Aus dem Zentrum für Nervenheilkunde,
Psychosomatik und psychotherapeutische Medizin
Direktor: Professor Dr. med. Carsten Spitzer

Multimodale MRT-Analysen des cholinergen basalen Vorderhirns über das Alzheimerspektrum

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der
Universitätsmedizin Rostock

https://doi.org/10.18453/rosdok_id00003464

vorgelegt von Meret Herdick | geboren am 08.08.1993 in Essen

Lübeck | 03.03.2021

Doktorarbeit
Universitätsmedizin Rostock

Universität Rostock Traditio et Innovatio

Universitätsmedizin Rostock

DEKAN: PROF. DR. MED. UNIV. EMIL C. REISINGER, MBA

1. **GUTACHTER:** PROF. DR. MED. STEFAN TEIPEL
   KLINIK UND POLYKLINIK FÜR PSYCHOSOMATIK UND PSYCHOTHERAPEUTISCHE MEDIZIN, UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK UND DEUTSCHES ZENTRUM FÜR NEURODEGENERATIVE ERKRANKUNGEN E.V., STANDORT ROSTOCK/ GREIFSWALD

2. **GUTACHTER:** PROF. DR. MED. ANDREAS WREE
   INSTITUT FÜR ANATOMIE; UNIVERSITÄT ROSTOCK

3. **GUTACHTER:** PROF. DR. MED. MARTIN LOTZE
   FACHBEREICH FUNKTIONELLE BILDGEBUNG, INSTITUT FÜR DIAGNOSTISCHE RADIOLOGIE UND NEURORADIOLOGIE; UNIVERSITÄTSMEDIZIN GREIFSWALD

DATUM DER EINREICHUNG: 03.03.2021 | **DATUM DER VERTEIDIGUNG:** 08.12.2021

DOKTORARBEIT

UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK

INHALTSVERZEICHNIS

VERZEICHNIS DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN IV

I. EINLEITUNG 1

1.1 MORBUS ALZHEIMER 1

1.1.1 EPIDEMIOLOGIE 1

1.1.2 ÄTIOLOGIE 1

1.1.3 NEUROPATHOLOGIE 2

1.1.4 RISIKOFAKTOREN 3

1.1.5 KLASSIFIKATION UND DIAGNOSE 3

1.1.6 DAS ALZHEIMERSPEKTRUM 5

1.2 DAS CHOLINERGE BASALE VORDERHIRN 8

1.3 DIFFUSIONS-TENSOR- UND FUNKTIONELLE MRT-BILDGEBUNG 10

II. HYPOTHESEN UND FRAGESTELLUNG 12

III. METHODIK 14

3.1 DATENQUELLE 14

3.2 PROBANDEN 14

3.3 BIOMARKERANALYSE AUS DEM LIQUOR CEREBROSPINALIS 17

3.4 PHYSIKALISCHE GRUNDLAGEN DER MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE 17

3.4.1 VOM SIGNAL ZUM BILD 21

3.4.2 DER BILDKONTRAST 22

3.5 DER MAGNETRESONANZTOMOGRAPH 23

3.6 DIFFUSIONS-TENSOR-BILDGEBUNG 24

3.7 DIE FUNKTIONELLE MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE 27

3.7.1 DER „RESTING-STATE“ 28

3.7.2 FUNKTIONELLE KONNEKTIVITÄT 28

3.8 BILDDATENERFASSUNG 28

3.9 CHOLINERGES BASALES VORDERHIRN 30

3.10 BILDDATENVERARBEITUNG UND STATISTISCHE ANALYSE 31

3.10.1 STRUKTURELLE MRT-DATEN 31

3.10.2 DTI-DATEN 32
3.10.3 RS-FMRT-DATEN 32
3.10.4 STATISTISCHE AUSWERTUNG 33
3.10.5 GRUPPENEINTEILUNG MIT AMYLOID-B-STRATIFIZIERUNG 34
IV. ERGEBNISSE 35
4.1 DEMOGRAPHIE 35
4.2 VOLUMETRISCHE ANALYSEN 36
4.2.1 VOLUMEN IM CHOLINERGEN BASALEN VORDERHIRN 36
4.2.2 DER EFFEKT DES AMYLOIDSTATUS IN DER VOLUMETRISCHEN UNTERSUCHUNG 37
4.3 ANALYSEN DER MITTLEREN DIFFUSIVITÄT 38
4.3.1 MITTLERE DIFFUSIVITÄT IM CHOLINERGEN BASALEN VORDERHIRN 38
4.3.2 DER EFFEKT DES AMYLOIDSTATUS IN DER ANALYSE DER MITTLEREN DIFFUSIVITÄT 38
4.4 FUNKTIONELLE KONNEKTIVITÄTSANALYSE 39
4.4.1 FUNKTIONELLE KONNEKTIVITÄTSPROFILE IM CHOLINERGEN BASALEN VORDERHIRN 39
4.4.2 GRUPPENUNTERSCHIEDE DER FUNKTIONELLEN KONNEKTIVITÄT 41
4.4.3 DER EFFEKT DES AMYLOIDSTATUS IN DER FUNKTIONELLEN KONNEKTIVITÄTSANALYSE 44
V. DISKUSSION 47
5.1 ANALYSE DES VOLUMENS 47
5.2 MITTLERE DIFFUSIVITÄTSANALYSEN 48
5.3 FUNKTIONELLE KONNEKTIVITÄTSPROFILE IM CHOLINERGEN BASALEN VORDERHIRN 51
5.4 GRUPPENUNTERSCHIEDE DER FUNKTIONELLEN KONNEKTIVITÄT 52
5.5 ERGEBNISSE IM KONTEXT DER INITIALEN HYPOTHESE 55
5.6 LIMITATION 56
5.7 AUSBLICK 57
VI. ZUSAMMENFASSUNG 58
VII. LITERATURVERZEICHNIS 60
VIII. VERZEICHNIS DER VERWENDETEN ABBILDUNGEN 81
IX. VERZEICHNIS DER VERWENDETEN TABELLEN 82
X. ANHANG 83

10.1 VERÖFFENTLICHUNGEN AUS DER DISSERTATION 83

10.2 DANKSAGUNG 84

VERZEICHNIS DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN

AA	Alzheimer's Association
aCBV/pCBV	Anteriores/posteriores cholinerges basales Vorderhirn
AD	Alzheimer-Krankheit (lat.: Morbus Alzheimer); Engl.: Alzheimer's disease
ADC	Scheinbarer Diffusionskoeffizient; Engl.: Apparent diffusion coefficient
ADD	Alzheimer-Demenz; Engl.: Alzheimer's disease dementia
APOE	Apolipoprotein E
APP	Amyloid-Vorläuferprotein; Engl.: Amyloid precursor protein
Aβ(42/40)	Amyloid-β (1-42/1-40)
BOLD	Abhängig vom Blutsauerstoffgehalt; Engl.: Blood oxygen level dependent
(C)BV	(Cholinerges) basales Vorderhirn
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CSF	Cerebrospinalflüssigkeit
D	Diffusionskoeffizient
dACC	dorsales anteriores Cingulum
DELCODE	DZNE- Longitudinal Cognitive Impairment and Dementia Study
DTI	Diffusions-Tensor-Bildgebung; Engl.: Diffusion tensor imaging
DWI	Diffusions-gewichtete-Bildgebung; Engl.: Diffusion weighted imaging
DZNE	Deutsches Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen
EPI	Echoplanar imaging
FAD	Familiäre Alzheimer Demenz
FC	Funktionelle Konnektivität; Engl.: Functional connectivity
FID	Freier Induktionszerfall; Engl.: Free induction decay
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
GM	Graue Substanz; Engl.: Grey matter
HF	Hochfrequenz
Hz	Hertz
ICD	Internationale Klassifikation der Krankheiten; Engl.: International Classification of Diseases
K	Gesunde Kontrollprobanden
MCI	Leichte kognitive Beeinträchtigung; Engl.: Mild cognitive impairment
MD	Mittlere Diffusivität
MNI	Montreal Neurological Institute
MMSE	Mini Mental State Examination
M_o	Gesamtmagnetisierung
MPRAGE	Magnetization-prepared rapid gradient echo

MR(T)	Magnetresonanz (-tomographie)
NBM	Nucleus basalis von Meynert
NIA	National Institute on Aging
ROI	„Bereich von Interesse“; Engl.: Region of interest
Rs-	Resting state-
SCD	Subjektive kognitive Verschlechterung; Engl.: Subjective cognitive decline
SE	Spin-Echo
SPM12	Statistical Parametric Mapping; Wellcome Dept. of Imaging Neuroscience, London
SRV	Signal-zu-Rausch-Verhältnis
T	Tesla
TE	Echozeit; Engl.: Echo time
TR	Repetitionszeit; Engl.: Repitition time
WM	Weiße Substanz; Engl.: White matter

I. EINLEITUNG

1.1 MORBUS ALZHEIMER

1.1.1 EPIDEMIOLOGIE

Die durch Alois Alzheimer erstmalig beschriebene Alzheimer-Demenz (ADD) ist mit 40-70% die häufigste aller Demenzformen (Alzheimer, 1907; Brunnström et al., 2009; Lobo et al., 2000). Sie reiht sich in die Gruppe der primär-neurodegenerativen Demenzen ein, zu denen unter anderem die vaskuläre, frontotemporale und Lewy-Body-Demenz gezählt werden (M. Heneka et al., 2018). Epidemiologischen Daten zur Prävalenz von Demenzen (Definition siehe Abschnitt 1.5.5) in Europa ergaben 2019 eine mittlere Prävalenzrate von 8,6 Prozent für die Altersgruppe der über 65-Jährigen (Alzheimer Europe, 2019). Dabei lag die mittlere Prävalenzrate bei den über 65-jährigen Männern bei 6,3 Prozent und bei den Frauen bei 10,4 Prozent (Alzheimer Europe, 2019). Dieser Unterschied ist auch bedingt durch das höhere Überlebensalter der Frauen (Chêne et al., 2015; Ruitenberg et al., 2001). Die Relevanz der Forschung an Demenzen insbesondere auch in Deutschland ergibt sich zusätzlich durch die demographische Entwicklung, die eine Zunahme der Gesamtzahl der Demenzerkrankten bis etwa 2050 - 2060 annimmt (Bickel, 2020). Dabei gibt es zum aktuellen Zeitpunkt zumindest für westliche Nationen erste Hinweise, dass die Inzidenz der Demenzen im Verlauf nicht weiter zunehmen, sondern sich stabilisieren beziehungsweise abnehmen wird (Roehr et al., 2018; Stephan et al., 2018).

1.1.2 ÄTIOLOGIE

Trotz intensiver Forschung ist die Ätiologie des Morbus Alzheimer bis heute nicht geklärt. Es gibt verschiedene Theorien, die unterschiedliche Entstehungswege postulieren. Eine dieser Theorien ist die bereits 1982 von Bartus et al. beschriebene "cholinerge Hypothese“ der Alzheimer-Krankheit (AD) (Bartus et al., 1982). Diese Hypothese basierte auf Erkenntnissen aus vorherigen Studien, die gezeigt hatten, dass in den Gehirnen von Alzheimerpatienten ein Verlust cholinerger Verbindungen vorlag (Davies & Maloney, 1976; Perry et al., 1981), wobei besonders auch das basale Vorderhirn von diesem Verlust betroffen war (Whitehouse et al., 1981, 1982). Mit ihrer Arbeit legten Bartus et al. den Grundstein für die Entwicklung der Therapie der ADD mit Acetylcholinesterasehemmern.

Eine weitere monokausale Theorie ist die „Amyloid-Kaskaden-Hypothese“, die den Ursprung der Erkrankung in der Ablagerung von β-Amyloid (Aβ) als Hauptbestandteil der im Gehirn von Erkrankten abgelagerten Amyloidplaques vermutet (Hardy & Higgins, 1992). Eine neuere Hypothese ist die „Mitochondriale-Kaskaden-Hypothese“, die von einer mitochondrialen Dysfunktion als primären Ursache für die Entstehung der AD ausgeht (Swerdlow & Khan, 2004).

Dem Fehlen eines Konsenses zur Ätiologie des Morbus Alzheimer entsprechend werden alle bisherigen Theorien diskutiert, und es gibt unterschiedliche Ansätze in der Erweiterung und Revision der einzelnen Theorien (Craig et al., 2011; Hampel et al., 2019; Morris et al., 2014; Swerdlow et al., 2014).

1.1.3 NEUROPATHOLOGIE

Vor dem Hintergrund des unklaren Ursprungs der Erkrankung bleibt auch die Frage nach der endgültigen Bedeutung, die pathologischen Veränderungen im Gehirn von ADD-Erkrankten in der Pathogenese zukommt, nicht vollständig geklärt.

Charakteristischerweise lagern sich im Gehirn von ADD-Erkrankten extrazellulär Amyloidplaques ab. Diese Plaques bestehen aus Aβ Peptiden, die als Spaltprodukte im Metabolismus des Amyloid Precursor Protein (APP) anfallen. Anhand der Anzahl der Aminosäuren der entstandenen Aβ Peptide wird zwischen Aβ 1-42 (Aβ42) und 1-40 (Aβ40) unterschieden, wobei Aβ42 sich zusätzlich durch eine schlechte Löslichkeit und eine höhere Aggregationsneigung auszeichnet, sodass es vermehrt in den Amyloidplaques zu finden ist (Jarrett et al., 1993; Serrano-Pozo et al., 2011)

Im Gegensatz zu diesen extrazellulären Ablagerungen finden sich intraneuronal Konglomerate von hyperphosphoryliertem Tau-Protein, die auch als neurofibrilläre „tangles“ (NFT) bezeichnet werden (Bancher et al., 1989; Cork et al., 1986). Neben diesen sammelt sich das hyperphosporylierte Tau-Protein auch in axonalen und dendritischen Segmenten an. Es entstehen neuropile Fäden („neuropil threads“) (Braak & Braak, 1988). Das Tau-Protein verliert in der hyperphosporylierten Form seine physiologische Funktion. Diese liegt in der Erleichterung des axonalen Transports, was durch Bindung und Stabilisierung von Mikrotubuli geschieht. Aufgrund dieser Ablagerungen wird die AD auch als Tauopathie bezeichnet (Spillantini et al., 1997; Williams, 2006).

Zusätzlich zu den bereits beschriebenen extrazellulären senilen Plaques und den intrazellulären Alzheimerfibrillen findet sich als Zeichen der charakteristischen histopathologischen Trias eine zerebrale Amyloid-Angiopathie, die bei starker Ausprägung zu Mikroaneurysmen und intrazerebralen Blutungen führen kann (Vinters & Gilbert, 1983).

Ein weiteres typisches neuropathologisches Korrelat der AD ist die Neuroinflammation (M. T. Heneka et al., 2015). Dabei nehmen aktivierte Mikrogliazellen, die physiologischerweise als Phagozyten im ZNS arbeiten, eine wichtige Rolle ein (M. T. Heneka et al., 2015).

Als Korrelat der neuronalen Degeneration bei der AD kommt es im Rahmen der Erkrankung zu einer Hirnatrophie (Pini et al., 2016). Besonders betroffen sind der hippocampale und parahippocampale Kortex (Patrick Kesslak et al., 1991), aber auch im basalen Vorderhirn (BV) lässt sich eine Atrophie nachweisen (Kilimann et al., 2014; S. J. Teipel et al., 2005). Zusätzlich

konnte eine Verminderung der cholinergen Innervation im Nucleus basalis Meynert (NBM) und weiteren Strukturen des BV festgestellt werden (Whitehouse et al., 1981, 1982).

1.1.4 RISIKOFAKTOREN

Bei einem Anteil von ca. 5 Prozent, der an AD-Erkrankten, lässt sich eine direkte genetische Ursache nachweisen (Campion et al., 1999; Lleó et al., 2002; Wu et al., 2012). Bereits identifizierte Mutationen, die diese familiäre Alzheimer Demenz (FAD) bedingen, finden sich in Genen des APP und der Presenilin-1- und -2-Proteine (Chartier-Harlin et al., 1991; Murrell et al., 1991; Scheuner et al., 1996).
Zu den prädisponierenden Faktoren zählen auf der einen Seite nicht beeinflussbare Aspekte wie Alter, Geschlecht und Apolipoprotein E ε4 *(*APOE)-Genotyp (Lindsay et al., 2002; Riedel et al., 2016). Neben diesen Faktoren konnten verschiedene, potenziell beeinflussbare Faktoren ermittelt werden, die das Risiko, an einer ADD zu erkranken, steigern. Dazu zählen: Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Übergewicht, körperliche Inaktivität, Depression, Rauchen, sowie ein niedriger Bildungsabschluss (Norton et al., 2014).

1.1.5 KLASSIFIKATION UND DIAGNOSE

Die AD wurde lange Zeit in eine präsenile und eine senile Form, sowie Mischformen von Alzheimer- und vaskulären Demenzen eingeteilt. Die präsenile Demenz unterschied sich dabei, der Namensgebung entsprechend, durch ein jüngeres Manifestationsalter (<65 Jahre), meist raschere Progredienz der Symptome und eine erhebliche genetische Komponente von der senilen Form, die klassischerweise ab einem Alter von 65 Jahren beschrieben wurde. Da sich beide Formen jedoch klinisch nicht wesentlich unterschieden, die Inzidenz gleichmäßig ansteigt und eine gemeinsame Neuropathologie vorhanden ist, wird diese Einteilung zunehmend verlassen (Hüll & Förstl, 2019); allerdings findet sie sich aktuell weiterhin beispielsweise in der ICD-10-Kodierung (Internationale Klassifikation der Krankheiten, engl.: International Classification of Diseases) (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) et al., 2019). Hier besteht die Möglichkeit zur Kodierung der AD in eine Demenz bei AD mit frühem und spätem Beginn. Neben der ICD-10 gibt es zwei weitere Standardkriterienkataloge, die diagnostische Kriterien für die klinische Diagnose einer AD beschreiben. Dabei handelt es sich um das DSM-5® (Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-5®) (Falkai & Wittchen, 2018) und die sogenannten NINCDS-ADRDA-Kriterien (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) (G. McKhann et al., 1984). Insgesamt bestehen zwischen diesen Katalogen in Bezug auf die Einordnung der AD nur geringe Unterschiede. In allen drei Klassifikationssystemen zählen obligat ein Demenz-Syndrom und der Ausschluss

von differentialdiagnostischen Ursachen wie sekundären Demenz-Sydromen, deliranten Syndromen, Bewusstseinsstörungen oder anderen pyschiatrischen Erkrankungen zur Diagnosestellung einer AD.

Das Demenzsyndrom selbst ist zunächst nicht ausschließlich der AD zuzuordnen und somit nicht spezifisch. Typische Charakteristika sind in der Definition der ICD-10 zusammengefasst:

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

In Übereinstimmung mit dem DSM-5® und den NINCDS-ADRDA-Kriterien erfolgt in dieser Demenzdefinition eine Abgrenzung der Demenz von einer Bewusstseinsstörung wie etwa einem Delir und die Einordnung der Erkrankung mit einer Verschlechterung der Gedächtnisfunktion. Typischerweise ist die ADD mit einem schleichenden Beginn und darauffolgendem stetigen kognitiven Abbau, der zeitweise durch Plateauphasen unterbrochen sein kann, vergesellschaftet. Im Gegensatz zur Definition der ICD-10 gibt es in den anderen Klassifikationssystemen keine Mindestdauer der Symptome für die Diagnosestellung. Zusätzlich weisen Einschränkungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens auf eine AD hin, die insbesondere im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf ausgeprägt sein können.

Gemäß den genannten Kriterien ist die Diagnose ADD eine klinische Diagnose. Diagnostische Aspekte wie eine progrediente bildmorphologische Hirnatrophie und unauffällige EEG- und konventionelle Liquor-Befunde, können aber als unterstützend in die Diagnosestellung einfließen und zur Ausschlussdiagnostik dienen.

Dagegen haben die verschiedenen Biomarker-basierten Ansätze zur Diagnostik der AD bis heute noch keinen Einzug in die klinischen Diagnoseklassifikationssysteme gehalten. Einzige Ausnahme ist dabei die Aufnahme des genetischen Nachweises einer für die AD typischen Genmutation in den Kriterien des DSM-5®, was aufgrund des niedrigen Anteils an Patienten mit FAD jedoch nur für einen geringer Anteil der Patienten mit AD relevant ist. Im Gegensatz dazu wurden in den letzten Jahren Forschungskriterien erarbeitet, in die neben klinischen Kriterien verschiedene Biomarker aufgenommen sind. Solche Forschungskriterien wurden zum einen von der International Working Group (IWG) (Dubois et al., 2014), zum anderen durch das „National Institute on Aging” (NIA) und die “Alzheimer’s Association” (AA) (NIA-AA) (Clifford R Jack et al., 2018) veröffentlicht. In den IWG-2-Kriterien ist ein in-vivo Nachweis der

Alzheimer-Pathologie im Liquor durch einen reduzierten Aβ42- oder einen erhöhten t-tau- oder p-tau-Spiegel möglich, im Amyloid-PET durch Tracernachweis als Korrelat von vermehrter Amyloidablagerung oder in der genetischen Testung durch Nachweis einer autosomal-dominanten Mutation in einem für die AD charakteristischen Gen (Dubois et al., 2014). In den durch die NIA-AA definierten Kriterien wird die Entwicklung der AD als Kontinuum dargestellt. In diesem können sich die verschiedenen Biomarker finden: im Liquor Aβ42 und Aβ42/40, sowie p-tau und Tau; im PET mit Amyloid-PET, Tau-PET und FDG-PET und im Magnetresonanztomographie (MRT) eine AD-typische reduzierte kortikale Dicke oder Hippocampusatrophie. Insgesamt ist der Fokus sowohl in den IWG-2-, als auch in den NIA-AA-Kriterien von der reinen Diagnose einer AD auf eine Betrachtung möglicher früher Stadien erweitert.

1.1.6 DAS ALZHEIMERSPEKTRUM

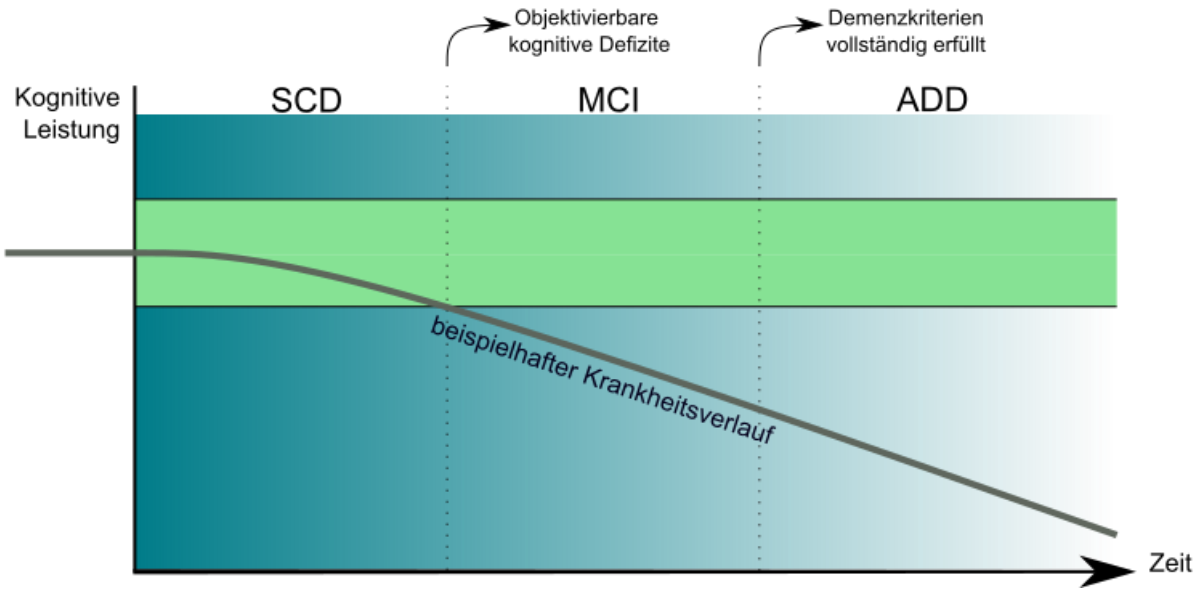

ABBILDUNG 1: DAS ALZHEIMERSPEKTRUM
Dargestellt ist ein beispielhafter Krankheitsverlauf. Der grüne Bereich spiegelt den Bereich wider, innerhalb dessen sich die kognitive Leistung im alters-, bildungs- und geschlechtsangepassten normalen Bereich befindet. Die Abbildung ist angelehnt an Jessen et al. 2014 und 2020 (Jessen et al., 2014, 2020).

Ein Hauptziel der Forschung an der AD ist die Suche nach geeigneten Therapieansätzen. Aus diesem Grund und auch getrieben durch die Entdeckung von AD-typischen neuropathologischen Veränderungen bei zu Lebzeiten unauffälligen Probanden (Hubbard et al., 1990) wurde und wird versucht mögliche Frühstadien einer Alzheimererkrankung zu erkennen und zu definieren. Diese Frühstadien bieten einen Ansatzpunkt für interventionelle Studien.
Die AD und ihre Vorstufen können unter dem Begriff des Alzheimerspektrums zusammengefasst werden (Abbildung 1). Zum aktuellen Zeitpunkt zählen zu den Vorstufen die leichten kognitiven Beeinträchtigungen (mild cognitive impairment, MCI) und die subjektive kognitive

Verschlechterung (subjective cognitive decline, SCD). Aufgrund der Relevanz dieser Frühstadien für die Forschung gibt es ähnlich wie für die AD Forschungskriterien.

Bei den MCI, die bereits 2011 für die Forschung definiert wurden, handelt es sich um die symptomatische prädemenzielle Phase für die durch das NIA und die AA sowohl Kernkriterien, die allgemeingültig in jedem Setting verwendet werden können, als auch erweiterte Kriterien unter Einschluss von Biomarker-basierten Methoden für den Gebrauch in der klinischen Forschung definiert wurden, wobei in Abgrenzung zur ADD es in der klinischen Diagnose der MCI wichtig ist, dass milde funktionelle Einschränkungen nicht ausgeschlossen sind, die Unabhängigkeit im täglichen Leben der betroffenen Person jedoch gegeben sein muss (Albert et al., 2011). Zu den Biomarker basierten Methoden innerhalb der NIA-AA-Klassifikation zählt unter anderem die Analyse von Aβ42 als Spiegelbild der Neuropathologie. Die Messung kann dabei in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) erfolgen, wobei herabgesetztes Aβ42 als Hinweis auf eine zerebrale Akkumulation von Amyloid und entsprechend für eine Pathologie gewertet wird (Fagan et al., 2006; Shaw et al., 2009). Zusätzlich ist auch das Verhältnis von Aβ42 zu Aβ40 erniedrigt (Bibl & Wiltfang, 2008). Eine Bestimmung des Quotienten Aβ42/Aβ40 ist der alleinigen Bestimmung von Aβ42 überlegen (Spies et al., 2010). Die leichte kognitive Störung ist auch innerhalb der ICD-10 Kriterien unter F06.7 aufgenommen worden und damit verstärkt für die klinische Routine zugänglich (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) et al., 2019). Allerdings unterscheiden sich die dort genannten Diagnosekriterien in Teilen deutlich von den durch die NIA-AA definierten Forschungskriterien, was die Notwendigkeit einer Vereinheitlichung der Begrifflichkeiten hervorhebt.

TABELLE 1: VERGLEICH VON KERNASPEKTEN DER DEFINITION DER SUBJEKTIVEN KOGNITIVEN VERSCHLECHTERUNG (SCD) UND DER LEICHTEN KOGNITIVEN BEEINTRÄCHTIGUNG (MCI).

SCD nach Jessen et al. 2014	**MCI nach Albert et al. 2011**
Subjektiv wahrgenommene kognitive Verschlechterung – Im Vergleich zu einem früheren als normal empfundenen kognitiven Zustand auffällig – Nicht im Rahmen einer akuten Veränderung Sowie zusätzlich innerhalb der SCD plus Kriterien: Bestätigung der kognitiven Verschlechterung durch Informanden	Wahrnehmung einer kognitiven Verschlechterung durch – den Patienten, – einen Informanden oder – klinisches Fachpersonal
Unauffällige Testergebnisse in einer kognitiven Testung, die sich zur Identifikation von MCI oder prodromaler AD eignet	Objektive Verschlechterung in ein oder mehr kognitiven Bereichen, typischerweise unter Einschluss der Gedächtnisleistung

Im zeitlichen Verlauf noch vor der MCI einzuordnen ist die SCD (Tabelle 1). Zur Definition dieses prädemenziellen Stadiums für die wissenschaftliche Arbeit gibt es ebenfalls

Empfehlungen, die federführend vom DZNE (deutsches Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen) durch Frank Jessen vorgestellt wurden (Jessen et al., 2014). Diese Kriterien sollen zu einer Vereinheitlichung der bis zu diesem Zeitpunkt vorhandenen Definitionen führen und eine Leitlinie zur Forschung für dieses frühe Stadium bieten (Jessen et al., 2014). Neben den Kernkriterien (Tabelle 1) umfasst die Definition nach Jessen et al. dabei weitere SCD *plus* Kriterien, die unter anderem auch Biomarker beinhalten und die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von abnehmender kognitiver Leistung erhöhen (Jessen et al., 2014):

- Subjektiv wahrgenommene Verschlechterung der kognitiven Kapazitäten im Bereich des Gedächtnisses, unabhängig von der Funktion in anderen kognitiven Domänen.
- Beginn der SCD innerhalb der letzten fünf Jahre.
- Beginn der SCD ab einem Alter von 60 Jahren.
- Bedenken (Sorgen), die mit SCD assoziiert sind.
- Das Gefühl, eine schlechtere kognitive Leistung als Gleichaltrige aufzuweisen.
- Bestätigung der kognitiven Einschränkungen durch einen Beobachter.
- APOE ε4 Genotyp.
- Biomarker Evidenz für eine AD (definiert präklinische AD).

Zusätzlich stellten Jessen et al. 2020 zwei weitere Aspekte als SCD plus Kriterien vor (Jessen et al., 2020):

- Persistieren von SCD über einen längeren Zeitraum.
- Aufsuchen medizinischer Hilfe.

Die klinische Relevanz eines solchen Stadiums liegt dabei insbesondere in den Möglichkeiten zur Früherkennung und Therapie, wobei trotz zutreffender Kriterien für eine SCD die Ursache der SCD neben der ADD beispielsweise auch andere Demenzformen oder Teil des normalen Alterungsprozesses sein können und eine SCD als solches entsprechend kein zwangsläufiger Bestandteil im Spektrum der AD sein muss (Jessen et al., 2014, 2020).

Wie in 1.1.3 beschrieben lässt sich im Rahmen der AD unter anderem im BV eine Hirnatrophie nachweisen. Besonders interessant für die Forschung an der AD sind, wie oben beschrieben, jedoch messbare Veränderungen im Bereich der Frühstadien und auch in diesen konnten verschiedene Studien, insbesondere für MCI, eine Atrophie im cholinergen BV (CBV) nachweisen (Kilimann et al., 2014; Muth et al., 2010; Scheef et al., 2019).

