

Aus der Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie am Zentrum für
Nervenheilkunde

Direktor: Prof. Dr. med. Carsten Spitzer

In Kooperation mit dem deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen
(DZNE)

**„Longitudinale Analyse regionaler Amyloidablagerungen mit klinischen
und genetischen Prädiktoren bei Personen mit präklinischer oder klinischer
Alzheimer-Krankheit“**

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



vorgelegt von Keanu Akira Bugla

geb. am 23.01.1996 in Buxtehude

aus Hamburg

Rostock 2021

Betreuer: Prof. Dr. med. Stefan J. Teipel

Mitbetreuer: Michel Grothe

Unidad de Trastornos del Movimiento, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla

Dekan: Prof. Dr. med. univ. Emil C. Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Stefan J. Teipel

Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Universitätsmedizin Rostock und Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e.V., Standort Rostock/ Greifswald

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Bernd Joachim Krause

Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsmedizin Rostock

3. Gutachter: Prof. Dr. med. Henning Boecker

Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Bonn

Eingereicht am 27.04.2021

Verteidigt am 09.03.2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	iii
(1) Einleitung	1
(1.1) <i>Alzheimer-Krankheit</i>	<i>1</i>
(1.1.1) <i>Pathophysiologie.....</i>	<i>1</i>
(1.1.2) <i>Genetik</i>	<i>3</i>
(1.1.3) <i>Diagnostik</i>	<i>4</i>
(1.1.4) <i>Behandlung</i>	<i>5</i>
(1.2) <i>Stadienmodelle zur Alzheimer-Krankheit</i>	<i>6</i>
(1.3) <i>MRT in der AD-Diagnostik.....</i>	<i>7</i>
(1.4) <i>PET in der AD-Diagnostik.....</i>	<i>9</i>
(1.5) <i>Zielsetzung</i>	<i>11</i>
(2) Material und Methodik.....	12
(2.1) <i>Probandenstichprobe.....</i>	<i>12</i>
(2.2) <i>Neuropsychologie.....</i>	<i>13</i>
(2.3) <i>Magnetresonanztomografie</i>	<i>14</i>
(2.4) <i>Positronen-Emissions-Tomografie</i>	<i>17</i>
(2.5) <i>ApoE-Genotyp-Untersuchung.....</i>	<i>18</i>
(2.6) <i>Präprozessierung und Prozessierung</i>	<i>19</i>
(2.7) <i>Erstellung des 4-Stadienmodells.....</i>	<i>24</i>
(2.8) <i>Statistische Analyse.....</i>	<i>27</i>
(3) Ergebnisse	29
(3.1) <i>Probandenstichprobe.....</i>	<i>29</i>
(3.2) <i>Das 4-Stadienmodell.....</i>	<i>31</i>
(3.3) <i>Das 4-Stadienmodell im Querschnitt.....</i>	<i>34</i>
(3.4) <i>Stadienprogredienzen im 4-Stadienmodell</i>	<i>36</i>
(3.4.1) <i>Stadienprogredienzen nach 2 Jahren.....</i>	<i>36</i>
(3.4.2) <i>Stadienprogredienzen nach 4 Jahren.....</i>	<i>38</i>
(3.5) <i>Nicht einzustufende Probanden im 4-Stadienmodell.....</i>	<i>40</i>
(3.6) <i>Stadienprogredienzen im 4-Stadienmodell und deren mögliche Prädiktoren</i>	<i>43</i>

