] konnten in einer FDG-PET-Studie aufzeigen, dass jene Patienten mit einer Reduktion des Glukosemetabolismus in entorhinalen Kortex (um 18%) 3 Jahre später eine MCI entwickelten, dies mit einer Sensitivität 83% und einer Spezifität von 85%. Eine gering verminderte Metabolisierungsrate bei Apo-E4-Allel-Trägern im lateralen und supratemporalen Temporallappen war ein weiteres Ergebnis dieser Studie.

DeSanti et al. [12] zeigten mit FDG und PET, dass bei MCI-Patienten der Glukosemetabolismus im anterioren parahippokampalen Gyrus (wohl inklusive des entorhinalen Kortex) und im Hippokampus im Vergleich zu Normalen herabgesetzt ist. Alzheimer-Patienten unterschieden sich sowohl von MCI als auch Normalen hinsichtlich des Stoffwechsels im Hippokampus und in neokortikalen Arealen, v. a. im inferioren und mittleren temporalen Gyrus.

**Hier steht eine Anzeige**  
**This is an advertisement**



**Springer**

(175 x 240 mm)



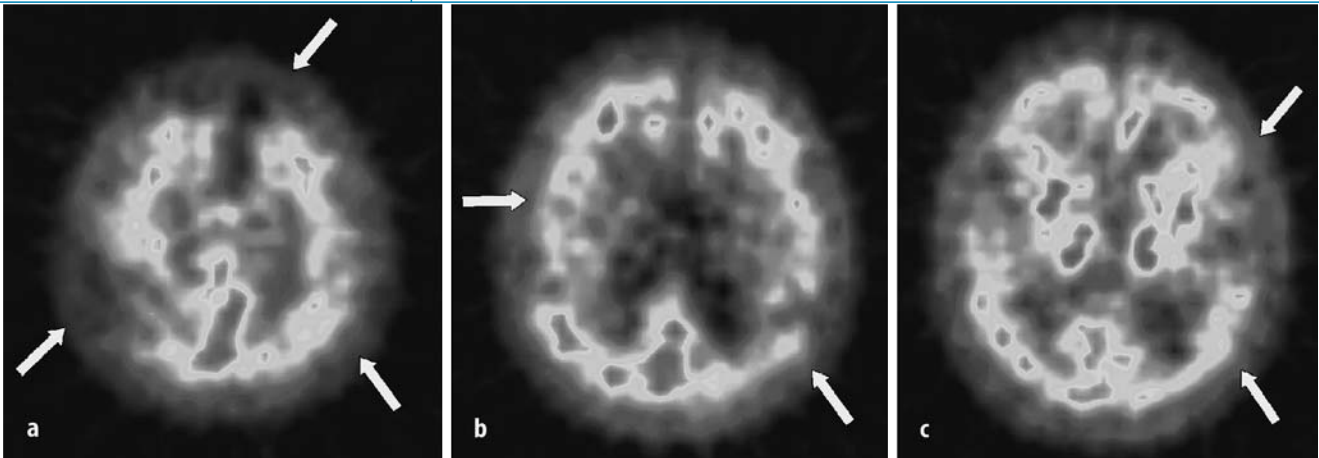


Abb. 2a–c ▲  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO-SPECT bei vaskulärer Demenz (VD). A.G., 62 Jahre, männlich. Multiple Regionen mit verminderter Traceraufnahme beidseits, und zwar im Bereich der linken Stammganglien, links lateral-okzipital, links parietal bei auch rechts lateral-frontal bis parietal niedriger HMPAO-Aufnahme sowie bestehende Minderspeicherung rechts hoch parietal und links frontal, angrenzend an den Interhemisphärenspalt (Verdacht auf A.-cer.-anterior-Teilinfarkt).

● Abbildung in Farbe siehe Seite 597

In einer ECD-SPECT-Studie konnten Kogure et al. [29] darstellen, dass jene MCI-Patienten mit einer verminderten Perfusion in Prekuneus und posteriorem Zingulum 15 Monate später die Kriterien einer DAT erfüllten und zusätzlich links hippokampal und parahippokampal eine Hypoperfusion zeigten. Als Erklärung für die Perfusionsreduktion im Zingulum oder Prekuneus wurde eine primäre Deafferenzierung angesehen.

Minoshima et al. [36] stellten bei Patienten mit Gedächtnisstörungen und einer später zu Tage tretenden DAT (MMSE zum Zeitpunkt der PET: 25) eine Reduktion des Glukosestoffwechsels um 21–22% im posterioren Zingulum und im zinguloparietalen Übergangsbereich dar.

In einer simplen HMPAO-SPECT-Studie mit lediglich visueller Beurteilung konnten McKelvey et al. [32] allerdings bei Patienten mit „aging associated cognitive decline“ keine Hinweise auf Entwicklung einer DAT abgrenzen.

