



Fakultät für Medizin
Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik

Multimodale ¹⁸FDG-PET-MRT bei Patienten mit Demenz vom Alzheimer Typ, mild cognitive impairment und bei gesunden Kontrollpersonen

Eva Katharina Wiedemann

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

Vorsitzender:

Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Stefan Förster
2. Prof. Dr. Wolfgang Weber

Die Dissertation wurde am 19.11.2018 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 09.10.2019 angenommen.

Dissertation

**Multimodale ^{18}F FDG-PET-MRT bei Patienten mit
Demenz vom Alzheimer Typ, mild cognitive
impairment und bei gesunden Kontrollpersonen**

Eva Katharina Wiedemann

Doktorvater: PD Dr. med. Stefan Förster

Betreuer: Karl Peter Bohn

I. Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich diese Dissertation mit dem Titel

Multimodale ¹⁸FDG-PET-MRT bei Patienten mit Demenz vom Alzheimer Typ, mild cognitive impairment und bei gesunden Kontrollpersonen

selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel genutzt habe. Alle wörtlich oder inhaltlich übernommenen Stellen habe ich ausnahmslos als solche gekennzeichnet.

Unter meiner Mitwirkung wurden Teile dieser Dissertation in dem internationalen medizinisch-bildgebenden Journal Radiology publiziert (Impact Factor 7,296):

Riederer, I., Bohn, K. P., Preibisch, C., Wiedemann, E., Zimmer, C., Alexopoulos, P. & Förster, S. (2018). ***Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment: Integrated Pulsed Arterial Spin-Labeling MRI and (18)F-FDG PET.*** Radiology, 288(1), 198-206.

Ich versichere außerdem, dass ich die beigefügte Dissertation nur in diesem und keinem anderen Promotionsverfahren eingereicht habe und diesem Promotionsverfahren keine endgültig gescheiterten Promotionsverfahren vorausgegangen sind.

Ort, Datum

Unterschrift

II. Gliederung

I. Erklärung	2
II. Gliederung	3
III. Ausführung	6
III.1. Einleitung	7
III.1.1. Historisches	7
III.1.2. Pathogenese	7
III.1.3. Epidemiologie	9
III.1.4. Krankheitsstadien	9
III.1.5. Klinische Diagnose	10
III.1.6. Therapie	11
III.1.7. Biomarker	12
III.1.7.1. Atrophie	12
III.1.7.2. Glukose-Metabolismus	13
III.1.7.3. Cerebrale Perfusion	13
III.1.7.4. Amyloidablagerungen	14
III.1.7.5. Liquoruntersuchung	14
III.1.8. Bildgebung mittels PET-MRT	14
III.1.8.1. MRT	15
III.1.8.2. PET	16
III.1.8.3. PET-MRT	16
III.1.9. Fragestellung	17
III.2. Methoden	18
III.2.1. Patienten und Probanden	18
III.2.1.1. Patienten mit wahrscheinlicher Alzheimer-Demenz	19
III.2.1.2. Patienten mit mild cognitive impairment	19
III.2.1.3. Gesunde Probanden	19
III.2.2. Klinische Untersuchung	20
III.2.2.1. MMSE	20
III.2.2.2. CERAD	20
III.2.3. PET-MRT	20
III.2.4. Daten-Import	22
III.2.5. Bearbeitung der MRT-Daten	23
III.2.5.1. Bestimmung der kortikalen Dicke mit FreeSurfer	23
III.2.5.2. Bestimmung des Volumens der grauen Substanz mit VBM	24
III.2.5.3. Segmentierung	25
III.2.5.4. Bestimmung der cerebralen MRT-Perfusion mit SPM	25
III.2.6. Bearbeitung der PET-Daten	26
III.2.6.1. Präprozessierung mit SPM	26
III.2.6.2. Korrektur des Partialvolumeneffekts mittels PMOD	27
III.2.7. Auswertung	29
III.2.7.1. Auswertung der PET-Daten	29
III.2.7.1.1. Bestimmung der statistischen Tests	29
III.2.7.1.2. Extraktion von Referenzregionen für die Intensitäts-Normalisierung mittels MarsBar	29
III.2.7.1.3. Berechnung und Darstellung der Ergebnisse	30
III.2.7.1.4. Extraktion der Werte in einzelnen ROIs mithilfe des WFU_PickAtlas	30
III.2.7.1.5. Normalisierung des extrahierten Tracer-Uptakes	31

III.2.7.2. Auswertung der MRT-Daten	31
III.2.7.2.1. Auswertung der mit VBM-präprozessierten MRT-Daten	31
III.2.7.2.2. Auswertung der mit FreeSurfer präprozessierten MRT-Daten	31
III.2.7.2.2.1. Graphische Auswertung mit Hilfe von QDEC	31
III.2.7.2.2.2. Extraktion der kortikalen Dicke für ROI-Analysen	31
III.2.7.3. Auswertung der pASL-MRT-Daten	31
III.2.7.4. Statistik	32
III.2.7.4.1. T-Tests	32
III.2.7.4.2. α -Fehler-Adjustierung	32
III.2.7.4.3. Partielle Korrelationen	33
III.3. Ergebnisse der ROI- und Voxel-basierten Auswertungen	34
III.3.1. ¹⁸ FDG-Uptake in den verschiedenen Gruppen	34
III.3.1.1. AD vs HC	34
III.3.1.2. MCI vs HC	35
III.3.1.3. AD vs MCI	36
III.3.1.4. ROI-Analyse des ¹⁸ FDG-Uptakes für beide Hemisphären getrennt	37
III.3.2. Cerebrale Perfusion in den verschiedenen Gruppen	38
III.3.2.1. AD vs HC	38
III.3.2.2. MCI vs HC	40
III.3.2.3. AD vs MCI	40
III.3.3. Dicke und Volumen der grauen Substanz in den verschiedenen Krankheitsstadien	41
III.3.3.1. Veränderung des Volumens der grauen Substanz	41
III.3.3.1.1. AD vs HC	42
III.3.3.1.2. MCI vs HC	43
III.3.3.1.3. AD vs MCI	43
III.3.3.1.4. ROI-Analyse des VBM Volumens der grauen Substanz für beide Hemisphären getrennt	45
III.3.3.2. Vergleich FreeSurfer – VBM	46
III.3.3.3. Veränderungen der Dicke der grauen Substanz (FreeSurfer) im Vergleich zum Volumen der grauen Substanz (VBM)	46
III.3.3.3.1. AD vs HC	46
III.3.3.3.2. MCI vs HC	47
III.3.3.3.3. AD vs MCI	48
III.3.4. Korrelationen der verschiedenen bildgebenden Biomarker in allen Gruppen mit dem Alter, MMSE, Schulbildung und Geschlecht	49
III.3.4.1. Korrelationen des ¹⁸ FDG-Uptakes	49
III.3.4.2. Korrelationen der cerebralen Perfusion	51
III.3.4.3. Korrelationen des Volumens der grauen Substanz	52
III.3.5. Signifikante Korrelation des MMSE-Ergebnisses mit der Schulausbildung in Jahren	54
III.3.6. ¹⁸ FDG-Uptake korreliert mit Krankheitsfortschritt	54
III.3.7. Vergleich von ¹⁸ FDG-Uptake, cerebraler Perfusion und Volumen der grauen Substanz	55
III.4. Diskussion	57
III.4.1. Hypometabolismus als sensitiver Biomarker in der Diagnostik	57
III.4.1.1. Signifikanter Hypometabolismus bereits im MCI-Stadium	57
III.4.1.2. Hypometabolismus mit temporoparietalem Schwerpunkt bei AD	58
III.4.1.3. Kein signifikanter quantitativer Hypometabolismus in Hippocampus und posteriorem Cingulum nach PVE-Korrektur in den ROI-Analysen	59
III.4.1.4. Hypometabolismus bilateral ausgeprägt	61
III.4.2. Cerebrale pASL-MRT-Hypoperfusion zeigt ähnliches Verteilungsmuster wie ¹⁸ FDG-Hypometabolismus	62
III.4.3. Atrophie im Krankheitsverlauf	65
III.4.4. Vergleich des Volumens der grauen Substanz mit der kortikalen Dicke	66
III.4.5. Korrelationen der bildgebenden Biomarker mit klinischen Parametern	67

III.4.6. Die Hypothese der kognitiven Reserve	69
III.4.7. Limitationen	70
III.5. Zusammenfassung	72
III.6. Anhang	74
IV. Abbildungsverzeichnis	89
V. Tabellenverzeichnis	91
VI. Literaturverzeichnis	92
VII. Abkürzungsverzeichnis	106
VIII. Danksagung	108
IX. Lebenslauf	109

III. Ausführung

III.1. Einleitung

III.1.1. Historisches

1906 beschrieb Alois Alzheimer erstmals die Symptome einer Demenz am Fall der erst 56 Jahre alten Auguste D. Er beschrieb die Symptome als *„eine rasch sich entwickelnde und in kurzer Zeit zu den tiefsten Graden fortschreitende Verblödung, wobei sich von vornherein Andeutungen verschiedenartiger Herdsymptome, besonders aphasischer und asymbolischer Art bemerkbar machten“* (Alzheimer, 1911). Diese Symptome konnte er keiner ihm bekannten Erkrankung sicher zuordnen. Als er nach deren Tod das Gehirn der Patientin untersuchte, entdeckte er verstreute fleckförmige Herdchen sowie verklumpte Fibrillen (Alzheimer, 1911). Erst später wurde diese Krankheit dann nach ihrem Erstbeschreiber benannt.

III.1.2. Pathogenese

Die Pathogenese der Alzheimer Demenz (AD) ist noch nicht abschließend geklärt. Die seit längerer Zeit vorherrschende Hypothese ist die sogenannte Amyloid-Kaskaden-Hypothese. Diese besagt, dass eine vermehrte extrazelluläre Ablagerung von fehlgefalteten Amyloid Proteinen als initiales Ereignis auftritt (Hardy & Allsop, 1991). Im weiteren Verlauf soll es dann zu einer Phosphorylierung von Tau-Proteinen mit intrazellulärer Bildung von Neurofibrillenbündeln kommen. Diese Mechanismen schädigen die Nervenellen, was letztlich auch zum Zelluntergang führt.

Bereits Alzheimer beschrieb diese Proteinablagerungen, welche dann mehr als 70 Jahre später sequenziert werden konnten (Alzheimer, 1911; Glenner, 2012). Bei den Ablagerungen handelt es sich um sogenanntes β -Amyloid, welches durch proteolytische Spaltung aus dem sogenannten Amyloid-Precursor-Protein (APP) (Prince, Comas-Herrera, Knapp, Guerchet, & Karagiannidou) entsteht. Das APP, ein Membranprotein mit einer großen extrazellulären Domäne und kleinem intrazellulärem Anteil, kann durch bestimmte Enzyme, sog. Sekretasen, auf zwei verschiedene Weisen gespalten werden. Die nicht-amyloidogene Spaltung geschieht erst durch die α -Sekretase und dann durch die γ -Sekretase. Auf diesem Wege entsteht ein lösliches Peptid, welches nicht akkumuliert. Wird das APP jedoch im ersten Schritt durch die β -Sekretase gespalten, entsteht ein meist 40-42 Aminosäuren langes Protein, das sogenannte β -Amyloid (Wirhns & Bayer Thomas, 2009). Als besonders toxisch gilt das A β 1-42.

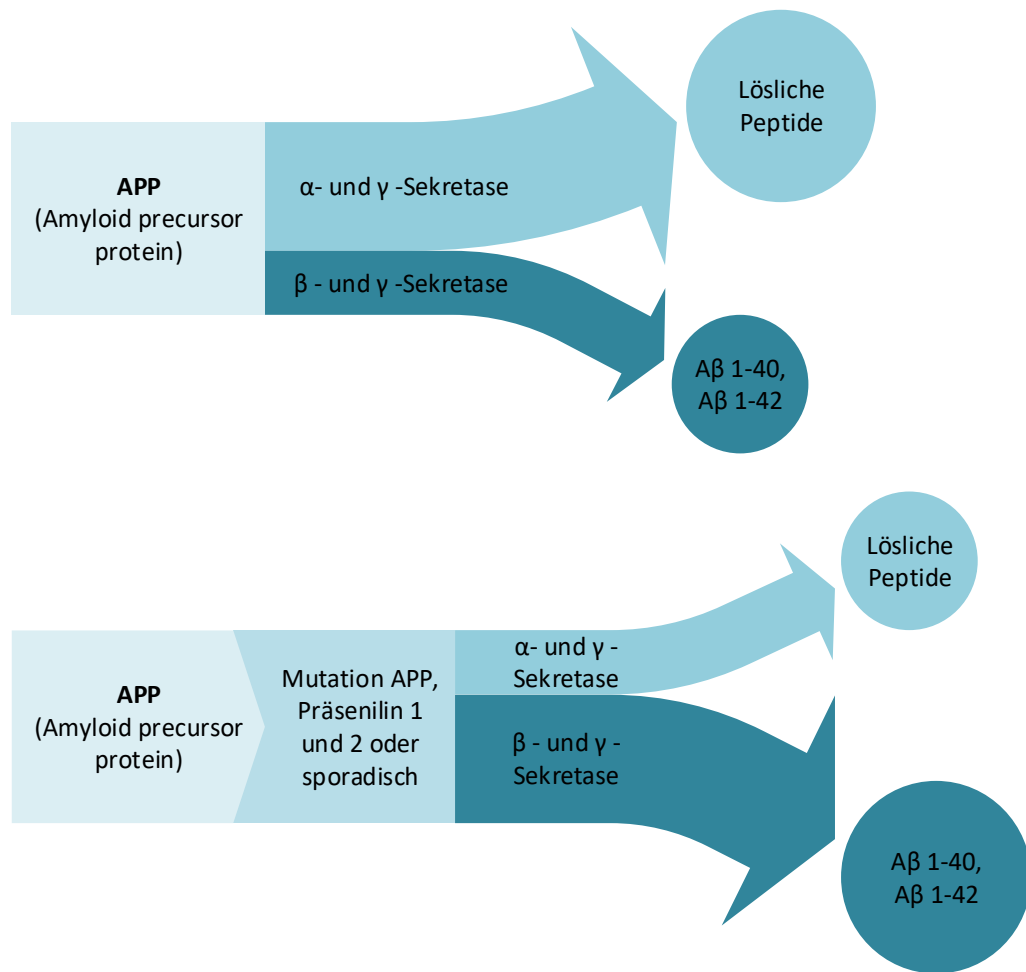


Abbildung 1: Spaltung des APP physiologisch (oben) und pathologisch (unten) mit vermehrtem Anfall von A β

Gestützt wird die Amyloid-Hypothese durch die Entdeckung verschiedener Genmutationen in Familien mit vererblicher, sog. familiärer AD, welche zu einer vermehrten Produktion und somit auch einer vermehrten Ablagerung von β -Amyloid, den sog. Amyloid-Plaques, führen. 1992 beschrieben Citron et al. in einer Zellkultur mit Mutation des APP (gefunden in einer schwedischen Familie) eine sechs- bis achtfache Erhöhung des β -Amyloids im Vergleich zu nicht mutierten Zellen (Citron et al., 1992). In anderen Familien konnten Mutationen des Präsenilin 1 und 2-Gens nachgewiesen werden – auch hier zeigten sich erhöhte extrazelluläre Konzentrationen von β -Amyloid (Scheuner et al., 1996).

Untersuchungen an transgenen Mäusen deckten allerdings auf, dass im Tiermodell neurologische Auffälligkeiten bereits vor der Bildung von Amyloid-Plaques bei nur erhöhten Spiegeln von löslichem A β 1-42 auftreten (Mucke et al., 2000). Damit musste die vermeintlich zentrale Rolle der extrazellulären Amyloid-Plaques in der Pathogenese der AD erneut überdacht werden. Weitere Studien zeigten dann, dass besonders initial eine intrazelluläre Vermehrung des löslichen A β 1-42 Oligomers auffällt, wohingegen dieser Effekt bei bereits ausgebildeten Plaques nicht mehr nachweisbar war (Wirhth et al., 2001). Dies führte dazu, dass die sogenannte modifizierte Amyloid-Kaskaden-Hypothese entstand. In dieser spielt insbesondere auch die intrazelluläre A β 1-42-Last,

welche über verschiedenste Mechanismen zunächst zu einer neuronalen Dysfunktion und schließlich zum Zelluntergang führt (Wirhth, Multhaup, & Bayer, 2004), eine wichtige Rolle.

III.1.3. Epidemiologie

2005 schätzten Ferri et al. die Zahl der weltweit an Demenz Erkrankten auf 24 Millionen, wobei sich die Prävalenz alle 20 Jahre verdoppeln wird, unter der Prämisse, dass die Mortalität der Bevölkerung gleich bleibt und es keine effektiven Präventionsmöglichkeiten oder kurative Therapien gibt (Ferri et al., 2005). 2016 betrug die Anzahl weltweit Erkrankter bereits 47 Millionen und ein Anstieg auf über 131 Millionen wird bis 2050 vorhergesagt (Prince et al., 2016). Dies wird unter anderem auf die steigende Lebenserwartung zurückgeführt (Prince et al., 2016).

Die Prävalenz von Demenzerkrankung steigt mit dem Alter. Unter einem Alter von 65 Jahren ist nur selten eine Alzheimer-Demenz (AD) zu beobachten (Förstl, Kurz, & Hartmann, 2011).

Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit wahrscheinlicher Demenz vom Alzheimer Typ wird auf 11,3 Jahre ab Beginn der Erkrankung bzw. 5,7 Jahre ab klinischer Diagnosestellung geschätzt (Waring, Doody, Pavlik, Massman, & Chan, 2005). Mit steigender Krankheitsdauer und steigendem Krankheitsstadium wird auch eine immer intensivere medizinische und pflegerische Versorgung notwendig. Dies ist insbesondere auch aus wirtschaftlicher Sicht von Bedeutung. Die weltweiten Ausgaben für die Versorgung Demenzkranker wurden 2018 auf eine Billion US-Dollar geschätzt (Prince et al., 2016). Weltweit betrachtet fallen die höchsten Kosten für Demenzerkrankungen in Europa und Nordamerika an (J. Xu, Zhang, Qiu, & Cheng, 2017). Dabei tragen die nicht-fachliche Pflege und die Pflege durch Fachkräfte zu etwa gleichen Teilen zu den Gesamtausgaben bei. Die Kosten für die medizinische Behandlung selbst hingegen fallen deutlich niedriger aus (Wimo, Jönsson, Bond, Prince, & Winblad, 2013).

III.1.4. Krankheitsstadien

Oftmals können schon Jahre vor der klinischen Diagnosestellung einer Demenz subtile Symptome einer solchen auftreten.

Von mild cognitive impairment (MCI) spricht man, wenn ein Patient kognitive Defizite aufweist, die stärker sind, als auf Grund von Alter und Bildungsstatus zu erwarten wäre. Allerdings dürfen hierbei die Alltagsaktivitäten noch nicht beeinträchtigt sein (Gauthier et al., 2006). Die kognitiven Defizite sind dabei auf das Gedächtnis beschränkt (Petersen et al., 1999). In etwa der Hälfte aller Fälle entwickeln

diese Patienten innerhalb von fünf Jahren nach Diagnose MCI eine Demenz vom Alzheimer Typ. Deshalb wird MCI als Risikofaktor oder Vorstufe der AD diskutiert (Gauthier et al., 2006).

Um zu erkennen, welche der MCI Patienten zu einer manifesten Demenz fortschreiten, zeigte eine Kombination aus ¹⁸FDG-PET, MRT und einer Analyse des Liquor cerebrospinalis die beste prädiktive Aussagekraft, wobei hierbei der mittels ¹⁸FDG-PET gemessene Glukose-Metabolismus den größten Einfluss hatte (Shaffer et al., 2013).

III.1.5. Klinische Diagnose

Die Diagnose des Syndroms Demenz wird aktuell vorwiegend klinisch gestellt.

Laut ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – Version 2012) kann die Diagnose einer Demenz dann gestellt werden, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:

- Störung des Gedächtnisses (beeinträchtigt Aufnahme, Speichern und Wiedergabe neuer Informationen und geht auch mit einem Verlust von früher Gelerntem einher)
- Beeinträchtigung des Denkvermögens (Störung der Fähigkeit zum vernünftigen Urteilen, Verminderung des Ideenflusses, Beeinträchtigung der Informationsverarbeitung)
- Aus den oben genannten Punkten resultierende Einschränkung der Alltagsaktivitäten

Die oben genannten Kriterien müssen seit mindestens 6 Monaten bestehen.

Für eine genauere Klassifikation des zu Grunde liegenden Demenz-Typs stellte das National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) und die Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA) bereits 1984 wissenschaftlich erarbeitete Kriterien für die klinische Diagnose der Demenz vom Alzheimer Typ auf, welche 2011 nochmals überarbeitet wurden (G. M. McKhann et al., 2011). Diese NINCDS-ADRDA-Kriterien unterscheiden eine definitive, wahrscheinliche und mögliche Demenz vom Alzheimer Typ nach Einbindung von bestimmten unterstützenden bildgebenden und nicht-bildgebenden Biomarkern für die Alzheimer-Krankheit. In ähnlicher Weise hat die International Working Group (IWG) ebenfalls wissenschaftlich erarbeitete Kriterien für die Alzheimer-Krankheit vorgeschlagen, die in einer aktualisierten Version 2014 publiziert wurden (Dubois et al., 2014). Beide o.g. Biomarker-gestützten Ansätze unterscheiden sich von der klassischen, rein syndromalen ICD-10-Definition der Alzheimer-Demenz und heben u.a. die zunehmend wichtige Rolle der bildgebenden Diagnostik hervor. Solche Ansätze werden zurzeit in spezialisierten Zentren erfolgreich klinisch eingesetzt und es ist davon auszugehen das in Zukunft syndromal- und biomarker-basierte Diagnosekriterien zusammengeführt werden.

Für die definitive Diagnosestellung ist jedoch immer eine histopathologische Sicherung nötig – sie kann daher in den allermeisten Fällen erst post mortem gestellt werden (G. McKhann et al., 1984).

Zu den klinischen Symptomen einer Demenz vom Alzheimer Typ (AD) gehören ein progredientes kognitives Defizit, Gedächtnisstörungen plus Defizite in einem anderen kognitiven Bereich, Defizit von Alltagsaktivitäten, progredientes Defizit von Sprache, praktischen Fähigkeiten und visueller Gnosis sowie Verhaltensänderungen. Dabei ist das Bewusstsein uneingeschränkt.

Der Beginn der Symptomatik ist typischerweise zwischen dem 40. und 90. Lebensjahr – meist jedoch nach dem 65. Lebensjahr.

Für die Diagnose einer AD sind neben der Eigen- bzw. Fremdanamnese auch neurologische und psychiatrische Untersuchungen sowie Evaluationen mittels neuropsychologischer Tests wie beispielsweise mini mental state examination (MMSE) und Testbatterien des Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) von Nöten. Um den Schweregrad einer AD zu erheben hat sich im klinischen Setting auch der CDR-Score (clinical dementia rating) als verlässliche und validierte Assessment Methode bewährt (Morris, 1997).

Wichtig ist der Ausschluss systemischer Erkrankungen und nicht neurodegenerativer Erkrankungen des Gehirns, welche ebenfalls zum klinischen Syndrom einer Demenz führen können. Neben einer körperlichen Untersuchung sollte unter anderem auch eine Untersuchung von Blut und Liquor cerebrospinalis auf Entzündungsmarker erfolgen.

III.1.6. Therapie

Bisher von der Arzneimittelbehörde für die AD zugelassene Medikamente wirken hauptsächlich auf symptomatischer Ebene und stabilisieren den Krankheitsverlauf lediglich bzw. verzögern ihn geringgradig. Hierzu zählen beispielsweise die Acetylcholinesterase-Inhibitoren, welche die Verfügbarkeit des Neurotransmitters Acetylcholin im synaptischen Spalt erhöhen. Auch NMDA-Antagonisten wie „Memantine-HCl“ zeigen eine vorübergehende geringe Verbesserung der kognitiven und funktionellen Defizite.

In den letzten Jahren wurden zunehmend Medikamente mit kausalem Angriffspunkt entwickelt. So zeigten Holmes et al. in einer randomisierten placebokontrollierten Phase-1-Studie, dass eine A β 1-42-Immunisierung zu einer Ausschwemmung der Amyloidplaques führte, dies aber den Progress der Erkrankung nicht verhindern konnte (Holmes et al., 2008).

Ein Grund hierfür könnte sein, dass das Amyloid nur den Beginn einer langen Kaskade von Pathologien darstellt: Bereits 1998 postulierten Lippa et al., dass sich Amyloidplaques bei Patienten mit Präsenilin-

1-Mutationen schon viele Jahre vor dem Beginn der Symptome finden lassen (Lippa, Nee, Mori, & George-Hyslop, 1998). Bateman et al. untersuchten in einer prospektiven longitudinalen Studie Patienten mit autosomal dominantem Erbgang (DIAN-Studie) vor Beginn der ersten Symptome und fanden dabei anhand von Extrapolation der über wenige Jahre erhobenen Longitudinaldaten, dass in einem solchen Modell kalkulatorisch bereits 25 Jahre vor erwartetem Symptombeginn erniedrigte A β -Konzentrationen im Liquor cerebrospinalis nachweisbar sind (Bateman et al., 2012) und fanden in Nachfolgestudien, dass auch bildgebend mittels sog. Amyloid-PET in bestimmten Gehirnregionen Amyloid-Ablagerungen Jahrzehnte vor klinisch zu erwartendem Symptombeginn detektierbar sind (Benzinger et al., 2013). Weitere biomarker-basierte Pathologien, wie ein erhöhter Liquorspiegel von Tau-Protein, oder in der strukturellen MRT-Bildgebung zunehmende Gehirnatrophie und in der ¹⁸FDG-PET cerebraler Hypometabolismus, wurden wenige Jahre nach Auftreten von Amyloid-Ablagerungen und immer noch viele Jahre vor Symptombeginn auffällig (Bateman et al., 2012).

Ein denkbarer Ansatz wäre also, den vermehrten Anfall von A β nicht nur bei Patienten mit vererblicher Form der AD sondern auch bei Patienten mit sporadischer AD bereits sehr frühzeitig vor dem Eintritt erster Symptome zu identifizieren und zu behandeln (St George-Hyslop & Morris, 2008).

Die Idee so früh wie möglich einzugreifen klingt plausibel. Allerdings wird mit ihr auch eine frühere und bessere Diagnostik erforderlich. Lange war eine neuropathologie-basierte Unterscheidung zwischen einer Demenz vom Alzheimer Typ, welche in Autopsiestudien bis zu 83% aller Demenzformen ausmacht, und anderen Demenzerkrankungen erst post mortem durch den Nachweis der pathognomonischen Amyloidplaques und neurofibrillären Tau-Tangles innerhalb von Hirnpräparaten möglich. Moderne Biomarker machen nun eine Unterscheidung verschiedener Demenzformen auch in vivo mittels PET-Bildgebung und/oder Liquorbestimmungen von Amyloid- und Tau-Proteinen möglich.

III.1.7. Biomarker

Im Folgenden werden die verschiedenen Biomarker beschrieben, welche bei der Diagnose bzw. der Klassifizierung und der Prognose einer Demenzerkrankung vom Alzheimer Typ eine zunehmend wichtige Rolle spielen.

III.1.7.1. Atrophie

Bei Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer Typ wird im Vergleich zu gesunden gleichaltrigen Personen eine verstärkte Hirngewebeschrumpfung, die sog. Atrophie, bestimmter Gehirnregionen beobachtet. Hiervon sind besonders der mediale temporale Kortex mit Amygdala und Hippocampus, sowie Gyrus cinguli, Nucleus caudatus und Precuneus betroffen (Busatto et al., 2003; Chételat et al., 2007; Frisoni et al., 2002; Karas et al., 2003; Rombouts, Barkhof, Witter, & Scheltens, 2000).

Das Volumen bzw. die Dicke der grauen Substanz des Gehirns kann mit Hilfe von T1 gewichteten, strukturellen MRT-Aufnahmen beurteilt werden.

III.1.7.2. Glukose-Metabolismus

Der cerebrale Glukosemetabolismus ist bei Patienten mit einer Alzheimererkrankung meist schon Jahre vor klinischem Symptombeginn und Diagnosestellung beeinträchtigt. Ein regionaler Hypometabolismus im posterioren Cingulum bzw. im Precuneus, der mittels ¹⁸Fluor-2-desoxy-D-glucose (¹⁸FDG) im PET dargestellt werden kann, ist bereits im MCI-Stadium zu beobachten (Förster & Drzezga, 2012).

Heutzutage werden ¹⁸FDG-PETs oftmals im Rahmen der Abklärung einer möglichen Demenzerkrankung durchgeführt, da sie auch die Unterscheidung verschiedener Demenzformen erleichtern. So spricht beispielsweise ein Hypometabolismus mit temporoparietalem Schwerpunkt für eine AD (Hoffman et al., 2000) wohingegen ein okzipitaler Hypometabolismus – vor allem im Bereich des primären visuellen Kortex - eher auf eine Demenz mit Lewykörpern (DLB) hinweist (Satoshi Minoshima et al., 2001).

Der primäre somatosensorische und motorische Kortex ist bei der AD meist bis in späte Krankheitsstadien unbeeinträchtigt (Langbaum et al., 2009; L. Mosconi, 2005), was gut mit den klinischen Symptomen vereinbar ist. Eine Mitbeteiligung des Frontallappens wird dagegen oft als Zeichen für eine fortgeschrittene AD interpretiert (Choo et al., 2007; L. Mosconi, 2005).

Im klinischen Setting können ¹⁸FDG-PETs auch zur Verlaufs- und Therapiekontrolle eingesetzt werden (Dodel et al., 2013), da der bildgebende Befund in der Regel sehr gut mit dem klinischen Schweregrad einer neurodegenerativen Erkrankung korreliert (Förster & Drzezga, 2012).

III.1.7.3. Cerebrale Perfusion

Die cerebrale Perfusion (cerebral blood flow - CBF) ist eng mit dem cerebralen Glukosmetabolismus gekoppelt, da über die Perfusion auch der Sauerstoff-, Glukose- und Nährstofftransport zum Gewebe gewährleistet wird (Buxton, Uludag, Dubowitz, & Liu, 2004).

Mehrere funktionelle MRT-Studien bei AD-Patienten zeigten eine verminderte Perfusion im temporalen, parietalen, okzipitalen und präfrontalen Kortex, sowie im Precuneus (Alexopoulos et al., 2012; David C. Alsop, Dai, Grossman, & Detre, 2010; Nathan A. Johnson et al., 2005; E. S. Musiek et al., 2012). Veränderungen in der MRT-Perfusion des Gehirngewebes wurden bereits im MCI-Stadium beschrieben (Nathan A. Johnson et al., 2005).

Yoshiura et al. zeigten, dass der mittels funktioneller MRT gemessene CBF auch verwendet werden kann, um AD-Patienten von gesunden Kontrollen zu unterscheiden (Yoshiura et al., 2009). Alsop et al.

beobachteten 2000 sogar eine Korrelation zwischen MRT-Perfusion im temporoparietalen Assoziationskortex und posterioren Gyrus cinguli mit dem klinischen Mini-mental-state-examination (MMSE) - Ergebnis der Patienten (D. C. Alsop, Detre, & Grossman, 2000).

III.1.7.4. Amyloidablagerungen

Das in der Entstehung der Alzheimer-Erkrankung eine zentrale Rolle spielende β -Amyloid verbreitet sich wahrscheinlich anterograd im Gehirn, das heißt es breitet sich von bereits betroffenen Regionen entlang neuronaler Projektionen aus (Thal, Rub, Orantes, & Braak, 2002). Früher konnte die Diagnose einer Demenz vom Alzheimer Typ erst post-mortem in einer Hirnsektion mit Nachweis von Amyloidablagerungen gesichert werden. Vor einigen Jahren wurde dann der Positronenemissionstomographie-Tracer (PET-Tracer) 11C-Pittsburgh-compound-B (PiB) entwickelt, welcher sich spezifisch in Gewebe mit hohen Amyloidkonzentrationen anreichert und so den in vivo Nachweis der Amyloidplaques ermöglicht (Ikonomovic et al., 2008).

Im Vergleich zu den oben genannten bildgebenden Biomarkern Atrophie und Glukose-Metabolismus zeigen die mittels PET gemessenen Amyloidplaque Ablagerungen im Gehirn im longitudinalen Kontinuum einer Alzheimererkrankung einen unterschiedlichen zeitlichen und auch räumlichen Verlauf (Gordon et al., 2018).

Der PET-Tracer PiB hat jedoch den Nachteil, dass er aufgrund der kurzen Halbwertszeit des Carbon-11-Isotops nur in Zentren mit einem Zyklotron zur Verfügung steht. Heute gibt es mittlerweile auch mehrere von der Arzneimittelbehörde zugelassene fluorierte Amyloid-Tracer, welche aufgrund der längeren Halbwertszeit des F-18-Isotops von 110 Minuten auch in entfernte PET-Bildgebungszentren ausgeliefert werden können (Herholz & Ebmeier, 2011; O'Brien & Herholz, 2015).

Eine Untersuchung der Amyloidablagerungen und Korrelation mit den Biomarkern Atrophie, Glukose-Metabolismus sowie cerebrale Perfusion war allerdings nicht Bestandteil vorliegender Dissertation.

III.1.7.5. Liquoruntersuchung

Bei der Untersuchung des Liquor cerebrospinalis von Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ fallen in der Regel erniedrigte A β 1-42 – Spiegel sowie erhöhte Werte des phosphorylierten Tau-Proteins auf.

III.1.8. Bildgebung mittels PET-MRT

Wie bereits oben aufgezeigt, spielt die Bildgebung in der modernen Demenzdiagnostik und Therapie eine zunehmend wichtige Rolle. Einerseits wird eine möglichst frühe präklinische Diagnosestellung

angestrebt, da die meisten neuen Therapieverfahren auf eine frühe Verlangsamung des Verlaufs der fortschreitenden neurodegenerativen Erkrankung abzielen. Andererseits bietet die Bildgebung auch eine einzigartige Möglichkeit die Wirksamkeit neuer Therapieansätze im Rahmen von klinischen Studien zu überprüfen.

III.1.8.1. MRT

Mittels Magnetresonanztomographie (MRT) können unter anderem morphologische Informationen gewonnen werden. Neben dem Ausmaß der Hirn-Atrophie kann aber auch beispielsweise die Perfusion des Gehirns bewertet werden.

Im Vergleich zur Computertomographie (CT) bietet die MRT den Vorteil eines höheren Weichteilkontrasts und der fehlenden Strahlenbelastung. Nachteile der MRT gegenüber der CT sind unter anderem die fehlende Durchführbarkeit bei Patienten mit Metallfremdmaterial im Körper sowie die meist längere Untersuchungsdauer.

Für die Morphologie wurde in dieser Arbeit die MPRAGE-Sequenz (Magnetization prepared rapid gradient echo) verwendet. Es handelt sich hierbei um eine T1-gewichtete volumetrische Aufnahme, die erstmals 1990 von Mugler et al. vorgestellt wurde. Hier wird ein sogenanntes rapid gradient echo (RAGE) nach einer magnetization preparation period (MP) angewandt, um den Kontrast zu erhöhen (Mugler & Brookeman, 1990). Im Vergleich zu T1-gewichteten spin-echo-Techniken, zeigte MPRAGE eine bessere Qualität sowie eine bessere Abgrenzbarkeit von grauer und weißer Substanz (Brant-Zawadzki, Gillan, & Nitz, 1992).

Zur Messung der cerebralen Perfusion mittels MRT gibt es verschiedene Techniken. Im Vergleich zur dynamic susceptibility contrast (DSC) MRT kommt das arterial spin labeling (ASL) ohne exogene Kontrastmittel aus und ist damit für den Patienten weniger invasiv. Beim ASL werden dabei die Wassermoleküle im Blut proximal des zu untersuchenden Gewebes durch 180° Inversion der Magnetisierung markiert (Williams, Detre, Leigh, & Koretsky, 1992). Methodisch wird zwischen einer pulsatilen Inversion (pulsed arterial spin labeling – pASL) und einer kontinuierlichen (continuuos arterial spin labeling – cASL) unterschieden. Damit das markierte Blut im zu untersuchenden Gewebe ankommen kann, werden die Bilder zeitverzögert aufgenommen. Mithilfe von Kontrollbildern (ohne vorherige Inversion der Magnetisierung) können schließlich die Perfusionssignale sichtbar gemacht werden und quantitative Werte der cerebralen Perfusion (cerebral blood flow – CBF) errechnet werden (Wolf & Detre, 2007). Um die sehr niedrige signal-to-noise-ratio, das Signal-zu-Rausch-Verhältnis, zu erhöhen, werden mehrere Inversions-Kontroll-Bildpaare aufgenommen und später gemittelt (Petcharunpaisan, Ramalho, & Castillo, 2010).

III.1.8.2. PET

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ermöglicht neben der anatomischen Darstellung verschiedener Zielstrukturen vor allem auch die Darstellung funktioneller Veränderungen. Hier werden sogenannte Tracer, das heißt radioaktiv markierte Substanzen, eingesetzt, deren Verteilung im Körper anschließend dargestellt werden kann. Das am häufigsten verwendete Radionuklid ist das radioaktive Isotop ^{18}F von Fluor. Soll beispielsweise der Glukosemetabolismus untersucht werden, kann hierfür ^{18}F -Fluor-2-desoxy-D-glucose (^{18}FDG) eingesetzt werden, bei welcher eine Hydroxylgruppe durch das Radionuklid ^{18}F ersetzt wurde. Dieses wird analog zu normaler Glukose über Glukosetransporter von den Zellen aufgenommen. Im Gegensatz zu normaler Glukose kann ^{18}FDG von den Zellen jedoch nicht komplett glykolytisch abgebaut werden und es kommt zum sogenannten „Trapping“, das bedeutet, ^{18}FDG ist in den Zellen gefangen und zerfällt dort mit einer Halbwertszeit von 109,7 min. Dabei werden Positronen (β^+ -Strahlung) freigesetzt. Durch Wechselwirkung mit Elektronen im Körpergewebe kommt es zur sogenannten Annihilation und zwei hochenergetische Photonen (γ -Strahlung) werden jeweils in entgegengesetzter Richtung (180°) freigesetzt und können vom PET-Scanner gemessen werden. Aufgrund der geringen Halbwertszeit ist eine zeitnahe Applikation nach der Produktion des Tracers nötig. Die Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München verfügt über ein eigenes Zyklotron, sodass innerhalb vorliegender Arbeit eine ortsnahe Produktion mit täglich mehrmaliger Auslieferung gewährleistet werden konnte.

Analog zu ^{18}FDG können für die PET in der Demenzdiagnostik weitere Tracer verwendet werden. In der Demenzbildung spielen vor allem ^{11}C -Pittsburgh Compound B (^{11}C -PiB) und fluorierte Amyloid-Tracer eine wichtige Rolle. Diese radioaktiv markierten Derivate des Farbstoffes Thioflavin T, welche entwickelt wurden, um mit hoher Spezifität und Affinität an fibrilläres A β -Amyloid zu binden, ermöglichen eine quantitative Darstellung von cerebralen Amyloidablagerungen in vivo. Die Evaluation dieser Tracer war allerdings nicht Teil dieser Arbeit.

Die mittels PET erhobenen Datensätze verfügen allerdings über eine relativ geringe anatomische Auflösung. Deshalb wird die PET meist entweder mit einer CT oder MRT kombiniert um eine genaue anatomische Zuordnung auffälliger Areale zu erreichen.

III.1.8.3. PET-MRT

Früher wurden dafür PET- und MRT-Datensätze sequentiell, also nacheinander, in unterschiedlichen Scannern gewonnen und hinterher fusioniert. Dies birgt ein Risiko für Artefakte durch eine Bewegung des Patienten oder unterschiedliche Lagerung während der unterschiedlichen Untersuchungen. Außerdem kann es gerade im Gehirn auch in kurzen Zeitspannen schon zu einer Veränderung des Metabolismus und/oder Perfusion zum Beispiel durch funktionelle (De-)Aktivierung verschiedener

Areale kommen (Catana, Drzezga, Heiss, & Rosen, 2012). Eine anschließende Korrelation der Daten kann dann zu fehlerhaften Auswertungen führen, was insbesondere dann zu einem größeren Problem werden kann, wenn hirnaktivitäts-abhängige, funktionelle Biomarker verglichen werden sollen.

Die Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des Klinikums rechts der Isar verfügt über einen integrierten PET-MRT-Scanner, womit eine simultane Aufnahme von PET und MRT-Aufnahmen mit hoher Qualität in kurzer Zeit durchgeführt werden kann (A. Drzezga et al., 2012).