(3.6.1) Prädiktoren in der Kohorte nach 2 Jahren.....	43
(3.6.2) Prädiktoren in der Kohorte nach 4 Jahren.....	45
(3.6.3) Mögliche Prädiktoren in der Subgruppe: Stadium 0 zu 1	46
(3.6.4) Mögliche Prädiktoren in der Subgruppe: Stadium 1 zu 2	47
(3.6.5) Mögliche Prädiktoren in der Subgruppe: Stadium 2 zu 3	49
(3.6.6) Mögliche Prädiktoren in der Subgruppe: Stadium 3 zu 4	49
(3.7) Gruppenunterschiede im 4-Stadienmodell.....	51
(3.7.1) Gruppenvergleich im 4-Stadienmodell nach 2 Jahren	51
(3.7.2) Gruppenvergleich im 4-Stadienmodell nach 4 Jahren	53
(4) Diskussion	55
(4.1) Das 4-Stadienmodell.....	56
(4.2) Stadienprogredienzen im 4-Stadienmodell	61
(4.3) Nicht einzustufende Probanden	63
(4.4) Prädiktoren für eine Stadienprogredienz im 4-Stadienmodell	64
(4.5) Limitationen und Stärken der Studie.....	68
(4.6) Ausblick.....	70
(5) Zusammenfassung.....	71
(6) Literaturverzeichnis.....	73
(7) Abbildungsverzeichnis	95
(8) Tabellenverzeichnis.....	96
(9) Anhang	97
(9.1) Thesen	97
(9.2) Danksagung	99
(9.3) Selbstständigkeitserklärung	100
(9.4) Lebenslauf.....	101

Abkürzungsverzeichnis

A β	Amyloid- β
AD	Alzheimer-Krankheit
ADNI	Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative
ADRDA	The Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
ANOVA	Varianzanalyse, engl.: Analysis of variance
ApoE	Apolipoprotein E
APP	Amyloid-Vorläuferprotein
B	Regressionskoeffizient
CAT12	Computational Anatomy Toolbox
CDR	Klinische Demenz Skala, engl.: Clinical Dementia Rating Scale
CI	Konfidenzintervall
CT	Computertomografie
df	Freiheitsgrad
F	Teststatistik (F-Wert)
FDG	Flourdesoxyglukose
HDL	Lipoprotein hoher Dichte, engl.: High-density lipoprotein
IR-SPGR	Inversion-Recovery Spoiled Gradient Echo
KN	kognitiv normal
m	männlich
MCI	mild kognitiv beeinträchtigt, engl.: mild cognitive impairment
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MPRAGE	Magnetization-Prepared Rapid Gradient-Echo
MRT	Magnetresonanztomografie
NINCDS	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke
OG	Obergrenze
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PET-PVE12	Positronen-Emissions-Tomografie Partial-Volumeneffektkorrektur
PiB	Pittsburgh Compound B
LR	Likelihood Ratio

SE	Standardfehler
SPM12	Statistical Parametric Mapping
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SUVR	Standardaufnahmewert-Verhältnis, engl.: standardized uptake value ratio
TDP-43	Transactive Response DNA Binding Protein 43 kDa
T	Tesla
UG	Untergrenze
VLDL	Lipoprotein sehr niederer Dichte, engl.: Very-low-density lipoprotein
w	weiblich
18F	Flour-18
18F-AV45	Florbetapir

(1) Einleitung

(1.1) Alzheimer-Krankheit

Die Alzheimer-Krankheit (AD) ist eine neurodegenerative Gehirnerkrankung mit einer progredienten Demenz (Cummings 2002; Wenk 2003; Farlow 2005; Kilimann und Teipel 2013). Die Demenz ist wiederum ein Syndrom, das weltweit 46,8 Millionen Menschen betrifft (Prince et al. 2015). Dabei soll sich die Anzahl der betroffenen Menschen alle 20 Jahre fast verdoppeln, sodass 2050 voraussichtlich 131,5 Millionen Menschen von der Demenz betroffen sein werden (Prince et al. 2015). Vor allem in den Entwicklungsländern ist die Anzahl der Betroffenen steigend (Prince et al. 2015). Hauptmerkmale der Demenz sind Verhaltenssymptome und psychologische Symptome wie Unruhe, aberrierendes motorisches Verhalten, Angst, Reizbarkeit, Depression, Apathie, Enthemmung, Wahnvorstellungen, Halluzinationen und Schlaf- oder Appetitveränderungen (Cerejeira et al. 2012). Dafür ist am häufigsten die Alzheimer-Krankheit zu 60-80 % als Ursache bekannt (Garre-Olmo 2018).