Zusammenfassend kann gefolgert werden, dass es mit Einsatz nuklearmedizinischer Methoden, im Prinzip unter Durchführung einer Koregistrierung mit MRT zwecks Erstellung von „Regions-of-interest-“ oder eines „Pixel-per-pixel-Vergleichs“, durchaus möglich ist, initiale Veränderungen vor Ausbruch einer klinischen definierten DAT in den ursprünglich direkt oder indirekt betroffenen Gehirnarealen wie dem posterioren Zingulum aufzuzeigen.

## Verlauf

In longitudinalen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen temporoparietaler bzw. posterior-zingulärer Minderperfusion bzw. Mindermetabolismus und dem kognitiven Abbau im Laufe des Krankheitsverlaufs aufgezeigt werden. In einer ECD-SPECT-Studie von Ashford et al. [2] ergab sich in einer longitudinalen Untersuchung eine Abnahme der Perfusion im inferior parietalen und posterior temporalen Kortex zwischen 2,5 und 4,2%/Jahr proportional zur Abnahme der kognitiven Leistung.

Ein Vergleich zwischen MRI und Perfusions-SPECT im Verlauf einer DAT ergab diskordante Befunde: während mesiotemporal eine Zunahme der Atrophie im Vordergrund stand, verminderte sich die Perfusion im posterioren Zingulum, Prekuneus und in den parietalen Assoziationsarealen [31].

## Korrelation Neuropathologie – Nuklearmedizin

Mielke et al. [35] untersuchten Zusammenhänge zwischen Auffälligkeiten in der FDG-PET und der Post-mortem-Histologie. Sie beschrieben eine signifikante Korrelation zwischen reduziertem regionalem FDG-Metabolismus und der Dichte der AP in einem von 4 untersuchten Patienten mit einer ebensolchen Tendenz bei den übrigen Patienten. Allerdings war ein

solcher Zusammenhang in früheren Untersuchungen nicht angedeutet worden. Vergleiche von zerebralem Glukosemetabolismus mit neuropathologischen Auffälligkeiten legen eher nahe, dass keine Korrelation zur AP-Anzahl vorliegt, jedoch eine solche, wenn auch unterschiedlich ausgeprägt, zur Dichte der NFT bzw. neuronalen Dichte [10]. In der Arbeit von Mielke et al. [35] zeigte die NFT eine Anhäufung im Hippokampus-Amygdala-entorhinalen Kortex, die AP waren diffus verteilt. Dies wurde, wie bereits angeführt, als Hinweis auf eine Unterbrechung der Projektionsneurone vom limbischen System zum Kortex mit folgendem Mindermetabolismus gewertet.

Es gelang, eine Korrelation zwischen der zerebralen Perfusion ante mortem in der HMPAO-SPECT und dem pathologischen Staging nach Braak u. Braak herzustellen [3]. Eine verminderte Perfusion trat im anterioren medialen Temporallappen, in der subkallosalen Area, im posterioren Zingulum und Prekuneus zwischen dem entorhinalen Stadium (Stadien I und II nach Braak) und dem limbischen Stadium (Stadien III und IV) auf. Ausgedehnte temporoparietale Minderperfusions ergaben sich zwischen dem limbischen und dem neokortikalen Stadium (Stadien V und VI). Im Anschluss daran entwickelte sich eine frontalen Hypoperfusion.

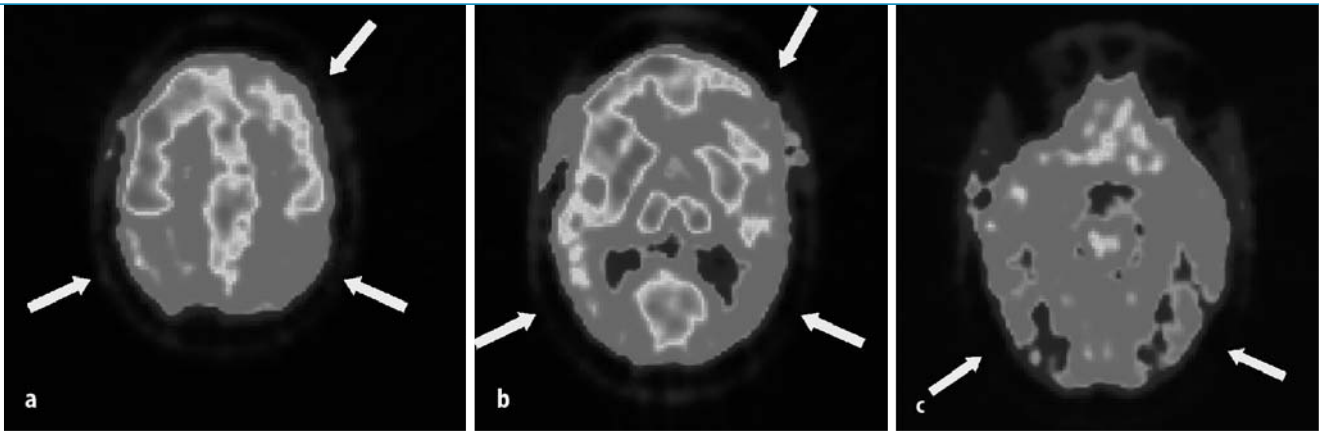


Abb. 3a–c ▲  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET bei Demenz mit Lewy-Körperchen (LBD). D.F., 69 Jahre, weiblich. Bei insgesamt niedriger kortikaler FDG-Aufnahme reduzierter Glukosemetabolismus beidseits parietal, temporal und auffallend lateral-okzipital in Linksbetonung sowie auch links frontal.