1.2 DAS CHOLINERGE BASALE VORDERHIRN

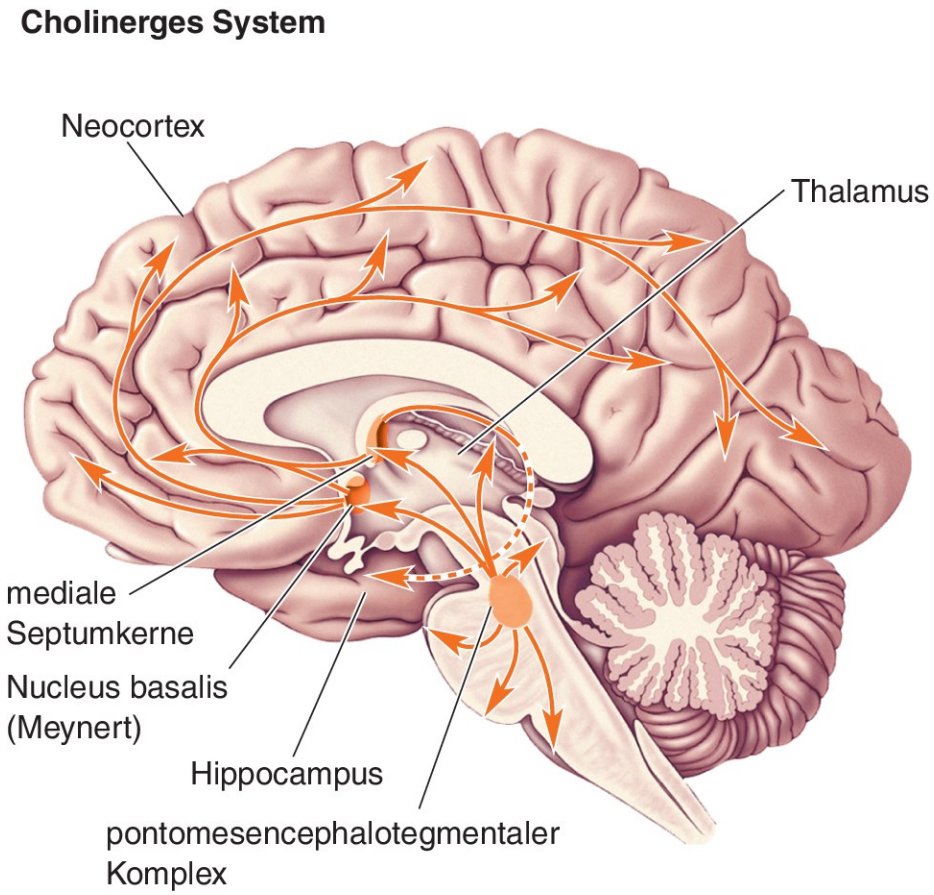

ABBILDUNG 2: DAS CHOLINERGE SYSTEM
Mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature (Herausgegeben von Springer Nature; „Neurovegetative und modulatorische Systeme" geschrieben von Mark F. Bear, Barry W. Connors und Michael A. Paradiso; © Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2018)

Das BV, beziehungsweise die basalen Vorderhirnstrukturen, finden sich als subkortikal gelegene Kerngruppe ventral des Pallidums an der Basis des Frontallappens (Trepel, 2017). Aufgrund des hohen Anteils an acetylcholinergen Neuronen innerhalb der Kerngruppe, der je nach Studie schwankend, im Allgemeinen aber oberhalb von 30 Prozent angegeben wird, wird das BV auch als CBV bezeichnet und bildet zusammen mit den cholinergen Kerngebieten im Hirnstamm, dem pontomesencephalotegmentalen Komplex (Nucleus tegmentalis pedunculopontinus und Nucleus tegmentalis laterodorsalis), die cholinergen Hauptkerngebiete im ZNS (Bear et al., 2018; Böhm, 2016; Botly et al., 2009). Die Einteilung der verschiedenen Kerngebiete erfolgte, basierend auf ihren Projektionen, durch Mesulam in 4 Hauptgebiete: das mediale Septum (Ch1), das vertikale und horizontale diagonale Band von Broca (Ch2 und Ch3) und den NBM (Ch4), der weiter in vordere laterale (CH4al), mediale (Ch4am), intermediäre (Ch4i) und posteriore (Ch4p) Anteile unterteilt werden kann (Halliday et al., 1993; M. M. Mesulam, Mufson, Wainer, et al., 1983) (Abbildung 2). Eine weitere Besonderheit des NBM ist der

besonders hohe Anteil an cholinergen Neuronen von mindestens 90 Prozent (M. M. Mesulam, Mufson, Levey, et al., 1983). Zusätzlich zu den cholinergen Neuronen finden sich im BV auch GABA-erge und glutamaterge Projektionssysteme, wobei es Hinweise gibt, dass noncholinerge und cholinerge Neurone synergistisch interagieren (Gritti et al., 1997; Henny & Jones, 2008; Lin et al., 2015).

In Tierversuchen konnte nachgewiesen werden, dass cholinerge Projektionen aus den einzelnen Kerngebieten unter anderem in Hippocampus (McKinney et al., 1983), Thalamus (Parent et al., 1988) und Amygdala (Nagai et al., 1982; Unal et al., 2015) sowie zum gesamten Kortex (M. M. Mesulam, Mufson, Levey, et al., 1983; M. M. Mesulam, Mufson, Wainer, et al., 1983) ziehen. Projektionen zum Hippocampus sind dabei typisch für Ch1 und 2, während Ch3 besonders zu Strukturen des Riechhirns zieht. Ch4 zeichnet sich durch die Projektion cholinerger Neurone zu Neocortex und Amygdala aus (Botly et al., 2009; M. M. Mesulam, Mufson, Levey, et al., 1983). Afferenzen ziehen besonders aus dem limbischen System zum CBV (Aggleton et al., 1987; M. Marsel Mesulam & Mufson, 1984).

Funktional konnte eine Bedeutung des basalen Vorderhirns für wichtige Verhaltensweisen wie die Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus (Szymusiak, 1995; Xu et al., 2015), Aufmerksamkeit (Sarter et al., 2005) oder Lernen und Gedächtnisfunktion (Ballinger et al., 2016) nachgewiesen werden. Eine weitere Bedeutung des cholinergen basalen Vorderhirns wird im Rahmen der kortikalen Reorganisation nach Hirnverletzungen gesehen (Conner et al., 2005). Aufgrund dieser wichtigen Eigenschaften ist das basale Vorderhirn mit verschiedenen Krankheiten assoziiert worden. Dazu zählen beispielsweise psychiatrische Krankheitsbilder wie Schizophrenie (Higley & Picciotto, 2014) und Autismus (Riva et al., 2011), aber besonders auch neurodegenerative Erkrankungen wie das idiopathische Parkinson-Syndrom (Gargouri et al., 2018) und die Lewy-Body-Demenz (M. J. Grothe et al., 2014). Bei Alzheimerpatienten ergaben neuropathologische Studien schon früh Veränderungen und eine Atrophie im Bereich des basalen Vorderhirns (Whitehouse et al., 1982). Da neuropathologische Studien jedoch ungeeignet für die klinische Anwendung sind, bietet sich die nicht-invasive Untersuchung von Veränderungen mittels moderner Bildgebungstechniken wie die MRT an (S. J. Teipel et al., 2005). Verschiedene Studien im basalen Vorderhirn konnten zeigen, dass es bereits bei MCI zu einer nachweisbaren Atrophie im CBV kommt (Brüggen et al., 2015; M. Grothe et al., 2012; M. J. Grothe et al., 2016; Kilimann et al., 2014). Im Stadium der SCD gibt es bisher lediglich einzelne Studien, in denen eine Atrophie im CBV untersucht wurde (S. Li et al., 2020; Scheef et al., 2019). Neben diesem etablierten volumetrischen Ansatz gibt es weitere MRT-basierte Methoden, anhand derer Veränderungen im CBV im Alzheimerspektrum untersucht werden. Hierzu zählen die Analyse der mittleren Diffusivität (MD) und der funktionellen Konnektivität (FC).

1.3 DIFFUSIONS-TENSOR- UND FUNKTIONELLE MRT-BILDGEBUNG

Neben den in früheren Studien festgestellten volumetrische Veränderungen gibt es Studien, die mikrostrukturelle Veränderungen des CBV bei AD gemessen durch Diffusionstensor-Bildgebung (DTI) nachweisen konnten (Brüggen et al., 2015; S. J. Teipel et al., 2011). DTI sensibilisiert das MRT-Signal für die Bewegung von Wasserstoff (Basser et al., 1994; Uluğ et al., 1999). In geschädigtem neuronalem Gewebe ändert sich das Ausmaß der zellulären Wasserdiffusion, was durch DTI-abgeleitete skalare Diffusionsindizes wie die MD nachgewiesen werden kann, noch bevor eine makrostrukturelle (volumetrische) Degeneration sichtbar wird (S. J. Teipel et al., 2014). Details zur Funktionsweise der DTI finden sich ab Abschnitt 3.4 im Methodenteil. Im CBV konnten innerhalb des Alzheimerspektrums in einer Studie Hinweise für ein erhöhtes Risiko einer Weiterentwicklung der Erkrankung von MCI zu AD nachgewiesen werden (Brüggen et al., 2015). Hinweise für eine besonders hohe Sensitivität der MD in Stadien früher Neurodegeneration finden sich sowohl in Studien, die Veränderungen der MD im Hippocampus im Alzheimerspektrum untersuchten (Hong et al., 2012; Müller et al., 2007; Ryu et al., 2017), als auch in einer Studie an Parkinson-Patienten im NBM (Schulz et al., 2018).
Im Gegensatz zur DTI basiert die resting-state-funktionelle MRT (rs-fMRT) auf der Messung spontaner Schwankungen des BOLD-Signals (blood oxygen level dependent), die aktivitätsabhängige Änderungen der Blutoxygenierung im Gehirn widerspiegeln (B. Biswal et al., 1995; Glover, 2011) (für Details siehe Abschnitt 3.4 – 3.7 im Methodenteil). In der klinischen Routine wird die resultierende FC aktuell zum Beispiel im Rahmen der präoperativen neurochirurgischen Planung bei cerebralen Tumoren oder in der Epilepsiechirurgie eingesetzt (Brennan et al., 2016; Duncan et al., 2016; Petrella et al., 2006; Santiago Medina et al., 2005). Im Bereich der AD beschäftigen sich Studien bisher insbesondere mit Veränderungen der FC im „default mode network“ und im Hippocampus (Wang et al., 2006; Zhang et al., 2009; Zhou et al., 2008). Für unterschiedliche Anteile des cholinergen basalen Vorderhirns konnte in einer Studie bei Probanden mit MCI ein Cluster verminderter FC nachgewiesen werden (H. Li et al., 2017) und in einer anderen Studie an Probanden mit SCD, die allerdings keine Kontrollgruppe aufwies, stellte sich ein Zusammenhang zwischen verminderte FC und globaler zerebraler Amyloidablagerung dar (Chiesa et al., 2018), sodass es Anhaltspunkte für eine Detektion früher Stadien des AD-Spektrums mittels FC-Analyse im CBV gibt. In einer methodischen Studie an einer Stichprobe gesunder erwachsener Personen konnte zudem die Messung kortikaler FC-Profile des CBV anhand von rs-fMRI-Daten demonstriert werden und, basierend auf den unterschiedlichen kortikalen Konnektivitätsprofilen, zwei funktionell unterschiedliche anterior-mediale und posterior-laterale Unterteilungen im CBV identifiziert werden (Fritz et al., 2019).

Sowohl im Bereich der Studien zur DTI als auch zur rs-fMRT-Bildgebung gibt es zum aktuellen Zeitpunkt jedoch, wie oben dargestellt, wenige Arbeiten, die sich mit Veränderungen im Bereich des CBV bei SCD beschäftigen.

II. HYPOTHESEN UND FRAGESTELLUNG

Volumetrische Messungen im basalen Vorderhirn bei Probanden mit MCI oder AD zeigen zuverlässig makrostrukturelle Veränderungen. Das BV ist ein zentraler Ort der cholinergen Übertragung und kann, basierend auf der Auswertung der FC-Profile, in zwei Untereinheiten eingeteilt werden. Für die Gruppe der geringgradig betroffenen SCD-Probanden gibt es zum aktuellen Zeitpunkt keinen zuverlässigen in vivo Marker. Es gibt Hinweise, dass fMRT und DTI-Bildgebung sensibler auf Veränderungen in präklinischen und frühen klinischen Alzheimerstadien reagieren als volumetrische Messungen. Ein positiver Aβ42/40-Wert gilt als hinweisend für das Vorhandensein beziehungsweise die mögliche Entwicklung einer ADD.

Diese Arbeit überprüft die Hypothese, dass rs-fMRT und DTI im basalen Vorderhirn zur Identifizierung früher Stadien des Alzheimerspektrums im Vergleich zu etablierten volumetrischen Messungen überlegen sind. Zusätzlich erfolgte eine weitere Gruppierung der Probanden in Aβ42/40- positive und -negative Gruppen zur weiterführenden Analyse und infolgedessen differenzierteren Betrachtung der Ergebnisse der verschiedenen MRT-Modalitäten.

Folgende Fragestellungen wurden formuliert:

1. Welche Unterschiede des Volumens im basalen Vorderhirn gibt es zwischen Kontrollprobanden und den anderen diagnostischen Gruppen des Alzheimerspektrums?
2. Welche Unterschiede des Volumens im basalen Vorderhirn gibt es zwischen den Kontrollprobanden und den einzelnen Amyloid-stratifizierten Gruppen des Alzheimerspektrums?
3. Welche Unterschiede der mittleren Diffusivität im basalen Vorderhirn gibt es zwischen Kontrollprobanden und den anderen diagnostischen Gruppen des Alzheimerspektrums?
4. Welche Unterschiede der mittleren Diffusivität im basalen Vorderhirn gibt es zwischen den Kontrollprobanden und den einzelnen Amyloid-stratifizierten Gruppen des Alzheimerspektrums?
5. Unterscheiden sich die Konnektivitätsprofile aus einer rs-fMRT-Vorgängerstudie, die ausschließlich an gesunden Kontrollprobanden durchgeführt wurde, von Ergebnissen mit Probanden aus dem Alzheimerspektrum?
6. Welche Unterschiede der funktionellen Konnektivität im basalen Vorderhirn gibt es zwischen Kontrollprobanden und den anderen diagnostischen Gruppen des Alzheimerspektrums?

7. Welche Unterschiede der funktionellen Konnektivität im basalen Vorderhirn gibt es zwischen den Kontrollprobanden und den einzelnen Amyloid-stratifizierten Gruppen des Alzheimerspektrums?

Die Untersuchung von Ansätzen zur Früherkennung einer AD stellt eine mögliche Basis für die Entwicklung therapeutischer Optionen dar. Ein klinischer Nutzen könnte im Rahmen dieser Arbeit bei SCD-Probanden, die eine frühe cholinerge Degeneration aufweisen, als zusätzliche Differenzierung bei Einordnung in die Gruppe der Personen mit subjektiven Beschwerden entstehen. Zusätzlich ist es von wissenschaftlichem Interesse, ob sich im CBV bereits in präklinischen Stadien Veränderungen ermitteln lassen, um so das Wissen zur Funktionsweise des CBV zu erweitern.

III. METHODIK

3.1 DATENQUELLE

Die für diese Arbeit verwendeten Querschnittsdaten stammen aus der longitudinalen DZNE-Studie zu kognitiven Beeinträchtigungen und Demenz (DELCODE, DZNE- Longitudinal Cognitive Impairment and Dementia Study) (Jessen et al., 2018). DELCODE ist eine vom DZNE finanzierte deutsche multizentrische Beobachtungsstudie zu prädemenziellem Morbus Alzheimer, die darauf abzielt, frühe Krankheitsstadien, insbesondere die SCD, zu charakterisieren, die Prognose des Krankheitsverlaufs zu verbessern und neue Marker für präklinische Formen der AD zu identifizieren (https://www.dzne.de/forschung/studien/klinische-studien/delcode/). Die teilnehmenden Zentren des DZNE umfassen: Berlin, Bonn, Göttingen, Magdeburg, München, Rostock und Tübingen. DELCODE ist eine laufende Studie, die 2014 begonnen wurde und nach der Rekrutierung von 1000 Probanden auf jährliche Verlaufsuntersuchungen ausgelegt ist.

3.2 PROBANDEN

Basierend auf der Verfügbarkeit von rs-fMRT-Scans und dem Fehlen von Anomalien wie Schlaganfallresiduen oder Tumoren während einer visuellen Sichtung der strukturellen MRT-Scans, wurden für diese Studie Daten von insgesamt 510 Probanden aus der DELCODE-Datenbank entnommen.

Die Akquisition der Studienteilnehmer erfolgte durch Überweisungen und Selbstüberweisungen zu den Gedächtnissprechstunden der teilnehmenden Kliniken. Die gesunden Kontrollprobanden (K) wurden über standardisierte Zeitungsannoncen gewonnen.

Die Teilnehmer wurden bereits bei Aufnahme in die Studie in folgende Gruppen unterteilt:

(i) Teilnehmer mit einer SCD, die durch einen subjektiv empfundenen Rückgang der kognitiven Kapazitäten über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten definiert wurden. Dieser Verlust an kognitiven Fähigkeiten durfte nicht mit einem Ereignis oder einer Krankheit in Zusammenhang stehen, die das kognitive Defizit erklärt hätten. Solche zum Ausschluss führende Ereignisse und Krankheiten wurden in den Forschungskriterien vorab definiert. Zusätzliche Voraussetzung bestand in einer objektiven Testleistung innerhalb von -1,5 Standardabweichungen von der alters-, geschlechts- und bildungsangepassten normalen Leistung bei allen Untertests der neuropsychologischen Testbatterie des CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) (Jessen et al., 2014). Das CERAD wurde in der deutschsprachigen Version am Universitätsspital in Basel entwickelt und ist online verfügbar (www.memoryclinic.ch) (Thalmann & Monsch, 1997).

In der Testbatterie enthalten sind:

- Verbale Flüssigkeit (Tiere)
- Boston Naming Test (15 Items)
- Mini Mental Status Examination (MMSE)
- Wortliste Lernen, Abrufen, Wiedererkennen
- Figuren Abzeichnen, Abrufen

Sowie im CERAD-plus:

- Trail Making Test A und B
- Phonematische Flüssigkeit (S-Wörter).

Allerdings erfolgte die Durchführung der CERAD-plus Testbatterie für die DELCODE-Studie in abgewandelter Form unter Ausschluss der Testung der phonematischen Flüssigkeit.

(ii) Patienten mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen (MCI, mild cognitive impairment), die sich durch vom Patienten selbst, einer dem Patienten nahestehenden Person oder medizinisches Fachpersonal geäußerte Einschränkung der kognitiven Fähigkeiten auszeichneten. Dabei spielte die Verschlechterung im zeitlichen Verlauf eine wichtige Rolle. Patienten mit MCI zeigten im Gegensatz zu Probanden mit SCD auch einen objektivierbaren Nachweis der Beeinträchtigungen. Dieses stellte sich durch Ergebnisse unterhalb von -1,5 Standardabweichungen von der alters-, geschlechts- und bildungsangepassten Normleistung bei allen Untertests der neuropsychologischen Testbatterie des CERAD dar. Im Unterschied zu ADD-Patienten zeigten als MCI eingestufte Probanden keine Demenzsymptome und waren entsprechend in Alltagstätigkeiten nicht eingeschränkt. Die verwendeten Kriterien zur Definition von MCI wurden durch Albert et al. ausführlich definiert (Albert et al., 2011) (s. Abschnitt 1.1.6).

(iii) ADD-Patienten, die mehr als 18 Punkte in der Mini-Mental-State-Testung erreichten und nach klinischen Kriterien gemäß den Richtlinien des NIA-AA aufgenommen wurden (G. M. McKhann et al., 2011).

Diese Richtlinien beinhalten unter anderem folgende klinische Aspekte: Eine Einschränkung in den Aktivitäten des täglichen Lebens sowie eine eingeschränkte Arbeitsfähigkeit, was einen wesentlichen Unterschied zu Probanden mit MCI darstellt. Weiterhin das graduelle Auftreten der Symptome sowie das Bestehen über einen längeren Zeitraum hinweg mit eindeutig objektivierbarer Verschlechterung im Zeitverlauf.

(iv) K, die keine Anzeichen für SCD zeigten und unbeeinträchtigte Testergebnisse, gemäß derselben Definition wie die SCD-Gruppe erzielen mussten.

Alle Teilnehmer waren gemäß den Einschlusskriterien der DELCODE-Studie über 60 Jahre alt. Aufgrund der Möglichkeit von Interferenzen mit den Testergebnissen wurden Probanden, die bestimmte Medikamente einnahmen, sowie Probanden mit ausgewählten Erkrankungen, die das Potenzial besaßen die Testergebnisse zu beeinträchtigen, von der Studienteilnahme

ausgeschlossen.

Zu den Ausschlusskriterien bei den Arzneimitteln gehörten: die chronische Verwendung von psychoaktiven Substanzen mit sedierender oder anticholinerger Wirkung, die Verwendung von Antidemenzmitteln durch K, SCD- und amnestische MCI-Probanden sowie klinische Prüfpräparate für die Behandlung von Demenz oder kognitiver Beeinträchtigung einen Monat vor Aufnahme in die Studie und für die Dauer der Studie. In den Ausschlusskriterien berücksichtigte Erkrankungen waren: aktuelle schwere Depression, schwere psychiatrische Störungen zu Studienbeginn oder in der Vergangenheit (zum Beispiel psychotische Störung, bipolare Störung oder Drogenmissbrauch), neurodegenerative Erkrankungen mit Ausnahme der AD, vaskuläre Demenz, Schlaganfall mit residueller Symptomatik in der Anamnese, Zustand nach oder bei aktueller maligner Erkrankungen, schwere oder instabile Erkrankungen und klinisch signifikante Anomalien des Vitamin B12-Wertes (Jessen et al., 2018).

Im Rahmen der Vorverarbeitung der rs-fMRT-Scans (siehe unten) wurden nur Probanden mit Kopfbewegungen von weniger als 2 mm Translation und einer Rotation von maximal 2 Grad eingeschlossen (N = 477). Die endgültige Stichprobe für die rs-fMRT- und Volumenanalyse bestand aus 174 K, 171 Teilnehmern mit SCD, 81 MCI-Probanden und 51 Probanden mit AD (Abbildung 3). Eine Untergruppe von 281 Teilnehmern verfügte auch über DTI-Scans, von denen 243 die Qualitätskontrollkriterien für die DTI-Bildgebungsdaten erfüllten (siehe unten). Hieraus ergab sich eine Gruppe von 88 K, 88 Teilnehmern mit SCD, 40 MCI-Probanden und 27 Probanden mit AD. Die demographischen Daten der Probanden, die in dieser Studie analysiert wurden, sind in den Tabellen 2 und 3 aufgeführt.

Vor Aufnahme in die Studie wurde von allen Teilnehmern oder ihren Vertretern eine schriftliche Einverständniserklärung abgegeben. Die Studie wurde von lokalen Ethikkommissionen in jedem der teilnehmenden Zentren genehmigt und gemäß der Helsinki-Erklärung von 1975 durchgeführt.

3.3 BIOMARKERANALYSE AUS DEM LIQUOR CEREBROSPINALIS

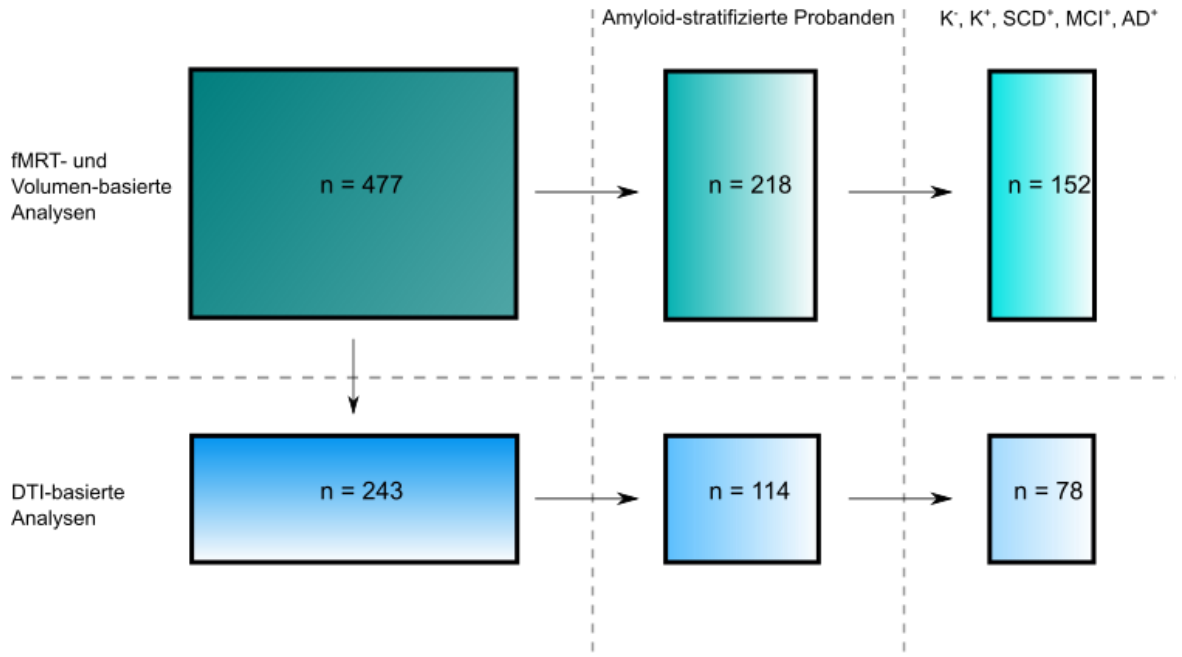

ABBILDUNG 3: GRUPPENZUSAMMENSETZUNG

Eine Untergruppe der Teilnehmer hatte einer Lumbalpunktion zugestimmt, die von medizinisch ausgebildeten Studienassistenten durchgeführt wurden. Die Auswertung der Lumbalpunktion erfolgte in der rs-fMRT-Stichprobe bei 218 Studienteilnehmern und in der DTI-Unterkohorte bei 114 Probanden.

Die Aβ42 und -40-Konzentrationen der Probanden wurden unter Verwendung von im Handel erhältlichen Kits (V-PLEX Aβ-Peptid-Panel-1 (6E10) -Kit; Mesoscale Diagnostics LLC, Rockville, USA) gemäß den Angaben des Herstellers bestimmt. Die Verarbeitung erfolgte zentral im DZNE Biorepository Bonn. Teilnehmer mit verfügbaren Daten aus CSF wurden basierend auf einem zuvor festgelegten Grenzwert für das Aβ42/40-Verhältnis (Aβ +: Aβ42 / 40-Verhältnis <0,09 (Janelidze et al., 2016)) in Amyloid-positive und -negative Gruppen eingeteilt. Die resultierenden Gruppengrößen sind in den Tabellen 2 und 3 aufgeführt. Die amyloidnegative K-Gruppe sowie alle amyloidpositiven Untergruppen wurden für die weitere FC-Analyse (n = 152) und für die Analyse von Volumen und MD (n = 78) verwendet (Abbildung 3).

3.4 PHYSIKALISCHE GRUNDLAGEN DER MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE

Der Abschnitt 3.4 ist angelehnt an: Möller (2006), Stöcker & Shah (2013), Weishaupt, Köchli, & Marincek, (2014b) und Weishaupt, Köchli, Marincek, et al. (2014c).

Als einer der Grundsteine für die Entwicklung der MRT kann die 1924 durch Pauli erfolgte Postulierung des Kernspins betrachtet werden. Damit war die Eigenrotation oder Eigendrehimpuls von Atomkernen mit einer ungeraden Anzahl von Protonen beziehungsweise Neutronen erstmalig beschrieben (Abbildung 4A) (Pauli, 1924). Mit dem Kernspin bewegt sich auch die Ladung der Kerne und es entsteht ein Magnetfeld (Gerlach & Stern, 1922, 1924). Grundsätzlich könnte das durch die positive Ladung im Atomkern entstehende magnetische Dipolmoment von allen Isotopen mit ungerader Protonen- beziehungsweise Neutronenzahl für die MRT-Bildgebung analysiert werden. Da Wasserstoff jedoch den größten magnetischen Dipolmoment aller stabiler Isotope besitzt, im Kern nur ein Proton aufweist und zudem im menschlichen Körper durch den hohen Wassergehalt in großen Mengen vorkommt (Watson et al., 1980), basiert die Standard-MR-Bildgebung auf der Analyse von Wasserstoffkernen.

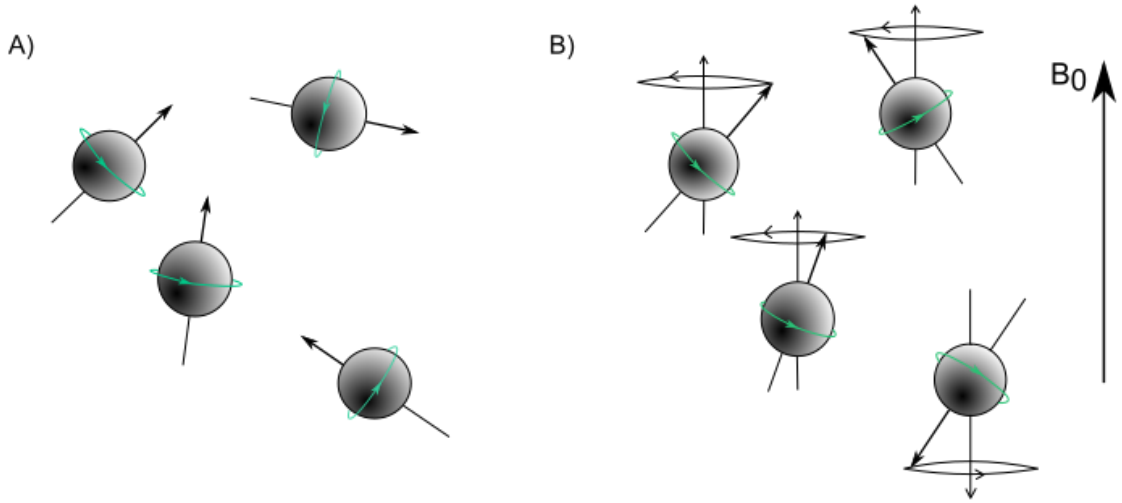

ABBILDUNG 4: KERNSPIN UND PRÄZESSIONSBEWEGUNG
Schematische Darstellung des Verhaltens von Wasserstoffkernen. ***(A)*** *Ohne äußere Einflüsse durch ein externes Magnetfeld orientiert sich das magnetische Moment der Protonen ungerichtet. Die Wasserstoffkerne weisen einen Kernspin auf (grüner Pfeil).* ***(B)*** *Nach Anlage eines externen Magnetfeldes B_0 richtet sich das magnetische Moment parallel oder antiparallel zu B_0 aus, da sie um die Feldachse präzedieren. Durch die geringfügige Bevorzugung der parallelen Ausrichtung entsteht eine Gesamtmagnetisierung in B_0-Richtung.*

Mithilfe eines externen Magnetfeldes B_0 können die Wasserstoffkerne bzw. Protonen ausgerichtet werden (Abbildung 4B). Dabei richten sie sich jedoch nicht lediglich in eine Richtung aus, sondern entweder annähernd parallel (spin-up) oder antiparallel (spin-down) zum externen Magnetfeld. Diese Annäherung kommt dadurch zustande, dass die Protonen um die Feldachse des externen Feldes präzidieren. Die Präzession beschreibt die Art der Bewegung der Protonen und wird mit der Lamor-Frequenz beschrieben:

$$\omega 0 = \gamma 0 \bullet B0$$

Bei „γ0“ handelt es sich um das gyromagnetische Verhältnis, eine kernspezifische Konstante. Die Achse, entlang derer sich das Proton bewegt, beschreibt einen Kegel. In einem

klassischen x-y-z-Koordinatensystem, in dem z die Magnetfeldrichtung des äußeren Magnetfeldes repräsentiert, lassen sich die Vektoren, die die Kraft des Protonenmagnetfeldes ausdrücken, mit Blick auf die x-y-Achse als Kreis darstellen.

Es wird nun nicht das Verhalten eines einzelnen Wasserstoffatoms, sondern das kollektive Verhalten der Kerndipolmomente für die Auswertung des MRTs betrachtet. Dabei löschen sich die Vektoren von sich in der x-y-Ebene genau gegenüber liegenden Protonen nach außen gegenseitig aus, was durch deren unterschiedliche Phasenverteilung erst ermöglicht wird. Dieses Besetzungsverhältnis lässt sich mithilfe der Boltzmann-Verteilung ermitteln und ist durch Temperatur und Feldstärke beeinflusst. Dabei entsteht, aufgrund der energetisch geringfügigen Bevorzugung der parallelen Ausrichtung zum externen Magnetfeld B_0, durch Vektorsummierung eine makroskopische Magnetisierung M in z-Richtung, die Longitudinalmagnetisierung (M_z) beziehungsweise bei vollständiger Ausprägung Gesamtmagnetisierung (M_0) genannt wird (Abbildung 5).

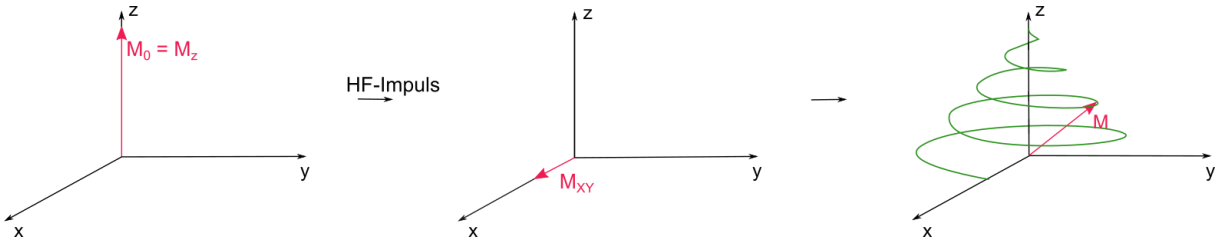

ABBILDUNG 5: LONGITUDINAL- UND TRANSVERSALMAGNETISIERUNG
In einem klassischen XYZ-Koordinatensystem entspricht die Longitudinalmagnetisierung M_z bei bestehendem äußerem Magnetfeld B0 in z-Richtung zunächst der Gesamtmagnetisierung M0. Die Applikation eines Hochfrequenz-(HF)-Impulses mit Lamor-Frequenz führt zur Transversalmagnetisierung M_{xy}. Im Zuge der Relaxation nimmt M_z wieder zu, während M_{xy} nachlässt.