(1.1.1) Pathophysiologie

Die Pathologie der Alzheimer-Krankheit wird vor allem durch zwei Läsionen charakterisiert, die senilen Amyloid-Plaques und die pathologischen neurofibrillären Bündel, bestehend aus dem Mikrotubuli-assoziierten Tau-Protein (Wood et al. 1986; Selkoe 2004; Blennow et al. 2006). Die physiologische Funktion des Tau-Proteins besteht in der Stabilisierung der Mikrotubuli (Ballatore et al. 2007). Besonders häufig vorzufinden ist dieses in den Axonen von Neuronen (Ballatore et al. 2007). Die senilen Amyloid-Plaques sind extrazelluläre Einlagerungen aus Polymeren des Amyloid- β -Proteins (Selkoe 2004). Dieses ist wiederum ein Peptidprodukt des Amyloid-Vorläuferproteins (APP) (Hardy und Higgins 1992). So können Mutationen innerhalb des APP-Gens dessen proteolytische Verarbeitung durch die β -Sekretase oder die γ -Sekretase begünstigen und somit die Entstehung von Amyloid- β fördern (Hardy 2002). Dabei ist das Amyloid-Vorläuferprotein ein physiologisch vorkommendes Transmembranprotein, dessen genaue Funktion noch unklar ist (O'Brien und Wong 2011; Müller und Zheng 2012). Zudem ist bekannt, dass das Amyloid- β auch ein physiologisch vorkommendes Peptid ist, das erst als Amyloid-Plaque zu einem Merkmal der Alzheimer-

Krankheit wird (Gouras et al. 2015). So wird die Produktion und Sekretion von Amyloid- β durch synaptische Aktivität aktiviert, sodass sogar eine physiologische Funktion des Proteins vermutet wird (Gouras et al. 2015).

Im Zusammenhang mit der oben beschriebenen Amyloidpathologie legt die Amyloid-Kaskade-Hypothese eine Theorie zur Alzheimer-Krankheit dar und fasst histopathologische sowie genetische Informationen zusammen (Karran et al. 2011). Sie beschreibt eine Aggregation von Amyloid- β -Peptiden im Gehirnparenchym, die dann letztlich in der Alzheimer-Krankheit endet (Karran et al. 2011). Hierbei zeigen die A β -Oligomere, insbesondere bestehend aus den Isoformen A β -40 und A β -42, eine neurotoxische Wirkung (Lee et al. 2017). Diese Oligomere können einerseits extrazellulär, andererseits intrazellulär vorliegen und somit über zwei Wege toxisch wirken (Lee et al. 2017). Extrazelluläre Oligomere können mit den Lipidbestandteilen von Membranen interagieren, was zur Beeinflussung der Funktion sowie deren Schädigung führen kann (Lee et al. 2017). Die Interaktion zwischen Amyloid- β -Oligomeren und Membranrezeptoren ist hierbei eine Ursache für Synapsenverluste (Lee et al. 2017). Die intrazellulären Amyloid- β -Oligomere hingegen können über erhöhten endoplasmatischen retikulären Stress, Calcium-Ion-Dyshomeostasis, mitochondriale Schäden, veränderte Proteolyse und Apoptose den Zelltod provozieren (Lee et al. 2017).

Letztlich führen die unterschiedlichen Pathologien zu einer Atrophie von Neuronen und Synapsen, deren Verlust meist im medialen Temporallappen, insbesondere im entorhinalen Kortex und Hippocampus, Teilen des limbischen Systems, beginnt (Blennow et al. 2006; Holland et al. 2009). Daraufhin sind weitere limbische Regionen des Temporallappens betroffen (Holland et al. 2009). Bei Patienten in der präklinischen Phase der Erkrankung sammeln sich vermehrt Plaques und Bündel an, woraufhin die ersten Symptome entstehen (Blennow et al. 2006). Diese Patienten bezeichnet man als mild kognitiv beeinträchtigte (MCI) Patienten (Blennow et al. 2006). Die anamnestisch mild kognitiven Beeinträchtigungen stellen eine Form der frühen Alzheimer-Krankheit dar (Markesbery et al. 2006). Denn diese MCI-Patienten zeigen gleiche neuropathologische Veränderungen wie die Patienten mit einer Alzheimer-Krankheit (Markesbery et al. 2006).