● Abbildung in Farbe siehe Seite 598

## Risikofaktoren

Es konnte eine Assoziation zwischen dem Apolipoprotein-E-4-(APOE-4-)Allel auf dem Chromosom 19 und dem Auftreten einer DAT nach dem 60. Lebensjahr nachgewiesen werden. Die Existenz eines APOE-4-Allels war in einer Studie von Small et al. [51] mit einer Minderung des Glukosestoffwechsels inferior parietal, lateral temporal und im posterioren Zingulum verbunden, wobei dies eine Abnahme der kognitiven Leistung in den folgenden 2 Jahren vorhersagte.

## Therapieauswirkung

Der Einfluss verschiedener Therapien wurde nuklearmedizinisch evaluiert. Insbesondere die Auswirkung der Acetylcholinesterasehemmer (AChEI) wurde untersucht, einerseits hinsichtlich der aktuellen Wirkung auf CBF oder Glukosestoffwechsel, andererseits auch die Frage nach einer Beeinflussung des Krankheitsverlaufs.

Die Einnahme von Donepezil konnte in einer SPECT-Studie [40] eine Verschlechterung der Perfusion bei Therapieansprechern ausgleichen, und zwar frontal, temporal, und parietal sowie im okzipitalen Prekuneus rechts und frontal bzw. mesial temporal links. Im Verlauf kam es im Vergleich zwischen den Therapierespondern und den Nonrespondern zu einer Verminderung der Perfusion

links frontal. Ähnliche Ergebnisse wurden auch von Nakano et al. [39] geschildert: so blieb unter Donepezil die Perfusion im anterioren Zingulum oder präfrontalen Kortex im Vergleich zur Placebogruppe stabil.

## Vergleich SPECT und PET

Prinzipiell zeigen FDG-PET-Untersuchungen eine höhere Sensitivität und Spezifität als SPECT. Unter der Anwendung von SPM gelang es Herholz et al. [22] bei nur bedingter Vergleichbarkeit zwischen HMPAO-SPECT und FDG-PET folgendes aufzuzeigen: die beste Übereinstimmung hinsichtlich Perfusion und Glukosemetabolismus ergab sich im temporoparietalen Kortex sowie im posterioren Zingulum. Die Reduktion des Glukosemetabolismus war markanter ausgeprägt als die Hypoperfusion. Diskordante Ergebnisse zeigten sich im mesiotemporalen, temporobasalen oder orbitofrontalen Kortex. Die Korrelation zwischen Anzahl der abnormen Voxel und der Erkrankungsschwere war bei FDG-PET besser als bei HMPAO-SPECT, ebenso die Unterscheidung zwischen Kontrollen und Patienten.

## Kritische Evaluation des Einsatzes der PET

Im Rahmen einer Metaanalyse überprüften Gill et al. [18] kritisch die Sinnhaftigkeit des

Einsatzes der FDG-PET bei der Differenzialdiagnose der DAT vs. normales Altern bzw. „Nicht-Alzheimer-Demenz“. Das Ergebnis sprach der FDG-PET einen Nutzen im routinemäßigen Einsatz ab. Der Hauptkritikpunkt war, dass die zitierten Studien an Patienten mit bereits *wahrscheinlicher* DAT vorgenommen und nicht Patienten mit früher oder fraglicher Demenz untersucht wurden. Auch sahen die Autoren bzgl. der FDG-PET keine Aussagekraft hinsichtlich einer Prognosebeurteilung. Diese Metaanalyse steht allerdings in deutlichem Gegensatz z. B. zu den zuvor zitierten Ergebnissen an Patienten mit MCI. Die oft fehlenden Vergleiche zwischen histologischen Veränderungen und nuklearmedizinischen Ergebnissen, die Berücksichtigung einer Multimorbidität im fortgeschrittenen Alter, die fehlende Einbeziehung von Patienten mit klinisch unklaren und nicht eindeutig definierten Beschwerdebildern, und auch die Vergleiche mit gesunden alten Personen sind jedoch prinzipiell berechnete Kritikpunkte.