III.1.9. Fragestellung

In der hier vorliegenden Arbeit soll die regionale cerebrale Ausbreitung der bildgebenden Biomarker MRT-Atrophie, PET-Hypometabolismus und MRT-Hypoperfusion in den verschiedenen Krankheitsstadien AD und MCI im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen untersucht werden und nach Korrelationen ebendieser modernen bildgebenden Biomarker mit klinischen Parametern gesucht werden. Dabei wird unter anderem auf regionale Unterschiede und Ähnlichkeiten im Verteilungsmuster des cerebralen PET-Hypometabolismus und der MRT-Hypoperfusion eingegangen. Die MRT-Atrophie wird anhand von zwei verschiedenen Techniken, der Messung der kortikalen Dicke und der Messung des kortikalen Volumens, untersucht.

III.2. Methoden

III.2.1. Patienten und Probanden

Die Studie wurde gemäß den ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki 1964 durchgeführt. Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München sowie durch das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) geprüft und genehmigt.

Es wurden 45 Patienten mit leicht- bis mittelgradiger Demenz vom Alzheimer-Typ (AD) sowie 20 Patienten mit mild cognitive impairment (MCI) zwischen 2011 und 2014 im Klinikum rechts der Isar im Zentrum für kognitive Störungen und kognitive Rehabilitation rekrutiert. 11 gesunde Kontrollpersonen wurden über einen Aushang im Zentrum für Kognitive Störungen an der Psychiatrischen Klinik der TU München (Klinikum rechts der Isar) sowie über eine Zeitungsannonce angeworben. Alle Patienten und Probanden gaben nach Aufklärung über die Studie und die Untersuchungen ihr schriftliches Einverständnis. Das Alter der Patienten und Probanden in den einzelnen Gruppen unterschied sich nicht signifikant.

Tabelle 1: Patienten und Probanden

	Demenz vom Alzheimer Typ (AD)	Mild cognitive impairment (MCI)	Gesunde Kontrollen (HC)
n weiblich (%)	25 (55,56%)	10 (50,00%)	6 (54,55%)
n männlich (%)	20 (44,44%)	10 (50,00%)	5 (45,45%)
n gesamt	45	20	11
Alter in Jahren: Mittelwert (± Standardabweichung)	69,00 (± 9,38)	69,00 (± 4,05)	64,91 (± 8,67)
MMSE (± Standardabweichung)	22,00 (± 4,00)	26,85 (± 1,73)	28,45 (± 1,13)
Schulbildungsjahre (± Standardabweichung)	12,62 (± 3,79)	13,95 (± 3,46)	12,36 (± 2,98)

Die Teilnahme der gesunden Probanden war freiwillig, die Aufwandsentschädigung betrug 100€. Bei einer ¹⁸FDG-PET-Untersuchung des Gehirns ist von einer effektiven Strahlenbelastung von max. 4 mSv auszugehen, was in etwa dem zweifachen der jährlichen natürlichen Strahlenbelastung in Mitteleuropa entspricht. Somit liegt die Strahlenbelastung nach heutigem Kenntnisstand weit unter der Grenze für deterministische Strahlenschäden.

Allgemeine Ausschlusskriterien:

- im cMRT (kraniales MRT) signifikante lakunäre Infarkte, raumfordernde Prozesse, Hydrozephalus
- weitere psychiatrische Erkrankungen nach ICD-10
- MRT-Kontraindikationen
- Niereninsuffizienz (Kreatininwert $\geq 2x$ oberer Grenzwert des Labornormalwerts)
- Leberinsuffizienz (ASAT- bzw. ALAT-Wert $\geq 2x$ oberer Grenzwert des Labornormalwerts)
- Vorhergehende Operationen am Gehirn, Z.n. Schädelhirntrauma

III.2.1.1. Patienten mit wahrscheinlicher Alzheimer-Demenz

Einschlusskriterien:

- Diagnose einer Demenz nach ICD-10
- Diagnose einer wahrscheinlichen Alzheimer-Erkrankung nach NINCDS-ADRDA-Kriterien (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association)
- ^{18}F FDG-PET: Befund, der mit einer Alzheimer-Erkrankung vereinbar ist
- falls Liquormarker vorliegen (Tau-Protein, β -Amyloid): Befund vereinbar mit Alzheimer-Erkrankung
- Einwilligungsfähigkeit
- Schriftliches Einverständnis nach ausführlicher Aufklärung

III.2.1.2. Patienten mit mild cognitive impairment

Einschlusskriterien:

- Nachlassende kognitive Leistung über mindestens 6 Monate
- ^{18}F FDG-PET: Befund, der mit einer Alzheimer-Erkrankung vereinbar ist
- Einwilligungsfähigkeit
- Schriftliches Einverständnis nach ausführlicher Aufklärung

Ausschlusskriterien:

- Diagnose einer Demenz nach ICD-10 (-> keine Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten durch das kognitive Defizit)

III.2.1.3. Gesunde Probanden

Einschlusskriterien:

- Alter ≥ 50 Jahre

- Frauen: postmenopausal
- Einwilligungsfähigkeit
- Schriftliches Einverständnis nach ausführlicher Aufklärung

III.2.2. Klinische Untersuchung

III.2.2.1. MMSE

Bei der Mini Mental State Examination (MMSE) handelt es sich um einen Fragebogen, welcher entwickelt wurde, um ein kognitives Defizit festzustellen und einzustufen (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975). Geprüft werden dabei die Orientierung, die Merkfähigkeit, die Aufmerksamkeit, die Rechenfertigkeit, die Erinnerungsfähigkeit und die Sprache. Für jede richtige Antwort gibt es dabei einen Punkt. Maximal können 30 Punkte erzielt werden.

Die MMSE ist der am häufigsten durchgeführte Screeningstest für Demenzerkrankungen, weil er schnell durchführbar ist und die wichtigsten durch eine AD beeinträchtigten kognitiven Fähigkeiten abdeckt. Allerdings ist die diagnostische Spezifität der MMSE sehr gering und tiefgreifende Untersuchungen sind nötig, um eine psychiatrische Diagnose bei Patienten mit niedrigen Testergebnissen stellen zu können (O'Connor et al., 1989).

III.2.2.2. CERAD

Das Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD) wurde 1984 vom National Institute of Aging (Bateman et al.) gegründet, um die Diagnose und Evaluation von Patienten mit AD zu standardisieren. Neben der MMSE werden hier mehrere Tests einbezogen, welche unter anderem die verbale Flüssigkeit, das Lernen von Wortlisten, das Abzeichnen sowie das Abrufen von Figuren prüfen. Die einzelnen Ergebnisse werden dann bezüglich Alter, Geschlecht und Schulbildung korrigiert, sodass man sich eine bessere Aussagekraft der Ergebnisse erhofft.

III.2.3. PET-MRT

Die Daten wurden mit einem integrierten Ganzkörper-PET-MRT-Scanner (3 Tesla Siemens mMR Biograph, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) aufgenommen, welcher im Oktober 2010 in der nuklearmedizinischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar installiert wurde.

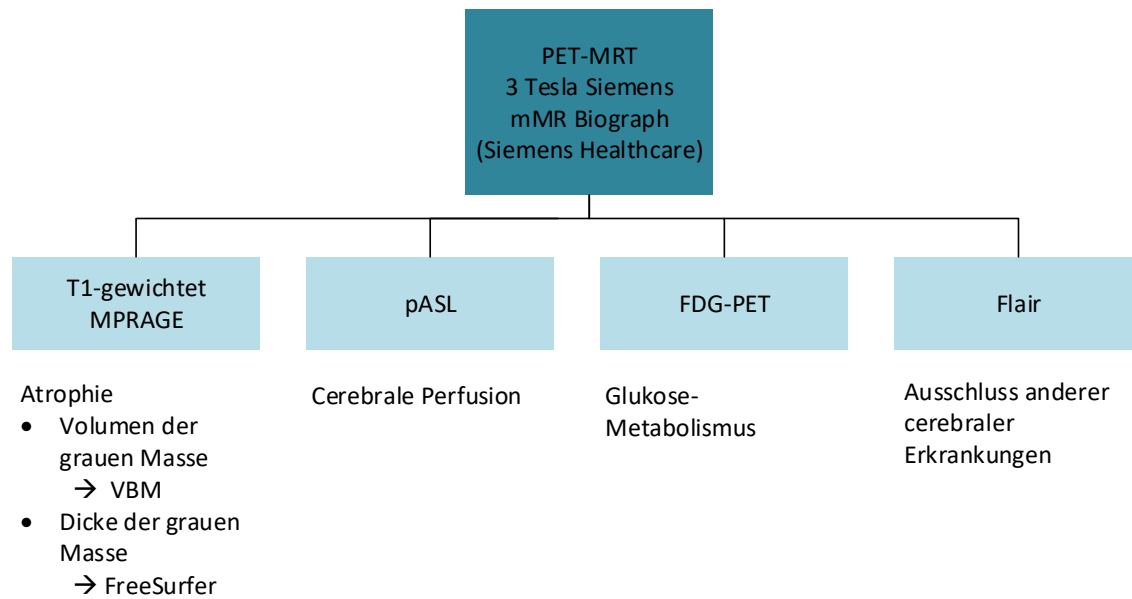


Abbildung 2: ^{18}F FDG-PET-MRT: Sequenzen und Auswertung

Mit einem simultanen Aufnahmeprotokoll wurden perfusion-weighted arterial spin labelling Magnet-Resonanz-Tomographie (pASL MRT), T1-gewichtete MRTs (MPRAGE = T1 magnetization-prepared rapid gradient-echo) sowie eine 18-fluorodesoxy-glucose Positronen-Emissions-Tomographie (^{18}F FDG-PET) aufgenommen. Mithilfe der sehr sensitiven T2-gewichteten FLAIR-MRT-Sequenz wurden relevante vorbestehende strukturelle cerebrale und vaskuläre Veränderungen ausgeschlossen.

Tabelle 2: Aufnahmeprotokoll PET-MRT

	minute 0 – 1	minute 1-70							
PET		PET (listmode acquisition)							
MRT	Localizer	AC	T2 FLAIR	T1 MPRAGE	T2*	Cor T2	DTI	rs fMRI	ASL

AC: alternating current; T2 FLAIR: T2 Fluid Attenuated Inversion Recovery, T1 MPRAGE: T1 magnetization-prepared rapid gradient-echo, Cor T2: koronar T2, DTI: diffusion tensor imaging, ASL: arterial spin labelling

Für das MRT wurde eine 12-Kanal phasengesteuerte Kopf-Spule sowie eine Ganzkörper Sendespule verwendet.

Die Markierung des Blutes für die pASL-Aufnahmen erfolgte mittels proximal inversion with a control for off-resonance effects (PICORE) (Wong, Buxton, & Frank, 1997). Um die Genauigkeit der Quantifizierung zu verbessern wurde die QUIPSS II-Technik (Luh, Wong, Bandettini, & Hyde, 1999) angewandt (TI1=700ms, TI1S=1200 ms, TI2=1500ms) sowie ein single-shot EPI readout (TR=2500ms, TE=13ms) verwendet. Es wurden 11 Schichten (matrix size 64x63, voxel size 4x4x6mm³, 0.6mm gap)

aufgenommen, welche am Hippocampus ausgerichtet sind und den kompletten Temporallappen und Parietallappen, das posteriore Cingulum, den Precuneus und Teile des Occipital- und Frontallappens enthalten (siehe Abbildung 3).

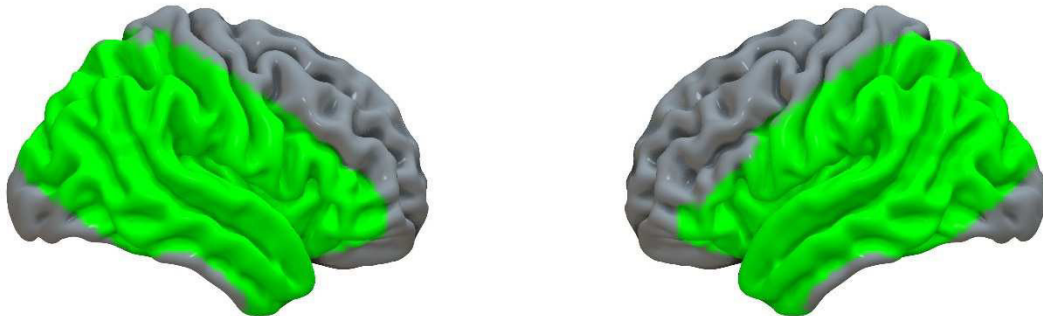


Abbildung 3: Der grün markierte Bereich zeigt das mit pASL untersuchte Hirn-Volumen

Insgesamt wurden 80 Bildpaare (Kontrolle-perfusionsgewichtet) und ein fully relaxed M0-Bild zur Normalisierung gewonnen. Mithilfe eines EPI mit Abdeckung des gesamten Gehirns wurden die perfusionsgewichteten Aufnahmen an den strukturellen Aufnahmen ausgerichtet (Nöth et al., 2006).

Die 3D-MPRAGE-Aufnahme umfasste 170 sagittale Schichten mit einer Voxelgröße von $1 \times 1 \times 1 \text{mm}^3$.

Die für die Auswertung verwendeten, parallel zum MRT akquirierten PET-Listmode-Daten wurden für den Zeitabschnitt 30-45 min nach ^{18}F FDG-Injektion aufsummiert. Die Rekonstruktion (Hitz et al., 2014) sowie die Schwächungskorrektur der PET-Daten (Izquierdo-Garcia et al., 2014) erfolgte wie zuvor von unserer Arbeitsgruppe publiziert.

Die Daten wurden als DICOM-Dateien im klinikeigenen picture archiving and communication system (PACS) und auf externen USB-Festplatten gespeichert.

III.2.4. Daten-Import

Zuerst mussten die Dateien von dem im PACS bzw. auf den externen Festplatten gespeicherten DICOM-Format (Digital Imaging and Communications in Medicine) in das von SPM8 (statistical parametric mapping 8, Version 4290, www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/), einer Anwendung von MATLAB (The MathWorks Inc.), verwendete NiFTI (Neuroimaging Informatics Technology Initiative) 1-Format konvertiert werden. Dies wurde mit dem Befehl *DICOM Import* in SPM gemacht. Es wird dabei immer

eine Image-Datei (.img) und eine Header-Datei (.hdr) erstellt. Die konvertierten Dateien beginnen mit dem Buchstaben s.

III.2.5. Bearbeitung der MRT-Daten

Die T1-gewichteten MRT-Daten dienen der Quantifizierung der Atrophie. Verwendet wurden High-Contrast MPRAGE–Aufnahmen. Es wurden dabei zwei verschiedene Methoden angewandt. Mit Hilfe der FreeSurfer-Software wurde die Dicke der grauen Substanz bestimmt. Des Weiteren wurde das Volumen der grauen Substanz mit Hilfe von voxelbased morphometry (VBM), einer Anwendung in SPM (statistical parametric mapping) geschätzt.

Außerdem wurde mit Hilfe der pASL-MRT-Aufnahmen die cerebrale Perfusion quantifiziert.

III.2.5.1. Bestimmung der kortikalen Dicke mit FreeSurfer

FreeSurfer ist ein online frei erhältliches Programm (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>).

Bei der Datenprozessierung führt FreeSurfer eine Bewegungskorrektur durch und entfernt abgebildetes Gewebe, welches nicht zum Gehirn gehört. Die Gehirne werden dann anhand von definierten und standardisierten anatomischen Landmarken auf den Talairach-Raum projiziert. Das bedeutet, dass das Gehirn so ausgerichtet und verformt wird, bis es den dreidimensionalen Koordinaten eines Mustergehirns entspricht. Dies ermöglicht im weiteren Verlauf eine bessere interindividuelle Vergleichbarkeit. Außerdem können über den Talairach-Atlas spezifische anatomische Hirnregionen identifiziert und untersucht werden.

Subkortikale weiße Substanz und tiefliegende graue Substanz (inklusive Hippocampus, Amygdala, Nucleus caudatus, Putamen) sowie Liquorräume werden segmentiert und eine Intensitätsnormalisierung angewandt (Fischl et al., 2002).

Die Grenzfläche zwischen grauer und weißer Substanz beziehungsweise zwischen grauer Substanz und Liquor cerebrospinalis wird dort rekonstruiert, wo der größte lokale Intensitätsgradient den Übergang zu anderem Gewebe anzeigt. Es werden dabei sowohl die Informationen aus Intensität als auch aus Kontinuität verwendet. Die Rekonstruktion der Oberfläche erfolgt mittels kleiner Dreiecke, welche die einzelnen Punkte abdecken und anschließend mosaikartig zu einer Fläche verbunden werden. Topologie-Defekte werden automatisch korrigiert – die Oberfläche darf sich selbst nicht schneiden. Die kortikale Dicke wird dabei als kleinster Abstand zwischen der Grenze von grauer Substanz zu weißer Substanz und jener von grauer Substanz zu Liquor cerebrospinalis definiert und an jedem Vertex bestimmt (Fischl & Dale, 2000). Diese morphometrischen Ergebnisse wurden mit Hilfe von histologischen Analysen und manuellen Messungen validiert und erreichen gute Test-Retest

Übereinstimmungen. Die Abschätzung der kortikalen Dicke mittels FreeSurfer ermöglicht es somit Variationen von weniger als 0,25 mm zu detektieren (Fischl, 2012).

Sind die Modelle des Kortexes erstellt, sind noch viele weitere Bearbeitungsschritte zur Prozessierung und Analyse möglich. Diese beinhalten Oberflächen-Ausbreitung sowie die Koregistrierung zu einem sphärischen Atlas, welcher auf individuellen Gyrierungsmustern basiert, um unterschiedlichen kortikalen Geometrien verschiedener Individuen gerecht zu werden. Außerdem kann der Kortex in verschiedene Einheiten bezüglich der Gyri und Sulci eingeteilt werden und somit die Krümmungen und Sulci kartiert werden (Desikan et al., 2006).

III.2.5.2. Bestimmung des Volumens der grauen Substanz mit VBM

Zur Schätzung des Volumens der grauen Substanz wurde des Weiteren voxelbased morphometry 8 (VBM8, <http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm.html>) verwendet. VBM ist eine Toolbox Anwendung von SPM (statistical parametric mapping), welches wiederum auf MATLAB (The MathWorks Inc.) läuft. In dieser Arbeit wurde die Version 4290 von SPM8 verwendet, welche im April 2011 erschien. Die Software wurde von Mitgliedern des Wellcome Trust Center for Neuroimaging entworfen und ist im Internet frei zugänglich (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/>).

VBM führt dabei eine kombinierte Vermessung der grauen Substanz durch: Für die Bestimmung des Volumens wird einerseits die kortikale Dicke aber auch die kortikale Fältelung oder Oberfläche berücksichtigt (Hutton, Draganski, Ashburner, & Weiskopf, 2009).

Die Bearbeitung der T1-gewichteten MPRAGE-Aufnahmen beginnt mit einer Präprozessierung. In dieser werden die Bilder räumlich normalisiert, indem sie auf das gleiche Mustergehirn registriert werden. Hierfür wird die **Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra** (DARTEL)-Normalisierung verwendet. Mit individuellen Flussfeldern werden die Bilder auf das Montreal Neurological Institute and Hospital (MNI) Koordinaten System ausgerichtet. In diesem Schritt wird auch die abgebildete graue Substanz nonlinear moduliert, wobei die Information über das Volumen nicht verloren geht, sondern indirekt proportional über die Intensität der Gewebeklasse festgehalten wird (Ashburner & Friston, 2001). Im nächsten Schritt folgt die Aufteilung in die verschiedenen Gewebeklassen mit Hilfe sogenannter „tissue probability maps“, das heißt Karten, auf denen die Wahrscheinlichkeiten für die einzelnen Gewebeklassen verzeichnet sind. Es werden graue Substanz, weiße Substanz und Liquor cerebrospinalis voneinander unterschieden und getrennt. Es ist wichtig, dass die normalisierten Bilder eine hohe Auflösung haben, damit die Gewebeklassifizierung nicht durch den Partialvolumeneffekt verfälscht wird (Ashburner & Friston, 2000). In diesem Schritt werden Wahrscheinlichkeitskarten erstellt, wo jeder Punkt eine Wahrscheinlichkeit darstellt, zu einer der drei Gewebeklassen zu gehören. Abschließend wird noch eine Glättung der grauen Substanz mit Hilfe eines Gaußschen Filters (hier $8 \times 8 \times 8 \text{ mm}^3$) durchgeführt, bevor in verschiedenen Gehirnregionen

statistische Test zwischen den einzelnen Subgruppen angewandt werden können (Ashburner et al., 2012).

III.2.5.3. Segmentierung

Die MPRAGE-Aufnahmen wurden des Weiteren mit Hilfe von SPM segmentiert. Ähnlich wie bei VBM werden hier graue Substanz, weiße Substanz und cerebrospinale Flüssigkeit unterschieden. Dieser Schritt ist für die spätere Korrektur des Partialvolumeneffekts in den ^{18}F FDG-PET-Aufnahmen wichtig, da hier die von VBM8 segmentierten Daten aufgrund einer anders bemessenen bounding box nicht verwendet werden können.

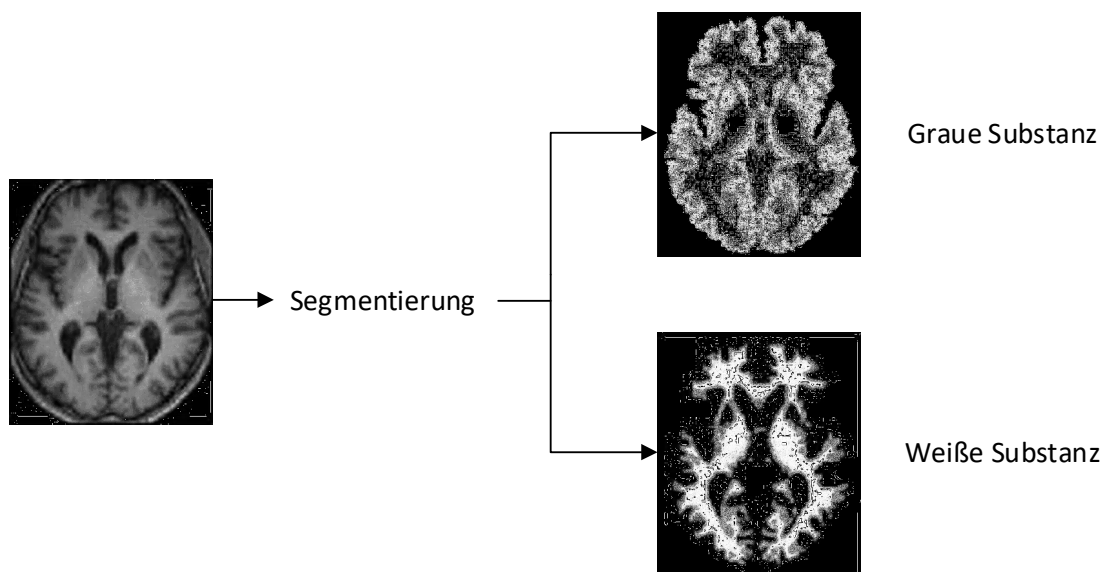


Abbildung 4: Segmentierung der T1-gewichteten MRT-Aufnahmen

III.2.5.4. Bestimmung der cerebralen MRT-Perfusion mit SPM

Die Bearbeitung der pASL-MRT-Daten erfolgte analog zum Protokoll von Preibisch et al. (Preibisch et al., 2011). Aus den 80 entstandenen Kontrolle-perfusionsgewichteten-Bildpaaren wurden Subtraktionsbilder erstellt und diese gemittelt. Anschließend erfolgte eine schrittweise Koregistrierung auf segmentierte T1-gewichtete MRT-Aufnahmen (N. A. Johnson et al., 2005). Zur Korrektur des Partialvolumeneffekts wurde auch auf die von Preibisch und Johnson beschriebene Prozedur zurückgegriffen (Nathan A. Johnson et al., 2005; Preibisch et al., 2011). Aufgrund der niedrigen signal-to-noise-ratio und der geringen morphologischen Information der perfusionsgewichteten Bilder musste auch für die Normalisierung wieder eine schrittweise Koregistrierung erfolgen (siehe (Preibisch et al., 2011)). Der letzte Schritt der Datenbearbeitung war die Glättung mit einem 12mm FWHM (full width at half maximum) Gaußschen Filter.

III.2.6. Bearbeitung der PET-Daten

Auch für die PET-Daten waren eine Reihe von Präprozessierungsschritten notwendig, welche im Folgenden näher beschrieben werden sollen.

III.2.6.1. Präprozessierung mit SPM

Zur Prozessierung der PET-Daten wurde SPM8 v4290 (statistical parametric mapping 8, Version 4290) verwendet. SPM ist eine Anwendung für MATLAB (The MathWorks Inc.). Es handelt sich um ein Programm, welches SPMs (statistical parametric maps) von Gehirnen anfertigt. Es können so statistische Unterschiede zwischen verschiedenen Gehirnen berechnet und graphisch dargestellt werden.

Die Option „PET & VBM“ von SPM8 v4290 (statistical parametric mapping 8, Version 4290) sieht verschiedene Schritte der Datenprozessierung vor.

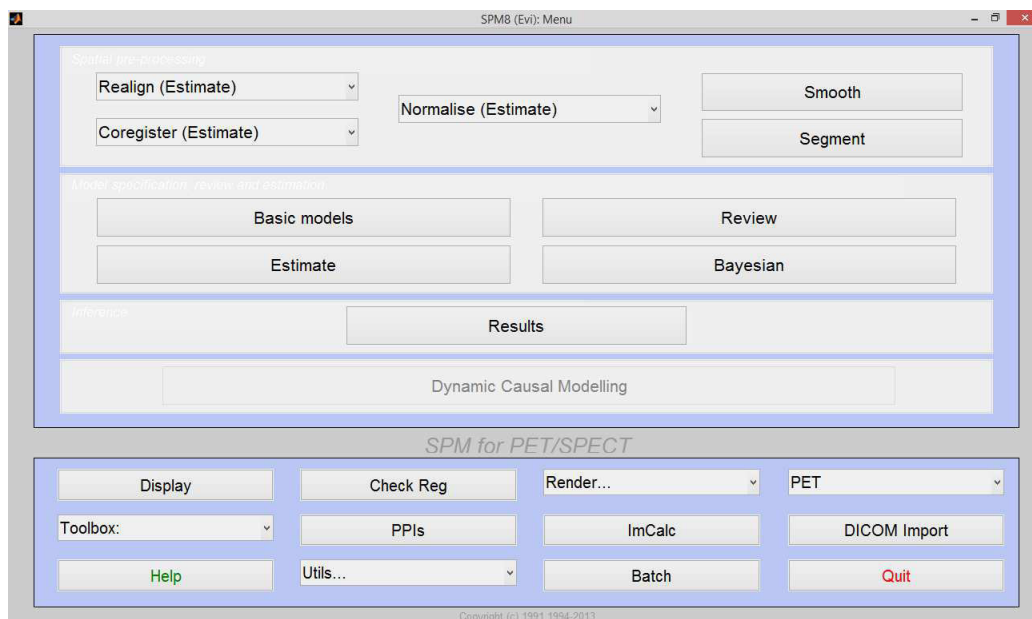


Abbildung 5: SPM8-Menü

In Abbildung 5 ist das Menü von SPM 8 zu sehen. Der oberste Block zeigt die verschiedenen Schritte der Präprozessierung, der mittlere Block die verschiedenen Schritte der Auswertung.

Der Befehl *realign* führt eine Bewegungskorrektur durch. In dieser Arbeit wurde auf diesen Schritt verzichtet. Grund hierfür ist die bereits in den 3 Tesla Siemens mMR Biograph integrierte Brain COMPASS-Software. Bei der simultanen Datenaquisition werden die PET-Rohdaten bereits mithilfe der räumlichen Information aus den MR-Daten hinsichtlich der Lage im Raum korrigiert.

Der erste Schritt der Datenprozessierung war daher die Koregistrierung der ¹⁸FDG-PET-Aufnahme zu der T1-gewichteten MPRAGE-Aufnahme jedes Patienten/Probanden. Dabei versucht SPM jeweils zwei

verschiedene Datensätze eines Probanden zur Deckung zu bringen, indem es einen der Datensätze, im vorliegenden Fall den PET-Datensatz, nach hierfür auf Basis des höherauflösenden MRT-Datensatzes ermittelten Parametern verzerrt. Im Idealfall entspricht danach ein bestimmtes Voxel des verzerrten PET-Datensatzes exakt einem Voxel im MRT-Datensatz.

Zuerst berechnet SPM dafür anhand der MRT-Daten (*Reference image*) die Parameter nach denen die PET-Aufnahmen (*Source Image*) linear und nonlinear verzerrt werden (*estimate*). Im zweiten Teilschritt werden diese Parameter auf den PET-Datensatz angewandt (*reslice*). Beide Schritte können entweder nacheinander, einzeln oder zusammen in einem Befehl (*estimate & reslice*) durchgeführt werden. Die koregistrierten Daten werden im Ursprungsordner gespeichert und sind durch ein r vor dem Dateinamen erkenntlich, d.h. die Dateien beginnen nun mit rs.

Als zweiter Schritt der Präprozessierung wurde eine räumliche Normalisierung durchgeführt. Anders als bei der Koregistrierung wird hierbei nicht eine Aufnahme des Patienten als *Reference Image* gewählt, sondern ein vorbestimmtes Hirn-Template T1.nii. Als *Source Image* wird das T1-gewichtete MRT verwendet, das *image to write* ist der im vorigen Schritt koregistrierte ¹⁸F₁₈-PET Datensatz. Die Parameter für die Normalisierung werden somit aus dem Vergleich des MRT mit dem Template gewonnen und danach auf den PET-Datensatz angewendet. Nachdem alle Datensätze auf dieses Template normalisiert wurden, sind alle im gleichen stereotaktischen Raum ausgerichtet und somit vergleichbar. Auch bei der räumlichen Normalisierung gibt es zwei Teilschritte: Im ersten (*estimate*) werden wieder die Parameter zur Verzerrung berechnet und im zweiten dann auf die Datei angewandt (*write*). Wiederum können die Teilschritte einzeln oder kombiniert (*estimate & write*) durchgeführt werden. Am Ende dieses Schrittes beginnen die Dateien mit den Buchstaben wrs.

Der letzte Schritt der Präprozessierung stellte die Glättung (*smooth*) mittels eines 8mm FWHM (full width at half maximum) Gaußschen Filters dar.

III.2.6.2. Korrektur des Partialvolumeneffekts mittels PMOD

Zur Korrektur des Partialvolumeneffekts (PVE) wurde PMOD (PMOD Technologies Ltd, Zürich, Schweiz) verwendet. Im Vergleich zu hochauflösenden MRT-Bildern ist die anatomische Genauigkeit der PET geringer. Die räumliche Auflösung der PET-Aufnahmen wird größtenteils vom Detektor selbst limitiert, wird aber zusätzlich noch durch den Prozess der Rekonstruktion und das statistische Rauschen geschwächt (Moses, 2011). Eine niedrige Auflösung bedingt das Auftreten des Partialvolumeneffekts: Aufgrund der großen Voxelgröße kann ein Voxel die Information unterschiedlicher Gewebeklassen enthalten. Der Partialvolumeneffekt birgt zudem noch das Risiko, dass der Unterschied im PET-Gruppenvergleich z.B. zwischen gesunden Kontrollpersonen (HC) und AD-Patienten (AD) durch allgemeine, erkrankungsunabhängige Atrophieeffekte in der AD-Gruppe überschätzt werden könnte.

PMOD verwendet das Prinzip von Rousset et al. wonach für jedes volume of interest (VOI) die wahre Aktivität geschätzt wird, indem der Beitrag jeder funktionellen Gewebeklasse zur Aktivität dieser VOI berücksichtigt wird (Rousset, Ma, & Evans, 1998). An PET-Aufnahmen von Rattengehirnen zeigt eine PVE-Korrektur dann die höchste Genauigkeit, wenn geometrische Transfermatrix (GTM) sowie Punkt-Verteilungs-Funktionen angewandt werden (Lehnert, Gregoire, Reilhac, & Meikle, 2012). Es werden also zusätzlich zu den PET-Aufnahmen hochauflösende segmentierte MRT-Aufnahmen desselben Patienten benötigt, um daraus die Gewebeverteilung berechnen zu können. Die Anteile der verschiedenen Gewebeklassen werden dann geschätzt und mit dieser Information die PVE korrigierten PET-Bilder berechnet. Die zu bearbeitenden PET-Aufnahmen müssen hierfür zuvor mit den MRT-Aufnahmen koregistriert worden sein.

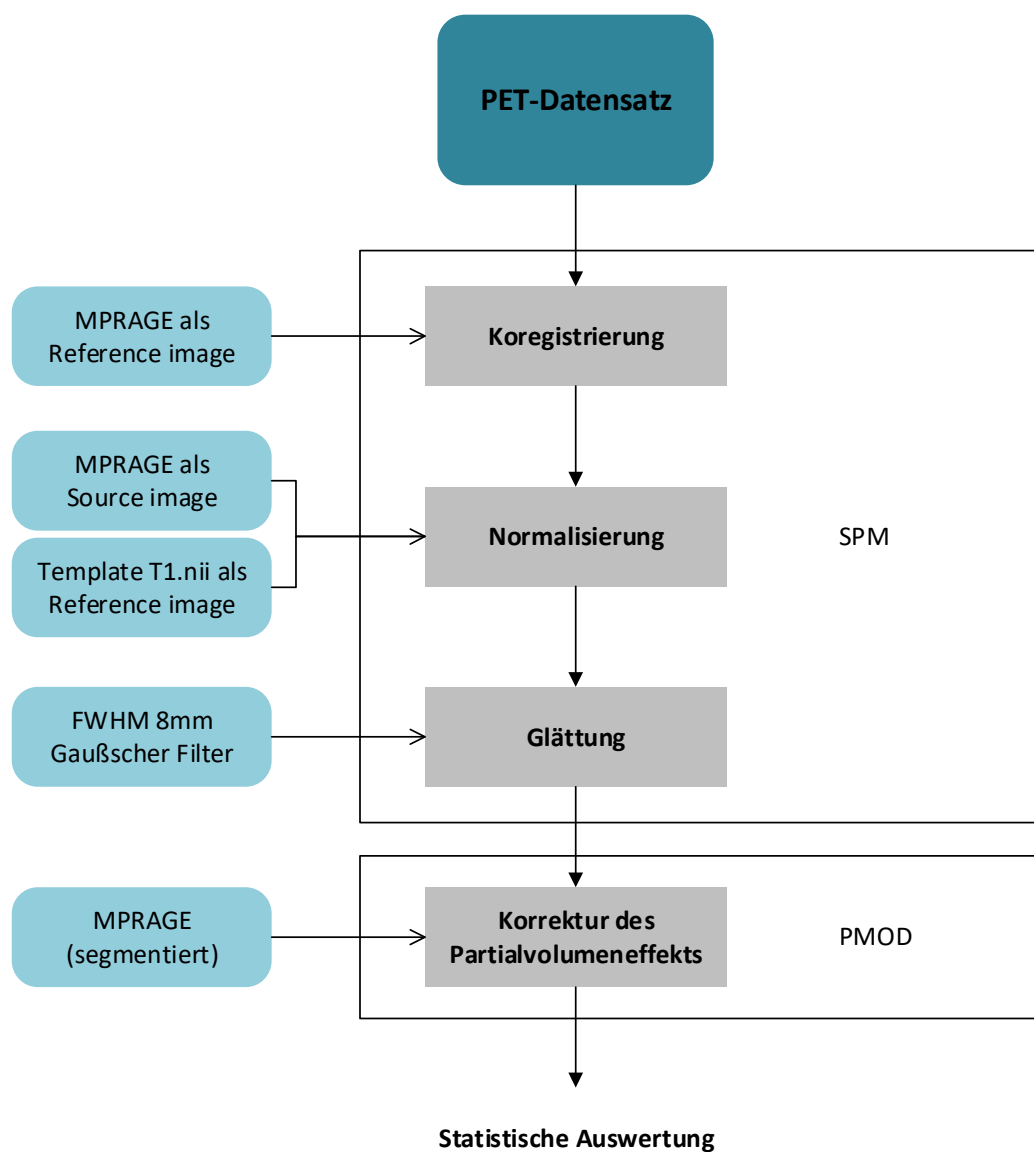


Abbildung 6: Bearbeitungsschritte bei der Präprozessierung und der Korrektur des Partialvolumeneffektes der PET-Daten

III.2.7. Auswertung

Für die Auswertung der PET- und der MRT-Daten wurde wie in den vorausgegangenen Schritten SPM 8 v4290 (statistical parametric mapping 8, Version 4290) in Verbindung mit Matlab (The MathWorks Inc.) verwendet.

III.2.7.1. Auswertung der PET-Daten

III.2.7.1.1. Bestimmung der statistischen Tests

Unter *Basic models* kann man den Zielordner (*directory*) und das Design (*design*) des statistischen Tests wählen. Hier wurde das full factorial Design verwendet. Hiermit können Datensätze auf alle Haupteffekte in ein-Gruppen, zwei-Gruppen und drei-Gruppen ANOVAs (**analysis of variance**) untersucht werden. Außerdem wurden two-sample-t-tests durchgeführt, sofern die ANOVAs positive Ergebnisse zeigten. Dabei wurden Alter und Geschlecht als Störvariablen mitberechnet, sodass die Effekte durch ungleiche Alters- und Geschlechtsverteilung in den einzelnen Gruppen minimiert werden konnten. Das Ergebnis der MMSE wurde nicht als Störvariable miteinbezogen, da dieses die zu erwartenden Ergebnisse widerspiegelt und damit eine Unterschätzung der Unterschiede zu erwarten gewesen wäre. Des Weiteren wurde das bereits voreingestellte *implicit masking* verwendet. Hierbei werden nur Voxel mit reellen Werten in die Analysen miteinbezogen. Voxel mit den Werten 0 oder NaN (not a number) werden ausgeschlossen. Ein *explicit masking* oder *threshold masking* wurde für die PET-Daten nicht verwendet.

Weiterhin sollte der Zusammenhang der Variablen Alter, Geschlecht, Diagnose und MMSE mit den bildgebenden Biomarkern untersucht werden. Mit Hilfe einer multiplen Regressionsanalyse kann der Einfluss von verschiedenen unabhängigen Variablen auf eine abhängige Variable bestimmt werden. Hierfür wurde unter *Basic models* das Design *multiple regression* gewählt. In Falle dieser Arbeit sind die bildgebenden Biomarker die abhängigen Variablen der einzelnen Analysen, hingegen MMSE, Diagnose, Geschlecht und Alter jeweils davon unabhängige Variablen. Den Diagnosen wurden hierfür Werte von 1 bis 3 zugewiesen (AD=1, MCI=2, HC=3). Auch hier wurde das bereits erwähnte *implicit masking*, wie in den Voreinstellungen, übernommen.

III.2.7.1.2. Extraktion von Referenzregionen für die Intensitäts-Normalisierung mittels MarsBar

MarsBaR (MARSeille Boîte À Région d'Intérêt) ist eine toolbox von SPM die region of interest (ROI) Analysen ermöglicht (Brett, Anton, Valabregue, & Poline, 2002). Mit Hilfe der Intensitäts-Normalisierung erreicht man eine noch bessere Vergleichbarkeit des Tracer-Uptakes, da interindividuelle Unterschiede des Tracer-Uptakes neben der injizierten Aktivität auch an der aktuellen cerebralen Perfusion oder an speziellen Gewebeeigenschaften liegen können. Deshalb wählt man als Referenz-ROI eine Region, in welcher der Tracer-Uptake bei gesunden Kontrollen wie auch bei

Patienten relativ konstant und primär nicht anfällig für die zu untersuchende Pathologie ist (Buchert & Förster, 2016).

Für die Intensitäts-Normalisierung der ^{18}F FDG-PET-Aufnahmen wurde in dieser Arbeit die Vermis cerebelli als Referenz-ROI verwendet, da diese Region erst in sehr fortgeschrittenen Stadien der AD eine Beeinträchtigung des Metabolismus zeigt (Mevel et al., 2007). Mit Hilfe von MarsBaR kann der Tracer-Uptake der Vermis cerebelli für alle Patienten und Probanden extrahiert werden und als Excel-Tabelle ausgegeben werden. Mit Hilfe dieser Werte kann anschließend eine proportionale Intensitäts-Normalisierung aller Voxel innerhalb der präprozessierten PET-Datensätze durchgeführt werden, indem man unter *basic models* eine benutzerdefinierte globale Neuberechnung (*global calculation*) des Tracer-Uptakes durchführt.

III.2.7.1.3. Berechnung und Darstellung der Ergebnisse

Die Berechnung der Ergebnisse erfolgt über den Befehl *estimate*. SPM wertet dann den zuvor unter *basic models* angelegten statistischen Test aus.