Die Amyloidablagerungen erfolgen dabei in einem hierarchisch progredienten Prozess in unterschiedlichen Gehirnregionen (Grothe et al. 2017). Diese hierarchische Abfolge kann zum

Aufbau eines Stadienmodells zur Eingliederung von Patienten mit Amyloidpathologien und unterschiedlichen kognitiven Einschränkungen genutzt werden (Braak und Braak 1991; Grothe et al. 2017). Somit zeigte Grothe et al. 2017, dass die Amyloidpathologie zum einen eine wichtige Rolle in der AD-Pathologie spielt, zum anderen eine objektive Klassifizierung von Patienten anhand dieser Ablagerungen zulässt.

Neben den oben beschriebenen Neuropathologien werden auch andere mögliche Ursachen zur Klärung der Pathogenese der Alzheimer-Krankheit, wie neuronale Zellverluste, vaskuläre Schäden, Zellzyklusabnormalitäten, entzündliche Prozesse oder oxidativer Stress untersucht (Hardy und Higgins 1992; Blennow et al. 2006).

(1.1.2) Genetik

Ein möglicher Risikofaktor der Alzheimer-Krankheit stellt das weibliche Geschlecht dar (Sandberg et al. 2001; Barnes et al. 2003). Ein Grund dafür könnte die längere Lebenszeit gegenüber dem männlichen Geschlecht sein (Brookmeyer et al. 1998). Weitere Risikofaktoren der Alzheimer-Krankheit sind das Alter, die Genetik und andere Begleiterkrankungen (Grøntvedt et al. 2018). Vor allem ein hohes Alter ist einer der wichtigsten Risikofaktoren (Blennow et al. 2006). Darüber hinaus gelten als weitere Risikofaktoren die genetischen Prädispositionen Präsenilin 1 und Präsenilin 2 auf den Chromosomen 14 und 1 sowie das Gen für das Amyloid-Vorläuferprotein (APP) auf dem Chromosom 21 (Goate et al. 1991; Levy-Lahad et al. 1995; Sherrington et al. 1995). Mutationen in diesen Genen gehen mit einem erhöhten Risiko für eine familiäre Alzheimer-Krankheit, welche manchmal durch einen sehr frühen Erkrankungsbeginn gekennzeichnet ist, einher (Levy-Lahad et al. 1995; Sherrington et al. 1995). Ein großer genetischer Risikofaktor für eine spätmanifeste und sporadische Form der Alzheimer-Krankheit ist der Apolipoprotein-E- ϵ 4-(ApoE- ϵ 4) Genotyp (Saunders et al. 1993). Im zentralen Nervensystem wird das Apolipoprotein E zum Großteil von Astrozyten und Neuronen sowohl synthetisiert als auch sezerniert (Huang und Mahley 2014). In der Peripherie hingegen wird diese Aufgabe vor allem von den Hepatozyten übernommen (Huang und Mahley 2014). Dabei wird das Apolipoprotein E meist in einer lipidarmen Form sezerniert (Huang und Mahley 2014). Dennoch liegt es fast immer in einer Verbindung mit Lipiden vor, welche höchstwahrscheinlich von der Zelloberfläche oder den sekretorischen Vesikeln akquiriert werden (Huang und Mahley 2014). Es transportiert das Cholesterin zu den Neuronen (Mahley