Hoffman et al. [23] reevaluierten FDG-PET-Untersuchungen nach Vorliegen der histologisch verifizierten Diagnose bei Patienten mit Demenz. Für die klinische Beurteilung alleine ergab sich eine Sensitivität für die *mögliche* DAT (ohne Begleitpathologie) von 64% bei einer Spezifität von 88%, für die FDG-PET ergaben sich unter Beurteilung des angeführten temporoparietalen Musters Werte von 93 bzw. 63%. Bei den beurteilten 22 Patienten mit

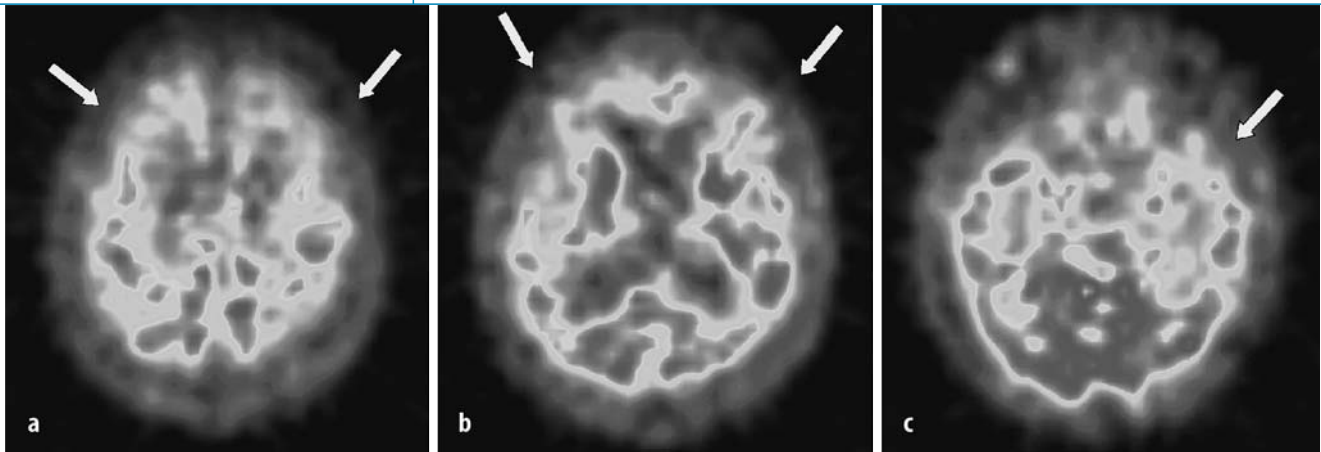


Abb. 4a–c ▲  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO-SPECT bei frontotemporaler Demenz (FTD). G.S., 75 Jahre, männlich. Beidseits frontale reduzierte HMPAO-Speicherung in gewisser Linksbetonung mit guter Abgrenzbarkeit des frontalen Interhemisphärenspalts sowie geringgradige links parietale und temporale Minderspeicherung. ● Abbildung in Farbe siehe Seite 598

pathologischen PET-Befunden wurden  $n=6$  als nicht-DAT-spezifisch klassifiziert, von denen lediglich ein Patient eine DAT hatte und ein Patient eine Komorbidität mit PSP (die klinisch im Vordergrund stand) aufwies. Bei den anderen 16 Patienten stimmten Klinik, PET und Histologie überein. Bei 2 Patienten war in der PET fälschlicherweise eine DAT interpretiert worden (wobei einmal eine Parkinson + LBD und einmal eine Creutzfeld-Jakob-Erkrankung bestand). Dieses Ergebnis ist als durchaus zufriedenstellend für die Anwendung der FDG-PET zu werten.

## Seltene Anwendungen

Eine Affektion der dopaminergen nigrostriatalen bei DAT wurde nachgewiesen und eine Abnahme der striatalen Dopamintransporter beschrieben [47], wobei das Ausmaß mit extrapyramidalen Symptomen korrelierte.

In einer interessanten Arbeit von Okamura et al. [43] wurde versucht, das Ausmaß der Perfusionsänderungen mit dem Ausmaß des Tau-Proteins im Liquor zu korrelieren. Die Bildung eines Quotienten Liquor-TAU/CBF für das posteriore Zingulum konnte eine Progression der Gedächtnisstörung bei MCI in eine DAT vorhersagen.

## Experimentelle Ansätze

Verschiedenste Rezeptorstudien brachten keinen eindeutigen Benefit für die klinische Routine. In einzelnen Studien

mit BZR-Liganden bei DAT wurde von Cagnin et al. [5] unter Anwendung von  $^{11}\text{C}$ -PK 11195 zur Darstellung peripherer BZR vermehrt aktivierte Mikroglia im entorhinalen, temporoparietalen Kortex und im Zingulum nachgewiesen. Unterschiedliche Ergebnisse erbrachten Untersuchungen an zentralen BZR; die FMZ-PET war in einer Studie von Ohya et al. [42] unauffällig. Daraus wurde geschlossen, dass die neuronale Funktion stärker als die neuronale Dichte betroffen ist. Auf der anderen Seite konnten in der IMZ-SPECT eine stärker ausgeprägte Minderspeicherung temporoparietal als mit CBF-Tracern dargestellt werden [53].