Unter results können die Ergebnisse visuell dargestellt werden. Hier muss unter anderem die Richtung des Vergleichs, das Signifikanzniveau sowie die Darstellungsgrenze eingegeben werden. Das Signifikanzniveau kann optional noch für multiples Testen mittels FWE (family wise error) korrigiert werden. Die Darstellungsgrenze gibt die Mindestanzahl zusammenhängender Voxel an, welche das Signifikanzniveau erreichen müssen, um als signifikantes Areal angezeigt zu werden. Im Anschluss können die Ergebnisse als binary ROI gespeichert und in einem nächsten Schritt als Overlay mittels Programmen wie z.B. Surf Ice (SURF ICE (Chris Rorden's Neuropsychology Lab, University of South Carolina)) zur optisch ansprechenden Visualisierung auf verschiedene 3-dimensionale Gehirne projiziert werden.

III.2.7.1.4. Extraktion der Werte in einzelnen ROIs mithilfe des WFU_PickAtlas

Um den Tracer-Uptake von einzelnen regions of interest (ROIs) zu extrahieren wurde die WFU_PickAtlas Software (Wake Forest University PickAtlas software; <http://www.fmri.wfubmc.edu>) verwendet (Maldjian, Laurienti, Kraft, & Burdette, 2003). Diese bietet verschiedene Atlanten, welche auf der Talairach Daemon database basieren (Lancaster, Summerlin, Rainey, Freitas, & Fox, 1997). Die Atlanten wurden auch auf das MNI (Montreal Neurological Institute and Hospital) Koordinatensystem erweitert. In dieser Arbeit wurde mit dem human atlas aal (Anatomical Automatic Labeling) gearbeitet (Tzourio-Mazoyer et al., 2002). Mit Hilfe dieses Atlas konnten ROI-masks definiert und kreiert werden und im folgenden Schritt die quantitativen Werte des ^{18}F FDG-Uptakes in diesen einzelnen ROIs extrahiert werden.

III.2.7.1.5. Normalisierung des extrahierten Tracer-Uptakes

Um auch die extrahierten Uptake-Werte statistischen Tests zuführen zu können, mussten auch hier interindividuelle Unterschiede im PET-Tracer-Uptake beachtet werden. Deshalb wurde, analog zu der Auswertung mit SPM, eine Intensitäts-Normalisierung auf den gemittelten ^{18}F FDG-Uptake-Wert der Vermis ROI durchgeführt. Hierfür wurden die extrahierten ^{18}F FDG-Uptake-Werte der verschiedenen ROIs durch den ^{18}F FDG-Uptake-Wert in der Vermis geteilt, und so der relative Uptake-Wert berechnet.

III.2.7.2. Auswertung der MRT-Daten

III.2.7.2.1. Auswertung der mit VBM-präprozessierten MRT-Daten

Das Vorgehen war hierbei analog wie unter III.2.7.1 beschrieben, außer dass bei den VBM-MRT-Daten die Intensitäts-Normalisierung (siehe III.2.7.1.2 sowie III.2.7.1.5) entfällt.

III.2.7.2.2. Auswertung der mit FreeSurfer präprozessierten MRT-Daten

III.2.7.2.2.1. Graphische Auswertung mit Hilfe von QDEC

Für die Auswertung der zuvor mit FreeSurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) präprozessierten MRT-Daten wurde QDEC (Query Design Estimate Contrast) verwendet. QDEC führt statistische Vergleiche verschiedener Datensätze durch. Dabei können diskrete und kontinuierliche Faktoren berücksichtigt werden. Anschließend können die Ergebnisse graphisch auf einem Mustergehirn dargestellt werden.

III.2.7.2.2.2. Extraktion der kortikalen Dicke für ROI-Analysen

FreeSurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) bietet außerdem die Möglichkeit, quantitative Werte der kortikalen Dicke für verschiedene ROIs zu extrahieren. Dies kann mit dem `aparcstats2table`-Befehl durchgeführt werden. Hierbei müssen die Werte für die beiden Hemisphären einzeln extrahiert werden.

Um analog zu den PET-Daten und den mit VBM präprozessierten MRT-Daten beide Hemisphären gemeinsam zu betrachten, wurde hier jeweils der Mittelwert aus den korrespondierenden ROIs beider Hemisphären verwendet.

III.2.7.3. Auswertung der pASL-MRT-Daten

Die Auswertung der pASL-MRT-Daten erfolgte analog zur Auswertung der PET-Daten wie unter III.2.7.1.1 III.2.7.1.3 und III.2.7.1.4 beschrieben. Dabei wurde jedoch keine Intensitäts-Normalisierung durchgeführt. Anders als bei den PET-Daten wurde hier zusätzlich zur voreingestellten *implicit mask*

auch eine *explicit mask* verwendet, welche nur die vom pASL-MRT volumetrisch erfassten Hirnareale (vgl. Abbildung 3) in die Analysen miteinbezog.

III.2.7.4. Statistik

Für die statistische Auswertung wurden die Programme MedCalc für Windows Version 17.0.4 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2017) und Matlab (MATLAB and Statistics Toolbox Release 2014a, The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, United States) verwendet.

III.2.7.4.1. T-Tests

In dieser Arbeit wurden zur statistischen Auswertung vor allem t-Tests verwendet. Bei diesem statistischen Verfahren kann anhand der Mittelwerte zweier Stichproben geprüft werden, ob auch die Mittelwerte μ_a und μ_b der Populationen, aus denen die Stichproben entnommen wurden, verschieden sind.

Die zu prüfende Null-Hypothese lautet also $H_0: \mu_a = \mu_b$.

Ihr gegenüber steht die Alternativ-Hypothese $H_1: \mu_a \neq \mu_b$.

III.2.7.4.2. α -Fehler-Adjustierung

Ein α -Fehler (auch Fehler 1. Art genannt) liegt vor, wenn eine Null-Hypothese abgelehnt wird, obwohl sie wahr ist. Vor einem Test wird in der Regel die maximale Wahrscheinlichkeit, mit der dieser Fehler begangen wird, festgelegt. Dies nennt man auch das Signifikanzniveau. In der Regel wird dieses auf $p=0,05$ (signifikant) oder $p=0,01$ (sehr signifikant) festgelegt.

Werden aber mit ein und demselben Datensatz mehrere Tests durchgeführt, kann das Problem der α -Fehler-Kumulierung auftreten. Dies bedeutet, dass durch multiples Testen in einer Stichprobe die Wahrscheinlichkeit, einen α -Fehler zu begehen, steigt (Bender, Lange, & Ziegler, 2007). Um also ein fälschliches Ablehnen der Null-Hypothese in diesem Kontext zu verhindern, kann eine Adjustierung des α -Niveaus durchgeführt werden. Eine mögliche Methode hierfür ist die Bonferroni-Holm-Korrektur.

Hier wird ein globales und ein lokales α -Niveau unterschieden. Das globale α -Niveau kann beispielsweise auf $\alpha_g = 0,05$ festgelegt werden. Nun muss das lokale α -Niveau α_i angepasst werden, um am Ende für alle Einzeltests das globale α -Niveau einhalten zu können. Die Bonferroni-Korrektur sagt hierbei, dass bei n Einzeltest $n \times \alpha_i = \alpha_g$ sein muss.

Für $\alpha_g = 0,05$ gilt folglich $\alpha_i = \frac{0,05}{n}$ (Bland & Altman, 1995).

In dieser Arbeit werden beispielsweise auf den ^{18}F FDG-Uptake in einer bestimmte ROI_x mehrere Null-Hypothesen H_i getestet.

$H_1 = \text{Tracer-Uptake in der ROI}_x \text{ in der AD-Gruppe} = \text{Tracer-Uptake in der ROI}_x \text{ in der MCI-Gruppe}$

$H_2 = \text{Tracer-Uptake in der ROI}_x \text{ in der AD-Gruppe} = \text{Tracer-Uptake in der ROI}_x \text{ in der HC-Gruppe}$

$H_3 = \text{Tracer-Uptake in der ROI}_x \text{ in der MCI-Gruppe} = \text{Tracer-Uptake in der ROI}_x \text{ in der HC-Gruppe}$

Bei drei abhängigen Tests auf die gleiche Stichprobe erhält man also ein adjustiertes $\alpha_i = 0,0167$, um das globale α -Niveau von 0,05 einzuhalten.

Ein β -Fehler (auch Fehler 2. Art genannt) liegt vor, wenn die Alternativhypothese abgelehnt wird, obwohl sie wahr ist.

III.2.7.4.3. Partielle Korrelationen

Um den Zusammenhang der verschiedenen Biomarker mit anderen Variablen zu untersuchen, wurden Korrelationskoeffizienten und deren p-Werte berechnet. Dabei kann z.B. die Korrelation des Tracer-Uptakes einer ROI mit dem Ergebnis der MMSE bestimmt werden. Der Korrelationskoeffizient kann Werte zwischen -1 und 1 annehmen, wobei das Vorzeichen Information über die Richtung des Zusammenhangs enthält und der Betrag über die Stärke des Zusammenhangs. Um dabei allerdings den Einfluss anderer Störvariablen herauszurechnen, wurden partielle Korrelationen durchgeführt. Dies wurde in Matlab über den Befehl `partialcorr(x,z)` gemacht; x sind dabei die Variablen deren Zusammenhang untersucht werden soll, z die Störvariablen, deren Einfluss herausgerechnet werden soll.

In der hier vorliegenden Arbeit wurde eine Gesamtanalyse, in welcher alle drei Gruppen (AD, MCI und HC) gemeinsam untersucht wurden, durchgeführt. Es wurde also im Gesamtkollektiv für jede einzelne ROI die partielle Korrelation der einzelnen bildgebenden Biomarker mit den Variablen MMSE, Alter und Geschlecht berechnet. Dabei wurden die jeweils nicht untersuchten Variablen als Störvariablen miteinbezogen.

III.3. Ergebnisse der ROI- und Voxel-basierten Auswertungen

III.3.1. ¹⁸FDG-Uptake in den verschiedenen Gruppen

T-Tests des ¹⁸FDG-Uptakes in unterschiedlichen Regionen des Gehirns zeigen regional signifikante Unterschiede des Tracer-Uptakes bei Patienten mit Alzheimer Demenz (AD), mit mild cognitive impairment (MCI) und bei gesunden Kontrollen (HC). In Tabelle 5 sind die Mittelwerte des regionalen ¹⁸FDG-Uptakes mit Standardabweichung in den verschiedenen Kollektiven (AD, MCI und HC) dargestellt. Außerdem wurden t-Tests zu den Null-Hypothesen $^{18}\text{FDG-Uptake}_{\text{AD}} = ^{18}\text{FDG-Uptake}_{\text{HC}}$, $^{18}\text{FDG-Uptake}_{\text{AD}} = ^{18}\text{FDG-Uptake}_{\text{MCI}}$ sowie $^{18}\text{FDG-Uptake}_{\text{MCI}} = ^{18}\text{FDG-Uptake}_{\text{HC}}$ durchgeführt. Im Folgenden werden die einzelnen Gruppenvergleiche betrachtet.

III.3.1.1. AD vs HC

Bis auf die ROIs in der tiefen grauen Substanz (deep GM) kann in fast allen ROIs eine signifikante Verminderung des ¹⁸FDG-Uptakes bei Patienten mit Alzheimer Demenz im Vergleich zu gesunden Kontrollen beobachtet werden. Hoch signifikant ist dieser Effekt im Bereich des Temporal- ($p < 0,0001$), Parietal- ($p = 0,0001$) und Okzipitallappens ($p = 0,0001$) ausgeprägt, aber auch in den meisten frontalen ROIs sowie im gesamten Frontallappen ($p = 0,003$) finden sich signifikante Unterschiede im Glukosemetabolismus. Auch im limbischen System lässt sich eine signifikant verminderte Glukoseaufnahme nachweisen ($p = 0,0016$), wobei im Bereich des Hippocampus nach Korrektur für multiples Testen kein signifikanter Unterschied nachweisbar ist. Keine signifikante Verminderung des Tracer-Uptakes besteht des Weiteren in den Basalganglien, im präzentralen, postzentralen Gyrus, Rolandischen Operculum sowie im parazentralen Lobulus und im anterioren Cingulum. Der Hypometabolismus im posterioren Cingulum ($p = 0,0282$) und Hippocampus ($p = 0,331$) erfüllt nach Korrektur für multiples Testen die Kriterien der Signifikanz nicht. Untersucht man hier allerdings den ¹⁸FDG-Uptake ohne PVE-Korrektur (vergleiche Tabelle 6) so zeigt sich ein signifikanter Hypometabolismus in Hippocampus ($p = 0,0030$) und posteriorem Cingulum ($p = 0,0018$).

In Abbildung 7 wurde der ¹⁸FDG-Uptake noch einmal voxelbasiert untersucht. Hirnregionen, in denen der ¹⁸FDG-Uptake bei Alzheimer Patienten mit $p < 0,05$ (korrigiert für FWE) geringer ist als bei den gesunden Kontrollen, sind gelb angefärbt.

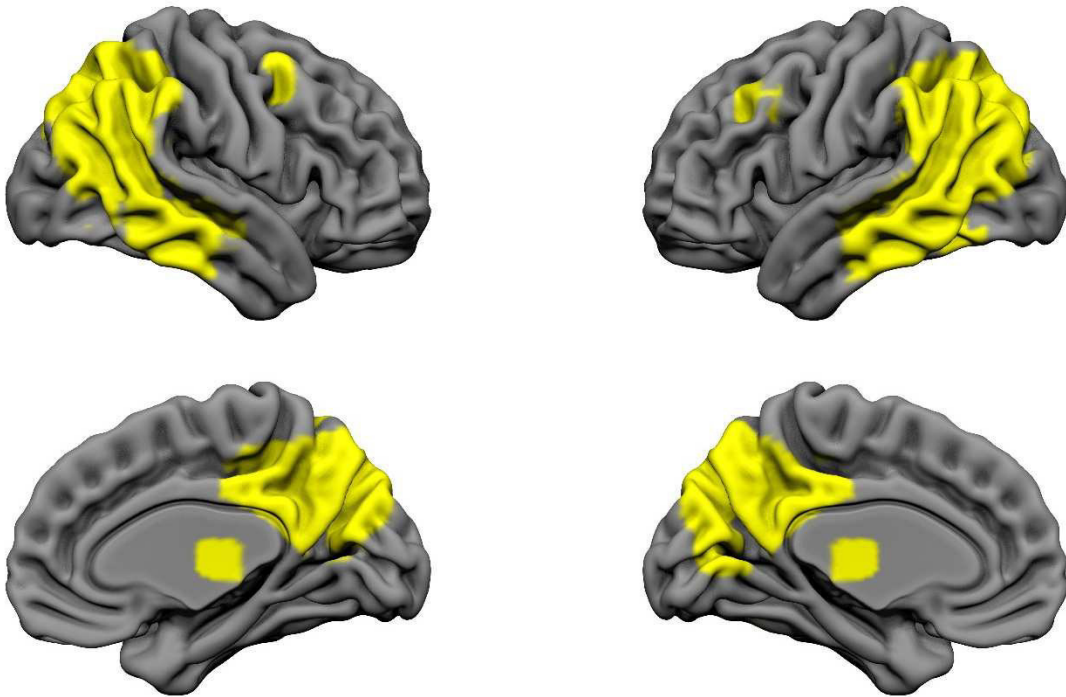


Abbildung 7: SPM voxelbasierter Vergleich: two-sample-t-test des normalisierten, PVE-korrigierten ^{18}F FDG-Uptakes der 45 AD und 11 HC, $p < 0,05$ (FWE-korrigiert), threshold 20 Voxel, Alter und Geschlecht wurden als Störvariablen mitgerechnet

Besonders starke regionale Unterschiede können vor allem temporal und parietal, im Bereich des posterioren Cingulums, Precuneus und Cuneus beobachtet werden. Hierbei wurden im Gegensatz zu den quantitativen ROI-Analysen die Effekte durch Alter und Geschlecht herausgerechnet, sodass sich in den unterschiedlichen Analyseverfahren die signifikant betroffenen Regionen teils unterscheiden.

III.3.1.2. MCI vs HC

Bereits im Stadium des mild cognitive impairment können lokale Verminderungen des ^{18}F FDG-Uptakes beobachtet werden. In Tabelle 5 sind die p-Werte für die Null-Hypothese ^{18}F FDG-Uptake_{MCI} = ^{18}F FDG-Uptake_{HC} in der rechten Spalte angegeben. Nach Korrektur des Alpha-Niveaus für multiples Testen kann vor allem im Temporallappen gesamt ($p=0,0088$) und dessen ROIs superior temporal ($p=0,0111$), superiorer Temporalpol ($p=0,0105$) und medialer Temporalpol ($p=0,0025$) eine signifikant verminderte ^{18}F FDG-Aufnahme beobachtet werden. Auch frontal inferior orbital ($p=0,0105$), im Gyrus angularis ($p=0,0047$), sowie im Okzipitallappen gesamt ($p=0,0155$) und dessen Unterregionen Fissura calcarina ($p=0,0017$) und Cuneus ($p=0,011$) tritt ein signifikanter Hypometabolismus auf.

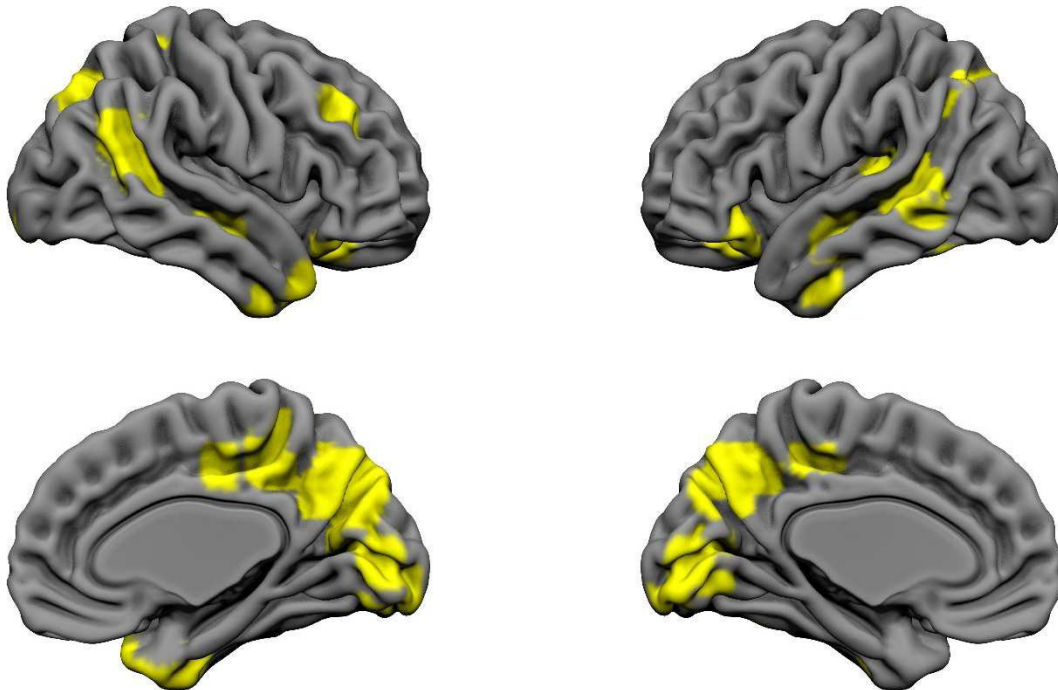


Abbildung 8: SPM voxelbasierter Vergleich: two-sample-t-test des normalisierten, PVE-korrigierten ^{18}FDG -Uptakes der 20 MCI und 11HC, $p < 0,001$, threshold 20 Voxel, Alter und Geschlecht wurden als Störvariablen mitgerechnet

Sowohl in Tabelle 5 als auch in Abbildung 8, dem voxelbasierten Vergleich ($p < 0,001$, unkorrigiert), kann man sehen, dass die Verminderung des ^{18}FDG -Uptakes im frühen Verlauf der Erkrankung (also im Übergang zwischen gesunden Kontrollen zum Stadium des mild cognitive impairment) vor allem temporal lokalisiert ist. Zusätzlich können im voxelbasierten Vergleich weitere Bereiche mit einer Verminderung des ^{18}FDG -Uptakes parietal, im Bereich von Precuneus, Cuneus und posteriorem Cingulum, gefunden werden. In der tiefen grauen Substanz (deep GM) kann keine signifikante Verminderung des ^{18}FDG -Uptakes beobachtet werden.

III.3.1.3. AD vs MCI

Schreitet die Erkrankung weiter fort, weiten sich die von Hypometabolismus betroffenen Gehirnareale aus. Tabelle 5 zeigt die p-Werte für die Null-Hypothese $^{18}\text{FDG-Uptake}_{\text{AD}} = ^{18}\text{FDG-Uptake}_{\text{MCI}}$ in der mittleren Spalte. Signifikante Unterschiede des ^{18}FDG -Uptakes zwischen den Gruppen AD und MCI treten in ROIs des Temporal-, Parietal- und Okzipitallappens auf. Im Gyrus angularis ($p = 0,0006$) verstärkt sich der bereits im Vergleich MCI und HC gesehene Hypometabolismus signifikant. Neu betroffene Areale mit signifikantem Hypometabolismus sind im inferioren Parietallappen ($p = 0,0077$), Precuneus ($p = 0,0056$), medialen Okzipitallappen ($p = 0,0121$), inferiorem ($p = 0,0051$) und medialen Temporallappen ($p = 0,0029$) lokalisiert.

Abbildung 9 zeigt das Ergebnis des voxelbasierten Gruppenvergleichs ($p < 0,001$, unkorrigiert). Bereiche mit signifikantem Hypometabolismus werden gelb dargestellt.

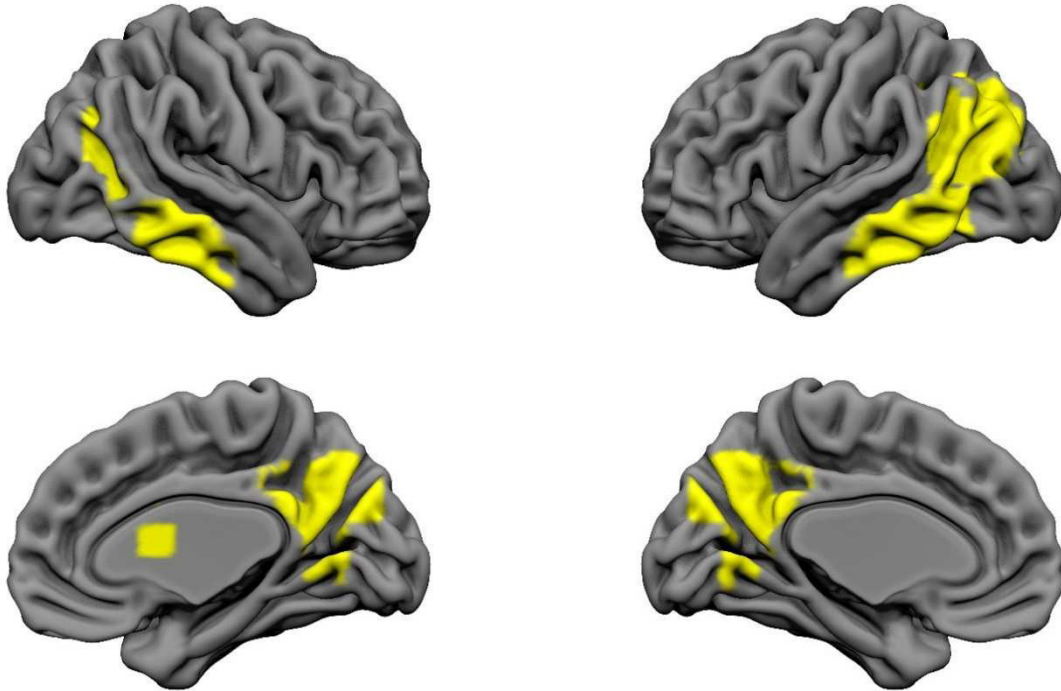


Abbildung 9: SPM voxelbasierter Vergleich: two-sample-t-test des normalisierten, PVE-korrigierten ^{18}FDG -Uptakes der 45 AD und 20 MCI, $p < 0,001$, threshold 20 Voxel, Alter und Geschlecht wurden als Störvariablen mitgerechnet

Auch hier imponiert der temporoparietale Fokus des Hypometabolismus mit geringerer Ausdehnung als im Vergleich AD zu HC. Signifikante Unterschiede im Glukosemetabolismus treten vor allem im Bereich des Cuneus, Precuneus und posterioren Cingulum aber auch temporal auf.

III.3.1.4. ROI-Analyse des ^{18}FDG -Uptakes für beide Hemisphären getrennt

Veränderungen im Glukosemetabolismus können in den beiden Hemisphären unterschiedlich stark ausgeprägt sein. Deshalb wurden im Folgenden einzelne ROI-Analysen nochmals für beide Hemisphären getrennt durchgeführt.

Tabelle 3 zeigt die ROI-Analysen des ^{18}FDG -Uptakes in ausgewählten ROIs für beide Hemisphären getrennt. Ausgewählt wurden Regionen, die bei der AD typischerweise einen pathologischen Glukosemetabolismus aufweisen. Hierbei fällt auf, dass in beiden Hemisphären ein ähnliches Verteilungsmuster des verminderten ^{18}FDG -Uptakes auftritt.

Tabelle 3: Vergleich (t-Test) des regionalen ¹⁸FDG-Uptakes der verschiedenen Gruppen (AD, MCI und HC) für beide Hemisphären getrennt

ROI	rechte Hemisphäre t-Test (p<0,05)			linke Hemisphäre t-Test (p<0,05)		
	AD<HC	AD<MCI	MCI<HC	AD<HC	AD<MCI	MCI<HC
Frontal lobe	0,0108			0,0023		
Post. Cingulum	0,048			0,0317		
Temporal lobe	<0,0001	0,038	0,0196	<0,0001	0,027	0,0044
Limbic system	0,0058			0,0011		
Hippocampus	0,0415			0,0327		
ParaHippocampal	0,0071			0,0011		
Amygdala	0,0312			0,0041		
Parietal lobe	0,0001	0,037		0,0001	0,0305	
Precuneus	<0,0001	0,0182	0,0227	<0,0001	0,0024	0,0167
Occipital lobe	0,0005		0,0159	<0,0001		0,0184

Im Temporallappen tritt nur in der linken Hemisphäre bereits im MCI-Stadium ein signifikanter Hypometabolismus auf, wohingegen im Okzipitallappen nur in der rechten Hemisphäre ein signifikanter Hypometabolismus in diesem Stadium nachgewiesen werden kann.

Auch im Precuneus zeigt sich eine lediglich in der linken Hemisphäre signifikante Verminderung des ¹⁸FDG-Uptakes in den Vergleichen MCI und HC sowie AD und MCI. In der Amygdala kann in der rechten Hemisphäre kein signifikanter Hypometabolismus nachgewiesen werden.

III.3.2. Cerebrale Perfusion in den verschiedenen Gruppen

Es wurden ROI-Analysen zur cerebralen Perfusion in den verschiedenen Krankheitsstadien durchgeführt. Dabei wurden auch die ROIs aus dem WFU_PickAtlas (**Wake Forest University PickAtlas** software; <http://www.fmri.wfubmc.edu>) verwendet. Wie bereits oben erwähnt, deckt das mit pASL-MRT untersuchte Volumen jedoch nicht das gesamte Gehirn ab (siehe Abbildung 3), sodass einige ROIs nicht in die Analysen miteinbezogen werden konnten. Dies betrifft vor allem frontale ROIs sowie das anteriore Cingulum.

Tabelle 7 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Gruppen sowie signifikante t-Tests für unterschiedliche Gruppenvergleiche.

III.3.2.1. AD vs HC

In der ROI-basierten Analyse zeigt sich bei AD im Vergleich zu HC eine signifikante Verminderung der cerebralen Perfusion über das gesamte mit pASL untersuchte Gebiet (p=0,0084). Hochsignifikant sind

diese Veränderungen in den ROIs Cuneus ($p=0,0006$), inferior parietal ($p<0,0001$) und medial temporal ($p<0,0001$). Weitere ROIs des Temporal-, Parietal- und Okzipitallappens mit sehr signifikanter Minderperfusion sind superior temporal ($p=0,0089$), inferior temporal ($p=0,0031$), superior parietal ($p=0,0079$), Gyrus angularis ($p=0,0015$), Precuneus ($p=0,0079$), superior okzipital ($p=0,0023$) und medial okzipital ($p=0,0023$). Zusätzlich tritt frontal inferior in der Pars Triangularis ($p=0,0018$) eine sehr signifikante Verminderung der cerebralen Perfusion auf. Eine verminderte Perfusion im Bereich des posterioren Cingulums erfüllte nur ohne Korrektur für multiples Testen das Signifikanzkriterium.

In Abbildung 10 werden Bereiche mit signifikant verminderter Perfusion ($p<0,001$, unkorrigiert) in der voxel-basierten Untersuchung (Darstellungsgrenze: 20 Voxel) rot dargestellt. Auch hier sind signifikante Veränderungen vor allem temporal, okzipital und parietal zu finden. Zudem fällt hier eine Beteiligung von posteriorem Cingulum, Precuneus und temporoparietalem Kortex auf. In den Basalganglien und im limbischen System finden sich keine signifikanten Veränderungen der Perfusion bei AD im Vergleich zu HC.

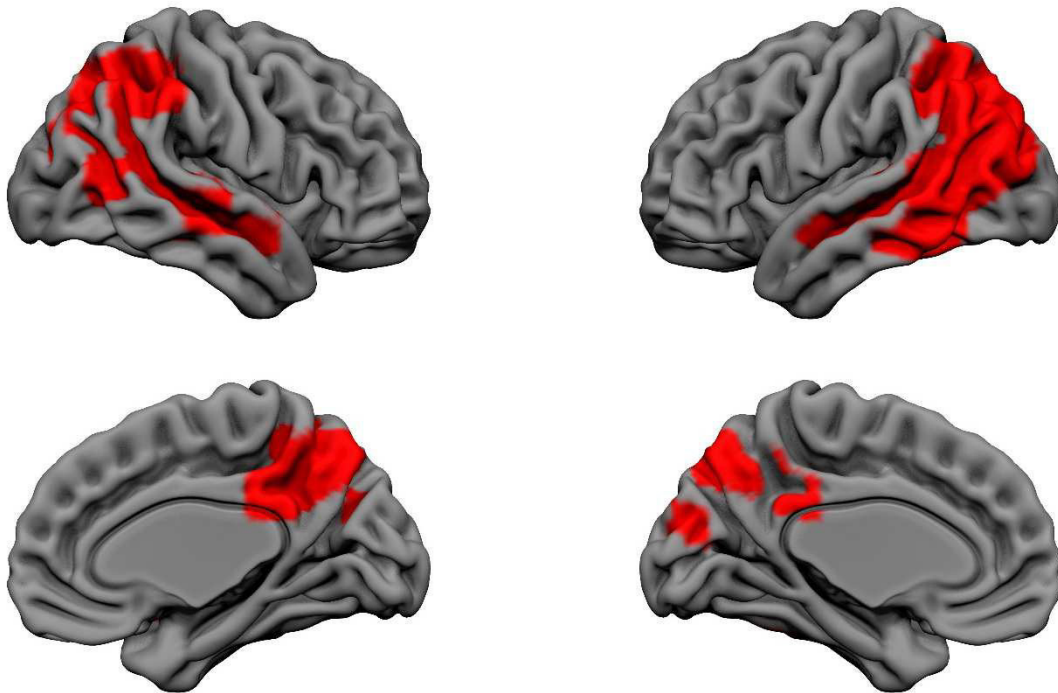


Abbildung 10 SPM voxelbasierter Vergleich: two-sample-t-test der PVE-korrigierten cerebralen Perfusion der 45 AD und 11HC, $p<0,001$, threshold 20 Voxel, Alter und Geschlecht wurden als Störvariablen mitgerechnet

III.3.2.2. MCI vs HC

Im Vergleich von MCI und HC sind weder auf ROI-Ebene noch voxelbasiert signifikante Veränderungen der cerebralen Perfusion zu finden (siehe Tabelle 7 und Abbildung 11).

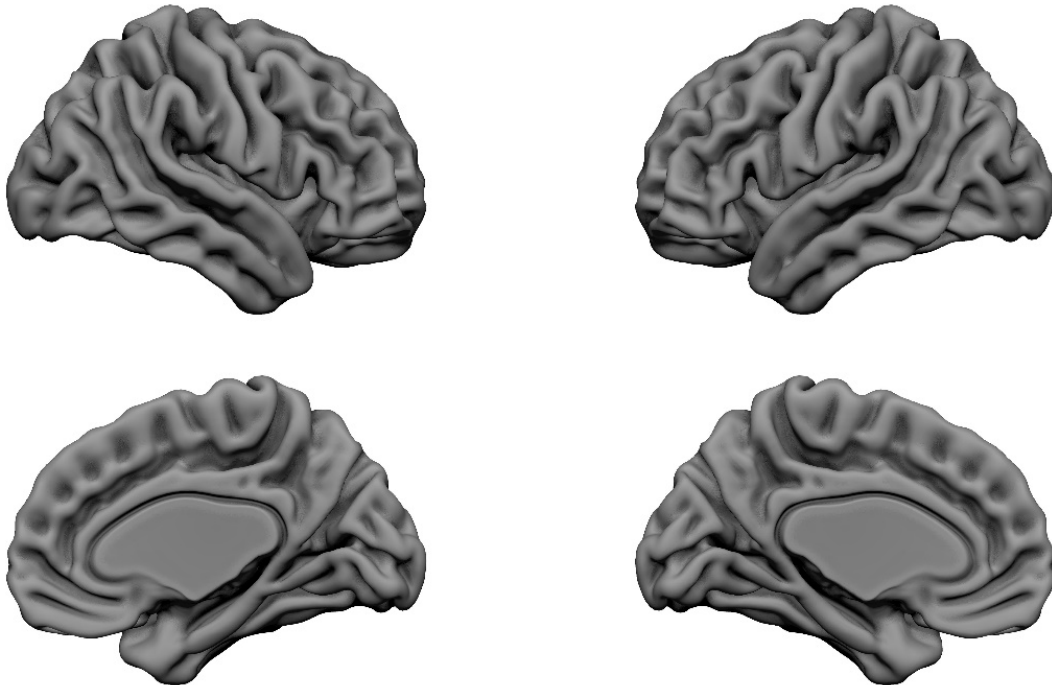


Abbildung 11: SPM voxelbasierter Vergleich: two-sample-t-test der PVE-korrigierten cerebralen Perfusion der 20 MCI und 11 HC, $p < 0,001$, threshold 20 Voxel, Alter und Geschlecht wurden als Störvariablen mitgerechnet

III.3.2.3. AD vs MCI

Signifikante Unterschiede der cerebralen Perfusion finden sich bei AD im Vergleich zu MCI lediglich im medialen Temporal- ($p=0,0157$) und medialen Okzipitallappen ($p=0,0102$) (vergleiche Tabelle 7). Auch in anderen ROIs des Temporal- und auch des Parietallappens zeigen sich Veränderungen, die aber nach Korrektur für multiples Testen das Signifikanzniveau nicht mehr erfüllen.

Abbildung 12 zeigt den voxelbasierten Vergleich von AD und MCI. Hier findet sich vor allem parietal und temporal im Bereich von Gyrus angularis und Precuneus eine verminderte Perfusion, die an der linken Hemisphäre größere Bereiche betrifft als an der rechten Hemisphäre.

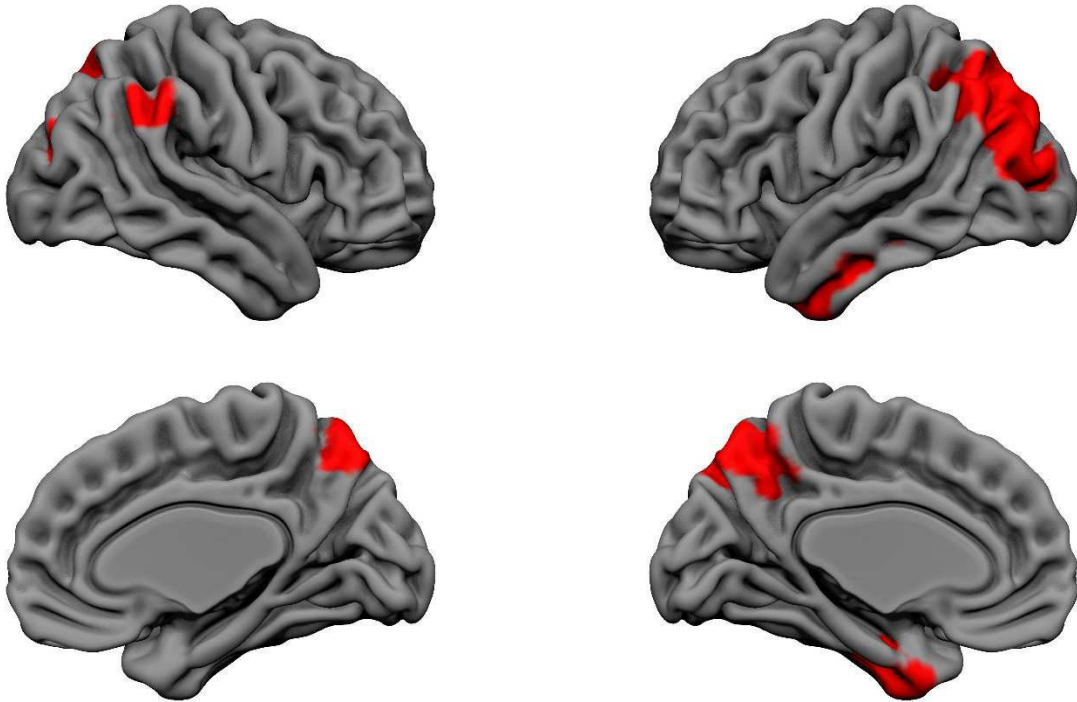


Abbildung 12: SPM voxelbasierter Vergleich: two-sample-t-test der PVE-korrigierten cerebralen Perfusion der 45 AD und 20 MCI, $p < 0,001$, threshold 20 Voxel, Alter und Geschlecht wurden als Störvariablen mitgerechnet

III.3.3. Dicke und Volumen der grauen Substanz in den verschiedenen Krankheitsstadien

Sowohl bei Analysen der Dicke der grauen Substanz als auch bei Analysen des Volumens ebendieser konnte gezeigt werden, dass Atrophie in frühen Stadien der Alzheimer Demenz nur lokalisiert signifikant auftritt. Im Übergang vom Stadium des mild cognitive impairment zum Vollbild der Alzheimer Demenz konnte eine signifikante Verminderung des gesamten grauen Volumens gezeigt werden sowie das Übergreifen der Atrophie auf mehrere Regionen des Gehirns.

III.3.3.1. Veränderung des Volumens der grauen Substanz

Tabelle 8 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen des mit VBM bestimmten Volumens der grauen Substanz in den verschiedenen untersuchten ROIs. Außerdem wurden unabhängige t-Tests durchgeführt.

Es zeigt sich eine signifikante Verminderung des Volumens der grauen Substanz bei AD im Vergleich zu HC bzw. MCI in vielen Regionen des Gehirns. Besonders ausgeprägt ist dieser Effekt im Temporal- und Parietallappen zu beobachten.

Im Folgenden werden diese Ergebnisse noch einmal für die einzelnen Gruppenvergleiche untersucht.

III.3.3.1.1. AD vs HC

Im Vergleich AD mit HC fällt eine signifikante globale Verminderung des Volumens der grauen Substanz auf ($p=0,0013$) (siehe Tabelle 8). Hoch signifikant fällt dieser Effekt vor allem im gesamten Parietal- ($p=0,0005$) und Temporallappen ($p<0,0001$) sowie im limbischen System ($p<0,0001$) aus. Auch in allen einzelnen ROIs dieser Lappen ist eine signifikante Volumenabnahme zu beobachten. Der Okzipitallappen ($p=0,0074$) sowie seine Unterregionen inferiorer ($p=0,0054$), medialer ($p=0,0002$) und superiorer Okzipitallappen ($p=0,0002$) zeigen eine signifikante Atrophie. Hoch signifikant ist zudem die Abnahme des Volumens der grauen Substanz im posterioren Cingulum ($p=0,0009$). Das gesamte Cingulum ($p=0,0072$) und das mediale Cingulum ($p=0,0042$) zeigen auch eine signifikante Volumenminderung. Nach Korrektur für multiples Testen zeigt frontal nur das rolandische Operculum sowie der olfaktorische Kortex eine signifikante Volumenminderung.

In den Basalganglien kann keine signifikante Volumenabnahme beobachtet werden.