1988). Das Cholesterin wiederum wird u. a. für die Reparaturvorgänge, Membranbiosynthese sowie Myelinproduktion durch Schwann-Zellen verwendet (Mahley 1988). Insgesamt kommen drei häufige Allel-Varianten (ϵ_2 , ϵ_3 , ϵ_4) in der Bevölkerung vor (Egert et al. 2012). Diese unterscheiden sich hauptsächlich in ihrer primären Struktur durch Cystein und Arginin der Codons 112 und 158 (Weisgraber et al. 1981). Die Apolipoproteine E2 und E3 transportieren hauptsächlich Lipoproteine hoher Dichte (HDL), da diese zum HDL eine erhöhte Bindungsaffinität aufweisen (Egert et al. 2012; Phillips 2014). Das Apolipoprotein E4 hingegen hat eine höhere Bindungsaffinität zu Lipoproteinen sehr niedriger Dichte (VLDL) (Gregg et al. 1986; Phillips 2014). Das ϵ_3 -Allel kommt ungefähr zu 75 % in der Bevölkerung vor, sodass man davon ausgeht, dass dieses Allel eine neutrale Rolle bei der Entwicklung einer Alzheimer-Krankheit spielt (Wu und Zhao 2016). Das ϵ_2 -Allel jedoch scheint eine protektive Wirkung gegen eine Alzheimer-Krankheit aufzuweisen (Wu und Zhao 2016). Im Gegensatz dazu haben Träger eines ϵ_4 -Risikoallels und ϵ_3 -Allels bzw. zweier ϵ_4 -Risikoallele im Vergleich zur Normalform (ϵ_3 -homozygot) ein 3- bis 15-fach erhöhtes Lebenszeitrisiko, an der Alzheimer-Krankheit zu erkranken (Wu und Zhao 2016). Zudem zeigen Patienten mit einer Mutation im ApoE- ϵ_4 eine erhöhte fibrilläre A β -Belastung in den unterschiedlichen Gehirnregionen (Reiman et al. 2009). Neben den oben genannten nicht beeinflussbaren Risikofaktoren existieren noch beeinflussbare Risikofaktoren (Grøntvedt et al. 2018). Diese sollen für 35 % des Gesamtrisikos an der Alzheimer-Krankheit zu erkranken verantwortlich sein (Grøntvedt et al. 2018). Unter anderem gehören dazu kardiovaskuläre Erkrankungen oder Diabetes mellitus (Stampfer 2006).

(1.1.3) Diagnostik

Diagnosegrundlagen der Alzheimer-Krankheit bilden klinische, neurologische und psychiatrische Tests (Blennow et al. 2006). So kann der Mini-Mental-Status-Test zur Überprüfung der kognitiven Funktionen benutzt werden (näheres in Kapitel 2.2) (Folstein et al. 1975). Ebenso können die Kriterien des „National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke“ und der „The Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association“ (NINCDS-ADRDA) als weiteres Instrument in der AD-Diagnostik dienen (McKhann et al. 1984). Nach diesen Kriterien ist zur definitiven Diagnosestellung eine histologische Untersuchung mittels Biopsie oder Autopsie notwendig (McKhann et al. 1984). Weitere wichtige Rollen in der Diagnostik spielen die Computertomografie (CT) und die

Magnetresonanztomografie (MRT) (Blennow et al. 2006). Von zentraler Bedeutung ist dabei die MRT (Fiedler et al. 2012). Damit ist eine zerebrale Atrophie zu erkennen, die sich als zunehmende Ventrikel und vergrößerte kortikale Sulci äußern kann (Blennow et al. 2006). Ebenso vielversprechend sind die Messungen von Atrophien des medialen Temporallappens (Blennow et al. 2006). Ferner können mithilfe der Bildgebung Differenzialdiagnosen, wie Blutungen und Tumore, ausgeschlossen werden (Blennow et al. 2006). Dennoch kann keine objektive und definitive frühe Diagnose mittels alleiniger Bildgebung erfolgen (Nestor et al. 2004). Zudem stellt vor allem die Differenzierung zwischen dem normalen Altern und den Vorstufen der Alzheimer-Krankheit eine Herausforderung dar (Nestor et al. 2004).