Da M_z jedoch mit der Richtung des externen Magnetfeldes B_0 übereinstimmt und somit nicht direkt gemessen werden kann, wird mithilfe eines Hochfrequenzimpulses (HF-Impulses) eine Transversalmagnetisierung (M_{xy}) erzeugt (Abbildung 5). Damit ein solcher Einfluss auf die longitudinal ausgerichteten Protonen genommen werden kann, müssen diese Energie aufnehmen. Um dieses zu ermöglichen, wird der HF-Impuls entsprechend der Lamor-Frequenz gewählt, sodass es zur Resonanz kommt, womit eben diese Energieübertragung zwischen HF-Feld und Kernmagnetisierung gemeint ist (Purcell et al., 1946). Das HF-Feld B_1 wird für kurze Zeit (einige Millisekunden) eingeschaltet und senkrecht zum statischen Magnetfeld B_0 orientiert. Auf dem Level der Protonen bewirkt die Einstrahlung des HF-Impulses zwei Änderungen. Einerseits nehmen, wie bereits erwähnt, einige Protonen Energie auf und gelangen so auf ein höheres Energieniveau, wodurch sich M_z verringert. Andererseits synchronisiert der HF-Impuls die Protonenpräzession, das heißt, die Kerndipolmomente präzedieren kohärent beziehungsweise in Phase. Das führt zur Ausbildung von M_{xy} (Weishaupt, Köchli, Marincek, et al., 2014e).

Mit Abschaltung des Pulses beginnt der Prozess zur erneuten Erreichung des Ausgangszustandes, der Relaxation genannt wird. Die zwei Hauptanteile- der Wiederaufbau der Magnetisierung M_z durch Longitudinalrelaxation und der Zerfall von M_{xy} durch Transversalrelaxation - geschehen dabei gleichzeitig. Unter Verwendung einer Spule, die die freiwerdende elektromagnetische Strahlung mit der Lamor-Frequenz misst, kann die Transversalmagnetisierung gemessen werden.

Die Longitudinalrelaxation wird dabei auch als Spin-Gitter-Relaxation bezeichnet, da die Energie der Protonen an den umgebenden Atomverband, das sogenannte Gitter, abgegeben wird. Dadurch gelangen die Protonen auf ihr ursprüngliches Energieniveau, sodass sich insgesamt wieder der Ausgangszustand M_0 herstellt. Die Zeit nach Abschaltung des HF-Impulses bis zu dem Zeitpunkt, an dem 63% von M_0 wieder erreicht sind, wird als longitudinale Relaxationszeit T1 bezeichnet.

Im Gegensatz dazu wird die Abnahme der Transversalmagnetisierung auch als Spin-Spin-Relaxation bezeichnet. Entsprechend sind dabei nicht Prozesse zwischen Protonen und Gitter, sondern zwischen den Protonen ohne Energieaustausch maßgeblich. Zum Verständnis ist es relevant, dass ein Teil der Spins nach Anregung durch den HF-Impuls zunächst synchron präzediert. Man spricht von Phasenkohärenz. Die Spin-Spin-Relaxation wird zum einen durch Dephasierung aufgrund von internen Magnetfeldschwankungen der einzelnen Protonen untereinander hervorgerufen. Diese reine Form des Zerfalls der transversalen Relaxation ist unabhängig von 180°-Impulsen und besitzt die Zeitkonstante T2. Als transversale Relaxationszeit T2 wird der Zeitpunkt bezeichnet zu dem M_{xy} in transversale Richtung auf 37% zerfallen ist. Auf der anderen Seite kommt es durch Magnetfeldinhomogenitäten des äußeren Magnetfeldes B_0 zusätzlich zu einem Verlust an Phasenkohärenz und einer schnelleren Abnahme von M_{xy}, die mit der Zeitkonstante T2* beschrieben wird.

Beim freien Induktionszerfall (free induction decay [FID]) handelt es sich nun um das nach dem HF-Impuls gemessene Signal, das durch T2* charakterisiert wird. Da M_z longitudinal zum externen Magnetfeld verläuft und daher nicht direkt gemessen werden kann, lässt sich über das Signal des FID indirekt darauf schließen.

Dazu wird der zeitliche Abstand zwischen zwei HF-Impulsen, die Repetitionszeit (TR), entsprechend gewählt. Nach fünffacher T1-Zeit ist M_z zu 99 % wiederaufgebaut. Zu diesem Zeitpunkt lassen sich mögliche T1-Differenzen zwischen unterschiedlichen Geweben nicht mehr feststellen, da M_z fast vollständig relaxiert ist. Wird jedoch eine kürzere TR gewählt, besteht die Möglichkeit zwischen Geweben, die eine kürzere T1 haben und deren M_z sich entsprechend schneller wiederaufbaut und Geweben mit längerer T1 zu unterscheiden. In der Praxis soll oft nicht die kürzere T2* betrachtet werden, die im Allgemeinen durch Feldinhomogenitäten dominiert wird, sondern die gewebsspezifische T2-Zeit.

SPIN-ECHO-VERFAHREN

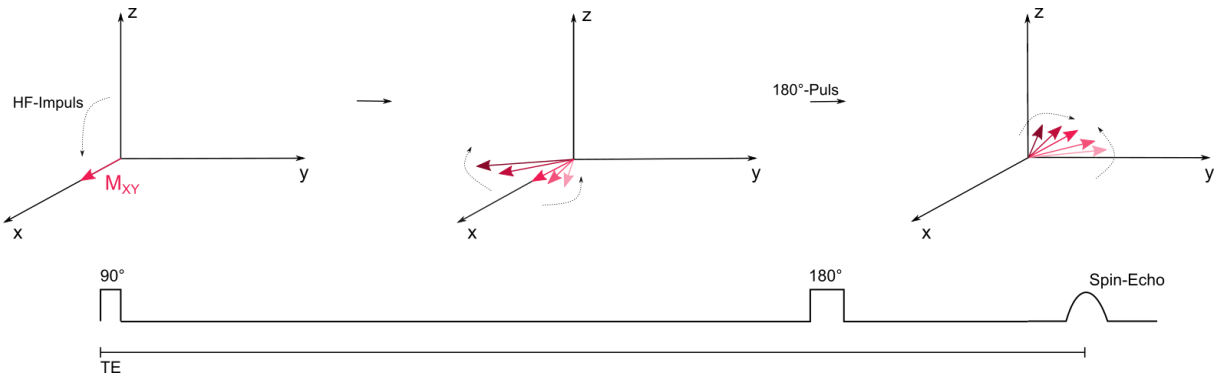

ABBILDUNG 6: SPIN-ECHO-VERFAHREN
Im Anschluss an einen 90°-Impuls kommt es zur Transversalmagnetisierung. Durch lokale Magnetfeldinhomogenitäten bewegen sich einige Spins langsamer (Farbton dunkler dargestellt), andere schneller (Farbton heller dargestellt). Durch Applikation eines 180°-Impulses kann diese Phasendispersion wieder aufgehoben werden. Durch die Inversion holen die schnelleren Spins die langsameren zum Zeitpunkt der Maximalamplitude des Spin-Echos ein. Diesen Zeitpunkt beschreibt die Echozeit (TE).

Ein Spin-Echo (SE) entsteht, wenn auf einen 90°-Impuls nach einer bestimmten Zeit ein weiterer Impuls unter Resonanzbedingungen geschaltet wird, der nach einer bestimmten Zeit zu einem Echo, dem SE, führt (Abbildung 6) (Hahn, 1950). Dieser zweite Impuls bewirkt eine Refokussierung durch Aufhebung der Phasendispersion, weil die Feldinhomogenitäten, die das Abklingen des FID bewirken, zeitinvariant sind, wohingegen die irreversibel ablaufenden T2-Prozesse nicht beeinflusst werden. Am gebräuchlichsten ist das SE-Verfahren unter Verwendung eines 180 °-Impulses, da es eine vollständige Refokussierung durch Inversion erreicht (Carr & Purcell, 1954). Um nun eine Aussage über die T2-Zeit von Geweben treffen zu können, wird die Echozeit (TE) vorgegeben. Als TE wird die Zeitspanne zwischen Anregung und Messung des MR-Signals in Form des SE bezeichnet. Das SE-Verfahren kann sowohl für Protonendichte-, T1- als auch T2-Wichtung angewendet werden.

3.4.1 VOM SIGNAL ZUM BILD

Zur Erstellung eines MRT-Bildes muss das gegebene Signal ausgewertet werden. Diese Auswertung wird durch die Verwendung von Gradientenfeldern ermöglicht, die durch Gradientenspulen erzeugt und über B_0 gelagert werden. Die Gradientenfelder bewirken eine Verstärkung des Magnetfelds in die eine Richtung beziehungsweise eine Abschwächung in die andere. Es entsteht ein Gradient in vorgegebene Richtung. Da die Lamor-Frequenz von der Magnetfeldstärke abhängig ist, resultieren unterschiedliche Resonanzfrequenzen. Ein erstes Gradientenfeld wird zur Schichtselektion während des HF-Impulses geschaltet und moduliert je nach

Gradientenstärke und HF-Impuls Ort und Dicke der gewünschten Schicht. Auch innerhalb dieser gewählten Schicht variiert nach Anlage des Gradienten die Lamor-Frequenz. Um ein schwaches Signal zu verhindern, wird ein Gradienten-Echo erzeugt, das mithilfe eines bipolaren Gradienten, der eine Refokussierung bewirkt, zustande kommt.
Neben der Schichtselektion muss eine Ortskodierung erfolgen, die eine Informationsauswertung innerhalb der Schicht ermöglicht (Lauterbur, 1973, 1974). Diese Ortskodierung hat zwei Anteile: Phasen- und Frequenzkodierung. Zur Frequenzkodierung wird ein Gradient senkrecht zur Schichtselektionsrichtung gestellt, wodurch ein Frequenzspektrum entlang dieses Gradienten entsteht. Die Phasenkodierung dagegen nutzt einen weiteren Umstand. Hier wird ein Gradient senkrecht zum Schichtselektions- und Frequenzgradienten geschaltet, und zwar zeitlich zwischen dem HF-Impuls und der Detektion. Dadurch präzedieren die durch den HF-Impuls zunächst in Phase gebrachten Protonen kurzzeitig entsprechend der Magnetfeldstärke des Phasenkodiergradienten. Mit der Abschaltung des Phasenkodiergradienten stellt sich wieder die Präzessionsfrequenz des vor Einschaltung des Phasenkodiergradienten bestehenden Magnetfeldes ein, allerdings befinden sie sich nun nicht mehr in Phase. Man spricht von einer Phasenverschiebung. Vor dem letzten Schritt in der Entstehung eines MR-Schnittbildes werden die gemessenen Daten im sogenannten k-Raum, einer Matrix mit K_x in Frequenz- und K_y in Phasenrichtung dargestellt, wobei jede Zeile einer Messung entspricht. Im Zentrum des k-Raums finden sich besonders Kontrastinformationen, während in der Peripherie Rauminformationen abgebildet werden. Mithilfe einer Fourier-Transformation können die Informationen über Frequenz und Phase letztlich in ein MR-Schnittbild umgewandelt werden (Kumar et al., 1975).
Das MR-Bild liegt ebenfalls als Matrix vor, allerdings bestehend aus sogenannten Voxeln. Dabei handelt es sich um die 3D- bzw. Volumenerweiterung eines Pixels, das einen Bildpunkt in einer aus Zeilen und Spalten bestehenden Matrix darstellt. Entsprechend bestimmt die Voxelgröße die räumliche Auflösung. Die Größe des Bildes in Millimeter wiederum wird durch das Sichtfeld (FOV, field of view) bestimmt, welches den zu messenden Ausschnitt aus dem insgesamt messbaren Bereich definiert.

3.4.2 DER BILDKONTRAST

PROTONENDICHTE-GEWICHTETER KONTRAST

Diese Basiskontrastform, die die Anzahl der anregbaren Spins pro Volumeneinheit wiedergibt und entsprechend auch als Spindichte-gewichtet bezeichnet wird, kann durch Wahl einer langen TR und kurzer TE erzeugt werden. Dadurch wird der Einfluss aus Longitudinal- und Transversalrelaxation geringgehalten. Die Einsatzfähigkeit des Protonendichte-gewichteten

Kontrasts ist begrenzt durch den Gewebekontrast, da das Protonensignal primär durch Wasser generiert wird und der Wassergehalt zwischen den Geweben nur begrenzt variiert.

T1-GEWICHTETER KONTRAST

Um MRT-Bilder mit T1-Wichtung darzustellen muss die TR kurz gewählt werden, damit die Longitudinalrelaxation nicht vollständig abschließen kann, da sonst ähnliche Signale aus Geweben mit eigentlich unterschiedlicher T1-Zeit hervorgehen könnten. Zusätzlich muss auch die TE kurz gewählt werden, damit nicht die Transversalrelaxation in den Vordergrund rückt. In einem T1-gewichteten Bild erscheinen dann Gewebe mit kurzer T1-Zeit hell, da sie rascher relaxieren und entsprechend ein stärkeres Signal abgeben, während Gewebe mit langer T1-Zeit, wie beispielsweise Wasser, dunkel erscheinen, da sie langsamer relaxieren und weniger Signal abgeben.

T2-GEWICHTETER KONTRAST

Zur Erzeugung eines T2-gewichteten Bildes muss TR ausreichend lang gewählt werden, um einen Einfluss durch T1 zu minimieren. Ausschlaggebend für die Wahl von TE ist es, eine Dauer zu wählen, die lang genug ist, damit sich eindeutige T2-Gewebeunterschiede abbilden, aber nicht so lang, dass das Gesamtsignal durch ein geringes Signal-Rausch-Verhältnis (SRV) im Rauschen untergeht. Wenn dies erreicht ist, stellen sich Gewebe mit kurzer T2-Zeit dunkel dar, da ihr Signal bereits abgeklungen ist, während in Geweben mit langer T2-Zeit die Transversalrelaxtion noch nicht so weit fortgeschritten ist, was zu einem kräftigeren Signal führt.

3.5 DER MAGNETRESONANZTOMOGRAPH

Der Abschnitt 3.5 ist angelehnt an: Möller (2006) und Weishaupt, Köchli, & Marincek (2014a).
Wie bereits beschrieben muss für die MRT ein Magnetfeld B_0 erzeugt werden. Hierzu werden im klinischen Gebrauch heute meist Magnete mit Feldstärken bis zu drei Tesla eingesetzt. Höhere Feldstärken finden sich insbesondere in der Forschung. Die Feldstärke spielt eine wichtige Rolle. Wenn sie erhöht ist, nehmen das SRV und M0 zu. Beide Aspekte haben einen positiven Einfluss auf die Bildqualität. Im Gegensatz zu diesen gewünschten Effekten führt die Erhöhung der Feldstärke unter anderem aber auch zu einer Verlängerung der Messzeit durch eine Verlängerung von T1. Zusätzlich nehmen T1-Unterschiede zwischen unterschiedlichen Geweben ab. Wesentlich für qualitativ hochwertige MRT-Bilder sind auch die Feldstabilität und -homogenität, die ebenfalls von der Feldstärke abhängen. Eine geringe Feldhomogenität führt zu einer herabgesetzten T2*-Zeit und wirkt sich negativ auf die Bildqualität aus. Um diesen Effekt zu verhindern wird eine Shimeinheit eingesetzt, die Zusatzfelder erzeugt, die das Grundfeld homogenisieren.

Um das äußere Magnetfeld B_0 zu erzeugen, können supraleitende, Widerstands- oder Permanentmagneten eingesetzt werden.
Die Gradientenfelder werden durch drei orthogonal ausgerichtete Spulen in X-, Y- und Z-Richtung erzeugt, die jeweils einen eigenen Gradientenverstärker benötigen. Das Prinzip zur Entstehung der Gradientenfelder liegt in der kurzzeitigen Erzeugung von Strom im Bereich mehrerer 100 A innerhalb der Gradientenspule. Das führt zu, im Vergleich zu B_0, kleinen Magnetfeldänderungen, die jedoch die Schicht- beziehungsweise Ortskodierung ermöglichen. Ähnlich wie für B_0 ist auch für die Gradientenfelder eine hohe Feldstabilität relevant, um eine gute Bildqualität zu ermöglichen. Zusätzlich wird die Qualität der MRT-Aufnahmen durch eine aktive Abschirmung der Gradientenfelder verbessert, wodurch es zu einer Reduktion des Streufelds und damit sogenannter „eddy currents“ kommt.
Das HF-System besteht aus Sende- und Empfangseinheiten in Form von Verstärkern und Spulen. Um zuverlässige Daten in der Ortskodierung zu ermöglichen muss das erzeugte Signal sehr stabil sein. Ganzkörper-MR-Systeme sind im Allgemeinen mit einer Körperspule ausgestattet, die als Sende- und Empfangseinheit fungieren kann. Allerdings gibt es auch Oberflächenspulen und Phased-Array-Spulen, die physisch näher am Untersuchungsobjekt angebracht werden.
Die Informationen für die MRT-Bildgebung werden letztlich durch Computer gesteuert und verarbeitet. MRT-Bildgebung ist ohne ausreichende Rechenleistung nicht möglich.

3.6 DIFFUSIONS-TENSOR-BILDGEBUNG

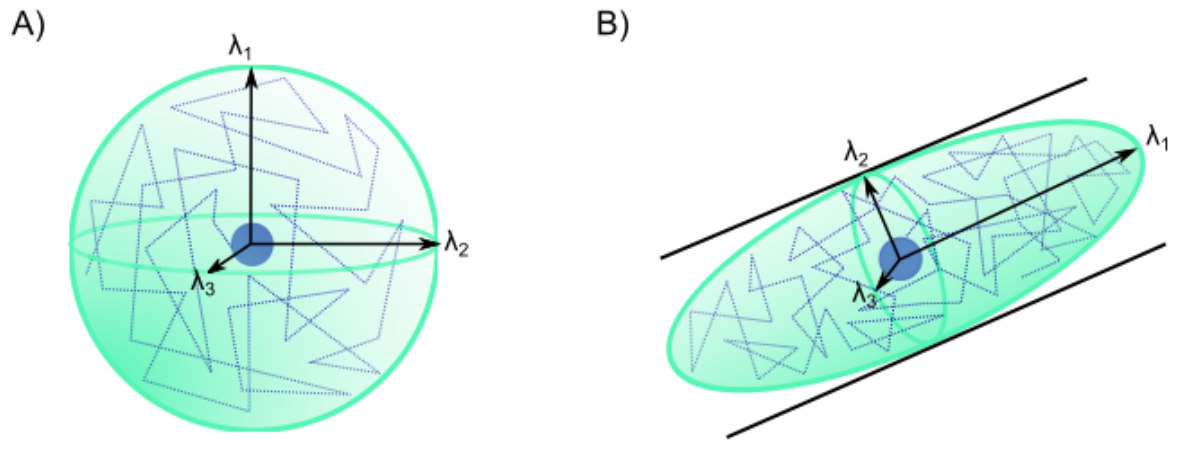

ABBILDUNG 7: ISOTROPE UND ANISOTROPE DIFFUSION
Schematische Darstellung der Diffusion eines Wasserstoffmoleküls (dunkelblau dargestellt). ***(A)*** *Isotrope Diffusion bei freier Beweglichkeit in alle Richtungen (λ_1, λ_2, λ_3), die als Kugel darstellbar ist.* ***(B)*** *Anisotrope Diffusion bei eingeschränkter Beweglichkeit (beispielsweise entlang eines Axons). Die Diffusion lässt sich als Ellipsoid darstellen mit λ_1 als Hauptdiffusionsrichtung.*

Zum Verständnis der DTI ist es hilfreich, zunächst einen Einblick in die Diffusions-gewichtete-Bildgebung (diffusion weighted imaging, DWI) zu erhalten, da diese die Basis für die DTI bildet. Diffusion ist der physikalische Prozess, der ohne äußere Einflüsse zum Ausgleich von Konzentrationsunterschieden führt. In Flüssigkeiten und Gasen ist diese Bewegung weitestgehend uneingeschränkt entsprechend der Brownschen Bewegung (Brown, 1828). In Feststoffen findet sie dagegen begrenzt und langsam statt. Können sich die Teilchen ungehindert und gleichmäßig in alle Richtungen ausbreiten, spricht man von isotroper Diffusion (Abbildung 8A).
Im Gehirn ermöglicht das vielfache Vorhandensein von Wassermolekülen DWI im MRT abzubilden. Dabei ist ausschlaggebend für die Möglichkeit die Diffusionseffekte im MRT sichtbar machen zu können, dass die Wassermoleküle, wenn Sie einem Magnetfeld ausgesetzt sind, durch ihre Diffusion ständig wechselnde Präzessionsfrequenzen aufweisen. Bei Durchführung einer SE-Sequenz mit einem 90°-HF-Impuls gefolgt von einem 180°-Impuls entsteht nur bei fester Position der Kerndipole und konstanter Drehgeschwindigkeit der Magnetisierungsbeträge eine vollständige Refokussierung. Da dieses für die Wassermoleküle jedoch nicht der Fall ist entsteht bei TE ein abgeschwächtes Signal. Die geminderte Amplitude des SE ist unter anderem vom gewebsspezifischen Diffusionskoeffizient D abhängig, der das mögliche Diffusionsausmaß repräsentiert. Zur Ermittlung von D, werden bei der Diffusions-Bildgebung bipolar geschaltete große Magnetfeldgradienten eingesetzt, um eine zusätzliche Dephasierung der transversalen Kernmagnetisierung zu bewirken. Klassischerweise erfolgt dabei die Schaltung eines Gradientenpulses gefolgt von einem 180°-Impuls, auf den ein erneuter Gradientenpuls eingeschaltet wird (Möller, 2006). Im Anschluss wird das SE ausgelesen und die Änderungen des MR-Signals werden quantifiziert (Stejskal & Tanner, 1965).
Das abgeschwächte Signal lässt sich auch folgendermaßen beschreiben:
$S \sim e^{-bD}$ (D. le Bihan & Breton, 1985)
Die Wichtung der Gewebediffusion hängt dabei vom b-Faktor (s/mm^2) ab, der von der Amplitude und den Zeitparametern der angelegten Gradientenimpulse abhängig ist. Der b-Faktor ist somit ein Ausdruck für die Empfindlichkeit der verwendeten Sequenz für Diffusionseffekte (Brückmann & Reith, 2002). Aufgrund der Messbarkeit weiterer Parameter muss b in der klinischen Routine ausreichend groß, üblicherweise 1000 s/mm^2, gewählt werden (Nitz, 2011).
D kann, bei angenommener isotroper Diffusion, als scheinbarer Diffusionskoeffizient (apparent diffusion coefficient, ADC) bezeichnet werden (D. le Bihan, 2013). Allerdings ermöglicht auch der ADC keine Aussage zur Richtung der Diffusion. Hinzu kommt, dass aufgrund der Gegebenheiten im Gehirn die Wassermoleküle nicht isotrop diffundieren. Ihre Bewegung ist eingeschränkt und nicht gleichmäßig in alle Richtungen. Es wird von anisotroper Diffusion gesprochen (Abbildung 8B). In diesem Fall reicht der reine Diffusionskoeffizient nicht mehr aus, um die Diffusion wiederzugeben. Daher wurde der Diffusionstensor eingeführt, der es ermöglicht

die Dreidimensionalität der Bewegung widerzuspiegeln (Basser et al., 1994b, 1994a).
Mathematisch lässt sich der Diffusionstensor $\underline{D}$ in einer symmetrischen 3x3 Matrix mit 6 Freiheitsgraden darstellen, die die Bewegung entlang der x-, y- und z-Achse darstellen kann:

$\underline{D} = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{bmatrix}$ (Basser et al., 1994b).

Da die Bewegung anisotrop erfolgt, ist eine bildliche Repräsentation in Form eines Elipsoids möglich (Abbildung 8B). Eine Berechnung ist mit Hilfe der Eigenwerte des Tensors, λ_1, λ_2 und λ_3, die mit dem Diffusionskoeffizienten D in den Hauptdiffusionsrichtungen ($D_{x'x'}$, $D_{y'y'}$, and $D_{z'z'}$) korrespondieren, möglich (D. le Bihan, 1995; Denis le Bihan et al., 2001). Dabei gilt $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \lambda_3 \geq 0$, wobei λ_1 die Hauptdiffusionsrichtung beschreibt. Da Wassermoleküle im Gehirn bevorzugt entlang der Nervenscheiden verlaufen, lässt sich mit der DTI der Verlauf der Nerven abbilden.
Mit Kenntnis des Diffusionstensors lassen sich über die Eigenvektoren verschiedene Werte ermitteln, die Informationen über die Gewebemikrostruktur und -architektur jedes Voxels geben (Basser, 1997; Denis le Bihan et al., 2001). Zu diesen Werten zählen auf der einen Seite Indizes der Anisotropie wie die relative und fraktionelle Anisotropie, auf der anderen Seite die MD auf die hier näher eingegangen werden soll. Die MD ist hilfreich, um grundsätzliche Aussagen zur Diffusion an einem bestimmten Ort zu treffen. Dafür werden anisotrope Effekte vermieden und die Spur des Tensors (engl.: Trace, D) verwendet. Diese ist definiert als: $Trace(D) = D_{xx} + D_{yy} + D_{zz} = \lambda 1 + \lambda 2 + \lambda 3$ und gewebsspezifisch, unabhängig von der Orientierung des Gewebes und den Gradientenrichtungen. Die MD ist definiert als $\bar{\lambda} = \frac{(\lambda 1 + \lambda 2 + \lambda 3)}{3}$ sie entspricht also dem Mittelwert aus den drei Eigenwerten beziehungsweise der Spur des Tensors.

3.7 DIE FUNKTIONELLE MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE

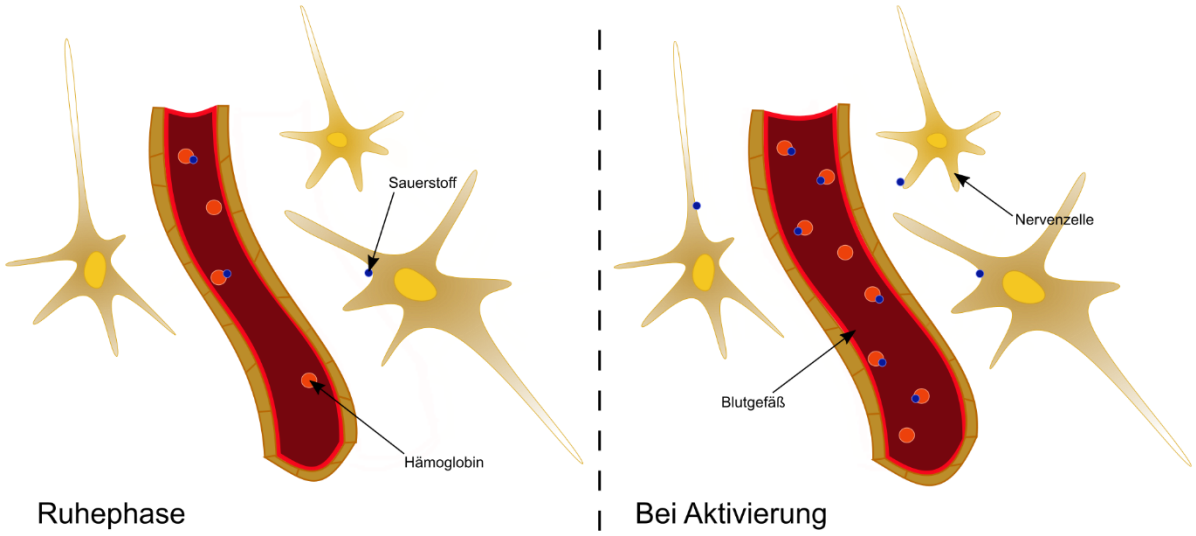

ABBILDUNG 8: DER BOLD-EFFEKT
Schematische Darstellung des BOLD-Effektes. In Folge einer neuronalen Aktivierung kommt es zu einer Erhöhung des Blutflusses und Sauerstoff wird den Nervenzellen vermehrt zur Verfügung gestellt. Im Rahmen der neurovaskulären Kopplung geschieht dieses als Überkompensation des Sauerstoffbedarfs. Durch die Erhöhung der Sauerstoffkonzentration kann das BOLD-Signal dann ausgewertet werden.

Die fMRT-Bildgebung basiert auf der Messung des sogenannten BOLD-Signals, das durch Veränderungen des Blutflusses im Gehirn entsteht und erstmalig in den 1990er Jahren wie ein „körpereigenes Kontrastmittel“ in der Forschung eingesetzt wurde (B. Biswal et al., 1995; Glover, 2011; Ogawa et al., 1990).

Diese messbaren Veränderungen im Blutfluss kommen durch eine unterschiedliche Beladung des Hämoglobins in den Gefäßen mit Sauerstoff zustande. Mit Sauerstoff beladenes Hämoglobin, Oxyhämoglobin, hat ähnliche magnetische Eigenschaften wie das umliegende Hirngewebe und ist diamagnetisch. Desoxyhämoglobin hingegen ist paramagnetisch und führt zu Inhomogenitäten im lokalen Magnetfeld und einer verkürzten Querrelaxationszeit T2*. Ist nun ein bestimmtes Hirnareal aktiv und verbraucht entsprechend vermehrt Sauerstoff kommt es zu einer regionalen Hochregulation des Oxyhämoglobinanteils durch Zunahme des Blutflusses, sodass in T2*-gewichteter Bildgebung das Signal verstärkt wird. Dieser physiologische Anpassungsmechanismus, der eine Überkompensation des lokalen Oxyhämoglobinbedarfs darstellt, wird auch als neurovaskuläre Kopplung oder in der englischsprachigen Literatur als „haemodynamic response function“ bezeichnet (Abbildung 7) (Fox & Raichle, 1986). Hiermit wird letztlich durch Messung der Unterschiede zwischen oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin die Identifizierung aktiver Areale ermöglicht. Zur Erstellung von fMRT-Bildern ist es entsprechend essenziell eine Sequenz zu verwenden, die einen T2* Kontrast abbilden kann und

außerdem mit einem starken Magnetfeld zu arbeiten (1,5 T oder mehr), da die Effektstärke mit dem Quadrat der Magnetfeldstärke zunimmt (Stöcker & Shah, 2013).

3.7.1 DER „RESTING-STATE“

Das erstmalig durch Biswal beschriebene rs-fMRT ist definiert durch den „resting-state“ also die Abwesenheit einer bestimmten Aufgabe, die der Proband ausführt, sodass diese Form des fMRTs auch als „task-negative“ bezeichnet wird (B. Biswal et al., 1995). Grundgedanke bei dieser Form der MRT-Analyse ist, dass in Ruhe beziehungsweise im resting-state intrinsische Prozesse im Gehirn „sichtbar“ werden und so die Stimulus-unabhängigen Aktivierungsmuster erforscht werden können und Rückschlüsse auf die Plastizität im Gehirn zulassen (Guerra-Carrillo et al., 2014; Huettel et al., 2014). Wie bereits 1995 beschrieben, werden beim rs-fMRT spontane niederfrequente (<0,1 Hz) Fluktuationen im BOLD-Signal analysiert (B. Biswal et al., 1995). Eine Schwierigkeit dieser Methode ist, dass es neben diesen Fluktuationen verschiedene physiologische Prozesse gibt, die ebenfalls zu Signalveränderungen führen. Klassische Beispiele sind kardiale und respiratorische Pulsationen, die nicht mit in die Analyse einfließen dürfen und im Rahmen der Prozessierung entfernt werden sollten (Huettel et al., 2014).

3.7.2 FUNKTIONELLE KONNEKTIVITÄT

Nach Friston ist die FC als „zeitliche Koinzidenz räumlich entfernter neurophysiologischer Ereignisse“ definiert (Friston, 1994). Es muss dabei darauf hingewiesen werden, dass diese Definition nicht ausschließlich die fMRT Analyse der FC einschließt, sondern auch beispielsweise Elektroenzephalografie (EEG)-basiert möglich ist. Im Rahmen von fMRT-Analysen handelt es sich bei der FC um die Verbindung zwischen Arealen im Gehirn, die funktionell miteinander verbunden sind, was sich in einer ausreichend hohen temporalen Korrelation darstellt (B. B. Biswal et al., 1997). In Abgrenzung zur strukturellen Konnektivität, die lediglich die Feststellung makro- beziehungsweise mikroskopisch sichtbare Zusammenhänge zulässt, erweitert die Untersuchung der FC die Neurowissenschaften um die Darstellung eben solcher funktioneller Zusammenhänge. Begrenzt ist sie jedoch dadurch, dass sie keine definitiven Aussagen über die „Ausrichtung“ der Verbindung verschiedener Gehirnareale zulässt (Grefkes et al., 2013). Um zu bestimmen, wie ein Gebiet Einfluss auf ein anderes nimmt kann die effektive Konnektivität herangezogen werden (Grefkes et al., 2013).

3.8 BILDDATENERFASSUNG

Die DELCODE-MRT-Daten wurden mit neun drei Tesla Siemens-MRT-Scannern aufgenommen, darunter drei TIM Trio-Systeme, vier Verio-Systeme, ein Skyra-System und ein Prisma-System. Insbesondere auf die Einhaltung der Qualitäts- und Aufnahmestandards im

Rahmen der multizentrischen Akquisitionen wurde dabei viel Wert gelegt. Beispielsweise erfolgten die Aufnahmen mit einheitlichen Scanprotokollen und Standardarbeitsanweisungen, die ausführlich durch Jessen et al. beschrieben wurden (Jessen et al., 2018).