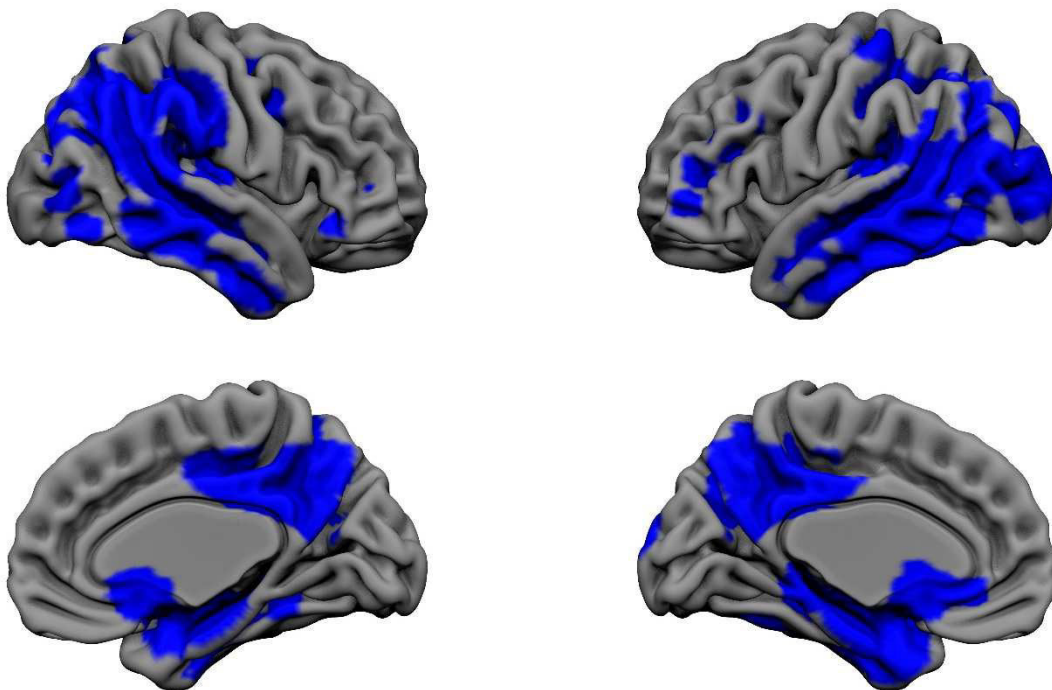


Abbildung 13: VBM voxelbasierter Vergleich: two-sample-t-test des Volumens der grauen Substanz anhand der mit VBM präprozessierten Daten der 45 AD und 11 HC, $p<0,001$, threshold 20 Voxel, Alter und Geschlecht wurden als Störvariablen mitgerechnet

In Abbildung 13 werden Bereiche mit bei AD im Vergleich zu HC vermindertem Volumen blau dargestellt. Für den voxelbasierten Vergleich wurden Alter und Geschlecht als Störvariablen eingefügt, sodass Effekte, welche durch diese Variablen verursacht wurden, herausgerechnet werden konnten. Es fällt der temporoparietale Fokus der Veränderungen auf (unter Beteiligung des mesialen

Temporallappens) sowie die vor allem in der medialen Ansicht gut erkennbare Atrophie des posterioren Cingulums und Precuneus.

III.3.3.1.2. MCI vs HC

Eine signifikante Volumenminderung der grauen Substanz zeigt sich im Vergleich MCI mit HC im limbischen System gesamt ($p=0,0084$) sowie im Hippocampus ($p=0,0067$) und Parahippocampus ($p=0,015$). In Abbildung 14 im voxelbasierten Vergleich sind kleine hoch signifikant atrophe Bereiche im posterioren Cingulum und temporal blau eingefärbt ($p<0,001$, threshold 20 Voxel).

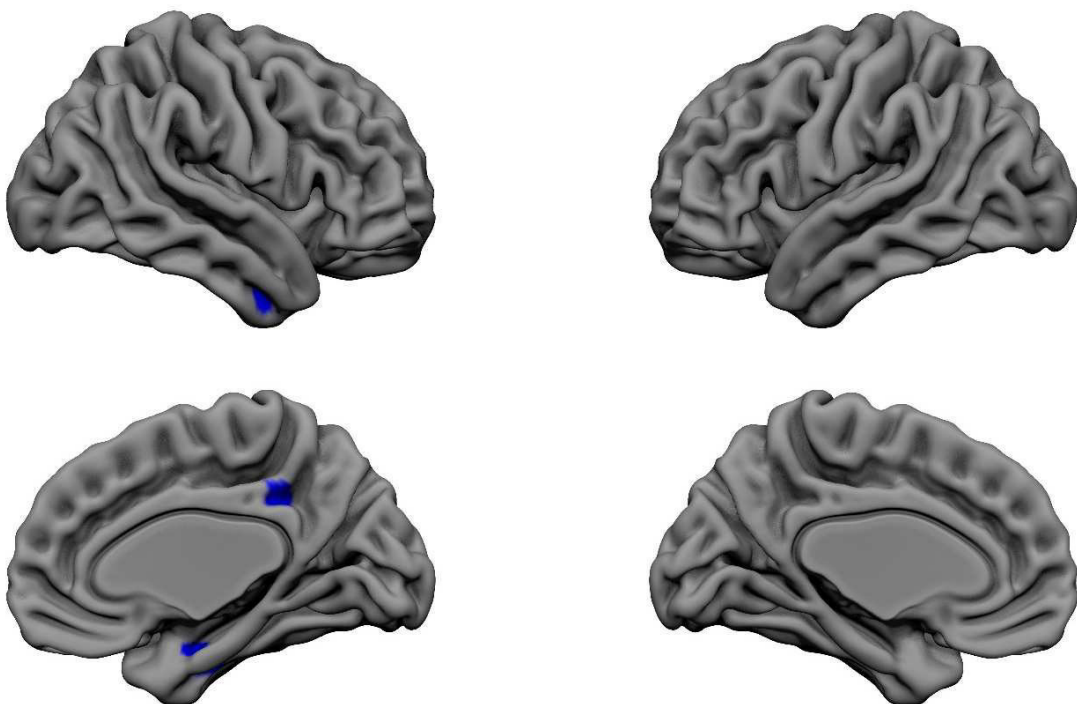


Abbildung 14: VBM voxelbasierter Vergleich: two-sample-t-test des Volumens der grauen Substanz anhand der mit VBM präprozessierten Daten der 20 MCI und 11 HC, $p<0,001$, threshold 20 Voxel, Alter und Geschlecht wurden als Störvariablen mitgerechnet

III.3.3.1.3. AD vs MCI

Auch im Gruppenvergleich zwischen AD und MCI fällt ein temporoparietaler Schwerpunkt der Volumenminderung auf (siehe Abbildung 15). Der gesamte Temporallappen ($p=0,0009$) und Parietallappen ($p=0,0001$), sowie die medial ($p<0,0001$) und inferiore temporale ROI ($p=0,0002$), der postzentrale Gyrus ($p=0,0004$) und die superior parietale ROI ($p=0,0008$) zeigen eine hochsignifikante Verminderung des Volumens der grauen Substanz. Eine hochsignifikante Volumenminderung kann des Weiteren im posterioren Cingulum ($p=0,0003$) sowie in der superioren ($p=0,0004$) und medialen okzipitalen ROI ($p=0,0001$) beobachtet werden. Auch frontal im präzentralen Gyrus ($p=0,0024$) und in

der tiefen grauen Substanz mit Putamen und Pallidum treten signifikante Volumenänderungen auf, welche im Vergleich von AD zu HC oder MCI zu HC nicht beobachtet werden konnten.

Auffallend ist die Aussparung des limbischen Systems, welches im Vergleich AD zu MCI keine signifikanten Volumenminderung zeigt, allerdings in den Vergleichen AD zu HC sowie MCI zu HC signifikante bis hochsignifikante Atrophie aufweist.

Abbildung 15 zeigt das Verteilungsmuster der Atrophie im Vergleich AD vs MCI. Bereiche mit vermindertem Volumen ($p < 0,001$) werden blau dargestellt. Die Darstellungsgrenze beträgt 20 Voxel.

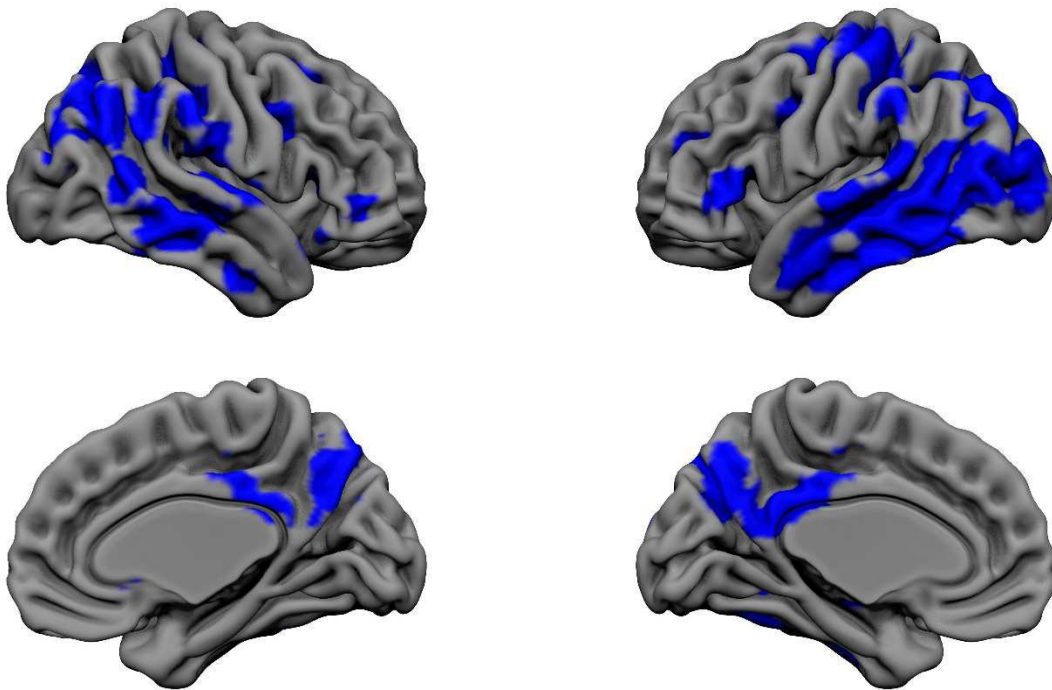


Abbildung 15: VBM voxelbasierter Vergleich: two-sample-t-test des Volumens der grauen Substanz anhand der mit VBM präprozessierten Daten der 45 AD und 20 MCI, $p < 0,001$, threshold 20 Voxel, Alter und Geschlecht wurden als Störvariablen mitgerechnet

Abbildung 16 zeigt das Volumen der grauen Substanz im gesamten limbischen System in den verschiedenen Gruppen AD, MCI und HC. Gut zu erkennen ist der große Unterschied der Mediane in den Gruppen HC und MCI. Allerdings ist auch zu erkennen, dass die Werte in der Gruppe MCI am weitesten gestreut sind.

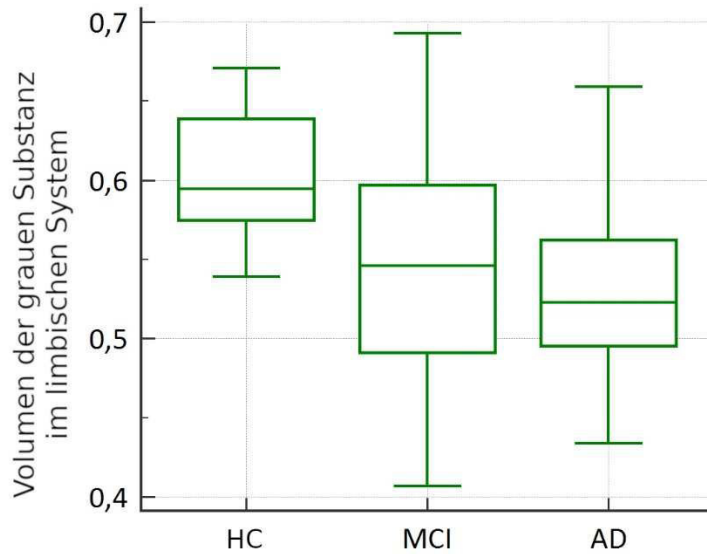


Abbildung 16: VBM Volumen der grauen Substanz im limbischen System in den verschiedenen Gruppen Alzheimer Demenz (AD), mild cognitive impairment (MCI) und gesunden Kontrollen (HC)

III.3.3.1.4. ROI-Analyse des VBM Volumens der grauen Substanz für beide Hemisphären getrennt

Um mögliche Differenzen zwischen den Hemisphären zu untersuchen, wurden im Folgenden ausgewählte ROIs seitengetrennt getestet.

Tabelle 4 zeigt die ROI-Analysen des VBM Volumens der grauen Substanz in ausgewählten ROIs für beide Hemisphären getrennt. Hierbei fällt vor allem im Frontallappen eine Differenz der beiden Hemisphären auf. Während in der linken Hemisphäre sowohl der Gruppenvergleich AD vs HC als auch der Gruppenvergleich AD vs MCI signifikante Ergebnisse zeigt, ist hier in der rechten Hemisphäre kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu finden.

Tabelle 4: Vergleich (t-Test) des VBM regionalen Volumens der grauen Substanz in den verschiedenen Gruppen (AD, MCI und HC) für beide Hemisphären getrennt

ROI	rechte Hemisphäre t-Test (p<0,05)			linke Hemisphäre t-Test (p<0,05)		
	AD<HC	AD<MCI	MCI<HC	AD<HC	AD<MCI	MCI<HC
Frontal lobe				0,0273	0,0166	
Post. Cingulum	0,0054	0,006		0,0004	0,0001	
Temporal lobe	0,0002	0,0048		<0,0001	0,0006	
Limbic system	<0,0001		0,0057	<0,0001		0,0157
Hippocampus	<0,0001		0,0059	<0,0001		0,0098
ParaHippocampal	0,0004		0,0096	0,0004		0,0341
Amygdala	0,0008		0,0103	0,0022		0,0381
Parietal lobe	0,0004	0,0005		0,0009	0,0003	
Precuneus	0,0036			0,0030	0,0024	
Occipital lobe	0,0141			0,0055	0,0138	

Auch im Okzipitallappen und im Precuneus ist eine Seitendifferenz zu beobachten. Hier liefert der Gruppenvergleich AD vs HC in beiden Hemisphären signifikante Ergebnisse. Allerdings lässt sich nur in der linken Hemisphäre ein signifikanter Unterschied zwischen dem Volumen der grauen Substanz bei Alzheimer Patienten und MCI-Patienten feststellen.

III.3.3.2. Vergleich FreeSurfer – VBM

Um die Atrophie zu quantifizieren kann einerseits das Volumen der grauen Substanz mit VBM bestimmt werden oder die Dicke ebendieser mit FreeSurfer. Im Folgenden sollen die Ergebnisse dieser beiden Ansätze verglichen werden.

III.3.3.3. Veränderungen der Dicke der grauen Substanz (FreeSurfer) im Vergleich zum Volumen der grauen Substanz (VBM)

Tabelle 9 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der Dicke der grauen Substanz in den verschiedenen mit FreeSurfer extrahierten ROIs. Hierbei ist vor allem frontal aber auch in vereinzelt anderen ROIs zu beobachten, dass die kortikale Dicke im Übergang von gesund zu MCI erst einmal ansteigt, um dann im Übergang zur manifesten AD zu schrumpfen.

Außerdem sind in Tabelle 9 noch die p-Werte zu den verschiedenen Gruppenvergleichen angegeben. Die Nullhypothesen hierfür waren $\text{kortikale Dicke}_{AD} = \text{kortikale Dicke}_{HC}$, $\text{kortikale Dicke}_{AD} = \text{kortikale Dicke}_{MCI}$ und $\text{kortikale Dicke}_{MCI} = \text{kortikale Dicke}_{HC}$.

Im Vergleich hierzu zeigt Tabelle 10 die Mittelwerte und t-Test-Ergebnisse des kortikalen Volumens, welche nochmals für die von FreeSurfer vordefinierten ROIs extrahiert wurden.

Im Folgenden sollen die verschiedenen Gruppenvergleiche näher betrachtet werden.

III.3.3.3.1. AD vs HC

Wie aus Tabelle 9 hervorgeht, ist die mittlere Dicke der grauen Substanz bei AD im Vergleich zu HC geringer. Dieser Effekt tritt lokal vor allem in ROIs des temporalen, okzipitalen und parietalen Bereichs auf. Parietal fällt hierbei eine Aussparung des postzentralen Kortex auf. Weiterhin findet sich auch im Isthmus Cinguli ($p=0,0033$) und im entorhinalen Kortex ($p=0,0029$) eine signifikante Verminderung der Dicke der grauen Substanz. Hochsignifikant sind diese Veränderungen in der medialen temporalen ROI ($p=0,0003$), im Gyrus fusiformis ($p=0,0001$), Precuneus ($p=0,0002$) sowie inferiorparietal ($p<0,0001$) und supramarginal ($p=0,0007$). Pericalcarin ($p=0,0076$) ist eine signifikante Verminderung der kortikalen Dicke zu beobachten.

Bei den mit VBM präprozessierten Daten findet sich zusätzlich eine signifikante Volumenabnahme im posterioren Cingulum ($p=0,0062$), Parahippocampal ($p=0,0047$), Temporalpol ($p=0,0027$), transverstemporal ($p=0,0109$) und postzentral ($p=0,0017$). Außerdem kann in einigen frontalen ROIs

ein signifikanter Unterschied im Volumen der grauen Substanz beobachtet werden, wo kein signifikanter Unterschied der kortikalen Dicke nachgewiesen werden konnte.

Keine signifikante Volumenverminderung tritt pericalcarin auf, obwohl dort eine signifikante Verminderung der Dicke der grauen Substanz gemessen wurde.

Mit Hilfe von QDEC (Query Design Estimate Contrast) wurden die zuvor mit FreeSurfer präprozessierten MRT-Daten graphisch ausgewertet und in der oberen Zeile in Abbildung 17 dargestellt. Ihnen gegenübergestellt werden die SPM voxelbasiert graphisch ausgewerteten VBM-Daten in der unteren Zeile in Abbildung 17.

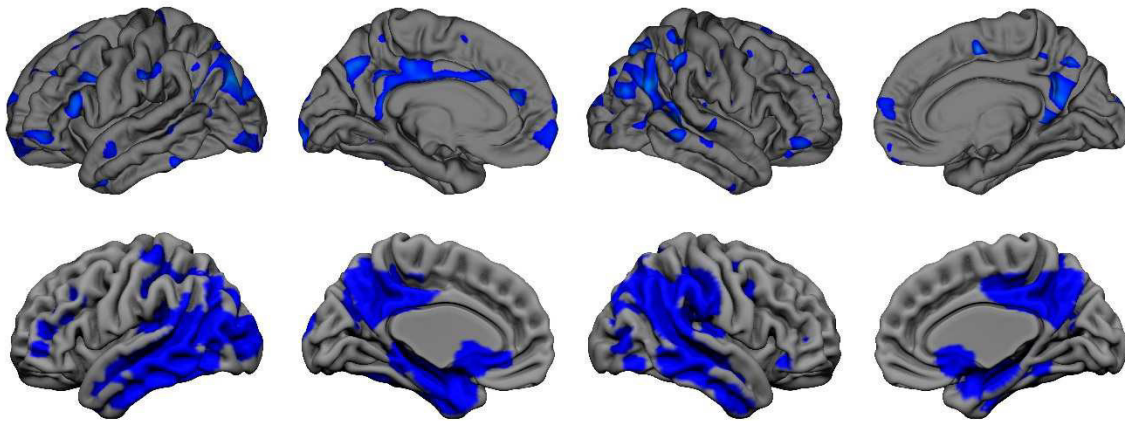


Abbildung 17: Vergleich der kortikalen Dicke (oben in der Abbildung, qdec-Analyse, mit FreeSurfer bestimmt, $p < 0,05$) mit dem Volumen der grauen Substanz (unten in der Abbildung, mit VBM bestimmt, $p < 0,001$) der 45 AD und 11 HC. Es wurden jeweils two-sample-t-tests durchgeführt, Alter und Geschlecht wurden als Störvariablen behandelt

Man kann erkennen, dass bei FreeSurfer eine signifikante Verminderung der kortikalen Dicke im Bereich des posterioren Cingulums nur unilateral in der linken Hemisphäre auftritt, während eine signifikante Verminderung der Volumens bei VBM in beiden Hemisphären der Fall ist.

III.3.3.3.2. MCI vs HC

Für den Gruppenvergleich MCI versus HC findet sich in keiner der untersuchten ROIs ein signifikanter Unterschied in der Dicke der grauen Substanz (vergleiche Tabelle 9) und lediglich entorhinal ($p = 0,0158$) ein signifikanter Unterschied des Volumens der grauen Substanz. Auch im voxelbasierten Vergleich zwischen den Gruppen MCI und HC zeigen nur kleinste Areale signifikante Unterschiede der kortikalen Dicke (FreeSurfer/qdec) und des Volumens der grauen Substanz (vgl. Abbildung 18).

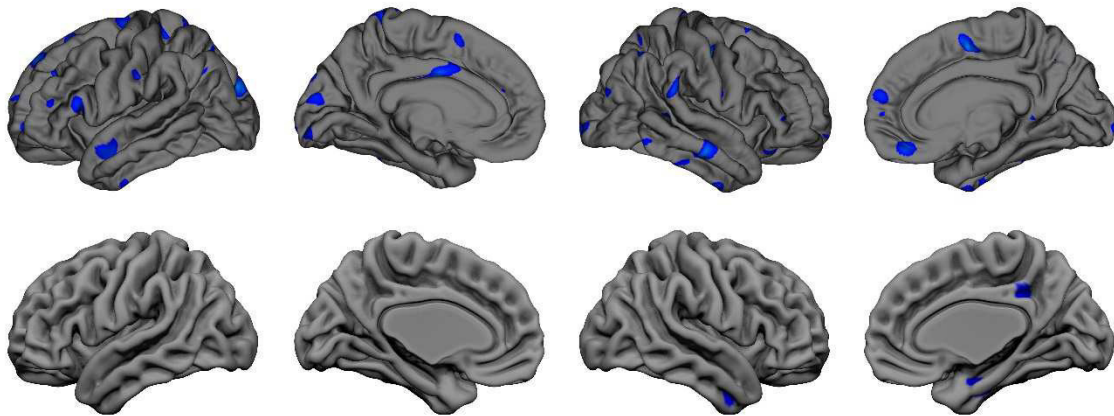


Abbildung 18: Vergleich der kortikalen Dicke (oben in der Abbildung; *qdec*-Analyse, $p < 0,05$) mit dem Volumen der grauen Substanz (unten in der Abbildung, VBM, $p < 0,001$) der 20 MCI und 11 HC. Es wurden jeweils *two-sample-t*-tests durchgeführt, Alter und Geschlecht wurden als Störvariablen behandelt

III.3.3.3. AD vs MCI

Bei Alzheimer Patienten fällt im Vergleich zu Patienten mit mild cognitive impairment eine hochsignifikante Verminderung der mittleren kortikalen Dicke ($p=0,0004$) auf. Der Schwerpunkt liegt dabei im temporalen, parietalen und okzipitalen Lappen. Zusätzlich treten hier aber auch signifikante Veränderungen in verschiedenen ROIs des Frontallappens (kaudalmedialfrontal ($p=0,0043$) und superiorfrontal ($p=0,0052$)) auf. Bereiche in denen im Vergleich AD mit HC kein signifikanter Unterschied der kortikalen Dicke gefunden wurde, aber im Vergleich AD mit MCI signifikant unterschiedliche kortikale Dicken gemessen wurden, sind kaudalmedialfrontal, superiorfrontal und postzentral ($p=0,0045$). All diese Bereiche haben gemein, dass die mittlere kortikale Dicke bei MCI größer ist als bei HC. Dieser Effekt ist allerdings statistisch nicht signifikant.

Hochsignifikante Veränderungen sowohl der Dicke der grauen Substanz als auch des Volumens der grauen Substanz finden sich inferiorparietal ($p_{\text{Dicke}} < 0,0001$, $p_{\text{Volumen}} = 0,0002$) und superiorparietal ($p_{\text{Dicke}} < 0,0001$, $p_{\text{Volumen}} = 0,0001$). Im Precuneus konnte keine signifikante Abnahme des Volumens der grauen Substanz beobachtet werden, während die Dicke der grauen Substanz dort bei AD hochsignifikant geringer ist als bei HC ($p < 0,0001$). Abbildung 19 zeigt signifikante Unterschiede der kortikalen Dicke (FreeSurfer/*qdec* – oben in der Abbildung) und des kortikalen Volumens (VBM – unten in der Abbildung) zwischen den Gruppen AD und MCI im voxelbasierten Vergleich.

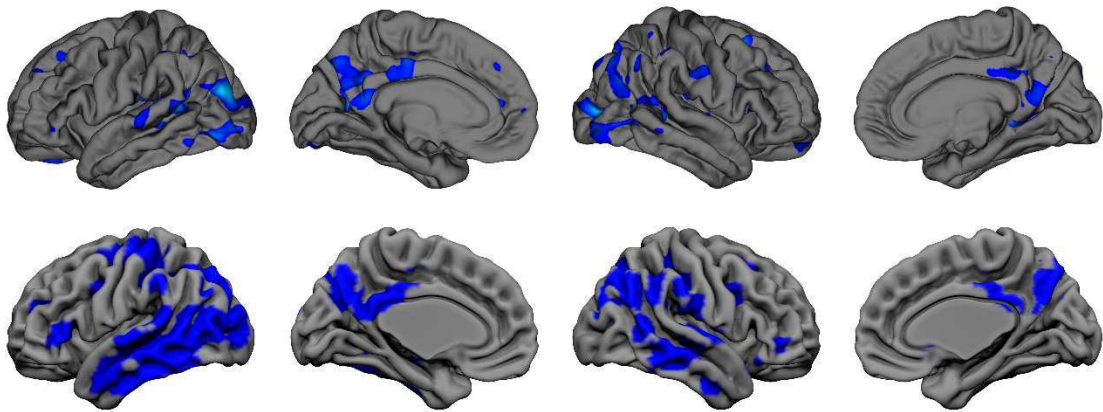


Abbildung 19: Vergleich der kortikalen Dicke (oben in der Abbildung, qdec-Analyse, $p < 0,05$) mit dem Volumen der grauen Substanz (unten in der Abbildung, VBM, $p < 0,001$) der 45 AD und 20 MCI. Es wurden jeweils two-sample-t-tests durchgeführt, Alter und Geschlecht wurden als Störvariablen behandelt

III.3.4. Korrelationen der verschiedenen bildgebenden Biomarker in allen Gruppen mit dem Alter, MMSE, Schulbildung und Geschlecht

III.3.4.1. Korrelationen des ^{18}F FDG-Uptakes

Tabelle 11 zeigt die Korrelationskoeffizienten des ^{18}F FDG-Uptakes des gesamten Kollektivs mit Alter, Geschlecht und dem Ergebnis der MMSE.

Der globale ^{18}F FDG-Uptake korreliert mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,2357$ und einem Signifikanzniveau von $p = 0,0432$ mit dem Ergebnis der MMSE (vergleiche Abbildung 20).

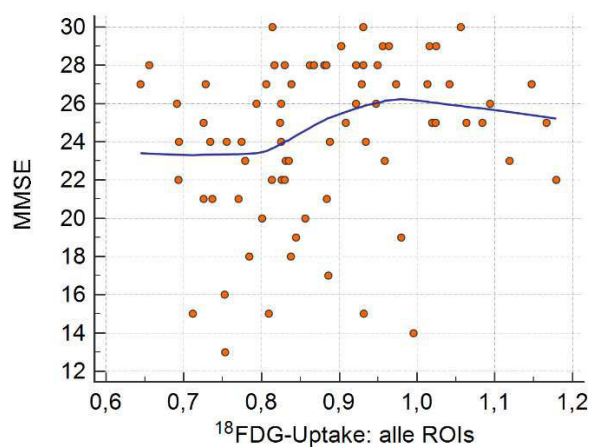


Abbildung 20: Streudiagramm des normalisierten, PVE-korrigierten ^{18}F FDG-Uptakes in allen ROIs und dem Ergebnis der MMSE

Eine signifikante positive Korrelation des ^{18}F FDG-Uptakes mit dem Ergebnis der MMSE konnte auch in den meisten ROIs im Temporal-, Parietal- und Okzipitallappen gezeigt werden, sowie im posterioren Cingulum ($r=0,2412$, $p=0,0385$). Im Gyrus angularis zeigte sich eine hochsignifikante Korrelation ($r=0,4093$, $p=0,0003$) und im Precuneus eine sehr signifikante Korrelation ($r=0,3747$, $p=0,0010$). Sehr signifikant war diese Korrelation außerdem im gesamten Temporallappen ($r=0,3284$, $p=0,0043$) sowie seinen Unterregionen Heschlsche Windungen, superior temporal, superiorer Temporalpol, medialer Temporallappen und inferior temporal. In Abbildung 21 wurde das Ergebnis der MMSE dem ^{18}F FDG-Uptake der ROIs posteriores Cingulum, Precuneus, Gyrus angularis und dem ^{18}F FDG-Uptake des gesamten Temporallappens gegenübergestellt.

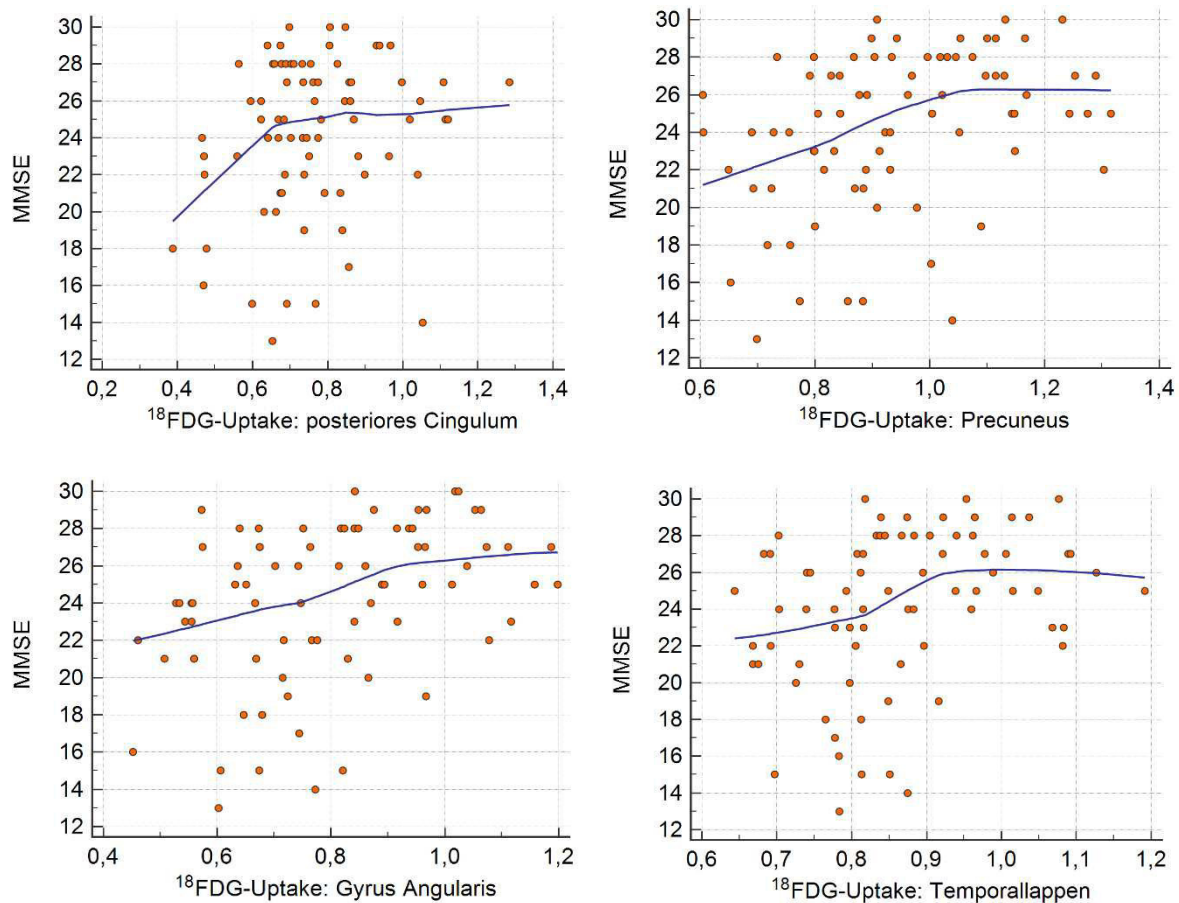


Abbildung 21: Streudiagramm des Ergebnisses der MMSE und dem normalisierten, PVE-korrigierten ^{18}F FDG-Uptake im posterioren Cingulum (links oben), Precuneus (rechts oben) und Gyrus Angularis (links unten), sowie dem gesamten Temporallappen (rechts unten)

Zusätzlich konnten noch signifikante Korrelationen des ^{18}F FDG-Uptakes mit dem Alter beobachtet werden. Eine positive Korrelation des Alters mit der Glukoseaufnahme zeigte sich im posterioren Cingulum, postzentral, im Gyrus angularis sowie im superioren, medialen und inferioren Okzipitallappen. Eine negative Korrelation des Alters mit der Glukoseaufnahme trat im Nucleus caudatus, in den Heschl'schen Windungen sowie im superioren Temporalpol auf (siehe Tabelle 11).

Im Putamen war des Weiteren eine negative Korrelation des ^{18}F FDG-Uptakes mit dem Geschlecht, im Pallidum und präzentral eine positive Korrelation des ^{18}F FDG-Uptakes mit dem Geschlecht zu beobachten. Das Geschlecht wurde hierbei willkürlich auf weiblich=0 und männlich=1 festgelegt.

III.3.4.2. Korrelationen der cerebralen Perfusion

Tabelle 12 zeigt die Korrelationskoeffizienten der cerebralen Perfusion des gesamten Kollektivs mit Alter, Geschlecht und dem Ergebnis der MMSE.

Die cerebrale Perfusion korreliert in vielen ROIs des Temporal- und Parietallappens signifikant mit dem Ergebnis der MMSE (vergleiche Tabelle 12). Hochsignifikant ist die Korrelation des CBF mit dem Ergebnis der MMSE superior temporal ($r=0,3919$, $p=0,0006$). Auch in den Heschl'schen Windungen, dem superioren Temporalpol, medialen Temporalappen, medialen Temporalpol sowie im Temporalappen zeigten sich signifikante positive Korrelationen des CBF mit dem Ergebnis des MMSE. Des Weiteren fielen signifikante positive Korrelation des CBF mit dem Ergebnis der MMSE inferior parietal, supramarginal, im Gyrus angularis, Precuneus, im Parietallappen und im Cuneus auf. In Abbildung 22 wird die cerebrale Perfusion in den ROIs superior temporal und Precuneus dem Ergebnis der MMSE in Form eines Streudiagramms gegenübergestellt.

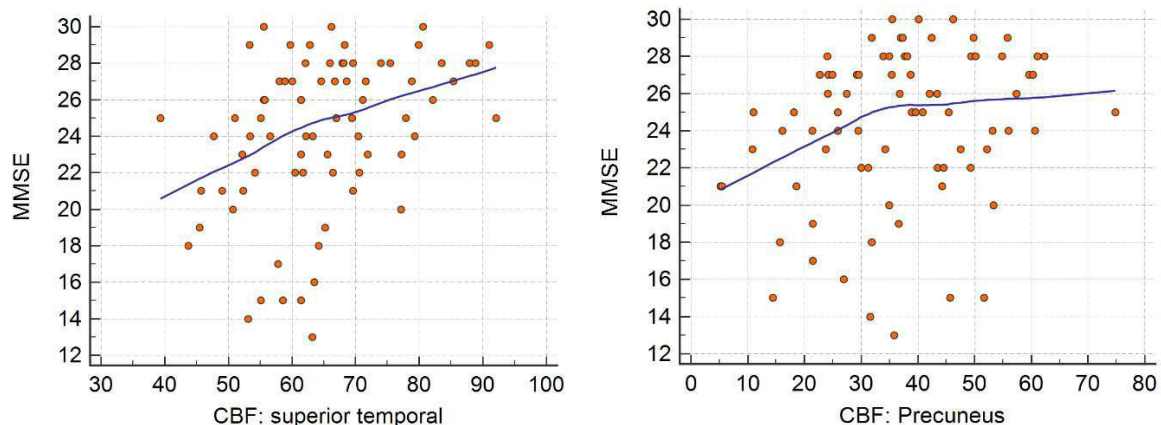


Abbildung 22: Streudiagramm des Ergebnisses der MMSE und der PVE-korrigierten cerebralen Perfusion (CBF) in der ROIs superior temporal und Precuneus

Die cerebrale Perfusion zeigte allerdings auch in vielen ROIs des Parietal- und Okzipitallappens sowie vereinzelt in den anderen Lappen positive und negative Korrelationen mit dem Alter. Hochsignifikant war dies im Bereich des Cuneus ($r=-0,3929$, $p=0,0005$) sowie im medialen Okzipitallappen ($r=-0,4221$, $p=0,0002$).

Außerdem konnte in vielen ROIs eine signifikante Korrelation des CBF mit dem Geschlecht beobachtet werden. Vor allem Precuneus ($r=-0,3895$, $p=0,0006$), Nucleus caudatus ($r=-0,4382$, $p=0,0001$) und mediales Cingulum ($r=-0,3894$, $p=0,0006$) zeigten hierbei hochsignifikante Korrelationen. Das Geschlecht wurde willkürlich auf weiblich = 0 und männlich = 1 festgelegt.

III.3.4.3. Korrelationen des Volumens der grauen Substanz

Tabelle 13 zeigt die partiellen Korrelationskoeffizienten des Volumens der grauen Substanz in verschiedenen ROIs mit den Parametern Alter, MMSE-Ergebnis, Schulbildung und Geschlecht.

Betrachtet man die globale graue Substanz (also alle einzelnen ROIs fusioniert), so zeigen sich signifikante Korrelationen des Volumens mit dem Alter und dem Geschlecht, sowie eine hochsignifikante Korrelation mit dem Ergebnis des MMSE ($r=0,4796$, $p<0,0001$, siehe Abbildung 23).

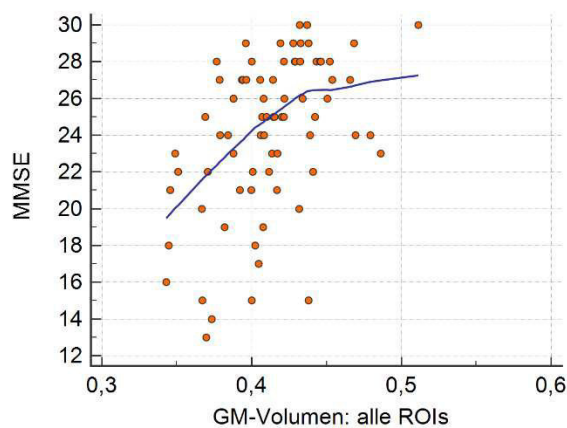


Abbildung 23: Streudiagramm des Volumens der grauen Substanz (VBM) mit dem Ergebnis der MMSE

Des Weiteren treten hochsignifikante Korrelationen des Volumens der grauen Substanz mit dem Ergebnis der MMSE im gesamten Temporal- ($r=0,5120$, $p<0,0001$) und Parietallappen ($r=0,4453$, $p=0,0001$), im posterioren Cingulum ($r=0,4351$, $p=0,0001$), sowie in vielen temporalen, parietalen und okzipitalen ROIs auf (siehe Abbildung 24).