Der Einsatz der Positronen-Emissions-Tomografie (PET) zur Darstellung des Glukosemetabolismus, der A β -Einlagerungen und der Biomarker des Liquor cerebrospinalis ist ein weiteres diagnostisches Instrument (Blennow et al. 2006). Denn häufig sind funktionelle Veränderungen früher zu beobachten als strukturelle Veränderungen (Fiedler et al. 2012). Des Weiteren zeigt die PET auch in aktuellen Studien einen hohen Stellenwert, insbesondere bei der Darstellung der alzheimer-typischen Amyloidablagerungen (Grothe et al. 2017; AV45-A11 Study Group et al. 2014). Dennoch kann eine definitive Diagnose nur durch die Neuropathologie gestellt werden (Blennow et al. 2006). Diese ist der Goldstandard der AD-Diagnostik (Blennow et al. 2006). Ein Endstadium der Alzheimer-Krankheit zu charakterisieren ist leichter, als eine milde bis moderate Alzheimer-Krankheit (Braak und Braak 1991).

(1.1.4) Behandlung

Neben der familiären und sozialen Unterstützung gibt es vier Medikamente, die zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit eingesetzt werden (Scheltens et al. 2016). Dazu gehören die Cholinesterase-Inhibitoren Donepezil, Rivastigmin und Galantamin sowie der NMDA-Antagonist Memantin (Scheltens et al. 2016). Aber auch nicht-medikamentöse therapeutische Maßnahmen, wie Bewegungstraining, zeigen einen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf von AD-Patienten (Teri et al. 2003). Weitere therapeutische Maßnahmen, wie z. B. die Behandlung der Amyloidablagerungen bei AD-Patienten, werden derzeit noch erforscht (Huang et al. 2020). Hierbei soll die Bindung von A β -Aggregaten, z. B. mit Gantenerumab, die Ablagerungen von Amyloid- β verhindern (Ostrowitzki et al. 2017).

Zur Prävention der Alzheimer-Krankheit gibt es ebenfalls unterschiedliche Ansätze, wie z. B. die vermehrte körperliche Aktivität (Okonkwo et al. 2014). Diese führt u. a. zu verminderten Alters-assoziierten A β -Ablagerungen, einem verbesserten Glukosemetabolismus und einem größeren hippocampalen Volumen (Okonkwo et al. 2014). Auch die Ernährung zeigt einen Einfluss auf die Erkrankung (Morris et al. 2015). So zeigt eine Einhaltung einer mediterranen Diät mit diätischen Ansätzen gegen Bluthochdruck (MIND Diät) einen protektiven Ansatz gegen die Alzheimer-Krankheit (Morris et al. 2015). Auch die alleinige mediterrane Diät zeigt sowohl einen risikoreduzierenden Effekt auf die Alzheimer-Krankheit als auch auf die Konversion von mild kognitiv beeinträchtigten Patienten zur Alzheimer-Krankheit (Féart et al. 2010).

(1.2) Stadienmodelle zur Alzheimer-Krankheit

Ein bekanntes 3-Stadienmodell von H. Braak und E. Braak beruht auf neuropathologischen Vorgängen durch Amyloidablagerungen im Gehirn (Braak und Braak 1991). In diesem 3-Stadienmodell wurden die ersten Amyloidablagerungen im Isokortex, vor allem in den basalen Regionen des frontalen, temporalen und okzipitalen Lobus, gefunden (Braak und Braak 1991). Die Hippocampusformation zeigt zunächst keine Amyloidablagerungen (Braak und Braak 1991). Im nächsten Stadium weisen fast alle isokortikalen Strukturen höhere Dichten an Amyloidablagerungen auf (Braak und Braak 1991). Hingegen zeigen die primär sensorischen und motorischen Bereiche keine bis geringe Ablagerungen (Braak und Braak 1991). Die hippocampale Formation ist hier wenig betroffen (Braak und Braak 1991). Das letzte Stadium hingegen zeigt Amyloidablagerungen in allen isokortikalen Regionen sowie in einigen subkortikale Arealen, wie dem Striatum und den Thalamuskernen (Braak und Braak 1991).