Eine globale Reduktion der kortikalen Aktivität der AChE fanden Herholz et al. [20] bei Demenzpatienten.

In einer möglicherweise richtungsweisenden Arbeit von Shogi-Jadid et al. [49] zeigten sich eine vermehrte Anhäufung und langsames Auswaschen eines Amyloidliganden (FDDNP) aus Regionen mit bekannt hoher Dichte an AP und NFT. Darüber hinaus bestand eine Korrelation zwischen dieser zerebralen Anhäufung des Liganden und der Gedächtnisleistung.

## Glukose-STW und Perfusion im Alter

Bei der Beurteilung von Studien älterer Personen ist die Wahl des richtigen Kontrollkollektivs von großer Bedeutung. Die Frage des Einflusses des Alters auf den zerebralen Glukosestoffwechsel wurde bis

heute kontrovers diskutiert. In rezenten Studien ergab sich aber durchwegs eine Reduktion des globalen Glukoseumsatzes mit zunehmendem Alter mit regionaler Verminderung u. a. im Bereich der Inselregion, (anterioren) Zingulum und der Amygdala zusammen mit unterschiedlicher Affektion von Männern und Frauen [21, 55]. Zuendorf et al. [56] beschrieben in Bezug auf die Altersabhängigkeit des Glukosestoffwechsels in einer Komponentenanalyse einerseits eine Hauptkomponente, welche die Areale um die Liquorräume betraf, andererseits eine Hauptkomponente, betreffend den präfrontalen Kortex, den posterioren parietalen und zingulären Kortex. Kritisch zu hinterfragen ist bei der Hauptzahl dieser bezüglicher Studien der Einfluss des partiellen Volumeneffekts bzw. der kortikalen Atrophie.

Ähnliche Resultate konnten auch in Perfusionsstudien gewonnen werden; so beschreiben Van Laere et al. [52] in einer ECD-SPECT-Studie eine Verminderung der Perfusion u. a. im anterioren Zingulum und im linken superior temporalen und insulären Kortex mit zunehmendem Alter.

## Differenzialdiagnose

### Ischämisch-vaskuläre Demenz (VD)

Bei der Betrachtung der VD sind sowohl die Unschärfe der klinischen und radiologischen als auch die der neuropathologischen Kriterien erschwerend. Die Häufigkeit einer vaskulär bedingten Demenz variiert demnach beträchtlich, und



die Abgrenzung zur DAT ist oft Gegenstand wiederholter Diskussionen. Jellinger [28] diskutierte bei Demenz in Zusammenhang mit einem zerebrovaskulären Geschehen neben dem Vorliegen der klassischen Multiinfarktencephalopathie eine Mikroangiopathie und eine postischämische Enzephalopathie. Die Bedeutung der Mikroangiopathie mit Involvierung der Basalganglien, des Hippokampus und des Marklagers wird schließlich für die Entwicklung einer Demenz hervorgehoben. Auch die Tatsache des Demaskierens einer DAT in Anwesenheit vaskulärer Veränderungen wird beschrieben.

Beim Einsatz der Nuklearmedizin wird eine multifokale Minderung des Glukosestoffwechsels oder der Perfusion, sowohl kortikal als auch subkortikal, erwartet (s. ■ Abb. 2). Es kann bei VD eine Reduktion der vaskulären Reservekapazität vorliegen. Diese wird in erster Linie bei einer Darstellung der zerebralen Perfusion mittels SPECT durch die Verabreichung von Acetazolamid getestet [44].

### Demenz mit Lewy-Körperchen (LBD)

Eine Abgrenzung zwischen DAT und LBD ist klinisch oft schwierig. Bei der LBD konnten wie auch bei DAT in rezenten Arbeiten [8, 38] Veränderungen der Perfusion und des Glukosemetabolismus parietal und frontal festgestellt werden, wie z. B. im posterioren Zingulum und in temporoparietalen Assoziationsarealen, zusätzlich ergab sich bei LBD allerdings ein Mindermetabolismus bzw. eine Minderperfusion okzipital (s. ■ Abb. 3). Letzteres erlaubte eine Differenzierung zwischen DAT und LBD mit einer Sensitivität von 90% und einer Spezifität von 80% [38]. Zusätzlich hatten Patienten mit DLB gegenüber AD eine signifikant niedrigere Perfusion im Prekuneus [8].

Bei LBD ist neben dieser Beteiligung der lateralen und mesialen Anteile des Okzipitallappens eine Affektion des dopaminergen Systems ein grundsätzlicher Unterschied zur DAT. So gelang durch eine Untersuchung der Dopaminwiederaufnahmestellen ebenfalls eine Differenzierung dieser beiden Erkrankungen, da bei Patienten mit DLB eine Minderung der Dopamintransporter nachgewiesen werden konnte [54].