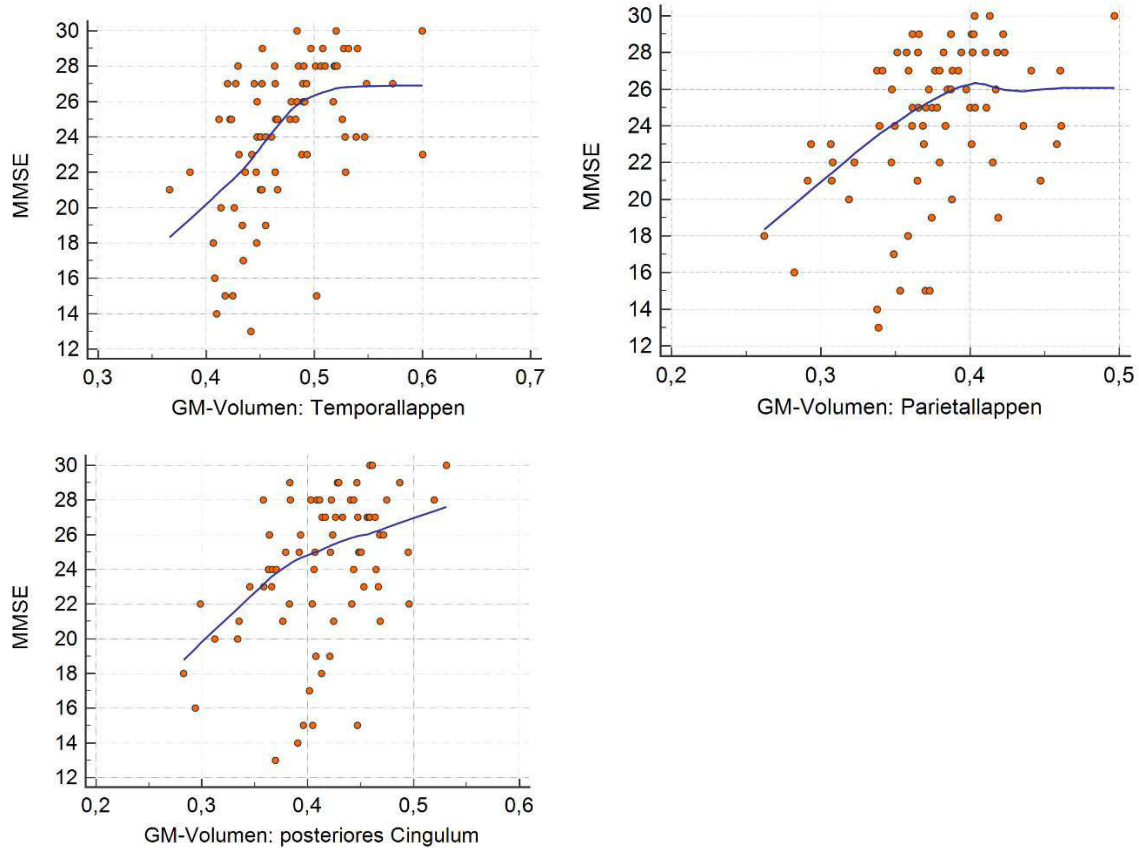


Abbildung 24: Streudiagramm des Ergebnisses der MMSE und des Volumens der grauen Substanz (VBM) in den fusionierten ROIs Temporallappen (links oben), Parietallappen (rechts oben) und der einzelnen ROI posteriores Cingulum (links unten).

Im Parietallappen konnten (mit Ausnahme des postzentralen Gyrus und der supramarginalen ROI, wo das Volumen der grauen Substanz signifikant negativ mit dem Geschlecht korreliert) keine weiteren signifikanten Korrelationen mit anderen Parametern gefunden werden. Im Okzipitallappen korreliert das Volumen der grauen Substanz in der Fissura calcarina signifikant mit dem Geschlecht aber nicht signifikant mit dem Ergebnis der MMSE.

Im Temporallappen korreliert das Volumen der grauen Substanz auch hochsignifikant negativ mit dem Alter, im Cingulum zeigt sich zusätzlich zur Korrelation des Volumens der grauen Substanz mit dem Ergebnis der MMSE auch noch eine signifikante Korrelation mit dem Geschlecht.

Das Volumen der grauen Substanz des limbischen Systems korreliert nicht signifikant mit dem Ergebnis des MMSE, aber signifikant mit Alter und Geschlecht. Auch in der tiefen grauen Substanz können Korrelationen mit Alter und Geschlecht festgestellt werden.

III.3.5. Signifikante Korrelation des MMSE-Ergebnisses mit der Schulausbildung in Jahren

Es zeigt sich eine positive Korrelation des Ergebnisses der MMSE mit den Jahren an absolvierter Schulausbildung (Schule + Universität/Ausbildung/Lehre). Der Korrelationskoeffizient beträgt 0,2322 bei einem Signifikanzniveau von $p=0,0436$ (siehe Abbildung 25).

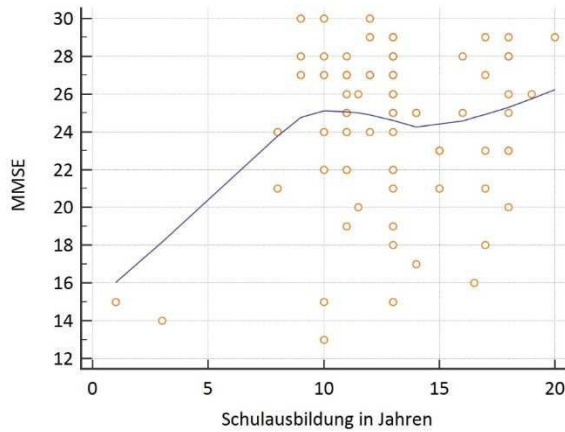


Abbildung 25: Streudiagramm des MMSE-Ergebnisses und der Schulausbildung in Jahren

III.3.6. ^{18}F FDG-Uptake korreliert mit Krankheitsfortschritt

Multiple Regressionen in SPM 8 zeigen eine voxelbasierte Korrelation des Krankheitsstadiums mit der Verminderung des ^{18}F FDG-Uptakes.

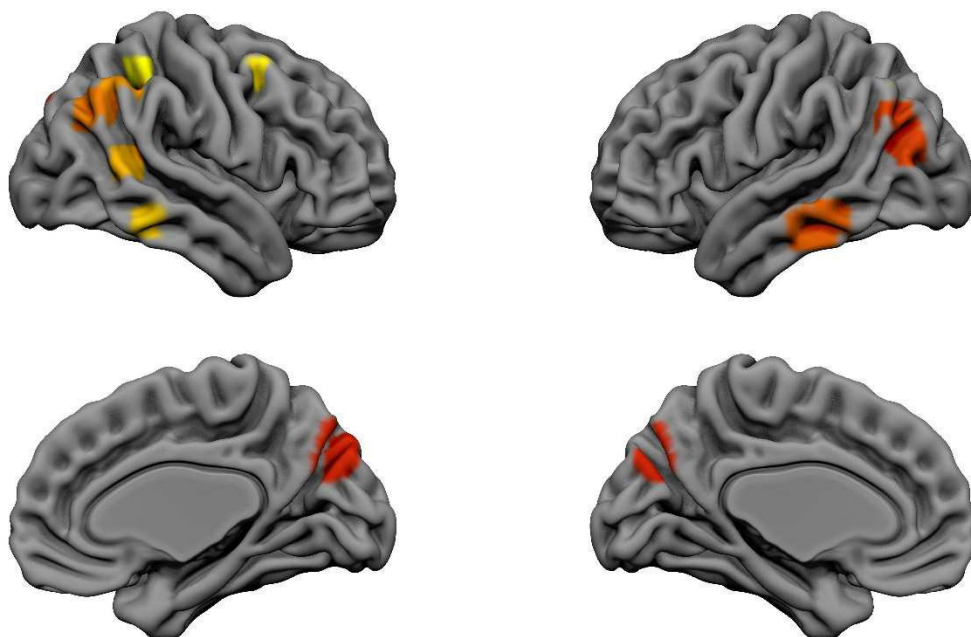


Abbildung 26: Multiple Regression mittels SPM. Untersucht wurde die positive voxelbasierte Korrelation des Krankheitsstadiums (AD = 1, MCI = 2, HC = 3) mit dem ^{18}F FDG-Uptake, $p < 0,05$ FWE-korrigiert

Je fortgeschrittener die Alzheimer-Krankheit, desto mehr nimmt der Glukose-Metabolismus ab. Hier wurden die Krankheitsstadien willkürlich auf AD=1, MCI=2 und HC=3 festgelegt, da bei den gesunden Kontrollen (HC) der größte ^{18}FDG -Uptake erwartet wurde. Man kann hier vor allem im Bereich des Precuneus, Cuneus sowie inferior parietal im Bereich des Gyrus angularis und medial temporal eine voxelbasierte Korrelation des ^{18}FDG -Uptakes mit dem Krankheitsstadium erkennen.

III.3.7. Vergleich von ^{18}FDG -Uptake, cerebraler Perfusion und Volumen der grauen Substanz

In den ROI-Analysen von MCI gegen HC in allen drei Modalitäten (^{18}FDG -Uptake, cerebraler Perfusion und Volumen der grauen Substanz) zeigt sich, dass vor allem der ^{18}FDG -Uptake aber auch in viel geringerem Umfang das Volumen der grauen Substanz signifikante Unterschiede zeigen. Eine Überlappung zeigt sich lediglich im Gyrus fusiformis, auch wenn diese nach Korrektur für multiples Testen nicht mehr das Signifikanzniveau erreicht. Die cerebrale Perfusion unterschied sich weder in den ROI-Analysen noch im voxelbasierten Vergleich zwischen MCI und HC signifikant.

Im Gruppenvergleich zwischen AD und MCI überlappen die Abnormalitäts-Muster des Hypometabolismus (verminderten ^{18}FDG -Uptakes) im voxelbasierten Vergleich vor allem temporoparietal sehr gut mit den Abnormalitäts-Mustern des verringerten Volumens der grauen Substanz. Besonders parietal zeigt sich eine gute Vergleichbarkeit der regionalen Ausbreitung des Hypometabolismus (verminderten ^{18}FDG -Uptakes) mit der regionalen Ausbreitung der Minderperfusion.

Bei AD sind im Vergleich zu HC temporoparietal sowohl in den ROI-Analysen als auch in den voxelbasierten Vergleichen ähnliche Verteilungsmuster von Hypometabolismus (vermindertem ^{18}FDG -Uptake), cerebraler Minderperfusion und vermindertem Volumen der grauen Substanz zu beobachten. Medial temporal im Bereich des limbischen Systems und des Hippocampus sind fast ausschließlich morphologische Volumenveränderungen der grauen Substanz zu beobachten.

In Abbildung 27 sind die unterschiedlichen regionalen Abnormalitäts-Muster aus den voxelbasierten Analysen des Glukosehypometabolismus bzw. des verminderten ^{18}FDG -Uptakes (gelb), des VBM Volumens der grauen Substanz (blau) und der cerebralen Perfusion (rot) dargestellt. Überlappende Areale sind dabei durch Mischfarben gekennzeichnet, welche der Legende zu entnehmen sind.

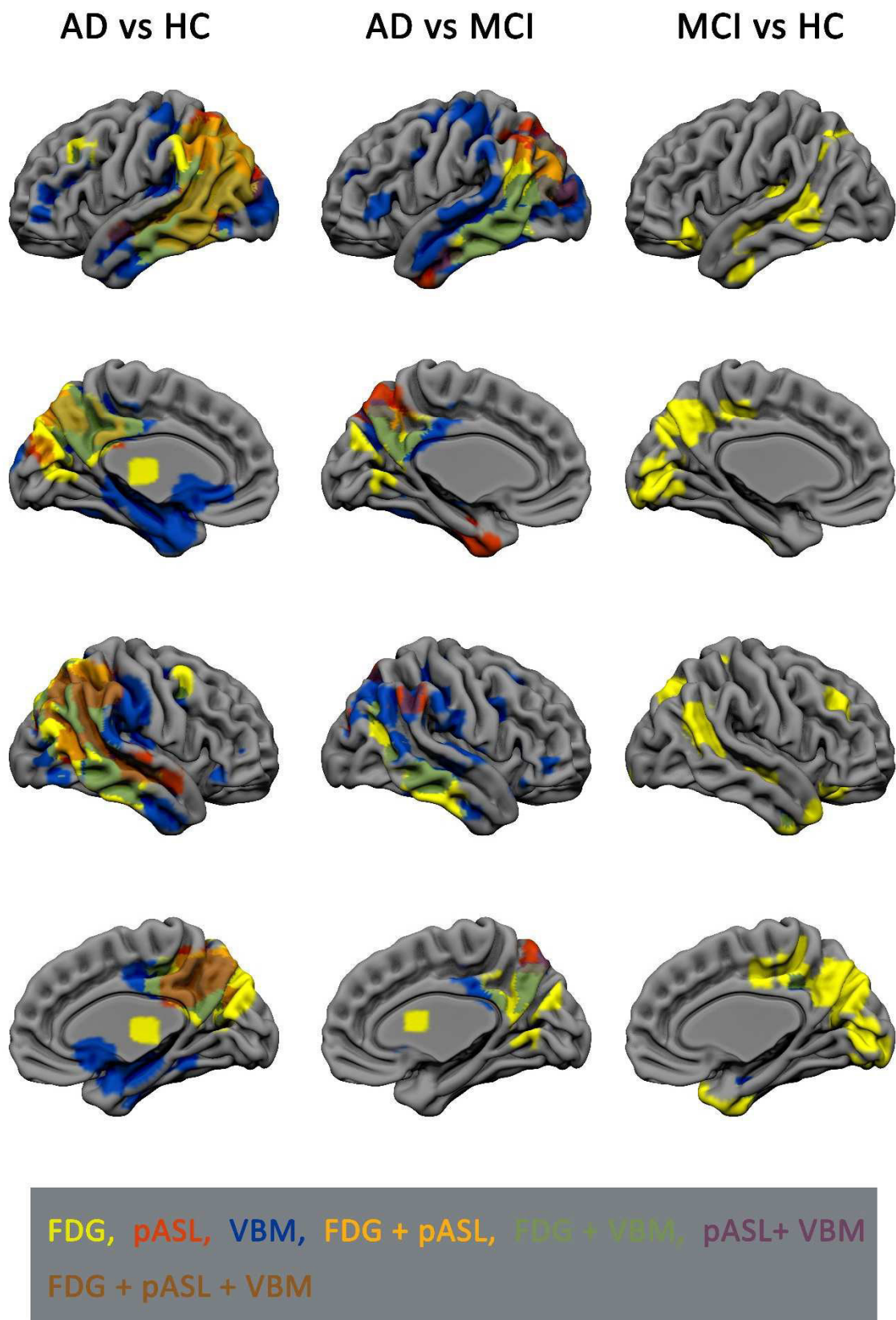


Abbildung 27: voxelwise comparison: two-sample-t-tests des normalisierten, PVE-korrigierten ^{18}F FDG-Uptakes (FDG) ($p < 0,05$, FWE-korrigiert bei ADvsHC, $p < 0,001$ bei ADvsMCI und MCIvsHC), der PVE-korrigierten cerebralen Perfusion (pASL) ($p < 0,001$) und des Volumens der grauen Substanz (VBM) ($p < 0,001$) in den drei Gruppenvergleichen

III.4. Diskussion

Aufgrund der steigenden Lebenserwartung und verbesserten medizinischen Versorgung stieg die Prävalenz der Demenz vom Alzheimer-Typ in den letzten Jahren und wird vermutlich auch in Zukunft weiter steigen (Prince et al., 2016). Dies stellt insbesondere auch aus wirtschaftlicher Sicht ein Problem dar, da die anfallenden Kosten für Pflegeaufwendungen auch jetzt schon sehr hoch sind. Aktuelle in klinischen Studien zu evaluierende kausale Behandlungsansätze der Alzheimer-Erkrankung zielen vor allem auf eine rechtzeitige Hemmung der zu Grund liegenden Neuropathologien Amyloid und Tau ab. Dies macht allerdings eine frühe Diagnosestellung und eine frühe Feststellung anderer Differenzialdiagnosen notwendig. In der vorliegenden Arbeit sollten Veränderungen des cerebralen Glukosemetabolismus, der cerebralen Perfusion und der cerebralen Morphologie zwischen den Gruppen AD, MCI und HC im Kontinuum der Alzheimer-Erkrankung untersucht werden. Im Gegensatz zu den bisher publizierten Studien wurden die Daten erstmalig an einem integrierten PET-MRT-Scanner mittels simultaner PET- und MRT-Messungen erhoben.

Hinweis: Zu Teilen der in dieser Dissertation beschriebenen Daten wurde auch ein Paper mit dem Titel „Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment: Integrated Pulsed Arterial Spin-Labeling MRI and (18)F-FDG PET“ publiziert, bei welchem ich auch selbst mitgewirkt habe:

Riederer, I., Bohn, K. P., Preibisch, C., Wiedemann, E., Zimmer, C., Alexopoulos, P. & Förster, S. (2018). **Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment: Integrated Pulsed Arterial Spin-Labeling MRI and (18)F-FDG PET**. *Radiology*, 288(1), 198-206.

Teile der Diskussion überschneiden sich dementsprechend.

III.4.1. Hypometabolismus als sensitiver Biomarker in der Diagnostik

Die ¹⁸FDG-PET-Untersuchung bei Demenzerkrankungen ist gut erforscht und wurde in den letzten Jahren immer mehr in den klinischen Alltag integriert (Förster & Drzezga, 2012). Typisch für eine AD ist vor allem ein neokortikaler Hypometabolismus mit Schwerpunkt im temporoparietalen Assoziationskortex, posteriorem Cingulum und Precuneus (Hoffman et al., 2000; S. Minoshima et al., 1997).

III.4.1.1. Signifikanter Hypometabolismus bereits im MCI-Stadium

Anders als bei den anderen MRT-Untersuchungsmodalitäten zeigt die Bestimmung des cerebralen Glukosemetabolismus mittels ¹⁸FDG-PET in unserer Studie bereits im MCI-Stadium sehr ausgeprägte,

signifikante Unterschiede verglichen mit gesunden Probanden. Besonders temporal konnte eine signifikant verminderte ^{18}F FDG-Aufnahme im Vergleich zu HC beobachtet werden. Auch frontal inferior orbital, im Gyrus angularis, sowie im Okzipitallappen gesamt und dessen Unterregionen Fissura calcarina und Cuneus trat in den quantitativen Analysen ein signifikanter Hypometabolismus auf. In den voxelbasierten Analysen zeigte sich bei MCI im Vergleich zu HC ein ^{18}F FDG-Hypometabolismus-Verteilungsmuster temporoparietal und im posterioren Cingulum wie auch im Precuneus. In ähnlicher Weise wurden temporoparietale Verminderungen des ^{18}F FDG-Uptakes bei MCI im Vergleich zu HC bereits früher beschrieben, wobei in einem Kollektiv von 20 Patienten diejenigen MCI-Patienten, welche in einem Jahr eine AD entwickeln würden, im Vergleich zu nicht fortschreitenden MCI-Patienten insbesondere einen signifikant niedrigeren ^{18}F FDG-Uptake im posterioren Cingulum und Precuneus zeigten (Alexander Drzezga et al., 2003). Von unserem hier verwendeten MCI-Kollektiv liegen leider keine Follow-Up-Daten vor, sodass unklar bleibt welcher Anteil der untersuchten MCI-Patienten wann eine AD entwickelt hat oder entwickeln wird. Ein Problem der Diagnose MCI allgemein ist, dass sie meist eine sehr heterogene Gruppe von Patienten umfasst (Petersen, Doody, Kurz, & et al., 2001), was sich auch in unserem Fall z.B. an Abbildung 16 mit der dort größten Streuung des mittels VBM ermittelten Volumens der grauen Hirnsubstanz im gesamten limbischen System in der MCI Gruppe ablesen lässt. Eine sehr heterogene Patientengruppe kann also auch individuell sehr unterschiedliche Muster von ^{18}F FDG-Hypometabolismus aufweisen. Dies erklärt auch zum Teil, dass in bisherigen Studien für das MCI-Stadium sehr heterogene ^{18}F FDG-Uptake-Muster beschrieben wurden (L. Mosconi et al., 2008). Individuell stark unterschiedliche Verteilungsmuster bei einzelnen Patienten könnten in Gruppenvergleichen zu einer Abschwächung des Gesamteffekts führen. Dennoch erweist sich die ^{18}F FDG-PET auch in unserer Studie als sehr sensitive Untersuchungsmethode schon im MCI-Stadium, da sie im Gegensatz zu den untersuchten MRT-Modalitäten selbst bei einer solchen heterogenen Patientengruppe bereits AD-typische Veränderungen des Glukosemetabolismus vor der klinischen Diagnose einer AD sichtbar macht.

III.4.1.2. Hypometabolismus mit temporoparietalem Schwerpunkt bei AD

Signifikante quantitative Unterschiede des ^{18}F FDG-Uptakes zwischen den Gruppen AD und MCI traten in Bereichen des Temporal-, Parietal- und Okzipitallappens auf. Im Gyrus angularis, einem Teil des parietalen Assoziationskortex, verstärkte sich der bereits im Vergleich MCI und HC gesehene Hypometabolismus signifikant. Drzezga et al. beschrieben 2003 in einer longitudinalen AD-Studie das Fortschreiten des Hypometabolismus in bereits betroffenen Arealen (Alexander Drzezga et al., 2003). Zusätzlich zu den bereits im MCI-Stadium betroffenen Arealen trat hier eine signifikant verminderte Tracer-Aufnahme im inferioren Parietallappen, Precuneus sowie mittleren Okzipitallappen und inferiorem und mittlerem Temporallappen auf.

Bei AD zeigte sich im Vergleich zu HC auch in unserer Studie eine signifikante Verminderung des globalen Uptakes von ^{18}F FDG, wie schon mehrfach in vorangehenden Studien gezeigt wurde (Alavi, Newberg, Souder, & Berlin, 1993; Ossenkoppele et al., 2012). Bis auf die Basalganglien waren beinahe alle untersuchten ROIs betroffen. Ein hoch signifikanter Hypometabolismus ($p < 0,001$) trat dabei vor allem im Temporal-, Okzipital- und Parietallappen auf.

Auch in großen Teilen des Frontallappens war eine signifikante Verminderung des ^{18}F FDG-Uptakes nachweisbar. Dies wird oftmals als Zeichen einer fortgeschrittenen AD gedeutet, da in longitudinalen- und Querschnittsstudien diese frontalen Regionen erst spät betroffen sind (Choo et al., 2007; L. Mosconi, 2005).

Im Parietallappen fiel die Aussparung des Gyrus postcentralis auf, in welchem kein signifikanter Unterschied des ^{18}F FDG-Uptakes festgestellt werden konnte. Auch der Gyrus praecentralis und der Lobulus paracentralis wiesen keinen signifikanten Unterschied im Glukosemetabolismus auf. Die fehlende Affektion des primären somatosensorischen und motorischen Kortex stimmt gut mit vorangegangenen Publikationen und auch mit der klinischen Symptomatik der AD überein, bei der die Somatosensorik und Motorik bis in späte Stadien unbeeinträchtigt sind (Langbaum et al., 2009; L. Mosconi, 2005).

III.4.1.3. Kein signifikanter quantitativer Hypometabolismus in Hippocampus und posterioem Cingulum nach PVE-Korrektur in den ROI-Analysen

Bei ansonsten sehr guter Übereinstimmung des in unserer Studie beobachteten Hypometabolismus mit bisherigen Forschungsergebnissen, konnte in unserem vorliegenden Kollektiv in zwei als diagnostisch wertvoll angesehenen Regionen kein signifikanter quantitativer Hypometabolismus in den ROI-Analysen nachgewiesen werden.

Eine Verminderung des PVE-korrigierten ^{18}F FDG-Uptakes im Hippocampus war zwar initial signifikant, überstand allerdings die Adjustierung des α -Niveaus für multiples Testen nicht. Li et al. hingegen fanden eine signifikante Verminderung des ^{18}F FDG-Uptakes im Hippocampus und schlugen diese somit als diagnostisch wertvollste Region vor (Li et al., 2008). Auch Mosconi et al. beschrieben 2009 einen Hypometabolismus im Hippocampus, welcher bereits bei kognitiv unauffälligen Individuen auftrat, die im weiteren Verlauf eine AD entwickelten (Lisa Mosconi et al., 2009). Beide Studien wurden dabei an relativ kleinen Kollektiven durchgeführt ($n=37$ und $n=7$). Li et al. werteten im Gruppenvergleich automatisch segmentierte ROIs ohne vorherige PVE-Korrektur aus. Sie hatten jedoch zuvor automatisch segmentierte ROIs (ohne vorherige PVE-Korrektur) mit manuell segmentierten ROIs (mit vorheriger PVE-Korrektur) verglichen und eine gute Übereinstimmung beschrieben (Li et al., 2008). Mosconi et al. fanden in ihrer longitudinalen Studie auf Einzelsubjektebene nur in der ROI-Analyse und

nicht im voxelbasierten Ansatz signifikanten Hypometabolismus im Bereich des Hippocampus, wobei in dieser Arbeit keine PVE-Korrektur durchgeführt worden war (Lisa Mosconi et al., 2009). In keiner der beiden genannten Studien wurde jedoch auf die Atrophie im untersuchten Kollektiv genauer eingegangen. In unserem vorliegenden Kollektiv fiel eine hoch signifikante Atrophie im Bereich des Hippocampus bei AD im Vergleich zu HC auf. Diese Atrophie kann ohne Korrektur des Partialvolumeneffekts einen signifikanten Hypometabolismus vortäuschen, wie es auch Samuraki et al. beschrieben (Samuraki et al., 2007). Da in der vorliegenden Arbeit nach Korrektur des Partialvolumeneffekts mit Korrektur für die drei Gewebeklassen weiße Substanz, graue Substanz und cerebrospinale Flüssigkeit kein signifikanter quantitativer Hypometabolismus mehr nachgewiesen werden konnte, deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass trotz starker Atrophie im Bereich des Hippocampus die Glukoseaufnahme hier möglicherweise noch kompensiert werden kann.

Im Gegensatz zu den meisten bisherigen Studien konnte in unserer hier vorliegenden Arbeit des Weiteren in den ROI-basierten Analysen keine signifikant quantitativ verminderte ¹⁸FDG-Aufnahme im posterioren Cingulum nach PVE-Korrektur beobachtet werden. Dabei wurde das posteriore Cingulum bisher in vielen Studien als eine der wichtigsten Regionen mit starker Ausprägung des Hypometabolismus bereits im MCI-Stadium oder sehr frühen Stadium der AD gewertet (Alexander Drzezga et al., 2003; Landau et al., 2011; S. Minoshima et al., 1997). Wichtig ist, hervorzuheben, dass in diesen Studien keine Korrektur des Partialvolumeneffekts durchgeführt wurde. Fouquet et al. konnten jedoch auch nach Korrektur des Partialvolumeneffekts in einem kleinen Kollektiv von 17 MCI-Patienten einen signifikanten Hypometabolismus im posterioren Cingulum nachweisen (Fouquet et al., 2009). Drzezga et al. beschrieben bei 8 der 22 Patienten eine ausgeprägte Atrophie ohne diese jedoch weiter zu quantifizieren (Alexander Drzezga et al., 2003). In den restlichen Studien wurde nicht genauer auf die Atrophie eingegangen, wobei jedoch allen gemein ist, dass als Kollektiv MCI oder ein sehr frühes Stadium der AD untersucht wurden. Im hier untersuchten Kollektiv wurde eine hoch signifikante Atrophie des posterioren Cingulums im Vergleich AD zu HC und AD zu MCI, nicht jedoch im Vergleich MCI zu HC, beobachtet. Vor Korrektur des Partialvolumeneffekts war ein signifikanter Hypometabolismus im posterioren Cingulum ($p=0,0018$) nachweisbar. Eine Verminderung des Unterschieds im ¹⁸FDG-Uptake des posterioren Cingulums nach PVE-Korrektur wurde bereits früher beobachtet (Ibanez et al., 1998). Das Verteilungsmuster des Tracer-Uptakes kann sich also nach Korrektur des Partialvolumeneffekts verändern, wobei allerdings meist dennoch eine diagnostische Zuordnung möglich ist (Shiga et al., 2009). Im voxelbasierten Vergleich allerdings konnte auch in unserer Studie nach PVE-Korrektur ein signifikanter Hypometabolismus im Bereich des posterioren Cingulums dargestellt werden. Da in unserer Studie innerhalb der quantitativen ROI-Analysen mit vordefinierten ROIs gearbeitet wurde, stellt sich die Frage ob möglicherweise individuell vorliegende Atrophie zur Verfälschung der ROI-Analysen geführt haben könnte. Die vordefinierten ROIs setzen

60

einen standardisierten 3-dimensionalen Raum voraus. Bei regional stark unterschiedlich ausgeprägter Atrophie könnte also eine individuelle manuelle Festlegung der ROIs auf Einzel-Subjekt-Ebene genauer sein. In einer australischen Studie wurde genau dies an MCI-Patienten für den Hippocampus untersucht mit dem Ergebnis, dass eine Quantifizierung des Metabolismus bei Messungen mit vordefinierter ROI durch individuelle Atrophieeffekte verfälscht werden kann (Sandstrom et al., 2006).

III.4.1.4. Hypometabolismus bilateral ausgeprägt

Nach Adjustierung des Alpha-Niveaus traten in der seitengetrenten quantitativen ROI-Analyse geringgradige Seitendifferenzen mit meist linkshemisphärisch signifikanter ausgeprägtem ^{18}F FDG-Hypometabolismus auf. Insgesamt waren die Areale mit signifikant vermindertem ^{18}F FDG-Uptake jedoch in beiden Hemisphären grob gleich verteilt.

Dies stimmt sehr gut mit den Ergebnissen einer großen multizentrischen Studie aus 2008 überein: Damals konnten in einem Kollektiv von 100 AD Patienten in 84% der Fälle symmetrische Verminderungen des ^{18}F FDG-Uptakes nachgewiesen werden, 10% zeigten einen stärker ausgeprägten Hypometabolismus in der linken Hemisphäre und 6% in der rechten. Auch bei den 114 MCI Patienten der Studie war in der Mehrzahl der Fälle eine bilaterale Verteilung des Hypometabolismus zu sehen, in 10% der Fälle war dieser rechtshemisphärisch stärker ausgeprägt, in 11% der Fälle linkshemisphärisch (L. Mosconi et al., 2008). In anderen kleineren Studien wurde kein signifikanter Seitenunterschied beschrieben (Kadir et al., 2012). Da in unserer Arbeit nur Gruppenvergleiche durchgeführt wurden, kann es durch die teils interindividuell unterschiedlich ausgeprägte Seitenverteilung insgesamt zu einer Abschwächung der Ergebnisse in den einzelnen Arealen kommen.

Die ^{18}F FDG-PET Untersuchung hat die klinische Diagnosestellung von Demenzen insofern revolutioniert, dass hiermit auch immer besser eine frühe Differenzialdiagnose zwischen den einzelnen Demenzformen möglich ist (Förster & Drzezga, 2012). So wird beispielweise, wie bereits erwähnt, ein verminderter Glukosemetabolismus mit okzipitalem Schwerpunkt – insbesondere im Bereich des primären visuellen Kortex – eher als Hinweis für eine Demenz mit Lewy-Körpern (DLB) gesehen (Satoshi Minoshima et al., 2001). Auch im vorliegenden Kollektiv wurde okzipital eine signifikant verminderte Glukoseaufnahme beobachtet, allerdings nicht im primär visuellen Kortex. Der Schwerpunkt der Veränderungen lag jedoch eindeutig temporoparietal, was wiederum gut mit der Diagnose einer AD vereinbar ist. Außerdem korrelierten die Veränderungen des ^{18}F FDG-Uptakes im superioren, mittleren und inferioren Okzipitallappen signifikant positiv mit dem Alter, was darauf schließen lässt, dass diese Veränderungen in diesen Bereichen zumindest zu einem Teil altersbedingt sein könnten.

Trotz des großen diagnostischen Werts weist die ^{18}F FDG-PET auch Limitationen auf: Zum einen werden die Patienten ionisierender Strahlung ausgesetzt und die radioaktiv markierten Tracer müssen intravenös verabreicht werden. Des Weiteren ist die ^{18}F FDG-PET immer noch eine Untersuchung, die nur in wenigen spezialisierten Zentren durchgeführt wird. Um eine flächendeckende Diagnostik von Demenzerkrankungen auch fern von spezialisierten Zentren verfügbar zu machen, wäre also entweder eine weitere Verbreitung dieser Methode von Nöten oder eine alternative Untersuchungsmethode, welche an bereits vorhandenen Geräten durchgeführt werden könnte.

Hierfür würde sich grundsätzlich die MRT anbieten, welche inzwischen weit verbreitet ist und den Vorteil der fehlenden Strahlenbelastung bietet.

III.4.2. Cerebrale pASL-MRT-Hypoperfusion zeigt ähnliches Verteilungsmuster wie ^{18}F FDG-Hypometabolismus

In den letzten Jahren wurde die cerebrale Perfusion, nicht-invasiv gemessen mittels pASL-MRT, als möglicher weiterer diagnostisch wertvoller Biomarker für die Demenz vom Alzheimerstyp untersucht (Alexopoulos et al., 2012). Erste Ergebnisse deuten bereits daraufhin, dass pASL-MRT in Zukunft auch auf individueller Patientenebene zur Diagnostik angewandt werden könnte (Trebesci et al., 2016).

Bereits viele Jahre zuvor wurde die cerebrale Perfusion bei AD im Vergleich zu HC mittels $^{99\text{m}}\text{Tc}$ HMPAO SPECT (Single-Photon-Emissions-Computertomographie) untersucht. Damals wurden signifikante Unterschiede des CBF vor allem im Bereich des posterioren Cingulums, Precuneus, mittleren Temporallappen und parietotemporalen Assoziationskortex gefunden (Hiroshi Matsuda, 2001) und man ist damals schon von ähnlichen Verteilungsmustern von Hypoperfusion und Hypometabolismus ausgegangen.

Auch in unserer Arbeit zeigten die Gruppenvergleiche eine überwiegend gute Übereinstimmung der Areale mit ^{18}F FDG-Hypometabolismus und pASL-MRT-Hypoperfusion vor allem im mittleren Temporal- und Okzipitallappen im Vergleich von AD zu MCI, sowie, im Vergleich zu HC, zusätzlich in weiten Teilen des Temporallappens, superior und inferior parietal, Gyrus angularis, Precuneus, Cuneus und Insula. Dies geht gut einher mit den Ergebnissen bisheriger Studien (Y. Chen et al., 2011; Mielke et al., 1994; Erik S. Musiek et al., 2012), welche im Gegensatz zu unserer Studie an unterschiedlichen PET- und MRT-Scannern zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt wurden.

Eine Einschränkung bisheriger Studien ist also die Durchführung der PET- und MRT-Messungen an getrennten Geräten, was bedeutet, dass zwischen der Aufnahme der PET-Daten für den Glukosemetabolismus und der Aufnahme der MRT-Daten oder SPECT-Daten für die cerebrale

Perfusion mehrere Stunden, teilweise Wochen lagen. Um die Effekte durch die Variabilität der Glukoseaufnahme und Perfusion zu minimieren, wurde bereits versucht, die Störeinflüsse durch die zeitliche Verzögerung mit optimierten Aufnahmeprotokollen zu vermindern (Erik S. Musiek et al., 2012). In unserer vorliegenden Arbeit wurden die PET- und MRT-Daten mit einem parallelen Aufnahmeprotokoll an einem integrierten PET-MRT-Scanner zeitgleich gewonnen, sodass eine exzellente Vergleichbarkeit gewährleistet ist. Es fällt auf, dass im hier untersuchten Kollektiv der ^{18}F FDG-Hypometabolismus deutlich stärker ausgeprägt ist als die pASL-MRT-Hypoperfusion und zudem über weitere ROIs verbreitet ist, wohingegen in früheren Studien an separaten PET- und MRT-Geräten meist ähnliche Muster beschrieben wurden (Y. Chen et al., 2011; E. S. Musiek et al., 2012). Eine Einschränkung unserer Studie könnte die hier verwendete pASL-Sequenz sein, welche aufgrund einer geringen Signal-zu-Rauschen-Ratio eine nur eingeschränkte Bildauflösung bietet. Außerdem konnte mit unserer pASL-Sequenz nur ein Teil des Hirnvolumens gescannt werden, insgesamt 11 Schichten mit einer Voxelgröße von $4 \times 4 \times 6 \text{ mm}^3$ (siehe Abbildung 3). Somit erreicht die pASL-MRT bei Weitem nicht die Qualität der PET-Daten und wichtige Information könnte verloren gegangen oder aufgrund von starkem Bildrauschen gar verfälscht worden sein. Die ASL-MRT-Technologie wird allerdings ständig technisch weiterentwickelt. In der Zwischenzeit seit Beginn der Datenakquise für diese Arbeit wurde von der ISMRM Perfusion Study Group und dem European ASL in Dementia consortium die pCASL (pseudo continuous ASL) als optimale ASL-MRT-Methode zur Untersuchung des CBF bei Demenzerkrankungen empfohlen (D. C. Alsop et al., 2015). Im Vergleich zur pASL erfolgt die Invertierung bei der pCASL mittels 1000 oder mehr geformten Radiofrequenzpulsen bei guter Kompatibilität mit der Hardware für pASL (Dai, Garcia, de Bazelaire, & Alsop, 2008). Allerdings bietet diese Methode, wie die CASL (continuous ASL), den Vorteil der höheren Invertierungseffizienz und somit einer größeren Signal-zu-Rauschen-Ratio (D. C. Alsop et al., 2015). Ein Grund für die unterschiedliche Ausprägung von Hypoperfusion und Hypometabolismus könnte also die von uns verwendete pASL-Technik mit geringer Signal-zu-Rauschen-Ratio sein, da sowohl bei Chen et al. als auch bei Musiek et al. die technisch überlegene pCASL-Technik angewandt wurde (Y. Chen et al., 2011; E. S. Musiek et al., 2012).

Alexopoulos et al. verglichen 2012 mittels pASL in einem Gruppenvergleich ebenfalls den CBF von MCI und HC und fanden dabei signifikante Veränderungen in Insula und Putamen in der sowie im rechten Gyrus angularis und links superior parietal (Alexopoulos et al., 2012). In unserer aktuellen Arbeit konnten jedoch keine signifikanten Veränderungen in der MCI-Gruppe festgestellt werden. Dies könnte unter anderem an sehr variablen Mustern der Hypoperfusion in den frühen, prädementiellen Stadien der AD liegen (W. Chen et al., 2011). Dadurch könnten im Gruppenvergleich Effekte unterschätzt werden.

Im Vergleich von MCI und HC konnten in unserer aktuellen Arbeit allerdings sehr wohl signifikante Unterschiede im ^{18}F FDG-Glukosemetabolismus gemessen werden, was wiederum auf eine höhere Sensitivität und Stabilität der ^{18}F FDG-PET-Methodik hinweist. In unserer aktuellen Arbeit wurden nur Gruppenvergleiche und keine Einzelpatientenvergleiche durchgeführt. Um zu evaluieren, ob die cerebrale Perfusion auch auf Einzelsubjekt-Ebene als diagnostisches Kriterium im klinischen Alltag verwendbar ist, untersuchten Mielke et al. in einer älteren Studie mittels ROC-Kurven das Potential von ^{18}F FDG-PET und HMPAO-Perfusions-SPECT eine AD von einer HC zu differenzieren und fanden dabei, dass die ^{18}F FDG-PET nur geringgradig besser abschnitt (Mielke et al., 1994). Eine Einschränkung war hier jedoch, dass die HMPAO-SPECT sich nicht als geeignet erwies, AD von vaskulären Demenzen zu unterscheiden (Mielke et al., 1994). In einer aktuellen ASL-MRT-Perfusions-Studie ließen Musiek et al. die MRT-Aufnahmen von AD-Patienten und gesunden Kontrollpersonen zusätzlich zur quantitativen Analyse zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten von erfahrenen Ärzten visuell begutachten. Diese sollten jeden Datensatz entweder AD oder HC zuordnen. Während ROC-Kurven hier vergleichbare Ergebnisse von pCASL und ^{18}F FDG-PET zeigten, gaben die bewertenden Ärzte eine größere diagnostische Unsicherheit bei der pCASL an als bei der ^{18}F FDG-PET an (E. S. Musiek et al., 2012). Auch die pASL-Technik erwies sich in einer ROC-Kurven-Analyse als geeignet, um AD von HC zu unterscheiden (Yoshiura et al., 2009). Um Fehldiagnosen durch Nichtunterscheiden von Differentialdiagnosen zu vermeiden, könnte beispielsweise eine kombinierte Untersuchung von Morphologie und CBF herangezogen werden.

Vor allem aber in der Frühdiagnostik scheint die ^{18}F FDG-PET der ASL-MRT aktuell methodisch noch deutlich überlegen. In Zukunft könnte durch die Anwendung von pCASL und durch weitere Verbesserungen der MRT-Technik jedoch eine bessere Qualität der Daten erreicht werden. Bei einer besseren Auflösung und Qualität wäre es dann grundsätzlich vorstellbar mittels ASL-MRT der ^{18}F FDG-PET gleichwertige Daten zu erheben (Barthel et al., 2016).

Auch aktuell spielt die ASL-MRT schon eine wichtige Rolle, um die pathologischen Vorgänge bei der AD besser zu verstehen. Vorstellbar wäre eine simultane Untersuchung von Morphologie, CBF, Glukosemetabolismus und Amyloid- oder Tau-Pathologien mittels integrierten PET-MRT-Scannern auch in longitudinalen Studien, um den zeitlichen Ablauf der neurodegenerativen Erkrankung besser darstellen und verstehen zu können. In Zukunft könnten solche multimodalen bildgebenden Untersuchungen auch dem Therapiemonitoring und der Entwicklung neuer Alzheimer-Medikamente dienen.