Bei der Akquisition von Bilddaten für fMRT und DTI sind einige besondere Aspekte zu beachten. Eine Sequenz, die klassischerweise für die fMRT Bildgebung, aber auch in der Diffusionsbildgebung angewendet wird ist die Echoplanar Imaging (EPI) Sequenz. Diese zählt zu den schnellen Sequenzen und zeichnet sich durch die sehr kurze Akquisitionszeit aus (Mansfield, 1977). Die klassische EPI-Sequenz nutzt dazu einen HF-Impuls (single-shot). Auf diesen werden durch mehrfaches Hin- und Herschalten der Frequenzkodiergradienten mit wechselnder Ausrichtung in einem sogenannten „Echozug" Gradientenechos in Ausleserichtung erzeugt. Dadurch kann die Gehirnaktivität mit hoher zeitlicher Auflösung dargestellt werden, wodurch sich die Relevanz für fMRT- und Diffusionsbildgebung ergibt (Brix et al., 2002; Weishaupt, Köchli, Marincek, et al., 2014d).

Zusätzlich kann ebenfalls, sowohl für die fMRT-, als auch für die diffusionsgewichtete Bildgebung mit parallelen Akquisitionsmethoden gearbeitet werden, die einen Geschwindigkeitsgewinn zur Folge haben. Allerdings beruht das Prinzip hierbei auf einer gleichzeitigen Signaldetektion mit mehreren, auch als Spulenarray bezeichneten Empfangsspulen und einer Reduktion der Phasenkodierung durch ein Erhöhung der Abstände der Kodierschritte im k-Raum. Diese größeren Abstände werden durch eine Erzeugung kompletter Bilder aus überlagerten Anteilen mittels mathematischer Verfahren kompensiert (Weishaupt, Köchli, Marincek, et al., 2014a).

Neben der eigentlichen EPI-Sequenz wird für fMRT-Bildgebung im Allgemeinen zusätzlich eine hochauflösende anatomische Sequenz gefahren. Diese dient zum einen der Korrektur von Abbildungsfehlern, die bei der EPI-Sequenz auftreten können. Andererseits dient die hohe Auflösung auch der späteren Auswertbarkeit. Eine typischerweise eingesetzte Sequenz ist die (3D-)MPRAGE (Magnetization-prepared rapid gradient echo) Sequenz (Mugler & Brookeman, 1990). Diese nutzt zu Beginn der Messung einen 180°-Inversionspuls, der M_z invertiert, und eine Phasenkodierung in x- und y-Richtung, um mithilfe des resultierenden starken MR-Signals eine hohe Auflösung und durch den verbessertem T1-Kontrast eine gute Darstellung von grauer und weißer Substanz in annehmbarer Zeit zu erreichen (Stöcker & Shah, 2013).

Eine geringe TR liegt typischerweise bei schnellen Sequenzen wie der EPI-Sequenz, aber auch im Rahmen der MPRAGE-Sequenz vor. Dadurch kann es zu einer Sättigung, also einem geringen Signal durch unzureichenden Wiederaufbau von M_z zwischen den einzelnen HF-Impulsen kommen. Um dem entgegen zu wirken, ist die Verringerung des Pulswinkels (Flip angle) eine Option. Der Pulswinkel wird dann also geringer als die klassischen 90° des HF-Impulses gewählt. Hierbei gilt, je niedriger die TR, desto niedriger sollte der Pulswinkel gewählt

werden, was bei einer Inkaufnahme einer verringerten M_{xy} mit einer Zunahme von M_z einhergeht (Weishaupt, Köchli, Marincek, et al., 2014b).

Entsprechend erfolgte die Akquisition der MRT-Daten für diese Studie folgendermaßen:

Es wurden hochauflösende strukturelle MRT-Bilder aufgezeichnet und sowohl als anatomische Referenz für die Bildvorverarbeitung von rs-fMRT- und DTI-Daten, als auch für die Analyse volumetrischer Änderungen verwendet. Die strukturellen MRTs basierten auf einer T1-gewichteten MPRAGE-Sequenz mit den folgenden Parametern: 256 · 256 Bildmatrix mit 192 Sagittalschnitten; FOV: 250 · 250 · 192 mm; 1 mm isotrope Voxelgröße; 4,37 ms TE; 2500 ms TR; 7° Pulswinkel; und Parallelbild-Beschleunigungsfaktor 2.

Diffusionsgewichtete Bilddaten wurden unter Verwendung einer EPI-Mehrschalensequenz (multishell-sequence) mit einer Matrixgröße von 120 · 120, 72 Schichten, einem FOV von 240 · 240 mm, einer isotropen Voxelgröße von 2 mm, einer TE von 88 ms und einer TR von 12.100 ms erstellt. Der Pulswinkel betrug 90°. Die Gradientenzahl lag bei 60, b-Werte: 700 s/mm2 und 1000 s/mm2 und der Beschleunigungsfaktor bei 2 für die parallele Abbildung.

Für die rs-fMRT-Daten wurde eine EPI-Sequenz verwendet. Es wurde eine 64 · 64-Bildmatrix mit 47 axialen Schichten (Dicke 3,5 mm, keine Lücke) und überlappender Erfassung („interleaved acquisition“) gewählt. Das FOV wurde auf 224 · 224 · 165 mm, eine isotrope Voxelgröße von 3,5 mm, eine TE von 30 ms, eine TR von 2.580 ms, einen Pulswinkel von 80° und einen Beschleunigungsfaktor 2 für die parallele Abbildung eingestellt.

Rs-fMRT- und strukturelle MRT-Bilder wurden in derselben Sitzung aufgezeichnet. Die DTI-Scans wurden am selben Tag oder optional an einem zweiten Scan-Tag aufgenommen (durchschnittliche Differenz in Tagen: 6 ± 14).

3.9 CHOLINERGES BASALES VORDERHIRN

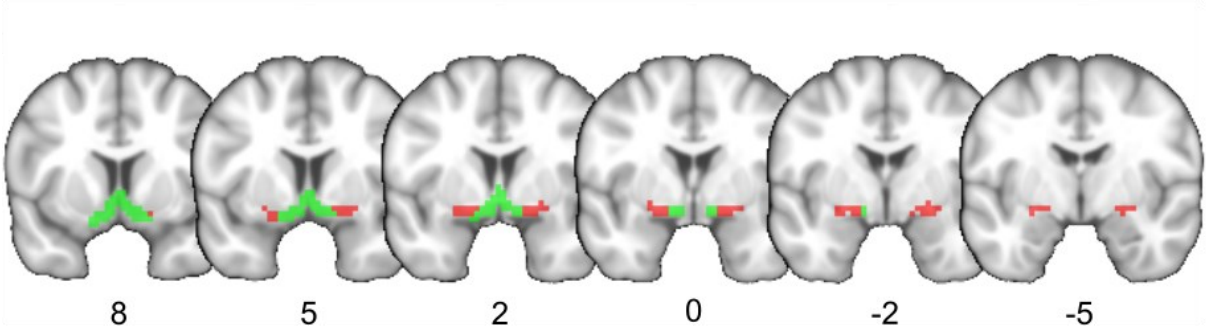

ABBILDUNG 9: ANATOMISCHE LAGE DER CHOLINERGEN BASALEN VORDERHIRN-SEEDS.
Koronare Schnitte von anterior nach posterior, die die anterior-mediale (aCBV, grün) und posterior-laterale (pCBV, rot) CBV-Region auf repräsentativen koronalen Schnitten zeigen. Die Zahlen unterhalb der Schnitte geben die Standardraum-Koordinaten der verschiedenen Schnitte entsprechend dem Montreal Neurological Institute (MNI) an. Originalabbildung veröffentlicht durch Elsevier (Herdick et al., 2020).

Die in dieser Studie untersuchten CBV-Regionen wurden als ROIs (region of interest) definiert und basierten auf einer methodischen Arbeit zur Charakterisierung funktionell homogener Untereinheiten (Fritz et al., 2019). Hierzu wurde in der genannten Studie zunächst auf der Basis von vorhandenen stereotaktischen Atlanten im MNI (Montreal Neurological Institute)-Raum eine ROI für das CBV definiert. Daraufhin erfolgte dann eine FC-Analyse innerhalb der gewählten CBV ROI und unter Verwendung einer datengesteuerten k-Means-Clusteranalyse. Von diesen voxel-weisen CBV-FC-Profilen wurde die CBV-ROI in funktionell homogene Untereinheiten eingeteilt (Fritz et al., 2019). Die beiden resultierenden Untereinheiten bestanden aus einer anterior-medialen (aCBV) und einer posterior-lateralen (pCBV) Untereinheit des CBV (Abbildung 9). Im Vergleich zu cytoarchitektonisch definierten CBV-Unterteilungen entspricht das aCBV weitgehend den rostralen Kernen des medialen Septums / Diagonalbandes und den vorderen medialen Teilen des NBM, während das pCBV die verbleibenden anterior-lateralen, intermediären und hintere Teile des NBM umfasst.

3.10 BILDDATENVERARBEITUNG UND STATISTISCHE ANALYSE

3.10.1 STRUKTURELLE MRT-DATEN

Die Verarbeitung der T1-gewichteten strukturellen MRTs wurde wie folgt durchgeführt: Die T1-gewichteten Bilder wurden in Partitionen bestehend aus grauer Substanz (GM), weißer Substanz (WM) und CSF segmentiert und unter Verwendung des DARTEL- (Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra) Algorithmus (Ashburner, 2007) in den vom MNI definierten Referenzraum transformiert. Für die strukturelle MRT-Segmentierung und die Normalisierung in den MNI-Raum wurde die Computational Anatomy Toolbox 12 (CAT12, http://dbm.neuro.uni-jena.de/cat/) aus SPM12 (Statistical Parametric Mapping; Wellcome Dept. of Imaging Neuroscience, London) genutzt. SPM12 ist eine in MATLAB 7.1 (Mathworks, Natwick) implementierte Software. Die aus dieser Registrierung resultierenden hochdimensionalen und nichtlinearen Verformungsfelder wurden verwendet, um die GM-Segmente zu verziehen („warping“), einschließlich einer Modulation für nichtlineare Volumenänderungen, um die Gesamtmenge des vor dem Verziehen vorhandenen GM-Volumens zu erhalten. Die GM-Volumina der CBV-ROIs wurden aus den vorverarbeiteten GM-Segmenten extrahiert, indem die modulierten GM-Voxelwerte innerhalb der jeweiligen ROI-Masken aufsummiert wurden. Die CBV-Volumina wurden durch das gesamte intrakranielle Volumen (total intracranial volume, TIV) geteilt, das als Gesamtsumme aus GM-, WM- und CSF-Volumina berechnet wurde.

3.10.2 DTI-DATEN

Die Vorverarbeitung der DTI-Daten wurde unter Verwendung der Diffusions-Toolbox der FMRIB-Softwarebibliothek (FSL, Version 5.0.4, Oxford Centre for Functional MRI of the Brain, Oxford, UK) durchgeführt. Zunächst wurden die Scans auf „Eddy currents“, Wirbelstromartefakte, die durch die schnell wechselnden Gradientenmagnetfelder entstehen und Streuströme im umgebenen Gewebe hervorrufen können, sowie Kopfbewegungen korrigiert. Das Entfernen extrameningealer Strukturen, beispielsweise des Schädelknochens, erfolgte unter Verwendung des Brain Extraction Tools und die Diffusionstensoren wurden durch Anwenden von DTIfit an die Daten angepasst, sodass MD-Karten entstanden. Als nächstes wurden die B_0-Bilder zu den entsprechenden T1-gewichteten MRTs koregistriert und die gleichen Transformationen wurden auf die MD-Karten angewendet. Die MD-Karten wurden durch Anwendung des Verformungsfeldes aus dem koregistrierten T1-gewichteten MRT (ohne Modulation) in den MNI-Standardraum normalisiert. Die regionale MD der aCBV- und pCBV-ROIs wurde dann berechnet, indem die jeweiligen Voxelintensitäten in den räumlich normalisierten MD-Karten gemittelt wurden.

3.10.3 RS-FMRT-DATEN

Für die Vorverarbeitung der fMRI-Daten verwendeten wir die erweiterte Version des Datenverarbeitungsassistenten für rs-fMRI (DPARSF, Data Processing Assistant for rs-fMRT, Version 2.2, State Key Laboratory of Cognitive Neuroscience and Learning, Beijing Normal University, Beijing, China) (Yan & Zang, 2010) verwendet.
. Die ersten zehn Zeitpunkte der rs-fMRT-Aufnahmeserie wurden verworfen. Die verbliebenen Bilder wurden so korrigiert, dass die unterschiedlichen Aufnahmezeitpunkte der Schichten auf einen Referenzzeitpunkt angepasst wurden (slice time correction). Die Bilder wurden neu ausgerichtet („realignment“) um zu verhindern, dass eine leichte Kopfbewegung den eigentichen Ursprung eines Signals durch Darstellung in einem anderen Voxel verfälscht (Wohlschläger & Kellermann, 2013) und anschließend auf Kopfbewegungen von mehr als 2 mm Translation und einer Rotation von nicht mehr als 2 Grad überprüft, die folglich ausgeschlossen wurden (N = 35). Das T1-gewichtete Bild jedes Teilnehmers wurde dem mittleren funktionellen Bild zugeordnet. Anschließend wurden Störvariablen mit den durch Friston et al. definierten 24 Kopfbewegungsparametern (Friston et al., 1996), sowie weiße Substanz- und CSF-Signale als Störregressoren, einschließlich eines linearen Detrends, entfernt. Im nächsten Schritt wurden die rs-fMRT-Bilder auf ein Frequenzband zwischen 0,01 und 0,1 Hz bandpass-gefiltert. Mithilfe der Verformungsfelder, die aus dem co-registrierten T1-gewichteten Scan abgeleitet wurden, erfolgte die Normalisierung in den MNI-Raum, die eine Vergleichbarkeit der Aktivitätsmuster der individuellen Gehirne erst ermöglicht (Wohlschläger

& Kellermann, 2013). Die Scans wurden auf eine isotrope Voxelauflösung von 3 mm zugeschnitten und mit einem 6 mm breiten Gaußschen Kernel mit halbem Maximum (FWHM, full width at half maximum) geglättet, wobei die unterschiedlichen Bildgrauwerte der einzelnen Voxel miteinander verrechnet werden, was sowohl die Vergleichbarkeit der Probanden erhöht, als auch das Risiko für zufällige Effekte senkt (Wohlschläger & Kellermann, 2013).
Für die theoriegetriebene „Seed"-basierte FC-Analyse wurden aCBV- und pCBV-ROIs als „Seeds" definiert. Die FC wurde basierend auf dem Pearson-Korrelationskoeffizienten der Zeitreihen der „Seeds" und der anderen Voxel berechnet (Joel et al., 2011). Die resultierenden voxelspezifischen FC-Karten wurden für die statistische Analyse Fisher-z-transformiert.
SPM12 wurde verwendet, um voxel-weise statistische Analysen durchzuführen. Zur Reduktion des Effektes der multizentrischen Variabilität sowie des unterschiedlichen Alters, des Bildungsgrades und der Geschlechterverteilung wurden Aufnahmeort des MRTs, das Alter, die Bildungsjahre und das Geschlecht als Kovariaten ausgewählt.

3.10.4 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die statistische Analyse der Volumen- und MD-Daten wurde mit SPSS durchgeführt (Statistics Software Package for the Social Sciences; IBM Corp. Veröffentlicht 2017. IBM SPSS Statistics für Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Die Auswirkung der Diagnose auf das aCBV- beziehungsweise pCBV-Volumen und die MD-Werte wurde unter Verwendung von Kovarianzanalysen (ANCOVA) mit Alter, Geschlecht, Bildungsjahren und MRT-Standort als Kovariaten analysiert. Die Kovarianzanalyse dient dabei der Kombination einer einfaktoriellen Varianzanalyse und einer einfachen linearen Regression. Dabei lässt die Varianzanalyse im Vergleich zur t-Testung den Vergleich von mehr als zwei unverbundenen Stichproben bezüglich einer quantitativen Zielgröße zu. Zusätzlich erfolgt bei der Kovarianzanalyse jedoch auch eine „Neutralisierung" des Einflusses von quantitativen Störgrößen, sodass diese die Ergebnisse nicht verzerren (Weiß, 2019). Um Unterschiede in den geschätzten Randmittelwerten zu bewerten, wurden paarweise Post-hoc-t-Tests der diagnosespezifischen Kontraste durchgeführt. Alle Tests waren zweiseitig und die statistische Signifikanz wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Cohens d-Effektgrößen für die Gruppenunterschiede wurden auf Basis der angepassten Gruppenmittelwerte berechnet.
Für die statistische Analyse der FC-Daten wurde SPM12 verwendet. Zur Auswertung der FC zwischen der jeweiligen CBV-Region und anderen Gehirnregionen im gesamten Probandenkollektiv erfolgte ein Einstichproben-t-Tests der zweiten Ebene („second level"). Dabei bezieht sich die zweite Ebene auf die Analyse auf Gruppenebene. Der Einstichproben-t-test ermöglicht dann die Identifikation gesteigerter oder verminderter Aktivität von Voxeln durch Auswertung jedes einzelnen Voxels in den Kontrastbildern der Einzelprobandenauswertung (Wohlschläger & Kellermann, 2013). Dieser Einstichproben-t-

Test wurde auf einen vordefinierten Atlas der grauen Substanz beschränkt (Desikan et al., 2006), auf $p < 0,05$ begrenzt und für multiples Testen unter Verwendung der „Family-Wise Error Rate“ (FWE) korrigiert. Zusätzlich erfolgte eine Binärisierung, um Masken für die Analyse von FC-Gruppenunterschieden zu erhalten.

Um signifikante Änderungen der FC zwischen K und den anderen diagnostischen Gruppen zu bestimmen, wurden voxel-weise Zweistichproben-t-Tests durchgeführt. Die Analysen beschränkten sich auf die „Seed“-Regionen-spezifischen FC-Masken, die im vorherigen Schritt berechnet wurden. Die Ergebnisse wurden in Cohen’s d Effektstärkekarten umgewandelt, auf $p <0,001$ begrenzt, unkorrigiert für Mehrfachvergleiche, mit einem zusätzlichen Clustergrößenschwellenwert von k> 10 Voxel (270 mm3).

3.10.5 GRUPPENEINTEILUNG MIT AMYLOID-B-STRATIFIZIERUNG

In ergänzenden Analysen bei Probanden mit verfügbaren CSF-Werten wurden alle statistischen Analysen in Amyloid-stratifizierten Gruppen wiederholt. Insbesondere wurden die folgenden Kontraste berücksichtigt: K^- gegen K^+, K^- gegen SCD^+, K^- gegen MCI^+, K^- gegen AD^+.

IV. ERGEBNISSE

4.1 DEMOGRAPHIE

Die demografischen Daten der Stichproben sind nach Gruppen sortiert (für die Gruppenzusammensetzung s. Abbildung 8) in den Tabellen 2 und 3 dargestellt. In der vollständigen Stichprobe unterschieden sich alle Patientengruppen im Bezug auf das Alter signifikant von der K-Gruppe ($p < 0{,}001$). Dabei waren die K im Durchschnitt 2,4 Jahre jünger als die SCD-Probanden, 3,4 Jahre jünger als MCI- und 4,1 Jahre jünger als AD-Studienteilnehmer. Das Bildungsniveau war in allen diagnostischen Gruppen signifikant unterschiedlich ($p = 0{,}006$), wobei die K- und SCD-Gruppen durchschnittlich ein Jahr mehr formale Bildung erhalten hatten als die MCI- und AD-Gruppen. Die Geschlechterverteilung der SCD- und MCI-Teilnehmer unterschied sich signifikant von der Verteilung bei den K ($p = 0{,}012$).

TABELLE 2: DEMOGRAPHISCHE DATEN DER STUDIENPOPULATION, BESTEHEND AUS K-, SCD-, MCI- UND ADD-GRUPPEN IN DER N = 477 KOHORTE

	K (n= 174)	SCD (n= 171)	MCI (n= 81)	AD (n= 51)
Amyloid Status (+/-/n.v.)	22/44/108	30/44/97	31/19/31	25/3/23
Geschlecht (m/w)[1]	71/103	91/80	49/32	22/29
Durchschnittsalter (s)[2]	68,9 (5,2)	71,3 (5,9)	72,3 (5,2)	73,0 (6,6)
Mittlere Anzahl an Bildungsjahren (s)[3]	14,8 (2,7)	14,9 (3,0)	13,9 (3,0)	13,7 (3,1)
MMSE[4]	29,4 (0,9)	29,2 (1,0)	28,0 (1,7)	23,5 (3,5)
GDS[5]	0,6 (1,1)	1,9 (1,9)	2,1 (2,0)	2,0 (1,6)

n.v., nicht verfügbar; s, Standardabweichung; GDS, Geriatric Depression scale.
[1] Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, x^2= 10,9; df= 3; p= 0,012. [2] Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, Welch's F (3; 166,9) = 11,70; p<0,001. [3] Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, F (3; 473) = 4,23, p= 0,006. [4] Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, Welch's F (3; 147,1) = 62,2; p<0,001.[5] Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, Welch's F (3; 151,9) = 31,618; p<0,001.

TABELLE 3: DEMOGRAPHISCHE DATEN DER STUDIENPOPULATION. BESTEHEND AUS K-, SCD-, MCI- UND ADD-GRUPPEN IN DER N = 243 KOHORTE

	K (n= 88)	SCD (n= 88)	MCI (n= 40)	AD (n= 27)
Amyloid Status (+/-/n.v.)	16/18/54	20/19/49	21/7/12	4/9/14
Geschlecht (m/w)[1]	52/36	43/45	13/27	17/10
Durchschnittsalter (s)[2]	68,5 (5,1)	71,5 (5,6)	72,3 (5,9)	72,4 (5,8)
Mittlere Anzahl an Bildungsjahren (s)[3]	15,2 (2,6)	14,7 (3,1)	14,2 (3,0)	13,5 (2,7)
MMSE[4]	29,5 (0,8)	29,3 (0,9)	27,9 (1,6)	23,1 (3,4)
GDS[5]	0,7 (1,5)	1,8 (1,5)	1,8 (2,0)	1,8 (1,6)

n.v., nicht verfügbar; s, Standardabweichung; GDS, Geriatric Depression scale.
[1] Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, x^2= 9,5; df= 3; p= 0,024. [2] Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, F (3; 239) = 7,1; p< 0,001. [3] Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, F (3; 239) = 2,7, p= 0,044. [4] Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, Welch's F (3; 74,4) = 41,8; p<0,001 .[5] Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, F (3; 231) = 8,5; p<0,001

4.2 VOLUMETRISCHE ANALYSEN

4.2.1 VOLUMEN IM CHOLINERGEN BASALEN VORDERHIRN

Es gab einen signifikanten Gesamteffekt der Diagnose sowohl auf das aCBV-Volumen (F = 12,054, p <0,001) als auch auf das pCBV-Volumen (F = 14,193, p <0,001) (Abbildung 10A). Im Vergleich zu K war das aCBV-Volumen bei MCI- (-5,1 Prozent, p <0,001; Cohen's d = -0,52) und ADD-Patienten (-11 Prozent, p <0,001; Cohen's d = -1,12) signifikant kleiner. Im Vergleich der K- mit der SCD-Gruppe fand sich jedoch kein signifikanter Unterschied (0,09 Prozent, p = 0,90; Cohen's d = 0,01). In ähnlicher Weise war das pCBV-Volumen bei MCI- (-

5,9 Prozent, p <0,001; Cohen's d = -0,60) und ADD-Patienten (-14,7 Prozent, p <0,001; Cohen's d = -1,48) im Vergleich zur K-Gruppe signifikant kleiner, unterschied sich jedoch in der SCD-Gruppe nicht signifikant (-0,26 Prozent, p = -0,03) von den Kontrollen.

4.2.2 DER EFFEKT DES AMYLOIDSTATUS IN DER VOLUMETRISCHEN UNTERSUCHUNG

Es gab einen signifikanten Gesamteffekt der Diagnosegruppe sowohl auf das aCBV-Volumen (F = 3,519, p <0,001), als auch auf das pCBV-Volumen (F = 5,679, p <0,001) (Abbildung 10B). Im Vergleich der amyloidpositiven Untergruppen mit der K^--Gruppe war das aCBV-Volumen bei den MCI^+- (-5,5 Prozent, p = 0,034; Cohen's d = -0,52) und ADD^+-Probanden (-11 Prozent, p <0,001; Cohen's d = -1,04) signifikant kleiner. In der Guppe der SCD^+- (-0,9 Prozent, p = 0,711; Cohen's d = -0,09) und K^+-Studienteilnehmer (+2,3 Prozent, p = 0,425; Cohen's d = 0,21) zeigte sich kein signifikanter Effekt. In ähnlicher Weise war im pCBV das Volumen bei MCI^+- (-7,4 Prozent, p = 0,003; Cohen's d = -0,73) und ADD^+-Probanden (-16,9 Prozent, p <0,001; Cohen's d = -1,66) signifikant kleiner, jedoch nicht bei SCD^+- (-2,5 Prozent, p = 0,332; Cohen's d = -0,24) oder K^+-Studienteilnehmern (+0,90 Prozent, p = 0,09) im Vergleich zur K^--Gruppe.

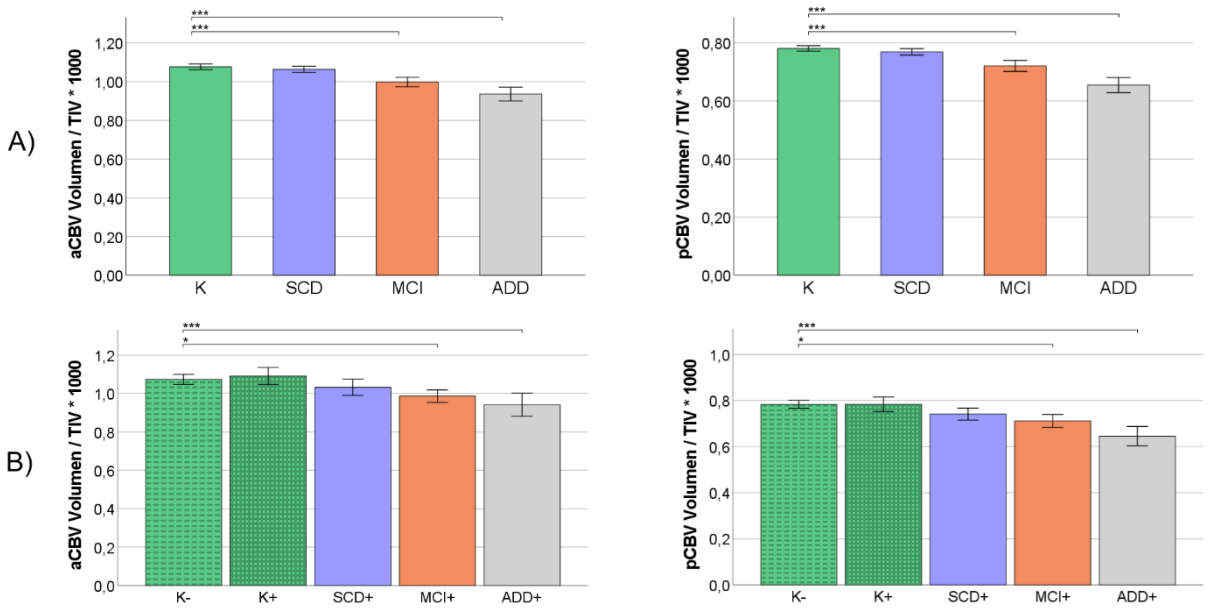

ABBILDUNG 10: GRUPPENUNTERSCHIEDE IN DEN VOLUMENANALYSEN IM ANTERIOREN UND POSTERIOREN CHOLINERGEN BASALEN VORDERHIRN.
*Subregionale Volumina für die K-, SCD-, MCI- und ADD- Gruppen **(A)** und zusätzlich eingeteilt nach Amyloidstatus **(B)**, anhand des CSF Aβ42 / 40-Verhältnisses. Das Volumen wurde mit dem TIV normalisiert. Gezeigt werden die mittleren normalisierten Volumina und MD sowie der Standardfehler des Mittelwerts. * p < 0,05; *** p < 0,001. Originalabbildung veröffentlicht durch Elsevier* (Herdick et al., 2020).

4.3 ANALYSEN DER MITTLEREN DIFFUSIVITÄT

4.3.1 MITTLERE DIFFUSIVITÄT IM CHOLINERGEN BASALEN VORDERHIRN

Es gab einen signifikanten Gesamteffekt in der Untersuchung des Effektes der Diagnose sowohl auf die aCBV- ($F = 9,276$, $p < 0,001$) als auch auf die pCBV- ($F = 4,026$; $p = 0,008$) MD-Werte (Abbildung 11A). In beiden CBV-Bereichen stieg die mittlere Diffusivität kontinuierlich von der K zur SCD-, MCI- und ADD-Gruppe.

Im Vergleich zu den K lag die MD im aCBV bei MCI-Probanden (+14,7 Prozent, $p = 0,001$; Cohen's $d = 0,69$) und ADD-Patienten (+22,1 Prozent, $p < 0,001$; Cohen's $d = 1,03$) signifikant höher. In der SCD-Gruppe unterschied sie sich jedoch nicht signifikant (+5,0 Prozent, $p = 0,133$; Cohen's $d = 0,24$)).

Die MD im pCBV war bei MCI-Studienteilnehmern (+9,3 Prozent, $p = 0,015$; Cohen's $d = 0,48$) und ADD-Patienten (+12,9 Prozent, $p = 0,003$; Cohen's $d = 0,66$) im Vergleich zu K signifikant höher, wohingegen sich die SCD-Gruppe (+3,2 Prozent, $p = 0,290$; Cohen's $d = 0,17$) nicht signifikant von den K unterschied.

4.3.2 DER EFFEKT DES AMYLOIDSTATUS IN DER ANALYSE DER MITTLEREN DIFFUSIVITÄT

Es gab einen signifikanten Gesamteffekt der Diagnose auf die MD im aCBV ($F = 2,253$, $p = 0,019$) (Abbildung 11B), obwohl keiner der paarweisen Vergleiche mit der K^--Gruppe eine statistische Signifikanz in den reduzierten Untergruppen erreichte (K^+: +1,7 Prozent, $p = 0,840$, Cohen's $d = 0,08$; SCD^+: +9,9 Prozent, $p = 0,198$, Cohen's $d = 0,44$; MCI^+: +12,3 Prozent, $p = 0,113$, Cohen's $d = 0,54$; ADD^+: +11,6 Prozent, $p = 0,199$, Cohen's $d = 0,52$). Es gab keinen signifikanten Gesamteffekt der Diagnose auf die MD im pCBV ($F = 1,508$, $p = 0,144$) (Abbildung 10B).

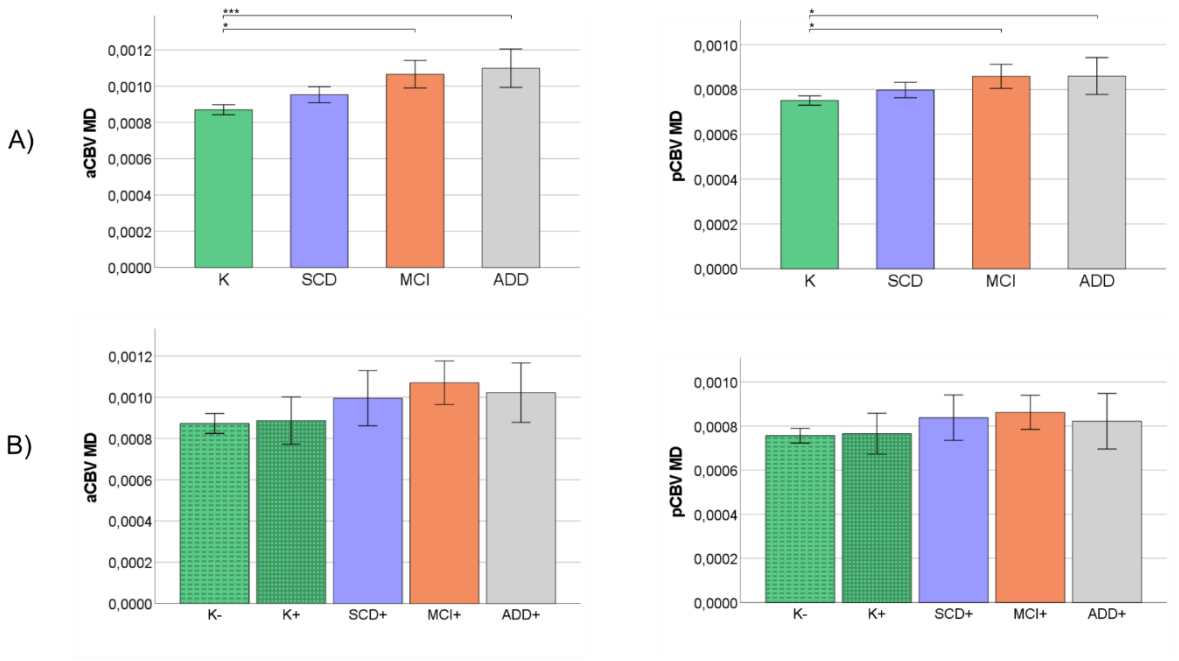

ABBILDUNG 11: GRUPPENUNTERSCHIEDE IN DEN MITTLEREN DIFFUSIVITÄTS-ANALYSEN IM ANTERIOREN UND POSTERIOREN CHOLINERGEN BASALEN VORDERHIRN.