Weiter konnte im Gegensatz zur DAT bei LBD kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Perfusion und MMSE aufgezeigt werden [8].

Ähnliche Perfusions-/Metabolismusveränderungen wie bei DAT mit temporoparietaler Minderung können auch bei Grenzzoneninfarkten, Creutzfeld-Jakob-Erkrankung oder Parkinson-Syndrom mit Demenz gefunden werden. Auch ist ein ähnliches Muster bei Hyperthyreose mit (reversibler) Demenz beschrieben [17].

### Frontotemporale Demenz (FTD)

Eine Unterscheidung zwischen einer DAT und einer FTD gelingt nuklearmedizinisch eindeutig: bei FTD besteht eine vorherrschende Minderspeicherung frontal und anteriortemporal, bei DAT eine solche temporoparietal; die Veränderungen des Glukosestoffwechsels bei FTD sind umfangreicher und beziehen im Vergleich mit DAT auch die Stammganglien und den Thalamus ein [26] (s. ■ Abb. 4).

*Zusammenfassend* bedeutet der Einsatz der Nuklearmedizin bei Demenz und bei DAT im Speziellen eine wertvolle Unterstützung hinsichtlich der Diagnostik und Differenzialdiagnostik sowie ein Instrumentarium zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs oder der klinischen Symptomatik. Um tatsächlich sinnvolle Informationen zu gewinnen, ist eine qualitativ hochstehende Durchführung der verschiedenen PET- und SPECT-Untersuchungen mit Einbeziehung der morphologischen Bildgebung sowie ein Bezug zur bestehenden klinischen Symptomatik unumgänglich.

### Korrespondierender Autor

Prof. Dr. Dr. S. Asenbaum

Abteilung für klinische Neurologie,  
Universitätsklinik für Neurologie,  
Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich  
E-Mail: susanne.asenbaum@univie.ac.at

### Literatur

1. Agdeppa ED, Kepe V, Liu J, Flores-Torres S, Satyamurthy N, Petric A, Cole GM, Small GW, Huang SC, Barrio JR (2001) Binding characteristics of radiofluorinated 6-dialkylamino-2-naphthylethylidene derivatives as positron emission tomography imaging probes for beta-amyloid plaques in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 21:RC189

2. Ashford JW, Shih WJ, Coupal J, Shetty R, Schneider A, Cool C, Aleem A, Kiefer VH, Mendiondo MS, Schmitt FA (2000) Single SPECT measures of cerebral cortical perfusion reflect time-index estimation of dementia severity in Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 41:57–64
3. Bradley KM, O'Sullivan VT, Soper NDW, Nagy Z, King EM-F, Smith AD, Shephstone BJ (2002) Cerebral perfusion SPET correlated with Braak pathological stage in Alzheimer's disease. *Brain* 125:1772–1781
4. Burdette JH, Minoshima S, Vander Borgh T, Tran DD, Kuhl DE (1996) Alzheimer disease: improved visual interpretation of PET images by using three-dimensional stereotaxic surface projections. *Radiology* 198:837–843
5. Cagnin A, Brooks DJ, Kennedy AM, Gunn RN, Myers R, Turkheimer FE, Jones T, Banati RB (2001) In-vivo measurement of activated microglia in dementia. *Lancet* 358:461–467
6. Callen DJA, Black SE, Caldwell CB (2002) Limbic system perfusion in Alzheimer's disease measured by MRI-coregistered HMPAO SPET. *Eur J Nucl Med* 29:899–906
7. Chefer SI, Horti AG, Lee KS, Koren AO, Jones DW, Gorey JG, Links JM, Mukhin AG, Weinberger DR, London ED (1998) In vivo imaging of brain nicotinic acetylcholine receptors with 5-[123I]iodo-A-85380 using single photon emission computed tomography. *Life Sci* 63:PL355–360
8. Colloby SJ, Fenwick JD, Williams ED, Paling SM, Lobotensis K, Ballars C, McKeith I, O'Brien JT (2002) A comparison of 99mTc-HMPAO SPET changes in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease using statistical parametric mapping. *Eur J Nucl Med* 29:615–622
9. Cummings BJ, Pike CJ, Shankle R, Cotman CW (1996) Beta-amyloid deposition and other measures of neuropathology predict cognitive status in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 17:921–933
10. DeCarli C, Atack JR, Ball MJ (1991) Post-mortem neurofibrillary tangle densities but not senile plaque densities are related to regional metabolic rates for glucose during life in Alzheimer's disease patients. *Neurodegeneration* 1:113–121
11. DeLeon MJ, Convit A, Wolf OT et al. (2001) Prediction of cognitive decline in normal elderly subjects with 2-[(18F)]fluoro-2-deoxy-D-glucose/positron-emission tomography (FDG/PET). *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:10966–10971
12. DeSanti S, de Leon MJ, Rusinek H et al. (2001) Hippocampal formation glucose metabolism and volume loss in MCI and AD. *Neurobiol Aging* 22:529–539
13. Desgranges B, Baron JC, Lalevee C, Giffard B, Viader F, de La Sayette V, Eustache F (2002) Alzheimer's disease as revealed by FDG-PET: relationship to degree of deterioration. *Brain* 125:1116–1124
14. Devous MD (2002) Functional brain imaging in the dementias: role in early detection, differential diagnosis, and longitudinal studies. *Eur J Nucl Med* 29:1685–1687
15. Eustache F, Desgranges B, Giffard B, de la Sayette V, Baron JC (2001) Entorhinal cortex disruption causes memory deficit in early Alzheimer's disease as shown by PET. *Neuroreport* 26:683–685
16. Friston KJ, Ashburner J, Frith CD, Poline J-B, Heather JD, Frackowiak RSJ (1995) Spatial registration and normalization of images. *Hum Brain Mapp* 36:1238–1248
17. Fukui T, Hasegawa Y, Takenaka H. (2001) Hyperthyroid dementia: clinicoradiological findings and response to treatment. *J Neurol Sci* 184:81–88
18. Gill SS, Rochon PA, Guttman M, Laupacis A (2003) The value of positron emission tomography in the clinical evaluation of dementia. *J Am Geriatr Soc* 51:258–264
19. Haxby JV, Grady CL, Koss E, Horwitz B, Heston L, Schapiro M, Friedland RP, Rapoport SI (1990) Longitudinal study of cerebral metabolic asymmetries and associated neuropsychological patterns in early dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol* 47:753–760