III.4.3. Atrophie im Krankheitsverlauf

Neben dem cerebralen ^{18}F FDG-Glukosemetabolismus und der cerebralen pASL-MRT-Perfusion wurde in dieser Arbeit auch die Ausbreitung der cerebralen MRT-Atrophie in den verschiedenen Krankheitsstadien untersucht.

Eine globale Volumenverminderung der grauen Hirnsubstanz tritt im Rahmen des normalen Alterns auf und ist bei Männern stärker ausgeprägt als bei Frauen (Good et al., 2002). Besonders betroffene Areale sind dabei der frontale Kortex sowie die Insula, wohingegen Amygdala und Hippocampus meist relativ ausgespart werden (Good et al., 2002; Hiroshi Matsuda, 2013).

Bei AD jedoch treten die Veränderung in einem spezifischen Muster auf, welches nicht mit normalem Altern zusammenhängt (Ohnishi, Matsuda, Tabira, Asada, & Uno, 2001; West, Coleman, Flood, & Troncoso, 1994). Die Atrophie der grauen Substanz spiegelt neuronalen Zelluntergang und Neurodegeneration wider (Jack Jr et al., 2010). Es konnte gezeigt werden, dass Neurodegeneration bei AD mit dem Auftreten von Tau-Neurofibrillenbündeln korreliert (Bobinski et al., 1996; Gómez-Isla et al., 1997). Die Neuronenzahl in der Hippocampusformation nimmt invers proportional zur Bildung von Tau-Neurofibrillen ab (Gomez-Isla et al., 1996). Somit gibt die Morphologie indirekt Auskunft über das Auftreten von neuropathologischen Veränderungen im Gehirn.

Typische morphologische Veränderungen bei MCI im Vergleich zu HC wurden, wie auch im hier untersuchten Kollektiv, vor allem im Bereich des limbischen Systems und dort vor allem im Hippocampus beschrieben (Chetelat et al., 2002; Fan, Batmanghelich, Clark, & Davatzikos, 2008; Hiroshi Matsuda, 2013). Im weiteren Progress zur AD zeigt sich ein Fortschreiten der Atrophie parahippocampal, im Precuneus und im posterioren Cingulum ca. 12 Monate bevor die klinischen Diagnosekriterien einer AD erfüllt wurden (Spulber et al., 2012).

Bei AD im Vergleich zu HC zeigte sich in unserer Studie eine weitere Ausbreitung der Atrophie über den gesamten Temporal- und Parietallappen, sowie im posterioren und mittleren Cingulum und in Teilen des Okzipitallappens. Unsere Ergebnisse sind hier in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen bisheriger Studien (Baron et al., 2001; Karas et al., 2003; Thompson et al., 2003).

Trotz der großflächigen Ausbreitung der Atrophie im weiteren Verlauf der Erkrankung werden die medialen temporalen Strukturen oft als Schlüsselregion bei der AD angesehen, da eine Atrophie hier bereits vor dem Auftreten erster klinischer Symptome beobachtet wurde (Fox et al., 1996). Es konnte gezeigt werden, dass der Verlust von Neuronen im Hippocampus mit einer Unterbrechung des cingulären Bündels assoziiert ist, welche wiederum gut mit einem Hypometabolismus im posterioren Cingulum aber auch in weiteren Teilen des sog. Papez-Kreises korreliert (Villain et al., 2008). Dies geht einher mit bisherigen Studienergebnissen, wonach sich die Muster von funktionellen Veränderungen

(CBF, Glukosemetabolismus) und morphologischen Veränderungen bei der AD unterscheiden (Y. Chen et al., 2011; Ishii, Sasaki, et al., 2005; Hiroshi Matsuda et al., 2002). Auch im vorliegenden Kollektiv zeigte sich besonders im MCI Stadium aber auch bei AD ein unterschiedliches Verteilungsmuster der Atrophie im Vergleich zu Hypoperfusion und Hypometabolismus. Veränderungen könnten hier also zum Teil auch in Regionen ohne pathologische Proteinablagerungen als mögliche Folge einer Abnahme der Konnektivität und evtl. kompensatorischen Vorgängen auftreten (Hiroshi Matsuda et al., 2002).

Das diagnostische Potenzial von VBM wurde in mehreren Studien untersucht, mit dem Ergebnis, dass mit VBM eine hohe Genauigkeit erzielt werden kann, wenn es darum geht leicht ausgeprägte AD von HC zu unterscheiden (Hirata et al., 2005; Ishii, Kawachi, et al., 2005; H. Matsuda et al., 2012). In einer Studie wurde die diagnostische Genauigkeit von VBM und ^{18}F FDG-PET bei milder AD verglichen, wobei sich herausstellte, dass ^{18}F FDG eine etwas höhere diagnostische Genauigkeit bietet als VBM und die Kombination aus beiden Methoden die höchste diagnostische Genauigkeit ergab (Kawachi et al., 2006). Für die Zukunft wäre also auch in der klinischen Routinediagnostik eine regelhafte Kombination aus Morphologie (VBM) und Funktion (Metabolismus: ^{18}F FDG-PET bzw. Perfusion: ASL-MRT) wünschenswert, um die diagnostische Genauigkeit der bildgebenden Demenzdiagnostik in der Breite zu optimieren. Die Vorteile einer solchen regelhaften Kombination müssten allerdings noch in weiteren Studien, insbesondere in einem Einzelpersonen-Setting, verifiziert werden.

III.4.4. Vergleich des Volumens der grauen Substanz mit der kortikalen Dicke

Das Volumen der grauen Substanz ist abhängig von der Dicke des Kortex sowie der Oberfläche (Hutton et al., 2009). VBM misst eine Mischung aus kortikaler Dicke, kortikaler Fältelung und kortikaler Oberfläche (Hiroshi Matsuda, 2013). Neben der Messung des Volumens der grauen Substanz ist auch eine Bestimmung der reinen kortikalen Dicke möglich. Hierfür wurde das Programm FreeSurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) verwendet. FreeSurfer bietet eine verlässliche Methode, um die Dicke der kortikalen grauen Substanz mit einer guten Genauigkeit zu schätzen, wobei es gegen Verfälschungen durch unterschiedliche Aufnahmevariablen relativ robust ist (Fischl, 2012).

Ähnlich wie beim Volumen der grauen Substanz tritt eine Verminderung der Kortexdicke bereits im mittleren Alter auf und erstreckt sich weit über den primären- aber auch den Assoziationskortex, wobei der temporale und parahippocampale Kortex weitgehend ausgespart bleibt (Salat et al., 2004). Während im Rahmen normalen Alterns auch im medialen Temporallappen eine Verminderung der Kortexoberfläche beobachtet wurde, scheint eine signifikante Verminderung der kortikalen Dicke lediglich bei der AD aufzutreten (Dickerson et al., 2009).

Der Effekt von unterschiedlichen Atlanten auf die Auswertung scheint signifikanter zu sein als der Effekt einer unterschiedlichen Präprozessierung (Grimm et al., 2015). Um also eine gute Vergleichbarkeit der mit FreeSurfer und VBM präprozessierten Daten zu erreichen, wurde in unserer Studie hierfür eine zusätzliche ROI-Extraktion der VBM-Daten mit den ROIs des Tailarach-Atlas von FreeSurfer durchgeführt.

Hiernach zeigte sich in den gleichermaßen prozessierten ROIs eine gute Übereinstimmung der Regionen mit vermindertem Volumen der grauen Substanz in VBM und verminderter Kortexdicke in FreeSurfer. In den ROI-Analysen von AD im Vergleich zu HC waren in beiden Fällen der Temporal- sowie Parietallappen (mit Aussparung des Temporalpols, des Gyrus temporalis transversus und des Gyrus postcentralis), der laterale Okzipitallappen, der entorhinale Kortex sowie der Isthmus cinguli betroffen. Man kann also davon ausgehen, dass die Veränderungen des Volumens der grauen Substanz hier zu einem großen Teil auf eine Ausdünnung des Kortex zurückzuführen sind und weniger auf abnormale Fältelung und kortikale Oberfläche (Labate et al., 2012). Eine signifikante Volumenminderung ohne gleichzeitige signifikante Verminderung der kortikalen Dicke konnte lediglich im Temporalpol, den Gyri temporales transversi, dem Gyrus postcentralis, dem posterioren Cingulum, parahippocampal sowie in einigen frontalen ROIs beobachtet werden. Hier müssen also weitere Faktoren wie eine abnormale Fältelung und eine reduzierte kortikale Oberfläche eine Rolle in der detektierten Volumenminderung spielen. Da dies aber lediglich eine Hypothese ist, wäre es denkbar, in zukünftigen Studien die kortikale Oberfläche und Dicke getrennt zu beurteilen. Die Bestimmung dieser beiden Parameter sollte also der alleinigen Messung des Volumens der grauen Substanz vorgezogen werden (Winkler et al., 2010).

III.4.5. Korrelationen der bildgebenden Biomarker mit klinischen Parametern

Eine gute Korrelation des ^{18}F FDG-Uptakes mit dem klinischen Schweregrad der AD wurde bereits beschrieben (Förster & Drzezga, 2012). Auch in unseren Ergebnissen zeigten sich im gesamten Kollektiv positive Korrelationen des ^{18}F FDG-Uptakes mit dem MMSE-Score im Bereich des Temporal- und Parietallappens sowie im posteriorem Cingulum und Precuneus und wurden so auch schon in anderen Studien beschrieben (Edison et al., 2007; Furst et al., 2012). Dies spricht auch für den diagnostischen Wert dieser Regionen in Gruppenvergleichen. Für die individuelle Diagnostik zeigt die MMSE allerdings nur eingeschränkte Verlässlichkeit. Während sie als Screening-Test einen hohen Wert hat, zeigten sich im jährlichen Follow-up eine starke Variabilität der Testergebnisse und große Messfehler (Clark, Sheppard, Fillenbaum, & et al., 1999). Eine Korrelation des ^{18}F FDG-Uptakes mit dem CDR-Score, welcher neben der Diagnose auch ein verlässliches Staging des Schweregrads der AD ermöglicht, wäre hier also von Interesse (Morris, 1997). Dies konnte aber im vorliegenden Kollektiv aufgrund der nicht vollständig

erhobenen CDR-Ratings leider nicht durchgeführt werden. Furst et al. fanden 2012 vergleichbare Korrelationen des ^{18}F FDG-Uptakes in oben genannten Regionen mit dem CDR-sum-of-boxes wie auch mit dem MMSE (Furst et al., 2012), was dafür spricht, dass diese Regionen auch im individuellen Setting von diagnostischem Wert sein könnten. Die ^{18}F FDG-PET zeigt auch im individuellen Setting eine so hohe Spezifität, dass bei einem unauffälligen ^{18}F FDG-PET trotz klinisch vermuteter Demenzerkrankung die Diagnose einer Demenz sehr unwahrscheinlich ist (Förster & Drzezga, 2012).

Unsere Ergebnisse zeigten in einigen Regionen auch signifikante Korrelationen des ^{18}F FDG-Uptakes mit dem Alter der Patienten. Um altersassoziierte Veränderungen des ^{18}F FDG-Uptakes von krankheitsassoziierten Veränderungen besser unterscheiden zu können, untersuchten Zhang et al. 2016 in einer retrospektiven Studie anhand eines mathematischen Modells verschiedene Referenzregionen zur Intensitäts-Normalisierung in einem gesunden Kollektiv (Zhang et al., 2017). Eine Intensitäts-Normalisierung des ^{18}F FDG-Uptakes mit dem Lobulus paracentralis oder den Kleinhirntonsillen als Referenzregion resultierte in den besten Kohärenz-Koeffizienten; eine Intensitätsnormalisierung mit anderen Unterregionen des Cerebellums resultierte in immer noch deutlich besseren Kohärenz-Koeffizienten als das gesamte Cerebellum (Zhang et al., 2017). Die in unserer Studie verwendete Referenzregion Vermis cerebelli, eine Referenzunterregion des Cerebellums, erscheint somit geeignet. Zudem wurde in den voxelbasierten Analysen das Alter als Störvariable mitberücksichtigt.

Signifikante Korrelationen der cerebralen Perfusion mit dem Ergebnis der MMSE im ganzen Kollektiv traten vor allem in ROIs des Temporal- und Parietallappens, sowie im Cuneus auf. Auch Alsop et al. beobachteten eine Korrelation zwischen cerebraler Perfusion im temporoparietalen Assoziationskortex und dem MMSE - Ergebnis der Patienten (D. C. Alsop et al., 2000). In einer Studie in einem gesunden Probanden-Kollektiv wurde eine positive Korrelation des CBF mit dem Alter medial und superior temporal berichtet (Preibisch et al., 2011). In unserem Gesamt-Kollektiv wurde hier eine positive Korrelation mit dem MMSE, jedoch keine signifikante Korrelation mit dem Alter gefunden. Hingegen traten im ganzen Kollektiv negative Korrelationen des CBF mit dem Alter im Bereich des superioren Parietallappens und des Precuneus und dem bilateralem Nucleus caudatus auf, wie auch schon vorher beschrieben (Preibisch et al., 2011), sowie zusätzlich in weiten Bereichen des Parietal- und Okzipitallappens. Da unsere gesunden Kontrollen mit im Schnitt 65 Jahren im Vergleich zu den MCI- und AD-Patienten mit jeweils im Schnitt 69 Jahren im Mittel etwas jünger waren, müssen Effekte des Alters hier berücksichtigt werden, auch wenn die Altersunterschiede nicht signifikant waren. Die Veränderungen okzipital scheinen also vor allem auf das Alter zurückzuführen zu sein, wohingegen der CBF im Parietallappen sowohl mit dem Alter als auch mit dem MMSE korreliert. Auch in früheren

Perfusions-SPECT-Studien des Gehirns wurde schon eine Korrelation des CBF parietal mit dem Stadium der AD beschrieben (Imran et al., 1999). Außerdem weisen diese und unsere Daten daraufhin, dass die Verminderung des CBF temporal vor allem auf die AD und nicht auf das Alter zurückzuführen ist (Imran et al., 1999).

Das globale Volumen der grauen Substanz korreliert im ganzen Kollektiv hoch signifikant mit dem Ergebnis der MMSE. Außerdem traten positive Korrelationen mit dem Ergebnis der MMSE in fast allen ROIs des Temporal-, Parietal- und Okzipitallappens auf. Negative Korrelationen des Volumens der grauen Substanz mit dem Alter wurden vor allem temporal sowie im limbischen System beobachtet. Dies könnte zu dem Schluss führen, dass die Veränderungen im limbischen System auf das Alter zurückzuführen sind. Allerdings wurde gezeigt, dass das limbische System von Atrophie im Rahmen des normalen Alterns größtenteils ausgespart wird (Good et al., 2002; Hiroshi Matsuda, 2013). In einer anderen Studie zeigte sich sowohl im Rahmen normalen Alterns als auch bei AD eine Verminderung des Volumens des medialen temporalen Kortex, wobei die Verminderung des Volumens im Rahmen des normalen Alterns vor allem auf eine reduzierte Kortexoberfläche zurückzuführen waren, die Volumenabnahme bei AD jedoch auf eine Abnahme der Kortexdicke (Dickerson et al., 2009). Da hier in unserer Studie das kortikale Volumen bestimmt wurde, könnten also beide Effekte einen Einfluss haben. Die gezeigte Korrelation muss dennoch kritisch betrachtet werden und könnte zumindest zu einem Teil auch darauf zurückzuführen sein, dass die AD- und MCI-Gruppen im Schnitt etwas älter waren als die HC Gruppe, wodurch dieser Effekt vorgetäuscht werden könnte. Die fehlende Korrelation des Volumens der grauen Substanz im Bereich des limbischen Systems mit dem Ergebnis der MMSE im Gesamtkollektiv könnte dadurch erklärt werden, dass der Hippocampus bereits atrophische Veränderungen zeigt, bevor erste Symptome auftreten und somit auch bevor klinische Tests auffällig werden (Fox et al., 1996). Im weiteren Krankheitsfortschritt zeigt allerdings die Atrophie im Bereich des Temporal- und Parietallappens eine gute Korrelation mit dem Ergebnis der MMSE. Unsere Ergebnisse stimmen gut überein mit einer Studie in der ebenfalls im Gesamtkollektiv eine gute Korrelation des Ergebnisses für Gedächtnisleistung einer neuropsychologischen Testbatterie der ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) mit der Atrophie im medialen und lateralen Temporallappen beschrieben wurde, wobei niedrigere Testergebnisse mit einer fortgeschrittenen kortikalen Atrophie vor allem temporo-parietal assoziiert waren (Nho et al., 2012).

III.4.6. Die Hypothese der kognitiven Reserve

Das Prinzip der kognitiven Reserve gründet auf der Beobachtung, dass Patienten mit einer höheren Schulbildung, einem höheren prämorbidem IQ, besseren beruflichen Leistungen oder besserer

Einbindung in Freizeitaktivitäten ein geringeres Risiko haben, alzheimer-typische Symptome zu entwickeln (Stern, 2006). So zeigen Patienten mit höherer Schulbildung trotz signifikanter alzheimer-typischer Atrophie oft mildere klinische Symptome als vergleichbare Patienten mit geringerer Schulbildung (Querbes et al., 2009). Außerdem weisen höher gebildete Patienten mit leichter AD im Vergleich zu weniger gebildeten Patienten mit leichter AD vermehrte Amyloidablagerungen lateral frontal sowie signifikant verminderten Glukosemetabolismus im temporoparietalen Kortex auf (Kemppainen et al., 2008). Dieser Effekt trifft auch auf die cerebrale Perfusion zu, wobei hier der größte Effekt auf die kognitive Reserve durch die Einbindung in Freizeitaktivitäten bedingt war (Scarmeas, Zarahn, Anderson, & et al., 2003). Derartige Voraussetzungen führen also dazu, dass manche Patienten wahrscheinlich über eine erhöhte Neuroplastizität (Vance, Roberson, McGuinness, & Fazeli, 2010) die pathologischen Veränderungen im Gehirn besser kompensieren können (Stern, 2002).

Auch im hier untersuchten gesamten Kollektiv zeigte sich eine positive Korrelation der Schulbildung in Jahren mit dem Ergebnis der MMSE, was die Hypothese der kognitiven Reserve unterstützt. Allerdings traten keine signifikanten Korrelationen der Schulbildung in Jahren mit dem Glukosemetabolismus, CBF oder Volumen der grauen Substanz auf, was an den eher kleinen Gruppengrößen liegen könnte.

Die Hypothese der kognitiven Reserve ist für den klinischen Alltag insofern wichtig, als dass versucht werden kann, das Auftreten von Symptomen bei Risiko-Patienten hinauszuzögern und auch das Fortschreiten der Symptomatik durch gezieltes kognitives Training zu verlangsamen. In einer Studie zur kognitiven Intervention konnten zuvor bereits nach 6-monatiger Intervention sowohl bei AD- als auch bei MCI-Patienten positive Effekte auf den Hirnmetabolismus wie auch auf die kognitive Leistung nachgewiesen werden (Forster et al., 2011).

In jedem Fall ist zukünftig eine noch exaktere Charakterisierung der einzelnen Faktoren, welche die kognitive Reserve beeinflussen, von Nöten. In der Zukunft könnten weiterentwickelte Interventionsstrategien zum Beispiel eine Integration von kognitiven und nicht-kognitiven Stimulationen enthalten und für den Patienten individuell geplant werden (W. Xu, Yu, Tan, & Tan, 2015).

III.4.7. Limitationen

Limitationen der hier vorliegenden Arbeit sind unter anderem die rein klinische Diagnosestellung durch das Zentrum für kognitive Störungen der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Klinikum rechts der Isar. Eine histopathologische Sicherung der Diagnose post mortem konnte wie in der überwiegenden Anzahl bereits publizierter Studien nicht durchgeführt werden, sodass eine geringe Rest-Unsicherheit bezüglich der Korrektheit der klinischen Diagnosen bleibt.

Eine weitere Limitation sind die Gruppengrößen des Kollektivs. Besonders die Kontrollgruppe war mit nur 11 Personen relativ klein, sodass die statistischen Auswertungen und Signifikanzen in größeren Kollektiven weiter überprüft und bestätigt werden sollten. Außerdem war die gesunde Kontrollgruppe zum Untersuchungszeitpunkt im Schnitt 4,1 Jahre jünger als die Patientengruppen. In den voxelbasierten Analysen und Korrelationen wurden Effekte durch Alter und Geschlecht berücksichtigt, in den ROI-Analysen allerdings nicht.

III.5. Zusammenfassung

Die Demenz vom Alzheimer-Typ (AD) ist die häufigste neurodegenerative Demenzerkrankung und umfasst eine Reihe pathologischer Veränderungen im Gehirn. Der Verdacht auf eine AD wird meist anhand von klinischen Tests wie z.B. MMSE und CDR objektiviert. In den letzten Jahren hat sich die ^{18}F -FDG-PET als valide und sensitive Methode zur Frühdiagnose und frühen Differenzialdiagnose von neurodegenerativen Demenzerkrankungen herausgestellt. Die PET-Untersuchung erfordert allerdings die intravenöse Gabe eines radioaktiv markierten Tracers und ist somit eine invasive Untersuchungsmethode mit verursachter Strahlenbelastung für die Patienten. Des Weiteren enthält die alleinige PET in Abhängigkeit vom Tracer nur geringe morphologische Informationen, sodass immer auch eine zusätzliche Bildgebung zur Darstellung der Morphologie von Nöten ist. Die PET-Untersuchung ist außerdem im Vergleich zu den weit verbreiteten strukturellen CT- und MRT-Verfahren immer noch eine relativ gering verfügbare Untersuchung, welche in verhältnismäßig wenigen Krankenhäusern angeboten wird. Um in Zukunft eine modernste Demenzdiagnostik flächendeckend gewährleisten zu können, sind spezialisierte Zentrenbildungen mit ausgewiesener interdisziplinärer Expertise unverzichtbar. Auch eine weitere wissenschaftliche Evaluation neuerer, weniger invasiver Untersuchungsmethoden erscheint erstrebenswert. Da der cerebrale Glukosemetabolismus eng an die cerebrale Perfusion gekoppelt ist, rückte das nicht-invasive arterial spin labeling (ASL) MRT in letzter Zeit immer mehr in den Vordergrund. Es handelt sich hierbei um eine funktionelle MRT-Untersuchung, bei welcher das Blut durch Invertierung der Magnetisierung als endogener Tracer verwendet wird, also eine nicht invasive Untersuchungsmethode ohne Strahlenbelastung. In vielen Studien konnte ein gutes Überlappen der Ausbreitungsmuster von cerebralem Hypometabolismus (gemessen mittels ^{18}F -FDG-PET) und cerebraler Hypoperfusion (gemessen mittels ASL-MRT) bei der AD gezeigt werden. Allerdings wurden bisherige Studien fast ausschließlich an getrennten PET und MRT-Geräten durchgeführt. Durch die Variabilität von CBF und Glukosemetabolismus, welche sich innerhalb von Minuten verändern können, besteht die Gefahr einer Verfälschung der Ergebnisse. Abgesehen von einem vor Kurzem veröffentlichten Abstract ist unsere vorliegende Arbeit die erste, in welcher diese beiden funktionellen Untersuchungsmethoden an einem integrierten PET-MRT-Scanner nach simultaner Messung verglichen wurden. Zu diesem Zweck wurden quantitative ROI-Analysen und voxelbasierte Vergleiche durchgeführt. Unsere Daten, welche funktionelle Veränderungen bei der AD vor allem im Temporal- und Parietallappen aufzeigen, bestätigen die bisherigen Forschungsergebnisse und weisen auf eine gute Vergleichbarkeit der Ausbreitung von cerebralem Hypometabolismus und cerebraler Hypoperfusion bei der AD innerhalb von Gruppenvergleichen hin. In unserer Arbeit wurden allerdings keine Einzel-Personen-/Patienten-Vergleiche durchgeführt. Verschiedene andere Studien weisen zwar darauf hin, dass die ASL auch im Einzel-Personen-/Patienten-Setting als diagnostisches Tool geeignet ist, um AD sicher von HC zu

unterscheiden. Allerdings scheint die ^{18}F FDG-PET vor allem in der Frühdiagnostik des MCI-Stadiums noch klar überlegen zu sein, da in vorliegender Arbeit selbst im Gruppenvergleich keine signifikanten Veränderungen des CBF im Vergleich MCI zu HC nachweisbar waren, wohingegen die ^{18}F FDG-PET im selben Vergleich sehr wohl signifikante Unterschiede des ^{18}F FDG-Uptakes im Bereich des Temporallappens, posterioren Cingulum und Precuneus zeigen konnte. Ein Nachteil der in dieser Arbeit verwendeten pASL-Technik (pulsed ASL) ist ihre verhältnismäßig geringe Bildauflösung und ihre geringe signal-to-noise-ratio. Die ASL-Technik wird jedoch ständig weiterentwickelt, so dass eines Tages bei besserer Datenqualität und Auflösung der ASL-MRT sowie bei standardisierten Akquisitionsbedingungen und automatisierten Analysetools grundsätzlich vorstellbar wäre, die ^{18}F FDG-Untersuchung in der Diagnostik der AD eventuell durch die ASL ersetzen zu können. Dazu sind allerdings dringend große, prospektive, randomisierte Vergleichsstudien mit standardisierter ASL-MRT-Methodik von Nöten.

Neben den funktionellen Veränderungen im Gehirn treten bei der AD auch morphologische Veränderungen auf. Die Atrophie weist dabei typischerweise ein etwas anderes Ausbreitungsmuster auf als Hypoperfusion und Hypometabolismus und korreliert mehr mit dem neuropathologischen Ausbreitungsmuster von Tau-Neurofibrillen. Es wurden zwei verschiedene Methoden zur Quantifizierung der Atrophie verwendet: die Bestimmung des Volumens der grauen Substanz mittels VBM und die Bestimmung der kortikalen Dicke mittels FreeSurfer. Mit beiden Methoden zeigt sich ein grundsätzlich ähnliches Verteilungsmuster der Atrophie mit Schwerpunkt im medialen Temporallappen und temporoparietalen Kortex, wobei mittels VBM ein weit ausgedehnterer Befall beobachtet wurde. Dies kann darauf zurückgeführt werden, dass mittels VBM neben Veränderungen der kortikalen Dicke auch Veränderungen der Kortexoberfläche und der Fältelung mitgemessen werden. In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass auch die kortikale Atrophie ein verlässlicher Biomarker zur Diagnostik einer AD ist.

In Zukunft könnte eine umfassende bildgebende Demenzabklärung aus multimodalen PET- und MRT-Datenakquisitionen wie einem Amyloid- und/oder Tau-PET in Kombination mit einem strukturellen MRT sowie einem funktionellen ASL-MRT bestehen. Die Entwicklung neuer pathophysiologisch ursächlich wirksamer Medikamente ist aktuell ein weiterer Schwerpunkt in der Demenzforschung. Wenn in Zukunft solche neuen Medikamente eine Zulassung erhielten, könnte die multimodale PET- und MRT-Bildgebung hier nicht nur eine wichtige Rolle in der Frühdiagnostik, sondern zusätzlich eine wichtige Rolle im Therapiemonitoring neurodegenerativer Demenzerkrankungen einnehmen.

III.6. Anhang

Tabelle 5: ROI-Analyse: Vergleich (t-Test) des normalisierten, PVE-korrigierten, regionalen ^{18}FDG -Uptakes der verschiedenen Gruppen (AD, MCI und HC)

Subject group	Relativer ^{18}FDG -Uptake (normalisiert, PVE-korrigiert)			t-Test ($p \leq 0,05$) $\alpha_i \leq 0,0167$		
	HC	MCI	AD	HC > AD	MCI > AD	HC > MCI
Global GM (all ROIs)	0,98 ± 0,08	0,90 ± 0,13	0,85 ± 0,12	0,0001		0,0392
Frontal lobe	0,97 ± 0,09	0,90 ± 0,14	0,86 ± 0,13	0,003		
Frontal sup.	0,82 ± 0,10	0,78 ± 0,14	0,73 ± 0,13	0,0181		
Frontal sup. Medial	0,95 ± 0,12	0,87 ± 0,17	0,83 ± 0,13	0,0117		
Frontal sup. Orbital	1,03 ± 0,08	0,95 ± 0,16	0,95 ± 0,15	0,0276		
Frontal mid	0,96 ± 0,13	0,88 ± 0,16	0,82 ± 0,15	0,0092		
Frontal mid orbital	1,00 ± 0,13	0,87 ± 0,20	0,88 ± 0,18	0,0185		0,0360
Frontal medial orbital	1,13 ± 0,11	1,05 ± 0,18	1,04 ± 0,15	0,0210		
Frontal inf. operculum	0,95 ± 0,11	0,89 ± 0,13	0,83 ± 0,12	0,0052		
Frontal inf. orbital	1,06 ± 0,11	0,94 ± 0,13	0,93 ± 0,14	0,0031		0,0105
Frontal inf. Tri.	0,92 ± 0,10	0,86 ± 0,15	0,81 ± 0,14	0,0087		
Rolandic operculum	1,03 ± 0,12	1,00 ± 0,16	0,94 ± 0,14			
Insula	1,06 ± 0,09	1,02 ± 0,13	0,96 ± 0,13	0,0061		
Rectus	1,24 ± 0,10	1,14 ± 0,15	1,13 ± 0,15	0,0095		0,0418
Olfactory	1,04 ± 0,07	0,99 ± 0,12	0,95 ± 0,13	0,0029		
Supp. Motor area	1,01 ± 0,09	0,92 ± 0,13	0,87 ± 0,15	0,0003		0,0279
Precentral	0,87 ± 0,11	0,84 ± 0,14	0,81 ± 0,13			
Paracentral lobule	0,88 ± 0,11	0,82 ± 0,14	0,80 ± 0,15			
Cingulum	1,04 ± 0,16	0,92 ± 0,14	0,89 ± 0,13	0,0122		0,0482
Ant. Cingulum	0,94 ± 0,16	0,86 ± 0,13	0,85 ± 0,13			
Mid. cingulum	1,12 ± 0,17	0,97 ± 0,16	0,94 ± 0,15	0,0056		0,0260
Pos. cingulum	0,88 ± 0,1	0,79 ± 0,15	0,72 ± 0,16	0,0282		
Deep GM	0,83 ± 0,11	0,83 ± 0,16	0,77 ± 0,12			
Caudate	0,77 ± 0,20	0,75 ± 0,24	0,66 ± 0,17			
Putamen	1,02 ± 0,11	1,02 ± 0,19	0,96 ± 0,17			
Pallidum	0,45 ± 0,07	0,48 ± 0,13	0,42 ± 0,12			
Thalamus	0,79 ± 0,09	0,81 ± 0,13	0,78 ± 0,12			
Temporal Lobe	1,00 ± 0,07	0,90 ± 0,12	0,82 ± 0,11	<0,0001	0,0254	0,0088
Heschl	1,22 ± 0,15	1,09 ± 0,15	1,02 ± 0,16	0,0009		0,0247
Sup. temporal	1,10 ± 0,08	1,00 ± 0,14	0,93 ± 0,13	<0,0001		0,0111
Sup. temporal pole	0,78 ± 0,08	0,68 ± 0,12	0,63 ± 0,13	0,0001		0,0105
Mid. Temporal	1,03 ± 0,10	0,93 ± 0,12	0,82 ± 0,14	<0,0001	0,0029	0,0184
Mid. temporal pole	0,80 ± 0,08	0,68 ± 0,11	0,69 ± 0,11	0,0022		0,0025
Inf. temporal	0,97 ± 0,08	0,89 ± 0,13	0,79 ± 0,13	<0,0001	0,0051	
Fusiform gyrus	1,01 ± 0,08	0,91 ± 0,17	0,89 ± 0,14	0,0003		0,0294
Limbic system	0,87 ± 0,06	0,82 ± 0,11	0,78 ± 0,09	0,0016		
Hippocampus	0,79 ± 0,10	0,75 ± 0,12	0,71 ± 0,10	0,0331		

Parahippocampus	0,92 ± 0,06	0,86 ± 0,11	0,83 ± 0,10	0,0012		
Amygdala	0,95 ± 0,06	0,89 ± 0,12	0,89 ± 0,10	0,0061		
Parietal lobe	0,94 ± 0,10	0,86 ± 0,14	0,77 ± 0,14	0,0001	0,0340	
Postcentral	0,87 ± 0,10	0,81 ± 0,14	0,80 ± 0,13			
Sup. parietal	0,83 ± 0,14	0,77 ± 0,17	0,67 ± 0,16	0,0027	0,0283	
Inf. parietal	0,98 ± 0,11	0,88 ± 0,17	0,75 ± 0,15	<0,0001	0,0077	
Supramarginal	0,93 ± 0,11	0,86 ± 0,13	0,79 ± 0,13	0,0017		
Angular	1,01 ± 0,11	0,87 ± 0,15	0,72 ± 0,16	<0,0001	0,0006	0,0047
Precuneus	1,11 ± 0,10	1,00 ± 0,15	0,88 ± 0,17	<0,0001	0,0056	0,0171
Occipital lobe	1,11 ± 0,10	1,00 ± 0,15	0,94 ± 0,14	0,0001		0,0155
Calcarine	1,31 ± 0,12	1,13 ± 0,16	1,11 ± 0,16	0,0002		0,0017
Cuneus	1,25 ± 0,14	1,10 ± 0,17	0,99 ± 0,18	<0,0001	0,0344	0,0110
Sup. occipital	0,97 ± 0,11	0,88 ± 0,16	0,80 ± 0,16	0,0007		
Mid. occipital	0,95 ± 0,12	0,89 ± 0,15	0,78 ± 0,16	0,0007	0,0121	
Inf. Occipital	0,93 ± 0,11	0,86 ± 0,15	0,81 ± 0,17	0,0066		
Lingual gyrus	1,19 ± 0,10	1,08 ± 0,16	1,08 ± 0,14	0,0059		0,0262

In der Tabelle wurden die p-Werte für eine falsche Ablehnung der Null-Hypothesen angegeben. Zur besseren Übersichtlichkeit werden nur signifikante Ergebnisse eingetragen. P-Werte $p > 0,05$ werden nicht dargestellt, p-Werte $> 0,0167$ grau.

Tabelle 6: Vergleich (t-Test) des normalisierten, regionalen ^{18}FDG -Uptakes (ohne PVE-Korrektur) der verschiedenen Gruppen (AD, MCI und HC)

Subject group	Relativer ^{18}FDG -Uptake (normalisiert)			t-Test ($p < 0,05$)		
	HC	MCI	AD	HC > AD	MCI > AD	HC > MCI
pos. Cingulum	1,18 ± 0,11	1,12 ± 0,19	1,03 ± 0,17	0,0018		
Hippocampus	1,03 ± 0,07	0,98 ± 0,10	0,95 ± 0,10	0,0030		

Tabelle 7: Vergleich (t-Test) der regionalen, cerebralen Perfusion der verschiedenen Gruppen (AD, MCI und HC)

Subject group	CBF _{corr} [ml/100 g/min]			t-Test p ≤ 0,05		
	HC	MCI	AD	HC > AD	MCI > AD	HC < MCI
Global GM (all ROIs)	48,8 ± 6,8	45 ± 9,6	41,7 ± 7,9	0,0084		
Frontal lobe						
Inferior frontal, operculum	39,8 ± 8,5	39,2 ± 12,5	42,9 ± 11,5			
Inferior frontal, orbital	47,3 ± 8,8	46,6 ± 12,1	44,2 ± 12,7			
Inferior frontal, Tri.	31,8 ± 8,4	38,9 ± 17,5	43,1 ± 13,5			
Rolandic operculum	66,8 ± 14,0	65,5 ± 11,5	65,1 ± 11,2			
Insula	51,9 ± 10,6	53,3 ± 9,3	51,9 ± 9,1	0,0018		
Paracentral lobule	47,3 ± 22,1	39,0 ± 19,4	41,1 ± 20,9			
Cingulum						
Mid. cingulum	48,3 ± 11,0	44,5 ± 15,3	44,3 ± 13,3			
Pos. cingulum	37,8 ± 8,5	33,9 ± 13,6	29,3 ± 13,9	0,0169		
Deep GM						
Caudate	31,6 ± 7,1	28,8 ± 13,2	28,7 ± 11,5			
Putamen	45,7 ± 12,7	46,8 ± 11,6	46,9 ± 9,7			
Pallidum	23,0 ± 6,1	27,2 ± 8,9	26,5 ± 8,2			
Thalamus	49,5 ± 10,3	51,9 ± 17,5	47,6 ± 16,3			
Temporal Lobe						
Heschl	87,7 ± 15,1	79,3 ± 11,3	76,5 ± 13,7	0,0412		
Sup. temporal	73,7 ± 12,2	67,5 ± 11,4	61,5 ± 10,1	0,0089		
Sup. temporal pole	54,0 ± 13,0	51,1 ± 12,5	45,0 ± 9,8	0,049		
Mid. temporal	53,3 ± 7,5	47,4 ± 12,4	39,2 ± 11,0	0,0001	0,0157	
Mid. temporal pole	59,6 ± 12,8	51,0 ± 17,1	49,0 ± 17,4	0,0342		
Inf. temporal	30,2 ± 9,1	25,9 ± 13,9	19,4 ± 9,9	0,0031		
Fusiform gyrus	53,8 ± 7,8	47,0 ± 14,0	46,9 ± 14,8	0,0406		
Limbic system						
Hippocampus	57,6 ± 11,2	59,3 ± 8,4	57,2 ± 9,0			
Parahippocampus	64,8 ± 11,1	62,3 ± 8,9	63,2 ± 9,4			
Amygdala	53,3 ± 11,5	52,4 ± 12,5	56,6 ± 14,5			
Parietal lobe						
Postcentral	41,0 ± 7,9	36,6 ± 12,8	40,6 ± 11,5			
Sup. parietal	24,6 ± 11,4	21,3 ± 15,7	13,1 ± 8,8	0,0079	0,0378	
Inf. parietal	45,1 ± 7,9	37,1 ± 16,3	27,7 ± 11,6	<0,0001	0,0272	
Supramarginal	47,6 ± 7,9	44,2 ± 10,8	41,1 ± 10,8	0,0366		
Angular	42,8 ± 11,8	37,5 ± 17,9	27,5 ± 12,3	0,0015	0,0309	
Precuneus	44,7 ± 11,0	41,1 ± 14,5	33,0 ± 14,3	0,0079	0,0443	
Occipital lobe						
Calcarine	64,2 ± 7,7	58,5 ± 12,8	56,8 ± 17,3	0,0385		
Cuneus	57,6 ± 7,6	52,0 ± 15,9	43,8 ± 19,8	0,0006		
Sup. occipital	34,1 ± 10,6	29,5 ± 15,1	22,1 ± 13,0	0,0023		
Mid. occipital	29,5 ± 12,3	25,0 ± 15,6	14,5 ± 10,1	0,0023	0,0102	

Lingual gyrus	69,0 ± 11,5	63,1 ± 14,8	62,5 ± 13,3			
---------------	-------------	-------------	-------------	--	--	--

Nicht signifikante Ergebnisse mit $p > 0,05$ werden nicht dargestellt, nach Korrektur für multiples Testen nicht signifikante Ergebnisse ($p > 0,0167$) grau.