Ein aktuelleres 4-Stadienmodell, basierend auf A β 42-Ablagerungen, zeigt eine hierarchische Progredienz der Amyloidablagerungen in den 52 unterschiedlichen Gehirnregionen des Harvard-Oxford-Struktur-Atlas (Grothe et al. 2017). Dieses wurde mittels PET- und MRT-Bildern von den kognitiv normalen Probanden (KN) der ADNI-GO- und ADNI-2-Studie erstellt (Grothe et al. 2017). Als Grundgerüst wurden dabei die Häufigkeiten der A β -42-Einlagerungen in den verschiedenen Gehirnregionen von den kognitiv normalen Probanden genutzt (Grothe et al. 2017). Anhand der Häufigkeiten von Amyloidablagerungen im Gehirn wurde dann ein 4-Stadienmodell mit 4 unterschiedlichen Stadien erstellt (Grothe et al. 2017).

Davon zeigen 45-55 % der Probanden Amyloidablagerungen in den basalen Strukturen des Temporallappens, im anterioren Gyrus cinguli sowie im Operculum parietale (Grothe et al. 2017). Diese Strukturen bilden das Stadium 1 des 4-Stadienmodells (Grothe et al. 2017). Das Stadium 2 beinhaltet große Teile des temporalen, frontalen und parietalen Assoziationskortex, in denen ca. 30-40 % der Probanden Amyloidablagerungen aufweisen (Grothe et al. 2017). Der primär sensomotorische Kortex, die anterior-medialen Temporallappenstrukturen, der Hippocampus, die Amygdala und andere Regionen zeigen geringere Häufigkeiten von 15-25 % und bilden das Stadium 3 des 4-Stadienmodells (Grothe et al. 2017). Die restlichen Strukturen, u. a. das Striatum und der Thalamus, bilden das letzte Stadium (Grothe et al. 2017).

Weitere Stadienmodelle zur Alzheimer-Krankheit existieren auch auf der Grundlage anderer neuropathologischer Veränderungen, wie dem TDP-43 oder den neurofibrillären Veränderungen (Braak und Braak 1991; Josephs et al. 2016). Ein 6-Stadienmodell von H. Braak und E. Braak basiert auf neurofibrillären Veränderungen wie neurofibrilläre Bündel, neuritische Plaques und Neuropilfäden (Braak und Braak 1991). Die ersten beiden Stadien beschreiben eine Verteilung der neuropathologischen Veränderungen, vor allem in den transentorhinalen Regionen sowie milde Veränderungen im Hippocampus (Braak und Braak 1991). In den Stadien 3 und 4 sind insbesondere transentorhinale, entorhinale und hippocampale Strukturen betroffen, weshalb beide Stadien zum limbischen Stadium zusammengefasst sind (Braak und Braak 1991). In den letzten beiden Stadien sind isokortikale Areale betroffen sowie die Regionen aus den vorherigen Stadien (Braak und Braak 1991).

(1.3) MRT in der AD-Diagnostik

Aktuell ist die MRT ein wichtiges Instrument zur Diagnostik der Alzheimer-Krankheit (Hane et al. 2017; Femminella et al. 2018). Denn mithilfe der MRT ist eine Messung von neuronalen Schäden möglich (Teipel et al. 2015). So ist die MRT ein wichtiger Bestandteil zur klinischen Beurteilung von AD-Verdachtsfällen (Frisoni et al. 2010). Die klinischen MRT-Geräte mit 1.5T- oder 3T-Magneten erlauben eine hochauflösende Bildgebung des Gehirns mit sehr guten Gewebskontrasten und einer räumlichen Auflösung von ≤ 1 mm (Frisoni et al. 2010). Basaia et al. 2019 haben mit ihrer Studie gezeigt, dass mithilfe der MRT eine Differenzierung zwischen AD-Erkrankten bzw. mild kognitiv beeinträchtigten Patienten und den gesunden Patienten mit einer hohen Genauigkeit möglich ist. Ebenso konnte mithilfe der MRT eine Voraussage über