20. Herholz K, Bauer B, Wienhard K, Kracht L, Mielke R, Lenz MO, Strotmann T, Heiss WD (2000) In-vivo measurements of regional acetylcholine esterase activity in degenerative dementia: comparison with blood flow and glucose metabolism. *J Neural Transm* 107:1457–1468
21. Herholz K, Salmon E, Perani D et al. (2002a) Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *Neuroimage* 17:302–316
22. Herholz K, Schopphoff H, Schmidt M, Mielke R, Eschner W, Scheidhauer K, Schicha H, Heiss WD, Ebmeier K (2002b) Direct comparison of spatially normalized PET and SPECT scans in Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 43:21–26
23. Hoffman JM, Welsh-Bohmer KA, Hanson M, Crain B, Hulette C, Earl N, Coleman RE (2000) FDG PET imaging in patients with pathologically verified dementia. *J Nucl Med* 41:1920–1928
24. Holl K, Deisenhammer E, Dauth J, Carmann H, Schubinger PA (1989) Imaging benzodiazepine receptors in the human brain by single photon emission tomography (SPECT). *Int J Rad Appl Instrum B* 16:759–763
25. Irie T, Fukushi K, Namba H, Iyo M, Tamagami H, Nagatsuka S, Ikota N (1996) Brain acetylcholinesterase activity: validation of a PET tracer in a rat model of Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 37:649–655
26. Ishii K, Sakamoto S, Sasaki M, Kitagaki H, Yamaji S, Hashimoto M, Imamura T, Shimomura T, Hirono N, Mori E (1998) Cerebral glucose metabolism in patients with frontotemporal dementia. *J Nucl Med* 39:1875–1878
27. Jagust W, Thisted R, Devous MD Sr, Van Heertum R, Mayberg H, Jobst K, Smith AD, Borys N (2001) SPECT perfusion imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease: a clinical-pathologic study. *Neurology* 56:950–956
28. Jellinger KA (2002) The pathology of ischemic-vascular dementia: an update. *J Neurol Sci* 203:153–157
29. Kogure D, Matsuda H, Ohnishi T, Asada T, Uno M, Kunihiro T, Nakano S, Takasaki M (2000) Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease in brain perfusion SPECT. *J Nucl Med* 41:1155–1162
30. Kuhl DE, Minoshima S, Fessler JA, Frey KA, Foster NL, Ficarò EP, Wieland DM, Koeppe RA (1996) In vivo mapping of cholinergic terminals in normal aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 40:399–410
31. Matsuda H, Kitayama N, Ohnishi T, Asada T, Nakano S, Sakamoto S, Imabayashi E, Katoh A (2002) Longitudinal evaluation of both morphologic and functional changes in the same individuals with Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 43:304–311
32. McKelvey R, Bergman H, Stern J, Rush C, Zahrney G, Chertkow H (1999) Lack of prognostic significance of SPECT abnormalities in non-demented elderly subjects with memory loss. *Can J Neurol Sci* 26:23–28
33. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM (1984) Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 34:939–944
34. Mielke R, Herholz K, Grond M, Kessler J, Heiss WD (1994) Clinical deterioration in probable Alzheimer's disease correlates with progressive metabolic impairment of association areas. *Dementia* 5:36–41
35. Mielke R, Schröder R, Fink GR, Kessler J, Herholz K, Heiss WD (1996) Regional cerebral glucose metabolism and postmortem pathology in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 91:174–179
36. Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, Foster NL, Kuhl DE (1995) A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med* 36:1238–1248
37. Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE (1997) Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 42:85–94
38. Minoshima S, Foster NL, Petrie EC, Albin RL, Frey KA, Kuhl DE (2002) Neuroimaging in dementia with Lewy bodies: metabolism, neurochemistry, and morphology. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 15:200–209
39. Nakano S, Asada T, Matsuda H, Uno M, Takasaki M (2001) Donepezil hydrochloride preserves regional cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 42:1441–1445