Tabelle 8: Mittelwert \pm Standardabweichung des Volumens der grauen Substanz in verschiedenen ROIs (regions of interest) extrahiert aus den geglätteten mit VBM bearbeiteten Daten sowie unabhängige two-sample-t-tests des Volumens der grauen Substanz in den verschiedenen ROIs

Subject group				t-Test (p<0,05)		
	HC	MCI	AD	HC > AD	MCI > AD	HC > MCI
Global GM (all ROIs)	0,44 \pm 0,03	0,43 \pm 0,03	0,40 \pm 0,03	0,0013	0,0018	
Frontal lobe	0,41 \pm 0,04	0,40 \pm 0,03	0,39 \pm 0,03			
Frontal sup.	0,34 \pm 0,03	0,34 \pm 0,02	0,33 \pm 0,03		0,0242	
Frontal sup. Medial	0,38 \pm 0,04	0,37 \pm 0,04	0,34 \pm 0,04			
Frontal sup. Orbital	0,45 \pm 0,04	0,44 \pm 0,05	0,43 \pm 0,04			
Frontal mid	0,39 \pm 0,04	0,37 \pm 0,03	0,36 \pm 0,04	0,0392		
Frontal mid orbital	0,45 \pm 0,05	0,44 \pm 0,05	0,43 \pm 0,04			
Frontal medial orbital	0,48 \pm 0,05	0,46 \pm 0,07	0,46 \pm 0,05			
Frontal inf. operculum	0,38 \pm 0,05	0,38 \pm 0,04	0,36 \pm 0,04			
Frontal inf. orbital	0,46 \pm 0,05	0,45 \pm 0,05	0,42 \pm 0,04	0,0388		
Frontal inf. Tri.	0,36 \pm 0,04	0,35 \pm 0,04	0,33 \pm 0,04	0,0441	0,0404	
Rolandic operculum	0,46 \pm 0,04	0,45 \pm 0,05	0,42 \pm 0,04	0,0122	0,0331	
Insula	0,53 \pm 0,05	0,52 \pm 0,05	0,50 \pm 0,05			
Rectus	0,53 \pm 0,04	0,51 \pm 0,07	0,50 \pm 0,05			
Olfactory	0,60 \pm 0,05	0,55 \pm 0,08	0,53 \pm 0,05	0,0008		0,0385
Supp. Motor area	0,42 \pm 0,05	0,41 \pm 0,03	0,40 \pm 0,05			
Precentral	0,35 \pm 0,05	0,34 \pm 0,03	0,33 \pm 0,03		0,0024	
Paracentral lobule	0,36 \pm 0,06	0,36 \pm 0,04	0,33 \pm 0,04		0,0286	
Cingulum	0,52 \pm 0,05	0,49 \pm 0,04	0,47 \pm 0,05	0,0072		
Ant. Cingulum	0,51 \pm 0,06	0,49 \pm 0,05	0,48 \pm 0,06			
Mid. cingulum	0,54 \pm 0,06	0,49 \pm 0,04	0,47 \pm 0,05	0,0042	0,0498	
Pos. cingulum	0,45 \pm 0,04	0,44 \pm 0,03	0,40 \pm 0,05	0,0009	0,0003	
Deep GM	0,38 \pm 0,05	0,39 \pm 0,05	0,36 \pm 0,05		0,0094	
Caudate	0,42 \pm 0,05	0,44 \pm 0,07	0,39 \pm 0,07		0,0195	
Putamen	0,42 \pm 0,08	0,42 \pm 0,07	0,36 \pm 0,07	0,0469	0,0125	
Pallidum	0,19 \pm 0,03	0,19 \pm 0,03	0,17 \pm 0,03		0,0139	
Thalamus	0,36 \pm 0,05	0,38 \pm 0,05	0,36 \pm 0,06			
Temporal Lobe	0,52 \pm 0,04	0,50 \pm 0,05	0,45 \pm 0,04	<0,0001	0,0009	
Heschl	0,49 \pm 0,06	0,47 \pm 0,08	0,43 \pm 0,06	0,0053	0,033	
Sup. temporal	0,45 \pm 0,03	0,44 \pm 0,05	0,40 \pm 0,04	0,0001	0,0070	
Sup. temporal pole	0,40 \pm 0,05	0,37 \pm 0,06	0,35 \pm 0,04	<0,0001		
Mid. Temporal	0,51 \pm 0,05	0,48 \pm 0,05	0,42 \pm 0,04	0,0001	<0,0001	
Mid. temporal pole	0,45 \pm 0,05	0,45 \pm 0,07	0,43 \pm 0,05	0,0028		
Inf. temporal	0,56 \pm 0,04	0,54 \pm 0,05	0,48 \pm 0,04	<0,0001	0,0002	
Fusiform gyrus	0,66 \pm 0,04	0,62 \pm 0,06	0,59 \pm 0,05	0,0001	0,0415	0,0434
Limbic system	0,61 \pm 0,04	0,55 \pm 0,07	0,53 \pm 0,05	<0,0001		0,0084
Hippocampus	0,55 \pm 0,03	0,50 \pm 0,08	0,47 \pm 0,05	<0,0001		0,0067
Parahippocampus	0,63 \pm 0,04	0,58 \pm 0,07	0,57 \pm 0,05	0,0003		0,015
Amygdala	0,68 \pm 0,09	0,59 \pm 0,11	0,56 \pm 0,07	0,0014		0,0181

Parietal lobe	0,41 ± 0,04	0,40 ± 0,03	0,36 ± 0,04	0,0005	0,0001	
Postcentral	0,36 ± 0,04	0,35 ± 0,03	0,32 ± 0,03	0,0066	0,0004	
Sup. parietal	0,34 ± 0,03	0,34 ± 0,03	0,31 ± 0,04	0,0038	0,0008	
Inf. parietal	0,44 ± 0,04	0,43 ± 0,04	0,38 ± 0,06	0,0006	0,0012	
Supramarginal	0,46 ± 0,05	0,44 ± 0,05	0,40 ± 0,04	0,0018	0,0015	
Angular	0,47 ± 0,05	0,45 ± 0,06	0,40 ± 0,06	0,0002	0,0043	
Precuneus	0,47 ± 0,04	0,46 ± 0,03	0,42 ± 0,06	0,0025	0,0112	
Occipital lobe	0,46 ± 0,04	0,44 ± 0,04	0,42 ± 0,04	0,0074	0,0415	
Calcarine	0,48 ± 0,06	0,46 ± 0,06	0,47 ± 0,07			
Cuneus	0,45 ± 0,04	0,44 ± 0,05	0,42 ± 0,07			
Sup. occipital	0,37 ± 0,03	0,36 ± 0,04	0,31 ± 0,05	0,0002	0,0004	
Mid. occipital	0,43 ± 0,04	0,42 ± 0,05	0,36 ± 0,05	0,0002	0,0001	
Inf. Occipital	0,47 ± 0,06	0,44 ± 0,05	0,41 ± 0,06	0,0054	0,0223	
Lingual gyrus	0,53 ± 0,05	0,50 ± 0,05	0,50 ± 0,05			

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde auf eine Darstellung der nicht-signifikanten Werte ($p \geq 0,05$) verzichtet, Werte mit $p > 0,0167$ werden grau dargestellt.

Tabelle 9: unabhängige t-Tests der kortikalen Dicke der mit FreeSurfer analysierten aseg_stats-Werte

ROI (region of interest)	Mittelwert ± Standardabweichung			t-Test (p<0,05)		
	HC	MCI	AD	HC>AD	MCI>AD	HC>MCI
MeanThickness	2,30 ± 0,09	2,32 ± 0,11	2,22 ± 0,09	0,0107	0,0004	
frontal						
Caudalmiddlefrontal	2,32 ± 0,12	2,35 ± 0,18	2,25 ± 0,14		0,0043	
Frontalpole	2,51 ± 0,22	2,53 ± 0,26	2,56 ± 0,24			
lateralorbitofrontal	2,38 ± 0,09	2,44 ± 0,13	2,40 ± 0,13			
parsopercularis	2,36 ± 0,09	2,39 ± 0,15	2,35 ± 0,14			
parsorbitalis	2,47 ± 0,15	2,48 ± 0,22	2,47 ± 0,23			
parstriangularis	2,23 ± 0,12	2,25 ± 0,17	2,20 ± 0,15			
paracentral	2,22 ± 0,16	2,26 ± 0,15	2,21 ± 0,13			
precentral	2,33 ± 0,14	2,40 ± 0,16	2,32 ± 0,16		0,0148	
superiorfrontal	2,43 ± 0,09	2,49 ± 0,16	2,41 ± 0,13		0,0052	
rostralmiddlefrontal	2,13 ± 0,08	2,20 ± 0,15	2,15 ± 0,13			
medialorbitofrontal	2,23 ± 0,13	2,23 ± 0,12	2,20 ± 0,14			
Insula	2,83 ± 0,13	2,86 ± 0,18	2,83 ± 0,18			
Cingulum						
caudalanteriorcingulate	2,50 ± 0,23	2,52 ± 0,21	2,51 ± 0,23			
Isthmuscingulate	2,31 ± 0,20	2,20 ± 0,18	2,08 ± 0,17	0,0033	0,0185	
posteriorcingulate	2,37 ± 0,18	2,35 ± 0,16	2,28 ± 0,15			
rostralanteriorcingulate	2,63 ± 0,16	2,71 ± 0,19	2,72 ± 0,25			
limbic system						
entorhinal	3,39 ± 0,29	3,14 ± 0,32	3,05 ± 0,28	0,0029		
parahippocampal	2,56 ± 0,28	2,52 ± 0,21	2,45 ± 0,22			
temporal						
inferiortemporal	2,64 ± 0,15	2,62 ± 0,10	2,50 ± 0,14	0,0118	0,0035	
middletemporal	2,70 ± 0,13	2,64 ± 0,15	2,50 ± 0,14	0,0003	0,0025	
superiortemporal	2,65 ± 0,14	2,59 ± 0,17	2,48 ± 0,16	0,0025	0,0118	
temporalpole	3,58 ± 0,21	3,39 ± 0,30	3,44 ± 0,26			
transversetemporal	2,26 ± 0,12	2,19 ± 0,24	2,20 ± 0,20			
fusiform	2,60 ± 0,09	2,55 ± 0,17	2,43 ± 0,15	0,0001	0,0023	
Parietal						
inferiorparietal	2,26 ± 0,08	2,27 ± 0,16	2,07 ± 0,14	<0,0001	<0,0001	
postcentral	1,94 ± 0,08	1,97 ± 0,13	1,89 ± 0,11		0,0045	
precuneus	2,22 ± 0,16	2,24 ± 0,16	2,04 ± 0,14	0,0002	<0,0001	
superiorparietal	2,02 ± 0,09	2,08 ± 0,16	1,91 ± 0,14	0,0048	<0,0001	
supramarginal	2,35 ± 0,10	2,36 ± 0,15	2,21 ± 0,13	0,0007	<0,0001	
Occipital						
Cuneus	1,77 ± 0,11	1,81 ± 0,13	1,74 ± 0,12		0,0375	
lateraloccipital	2,09 ± 0,10	2,08 ± 0,18	1,96 ± 0,15	0,0024	0,0061	
pericalcarine	1,52 ± 0,10	1,60 ± 0,12	1,62 ± 0,11	(0,0076)		
Lingual	1,90 ± 0,10	1,93 ± 0,12	1,86 ± 0,10		0,0448	

Für die bessere Übersicht wurden nicht signifikante Werte ($p > 0,05$) nicht eingetragen, Werte mit $p > 0,0167$ werden grau dargestellt. Signifikante Ergebnisse mit kortikale Dicke_{AD} > kortikale Dicke_{HC} oder kortikale Dicke AD > kortikale Dicke_{MCI} wurden in Klammern dargestellt.

Tabelle 10: Mittelwert \pm Standardabweichung des Volumens der grauen Substanz in verschiedenen FreeSurfer-ROIs extrahiert aus den geglätteten mit VBM bearbeiteten Daten sowie unabhängige two-sample-t-tests des Volumens der grauen Substanz in den verschiedenen ROIs

ROI (region of interest)	Mittelwert \pm Standardabweichung			t-Test ($p \leq 0,05$)		
	AD	MCI	HC	HC>AD	MCI>AD	HC>MCI
grey matter volume						
frontal						
caudalmiddlefrontal	0,45 \pm 0,06	0,48 \pm 0,04	0,49 \pm 0,04	0,0266	0,0065	
frontalpole	0,51 \pm 0,05	0,50 \pm 0,07	0,50 \pm 0,05			
lateralorbitofrontal	0,47 \pm 0,04	0,48 \pm 0,05	0,50 \pm 0,04	0,0263		
parsopercularis	0,43 \pm 0,05	0,45 \pm 0,05	0,45 \pm 0,04			
parsorbitalis	0,44 \pm 0,04	0,47 \pm 0,07	0,48 \pm 0,05	0,0336		
parstriangularis	0,38 \pm 0,04	0,41 \pm 0,05	0,40 \pm 0,04		0,0159	
paracentral	0,38 \pm 0,05	0,39 \pm 0,03	0,42 \pm 0,06			
precentral	0,37 \pm 0,04	0,40 \pm 0,04	0,40 \pm 0,04		0,0034	
superiorfrontal	0,46 \pm 0,04	0,47 \pm 0,03	0,48 \pm 0,04			
rostralmiddlefrontal	0,46 \pm 0,05	0,48 \pm 0,05	0,51 \pm 0,06			
medialorbitofrontal	0,51 \pm 0,05	0,51 \pm 0,07	0,54 \pm 0,05	0,0493		
insula	0,43 \pm 0,03	0,44 \pm 0,04	0,46 \pm 0,03	0,0039		
cingulum						
caudalanteriorcingulate	0,49 \pm 0,06	0,51 \pm 0,05	0,52 \pm 0,07			
isthmuscingulate	0,50 \pm 0,05	0,52 \pm 0,04	0,55 \pm 0,04	0,0036	0,036	
posteriorcingulate	0,45 \pm 0,04	0,47 \pm 0,04	0,51 \pm ,05	0,0062		
rostralanteriorcingulate	0,46 \pm 0,06	0,48 \pm 0,05	0,49 \pm 0,06			
limbic system						
entorhinal	0,68 \pm 0,07	0,70 \pm 0,09	0,77 \pm 0,06	0,0007		0,0158
parahippocampal	0,60 \pm 0,05	0,61 \pm 0,06	0,65 \pm 0,04	0,0047		
temporal						
inferiortemporal	0,54 \pm 0,05	0,60 \pm 0,05	0,62 \pm 0,04	<0,0001	<0,0001	
middletemporal	0,49 \pm 0,05	0,56 \pm 0,05	0,59 \pm 0,06	0,0002	<0,0001	
superiortemporal	0,44 \pm 0,04	0,48 \pm 0,05	0,50 \pm 0,03	<0,0001	0,0036	
temporalpole	0,58 \pm 0,07	0,59 \pm 0,10	0,67 \pm 0,07	0,0027		0,0311
transversetemporal	0,35 \pm 0,05	0,38 \pm 0,07	0,38 \pm 0,04	0,0109	0,0349	
fusiform	0,59 \pm 0,05	0,63 \pm 0,06	0,66 \pm 0,03	<0,0001	0,0121	
parietal						
inferiorparietal	0,45 \pm 0,06	0,51 \pm 0,05	0,54 \pm 0,05	<0,0001	0,0002	
postcentral	0,39 \pm 0,04	0,43 \pm 0,04	0,45 \pm 0,04	0,0017	0,004	
precuneus	0,49 \pm 0,07	0,51 \pm 0,04	0,54 \pm 0,04	0,0028		
superiorparietal	0,41 \pm 0,06	0,45 \pm 0,03	0,47 \pm 0,04	0,0005	0,0001	
supramarginal	0,45 \pm 0,05	0,49 \pm 0,05	0,52 \pm 0,05	0,0002	0,0011	
occipital						
cuneus	0,45 \pm 0,07	0,46 \pm 0,06	0,46 \pm 0,05			
lateraloccipital	0,40 \pm 0,06	0,44 \pm 0,05	0,46 \pm 0,05	0,0028	0,0101	
pericalcarine	0,43 \pm 0,08	0,40 \pm 0,09	0,42 \pm 0,08			
lingual	0,54 \pm 0,06	0,54 \pm 0,06	0,57 \pm 0,07			

Tabelle 11: partielle Korrelationen des normalisierten und PVE-korrigierten ^{18}F FDG-Uptakes mit Alter, MMSE und Geschlecht (männlich = 1, weiblich = 0), wobei die jeweils anderen zwei Variablen als Störvariablen behandelt wurden. Angegeben wird der Korrelationskoeffizient mit p-Wert in Klammern, falls $p \leq 0,05$

	partielle Korrelationen ($p \leq 0,05$)		
	Alter	MMSE	Geschlecht
Global GM (all ROIs)	0,2357 ($p=0,0432$)		
Frontal lobe			
Frontal sup.			
Frontal sup. Medial			
Frontal sup. Orbital			
Frontal mid			
Frontal mid orbital			
Frontal medial orbital			
Frontal inf. operculum			
Frontal inf. orbital			
Frontal inf. Tri.			
Rolandic operculum			
Insula			
Rectus			
Olfactory			
Supp. Motor area			
Precentral			
Paracentral lobule	0,2348 ($p=0,0440$)		
Cingulum			
Ant. Cingulum			
Mid. cingulum			
Pos. cingulum	0,2398 ($p=0,0396$)	0,2412 ($p=0,0385$)	
Deep GM			
Caudate	-0,03838 ($p=0,0007$)		-0,2536 ($p=0,0293$)
Putamen			
Pallidum			0,3767 ($p=0,0009$)
Thalamus			
Temporal Lobe	0,3284 ($p=0,0043$)		
Heschl	-0,2400 ($p=0,0395$)	0,3197 ($p=0,0055$)	
Sup. temporal		0,2998 ($p=0,0095$)	
Sup. temporal pole	-0,4267 ($p=0,0001$)	0,3343 ($p=0,0036$)	
Mid. Temporal		0,3719 ($p=0,0011$)	
Mid. temporal pole			
Inf. temporal		0,3028 ($p=0,0087$)	
Fusiform gyrus			
Limbic system			
Hippocampus			
Parahippocampus			
Amygdala			
Parietal lobe	0,2748 ($p=0,0178$)		
Postcentral	0,2354 ($p=0,0435$)		
Sup. parietal		0,2572 ($p=0,0269$)	
Inf. parietal		0,3236 ($p=0,0049$)	

Supramarginal		0,2463 (p=0,0344)
Angular	0,2332 (p=0,0456)	0,4093 (p=0,0003)
Precuneus		0,3747 (p=0,0010)
Occipital lobe		0,2481 (p=0,0331)
Calcarine		
Cuneus		0,3069 (p=0,0078)
Sup. occipital	0,2345 (p=0,0444)	0,2598 (p=0,0254)
Mid. occipital	0,2968 (p=0,0102)	0,2995 (p=0,0095)
Inf. Occipital	0,2430 (p=0,0369)	
Lingual gyrus		

Tabelle 12: partielle Korrelationen der PVE-korrigierten cerebralen Perfusion (CBF) mit Alter, MMSE und Geschlecht (männlich = 1, weiblich = 0), wobei die jeweils anderen zwei Variablen als Störvariablen behandelt wurden. Angegeben wird der Korrelationskoeffizient mit p-Wert in Klammern, falls $p \leq 0,05$

	partielle Korrelationen ($p \leq 0,05$)		
	Alter	MMSE	Geschlecht
Subject group			
Global GM (all ROIs)			-0,3378 ($p=0,0032$)
Frontal lobe Inferior frontal, operculum Inferior frontal, orbital Inferior frontal, Tri. Rolandic operculum Insula Paracentral lobule	0,2909 ($p=0,0119$)		-0,2486 ($p=0,0327$)
Cingulum Mid. cingulum Pos. cingulum			-0,3894 ($p=0,0006$)
Deep GM Caudate Putamen Pallidum Thalamus	-0,3482 ($p=0,0024$) 0,2507 ($p=0,0312$)		-0,4382 ($p=0,0001$) -0,2804 ($p=0,0155$) -0,3739 ($p=0,0010$)
Temporal Lobe Heschl Sup. temporal Sup. temporal pole Mid. temporal Mid. temporal pole Inf. temporal Fusiform gyrus		0,3466 ($p=0,0025$) 0,3919 ($p=0,0006$) 0,3479 ($p=0,0024$) 0,3157 ($p=0,0062$) 0,2334 ($p=0,0454$)	-0,2300 ($p=0,0487$) -0,2576 ($p=0,0267$) -0,2436 ($p=0,0365$)
Limbic system Hippocampus Parahippocampus Amygdala	0,3777 ($p=0,0009$)		
Parietal lobe Postcentral Sup. parietal Inf. parietal Supramarginal Angular Precuneus	-0,3476 ($p=0,0024$) -0,2581 ($p=0,0264$) -0,2622 ($p=0,0240$) -0,2686 ($p=0,0207$)	0,3661 ($p=0,0013$) 0,2880 ($p=0,0128$) 0,2613 ($p=0,0246$) 0,2644 ($p=0,0228$)	-0,3421 ($p=0,0029$) -0,3328 ($p=0,0038$) -0,3176 ($p=0,0058$) -0,3264 ($p=0,0045$) -0,2686 ($p=0,0207$) -0,3895 ($p=0,0006$)
Occipital lobe Calcarine Cuneus Sup. occipital Mid. occipital	-0,2880 ($p=0,0128$) -0,3929 ($p=0,0005$) -0,3414 ($p=0,0029$) -0,4221 ($p=0,0002$)	0,2374 ($p=0,0417$)	-0,3112 ($p=0,0070$) -0,3463 ($p=0,0025$) -0,3551 ($p=0,0019$)

Lingual gyrus			
---------------	--	--	--

Tabelle 13: partielle Korrelationen des Volumens der grauen Substanz mit Alter, MMSE und Geschlecht (männlich = 1, weiblich = 0), wobei die jeweils anderen zwei Variablen als Störvariablen behandelt wurden. Angegeben wird der Korrelationskoeffizient mit p-Wert in Klammern, falls $p \leq 0,05$

	partielle Korrelationen ($p \leq 0,05$)		
	Alter	MMSE	Geschlecht
Global GM (all ROIs)	-0,2398 (p=0,0396)	0,4796 (p<0,0001)	-0,3105 (p=0,0071)
Frontal lobe	-0,2810 (p=0,0153)	0,3448 (p=0,0026)	-0,2828 (p=0,0146)
Frontal sup.		0,3382 (p=0,0032)	
Frontal sup. Medial			-0,2789 (p=0,0161)
Frontal sup. Orbital	-0,2660 (p=0,0220)		-0,2935 (p=0,0112)
Frontal mid		0,3583 (p=0,0017)	
Frontal mid orbital		0,2595 (p=0,0255)	-0,3340 (p=0,0036)
Frontal medial orbital	-0,3445 (p=0,0026)		-0,2530 (p=0,0297)
Frontal inf. operculum	-0,2873 (p=0,0131)	0,2383 (p=0,0409)	-0,2476 (p=0,0335)
Frontal inf. orbital	-0,4021 (p=0,0004)	0,3192 (p= 0,0056)	-0,2440 (p=0,0362)
Frontal inf. Tri.	-0,3083 (p=0,0075)	0,3360 (p=0,0034)	-0,2925 (p=0,0114)
Rolandic operculum	-0,3337 (p=0,0037)	0,3603 (p=0,0016)	-0,2355 (p=0,0434)
Insula	-0,4225 (p=0,0002)	0,2582 (p=0,0263)	-0,2726 (p=0,0188)
Rectus	-0,3947 (p=0,0005)		
Olfactory	-0,5509 (p<0,0001)	0,2761 (p=0,0173)	
Supp. Motor area			
Precentral			
Paracentral lobule			
Cingulum		0,3498 (p=0,0022)	-0,3215 (p=0,0052)
Ant. Cingulum	-0,3555 (p=0,0019)		-0,3928 (p=0,0005)
Mid. cingulum		0,3654 (p=0,0014)	-0,2826 (p=0,0148)
Pos. cingulum		0,4351 (p=0,0001)	
Deep GM	-0,2816 (p=0,0151)	0,2397 (p=0,0397)	-0,4881 (p<0,0001)
Caudate		0,2383 (p=0,0409)	-0,4256 (p=0,0002)
Putamen	-0,4483 (p=0,0001)	0,2287 (p=0,0500)	-0,4081 (p=0,0003)
Pallidum	-0,3564 (p=0,0018)		-0,3796 (p=0,0009)
Thalamus			-0,3932 (p=0,0005)
Temporal Lobe	-0,3996 (p=0,0004)	0,5120 (p<0,0001)	
Heschl	-0,4949 (p<0,0001)	0,4242 (p=0,0002)	-0,2683 (p=0,0208)
Sup. temporal	-0,4184 (p=0,0002)	0,4993 (p<0,0001)	
Sup. temporal pole	-0,4974 (p<0,0001)	0,2579 (p=0,0265)	
Mid. Temporal	-0,2623 (p=0,0239)	0,5356 (p<0,0001)	
Mid. temporal pole	-0,4725 (p<0,0001)		
Inf. temporal	-0,2724 (p=0,0189)	0,4894 (p<0,0001)	
Fusiform gyrus	-0,3748 (p=0,0010)	0,3666 (p=0,0013)	
Limbic system	-0,4120 (p=0,0003)		-0,2604 (p=0,0251)
Hippocampus	-0,4119 (p=0,0003)		-0,2501 (p=0,0316)
Parahippocampus	-0,3553 (p=0,0019)		-0,2465 (p=0,0342)

Amygdala	-0,4618 (p<0,0001)	-0,2521 (p=0,0303)
Parietal lobe	0,4453 (p=0,0001)	
Postcentral	0,4121 (p=0,0003)	-0,2581 (p=0,0264)
Sup. parietal	0,3888 (p=0,0006)	
Inf. parietal	0,3992 (p=0,0004)	
Supramarginal	0,4114 (p=0,0003)	-0,2372 (p=0,0419)
Angular	0,3377 (p=0,0033)	
Precuneus	0,3616 (p=0,0015)	
Occipital lobe	0,3696 (p=0,0012)	
Calcarine		-0,3085 (p=0,0075)
Cuneus	0,3130 (p=0,0066)	
Sup. occipital	0,3870 (p=0,0007)	
Mid. occipital	0,4371 (p=0,0001)	
Inf. Occipital	0,3462 (p=0,0025)	
Lingual gyrus		

IV. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Spaltung des APP physiologisch (oben) und pathologisch (unten) mit vermehrtem Anfall von A β	8
Abbildung 2: ¹⁸ FDG-PET-MRT: Sequenzen und Auswertung.....	21
Abbildung 3: Der grün markierte Bereich zeigt das mit pASL untersuchte Hirn-Volumen.....	22
Abbildung 4: Segmentierung der T1-gewichteten MRT-Aufnahmen.....	25
Abbildung 5: SPM8-Menü	26
Abbildung 6: Bearbeitungsschritte bei der Präprozessierung und der Korrektur des Partialvolumeneffektes der PET-Daten.....	28
Abbildung 7: SPM voxelbasierter Vergleich: two-sample-t-test des normalisierten, PVE-korrigierten ¹⁸ FDG-Uptakes der 45 AD und 11 HC, p<0,05 (FWE-korrigiert), threshold 20 Voxel, Alter und Geschlecht wurden als Störvariablen mitgerechnet.....	35
Abbildung 8: SPM voxelbasierter Vergleich: two-sample-t-test des normalisierten, PVE-korrigierten ¹⁸ FDG-Uptakes der 20 MCI und 11HC, p<0,001, threshold 20 Voxel, Alter und Geschlecht wurden als Störvariablen mitgerechnet	36
Abbildung 9: SPM voxelbasierter Vergleich: two-sample-t-test des normalisierten, PVE-korrigierten ¹⁸ FDG-Uptakes der 45 AD und 20 MCI, p<0,001, threshold 20 Voxel, Alter und Geschlecht wurden als Störvariablen mitgerechnet	37
Abbildung 10 SPM voxelbasierter Vergleich: two-sample-t-test der PVE-korrigierten cerebralen Perfusion der 45 AD und 11HC, p<0,001, threshold 20 Voxel, Alter und Geschlecht wurden als Störvariablen mitgerechnet	39
Abbildung 11: SPM voxelbasierter Vergleich: two-sample-t-test der PVE-korrigierten cerebralen Perfusion der 20 MCI und 11 HC, p<0,001, threshold 20 Voxel, Alter und Geschlecht wurden als Störvariablen mitgerechnet	40
Abbildung 12: SPM voxelbasierter Vergleich: two-sample-t-test der PVE-korrigierten cerebralen Perfusion der 45 AD und 20 MCI, p<0,001, threshold 20 Voxel, Alter und Geschlecht wurden als Störvariablen mitgerechnet	41
Abbildung 13: VBM voxelbasierter Vergleich: two-sample-t-test des Volumens der grauen Substanz anhand der mit VBM präprozessierten Daten der 45 AD und 11 HC, p<0,001, threshold 20 Voxel, Alter und Geschlecht wurden als Störvariablen mitgerechnet.....	42
Abbildung 14: VBM voxelbasierter Vergleich: two-sample-t-test des Volumens der grauen Substanz anhand der mit VBM präprozessierten Daten der 20 MCI und 11 HC, p<0,001, threshold 20 Voxel, Alter und Geschlecht wurden als Störvariablen mitgerechnet	43
Abbildung 15: VBM voxelbasierter Vergleich: two-sample-t-test des Volumens der grauen Substanz anhand der mit VBM präprozessierten Daten der 45 AD und 20 MCI, p<0,001, threshold 20 Voxel, Alter und Geschlecht wurden als Störvariablen mitgerechnet.....	44
Abbildung 16: VBM Volumen der grauen Substanz im limbischen System in den verschiedenen Gruppen Alzheimer Demenz (AD), mild cognitive impairment (MCI) und gesunden Kontrollen (HC) .	45
Abbildung 17: Vergleich der kortikalen Dicke (oben in der Abbildung, qdec-Analyse, mit FreeSurfer bestimmt, p<0,05) mit dem Volumen der grauen Substanz (unten in der Abbildung, mit VBM bestimmt, p<0,001) der 45 AD und 11 HC. Es wurden jeweils two-sample-t-tests durchgeführt, Alter und Geschlecht wurden als Störvariablen behandelt	47
Abbildung 18: Vergleich der kortikalen Dicke (oben in der Abbildung; qdec-Analyse, p<0,05) mit dem Volumen der grauen Substanz (unten in der Abbildung, VBM, p<0,001) der 20 MCI und 11 HC. Es wurden jeweils two-sample-t-tests durchgeführt, Alter und Geschlecht wurden als Störvariablen behandelt	48

Abbildung 19: Vergleich der kortikalen Dicke (oben in der Abbildung, qdec-Analyse, $p < 0,05$) mit dem Volumen der grauen Substanz (unten in der Abbildung, VBM, $p < 0,001$) der 45 AD und 20 MCI. Es wurden jeweils two-sample-t-tests durchgeführt, Alter und Geschlecht wurden als Störvariablen behandelt 49

Abbildung 20: Streudiagramm des normalisierten, PVE-korrigierten ^{18}FDG -Uptakes in allen ROIs und dem Ergebnis der MMSE 49

Abbildung 21: Streudiagramm des Ergebnisses der MMSE und dem normalisierten, PVE-korrigierten ^{18}FDG -Uptake im posterioren Cingulum (links oben), Precuneus (rechts oben) und Gyrus Angularis (links unten), sowie dem gesamten Temporallappen (rechts unten) 50

Abbildung 22: Streudiagramm des Ergebnisses der MMSE und der PVE-korrigierten cerebralen Perfusion (CBF) in der ROIs superior temporal und Precuneus 51

Abbildung 23: Streudiagramm des Volumens der grauen Substanz (VBM) mit dem Ergebnis der MMSE 52

Abbildung 24: Streudiagramm des Ergebnisses der MMSE und des Volumens der grauen Substanz (VBM) in den fusionierten ROIs Temporallappen (links oben), Parietallappen (rechts oben) und der einzelnen ROI posteriores Cingulum (links unten) 53

Abbildung 25: Streudiagramm des MMSE-Ergebnisses und der Schulausbildung in Jahren 54

Abbildung 26: Multiple Regression mittels SPM. Untersucht wurde die positive voxelbasierte Korrelation des Krankheitsstadiums (AD = 1, MCI = 2, HC = 3) mit dem ^{18}FDG -Uptake, $p < 0,05$ FWE-korrigiert 54

Abbildung 27: voxelwise comparison: two-sample-t-tests des normalisierten, PVE-korrigierten ^{18}FDG -Uptakes (FDG) ($p < 0,05$, FWE-korrigiert bei ADvsHC, $p < 0,001$ bei ADvsMCI und MCIvsHC), der PVE-korrigierten cerebralen Perfusion (pASL) ($p < 0,001$) und des Volumens der grauen Substanz (VBM) ($p < 0,001$) in den drei Gruppenvergleichen 56

V. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patienten und Probanden.....	18
Tabelle 2: Aufnahmeprotokoll PET-MRT.....	21
Tabelle 3: Vergleich (t-Test) des regionalen ¹⁸ FDG-Uptakes der verschiedenen Gruppen (AD, MCI und HC) für beide Hemisphären getrennt.....	38
Tabelle 4: Vergleich (t-Test) des VBM regionalen Volumens der grauen Substanz in den verschiedenen Gruppen (AD, MCI und HC) für beide Hemisphären getrennt.....	45
Tabelle 5: ROI-Analyse: Vergleich (t-Test) des normalisierten, PVE-korrigierten, regionalen ¹⁸ FDG-Uptakes der verschiedenen Gruppen (AD, MCI und HC).....	74
Tabelle 6: Vergleich (t-Test) des normalisierten, regionalen ¹⁸ FDG-Uptakes (ohne PVE-Korrektur) der verschiedenen Gruppen (AD, MCI und HC).....	75
Tabelle 7: Vergleich (t-Test) der regionalen, cerebralen Perfusion der verschiedenen Gruppen (AD, MCI und HC).....	76
Tabelle 8: Mittelwert ± Standardabweichung des Volumens der grauen Substanz in verschiedenen ROIs (regions of interest) extrahiert aus den geglätteten mit VBM bearbeiteten Daten sowie unabhängige two-sample-t-tests des Volumens der grauen Substanz in den verschiedenen ROIs.....	78
Tabelle 9: unabhängige t-Tests der kortikalen Dicke der mit FreeSurfer analysierten aseg_stats-Werte.....	80
Tabelle 10: Mittelwert ± Standardabweichung des Volumens der grauen Substanz in verschiedenen FreeSurfer-ROIs extrahiert aus den geglätteten mit VBM bearbeiteten Daten sowie unabhängige two-sample-t-tests des Volumens der grauen Substanz in den verschiedenen ROIs.....	82
Tabelle 11: partielle Korrelationen des normalisierten und PVE-korrigierten ¹⁸ FDG-Uptakes mit Alter, MMSE und Geschlecht (männlich = 1, weiblich = 0), wobei die jeweils anderen zwei Variablen als Störvariablen behandelt wurden. Angegeben wird der Korrelationskoeffizient mit p-Wert in Klammern, falls $p \leq 0,05$	83
Tabelle 12: partielle Korrelationen der PVE-korrigierten cerebralen Perfusion (CBF) mit Alter, MMSE und Geschlecht (männlich = 1, weiblich = 0), wobei die jeweils anderen zwei Variablen als Störvariablen behandelt wurden. Angegeben wird der Korrelationskoeffizient mit p-Wert in Klammern, falls $p \leq 0,05$	85
Tabelle 13: partielle Korrelationen des Volumens der grauen Substanz mit Alter, MMSE und Geschlecht (männlich = 1, weiblich = 0), wobei die jeweils anderen zwei Variablen als Störvariablen behandelt wurden. Angegeben wird der Korrelationskoeffizient mit p-Wert in Klammern, falls $p \leq 0,05$	87

VI. Literaturverzeichnis

- Alavi, A., Newberg, A. B., Souder, E., & Berlin, J. A. (1993). Quantitative analysis of PET and MRI data in normal aging and Alzheimer's disease: atrophy weighted total brain metabolism and absolute whole brain metabolism as reliable discriminators. *J Nucl Med*, *34*(10), 1681-1687.
- Alexopoulos, P., Sorg, C., Förchler, A., Grimmer, T., Skokou, M., Wohlschläger, A., Perneczky, R., Zimmer, C., Kurz, A., & Preibisch, C. (2012). Perfusion abnormalities in mild cognitive impairment and mild dementia in Alzheimer's disease measured by pulsed arterial spin labeling MRI. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *262*(1), 69-77. doi:10.1007/s00406-011-0226-2
- Alsop, D. C., Dai, W., Grossman, M., & Detre, J. A. (2010). Arterial Spin Labeling Blood Flow MRI: Its Role in the Early Characterization of Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *20*(3), 871-880. doi:10.3233/JAD-2010-091699
- Alsop, D. C., Detre, J. A., Golay, X., Gunther, M., Hendrikse, J., Hernandez-Garcia, L., Lu, H., MacIntosh, B. J., Parkes, L. M., Smits, M., van Osch, M. J., Wang, D. J., Wong, E. C., & Zaharchuk, G. (2015). Recommended implementation of arterial spin-labeled perfusion MRI for clinical applications: A consensus of the ISMRM perfusion study group and the European consortium for ASL in dementia. *Magn Reson Med*, *73*(1), 102-116. doi:10.1002/mrm.25197
- Alsop, D. C., Detre, J. A., & Grossman, M. (2000). Assessment of cerebral blood flow in Alzheimer's disease by spin-labeled magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*, *47*(1), 93-100.
- Alzheimer, A. (1911). Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, *4*(1), 356-385.
- Ashburner, J., Barnes, G., Chen, C., Daunizeau, J., Flandin, G., Friston, K., Gitelman, D., Kiebel, S., Kilner, J., & Litvak, V. (2012). SPM8 manual. *Functional Imaging Laboratory, Institute of Neurology*.
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2000). Voxel-Based Morphometry—The Methods. *NeuroImage*, *11*(6), 805-821. doi:<http://dx.doi.org/10.1006/nimg.2000.0582>
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2001). Why Voxel-Based Morphometry Should Be Used. *NeuroImage*, *14*(6), 1238-1243. doi:<http://dx.doi.org/10.1006/nimg.2001.0961>
- Baron, J. C., Chételat, G., Desgranges, B., Perchey, G., Landeau, B., de la Sayette, V., & Eustache, F. (2001). In Vivo Mapping of Gray Matter Loss with Voxel-Based Morphometry in Mild Alzheimer's Disease. *NeuroImage*, *14*(2), 298-309. doi:<http://dx.doi.org/10.1006/nimg.2001.0848>
- Barthel, H., Werner, P., Rullmann, M., Mildner, T., Tiepolt, S., Gertz, H.-J., Schroeter, M., Saur, D., Müller, H., & Sabri, O. (2016). ASL as a substitute for [18F]FDG? - A simultaneous brain PET/MRI study. *Journal of Nuclear Medicine*, *57*(supplement 2), 235.