*Subregionale MD für die K-, SCD-, MCI- und ADD-Gruppen **(A)** und zusätzlich eingeteilt nach Amyloidstatus **(B)**, anhand des CSF Aβ42 / 40-Verhältnis. Gezeigt werden die mittleren normalisierten MD-Werte sowie der Standardfehler des Mittelwerts. * p < 0,05; *** p < 0,001.*

Originalabbildung veröffentlicht durch Elsevier (Herdick et al., 2020).

4.4 FUNKTIONELLE KONNEKTIVITÄTSANALYSE

4.4.1 FUNKTIONELLE KONNEKTIVITÄTSPROFILE IM CHOLINERGEN BASALEN VORDERHIRN

Die FC-Profile von aCBV und pCBV, die sich in der Untersuchung über alle Probanden darstellten, zeigten spezifische Konnektivitätsmuster mit unterschiedlichen kortikalen Systemen (Abbildung 12). Das aCBV-Profil war durch eine ausgeprägte Konnektivität zum retrosplenialen/posterioren cingulären Kortex und zum ventromedialen präfrontalen Kortex gekennzeichnet (Tabelle 4). Das pCBV-Profil zeichnete sich durch vorherrschende FC mit der Insula, dem dorsalen anterioren cingulären Kortex (dACC) und dem Thalamus aus (Tabelle 5). Bereiche mit überlappender Konnektivität von aCBV- und pCBV-„Seeds“ wurden im posterioren ventromedialen präfrontalen Kortex, im Temporalpol, im Hippocampus und in der Amygdala beobachtet (Tabelle 4 und 5).

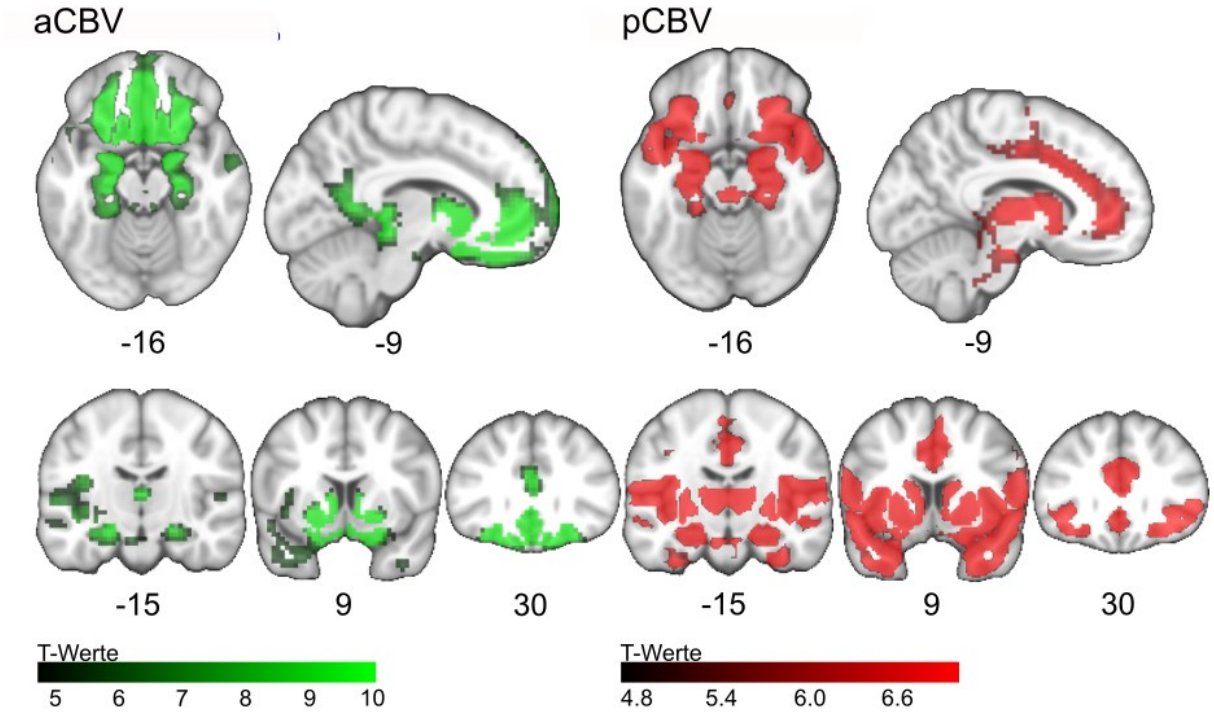

ABBILDUNG 12: FUNKTIONELLE KONNEKTIVITÄTSPROFILE IM CHOLINERGEN BASALEN VORDERHIRN.
Funktionelle Konnektivität über alle Gruppen hinweg für die aCBV- und pCBV-Region (p <0,05 [FWE]) auf repräsentativen axialen (z = -16) und sagittalen (x = -9) Schnitten, sowie auf drei koronaren Schnitten. Die Zahlen unterhalb der Schnitte geben die Standardraum-Koordinaten der verschiedenen Schnitte entsprechend dem MNI an. Originalabbildung veröffentlicht durch Elsevier (Herdick et al., 2020).

TABELLE 4: LOKALE MAXIMA DER FUNKTIONELLEN KONNEKTIVITÄT IM ANTERIOREN CHOLINERGEN VORDERHIRN.
Clustergröße > 20; (p <0,05 [FWE]); Benennung in Übereinstimmung mit dem „automatic anatomic labelling atlas" (AAL, https://www.gin.cnrs.fr/en/tools/aal/) (Tzourio-Mazoyer et al., 2002).

Cluster	Clustergröße (Voxel)	Region	Seite	T	MNI Koordinaten: X	MNI Koordinaten: Y	MNI Koordinaten: Z
1	6033	**Nucleus caudatus**	**L**	**72,49**	**-6**	**6**	**-6**
		Gyrus olfactorius	R	62,96	3	12	-6
		Nucleus caudatus	R	45,81	12	12	-9
2	210	**Gyrus temporalis medius**	**R**	**8,41**	**54**	**-72**	**21**
		Gyrus occipitalis inferior	R	7,85	33	-99	-3
		Gyrus temporalis medius	R	7,68	57	-72	6
3	167	**Gyrus occipitalis medius**	**L**	**7,90**	**-51**	**-81**	**9**
		Gyrus occipitalis medius	L	7,59	-27	-102	-6
		Gyrus occipitalis medius	L	7,17	-48	-81	27
4	54	**Insula**	**L**	**7,60**	**-39**	**3**	**9**
		Insula	L	6,68	-39	9	-3
5	62	**Gyrus temporalis medius**	**R**	**7,57**	**57**	**-6**	**-18**
6	71	**Gyrus temporalis superior**	**R**	**6,02**	**57**	**-30**	**15**
		Gyrus temporalis superior	R	5,88	54	-21	12
		Gyrus temporalis superior	R	5,73	54	-15	6

TABELLE 5: LOKALE MAXIMA DER FUNKTIONELLEN KONNEKTIVITÄT IM POSTERIOREN CHOLINERGEN BASALEN VORDERHIRN.
Clustergröße > 20; (p <0,05 [FWE]); Benennung in Übereinstimmung mit dem „automatic anatomic labelling atlas" (AAL, https://www.gin.cnrs.fr/en/tools/aal/) (Tzourio-Mazoyer et al., 2002).

Cluster	Clustergröße (Voxel)	Region	Seite	T	MNI Koordinaten: X	MNI Koordinaten: Y	MNI Koordinaten: Z
1	11469	**Putamen**	**L**	**72,22**	**-21**	**6**	**-9**
		Amygdala	R	67,57	27	0	-12
		Amygdala	L	67,42	-21	-3	-12

4.4.2 GRUPPENUNTERSCHIEDE DER FUNKTIONELLEN KONNEKTIVITÄT

Im Vergleich zu den K unterschied sich die FC im aCBV nicht signifikant von den SCD-Probanden, während die MCI-Gruppe einen kleinen Cluster von 18 Voxeln mit verringerter Konnektivität im medialen Teil des rechten Gyrus frontalis superior zeigte. Die AD-Gruppe zeigte signifikant reduzierte Konnektivität in einem größeren Cluster (74 Voxel) im linken anterioren Gyrus cinguli, im medialen Teil des rechten oberen Gyrus frontalis und im rechten anterioren Gyrus cinguli (Abbildung 13).

Für das pCBV wurden keine signifikanten Unterschiede in der FC zwischen der SCD- und der K-Gruppe beobachtet. Die MCI-Gruppe zeigte zwei kleine Cluster mit reduzierter Konnektivität im rechten Anteil der als „midcingulate area“ bezeichneten Region im Bereich des anterioren Gyrus cinguli (13 Voxel) und im rechten superioren Temporalbereich (23 Voxel). Die AD-Probanden zeigten herabgesetzte Konnektivität in zwei verschiedenen Clustern im linken anterioren Gyrus cinguli (23 Voxel) und der rechten parahippocampalen Region (18 Voxel) (Abbildung 14).

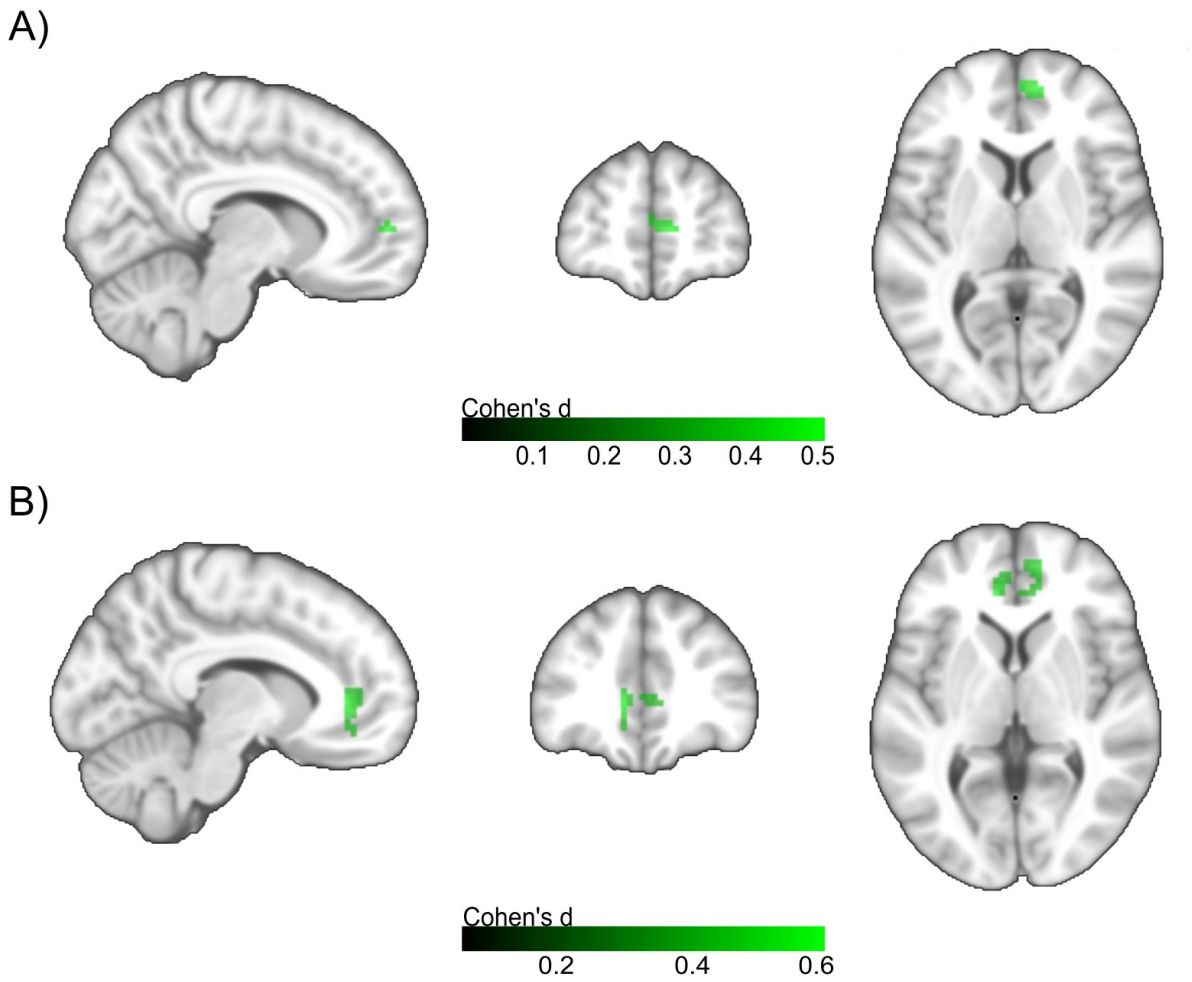

ABBILDUNG 13: VOXELWEISE GRUPPENUNTERSCHIEDE IN DER FUNKTIONELLEN KONNEKTIVITÄT IM ANTERIOREN CHOLINERGEN BASALEN VORDERHIRN.

A) *Gruppenunterschiede zwischen K und MCI. MNI-Koordinaten: X = 9, Y = 54, Z = 6.*

B) *Gruppenunterschiede zwischen K und ADD. MNI-Koordinaten: X = 12, Y = 51, Z = 3.*

Zweistichproben-t-Tests, die für Alter, Geschlecht, Bildungsjahre und MRT-Aquisitionsort kontrolliert wurden. Die Ergebnisse sind nicht korrigiert bei einer voxelweisen Schwelle von p <0,001 dargestellt.

Originalabbildung veröffentlicht durch Elsevier (Herdick et al., 2020).

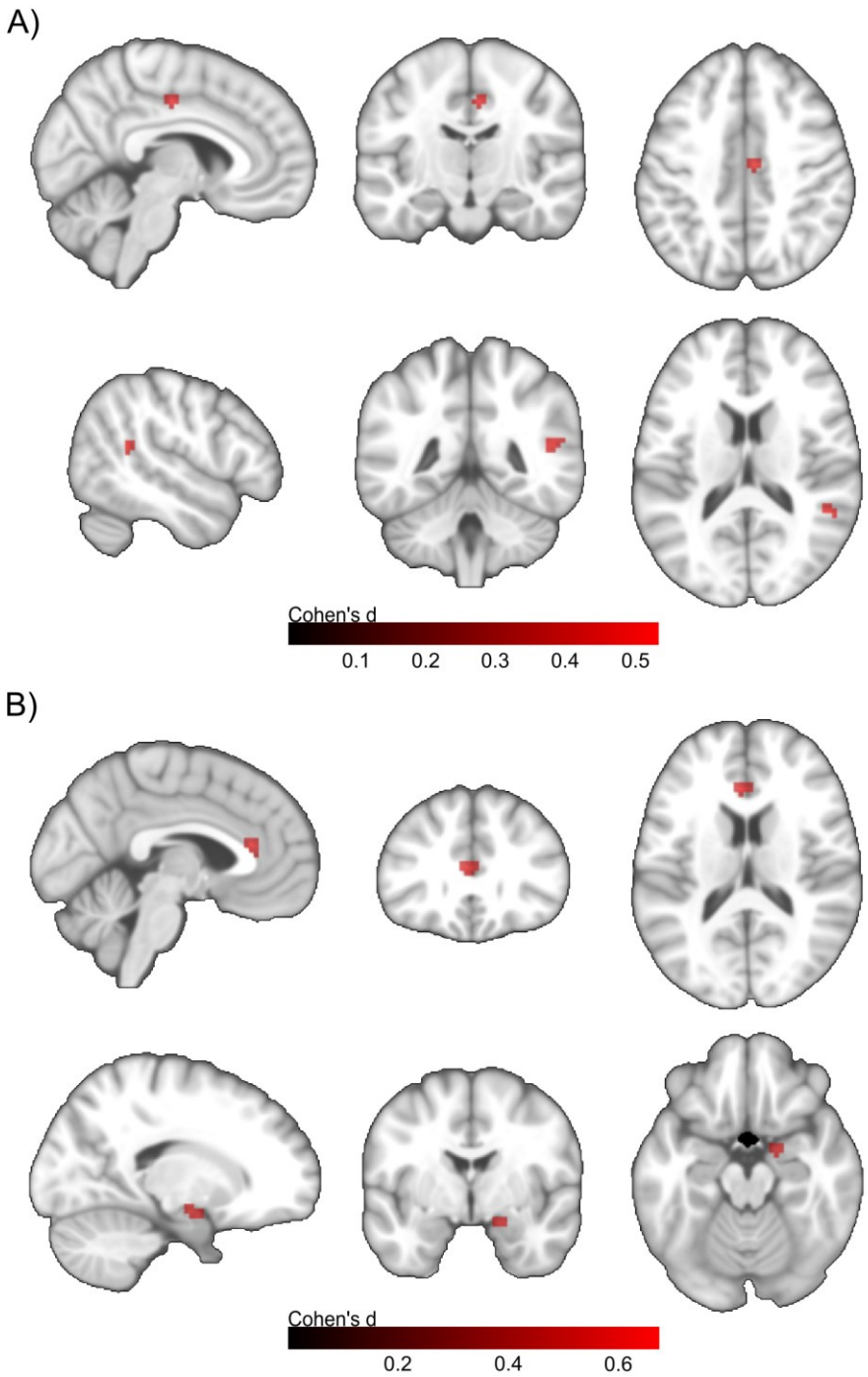

ABBILDUNG 14: VOXELWEISE GRUPPENUNTERSCHIEDE IN DER FUNKTIONELLEN KONNEKTIVITÄT IM POSTERIOREN CHOLINERGEN BASALEN VORDERHIRN.

A) *Gruppenunterschiede zwischen K und MCI. Obere Reihe: MNI-Koordinaten: X = 6, Y = -15, Z = 42. Untere Reihe: MNI-Koordinaten: X = 51, Y = -45, Z = 15.*

B) *Gruppenunterschiede zwischen K und ADD. Obere Reihe: MNI-Koordinaten: X = -3, Y = 30, Z = 15. Untere Reihe: MNI-Koordinaten: X = 18, Y = -3, Z = -18.*

Zweistichproben-t-Tests, die für Alter, Geschlecht, Ausbildungsjahre und MRT-Aquisitionsort kontrolliert wurden. Die Ergebnisse sind nicht korrigiert bei einer voxelweisen Schwelle von p <0,001 dargestellt.

Originalabbildung veröffentlicht durch Elsevier (Herdick et al., 2020).

4.4.3 DER EFFEKT DES AMYLOIDSTATUS IN DER FUNKTIONELLEN KONNEKTIVITÄTSANALYSE

Für das aCBV wurden in der K^+-Gruppe im Vergleich zur K^- Referenzgruppe keine signifikanten Unterschiede in der FC beobachtet. Bei den SCD^+-Probanden zeigte sich ein kleiner Cluster (14 Voxel) mit reduzierter Konnektivität im rechten Hippocampus und einen Cluster von 20 Voxeln im linken anterioren Gyrus cinguli im Vergleich zur K^--Referenzgruppe. Die MCI^+-Gruppe zeigte einen Cluster reduzierter Konnektivität (21 Voxel) im rechten anterioren Gyrus cinguli, und die AD^+ -Untergruppe zeigte einen größeren Cluster reduzierter Konnektivität (175 Voxel) im linken anterioren Gyrus cinguli (Abbildung 15).
Im pCBV wurden in der K^+-Gruppe im Vergleich zur K^--Referenzgruppe keine signifikanten Unterschiede in der FC beobachtet. Die SCD^+-Gruppe zeigte eine verringerte Konnektivität im linken olfaktorischen Areal (10 Voxel), während sich in der MCI^+-Gruppe ein Cluster von 174 Voxeln darstellte, der den linken Nucleus caudatus und das bilaterale olfaktorisches Areal umfasste. Die AD^+-Personen zeigten einen Cluster reduzierter Konnektivität (61 Voxel) im linken Nucleus caudatus und im olfaktorischen Areal auf beiden Seiten (Abbildung 16).

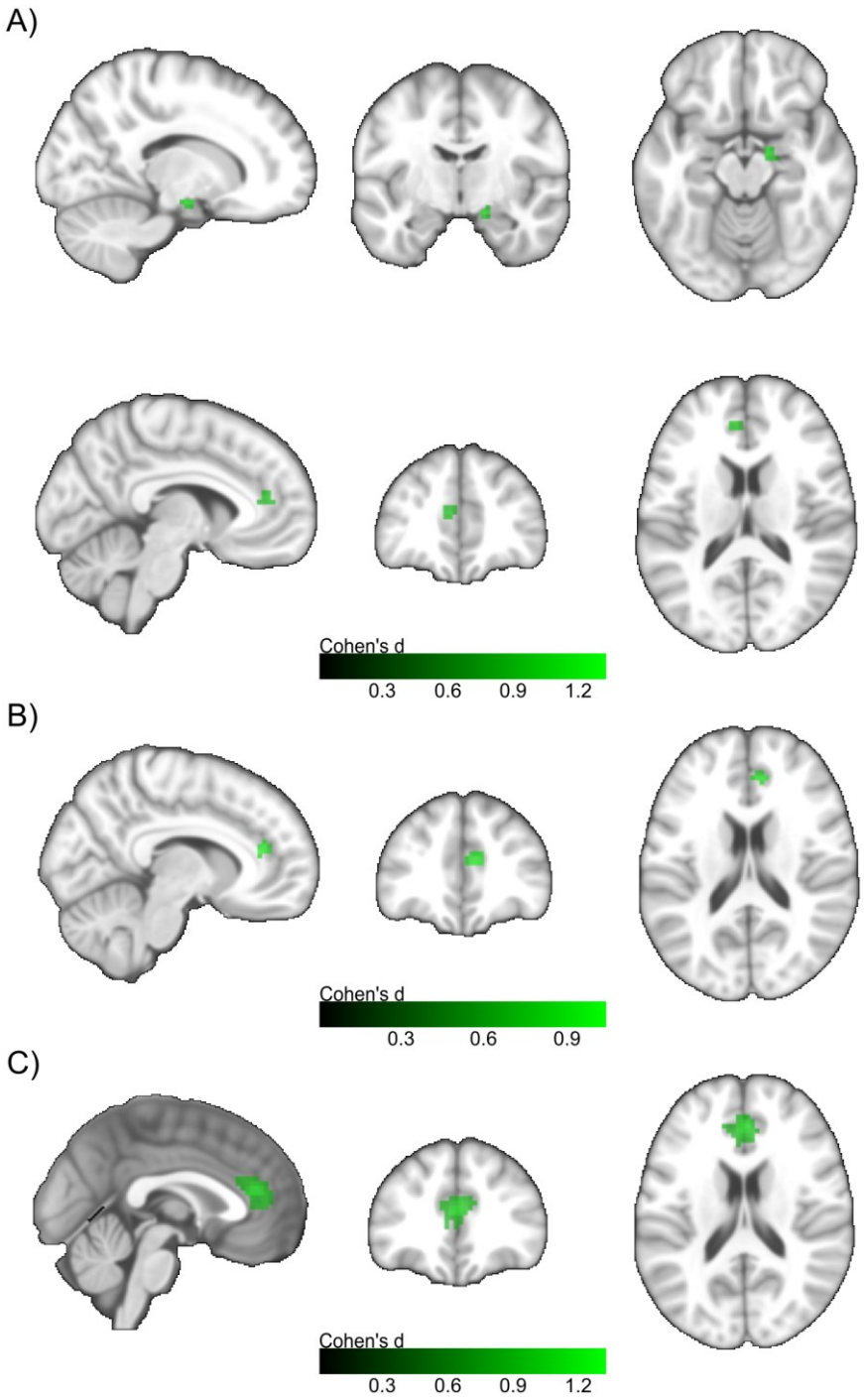

ABBILDUNG 15: VOXELWEISE GRUPPENUNTERSCHIEDE IN DER FUNKTIONELLEN KONNEKTIVITÄT IN DEN AMYLOIDSTRATIFIZIERTEN UNTERGRUPPEN IM ANTERIOREN CHOLINERGEN BASALEN VORDERHIRN.

A) *Gruppenunterschiede zwischen K- und SCD +. Obere Reihe: MNI-Koordinaten: X = 15, Y = -9, Z = -15; Untere Reihe: MNI-Koordinaten: X = -6, Y = 42, Z = 15.*

B) *Gruppenunterschiede zwischen K- und MCI +. MNI-Koordinaten: X = 9, Y = 39, Z = 18. C) Gruppenunterschiede zwischen K- und ADD +. MNI-Koordinaten: X = 0, Y = 39, Z = 18.*

Zweistichproben-t-Tests, die für Alter, Geschlecht, Ausbildungsjahre und MRT-Aquisitionsort kontrolliert wurden. Die Ergebnisse sind nicht korrigiert bei einer voxelweisen Schwelle von p <0,001 dargestellt.

Originalabbildung veröffentlicht durch Elsevier (Herdick et al., 2020).

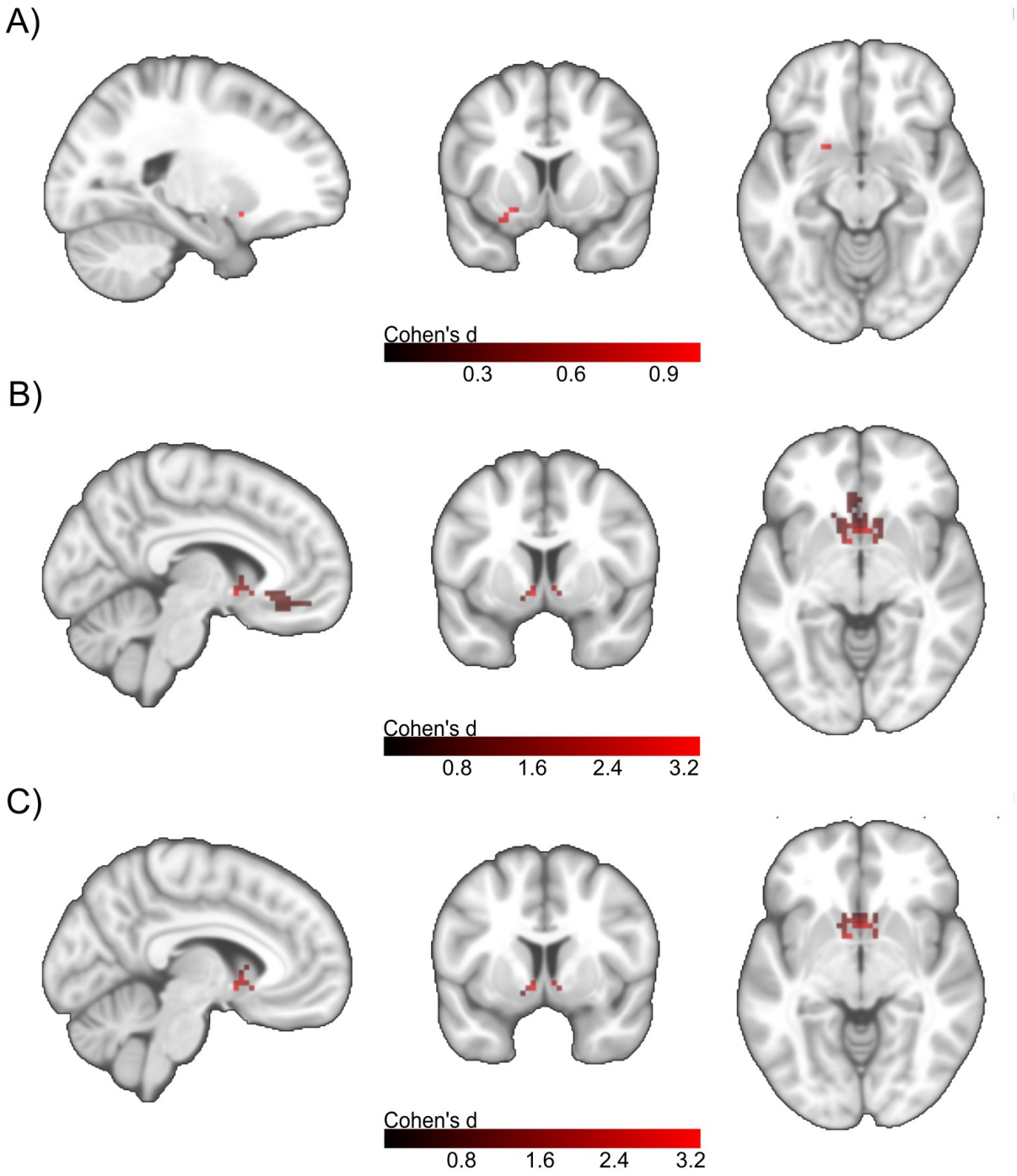

ABBILDUNG 16: VOXELWEISE GRUPPENUNTERSCHIEDE IN DER FUNKTIONELLEN KONNEKTIVITÄT VON POSTERIOREN CHOLINERGEN BASALEN VORDERHIRN IN DEN AMYLOIDSTRATIFIZIERTEN UNTERGRUPPEN.

A) *Gruppenunterschiede zwischen K- und SCD +. MNI-Koordinaten: X = -21, Y = 9, Z = -12.*

B) *Gruppenunterschiede zwischen K- und MCI +. MNI-Koordinaten: X = -6, Y = 6, Z = -6. C) Gruppenunterschiede zwischen K- und ADD +. MNI-Koordinaten: X = -6, Y = 6, Z = -6.*

Zweistichproben-t-Tests, die für Alter, Geschlecht, Ausbildungsjahre und MRT-Aquisitionsort kontrolliert wurden. Die Ergebnisse sind nicht korrigiert bei einer voxelweisen Schwelle von p <0,001 dargestellt.

Originalabbildung veröffentlicht durch Elsevier (Herdick et al., 2020).

V. DISKUSSION

In dieser Arbeit erfolgte die Untersuchung der FC aus rs-fMRT-Daten, der MD aus DTI-Daten und des Volumens aus strukturellen MRT-Daten im CBV vor dem Hintergrund der Suche nach einer Möglichkeit zur Früherkennung neurodegenerativer Prozesse in präklinischen Krankheitsstadien der AD. Dabei lag der Fokus der Arbeit insbesondere auf der Analyse der FC als Indikator früher Veränderungen. Die Analyse mittels DTI ermöglichte eine Erweiterung der Ergebnisse um mikrostrukturelle Indizes der CBV-Degeneration und die volumetrischen Daten einen Vergleich als etablierte Methode. Zusätzlich erfolgte eine Stratifizierung einer Untergruppe nach Amyloidstatus für Analysen in Amyloid-stratifizierten Gruppen. Ein weiterer wichtiger Aspekt bestand in der Reproduktion von Ergebnissen aus einer vorausgegangenen Studie zur funktionell basierten Einteilung des CBV in a- und pCBV in einer Kohorte mit präklinischen und klinischen Teilnehmern.

Neben einer Kontrollgruppe umfassten die Probanden das Alzheimerspektrum in Form von Studienteilnehmern mit SCD, MCI und AD und wurden aus einer relativ großen multizentrischen Kohortenstudie (DELCODE) akquiriert.

Obwohl die zuvor berichteten FC-Profile für die funktionellen Unterteilungen aCBV und pCBV in dieser klinischen Probe reproduziert werden konnten, zeigten die Ergebnisse nur geringe bis keine Unterschiede in der FC zwischen den klinischen Gruppen und ebenso zwischen den weiter amyloidstratifizierten Gruppen. Die Analyse von Volumen und MD zeigte die erwarteten Unterschiede bei MCI- und AD-Patienten im Vergleich zur K-Gruppe, jedoch keine signifikanten Unterschiede in der SCD-Gruppe. Diese Ergebnisse blieben weitgehend unverändert, wenn die Patientengruppen auf Personen mit einer durch Biomarker bestätigten Aβ-Pathologie beschränkt waren.

5.1 ANALYSE DES VOLUMENS

Entsprechend der initialen Einordnung fanden sich robuste Veränderungen des CBV-Volumens in den MCI- und ADD-Gruppen im Vergleich zu den K, jedoch keine signifikanten Unterschiede zur SCD-Gruppe.

Frühere MRT-Studien konzentrierten sich hauptsächlich auf den Volumenverlust im Hippocampus, der als Teil des limbischen Systems eng mit dem CBV verbunden ist (McKinney et al., 1983; M. M. Mesulam, Mufson, Levey, et al., 1983). Auf den Hippocampus bezogen konnte gezeigt werden, dass er als ROI zur Differenzierung des MCI-Stadiums zuverlässig eingesetzt werden kann (C R Jack et al., 1999, 2000; Pennanen et al., 2004). Studien unterschiedlicher Anteile des CBV zeigten ebenfalls robuste Volumenabnahmen bei Probanden mit MCI (Kilimann et al., 2014; Muth et al., 2010). Darüber hinaus gibt es Studien, die darauf hinweisen, dass die volumetrische Analyse des CBV empfindlicher auf frühe degenerative Veränderungen

bei prodromalen AD reagiert als das Hippocampusvolumen (Kilimann et al., 2014; Schmitz et al., 2016; S. J. Teipel, Cavedo, et al., 2018).