40. Nobili F, Koulibaly M, Vitali P, Migneco O, Mariani G, Ebmeier K, Puppi A, Robert PH, Rodriguez G, Darcourt J (2002) Brain perfusion follow-up in Alzheimer's patients during treatment with acetylcholinesterase inhibitors. *J Nucl Med* 43:983–990
41. Nobuhara K, Farde L, Hallidin C et al. (2001) SPET imaging of central muscarinic acetylcholine receptors with iodine-123 labelled E-IQNP and Z-IQNP. *Eur J Nucl Med* 28:13–24
42. Ohshima M, Senda M, Ishiwa K, Kitamura S, Mishina M, Ishii K, Toyama H, Oda K, Katayama Y (1999) Preserved benzodiazepine receptors in Alzheimer's disease measured with C-11 flumazenil PET and I-123 iomazenil SPECT in comparison with CBF. *Ann Nucl Med* 13:309–315
43. Okamura N, Arai H, Maruyama M, Higuchi M, Matsui T, Tanji H, Seki T, Hirai H, Chiba H, Itoh M, Sasaki H (2002) Combined analysis of CSF Tau levels and [123I]iodoamphetamine SPECT in mild cognitive impairment: implications for the novel predictor of Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 159:474–476
44. Pavics L, Grunwald F, Reichmann K, Horn R, Kitschenberg A, Hartmann A, Menzel C, Schomburg AG, Overbeck B, Csernay L, Biersack HJ (1999) Regional cerebral blood flow single-photon emission tomography with 99mTc-HMPAO and the acetazolamide test in the evaluation of vascular and Alzheimer's dementia. *Eur J Nucl Med* 26:239–45
45. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E (1999) Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 56:303–308
46. Ramsay SC, Weiller C, Myers R, Cremer JE, Luthra SK, Lammertsma AA, Frackowiak RS (1992) Monitoring by PET of macrophage accumulation in brain after ischaemic stroke. *Lancet* 339:1054–1055
47. Rinne JO, Sahlberg N, Ruottinen H, Nagren K, Lehtikoinen P (1998) Striatal uptake of the dopamine reuptake ligand [11C]bea-CFT is reduced in Alzheimer's disease assessed by positron emission tomography. *Neurology* 50:152–156
48. Samson Y, Hantraye P, Baron JC, Soussaline F, Comar D, Maziere M (1985) Kinetics and displacement of [11C]RO 15–1788, a benzodiazepine antagonist, studied in human brain in vivo by positron tomography. *Eur J Pharmacol* 110:247–251
49. Shoghi-Jadid K, Small GW, Agdeppa ED, Kepe V, Ercoli LM, Siddarth P, Read S, Satyamurthy N, Petric A, Huang SC, Barrio JR (2002) Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brain of living patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 10:24–35
50. Silverman DH, Small GW, Chang CY et al. (2001) Positron emission tomography in evaluation of dementia: regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA* 286:2120–2127
51. Small GW, Ercoli LM, Silverman DH et al. (2000) Cerebral metabolic and cognitive decline in persons at genetic risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci* 97:6037–6042
52. Van Laere K, Versijpt J, Audenaert K, Koole M, Goethals I, Achten E, Dierckx R (2001) 99mTc-ECD brain perfusion SPET: variability, asymmetry and effects of age and gender in healthy adults. *Eur J Nucl Med* 28:873–887
53. Varrone A, Soricelli A, Postiglione A, Salvatore M (1999) Comparison between cortical distribution of I-123 iomazenil and Tc-99m HMPAO in patients with Alzheimer's disease using SPECT. *Clin Nucl Med* 24:660–665
54. Walker Z, Costa DC, Walker RW, Shaw K, Gacinovic S, Stevens T, Livingston K, Ince P, McKeith IG, Katona CL (2002) Differentiation of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using a dopaminergic presynaptic ligand. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73:134–140
55. Willis MW, Ketter TA, Kimbrell TA, George MS, Herscovitch P, Danielson AL, Benson BE, Post RM (2002) Age, sex and laterality effects on cerebral glucose metabolism in healthy adults. *Psychiatry Res* 114:23–37
56. Zuendorf G, Kerrouche N, Herholz K, Baron JC (2003) Efficient principal component analysis for multivariate 3D voxel-based mapping of brain functional imaging data sets as applied to FDG-PET and normal aging. *Hum Brain Mapp* 18:13–21