- Bateman, R. J., Xiong, C., Benzinger, T. L. S., Fagan, A. M., Goate, A., Fox, N. C., Marcus, D. S., Cairns, N. J., Xie, X., Blazey, T. M., Holtzman, D. M., Santacruz, A., Buckles, V., Oliver, A., Moulder, K., Aisen, P. S., Ghetti, B., Klunk, W. E., McDade, E., Martins, R. N., Masters, C. L., Mayeux, R., Ringman, J. M., Rossor, M. N., Schofield, P. R., Sperling, R. A., Salloway, S., & Morris, J. C. (2012). Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, 367(9), 795-804. doi:doi:10.1056/NEJMoa1202753
- Bender, R., Lange, S., & Ziegler, A. (2007). Multiples Testen. *Dtsch Med Wochenschr*, 132, e26-e29.
- Benzinger, T. L. S., Blazey, T., Jack, C. R., Koeppe, R. A., Su, Y., Xiong, C., Raichle, M. E., Snyder, A. Z., Ances, B. M., Bateman, R. J., Cairns, N. J., Fagan, A. M., Goate, A., Marcus, D. S., Aisen, P. S., Christensen, J. J., Ercole, L., Hornbeck, R. C., Farrar, A. M., Aldea, P., Jasielec, M. S., Owen, C. J., Xie, X., Mayeux, R., Brickman, A., McDade, E., Klunk, W., Mathis, C. A., Ringman, J., Thompson, P. M., Ghetti, B., Saykin, A. J., Sperling, R. A., Johnson, K. A., Salloway, S., Correia, S., Schofield, P. R., Masters, C. L., Rowe, C., Villemagne, V. L., Martins, R., Ourselin, S., Rossor, M. N., Fox, N. C., Cash, D. M., Weiner, M. W., Holtzman, D. M., Buckles, V. D., Moulder, K., & Morris, J. C. (2013). Regional variability of imaging biomarkers in autosomal dominant Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(47), E4502-E4509. doi:10.1073/pnas.1317918110
- Bland, J. M., & Altman, D. G. (1995). Multiple significance tests: the Bonferroni method. *Bmj*, 310(6973), 170.
- Bobinski, M., Wegiel, J., Wisniewski, H. M., Tarnawski, M., Bobinski, M., Reisberg, B., De Leon, M. J., & Miller, D. C. (1996). Neurofibrillary pathology — correlation with hippocampal formation atrophy in Alzheimer disease. *Neurobiology of Aging*, 17(6), 909-919. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580\(97\)85095-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580(97)85095-6)
- Brant-Zawadzki, M., Gillan, G. D., & Nitz, W. R. (1992). MP RAGE: a three-dimensional, T1-weighted, gradient-echo sequence--initial experience in the brain. *Radiology*, 182(3), 769-775. doi:doi:10.1148/radiology.182.3.1535892
- Brett, M., Anton, J.-L., Valabregue, R., & Poline, J.-B. (2002). Region of interest analysis using the MarsBar toolbox for SPM 99. *NeuroImage*, 16(2), S497.
- Buchert, R., & Förster, S. (2016). FDG-PET in der Differenzialdiagnostik neurodegenerativer Demenzerkrankungen. *Der Nuklearmediziner*, 39(04), 287-298.
- Busatto, G. F., Garrido, G. E. J., Almeida, O. P., Castro, C. C., Camargo, C. H. P., Cid, C. G., Buchpiguel, C. A., Furuie, S., & Bottino, C. M. (2003). A voxel-based morphometry study of temporal lobe gray matter reductions in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 24(2), 221-231. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580\(02\)00084-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580(02)00084-2)
- Buxton, R. B., Uludag, K., Dubowitz, D. J., & Liu, T. T. (2004). Modeling the hemodynamic response to brain activation. *NeuroImage*, 23 Suppl 1, S220-233. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.07.013
- Catana, C., Drzezga, A., Heiss, W.-D., & Rosen, B. R. (2012). PET/MRI for Neurologic Applications. *Journal of Nuclear Medicine*, 53(12), 1916-1925. doi:10.2967/jnumed.112.105346

- Chen, W., Song, X., Beyea, S., D'Arcy, R., Zhang, Y., & Rockwood, K. (2011). Advances in perfusion magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7(2), 185-196. doi:10.1016/j.jalz.2010.04.004
- Chen, Y., Wolk, D. A., Reddin, J. S., Korczykowski, M., Martinez, P. M., Musiek, E. S., Newberg, A. B., Julin, P., Arnold, S. E., Greenberg, J. H., & Detre, J. A. (2011). Voxel-level comparison of arterial spin-labeled perfusion MRI and FDG-PET in Alzheimer disease. *Neurology*, 77(22), 1977-1985. doi:10.1212/WNL.0b013e31823a0ef7
- Chételat, G., Desgranges, B., De La Sayette, V., Viader, F., Eustache, F., & Baron, J. C. (2002). Mapping gray matter loss with voxel-based morphometry in mild cognitive impairment. *Neuroreport*, 13(15), 1939-1943.
- Chételat, G., Desgranges, B., Landeau, B., Mézence, F., Poline, J. B., de la Sayette, V., Viader, F., Eustache, F., & Baron, J. C. (2007). Direct voxel-based comparison between grey matter hypometabolism and atrophy in Alzheimer's disease. *Brain*, 131(1), 60-71.
- Choo, I. H., Lee, D. Y., Youn, J. C., Jhoo, J. H., Kim, K. W., Lee, D. S., Lee, J. S., & Woo, J. I. (2007). Topographic patterns of brain functional impairment progression according to clinical severity staging in 116 Alzheimer disease patients: FDG-PET study. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 21(2), 77-84.
- Citron, M., Oltersdorf, T., Haass, C., McConlogue, L., Hung, A. Y., Seubert, P., Vigo-Pelfrey, C., Lieberburg, I., & Selkoe, D. J. (1992). Mutation of the beta-amyloid precursor protein in familial Alzheimer's disease increases beta-protein production. *Nature*, 360(6405), 672-674. doi:10.1038/360672a0
- Clark, C. M., Sheppard, L., Fillenbaum, G. G., & et al. (1999). Variability in annual mini-mental state examination score in patients with probable alzheimer's disease: A clinical perspective of data from the consortium to establish a registry for alzheimer's disease. *Archives of Neurology*, 56(7), 857-862. doi:10.1001/archneur.56.7.857
- Dai, W., Garcia, D., de Bazelaire, C., & Alsop, D. C. (2008). Continuous flow-driven inversion for arterial spin labeling using pulsed radio frequency and gradient fields. *Magnetic Resonance in Medicine*, 60(6), 1488-1497. doi:10.1002/mrm.21790
- Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., Buckner, R. L., Dale, A. M., Maguire, R. P., Hyman, B. T., Albert, M. S., & Killiany, R. J. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage*, 31(3), 968-980. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021>
- Dickerson, B. C., Feczko, E., Augustinack, J. C., Pacheco, J., Morris, J. C., Fischl, B., & Buckner, R. L. (2009). Differential effects of aging and Alzheimer's disease on medial temporal lobe cortical thickness and surface area. *Neurobiology of Aging*, 30(3), 432-440. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.07.022>
- Dodel, R., Rominger, A., Bartenstein, P., Barkhof, F., Blennow, K., Forster, S., Winter, Y., Bach, J. P., Popp, J., Alferink, J., Wiltfang, J., Buerger, K., Otto, M., Antuono, P., Jacoby, M., Richter, R.,

- Stevens, J., Melamed, I., Goldstein, J., Haag, S., Wietek, S., Farlow, M., & Jessen, F. (2013). Intravenous immunoglobulin for treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding trial. *Lancet Neurol*, *12*(3), 233-243. doi:10.1016/s1474-4422(13)70014-0
- Drzezga, A., Lautenschlager, N., Siebner, H., Riemenschneider, M., Willoch, F., Minoshima, S., Schwaiger, M., & Kurz, A. (2003). Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, *30*(8), 1104-1113. doi:10.1007/s00259-003-1194-1
- Drzezga, A., Souvatzoglou, M., Eiber, M., Beer, A. J., Furst, S., Martinez-Moller, A., Nekolla, S. G., Ziegler, S., Ganter, C., Rummeny, E. J., & Schwaiger, M. (2012). First clinical experience with integrated whole-body PET/MR: comparison to PET/CT in patients with oncologic diagnoses. *J Nucl Med*, *53*(6), 845-855. doi:10.2967/jnumed.111.098608
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K., DeKosky, S. T., Gauthier, S., Selkoe, D., Bateman, R., Cappa, S., Crutch, S., Engelborghs, S., Frisoni, G. B., Fox, N. C., Galasko, D., Habert, M.-O., Jicha, G. A., Nordberg, A., Pasquier, F., Rabinovici, G., Robert, P., Rowe, C., Salloway, S., Sarazin, M., Epelbaum, S., de Souza, L. C., Vellas, B., Visser, P. J., Schneider, L., Stern, Y., Scheltens, P., & Cummings, J. L. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *The Lancet Neurology*, *13*(6), 614-629. doi:[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70090-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70090-0)
- Edison, P., Archer, H. A., Hinz, R., Hammers, A., Pavese, N., Tai, Y. F., Hotton, G., Cutler, D., Fox, N., Kennedy, A., Rossor, M., & Brooks, D. J. (2007). Amyloid, hypometabolism, and cognition in Alzheimer disease: an [11C]PIB and [18F]FDG PET study. *Neurology*, *68*(7), 501-508. doi:10.1212/01.wnl.0000244749.20056.d4
- Fan, Y., Batmanghelich, N., Clark, C. M., & Davatzikos, C. (2008). Spatial patterns of brain atrophy in MCI patients, identified via high-dimensional pattern classification, predict subsequent cognitive decline. *NeuroImage*, *39*(4), 1731-1743. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.10.031>
- Ferri, C. P., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., Hall, K., Hasegawa, K., Hendrie, H., Huang, Y., Jorm, A., Mathers, C., Menezes, P. R., Rimmer, E., & Sczufca, M. (2005). Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *The Lancet*, *366*(9503), 2112-2117. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67889-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67889-0)
- Fischl, B. (2012). FreeSurfer. *NeuroImage*, *62*(2), 774-781. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.01.021
- Fischl, B., & Dale, A. M. (2000). Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *97*(20), 11050-11055. doi:10.1073/pnas.200033797
- Fischl, B., Salat, D. H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C., van der Kouwe, A., Killiany, R., Kennedy, D., Klaveness, S., Montillo, A., Makris, N., Rosen, B., & Dale, A. M. (2002). Whole Brain Segmentation: Automated Labeling of Neuroanatomical Structures in the Human Brain. *Neuron*, *33*(3), 341-355. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00569-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00569-X)

- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](http://dx.doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Forster, S., Buschert, V. C., Buchholz, H. G., Teipel, S. J., Friese, U., Zach, C., la Fougere, C., Rominger, A., Drzezga, A., Hampel, H., Bartenstein, P., & Buerger, K. (2011). Effects of a 6-month cognitive intervention program on brain metabolism in amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 25(4), 695-706. doi:10.3233/jad-2011-100996
- Förster, S., & Drzezga, A. (2012). FDG-PET in der Demenzdiagnostik. *Der Nuklearmediziner*, 35(75), 81.
- Förstl, H., Kurz, A., & Hartmann, T. (2011). Alzheimer-Demenz. In H. Förstl (Ed.), *Demenzen in Theorie und Praxis* (pp. 47-72): Springer Berlin Heidelberg.
- Fouquet, M., Desgranges, B., Landeau, B., Duchesnay, E., Mézenge, F., de la Sayette, V., Viader, F., Baron, J.-C., Eustache, F., & Chételat, G. (2009). Longitudinal brain metabolic changes from amnesic mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain*. doi:10.1093/brain/awp132
- Fox, N. C., Warrington, E. K., Freeborough, P. A., Hartikainen, P., Kennedy, A. M., Stevens, J. M., & Rossor, M. N. (1996). Presymptomatic hippocampal atrophy in Alzheimer's disease: A longitudinal MRI study. *Brain*, 119(6), 2001-2007. doi:10.1093/brain/119.6.2001
- Frisoni, G. B., Testa, C., Zorzan, A., Sabbatoli, F., Beltramello, A., Soininen, H., & Laakso, M. P. (2002). Detection of grey matter loss in mild Alzheimer's disease with voxel based morphometry. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 73(6), 657-664. doi:10.1136/jnnp.73.6.657
- Furst, A. J., Rabinovici, G. D., Rostomian, A. H., Steed, T., Alkalay, A., Racine, C., Miller, B. L., & Jagust, W. J. (2012). Cognition, glucose metabolism and amyloid burden in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 33(2), 215-225. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.03.011>
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., Belleville, S., Brodaty, H., Bennett, D., Chertkow, H., Cummings, J. L., de Leon, M., Feldman, H., Ganguli, M., Hampel, H., Scheltens, P., Tierney, M. C., Whitehouse, P., & Winblad, B. (2006). Mild cognitive impairment. *The Lancet*, 367(9518), 1262-1270. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68542-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68542-5)
- Glenner, G. G. (2012). Reprint of "Alzheimer's disease: Initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein". *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 425(3), 534-539. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.08.020>
- Gómez-Isla, T., Hollister, R., West, H., Mui, S., Growdon, J. H., Petersen, R. C., Parisi, J. E., & Hyman, B. T. (1997). Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 41(1), 17-24. doi:10.1002/ana.410410106

- Gomez-Isla, T., Price, J. L., McKeel, D. W., Jr., Morris, J. C., Growdon, J. H., & Hyman, B. T. (1996). Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *J Neurosci*, *16*(14), 4491-4500.
- Good, C. D., Johnsrude, I. S., Ashburner, J., Henson, R. N. A., Fristen, K. J., & Frackowiak, R. S. J. (2002, 15-23 June 2002). *A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains*. Paper presented at the 5th IEEE EMBS International Summer School on Biomedical Imaging, 2002.
- Gordon, B. A., Blazey, T. M., Su, Y., Hari-Raj, A., Dincer, A., Flores, S., Christensen, J., McDade, E., Wang, G., Xiong, C., Cairns, N. J., Hassenstab, J., Marcus, D. S., Fagan, A. M., Jack, C. R., Jr., Hornbeck, R. C., Paumier, K. L., Ances, B. M., Berman, S. B., Brickman, A. M., Cash, D. M., Chhatwal, J. P., Correia, S., Forster, S., Fox, N. C., Graff-Radford, N. R., la Fougere, C., Levin, J., Masters, C. L., Rossor, M. N., Salloway, S., Saykin, A. J., Schofield, P. R., Thompson, P. M., Weiner, M. M., Holtzman, D. M., Raichle, M. E., Morris, J. C., Bateman, R. J., & Benzinger, T. L. S. (2018). Spatial patterns of neuroimaging biomarker change in individuals from families with autosomal dominant Alzheimer's disease: a longitudinal study. *Lancet Neurol*, *17*(3), 241-250. doi:10.1016/s1474-4422(18)30028-0
- Grimm, O., Pohlack, S., Cacciaglia, R., Winkelmann, T., Plichta, M. M., Demiralpca, T., & Flor, H. (2015). Amygdalar and hippocampal volume: A comparison between manual segmentation, Freesurfer and VBM. *Journal of Neuroscience Methods*, *253*, 254-261. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jneumeth.2015.05.024>
- Hardy, J., & Allsop, D. (1991). Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci*, *12*(10), 383-388.
- Herholz, K., & Ebmeier, K. (2011). Clinical amyloid imaging in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, *10*(7), 667-670. doi:10.1016/s1474-4422(11)70123-5
- Hirata, Y., Matsuda, H., Nemoto, K., Ohnishi, T., Hirao, K., Yamashita, F., Asada, T., Iwabuchi, S., & Samejima, H. (2005). Voxel-based morphometry to discriminate early Alzheimer's disease from controls. *Neurosci Lett*, *382*(3), 269-274. doi:10.1016/j.neulet.2005.03.038
- Hitz, S., Habekost, C., Furst, S., Delso, G., Forster, S., Ziegler, S., Nekolla, S. G., Souvatzoglou, M., Beer, A. J., Grimmer, T., Eiber, M., Schwaiger, M., & Drzezga, A. (2014). Systematic Comparison of the Performance of Integrated Whole-Body PET/MR Imaging to Conventional PET/CT for (1)(8)F-FDG Brain Imaging in Patients Examined for Suspected Dementia. *J Nucl Med*, *55*(6), 923-931. doi:10.2967/jnumed.113.126813
- Hoffman, J. M., Welsh-Bohmer, K. A., Hanson, M., Crain, B., Hulette, C., Earl, N., & Coleman, R. E. (2000). FDG PET Imaging in Patients with Pathologically Verified Dementia. *Journal of Nuclear Medicine*, *41*(11), 1920-1928.
- Holmes, C., Boche, D., Wilkinson, D., Yadegarfar, G., Hopkins, V., Bayer, A., Jones, R. W., Bullock, R., Love, S., Neal, J. W., Zotova, E., & Nicoll, J. A. R. (2008). Long-term effects of A β 42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *The Lancet*, *372*(9634), 216-223. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61075-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61075-2)

- Hutton, C., Draganski, B., Ashburner, J., & Weiskopf, N. (2009). A comparison between voxel-based cortical thickness and voxel-based morphometry in normal aging. *NeuroImage*, *48*(2), 371-380. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.06.043>
- Ibanez, V., Pietrini, P., Alexander, G. E., Furey, M. L., Teichberg, D., Rajapakse, J. C., Rapoport, S. I., Schapiro, M. B., & Horwitz, B. (1998). Regional glucose metabolic abnormalities are not the result of atrophy in Alzheimer's disease. *Neurology*, *50*(6), 1585-1593.
- Ikonomovic, M. D., Klunk, W. E., Abrahamson, E. E., Mathis, C. A., Price, J. C., Tsopelas, N. D., Lopresti, B. J., Ziolkowski, S., Bi, W., Paljug, W. R., Debnath, M. L., Hope, C. E., Isanski, B. A., Hamilton, R. L., & DeKosky, S. T. (2008). Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain*, *131*(6), 1630-1645.
- Imran, M. B., Kawashima, R., Awata, S., Sato, K., Kinomura, S., Ono, S., Sato, M., & Fukuda, H. (1999). Tc-99m HMPAO SPECT in the evaluation of Alzheimer's disease: correlation between neuropsychiatric evaluation and CBF images. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *66*(2), 228-232. doi:10.1136/jnnp.66.2.228
- Ishii, K., Kawachi, T., Sasaki, H., Kono, A. K., Fukuda, T., Kojima, Y., & Mori, E. (2005). Voxel-Based Morphometric Comparison Between Early- and Late-Onset Mild Alzheimer's Disease and Assessment of Diagnostic Performance of Z Score Images. *American Journal of Neuroradiology*, *26*(2), 333-340.
- Ishii, K., Sasaki, H., Kono, A. K., Miyamoto, N., Fukuda, T., & Mori, E. (2005). Comparison of gray matter and metabolic reduction in mild Alzheimer's disease using FDG-PET and voxel-based morphometric MR studies. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, *32*(8), 959-963. doi:10.1007/s00259-004-1740-5
- Izquierdo-Garcia, D., Hansen, A. E., Forster, S., Benoit, D., Schachoff, S., Furst, S., Chen, K. T., Chonde, D. B., & Catana, C. (2014). An SPM8-based approach for attenuation correction combining segmentation and nonrigid template formation: application to simultaneous PET/MR brain imaging. *J Nucl Med*, *55*(11), 1825-1830. doi:10.2967/jnumed.113.136341
- Jack Jr, C. R., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, M. W., Petersen, R. C., & Trojanowski, J. Q. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *The Lancet Neurology*, *9*(1), 119-128. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70299-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70299-6)
- Johnson, N. A., Jahng, G.-H., Weiner, M. W., Miller, B. L., Chui, H. C., Jagust, W. J., Gorno-Tempini, M. L., & Schuff, N. (2005). Pattern of Cerebral Hypoperfusion in Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment Measured with Arterial Spin-labeling MR Imaging: Initial Experience. *Radiology*, *234*(3), 851-859. doi:10.1148/radiol.2343040197
- Johnson, N. A., Jahng, G. H., Weiner, M. W., Miller, B. L., Chui, H. C., Jagust, W. J., Gorno-Tempini, M. L., & Schuff, N. (2005). Pattern of cerebral hypoperfusion in Alzheimer disease and mild cognitive impairment measured with arterial spin-labeling MR imaging: initial experience. *Radiology*, *234*(3), 851-859. doi:10.1148/radiol.2343040197

- Kadir, A., Almkvist, O., Forsberg, A., Wall, A., Engler, H., Langstrom, B., & Nordberg, A. (2012). Dynamic changes in PET amyloid and FDG imaging at different stages of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 33(1), 198.e191-114. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2010.06.015
- Karas, G. B., Burton, E. J., Rombouts, S. A. R. B., van Schijndel, R. A., O'Brien, J. T., Scheltens, P. h., McKeith, I. G., Williams, D., Ballard, C., & Barkhof, F. (2003). A comprehensive study of gray matter loss in patients with Alzheimer's disease using optimized voxel-based morphometry. *NeuroImage*, 18(4), 895-907. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00041-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00041-7)
- Kawachi, T., Ishii, K., Sakamoto, S., Sasaki, M., Mori, T., Yamashita, F., Matsuda, H., & Mori, E. (2006). Comparison of the diagnostic performance of FDG-PET and VBM-MRI in very mild Alzheimer's disease. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 33(7), 801-809. doi:10.1007/s00259-005-0050-x
- Kemppainen, N. M., Aalto, S., Karrasch, M., Någren, K., Savisto, N., Oikonen, V., Viitanen, M., Parkkola, R., & Rinne, J. O. (2008). Cognitive reserve hypothesis: Pittsburgh Compound B and fluorodeoxyglucose positron emission tomography in relation to education in mild Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 63(1), 112-118. doi:10.1002/ana.21212
- Labate, A., Cerasa, A., Mula, M., Mumoli, L., Gioia, M. C., Aguglia, U., Quattrone, A., & Gambardella, A. (2012). Neuroanatomic correlates of psychogenic nonepileptic seizures: A cortical thickness and VBM study. *Epilepsia*, 53(2), 377-385. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03347.x
- Lancaster, J., Summerlin, J., Rainey, L., Freitas, C., & Fox, P. (1997). The Talairach Daemon, a database server for Talairach atlas labels. *NeuroImage*, 5(4), S633.
- Landau, S. M., Harvey, D., Madison, C. M., Koeppe, R. A., Reiman, E. M., Foster, N. L., Weiner, M. W., & Jagust, W. J. (2011). Associations between cognitive, functional, and FDG-PET measures of decline in AD and MCI. *Neurobiology of Aging*, 32(7), 1207-1218. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2009.07.002
- Langbaum, J. B. S., Chen, K., Lee, W., Reschke, C., Bandy, D., Fleisher, A. S., Alexander, G. E., Foster, N. L., Weiner, M. W., Koeppe, R. A., Jagust, W. J., & Reiman, E. M. (2009). Categorical and correlational analyses of baseline fluorodeoxyglucose positron emission tomography images from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). *NeuroImage*, 45(4), 1107-1116. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.12.072>
- Lehnert, W., Gregoire, M.-C., Reilhac, A., & Meikle, S. R. (2012). Characterisation of partial volume effect and region-based correction in small animal positron emission tomography (PET) of the rat brain. *NeuroImage*, 60(4), 2144-2157. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.02.032>
- Li, Y., Rinne, J. O., Mosconi, L., Pirraglia, E., Rusinek, H., DeSanti, S., Kemppainen, N., Någren, K., Kim, B.-C., Tsui, W., & de Leon, M. J. (2008). Regional analysis of FDG and PIB-PET images in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 35(12), 2169-2181. doi:10.1007/s00259-008-0833-y

- Lippa, C. F., Nee, L. E., Mori, H., & George-Hyslop, P. (1998). A β -42 deposition precedes other changes in PS-1 Alzheimer's disease. *The Lancet*, 352(9134), 1117-1118. doi:10.1016/S0140-6736(05)79757-9
- Luh, W. M., Wong, E. C., Bandettini, P. A., & Hyde, J. S. (1999). QUIPSS II with thin-slice T1 periodic saturation: a method for improving accuracy of quantitative perfusion imaging using pulsed arterial spin labeling. *Magn Reson Med*, 41(6), 1246-1254.
- Maldjian, J. A., Laurienti, P. J., Kraft, R. A., & Burdette, J. H. (2003). An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *NeuroImage*, 19(3), 1233-1239. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00169-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00169-1)
- Matsuda, H. (2001). Cerebral blood flow and metabolic abnormalities in Alzheimer's disease. *Annals of Nuclear Medicine*, 15(2), 85. doi:10.1007/bf02988596
- Matsuda, H. (2013). Voxel-based morphometry of brain MRI in normal aging and Alzheimer's disease. *Aging and disease*, 4(1), 29.
- 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. *Journal of Nuclear Medicine*, 43(3), 304-311.
- Matsuda, H., Mizumura, S., Nemoto, K., Yamashita, F., Imabayashi, E., Sato, N., & Asada, T. (2012). Automatic Voxel-Based Morphometry of Structural MRI by SPM8 plus Diffeomorphic Anatomic Registration Through Exponentiated Lie Algebra Improves the Diagnosis of Probable Alzheimer Disease. *American Journal of Neuroradiology*, 33(6), 1109-1114. doi:10.3174/ajnr.A2935
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (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(7), 939. doi:10.1212/wnl.34.7.939
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 263-269. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005
- Mevel, K., Desgranges, B., Baron, J.-C., Landeau, B., De la Sayette, V., Viader, F., Eustache, F., & Chételat, G. (2007). Detecting hippocampal hypometabolism in Mild Cognitive Impairment using automatic voxel-based approaches. *NeuroImage*, 37(1), 18-25. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.04.048>
- Mielke, R., Pietrzyk, U., Jacobs, A., Fink, G. R., Ichimiya, A., Kessler, J., Herholz, K., & Heiss, W. D. (1994). HMPAO SPET and FDG PET in Alzheimer's disease and vascular dementia: comparison

- of perfusion and metabolic pattern. *European Journal of Nuclear Medicine*, 21(10), 1052-1060. doi:10.1007/bf00181059
- Minoshima, S., Foster, N. L., Sima, A. A., Frey, K. A., Albin, R. L., & Kuhl, D. E. (2001). Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. *Ann Neurol*, 50(3), 358-365.
- Minoshima, S., Giordani, B., Berent, S., Frey, K. A., Foster, N. L., & Kuhl, D. E. (1997). Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 42(1), 85-94. doi:10.1002/ana.410420114
- Morris, J. C. (1997). Clinical Dementia Rating: A Reliable and Valid Diagnostic and Staging Measure for Dementia of the Alzheimer Type. *International Psychogeriatrics*, 9(S1), 173-176. doi:10.1017/S1041610297004870
- Mosconi, L. (2005). Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer's disease. FDG-PET studies in MCI and AD. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 32(4), 486-510. doi:10.1007/s00259-005-1762-7
- Mosconi, L., Mistur, R., Switalski, R., Tsui, W. H., Glodzik, L., Li, Y., Pirraglia, E., De Santi, S., Reisberg, B., Wisniewski, T., & de Leon, M. J. (2009). FDG-PET changes in brain glucose metabolism from normal cognition to pathologically verified Alzheimer's disease. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 36(5), 811-822. doi:10.1007/s00259-008-1039-z
- Mosconi, L., Tsui, W. H., Herholz, K., Pupi, A., Drzezga, A., Lucignani, G., Reiman, E. M., Holthoff, V., Kalbe, E., Sorbi, S., Diehl-Schmid, J., Pernecky, R., Clerici, F., Caselli, R., Beuthien-Baumann, B., Kurz, A., Minoshima, S., & de Leon, M. J. (2008). Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias. *J Nucl Med*, 49(3), 390-398. doi:10.2967/jnumed.107.045385
- Moses, W. W. (2011). Fundamental Limits of Spatial Resolution in PET. *Nuclear instruments & methods in physics research. Section A, Accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment*, 648 Supplement 1, S236-S240. doi:10.1016/j.nima.2010.11.092
- Mucke, L., Masliah, E., Yu, G. Q., Mallory, M., Rockenstein, E. M., Tatsuno, G., Hu, K., Kholodenko, D., Johnson-Wood, K., & McConlogue, L. (2000). High-level neuronal expression of abeta 1-42 in wild-type human amyloid protein precursor transgenic mice: synaptotoxicity without plaque formation. *J Neurosci*, 20(11), 4050-4058.
- Mugler, J. P., & Brookeman, J. R. (1990). Three-dimensional magnetization-prepared rapid gradient-echo imaging (3D MP RAGE). *Magnetic Resonance in Medicine*, 15(1), 152-157.
- Musiek, E. S., Chen, Y., Korczykowski, M., Saboury, B., Martinez, P. M., Reddin, J. S., Alavi, A., Kimberg, D. Y., Wolk, D. A., Julin, P., Newberg, A. B., Arnold, S. E., & Detre, J. A. (2012). Direct comparison of fluorodeoxyglucose positron emission tomography and arterial spin labeling magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 8(1), 51-59. doi:10.1016/j.jalz.2011.06.003

- Musiek, E. S., Chen, Y., Korczykowski, M., Saboury, B., Martinez, P. M., Reddin, J. S., Alavi, A., Kimberg, D. Y., Wolk, D. A., Julin, P., Newberg, A. B., Arnold, S. E., & Detre, J. A. (2012). Direct comparison of fluorodeoxyglucose positron emission tomography and arterial spin labeling magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, *8*(1), 51-59. doi:10.1016/j.jalz.2011.06.003
- Nho, K., Risacher, S. L., Crane, P. K., DeCarli, C., Glymour, M. M., Habeck, C., Kim, S., Lee, G. J., Mormino, E., Mukherjee, S., Shen, L., West, J. D., & Saykin, A. J. (2012). Voxel and surface-based topography of memory and executive deficits in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain Imaging and Behavior*, *6*(4), 551-567. doi:10.1007/s11682-012-9203-2
- Nöth, U., Meadows, G. E., Kotajima, F., Deichmann, R., Corfield, D. R., & Turner, R. (2006). Cerebral vascular response to hypercapnia: Determination with perfusion MRI at 1.5 and 3.0 Tesla using a pulsed arterial spin labeling technique. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, *24*(6), 1229-1235. doi:10.1002/jmri.20761
- O'Connor, D. W., Pollitt, P. A., Hyde, J. B., Fellows, J. L., Miller, N. D., Brook, C. P., & Reiss, B. B. (1989). The reliability and validity of the Mini-Mental State in a British community survey. *J Psychiatr Res*, *23*(1), 87-96. doi:10.1016/0022-3956(89)90021-6
- O'Brien, J. T., & Herholz, K. (2015). Amyloid imaging for dementia in clinical practice. *BMC Medicine*, *13*, 163. doi:10.1186/s12916-015-0404-6
- Ohnishi, T., Matsuda, H., Tabira, T., Asada, T., & Uno, M. (2001). Changes in brain morphology in Alzheimer disease and normal aging: is Alzheimer disease an exaggerated aging process? *AJNR Am J Neuroradiol*, *22*(9), 1680-1685.
- Ossenkoppele, R., Tolboom, N., Foster-Dingley, J. C., Adriaanse, S. F., Boellaard, R., Yaqub, M., Windhorst, A. D., Barkhof, F., Lammertsma, A. A., Scheltens, P., van der Flier, W. M., & van Berckel, B. N. M. (2012). Longitudinal imaging of Alzheimer pathology using [11C]PIB, [18F]FDDNP and [18F]FDG PET. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, *39*(6), 990-1000. doi:10.1007/s00259-012-2102-3
- Petcharunpaisan, S., Ramalho, J., & Castillo, M. (2010). Arterial spin labeling in neuroimaging. *World Journal of Radiology*, *2*(10), 384-398. doi:10.4329/wjr.v2.i10.384
- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., & et al. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, *58*(12), 1985-1992. doi:10.1001/archneur.58.12.1985
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, *56*(3), 303-308. doi:10.1001/archneur.56.3.303
- Preibisch, C., Sorg, C., Forschler, A., Grimmer, T., Sax, I., Wohlschlagel, A. M., Pernecky, R., Forstl, H., Kurz, A., Zimmer, C., & Alexopoulos, P. (2011). Age-related cerebral perfusion changes in the parietal and temporal lobes measured by pulsed arterial spin labeling. *J Magn Reson Imaging*, *34*(6), 1295-1302. doi:10.1002/jmri.22788

- Prince, M., Comas-Herrera, A., Knapp, M., Guerchet, M., & Karagiannidou, M. (2016). World Alzheimer report 2016: improving healthcare for people living with dementia: coverage, quality and costs now and in the future.
- Querbes, O., Aubry, F., Pariente, J., Lotterie, J.-A., Démonet, J.-F., Duret, V., Puel, M., Berry, I., Fort, J.-C., & Celsis, P. (2009). Early diagnosis of Alzheimer's disease using cortical thickness: impact of cognitive reserve. *Brain*, *132*(8), 2036-2047. doi:10.1093/brain/awp105
- Rombouts, S. A. R. B., Barkhof, F., Witter, M. P., & Scheltens, P. (2000). Unbiased whole-brain analysis of gray matter loss in Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, *285*(3), 231-233. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3940\(00\)01067-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3940(00)01067-3)
- Rousset, O. G., Ma, Y., & Evans, A. C. (1998). Correction for partial volume effects in PET: principle and validation. *Journal of Nuclear Medicine*, *39*(5), 904-911.
- Salat, D. H., Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Greve, D. N., Desikan, R. S. R., Busa, E., Morris, J. C., Dale, A. M., & Fischl, B. (2004). Thinning of the Cerebral Cortex in Aging. *Cerebral Cortex*, *14*(7), 721-730. doi:10.1093/cercor/bhh032
- Samuraki, M., Matsunari, I., Chen, W.-P., Yajima, K., Yanase, D., Fujikawa, A., Takeda, N., Nishimura, S., Matsuda, H., & Yamada, M. (2007). Partial volume effect-corrected FDG PET and grey matter volume loss in patients with mild Alzheimer's disease. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, *34*(10), 1658-1669. doi:10.1007/s00259-007-0454-x
- Sandstrom, C. K., Krishnan, S., Slavin, M. J., Tran, T.-T. T., Doraiswamy, P. M., & Petrella, J. R. (2006). Hippocampal Atrophy Confounds Template-Based Functional MR Imaging Measures of Hippocampal Activation in Patients with Mild Cognitive Impairment. *American Journal of Neuroradiology*, *27*(8), 1622-1627.
- Scarmeas, N., Zarahn, E., Anderson, K. E., & et al. (2003). Association of life activities with cerebral blood flow in alzheimer disease: Implications for the cognitive reserve hypothesis. *Archives of Neurology*, *60*(3), 359-365. doi:10.1001/archneur.60.3.359
- Scheuner, D., Eckman, C., Jensen, M., Song, X., Citron, M., Suzuki, N., Bird, T., Hardy, J., Hutton, M., & Kukull, W. (1996). Secreted amyloid β -protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease. *Nature medicine*, *2*(8), 864-870.
- Shaffer, J. L., Petrella, J. R., Sheldon, F. C., Choudhury, K. R., Calhoun, V. D., Coleman, R. E., & Doraiswamy, P. M. (2013). Predicting cognitive decline in subjects at risk for Alzheimer disease by using combined cerebrospinal fluid, MR imaging, and PET biomarkers. *Radiology*, *266*(2), 583-591. doi:10.1148/radiol.12120010
- Shiga, T., Miederer, I., Herrmann, K., Henriksen, G., Praus, C., Schwaiger, M., & Drzezga, A. (2009). *The effect of partial volume effect correction on PIB and FDG PET data in MCI and AD patients*. Paper presented at the Society of Nuclear Medicine Annual Meeting Abstracts.
- Spulber, G., Niskanen, E., Macdonald, S., Kivipelto, M., Padilla, D. F., Julkunen, V., Hallikainen, M., Vanninen, R., Wahlund, L. O., & Soininen, H. (2012). Evolution of global and local grey matter

- atrophy on serial MRI scans during the progression from MCI to AD. *Curr Alzheimer Res*, 9(4), 516-524.
- St George-Hyslop, P. H., & Morris, J. C. (2008). Will anti-amyloid therapies work for Alzheimer's disease? *The Lancet*, 372(9634), 180-182. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61047-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61047-8)
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(3), 448-460. doi:10.1017/S1355617702813248
- Stern, Y. (2006). Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 20(2), 112-117.
- Thal, D. R., Rub, U., Orantes, M., & Braak, H. (2002). Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*, 58(12), 1791-1800.
- Thompson, P. M., Hayashi, K. M., de Zubicaray, G., Janke, A. L., Rose, S. E., Semple, J., Herman, D., Hong, M. S., Dittmer, S. S., Doddrell, D. M., & Toga, A. W. (2003). Dynamics of Gray Matter Loss in Alzheimer's Disease. *The Journal of Neuroscience*, 23(3), 994-1005.
- Trebesch, S., Riederer, I., Preibisch, C., Bohn, K. P., Förster, S., Alexopoulos, P., Zimmer, C., Kirschke, J. S., & Valentinič, A. (2016). Diagnostic Potential of Pulsed Arterial Spin Labeling in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neuroscience*, 10, 154. doi:10.3389/fnins.2016.00154
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B., & Joliot, M. (2002). Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage*, 15(1), 273-289.
- Vance, D. E., Roberson, A. J., McGuinness, T. M., & Fazeli, P. L. (2010). How neuroplasticity and cognitive reserve protect cognitive functioning. *Journal of psychosocial nursing and mental health services*, 48(4), 23-30.
- Villain, N., Desgranges, B., Viader, F., de la Sayette, V., Mézenge, F., Landeau, B., Baron, J.-C., Eustache, F., & Chételat, G. (2008). Relationships between Hippocampal Atrophy, White Matter Disruption, and Gray Matter Hypometabolism in Alzheimer's Disease. *The Journal of Neuroscience*, 28(24), 6174-6181. doi:10.1523/jneurosci.1392-08.2008
- Waring, S. C., Doody, R. S., Pavlik, V. N., Massman, P. J., & Chan, W. (2005). Survival among patients with dementia from a large multi-ethnic population. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 19(4), 178-183.
- West, M. J., Coleman, P. D., Flood, D. G., & Troncoso, J. C. (1994). Differences in the pattern of hippocampal neuronal loss in normal ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet*, 344(8925), 769-772. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)92338-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(94)92338-8)
- Williams, D. S., Detre, J. A., Leigh, J. S., & Koretsky, A. P. (1992). Magnetic resonance imaging of perfusion using spin inversion of arterial water. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 89(1), 212-216.

- Wimo, A., Jönsson, L., Bond, J., Prince, M., & Winblad, B. (2013). The worldwide economic impact of dementia 2010. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 9(1), 1-11.e13. doi:10.1016/j.jalz.2012.11.006
- Winkler, A. M., Kochunov, P., Blangero, J., Almasy, L., Zilles, K., Fox, P. T., Duggirala, R., & Glahn, D. C. (2010). Cortical thickness or grey matter volume? The importance of selecting the phenotype for imaging genetics studies. *NeuroImage*, 53(3), 1135-1146. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.12.028
- Wirhth, O., & Bayer Thomas, A. (2009). Die modifizierte Amyloid-Hypothese der Alzheimer-Demenz – intraneuronales Abeta induziert Neurodegeneration. In *e-Neuroforum* (Vol. 15, pp. 76).
- Wirhth, O., Multhaup, G., & Bayer, T. A. (2004). A modified β -amyloid hypothesis: intraneuronal accumulation of the β -amyloid peptide – the first step of a fatal cascade. *Journal of Neurochemistry*, 91(3), 513-520. doi:10.1111/j.1471-4159.2004.02737.x
- Wirhth, O., Multhaup, G., Czech, C., Blanchard, V., Moussaoui, S., Tremp, G., Pradier, L., Beyreuther, K., & Bayer, T. A. (2001). Intraneuronal A β accumulation precedes plaque formation in β -amyloid precursor protein and presenilin-1 double-transgenic mice. *Neuroscience Letters*, 306(1), 116-120. doi:[https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(01\)01876-6](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(01)01876-6)
- Wolf, R. L., & Detre, J. A. (2007). Clinical neuroimaging using arterial spin-labeled perfusion magnetic resonance imaging. *Neurotherapeutics*, 4(3), 346-359. doi:10.1016/j.nurt.2007.04.005
- Wong, E. C., Buxton, R. B., & Frank, L. R. (1997). Implementation of quantitative perfusion imaging techniques for functional brain mapping using pulsed arterial spin labeling. *NMR Biomed*, 10(4-5), 237-249.
- Xu, J., Zhang, Y., Qiu, C., & Cheng, F. (2017). Global and regional economic costs of dementia: a systematic review. *The Lancet*, 390, S47. doi:10.1016/S0140-6736(17)33185-9
- Xu, W., Yu, J.-T., Tan, M.-S., & Tan, L. (2015). Cognitive Reserve and Alzheimer's Disease. *Molecular Neurobiology*, 51(1), 187-208. doi:10.1007/s12035-014-8720-y
- Yoshiura, T., Hiwatashi, A., Noguchi, T., Yamashita, K., Ohyagi, Y., Monji, A., Nagao, E., Kamano, H., Togao, O., & Honda, H. (2009). Arterial spin labelling at 3-T MR imaging for detection of individuals with Alzheimer's disease. *European Radiology*, 19(12), 2819-2825. doi:10.1007/s00330-009-1511-6
- Zhang, H., Wu, P., Ziegler, S. I., Guan, Y., Wang, Y., Ge, J., Schwaiger, M., Huang, S.-C., Zuo, C., Förster, S., & Shi, K. (2017). Data-driven identification of intensity normalization region based on longitudinal coherency of 18F-FDG metabolism in the healthy brain. *NeuroImage*, 146, 589-599. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.09.031>

VII. Abkürzungsverzeichnis

AD	Alzheimer-Demenz
ADRDA	Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
APP	Amyloid-Vorläufer-Protein
CASL	continuous arterial spin labelling
CDR	clinical dementia rating
CERAD	Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease
CT	Computertomographie
DARTEL	D iffeomorphic A natomical R egistration T hrough E xponentiated Lie Algebra
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
EPI	Echo Planar Imaging
¹⁸ FDG	radioaktiv markierte Fluordeoxyglucose
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery
GM	grey matter = graue Substanz
HC	healthy controls = gesunde Probanden
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
MCI	mild cognitive impairment
MMSE	Mini-mental-state-examination
MNI	Montreal Neurological Institute and Hospital
MPRAGE	magnetization prepared rapid gradient echo
MRT	Magnetresonanztomographie
NifTI	Neuroimaging Informatics Technology Initiative
NINCS	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke
pASL	pulsed arterial spin labelling
pCASL	pseudo continuous arterial spin labelling
PET	Positronenemissionstomographie
PiB	radioaktiver Tracer: Pittsburgh compound B
PVE	Partialvolumen-Effekt
QDEC	Query Design Estimate Contrast
ROI	Region of interest
SPECT	Single Photon Emissions Computertomographie
SPM	statistical parametric mapping

VBM	voxel-based morphometry
VOI	Volume of interest

VIII. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei nachstehenden Personen bedanken, die zum Erfolg dieser Dissertation maßgeblich beigetragen haben.

Zu Allererst gilt mein Dank meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med Stefan Förster, für die Möglichkeit der Dissertation in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des Klinikums rechts der Isar der TU München sowie für die Überlassung des Themas.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinem Betreuer, Herrn Karl Peter Bohn, bedanken, der mich mit sehr viel Geduld und Motivation in die verschiedenen Programme zur Datenbearbeitung eingearbeitet hat. Auch im weiteren Verlauf der Arbeit stand er mir stets hilfreich mit Tipps und Verbesserungsvorschlägen zur Seite.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern und meiner Tante Maria sowohl für den moralischen Rückhalt als auch die finanzielle Unterstützung während meines Studiums. Abschließend möchte ich mich noch bei meinen Schwestern und Herrn Lukas Merkle für den Rückhalt und die Motivation auch in schwierigen Phasen herzlich bedanken.