Diese Ergebnisse werden auch durch eine volumetrische Studie in einer cytoarchitektonisch definierten posterioren NBM-Untereinheit des CBV gestützt (Scheef et al., 2019). In dieser Studie stellte sich eine Atrophie in einer unabhängigen Stichprobe von SCD-Probanden dar (Scheef et al., 2019). In der vorliegenden Arbeit basieren die Analysen jedoch auf zwei größer definierten funktionalen CBV-Untereinheiten, die sich durch ihre unterschiedlichen FC-Profile in rs-fMRT-Daten eindeutig unterscheiden. Eine mögliche Erklärung für die Ergebnisse könnte sein, dass die volumetrische Analyse der subtilen Änderungen im SCD-Stadium besonders anfällig für den genauen Teil des zu analysierenden CBV ist und dass die Verwendung größere ROIs daher weniger empfindlich für die Erkennung dieser Effekte sein könnte. Auf der anderen Seite umfasst die Arbeit von Scheef et al. eine wesentlich kleinere Stichprobengröße (SCD: n = 24, K: n = 49) im Vergleich zu dieser Studie (SCD: n = 171, K: n = 174). Eine weitere, aktuell im preprint erhältliche Studie (S. Li et al., 2020), bestätigt jedoch in einer überlappenden DELCODE-Stichprobe die Ergebnisse von Scheef et al. innerhalb der posterioren NBM-Untereinheit bei Probanden mit amyloidpositivem SCD, wodurch die Notwendigkeit der Analyse eines genauen CBV-Anteils in der Volumenanalyse unterstrichen wird.

Bei der Analyse innerhalb der Amyloid-geschichteten Untergruppen stimmen die Ergebnisse mit Studien überein, in denen ebenfalls ein signifikanter Volumenverlust bei MCI^+ und ADD^+ berichtet wurde (M. J. Grothe et al., 2014; Kerbler et al., 2015). Verschiedene kombinierte volumetrische und Amyloid-PET-Studien bei MCI konnten zeigen, dass die CBV-Volumetrie stark mit der Menge an Amyloidablagerungen verbunden ist (M. J. Grothe et al., 2014; Kerbler et al., 2015; S. Teipel et al., 2014). Passend dazu zeigten Ergebnisse aus einer kombinierten bildgebend-neuropathologischen Assoziationsstudie eine Assoziation des CBV-Volumens mit dem kortikalen Amyloidvorkommen (S. J. Teipel et al., 2020). Aufgrund dieser vorausgegangenen Ergebnisse wäre es eine mögliche Annahme gewesen, dass auch bei den präklinischen SCD^+-Probanden eine stärkere Verbindung des CBV-Volumens mit dem Amyloidstatus vorliegen könnte, was sich in dieser Studie aber nicht bestätigte. Hinweisend auf einen möglichen Grund hierfür könnte sein, dass die Konversionsraten zu einem weiter fortgeschrittenen Stadium bei SCD geringer sind als bei MCI (Geslani et al., 2005; Mitchell et al., 2014). Als Ursache dafür ist die pathologische Heterogenität bei SCD denkbar, womit sich auch die weniger starke Assoziation mit dem Amyloidstatus erklären lassen würde.

5.2 MITTLERE DIFFUSIVITÄTSANALYSEN

Als Spiegel der mikrostrukturiellen Integrität erfolgte eine Analyse mittels DTI (Uluğ et al., 1999). Die MD war bei MCI- und ADD-Patienten im Vergleich zu K signifikant erhöht. Keine

signifikanten Ergebnisse zeigten sich im Vergleich der SCD-Probanden zu den K.
Im Allgemeinen ist die Nutzung der MD zur Identifikation von Veränderungen bei AD schon in verschiedenen Studien erfolgreich belegt worden. So zeigte eine Studie, dass MD als DTI-Parameter früh Hinweise auf Veränderungen im Alzheimerkontinuum gibt (Acosta-Cabronero et al., 2012) und in einer anderen Studie wurde eine verringerte MD bereits in präsymptomatischen Stadien der FAD, in denen sich noch kein hippocampaler Volumenverlust darstellte, festgestellt (Ryan et al., 2013). Für das CBV hatte sich in einer früheren Studie gezeigt, dass die MD das Fortschreiten von MCI zu AD vorhersagen kann (Brüggen et al., 2015). Die Veränderungen der MD waren den Ergebnissen aus den volumetrischen Messungen als Prädiktoren für das Fortschreiten der Erkrankung in der Längsschnitt-Studie von Brüggen et al. jedoch nicht überlegen, sondern hatten eine schlechtere Vorhersagekraft (Brüggen et al., 2015). Auch in den vorliegenden Querschnittsstudienergebnissen zeigten sich vergleichbare Effektgrößen für MD- und Volumenunterschiede und es konnte keine Überlegenheit einer Modalität gezeigt werden.
Im MCI Stadium ergab dagegen eine Studie im Hippocampus eine bessere Identifikation von MCI durch DTI-Parameter als durch die volumetrische Analyse (Müller et al., 2007). Allerdings deutete eine andere Studie im Hippocampus darauf hin, dass die MD kein besserer Marker als das Volumen für den Nachweis von MCI oder AD ist, wobei Henf et al. vermuteten, dass die MD in präklinischen Stadien, in denen makrostrukturelle Veränderungen weniger ausgeprägt sind, zur Differenzierung einsetzbar sein könnte (Henf et al., 2018). Passend zu diesen Ergebnissen zeigte eine Studie in der Analyse der MD im Hippocampus und der Area entorhinalis bei Probanden mit SCD signifikante Veränderungen (Ryu et al., 2017). Mit Ausnahme der genannten Studie von Brüggen et al. konzentrierten sich diese Studien jedoch nicht auf das CBV, was die Vergleichbarkeit verringert. Es zeigt jedoch, dass die Analyse der MD auch in anderen Regionen keine vollkommen stabilen Ergebnisse hervorbringt.
In zwei kürzlich durchgeführten Studien wurde die WM MD in einer teilweise überlappenden Stichprobe aus der DELCODE-Studie unter Einschluss von SCD-Probanden analysiert. Sie fanden ebenfalls nur subtile (Brüggen et al., 2019) oder keine Unterschiede (S. J. Teipel et al., 2019) zwischen den K- und den SCD-Probanden und kamen zu dem Schluss, dass WM MD möglicherweise kein nützlicher Biomarker für die präklinische AD ist. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie erweitern diese Beobachtungen auf die MD des CBV.
In der Amyloid-stratifizierten Untergruppe fand sich lediglich im aCBV ein signifikanter Gesamteffekt, der jedoch keine signifikanten Effekte in den paarweisen Vergleichen nach sich zog. Im pCBV fanden sich keine signifikanten Ergebnisse.
In Übereinstimmung damit fanden sich in einer Studie, die bei kognitiv gesunden Patienten mit erniedrigtem Aβ42-Werten Veränderungen der weißen Substanz mittels DTI Indizes untersucht hatte, keine Veränderungen der mittleren Diffusivität (Molinuevo et al., 2014).

Dagegen fand eine weitere Studie eine herabgesetzte MD bei erhöhten PET-basierten Amyloidwerten in einer präklinischen Kohorte. Auf Basis der verschiedenen oben genannten Studien zur MD wäre, mit zunehmender kortikaler Amyloidablagerung, allerdings eher eine Erhöhung der MD zu erwarten gewesen (Müller et al., 2007; Ryu et al., 2017). Zusätzlich stellte sich die fraktionelle Anisotropie, ein Diffusionsparameter, der sich im Allgemeinen invers zur MD verhält, in einer anderen Studie als unabhängig von der kortikalen Amyloidablagerung dar (Rabin et al., 2019), sodass in Zusammenschau diese Ergebnisse möglicherweise auf eine geringgradige Assoziation zwischen MD und Amyloidpathologie schließen lassen.
Insgesamt geben die Ergebnisse dieser Studie Hinweise darauf, dass mikrostrukturelle CBV-Änderungen in sehr frühen Stadien des AD-Spektrums in Abwesenheit von makrostrukturellen CBV-Änderungen nicht durch MD-Analyse nachgewiesen werden können.

5.3 FUNKTIONELLE KONNEKTIVITÄTSPROFILE IM CHOLINERGEN BASALEN VORDERHIRN

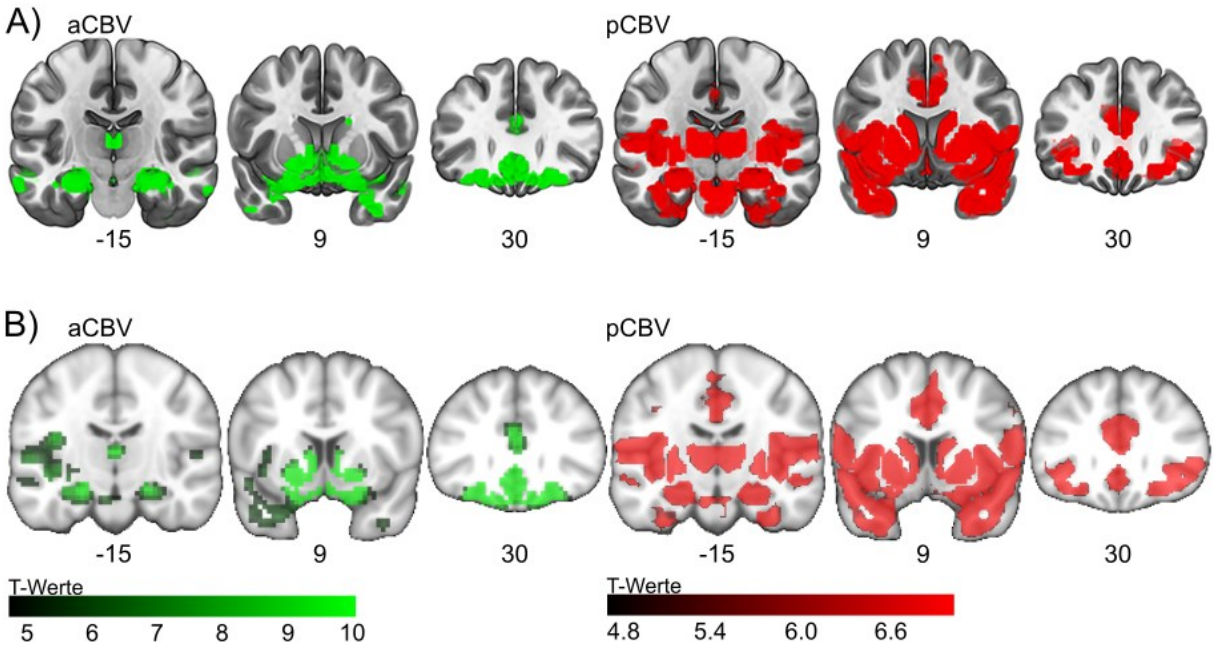

ABBILDUNG 17: VERGLEICH DER FUNKTIONELLEN KONNEKTIVITÄTSPROFILE DES CHOLINERGEN BASALEN VORDERHIRNS BEI FRITZ ET ALL. UND IN DER AKTUELLEN STUDIE.

A) *Funktionelle Konnektivitätsprofile aus der Arbeit von Fritz et all. innerhalb einer Kohorte gesunder Probanden (Alter >17 Jahre) für die aCBV- und pCBV-Region (p <0,05 [FWE]) auf drei koronaren Schnitten. Mit freundlicher Genehmigung von John Wiley and Sons (Herausgegeben von John Wiley and Sons; „The corticotopic organization of the human basal forebrain as revealed by regionally selective functional connectivity profiles" in „Human Brain Mapping" geschrieben von Michel J. Grothe, Stefan Teipel, Christian Sorg, et al; © 2018 Wiley Periodicals, Inc. (2018))*

B) *Funktionelle Konnektivität über alle Gruppen hinweg für die aCBV- und pCBV-Region (p <0,05 [FWE]) auf drei koronaren Schnitten.*

Die Zahlen unterhalb der Schnitte geben die Standardraum-Koordinaten entsprechend dem MNI an.

Originalabbildung veröffentlicht durch Elsevier (Herdick et al., 2020).

In Bezug auf die initiale Fragestellung dieser Arbeit stimmten die Ergebnisse der FC-Analyse von aCBV und pCBV weitgehend mit den Ergebnissen einer vorherigen Studie überein, in der die rs-fMRT-basierte Aufteilung des CBV in anteriore und posteriore Teile bei gesunden Probanden im Erwachsenenalter beschrieben wurde (Fritz et al., 2019) (Abbildung 17). Durch die vorliegende Arbeit wurden diese Ergebnisse um Probanden aus dem präklinischen und klinischen AD-Spektrum erweitert. In Übereinstimmung mit der Arbeit von Fritz et al. wurde die FC des aCBV durch funktionelle Verbindung mit dem ventromedialen präfrontalen Kortex und dem retrosplenialen / posterioren cingulären Kortex charakterisiert. Die pCBV FC zeichnete sich durch Konnektivität zur Insula und zum dACC, sowie zum Thalamus aus, wobei der Unterschied, wie beschrieben, in der Zusammensetzung der Probanden liegt.

Im Kontext der Charakterisierung des basalen Vorderhirns konnten bereits 1983 durch

Mesulam distinktive kortikale Projektionsmuster der verschiedenen Strukturen des CBV festgestellt werden (M. M. Mesulam, Mufson, Wainer, et al., 1983), wobei die Definition der Vorderhirnstrukturen durch Mesulam hervorhob, dass es sich nicht um eine einzelne homogene Gruppe handelte und entsprechend das Interesse in der Erforschung des Aufbaus und der Projektionen lag. Allerdings ist die Analyse des CBV in post-mortem Studien am Menschen auf der einen Seite nur begrenzt verfügbar, zusätzlich sind in vivo Tracing-Studien am Menschen ethisch nicht vertretbar. Infolgedessen wurde versucht, die genaue Lage des CBV für die MRT-Analyse zugänglich zu machen. Dies stellte sich aufgrund der Anforderungen an Kontrast und räumliche Auflösung zunächst schwierig dar. Mit Einführung einer stereotaktischen probabilistischen Kartierung des CBV, die mit mikroskopischen Informationen aus post-mortem Gehirnen gewonnen wurde, gelang jedoch eine wesentliche Verbesserung zur Analyse des CBV im MRT (Zaborszky et al., 2008). Mithilfe dieser Kartierung der Untereinheiten des CBV konnten in verschiedenen Studien Informationen über die FC des CBVs gewonnen werden (C. R. Li et al., 2014; Schmitz et al., 2016). Allerdings handelte es sich auch bei der Unterteilung durch Zaborszky et al. um eine willkürliche Abgrenzung der basalen Vorderhirnstrukturen basierend auf den mikroskopischen Erkenntnissen, nicht jedoch auf funktionell basierten Unterteilungen. Die Entwicklung und Durchführung einer funktionellen Unterteilung des CBV wurde bisher in zwei Studien mit überlappenden Ergebnissen durchgeführt, wobei beide Studien nur gesunde Probanden umfassten (Fritz et al., 2019; Markello et al., 2018). Eine weitere Studie, in der die FC von aCBV und pCBV mithilfe der Einteilung von Fritz et al. in einer Gruppe von Probanden mit subjektiven Gedächtnisbeschwerden analysiert wurde, zeigte ein hohes Maß an Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Fritz et al. (Chiesa et al., 2018). Durch die Ergänzung dieser bereits vorliegenden Ergebnisse und durch Ergebnisse aus einer Kohorte von höherer Diversivität mit präklinischen und klinischen Teilnehmern im Rahmen dieser Arbeit wird die Unterteilung des CBV in zwei funktionell getrennte Regionen weiter unterstützt.

5.4 GRUPPENUNTERSCHIEDE DER FUNKTIONELLEN KONNEKTIVITÄT

Die Ergebnisse der Untersuchung der voxelweisen Unterschiede in der FC zwischen der SCD- und der K-Gruppe, stellten sich selbst bei einer relativ milden statistischen Schwelle von $p < 0{,}001$ (unkorrigiert) nicht signifikant dar. Obwohl Gruppenunterschiede im Vergleich von K und den anderen diagnostischen Gruppen (MCI, AD) sowie im Vergleich der amyloidstratifizierten Gruppen mit K^- (SCD^+, MCI^+, AD^+) vorlagen, hätte keines dieser Ergebnisse die Anwendung eines strengeren Signifikanzniveaus überlebt, die durch geeignete Mehrfachvergleichskorrekturen hervorgerufen worden wären. Obwohl die Cohen‘s d-Effektstärkekarten der voxelweisen Gruppenunterschiede für die FC des CBV Peak-Effektgrößen zeigten, die in

einem ähnlichen Bereich lagen, wie bei den Volumen- und Diffusionsanalysen, ist es wichtig zu beachten, dass diese Werte aufgrund der voxelweisen Analysetechnik stark positiv verzerrt sind, denn die voxelweise Analyse sucht explorativ nach den größten Gruppenunterschieden zwischen allen Voxeln des jeweiligen FC-Profils. Daher spiegeln die voxelweisen Cohen's d-Werte die größtmögliche Effektgröße wider, die für FC-Analysen der CBV-Samen in dieser bestimmten Stichprobe erhalten werden kann, und können nicht direkt mit den Cohen's d-Effektgrößen verglichen werden, die die a priori ROI-basierten Volumen- und MD-Analysen ergaben.

In der Betrachtung von rs-fMRT-Studien mit Studienteilnehmern mit SCD im Allgemeinen ist zu beachten, dass es immer noch kein genaues Verständnis für die „Richtung", der bei SCD verursachten Störung der FC gibt. Es gibt sowohl Studien, die eine erhöhte, als auch Studien, die eine herabgesetzte FC bei SCD festgestellt haben (Hafkemeijer et al., 2013; López-Sanz et al., 2017), was wahrscheinlich die große zugrunde liegende pathologische Heterogenität bei SCD-Gruppen widerspiegelt. Dabei sind die möglichen zugrunde liegenden Ursachen bei SCD verschieden und schließen neben einer subjektiven kognitiven Verschlechterung im Rahmen des normalen Alterungsprozess auch Erkrankungen außerhalb des Alzheimerspektrums ein (Slavin et al., 2010). In der vorliegenden Studie wurden verschiedene Erkrankungen innerhalb der DELCODE-Kriterien bereits initial als Ausschlussdiagnosen gewertet (Jessen et al., 2018). Weitere Ursachen, die subjektiven Gedächtnisstörungen hervorrufen können, wie beispielsweise Angst- oder Schlafstörungen wurden jedoch nicht miterfasst (Balash et al., 2013; Tsapanou et al., 2019). Depressionen, die sowohl koinzidentiell als auch unabhängig von kognitiven Verschlechterungen prädemenziell auftreten können (Liew, 2019), wurden bei schweren Episoden als Ausschlussdiagnose gewertet und mittels des Geriatric Depression Scale gescreent (Jessen et al., 2018). Allerdings scheinen auch subsyndromale depressive Episoden subjektive Gedächtnisbeschwerden hervorrufen zu können (Balash et al., 2013).

Im Gegensatz zu den geringgradigen und nicht robusten Ergebnissen in der aktuellen Studie, stellte sich in einer Studie, in der die FC des NBM bei einer Gruppe von MCI-Patienten untersucht wurde, ein Cluster mit verminderter Konnektivität in der linken Insula / Claustrum dar (H. Li et al., 2017). Der in dieser vorherigen Studie detektierte Cluster (87 Voxel) wurde jedoch auf Clusterebene korrigiert, was einen korrigierten $p < 0{,}05$ ergab und ähnlich wie in dieser Arbeit einer kleinen Effektgröße entsprach. Darüber hinaus verwendeten Li et al. den NBM als „Seed"-Region, der nur eine Untereinheit des für diese Arbeit verwendeten CBV-„Seeds" bildet. Unterschiede in den „Seed"-Regionen können zu den unterschiedlichen FC-Profilen beigetragen haben.

Eine Übereinstimmung der lediglich geringen Gruppenunterschiede in der FC-Analyse bei SCD und MCI in der vorliegenden Arbeit findet sich mit einer früheren Studie, die auf einer teilweise überlappenden Stichprobe aus der DELCODE-Kohorte basierte (S. J. Teipel,

Cavedo, et al., 2018; S. J. Teipel, Metzger, et al., 2018). In dieser Studie übertraf der Grad der diagnostischen Genauigkeit der FC-Analyse des gesamten Gehirns die „random guessing accuracy“ nur bei ADD, nicht jedoch in den MCI- oder SCD-Gruppen, was auf eine geringe Unterscheidungskraft hinweist. Möglicherweise deutet dieses auf einen hohen Rauschpegel in den Funktionsdaten hin, der die Identifikation von Unterschieden behindert (S. J. Teipel, Metzger, et al., 2018). Eine weitere mögliche Erklärung für die hohe Konsistenz der FC über die diagnostischen Gruppen hinweg könnte eine inhärente Resistenz gegen die Reduktion der FC sein, die mit Ergebnissen neuropathologischer Studien bei MCI übereinstimmen würde (Dekosky et al., 2002; Gilmor et al., 1999). Dort wurde eine Hochregulation der Cholinacetyltransferase-Marker als mögliche Reaktion auf den Beginn der Neurodegeneration festgestellt. Die CBV-FC-Veränderungen waren jedoch auch bei den ADD-Patienten relativ gering, wobei die cholinerge Depletion für diese Probandengruppe sowohl in langjährigen neuropathologischen als auch in neueren Neuroimaging-Studien gut belegt ist (Bohnen et al., 2018). Dies deutet darauf hin, dass die FC des CBV aus rs-fMRI-Daten möglicherweise keinen guten bildgebenden Proxy für die kortikale cholinerge Depletion darstellt.

Im Hinblick auf die Analysen innerhalb der amyloidstratifizierten Gruppen konnten in dieser Studie keine robusten Auswirkungen von FC-Veränderungen bei Amyloid-positiven SCD-Patienten im Vergleich zu Amyloid-negativen K gefunden werden, die bei einer korrigierten Signifikanzschwelle weiter bestanden hätten. In den Vergleichen der K mit den MCI^+- sowie AD^+-Probanden ergab sich, trotz etwas größerer Clustergrößen, ein ähnliches Ergebnis. Ergebnisse einer früheren Studie zur Untersuchung der FC des CBV in einer Gruppe mit subjektiven Gedächtnisbeschwerden, die nach ähnlichen Kriterien, wie die SCD Probanden in dieser Arbeit kategorisiert worden waren, zeigten dagegen Assoziationen zwischen der pCBV-FC und der globalen kortikalen Amyloidablagerung (Chiesa et al., 2018). Abgesehen von der geringeren Anzahl von Amyloid-stratifizierten Fällen in der aktuellen Studie (K^- = 44, SCD^+ = 30 n = 74; Chiesa: n = 267) besteht ein Hauptunterschied in der Ableitung des Amyloidstatus aus den CSF-Aβ-Spiegeln in der vorliegenden und aus den Amyloid-PET-Daten in der vorherigen Studie (Chiesa et al., 2018). Dabei gibt es Hinweise, dass beide Verfahren, zumindest in der Analyse von MCI-Probanden, eine ähnliche Aussagekraft haben (Palmqvist et al., 2015) beziehungsweise zukünftig alternativ eingesetzt werden könnten (Hansson et al., 2018). Zusätzlich wertet die Verwendung von Aβ42/40 anstelle einer reinen Aβ42-Konzentration die CSF-Analyse auf (Janelidze et al., 2016). Eine weitere Studie kam zu dem Ergebniss, dass CSF-Amyloid insbesondere frühe Veränderungen besser als die PET-basierte Amyloid-Stratifizierung abbildete (Palmqvist et al., 2016). Allerdings stellte sich in einer anderen Studie dar, dass PET-basierte Amyloid-Stratifizierung CSF-Werten überlegen waren (Bouallègue et al., 2017). Innerhalb der genannten Studien unterschieden sich dabei die ausgewerteten CSF-Amyloidmarker.

Vor dem Hintergrund des wissenschaftlichen Diskurses zur besten Methodik ist eine kritische Einordnung der unterschiedlichen Methodik wichtig und führt zu einem Verlust an Vergleichbarkeit.
Insgesamt muss die initiale Hypothese von möglicherweise sensibleren Ergebnissen der FC-Analyse im SCD-Stadium des AD-Spektrums für diese Studienkohorte verworfen werden.

5.5 ERGEBNISSE IM KONTEXT DER INITIALEN HYPOTHESE

Zusammenfassend konnte die vorliegende Arbeit die initiale Hypothese, dass fMRT und DTI im basalen Vorderhirn zur Identifizierung früher Stadien des Alzheimerspektrums im Vergleich zu etablierten volumetrischen Messungen überlegen sind, falsifizieren. Die vergleichsweise große Stichprobengröße erlaubt, durch die damit verbundene Reduktion der Wahrscheinlichkeit eines statistischen Fehlers zweiter Art, die Interpretation eines solchen Negativergebnisses einer nicht besseren Gruppentrennung von FC und MD. Die Studie konnte zeigen, dass keine Überlegenheit einer der beiden Modalitäten im Vergleich zur volumetrischen Analyse bestand.
Allerdings ist es wichtig, dieses Ergebnis ebenfalls kritisch einzuordnen. So könnten methodische Ursachen die weniger ausgeprägten Effekte in den FC- und MD-Gruppen beeinflusst haben. Unter anderem haben Studien zeigen können, dass, obwohl es Hinweise für eine erhöhte Sensitivität von FC- und MD- gegenüber volumetrischen Analysen in frühen AD-Stadien gibt (Chiesa et al., 2018; H. Li et al., 2017; Müller et al., 2007; Ryan et al., 2013), ein multizentrisches Design bei Studien der MD und FC eine erhöhte Variabilität hervorruft (S. J. Teipel et al., 2011, 2017). Dahingegen zeigen Volumenmessungen im multizentrischen Ansatz relativ stabile Ergebnisse (Ewers et al., 2006). Um diesen Effekt zu minimieren wurden im Rahmen von DELCODE über viele Standorte harmonisierte MRT-Protokolle verwendet und es erfolgte unter anderem eine visuelle Inspektion aller Scans. Eine weitere methodische Einschränkung liegt in der im Rahmen von Test-Retest-Studien festgestellten erhöhten intraindividuellen Variabilität bei rs-fMRT- und DTI-Analysen (Blautzik et al., 2013; Buchanan et al., 2014; Chen et al., 2015; S. J. Teipel et al., 2011) im Gegensatz zu volumetrischen Studien (Bartzokis et al., 1993).

5.6 LIMITATION

Neben den Stärken dieser Studie, wie der umfassenden Analyse der drei MRT-Modalitäten, der vergleichsweise großen Stichprobengröße, die durch die ausreichende Fallzahl die Möglichkeit bietet das Negativergebnis einer nicht besseren Gruppentrennung von FC- und MD-Analyse im Vergleich zur volumetrischen Analyse zu interpretieren, und der im Rahmen von DELCODE über viele Standorte harmonisierten MRT-Protokolle, weist diese Studie mehrere Einschränkungen auf.

Zunächst ist bei der Auswahl der Probanden insbesondere derer mit SCD eine Stichprobenverzerrung zu erwarten. Sie ergibt sich durch die Akquirierung über Memory Kliniken, da sich in diesem Setting unter anderem eher jüngere und gebildetere Studienteilnehmer mit SCD finden (Snitz et al., 2018). Da Memory Kliniken jedoch gut geeignet sind, Probanden zu akquirieren, deren kognitive Defizite im Verlauf vom SCD-Stadium fortschreiten, war ein solches Setting für diese Studie einer populationsbasierten Stichprobe vorzuziehen (Snitz et al., 2018). Weiterhin verringern die unterschiedlichen Stichprobengrößen im gegebenen DELCODE-Datensatz besonders in der Analyse der Amyloid-geschichteten Daten die Vergleichbarkeit aller Ergebnisse. Es ist außerdem zu vermuten, dass die Invasivität einer Lumbalpunktion bei vielen Probanden zu einer Ablehnung der weiteren Untersuchung geführt hat. Auch stimmten die demografischen Daten der Gruppen nicht vollständig überein. Während eine Korrektur dieser Abweichungen mit Kovariaten erfolgte, kann der Unterschied trotzdem zu einem gewissen Grad signifikant bleiben und ein Matching würde eine Verbesserung der Ergebnisqualität erreichen.

Desweiteren können selbst mit standardisierten Erfassungsprotokollen und trotz der durchgeführten Bildqualitätskontrolle Unterschiede zwischen Gruppen, insbesondere bei der Analyse von DTI-Daten, immer noch durch die Varianz zwischen den Scannern beeinflusst werden (S. J. Teipel et al., 2019). Ein multizentrisches Design ist jedoch erforderlich, um die Robustheit von Gruppeneffekten als Schlüsselanforderung für potenzielle Bildgebungsmarker zu bewerten, die in einem klinischen Setting verwendet werden sollen.

Das Querschnittsdesign dieser Studie stellt eine weitere Einschränkung dar, da in dieser Arbeit nicht zwischen SCD-Teilnehmern, die tatsächlich zu ADD konvertieren, und solchen, die über die Zeit stabil bleiben, unterschieden werden kann.

5.7 AUSBLICK

Aus den Untersuchungen dieser Studie ergeben sich Möglichkeiten für weitere Forschungsprojekte. Personen mit SCD stellen weiterhin eine interessante Gruppe für wissenschaftliche Anstrengungen dar. Ein möglicher Ansatz wären weitere Untersuchungen der FC und MD im posterioren NBM, da zum aktuellen Zeitpunkt in zwei Studien Hinweise für eine Atrophie im SCD-Stadium in diesem Bereich nachgewiesen werden konnten (S. Li et al., 2020; Scheef et al., 2019). Eine solche Studie würde eine Einsicht erlauben, ob neben einem Volumenverlust auch FC und MD in diesem CBV-Bereich charakteristisch verändert sind.

Aufgrund der Heterogenität der zugrunde liegenden Ätiologie bei SCD erscheint die Suche nach weiteren Klassifikatoren, die in Kombination die SCD-Diagnose als dem AD-Spektrum zugehörig kennzeichnen, auch zukünftig interessant. Für zukünftige Forschungsanstrengungen, insbesondere in der SCD-Gruppe, werden Längsschnittstudiendesigns von unschätzbarem Wert sein. Derzeit wird innerhalb der DELCODE-Studie eine Längsschnittstudie durchgeführt, mit der das prognostische Potenzial der verschiedenen bildgebenden Marker untersucht werden kann.

Die Ergebnisse dieser Studie bestärken die Möglichkeit der funktionellen Einteilung des CBV in zwei Untereinheiten, die sich durch ihre distinktiven FC-Profile auszeichnen. Neben der Anwendung im AD-Spektrum könnte auch ein Einsatz bei anderen Erkrankungen, die mit Veränderungen im CBV einhergehen, wie beispielsweise beim Parkinson-Syndrom oder der FAD infrage kommen. Eine Möglichkeit zu weiteren Untersuchungen bietet sich auch bei mit Acetylcholinesterasehemmern behandelten Patienten (S. J. Teipel, Cavedo, et al., 2018). Hier könnten ebenfalls volumetrische Untersuchungen innerhalb der CBV-Untereinheiten durchgeführt werden.

In Zusammenschau bleibt die Suche nach in vivo Markern zur Früherkennung der AD aufgrund der Implikationen für die Erforschung von Therapiemöglichkeiten ein wichtiges Forschungsthema, und es ergeben sich verschiedene Möglichkeiten für weitere Forschung aus dieser Arbeit.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Die Alzheimer-Krankheit (AD) ist die häufigste neurodegenerative Gehirnerkrankung und beeinflusst das Leben der Betroffenen und ihrer Angehörigen umfassend. Bis heute stehen jedoch nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung und kurative Optionen fehlen vollständig.

Vor diesem Hintergrund ist die frühzeitige Diagnose der AD schon seit Langem ein Forschungsthema. Neben etablierten in vivo Markern wie beispielsweise Amyloid-β 1-42 (Aβ42) und Amyloid-β 1-40 (Aβ40) gibt es verschiedene Ansätze mithilfe magnetresonanztomographischer (MRT) -Bildgebung Frühstadien der Alzheimer-Demenz (ADD) zu identifizieren. Dabei ist die volumetrische Analyse struktureller MRT-Daten am weitesten erforscht. Es gibt allerdings auch Hinweise, dass frühe, präklinische, Stadien mithilfe neuerer Verfahren wie der Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) oder der Analyse der funktionellen Konnektivität (FC) aus resting-state funktionellen MRT- (rs-fMRT-) Daten sensitiver ermittelt werden könnten. Da das cholinerge basale Vorderhirn (CBV) als ein Hauptgebiet cholinerger Innervation mit einem kognitiven Rückgang im Rahmen der AD verbunden ist, ist es ein Ansatzpunkt für Analysen im Alzheimerspektrum.

Ziel dieser Arbeit war es festzustellen, ob präklinische Stadien der AD in Form von Veränderungen der FC oder der mittleren Diffusivität (MD) im cholinergen basalen Vorderhirn identifiziert werden können. Zusätzlich erfolgten alle Analysen vergleichend als volumetrische Messungen, und es wurden die Auswirkungen einer Amyloid-Pathologie innerhalb der Analysen weiter untersucht.

Die Arbeit wurde innerhalb einer Probandengruppe aus der DELCODE (DZNE- Longitudinal Cognitive Impairment and Dementia Study) Studie des DZNE (Deutsches Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen) durchgeführt. Zu den Studienteilnehmern gehörten neben gesunden Kontrollprobanden (K), Probanden mit subjektiver kognitiver Verschlechterung (SCD), leichten kognitiven Beeinträchtigungen (MCI) und ADD. Für 477 Probanden lagen rs-fMRT- und strukturelle MRT-Daten vor; für eine Untergruppe von 243 Probanden standen auch DTI-Daten zur Verfügung. Die Analysen erfolgten unter Verwendung einer funktionell definierten Maske einer anterioren und posterioren Unterteilung des cholinergen basalen Vorderhirns als „Region of interest“. Zur Einschätzung der FC bei allen Probanden wurde eine Korrelationsanalyse von anteriorem CBV (aCBV) und posteriorem CBV (pCBV) zu allen anderen Voxeln im Gehirn durchgeführt. Die Bestimmung der FC-Unterschiede zwischen K und den anderen diagnostischen Gruppen erfolgte durch Zwei-Stichproben-t-Test. Für die Analyse von Volumen und MD in den verschiedenen diagnostischen Gruppen wurden Kovarianzanalysen und paarweise Follow-up-Tests durchgeführt. In komplementären Analysen wurden die Gruppen nach

dem Amyloidstatus, basierend auf dem Aβ42/40-Quotienten aus der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF), eingeteilt.

ACBV und pCBV zeigten regionale FC-Profile, die in hohem Maße mit zuvor berichteten Mustern übereinstimmten. Allerdings zeigten sich in der FC-Analyse nur minimale Unterschiede zwischen den diagnostischen Gruppen. Sowohl in der Analyse der Volumina als auch der mittleren Diffusivität stellten sich signifikante Unterschiede im Vergleich zu den Kontrollen in CBV-Volumen und MD bei Probanden mit MCI und ADD dar, nicht jedoch bei solchen mit SCD. Die geschichteten Aβ42/40-Analysen stimmten weitgehend mit diesen Ergebnissen überein, wobei bei paarweisen Vergleichen der Gruppen in der Analyse der MD keine signifikanten Ergebnisse vorlagen.

Zusammenfassend konnten subregionsspezifische FC-Profile des CBV in einer klinischen Stichprobe über das AD-Spektrum reproduziert werden. Zumindest in dieser multizentrischen Kohortenstudie zeigte die CBV-FC keine deutlichen Veränderungen entlang des AD-Spektrums, und die multimodale MRT lieferte im Vergleich zur Volumetrie keine empfindlicheren Messungen für AD-bedingte CBV-Veränderungen. Insgesamt zeigen die Daten entsprechend, dass weder CBV FC noch MD dem aktuellen Standard der volumetrischen Messung bei der Identifizierung früher Krankheitsstadien von AD überlegen waren.

Zukünftige Forschungen an longitudinalen SCD-Stichroben könnten dazu beitragen, die Rolle von CBV-Veränderungen bei der Entwicklung von AD weiter aufzuklären und den Nutzen multimodaler MRT-abgeleiteter Messungen als prädiktive bildgebende Biomarker weiter einzuordnen.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

Acosta-Cabronero, J., Alley, S., Williams, G. B., Pengas, G., & Nestor, P. J. (2012). Diffusion Tensor Metrics as Biomarkers in Alzheimer's Disease. *PLoS ONE*, *7*(11), e49072. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049072

Aggleton, J. P., Friedman, D. P., & Mishkin, M. (1987). A comparison between the connections of the amygdala and hippocampus with the basal forebrain in the macaque. *Exp Brain Res*, *67*(3), 556–568.

Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gamst, A., Holtzman, D. M., Jagust, W. J., Petersen, R. C., et al.. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, *7*(3), 270–279. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008

Alzheimer, A. (1907). Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde (article in German). *Allg Z Psych Psych-Gerich Med*, *64*, 146–148.

Alzheimer Europe. (2019). *Dementia in Europe Yearbook. Estimating the prevalence of dementia in Europe.*

Ashburner, J. (2007). A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage*, *38*(1), 95–113. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.07.007

Balash, Y., Mordechovich, M., Shabtai, H., Giladi, N., Gurevich, T., & Korczyn, A. D. (2013). Subjective memory complaints in elders: Depression, anxiety, or cognitive decline? *Acta Neurologica Scandinavica*, *127*(5), 344–350. https://doi.org/10.1111/ane.12038

Ballinger, E. C., Ananth, M., Talmage, D. A., & Role, L. W. (2016). Basal Forebrain Cholinergic Circuits and Signaling in Cognition and Cognitive Decline. In *Neuron* (Vol. 91, Issue 6, pp. 1199–1218). Cell Press. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.09.006

Bancher, C., Brunner, C., Lassmann, H., Budka, H., Jellinger, K., Wiche, G., Seitelberger, F., Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K., & Wisniewski, H. M. (1989). Accumulation of abnormally phosphorylated τ precedes the formation of neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Brain Research*, *477*(1–2), 90–99. https://doi.org/10.1016/0006-8993(89)91396-6

Bartus, R., Dean, R., Beer, B., & Lippa, A. (1982). The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science*, *217*(4558), 408–414. https://doi.org/10.1126/science.7046051

Bartzokis, G., Mintz, J., Marx, P., Osborn, D., Gutkind, D., Chiang, F., Phelan, C. K., & Marder, S. R. (1993). Reliability of in vivo volume measures of hippocampus and other brain structures using MRI. *Magn Reson Imaging*, *11*(7), 993–1006. https://doi.org/10.1016/0730-725X(93)90218-3

Basser, P. J. (1997). New histological and physiological stains derived from diffusion-tensor MR images. *Annals of New York Acadamy of Sciences*, *820*(1), 123–138. https://science.nichd.nih.gov/confluence/download/attachments/117212440/New_histo_physio_stains.pdf

Basser, P. J., Mattiello, J., & le Bihan, D. (1994a). Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *Journal of Magnetic Resonance, Series B*, *103*(3), 247–254. http://pfeifer.phas.ubc.ca/refbase/files/Basser-Journalofmagnetic-1994-103-247.pdf

Basser, P. J., Mattiello, J., & le Bihan, D. (1994b). MR Diffusion Tensor Spectroscopy and Imaging. *Biophysical Journal*, *66*, 259–267. https://doi.org/10.1016/S0006-3495(94)80775-1

Bear, M. F., Connors, B. W., Paradiso, M. A., Bear, M. F., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (2018). Neurovegetative und modulatorische Systeme. In *Neurowissenschaften* (pp. 559–589). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-57263-4_15

Bibl, M., & Wiltfang, J. (2008). Neue Perspektiven in der laborchemischen Diagnostik bei Demenzen. *Nervenarzt*, *79*(3 SUPPL.), 139–148. https://doi.org/10.1007/s00115-008-2498-y

Bickel, H. (2020, June). *Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen Anzahl der Menschen mit Demenz (Prävalenz)*.

Biswal, B. B., Kylen, J. van, & Hyde, J. S. (1997). Simultaneous assessment of flow and BOLD signals in resting-state functional connectivity maps. *NMR in Biomedicine*, *10*(4-5), 165–170. https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1492(199706/08)10:4/5<165::AID-NBM454>3.0.CO;2-7

Biswal, B., Zerrin Yetkin, F., Haughton, V. M., & Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri. *Magn Reson Med*, *34*(4), 537–541. https://doi.org/https://doi.org/10.1002/mrm.1910340409

Blautzik, J., Keeser, D., Berman, A., Paolini, M., Kirsch, V., Mueller, S., Coates, U., Reiser, M., Teipel, S. J., & Meindl, T. (2013). Long-term test-retest reliability of resting-state networks in healthy elderly subjects and patients with amnestic mild cognitive impairment. *J. Alzheimer's Dis.*, *34*(3), 741–754. https://doi.org/10.3233/JAD-111970

Böhm, S. (2016). Cholinerge Systeme. In *Pharmakologie und Toxikologie* (2nd ed., pp. 123–127). Pharmakologie und Toxikologie. https://doi.org/10.1007/978-3-662-46689-6_11

Botly, L. C. P., Baxter, M. G., & de Rosa, E. (2009). Basal forebrain and memory. In *Encyclopedia of Neuroscience* (pp. 47–52). Elsevier Ltd. https://doi.org/10.1016/B978-008045046-9.00748-8

Bouallègue, F. ben, Mariano-Goulart, D., & Payoux, P. (2017). Comparison of CSF markers and semi-quantitative amyloid PET in Alzheimer's disease diagnosis and in cognitive impairment prognosis using the ADNI-2 database. *Alzheimer's Research and Therapy*, *9*(1), 1–13. https://doi.org/10.1186/s13195-017-0260-z

Braak, H., & Braak, E. (1988). Neuropil Threads Occur in Dendrites of Tangle—Bearing Nerve Cells. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, *14*(1), 39–44. https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.1988.tb00864.x

Brennan, N. P., Peck, K. K., & Holodny, A. (2016). Language mapping using fMRI and direct cortical stimulation for brain tumor surgery the good, the bad, and the questionable. *Top Magn Reson Imaging*, *25*(1), 1–9. https://doi.org/10.1097/RMR.0000000000000074

Brix, G., Kolem, H., & Nitz, W. R. (2002). Bildkontraste und Bildgebungssequenzen. In *Magnetresonanztomographie* (3rd ed., pp. 41–82). Springer Verlag.

Brown, R. (1828). XXVII. A brief account of microscopical observations made in the months of June, July and August 1827, on the particles contained in the pollen of plants; and on the general existence of active molecules in organic and inorganic bodies. *The Philosophical Magazine*, *4*(21), 161–173. https://doi.org/10.1080/14786442808674769

Brückmann, H., & Reith, W. (2002). Intrazerebrale Blutungen und zerebrovaskuläre Erkrankungen. In *Magnetresonanztomographie* (2nd ed., pp. 259–261). Springer-Verlag.

Brüggen, K., Dyrba, M., Barkhof, F., Hausner, L., Filippi, M., Nestor, P. J., Hauenstein, K., Klöppel, S., Grothe, M. J., Kasper, E., et al.. (2015). Basal forebrain and hippocampus as predictors of conversion to Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment–a multicenter DTI and Volumetry study. *J. Alzheimers Dis.*, *48*(1), 197–204. https://doi.org/https://doi.org/10.3233/JAD-150063

Brüggen, K., Dyrba, M., Cardenas-Blanco, A., Schneider, A., Fliessbach, K., Buerger, K., Janowitz, D., Peters, O., Menne, F., Priller, J., et al.. (2019). Structural integrity in subjective cognitive decline, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease based on multicenter diffusion tensor imaging. *J. Neurol.*, *266*(10), 2465–2474. https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s00415-019-09429-3

Brunnström, H., Gustafson, L., Passant, U., & Englund, E. (2009). Prevalence of dementia subtypes: A 30-year retrospective survey of neuropathological reports. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, *49*(1), 146–149. https://doi.org/10.1016/j.archger.2008.06.005

Buchanan, C. R., Pernet, C. R., Gorgolewski, K. J., Storkey, A. J., & Bastin, M. E. (2014). Test-retest reliability of structural brain networks from diffusion MRI. *NeuroImage*, *86*, 231–243. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.09.054

Campion, D., Dumanchin, C., Hannequin, D., Dubois, B., Belliard, S., Puel, M., Thomas-Anterion, C., Michon, A., Martin, C., Charbonnier, F., Raux, G., Camuzat, A., Penet, C., Mesnage, V., Martinez, M., Clerget-Darpoux, F., Brice, A., & Frebourg, T. (1999). Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: Prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *American Journal of Human Genetics*, *65*(3), 664–670. https://doi.org/10.1086/302553

Carr, H. Y., & Purcell, E. M. (1954). Effects of diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiments. *Physical Review*, *94*(3), 630–638. https://doi.org/10.1103/PhysRev.94.630

Chartier-Harlin, M. C., Crawford, F., Houlden, H., Warren, A., Hughes, D., Fidani, L., Goate, A., Rossor, M., Roques, P., Hardy, J., & Mullan, M. (1991). Early-onset Alzheimer's disease caused by mutations at codon 717 of the β-amyloid precursor protein gene. *Nat.*, *353*(6347), 844–846. https://doi.org/10.1038/353844a0

Chen, B., Xu, T., Zhou, C., Wang, L., Yang, N., Wang, Z., Dong, H. M., Yang, Z., Zang, Y. F., Zuo, X. N., & Weng, X. C. (2015). Individual variability and test-retest reliability revealed by ten repeated resting-state brain scans over one month. *PLoS ONE*, *10*(12), e0144963. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144963

Chêne, G., Beiser, A., Au, R., Preis, S. R., Wolf, P. A., Dufouil, C., & Seshadri, S. (2015). Gender and incidence of dementia in the Framingham Heart Study from mid-adult life. *Alzheimers Dement*, *11*(3), 310–320. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.10.005

Chiesa, P. A., Cavedo, E., Grothe, M. J., Houot, M., Teipel, S. J., Potier, M.-C., Habert, M.-O., Lista, S., Dubois, B., Hampel, H., et al.. (2018). Relationship between basal forebrain resting-state functional connectivity and brain amyloid-β deposition in cognitively intact older adults with subjective memory complaints. *Radiology*, *290*(1), 167–176. https://doi.org/https://doi.org/10.1148/radiol.2018180268

Conner, J. M., Chiba, A. A., & Tuszynski, M. H. (2005). The basal forebrain cholinergic system is essential for cortical plasticity and functional recovery following brain injury. *Neuron*, *46*(2), 173–179. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.03.003

Cork, L. C., Sternberger, N. H., Sternberger, L. A., Casanova, M. F., Struble, R. G., & Price, D. L. (1986). Phosphorylated Neurofilament Antigens in Neurofibrillary

Tangles in Alzheimer's Disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, *45*(1), 56–64. https://doi.org/10.1097/00005072-198601000-00005

Craig, L. A., Hong, N. S., & McDonald, R. J. (2011). Revisiting the cholinergic hypothesis in the development of Alzheimer's disease. *Neurosci Biobehav Rev*, *35*(6), 1397–1409.

Davies, P., & Maloney, A. J. F. (1976). SELECTIVE LOSS OF CENTRAL CHOLINERGIC NEURONS IN ALZHEIMER'S DISEASE. In *Lancet* (Vol. 308, Issue 8000, p. 1403). Elsevier. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(76)91936-X

Dekosky, S. T., Ikonomovic, M. D., Styren, S. D., Beckett, L., Wisniewski, S., Bennett, D. A., Cochran, E. J., Kordower, J. H., & Mufson, E. J. (2002). Upregulation of choline acetyltransferase activity in hippocampus and frontal cortex of elderly subjects with mild cognitive impairment. *Ann. Neurol.*, *51*(2), 145–155. https://doi.org/10.1002/ana.10069

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., et al.. (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.

Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG), & unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG). (2019). *ICD-10-GM Version 2020, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Stand: 20. September 2019*. Icd10gm2020syst_odt_20190920.Pdf. https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2020/block-f00-f09.htm

Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, 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., … Cummings, J. L. (2014). Position Paper Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. In *Elsevier* (Vol. 13). www.thelancet.com/neurology

Duncan, J. S., Winston, G. P., Koepp, M. J., & Ourselin, S. (2016). Brain imaging in the assessment for epilepsy surgery. *Lancet Neurol*, *15*(4), 420–433. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00383-X

Ewers, M., Teipel, S. J., Dietrich, O., Schönberg, S. O., Jessen, F., Heun, R., Scheltens, P., Pol, L. van de, Freymann, N. R., Moeller, H. J., & Hampel, H. (2006). Multicenter

assessment of reliability of cranial MRI. *Neurobiol. Aging*, *27*(8), 1051–1059. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.05.032

Fagan, A. M., Mintun, M. A., Mach, R. H., Lee, S. Y., Dence, C. S., Shah, A. R., LaRossa, G. N., Spinner, M. L., Klunk, W. E., Mathis, C. A., DeKosky, S. T., Morris, J. C., & Holtzman, D. M. (2006). Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta;42 in humans. *Annals of Neurology*, *59*(3), 512–519. https://doi.org/10.1002/ana.20730

Falkai, P., & Wittchen, H.-U. (2018). *Diagnostisches und Statistisches Manual psychischer Störungen DSM-5*® (2nd ed.). Hofgreve Verlag GmbH & Co. KG. https://doi.org/http://doi.org/10.1026/02803-000

Fox, P. T., & Raichle, M. E. (1986). Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects (positron emission tomography). *Neurobiology*, *83*, 1140–1144. https://www.pnas.org/content/83/4/1140.short

Friston, K. J. (1994). Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis. *Hum. Brain Mapp.*, *2*(1–2), 56–78. https://doi.org/10.1002/hbm.460020107

Friston, K. J., Williams, S., Howard, R., Frackowiak, R. S. J., & Turner, R. (1996). Movement-related effects in fMRI time-series. *Magn Reson Med*, *35*(3), 346–355. https://doi.org/https://doi.org/10.1002/mrm.1910350312

Fritz, H.-C. J., Ray, N., Dyrba, M., Sorg, C., Teipel, S., & Grothe, M. (2019). The corticotopic organization of the human basal forebrain as revealed by regionally selective functional connectivity profiles. *Hum. Brain Mapp.*, *40*(3), 868–878. https://doi.org/https://doi.org/10.1002/hbm.24417

Gargouri, F., Gallea, C., Mongin, M., Pyatigorskaya, N., Valabregue, R., Ewenczyk, C., Sarazin, M., Yahia-Cherif, L., Vidailhet, M., & Lehéricy, S. (2018). Multimodal magnetic resonance imaging investigation of basal forebrain damage and cognitive deficits in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *34*(4), mds.27561. https://doi.org/10.1002/mds.27561

Gerlach, W., & Stern, O. (1922). Der experimentelle Nachweis der Richtungsquantelung im Magnetfeld. *Zeitschrift Für Physik*, *9*(1), 349–352.

Gerlach, W., & Stern, O. (1924). Über die Richtungsquantelung im Magnetfeld. *Annalen Der Physik*, *379*(16), 673–699. https://doi.org/10.1002/andp.19243791602

Geslani, D. M., Tierney, M. C., Herrmann, N., & Szalai, J. P. (2005). Mild Cognitive Impairment: An Operational Definition and Its Conversion Rate to Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *19*(5–6), 383–389. https://doi.org/10.1159/000084709

Gilmor, M. L., Erickson, J. D., Varoqui, H., Hersh, L. B., Bennett, D. A., Cochran, E. J., Mufson, E. J., & Levey, A. I. (1999). Preservation of nucleus basalis neurons containing choline acetyltransferase and the vesicular acetylcholine transporter in the elderly with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *J. Comp. Neurol.*, *411*(4), 693–704. https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19990906)411:4<693::AID-CNE13>3.0.CO;2-D

Glover, G. H. (2011). Overview of functional magnetic resonance imaging. *Neurosurg. Clin.*, *22*(2), 133–139. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.nec.2010.11.001

Grefkes, C., Eickhoff, S. B., & Fink, G. R. (2013). Konnektivität. In Schneider & Fink (Eds.), *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie* (2nd ed., Vol. 2, pp. 457–469). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-29800-4_28

Gritti, I., Mainville, L., Mancia, M., & Jones, B. E. (1997). GABAergic and other noncholinergic basal forebrain neurons, together with cholinergic neurons, project to the mesocortex and isocortex in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, *383*(2), 163–177. https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19970630)383:2<163::AID-CNE4>3.0.CO;2-Z

Grothe, M., Heinsen, H., & Teipel, S. J. (2012). Atrophy of the cholinergic basal forebrain over the adult age range and in early stages of Alzheimer's disease. *Biol. Psychiatry*, *71*(9), 805–813. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.06.019

Grothe, M. J., Heinsen, H., Amaro, E., Grinberg, L. T., & Teipel, S. J. (2016). Cognitive Correlates of Basal Forebrain Atrophy and Associated Cortical Hypometabolism in Mild Cognitive Impairment. *Cereb. Cortex*, *26*(6), 2411–2426. https://doi.org/10.1093/cercor/bhv062

Grothe, M. J., Schuster, C., Bauer, F., Prudlo, J., Teipel, S. J., & Heinsen, H. (2014). Atrophy of the cholinergic basal forebrain in dementia with lewy bodies and alzheimer's disease dementia. *Journal of Neurology*, *261*(1), 1939–1948. https://doi.org/10.1007/s00415-014-7439-z

Guerra-Carrillo, B., Mackey, A. P., & Bunge, S. A. (2014). Resting-State fMRI: A Window into Human Brain Plasticity. *The Neuroscientist*, *20*(5), 522–533. https://doi.org/10.1177/1073858414524442

Hafkemeijer, A., Altmann-Schneider, I., Oleksik, A. M., van de Wiel, L., Middelkoop, H. A. M., van Buchem, M. A., van der Grond, J., & Rombouts, S. A. R. B. (2013). Increased functional connectivity and brain atrophy in elderly with subjective memory complaints. *Brain Connect*, *3*(4), 353–362. https://doi.org/https://doi.org/10.1089/brain.2013.0144

Hahn, E. L. (1950). Spin echoes. *Physical Review*, *80*(4), 580–594. https://doi.org/10.1103/PhysRev.80.580

Halliday, G. M., Cullen, K., & Cairns, M. J. (1993). Quantitation and three-dimensional reconstruction of Ch4 nucleus in the human basal forebrain. *Synapse*, *15*(1), 1–16. https://doi.org/10.1002/syn.890150102

Hampel, H., Mesulam, M. M., Cuello, A. C., Khachaturian, A. S., Vergallo, A., Farlow, M. R., Snyder, P. J., Giacobini, E., & Khachaturian, Z. S. (2019). Revisiting the Cholinergic Hypothesis in Alzheimer's Disease: Emerging Evidence from Translational and Clinical Research. *J. Prev. Alzheimer's Dis.*, *6*(1), 2–15. https://doi.org/10.14283/jpad.2018.43

Hansson, O., Seibyl, J., Stomrud, E., Zetterberg, H., Trojanowski, J. Q., Bittner, T., Lifke, V., Corradini, V., Eichenlaub, U., Batrla, R., Buck, K., Zink, K., Rabe, C., Blennow, K., & Shaw, L. M. (2018). CSF biomarkers of Alzheimer's disease concord with amyloid-β PET and predict clinical progression: A study of fully automated immunoassays in BioFINDER and ADNI cohorts. *Alzheimer's and Dementia*, *14*(11), 1470–1481. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.01.010

Hardy, J. A., & Higgins, G. A. (1992). Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*, *256*(5054), 184–186. https://go.gale.com/ps/i.do?p=AONE&sw=w&issn=00368075&v=2.1&it=r&id=GALE%7CA12207965&sid=googleScholar&linkaccess=fulltext

Heneka, M., Berg, D., & Weimar, C. (2018). *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen: Vol. Demenz* (7th ed., pp. 310–311). Allg Z Psych Psych-gerich Med}, .

Heneka, M. T., Carson, M. J., Khoury, J. el, Landreth, G. E., Brosseron, F., Feinstein, D. L., Jacobs, A. H., Wyss-Coray, T., Vitorica, J., Ransohoff, R. M., Herrup, K., Frautschy, S. A., Finsen, B., Brown, G. C., Verkhratsky, A., Yamanaka, K., Koistinaho, J., Latz, E., Halle, A., … Kummer, M. P. (2015). Neuroinflammation in Alzheimer's disease. In *The Lancet Neurology* (Vol. 14, Issue 4, pp. 388–405). Lancet Publishing Group. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)70016-5

Henf, J., Grothe, M. J., Brüggen, K., Teipel, S., & Dyrba, M. (2018). Mean diffusivity in cortical gray matter in Alzheimer's disease: The importance of partial volume correction. *Neuroimage Clin.*, *17*, 579–586. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.10.005

Henny, P., & Jones, B. E. (2008). Projections from basal forebrain to prefrontal cortex comprise cholinergic, GABAergic and glutamatergic inputs to pyramidal cells or interneurons. *European Journal of Neuroscience*, *27*(3), 654–670. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06029.x

Herdick, M., Dyrba, M., Fritz, H. C. J., Altenstein, S., Ballarini, T., Brosseron, F., Buerger, K., Can Cetindag, A., Dechent, P., Dobisch, L., Duezel, E., Ertl-Wagner, B., Fliessbach, K., Dawn Freiesleben, S., Frommann, I., Glanz, W., Dylan Haynes, J., Heneka, M. T., Janowitz, D., … Grothe, M. J. (2020). Multimodal MRI analysis of

basal forebrain structure and function across the Alzheimer's disease spectrum. *NeuroImage: Clinical*, *28*, 102495. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102495

Higley, M. J., & Picciotto, M. R. (2014). Neuromodulation by acetylcholine: Examples from schizophrenia and depression. In *Current Opinion in Neurobiology* (Vol. 29, pp. 88–95). Elsevier Ltd. https://doi.org/10.1016/j.conb.2014.06.004

Hong, Y. J., Yoon, B., Lim, S.-C., Shim, Y. S., Kim, J.-Y., Ahn, K. J., Han, I.-W., & Yang, D. W. (2012). Microstructural changes in the hippocampus and posterior cingulate in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a diffusion tensor imaging study. *J. Neurol. Sci.* , *34*(7), 1215–1221. https://doi.org/10.1007/s10072-012-1225-4

Hubbard, B. M., Fentonm, G. W., & Anderson, J. M. (1990). A quantitative histological study of early clinical and preclinical Alzheimer's disease. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, *16*(2), 111–121.

Huettel, S. A., Song, A. W., & McCarthy, G. (2014). Statistical Analysis II: Advanced Approaches. In *Functional Magnetic Resonance Imaging* (3rd ed., Vol. 3, pp. 429–433). Sinauer Associates, Inc.

Hüll, M., & Förstl, H. (2019). Organische (und symptomatische) psychische Störungen. In *Psychische Erkrankungen* (p. 191). Elsevier. https://doi.org/10.1016/b978-3-437-22485-0.00008-7

Jack, C R, Petersen, R. C., Xu, Y. C., O'Brien, P. C., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Boeve, B. F., Waring, S. C., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology*, *52*(7), 1397. https://doi.org/https://doi.org/10.1212/WNL.52.7.1397

Jack, C R, Petersen, R. C., Xu, Y., O'Brien, P. C., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Boeve, B. F., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (2000). Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. *Neurology*, *55*(4), 484–490. https://doi.org/https://doi.org/10.1212/WNL.55.4.484

Jack, Clifford R, Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., Holtzman, D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J. L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., … Silverberg, N. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimers disease. *Alzheimers Dement*, *14*(4), 535–562. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018

Janelidze, S., Zetterberg, H., Mattsson, N., Palmqvist, S., Vanderstichele, H., Lindberg, O., van Westen, D., Stomrud, E., Minthon, L., Blennow, K., & Hansson, O. (2016). CSF A42/A40 and A42/A38 ratios: better diagnostic markers of Alzheimer disease. *Ann. Clin. Transl. Neurol.*, *3*(3), 154–165. https://doi.org/10.1002/acn3.274

Jarrett, J. T., Berger, E. P., & Lansbury, P. T. (1993). The Carboxy Terminus of the β Amyloid Protein Is Critical for the Seeding of Amyloid Formation: Implications for the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Biochemistry*, *32*(18), 4693–4697. https://doi.org/10.1021/bi00069a001

Jessen, F., Amariglio, R. E., Buckley, R. F., van der Flier, W. M., Han, Y., Molinuevo, J. L., Rabin, L., Rentz, D. M., Rodriguez-Gomez, O., Saykin, A. J., Sikkes, S. A. M., Smart, C. M., Wolfsgruber, S., & Wagner, M. (2020). The characterisation of subjective cognitive decline. In *The Lancet Neurology* (Vol. 19, Issue 3, pp. 271–278). Lancet Publishing Group. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30368-0

Jessen, F., Amariglio, R. E., van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., Dubois, B., Dufouil, C., Ellis, K. A., van der Flier, W. M., et al.. (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, *10*(6), 844–852. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.01.001

Jessen, F., Spottke, A., Boecker, H., Brosseron, F., Buerger, K., Catak, C., Fliessbach, K., Franke, C., Fuentes, M., Heneka, M. T., et al.. (2018). Design and first baseline data of the DZNE multicenter observational study on predementia Alzheimer's disease (DELCODE). *Alzheimers Res. Ther.*, *10*(1), 15. https://doi.org/https://doi.org/10.1186/s13195-017-0314-2

Joel, S. E., Caffo, B. S., van Zijl, P. C. M., & Pekar, J. J. (2011). On the relationship between seed-based and ICA-based measures of functional connectivity. *Magn Reson Med*, *66*(3), 644–657. https://doi.org/10.1002/mrm.22818

Kerbler, G. M., Fripp, J., Rowe, C. C., Villemagne, V. L., Salvado, O., Rose, S., & Coulson, E. J. (2015). Basal forebrain atrophy correlates with amyloid β burden in Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin.*, *7*, 105–113. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.11.015

Kilimann, I., Grothe, M., Heinsen, H., Alho, E. J. L., Grinberg, L., Amaro Jr, E., dos Santos, G. A. B., da Silva, R. E., Mitchell, A. J., Frisoni, G. B., et al.. (2014). Subregional basal forebrain atrophy in Alzheimer's disease: a multicenter study. *J. Alzheimers Dis.*, *40*(3), 687–700. https://doi.org/https://doi.org/10.3233/JAD-132345

Kumar, A., Welti, D., & Ernst, R. R. (1975). NMR Fourier zeugmatography. *Journal of Magnetic Resonance (1969)*, *18*(1), 69–83. https://doi.org/10.1016/0022-2364(75)90224-3

Lauterbur, P. C. (1973). Image formation by induced local interactions: Examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature*, *242*(5394), 190–191. https://doi.org/10.1038/242190a0

Lauterbur, P. C. (1974). Magnetic Resonance Zeugmatography. *Pure Appl. Chem*, *40*(1–2), 149–157.

le Bihan, D. (1995). Molecular diffusion, tissue microdynamics and microstructure. *NMR in Biomedicine*, *8*(7), 375–386. https://doi.org/10.1002/nbm.1940080711

le Bihan, D. (2013). Apparent diffusion coefficient and beyond: What diffusion mr imaging can tell us about tissue structure. In *Radiology* (Vol. 268, Issue 2, pp. 318–322). Radiological Society of North America, Inc. https://doi.org/10.1148/radiol.13130420

le Bihan, D., & Breton, E. (1985). Imagerie de diffusion in vivo par résonance magnétique nucléaire. *Comptes Rendus de l'Académie Des Sciences. Série 2, Mécanique, Physique, Chimie, Sciences de l'univers, Sciences de La Terre*, *301*(15), 1109–1112. https://pascal-francis.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&idt=8814916

le Bihan, Denis, Mangin, J. F., Poupon, C., Clark, C. A., Pappata, S., Molko, N., & Chabriat, H. (2001). Diffusion tensor imaging: Concepts and applications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, *13*(4), 534–546. https://doi.org/10.1002/jmri.1076

Li, C. R., Ide, J. S., Zhang, S., Hu, S., Chao, H. H., & Zaborszky, L. (2014). Resting state functional connectivity of the basal nucleus of Meynert in humans: in comparison to the ventral striatum and the effects of age. *Neuroimage*, *97*, 321–332.

Li, H., Jia, X., Qi, Z., Fan, X., Ma, T., Ni, H., Li, C. R., & Li, K. (2017). Altered Functional connectivity of the basal nucleus of meynert in mild cognitive impairment: a resting-state fMRI study. *Front. Aging Neurosci.*, *9*(PREPRINT), 127. https://doi.org/https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00127

Li, S., Grothe, M., Daamen, M., Wolfsgruber, S., Brosseron, F., Buerger, K., Catak, C., Dobisch, L., Incesoy, E. I., Fliessbach, K., Franke, C., Heneka, M., Kilimann, I., Kleineidam, L., Laske, C., Metzger, C., Munk, M., Peters, O., Preis, L., … Scheef, L. (2020). *Basal forebrain atrophy along the Alzheimer's disease spectrum and its relevance for subjective cognitive decline*. https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-20438/v1

Liew, T. M. (2019). Depression, subjective cognitive decline, and the risk of neurocognitive disorders. *Alzheimer's Research and Therapy*, *11*(1), 1–8. https://doi.org/10.1186/s13195-019-0527-7

Lin, S. C., Brown, R. E., Shuler, M. G. H., Petersen, C. C. H., & Kepecs, A. (2015). Optogenetic dissection of the basal forebrain neuromodulatory control of cortical activation, plasticity, and cognition. *Journal of Neuroscience*, *35*(41), 13896–13903. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2590-15.2015

Lindsay, J., Laurin, D., Verreault, R., Hébert, R., Helliwell, B., Hill, G. B., & Mcdowell, I. (2002). Risk Factors for Alzheimer's Disease: A Prospective Analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am. J. Epidemiol.*, *156*(5). https://doi.org/10.1093/aje/kwf074

Lleó, A., Blesa, R., Queralt, R., Ezquerra, M., Molinuevo, J. L., Peña-Casanova, J., Rojo, A., & Oliva, R. (2002). Frequency of mutations in the presenilin and amyloid

precursor protein genes in early-onset Alzheimer disease in Spain. *Archives of Neurology*, *59*(11), 1759–1763. https://doi.org/10.1001/archneur.59.11.1759

Lobo, A., Launer, L. J., Copeland, J. R., & Jagger, C. (2000). Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology*, *54*(4), 4–9. http://ovidsp.tx.ovid.com/sp

López-Sanz, D., Bruña, R., Garcés, P., Martín-Buro, M. C., Walter, S., Delgado, M. L., Montenegro, M., Higes, R. L., Marcos, A., & Maestú, F. (2017). Functional Connectivity Disruption in Subjective Cognitive Decline and Mild Cognitive Impairment: A Common Pattern of Alterations. *Front. Aging Neurosci.*, *9*. https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00109

Mansfield, P. (1977). Multi-planar image formation using NMR spin echoes. *Journal of Physics C: Solid State Physics*, *10*(3), L55. https://doi.org/10.1088/0022-3719/10/3/004

Markello, R. D., Spreng, R. N., Luh, W. M., Anderson, A. K., & de Rosa, E. (2018). Segregation of the human basal forebrain using resting state functional MRI. *NeuroImage*, *173*, 287–297. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.02.042

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), 939–944. https://doi.org/10.1212/wnl.34.7.939

McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack Jr, C. R., Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., et al.. (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. *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.*, *7*(3), 263–269. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005

McKinney, M., Coyle, J. T., & Hedreen, J. C. (1983). Topographic analysis of the innervation of the rat neocortex and hippocampus by the basal forebrain cholinergic system. *Journal of Comparative Neurology*, *217*(1), 103–121. https://doi.org/10.1002/cne.902170109

Mesulam, M. M., Mufson, E. J., Levey, A. I., & Wainer, B. H. (1983). Cholinergic innervation of cortex by the basal forebrain: Cytochemistry and cortical connections of the septal area, diagonal band nuclei, nucleus basalis (Substantia innominata), and hypothalamus in the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.*, *214*(2), 170–197. https://doi.org/https://doi.org/10.1002/cne.902140206

Mesulam, M. M., Mufson, E. J., Wainer, B. H., & Levey, A. I. (1983). Central cholinergic pathways in the rat: An overview based on an alternative nomenclature (Ch1-Ch6). *Neuroscience*, *10*(4), 1185–1201. https://doi.org/10.1016/0306-4522(83)90108-2

Mesulam, M. Marsel, & Mufson, E. J. (1984). Neural inputs into the nucleus basalis of the substantia innominata (ch4) in the rhesus monkey. *Brain*, *107*(1), 253–274. https://doi.org/10.1093/brain/107.1.253

Mitchell, A. J., Beaumont, H., Ferguson, D., Yadegarfar, M., & Stubbs, B. (2014). Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: Meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *130*(6), 439–451. https://doi.org/10.1111/acps.12336

Molinuevo, J. L., Ripolles, P., Simó, M., Lladó, A., Olives, J., Balasa, M., Antonell, A., Rodriguez-Fornells, A., & Rami, L. (2014). White matter changes in preclinical Alzheimer's disease: A magnetic resonance imaging-diffusion tensor imaging study on cognitively normal older people with positive amyloid β protein 42 levels. *Neurobiology of Aging*, *35*(12), 2671–2680. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.05.027

Möller, H. E. (2006). Grundlagen der MRT. In *Ganzkörper-MR-Tomographie* (Vol. 2, pp. 2–23). Georg Thieme Verlag.

Morris, G. P., Clark, I. A., & Vissel, B. (2014). Inconsistencies and Controversies Surrounding the Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease. *Acta Neuropathol. Commun.*, *2*(1), 1–21. https://doi.org/10.1186/s40478-014-0135-5

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. https://doi.org/10.1002/mrm.1910150117

Müller, M. J., Greverus, D., Weibrich, C., Dellani, P. R., Scheurich, A., Stoeter, P., & Fellgiebel, A. (2007). Diagnostic utility of hippocampal size and mean diffusivity in amnestic MCI. *Neurobiol. Aging*, *28*(3), 398–403. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.01.009

Murrell, J., Farlow, M., Ghetti, B., & Benson, M. D. (1991). A mutation in the amyloid precursor protein associated with hereditary Alzheimer's disease. *Science*, *254*(5028), 97–99. https://doi.org/10.1126/science.1925564

Muth, K., Schönmeyer, R., Matura, S., Haenschel, C., Schröder, J., & Pantel, J. (2010). Mild Cognitive Impairment in the Elderly is Associated with Volume Loss of the Cholinergic Basal Forebrain Region. *Biol. Psychiatry*, *67*(6), 588–591. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.02.026

Nagai, T., Kimura, H., Maeda, T., Mcgeer, P. L., Peng, F., & Mcgeer, E. G. (1982). Cholinergic projections from the basal forebrain of rat to the amygdala. *Journal of Neuroscience*, *2*(4), 513–520. https://doi.org/10.1523/jneurosci.02-04-00513.1982

Nitz, W. R. (2011). Magnetresonanztomographie (MRT). In *Medizintechnik* (4th ed., pp. 339–356). Springer-Verlag . https://doi.org/DOI 10.1007/978-3-642-16187-2 _19

Norton, S., Matthews, F. E., Barnes, D. E., Yaffe, K., & Brayne, C. (2014). Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: An analysis of population-based data. *Lancet Neurol.*, *13*(8), 788–794. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70136-X

Ogawa, S., Lee, T. -M, Nayak, A. S., & Glynn, P. (1990). Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magnetic Resonance in Medicine*, *14*(1), 68–78. https://doi.org/10.1002/mrm.1910140108

Palmqvist, S., Mattsson, N., & Hansson, O. (2016). Cerebrospinal fluid analysis detects cerebral amyloid-β accumulation earlier than positron emission tomography. *Brain*, *139*(4), 1226–1236. https://doi.org/10.1093/brain/aww015

Palmqvist, S., Zetterberg, H., Mattsson, N., Johansson, P., Minthon, L., Blennow, K., Olsson, M., Hansson, O., & and. (2015). Detailed comparison of amyloid PET and CSF biomarkers for identifying early Alzheimer disease. *Neurology*, *85*(14), 1240–1249. https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000001991

Parent, A., Paré, D., Smith, Y., & Steriade, M. (1988). Basal forebrain cholinergic and noncholinergic projections to the thalamus and brainstem in cats and monkeys. *Journal of Comparative Neurology*, *277*(2), 281–301. https://doi.org/10.1002/cne.902770209

Patrick Kesslak, J., Nalcioglu, O., & Cotman, C. W. (1991). Quantification of magnetic resonance scans for hippocampal and parahippocampal atrophy in alzheimer's disease. *Neurology*, *41*(1), 51–54. https://doi.org/10.1212/wnl.41.1.51

Pauli, W. (1924). Entdeckung des „Kernspins" zur Erklärung der Hyperfeinstruktur der Atomspektren. *Naturwissenschaften*, *12*. https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=Entdeckung+des+%E2%80%9EKern-spins%E2%80%9C+zur+Erkl%C3%A4rung+der+Hyperfeinstruktur+der+Atomspektren.

Pennanen, C., Kivipelto, M., Tuomainen, S., Hartikainen, P., Hänninen, T., Laakso, M. P., Hallikainen, M., Vanhanen, M., Nissinen, A., Helkala, E.-L., et al.. (2004). Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. *Neurobiol. Aging*, *25*(3), 303–310. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0197-4580(03)00084-8

Perry, E. K., Tomlinson, B. E., Blessed, G., Perry, R. H., Cross, A. J., & Crow, T. T. (1981). NORADRENERGIC AND CHOLINERGIC SYSTEMS IN SENILE DEMENTIA OF

ALZHEIMER TYPE. In *Lancet* (Vol. 318, Issue 8238, p. 149). Elsevier. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(81)90327-5

Petrella, J. R., Shah, L. M., Harris, K. M., Friedman, A. H., George, T. M., Sampson, J. H., Pekala, J. S., & Voyvodic, J. T. (2006). Preoperative functional MR imaging localization of language and motor areas: Effect on therapeutic decision making in patients with potentially resectable brain tumors. *Radiology*, *240*(3), 793–802. https://doi.org/10.1148/radiol.2403051153

Pini, L., Pievani, M., Bocchetta, M., Altomare, D., Bosco, P., Cavedo, E., Galluzzi, S., Marizzoni, M., & Frisoni, G. B. (2016, September 1). Brain atrophy in Alzheimer's Disease and aging. *Ageing Res. Rev.*, *30*, 25–48. https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.01.002

Purcell, E. M., Torrey, H. C., & Pound, R. v. (1946). Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Physical Review*, *69*(1–2), 37–38. https://doi.org/10.1103/PhysRev.69.37

Rabin, J. S., Perea, R. D., Buckley, R. F., Neal, T. E., Buckner, R. L., Johnson, K. A., Sperling, R. A., & Hedden, T. (2019). Global white matter diffusion characteristics predict longitudinal cognitive change independently of amyloid status in clinically normal older adults. *Cerebral Cortex*, *29*(3), 1251–1262. https://doi.org/10.1093/cercor/bhy031

Riedel, B. C., Thompson, P. M., & Brinton, R. D. (2016). Age, APOE and sex: Triad of risk of Alzheimer's disease. In *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* (Vol. 160, pp. 134–147). Elsevier Ltd. https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.03.012

Riva, D., Bulgheroni, S., Aquino, D., di Salle, F., Savoiardo, M., & Erbetta, A. (2011). Basal forebrain involvement in low-functioning autistic children: A voxel-based morphometry study. *American Journal of Neuroradiology*, *32*(8), 1430–1435. https://doi.org/10.3174/ajnr.A2527

Roehr, S., Pabst, A., Luck, T., & Riedel-Heller, S. G. (2018). *is dementia incidence declining in high-income countries? A systematic review and meta-analysis*. https://doi.org/10.2147/CLEP.S163649

Ruitenberg, A., Ott, A., van Swieten, J. C., Hofman, A., & Breteler, M. M. B. (2001). Incidence of dementia: does gender make a difference? *Neurobiol. Aging*, *22*(4), 575–580. https://doi.org/10.1016/S0197-4580(01)00231-7

Ryan, N. S., Keihaninejad, S., Shakespeare, T. J., Lehmann, M., Crutch, S. J., Malone, I. B., Thornton, J. S., Mancini, L., Hyare, H., Yousry, T., Ridgway, G. R., Zhang, H., Modat, M., Alexander, D. C., Rossor, M. N., Ourselin, S., & Fox, N. C. (2013). Magnetic resonance imaging evidence for presymptomatic change in thalamus and

caudate in familial Alzheimer's disease. *A JOURNAL OF NEUROLOGY*, *136*(5), 1399–1414. https://doi.org/10.1093/brain/awt065

Ryu, S. Y., Lim, E. Y., Na, S., Shim, Y. S., Cho, J. H., Yoon, B., Hong, Y. J., & Yang, D. W. (2017). Hippocampal and entorhinal structures in subjective memory impairment: a combined MRI volumetric and DTI study. *Int Psychogeriatr*, *29*(5), 785–792. https://doi.org/https://doi.org/10.1017/S1041610216002349

Santiago Medina, L., Bernal, B., Dunoyer, C., Cervantes, L., Rodriguez, M., Pacheco, E., Jayakar, P., Morrison, G., Ragheb, J., & Altman, N. R. (2005). Seizure disorders: Functional MR imaging for diagnostic evaluation and surgical treatment - Prospective study. *Radiology*, *236*(1), 247–253. https://doi.org/10.1148/radiol.2361040690

Sarter, M., Hasselmo, M. E., Bruno, J. P., & Givens, B. (2005). Unraveling the attentional functions of cortical cholinergic inputs: Interactions between signal-driven and cognitive modulation of signal detection. In *Brain Research Reviews* (Vol. 48, Issue 1, pp. 98–111). Elsevier. https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2004.08.006

Scheef, L., Grothe, M. J., Koppara, A., Daamen, M., Boecker, H., Biersack, H., Schild, H. H., Wagner, M., Teipel, S., & Jessen, F. (2019). Subregional volume reduction of the cholinergic forebrain in subjective cognitive decline (SCD). *Neuroimage Clin.*, *21*, 101612. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.101612

Scheuner, D., Eckman, C., Jensen, M., Song, X., Citron, M., Suzuki, N., Bird, T. D., Hardy, J., Hutton, M., Kukull, W., Larson, E., Levy-Lahad, E., Viitanen, M., Peskind, E., Poorkaj, P., Schellenberg, G., Tanzi, R., Wasco, W., Lannfelt, L., … Younkin, S. (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. *Nat. Med.*, *2*(8), 864–870. https://doi.org/10.1038/nm0896-864

Schmitz, T. W., Spreng, R. N., Weiner, M. W., Aisen, P., Petersen, R., Jack, C. R., Jagust, W., Trojanowki, J. Q., Toga, A. W., Beckett, L., et al.. (2016). Basal forebrain degeneration precedes and predicts the cortical spread of Alzheimer's pathology. *Nat. Commun.*, *7*, 13249. https://doi.org/https://doi.org/10.1038/ncomms13249

Schulz, J., Pagano, G., Fernández Bonfante, J. A., Wilson, H., & Politis, M. (2018). Nucleus basalis of Meynert degeneration precedes and predicts cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain*, *141*(5), 1501–1516. https://doi.org/https://doi.org/10.1093/brain/awy072

Serrano-Pozo, A., Frosch, M. P., Masliah, E., & Hyman, B. T. (2011). Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, *1*(1), a006189. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006189

Shaw, L. M., Vanderstichele, H., Knapik-Czajka, M., Clark, C. M., Aisen, P. S., Petersen, R. C., Blennow, K., Soares, H., Simon, A., Lewczuk, P., Dean, R., Siemers, E., Potter, W., Lee, V. M. Y., & Trojanowski, J. Q. (2009). Cerebrospinal fluid biomarker signature in alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Annals of Neurology*, *65*(4), 403–413. https://doi.org/10.1002/ana.21610

Slavin, M. J., Brodaty, H., Kochan, N. A., Crawford, J. D., Trollor, J. N., Draper, B., & Sachdev, P. S. (2010). Prevalence and predictors of "subjective cognitive complaints" in the sydney memory and ageing study. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, *18*(8), 701–710. https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181df49fb

Snitz, B. E., Wang, T., Cloonan, Y. K., Jacobsen, E., Chang, C. C. H., Hughes, T. F., Kamboh, M. I., & Ganguli, M. (2018). Risk of progression from subjective cognitive decline to mild cognitive impairment: The role of study setting. *Alzheimer's and Dementia*, *14*(6), 734–742. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.12.003

Spies, P. E., Slats, D., Sjogren, J. M. C., Kremer, B. P. H., Verhey, F. R. J., Olde Rikkert, M. G. M., & Verbeek, M. M. (2010). The Cerebrospinal Fluid Amyloid β42/40 Ratio in the Differentiation of Alzheimers Disease from Non-Alzheimers Dementia. *Current Alzheimer Research*, *7*(5), 470–476. https://doi.org/10.2174/156720510791383796

Spillantini, M., Goedert, M., Crowther, R. A., Murrell, J. R., Farlow, M. R., & Ghetti, B. (1997). Familial multiple system tauopathy with presenile dementia: a disease with abundant neuronal and glial tau filaments. *Proceedings of the National Academy of Sciences,* , *94*(8), 4113–4118. https://www.pnas.org/content/94/8/4113.short

Stejskal, E. O., & Tanner, J. E. (1965). Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time Dependent Field Gradient. *Citation: J. Chem. Phys*, *42*, 288. https://doi.org/10.1063/1.1695690

Stephan, B. C. M., Birdi, R., Tang, E. Y. H., Cosco, T. D., Donini, L. M., Licher, S., Ikram, M. A., Siervo, M., & Robinson, L. (2018). Secular trends in dementia prevalence and incidence worldwide: A systematic review. *J. Alzheimers Dis.*, *66*(2), 653–680. https://doi.org/10.3233/JAD-180375

Stöcker, T., & Shah, N. J. (2013). Grundlagen der MR-Bildgebung. In *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie* (pp. 61–78). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-29800-4_3

Swerdlow, R. H., Burns, J. M., & Khan, S. M. (2014). The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis: Progress and perspectives. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, *1842*(8), 1219–1231. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.09.010

Swerdlow, R. H., & Khan, S. M. (2004). A "mitochondrial cascade hypothesis" for sporadic Alzheimer's disease. *Medical Hypotheses*, *63*(1), 8–20. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2003.12.045

Szymusiak, R. (1995). State of the Art Review Magnocellular Nuclei of the Basal Forebrain: Substrates of Sleep and Arousal Regulation. In *Sleep* (Vol. 18, Issue 6). https://academic.oup.com/sleep/article-abstract/18/6/478/2749729

Teipel, S., Heinsen, H., Amaro, E., Grinberg, L. T., Krause, B., & Grothe, M. (2014). Cholinergic basal forebrain atrophy predicts amyloid burden in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *35*(3), 482–491. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.09.029

Teipel, S. J., Cavedo, E., Hampel, H., Grothe, M. J., Initiative, A. D. N., Initiative, A. P. M., et al.. (2018). Basal Forebrain Volume, but Not Hippocampal Volume, is a Predictor of Global Cognitive Decline in Patients With Alzheimer's Disease Treated With Cholinesterase Inhibitors. *Front. Neurol.*, *9*. https://doi.org/https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00642

Teipel, S. J., Flatz, W. H., Heinsen, H., Bokde, A. L. W., Schoenberg, S. O., Stö, S., Dietrich, O., Reiser, M. F., Mö, H.-J., & Hampel, H. (2005). Measurement of basal forebrain atrophy in Alzheimer's disease using MRI. *Brain*, *128*, 2626–2644. https://doi.org/10.1093/brain/awh589

Teipel, S. J., Fritz, H.-C., Grothe, M. J., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, et al.. (2020). Neuropathological features associated with basal forebrain atrophy in Alzheimer's disease. *Neurology*. https://doi.org/https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010192

Teipel, S. J., Kuper-Smith, J. O., Bartels, C., Brosseron, F., Buchmann, M., Buerger, K., Catak, C., Janowitz, D., Dechent, P., Dobisch, L., et al., & DELCODE study group. (2019). Multicenter Tract-Based Analysis of Microstructural Lesions within the Alzheimer's Disease Spectrum: Association with Amyloid Pathology and Diagnostic Usefulness. *J. Alzheimers Dis. 72(2), 455–465.* https://doi.org/https://doi.org/10.3233/JAD-190446

Teipel, S. J., Metzger, C. D., Brosseron, F., Buerger, K., Brueggen, K., & Catak, C. et al. (2018). Multicenter Resting State Functional Connectivity in Prodromal and Dementia Stages of Alzheimer's Disease. *J. Alzheimers Dis. 64 (3), S. 801–813.*, *14*(7), 1228–1229. https://doi.org/https://doi.org/10.3233/JAD-180106

Teipel, S. J., Reuter, S., Stieltjes, B., Acosta-Cabronero, J., Ernemann, U., Fellgiebel, A., Filippi, M., Frisoni, G., Hentschel, F., Jessen, F., Klöppel, S., Meindl, T., Pouwels, P. J. W., Hauenstein, K.-H., & Hampel, H. (2011). Multicenter stability of diffusion tensor imaging measures: A European clinical and physical phantom study. *Psychiatry Res. Neuroimaging*, *194*(3), 363–371. https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2011.05.012

Teipel, S. J., Walter, M., Likitjaroen, Y., Schönknecht, P., & Gruber, O. (2014). Diffusion tensor imaging in Alzheimer's disease and affective disorders. *Eur Arch Psychiatry*

Clin Neurosci, *264*(6), 467–483. https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s00406-014-0496-6

Teipel, S. J., Wohlert, A., Metzger, C., Grimmer, T., Sorg, C., Ewers, M., Meisenzahl, E., Klöppel, S., Borchardt, V., Grothe, M. J., Walter, M., & Dyrba, M. (2017). Multicenter stability of resting state fMRI in the detection of Alzheimer's disease and amnestic MCI. *Neuroimage Clin.*, *14*, 183–194. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.01.018

Thalmann, B., & Monsch, A. U. (1997). CERAD – Neuropsychologische Testbatterie: VorläufigeNormen. *Memory Clinic Basel, Hebelstrasse 10, CH-4031 Basel*.

Trepel, M. (2017). Neuroanatomie Struktur und Funktion. In *Neuroanatomie Struktur und Funktion* (Vol. 7, pp. 210-undefined). Elsevier.

Tsapanou, A., Vlachos, G. S., Cosentino, S., Gu, Y., Manly, J. J., Brickman, A. M., Schupf, N., Zimmerman, M. E., Yannakoulia, M., Kosmidis, M. H., Dardiotis, E., Hadjigeorgiou, G., Sakka, P., Stern, Y., Scarmeas, N., & Mayeux, R. (2019). Sleep and subjective cognitive decline in cognitively healthy elderly: Results from two cohorts. *Journal of Sleep Research*, *28*(5). https://doi.org/10.1111/jsr.12759

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. https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0978

Uluğ, A. M., Moore, D. F., Bojko, A. S., & Zimmerman, R. D. (1999). Clinical use of diffusion-tensor imaging for diseases causing neuronal and axonal damage. *Am. J. Neuroradiol.*, *20*(6), 1044–1048.

Unal, C. T., Pare, D., & Zaborszky, L. (2015). Impact of basal forebrain cholinergic inputs on basolateral amygdala neurons. *Journal of Neuroscience*, *35*(2), 853–863. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2706-14.2015

Vinters, H. v, & Gilbert, J. J. (1983). Cerebral amyloid angiopathy: incidence and complications in the aging brain. II. The distribution of amyloid vascular changes. *Stroke*, *14*(6), 924–928. https://doi.org/10.1161/01.STR.14.6.924

Wang, L., Zang, Y., He, Y., Liang, M., Zhang, X., Tian, L., Wu, T., Jiang, T., & Li, K. (2006). Changes in hippocampal connectivity in the early stages of Alzheimer's disease: Evidence from resting state fMRI. *NeuroImage*, *31*(2), 496–504. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.12.033

Watson, P. E., Watson, I. D., & Batt, R. D. (1980). Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. *American Journal of Clinical Nutrition*, *33*(1), 27–39. https://doi.org/10.1093/ajcn/33.1.27

Weishaupt, D., Köchli, V. D., & Marincek, B. (2014a). Aufbau eines MR-Tomographen. In *Wie funktioniert MRI?* (pp. 41–45). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-41616-3_6

Weishaupt, D., Köchli, V. D., & Marincek, B. (2014b). Relaxation. In *Wie funktioniert MRI?* (pp. 7–10). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-41616-3_2

Weishaupt, D., Köchli, V. D., Marincek, B., & Prüßmann, K. (2014a). Parallele Bildgebung. In *Wie funktioniert MRI?* (pp. 69–73). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-41616-3_10

Weishaupt, D., Köchli, V. D., Marincek, B., & Weishaupt, D. (2014b). Bildkontrast. In *Wie funktioniert MRI?* (pp. 11–19). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-41616-3_3

Weishaupt, D., Köchli, V. D., Marincek, B., & Weishaupt, D. (2014c). Schichtwahl und Ortskodierung. In *Wie funktioniert MRI?* (pp. 21–27). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-41616-3_4

Weishaupt, D., Köchli, V. D., Marincek, B., & Weishaupt, D. (2014d). Schnelle Pulssequenzen. In *Wie funktioniert MRI?* (pp. 55–62). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-41616-3_8

Weishaupt, D., Köchli, V. D., Marincek, B., & Weishaupt, D. (2014e). Spins und das Magnetresonanz-Phänomen. In *Wie funktioniert MRI?* (pp. 1–5). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-41616-3_1

Weiß, C. (2019). Varianzanalysen. In *Basiswissen Medizinische Statistik* (pp. 169–184). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-56588-9_12

Whitehouse, P. J., Price, D. L., Clark, A. W., Coyle, J. T., & DeLong, M. R. (1981). Alzheimer disease: evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *Ann. Neurol.*, *10*(2), 122–126. https://doi.org/https://doi.org/10.1002/ana.410100203

Whitehouse, P. J., Price, D. L., Struble, R. G., Clark, A. W., Coyle, J. T., & Delon, M. R. (1982). Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science*, *215*(4537), 1237–1239. https://doi.org/https://doi.org/10.1126/science.7058341

Williams, D. R. (2006). Tauopathies: Classification and clinical update on neurodegenerative diseases associated with microtubule-associated protein tau. In *Internal Medicine Journal* (Vol. 36, Issue 10, pp. 652–660). John Wiley & Sons, Ltd. https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2006.01153.x

Wohlschläger, A., & Kellermann, T. (2013). Datenanalyse: Vorverarbeitung, Statistik und Auswertung. In *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie* (pp. 151–171). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-29800-4_9

Wu, L., Rosa-Neto, P., Hsiung, G. Y. R., Sadovnick, A. D., Masellis, M., Black, S. E., Jia, J., & Gauthier, S. (2012). Early-onset familial alzheimer's disease (EOFAD). In *Canadian Journal of Neurological Sciences* (Vol. 39, Issue 4, pp. 436–445). Canadian Journal of Neurological Sciences. https://doi.org/10.1017/S0317167100013949

Xu, M., Chung, S., Zhang, S., Zhong, P., Ma, C., Chang, W. C., Weissbourd, B., Sakai, N., Luo, L., Nishino, S., & Dan, Y. (2015). Basal forebrain circuit for sleep-wake control. *Nature Neuroscience*, *18*(11), 1641–1647. https://doi.org/10.1038/nn.4143

Yan, C., & Zang, Y. (2010). DPARSF: a MATLAB toolbox for" pipeline" data analysis of resting-state fMRI. *Front. Syst. Neurosci.*, *4*, 13. https://doi.org/https://doi.org/10.3389/fnsys.2010.00013

Zaborszky, L., Hoemke, L., Mohlberg, H., Schleicher, A., Amunts, K., & Zilles, K. (2008). Stereotaxic probabilistic maps of the magnocellular cell groups in human basal forebrain. *NeuroImage*, *42*(3), 1127–1141. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.05.055

Zhang, H.-Y., Wang, S.-J., Xing, J., Liu, B., Ma, Z.-L., Yang, M., Zhang, Z.-J., & Teng, G.-J. (2009). Detection of PCC functional connectivity characteristics in resting-state fMRI in mild Alzheimer's disease. *Behav. Brain Res.*, *197*(1), 103–108. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.08.012

Zhou, Y., Dougherty Jr, J. H., Hubner, K. F., Bai, B., Cannon, R. L., & Hutson, R. K. (2008). Abnormal connectivity in the posterior cingulate and hippocampus in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement*, *4*(4), 265–270. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jalz.2008.04.006

VIII. VERZEICHNIS DER VERWENDETEN ABBILDUNGEN

ABBILDUNG 1: DAS ALZHEIMERSPEKTRUM 5
ABBILDUNG 2: DAS CHOLINERGE SYSTEM 8
ABBILDUNG 3: GRUPPENZUSAMMENSETZUNG 17
ABBILDUNG 4: KERNSPIN UND PRÄZESSIONSBEWEGUNG 18
ABBILDUNG 5: LONGITUDINAL- UND TRANSVERSALMAGNETISIERUNG 19
ABBILDUNG 6: SPIN-ECHO-VERFAHREN 21
ABBILDUNG 7: ISOTROPE UND ANISOTROPE DIFFUSION 24
ABBILDUNG 8: DER BOLD-EFFEKT 27
ABBILDUNG 9: ANATOMISCHE LAGE DER CHOLINERGEN BASALEN VORDERHIRN-SEEDS. 30
ABBILDUNG 10: GRUPPENUNTERSCHIEDE IN DEN VOLUMENANALYSEN IM ANTERIOREN UND POSTERIOREN CHOLINERGEN BASALEN VORDERHIRN. 37
ABBILDUNG 11: GRUPPENUNTERSCHIEDE IN DEN MITTLEREN DIFFUSIVITÄTS-ANALYSEN IM ANTERIOREN UND POSTERIOREN CHOLINERGEN BASALEN VORDERHIRN. 39
ABBILDUNG 12: FUNKTIONELLE KONNEKTIVITÄTSPROFILE IM CHOLINERGEN BASALEN VORDERHIRN. 40
ABBILDUNG 13: VOXELWEISE GRUPPENUNTERSCHIEDE IN DER FUNKTIONELLEN KONNEKTIVITÄT IM ANTERIOREN CHOLINERGEN BASALEN VORDERHIRN. 42
ABBILDUNG 14: VOXELWEISE GRUPPENUNTERSCHIEDE IN DER FUNKTIONELLEN KONNEKTIVITÄT IM POSTERIOREN CHOLINERGEN BASALEN VORDERHIRN. 43
ABBILDUNG 15: VOXELWEISE GRUPPENUNTERSCHIEDE IN DER FUNKTIONELLEN KONNEKTIVITÄT IN DEN AMYLOIDSTRATIFIZIERTEN UNTERGRUPPEN IM ANTERIOREN CHOLINERGEN BASALEN VORDERHIRN. 45
ABBILDUNG 16: VOXELWEISE GRUPPENUNTERSCHIEDE IN DER FUNKTIONELLEN KONNEKTIVITÄT VON POSTERIOREN CHOLINERGEN BASALEN VORDERHIRN IN DEN AMYLOIDSTRATIFIZIERTEN UNTERGRUPPEN. 46
ABBILDUNG 17: VERGLEICH DER FUNKTIONELLEN KONNEKTIVITÄTSPROFILE DES CHOLINERGEN BASALEN VORDERHIRNS BEI FRITZ ET ALL. UND IN DER AKTUELLEN STUDIE. 51

IX. VERZEICHNIS DER VERWENDETEN TABELLEN

TABELLE 1: VERGLEICH VON KERNASPEKTEN DER DEFINITION DER SUBJEKTIVEN KOGNITIVEN VERSCHLECHTERUNG (SCD) UND DER LEICHTEN KOGNITIVEN BEEINTRÄCHTIGUNG (MCI)..... 6
TABELLE 2: DEMOGRAPHISCHE DATEN DER STUDIENPOPULATION, BESTEHEND AUS K-, SCD-, MCI- UND ADD-GRUPPEN IN DER N = 477 KOHORTE 36
TABELLE 3: DEMOGRAPHISCHE DATEN DER STUDIENPOPULATION. BESTEHEND AUS K-, SCD-, MCI- UND ADD-GRUPPEN IN DER N = 243 KOHORTE 36
TABELLE 4: LOKALE MAXIMA DER FUNKTIONELLEN KONNEKTIVITÄT IM ANTERIOREN CHOLINERGEN VORDERHIRN. 39
TABELLE 5: LOKALE MAXIMA DER FUNKTIONELLEN KONNEKTIVITÄT IM POSTERIOREN CHOLINERGEN BASALEN VORDERHIRN. 40

X. ANHANG

10.1 VERÖFFENTLICHUNGEN AUS DER DISSERTATION

Meret Herdick, Martin Dyrba, Hans-Christian J. Fritz, Slawek Altenstein, Tommaso Ballarini, Frederic Brosseron, Katharina Buerger, Arda Can Cetindag, Peter Dechent, Laura Dobisch, Emrah Duezel, Birgit Ertl-Wagner, Klaus Fliessbach, Silka Dawn Freiesleben, Ingo Frommann, Wenzel Glanz, John Dylan Haynes, Michael T. Heneka, Daniel Janowitz, Ingo Kilimann, Christoph Laske, Coraline D.Metzger, Matthias H.Munk, Oliver Peters, Josef Priller, Nina Roy, Klaus Scheffler, Anja Schneider, Annika Spottke, Eike Jakob Spruth, Maike Tscheuschler, Ruth Vukovich, Jens Wiltfang, Frank Jessen, Stefan Teipel, Michel J. Grothe.

„Multimodal MRI analysis of basal forebrain structure and function across the Alzheimer's disease spectrum."

Publiziert in: *NeuroImage: Clinical*, 2020. *28*, 102495.

https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.

10.2 DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denen bedanken, die mich auf vielfältige Weise bei dieser Arbeit unterstützt haben.
Zunächst bei Prof. Dr. Stefan Teipel für die Überlassung des Themas sowie die Betreuung bei der Anfertigung der Arbeit. Zudem bei Dr. Michel Grothe für die umfassende Betreuung während der Anfertigung des Papers. Insbesondere auch bei Dr. Martin Dyrba für die Beratung und Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit. Außerdem Christian Fritz, der für alle Fragen ein offenes Ohr hatte und immer zu helfen bereit war.
Ebenso gilt mein Dank dem DZNE für die Bereitstellung der Datensätze, sowie die komplikationslose Zusammenarbeit.
Meinen Freunden und besonders Julia Rager, Helene von Davier und Maria Dick möchte ich für das Korrekturlesen, sowie die emotionale Unterstützung danken.
Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken ohne deren Unterstützung diese Doktorarbeit nie entstanden wäre.