die Konversion zur Alzheimer-Krankheit innerhalb von 36 Monaten gemacht werden (Basaia et al. 2019). Dabei können die strukturellen Veränderungen bereits vor dem klinischen Ausbruch einer familiären Alzheimer-Krankheit mithilfe von MRT-Untersuchungen beobachtet werden (Ridha et al. 2006). Hierbei detektieren longitudinale Messungen der Atrophieraten die Veränderungen 2-3 Jahre früher als volumetrische Querschnittsmessungen (Ridha et al. 2006). In der diagnostischen Bildgebung werden dabei MRT-Bilder mit T1-Wichtung verwendet, da diese den Kontrast zwischen grauer und weißer Substanz gut darstellen, sodass Veränderungen in der grauen Substanz besser erkannt werden können (Femminella et al. 2018). Eine Kombination von MRT und PET kann die Bildgenauigkeit erhöhen und somit zusätzliche Informationen in Hinblick auf die Diagnostik bieten (Dukart et al. 2011; Thurfjell et al. 2012).

In der AD-Diagnostik kann ein MRT-Bild die typischen regionalen und globalen Gehirnatrophien der Alzheimer-Krankheit oder anderen Formen von Demenz darstellen (Fox et al. 1996). Dabei werden die MRT-basierenden Atrophie-Messungen als gültige Marker für die Alzheimer-Krankheit sowie dessen Progredienz angesehen (Frisoni et al. 2010). Solche Veränderungen, insbesondere Atrophien in den typischen Hirnregionen, lassen sich auch bei Patienten mit einem Risiko für die familiäre Alzheimer-Krankheit feststellen (Fox et al. 1996). Das heißt, auch frühe Veränderungen können mittels MRT erkannt werden (Fox et al. 1996). So lassen sich Atrophien im medialen Temporallappen und somit in Teilen des Hippocampus, der Amygdala und des Frontallappens bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit darstellen (Scheltens et al. 1992; Lehtovirta et al. 1995). Dabei kann die Hippocampusatrophie als eines der ersten Zeichen für einen Übergang von mild kognitiv beeinträchtigt zu einer Alzheimer-Krankheit beobachtet werden (de Leon et al. 1993). Auch Veränderungen im Bereich des entorhinalen Kortex können zur frühen Diagnose einer Alzheimer-Krankheit beitragen (Bobinski et al. 1999). Allgemeiner formuliert zeigen von Alzheimer-Krankheit betroffene Patienten eine geringere Gehirnmaterie und ein geringeres Temporallappenvolumen als gesunde Patienten (Murphy et al. 1993). Gleichzeitig ist auch das Gehirnrückenmarksflüssigkeitsvolumen vergrößert (Murphy et al. 1993).

(1.4) PET in der AD-Diagnostik

In der PET-Diagnostik gibt es aktuell unterschiedliche Ansätze zur Diagnostik und Differenzierung unterschiedlicher Demenzen (Small et al. 2008). Dazu gehören u. a. die Untersuchung der Amyloidplaques und Taubündel im Gehirn durch unterschiedliche Marker und die Untersuchung des Glukosemetabolismus im Gehirn durch die 18F-FDG-PET (Small et al. 2008).

Die 18-F-FDG-PET-Diagnostik im klinischen Alltag dient dabei eher als Ergänzung zu den routinemäßigen Bildgebungen wie MRT oder CT (Small et al. 2008). So zeigen die an Alzheimer-Krankheit erkrankten Patienten im 18F-FDG-PET vor allem einen veränderten Metabolismus im parietotemporalen Kortex, im frontalen Assoziationskortex sowie im posterior-cingulären Kortex und Präcuneus (Herholz et al. 1993; Herholz et al. 2002). Somit können mithilfe der FDG-PET neuronale Schädigungen dargestellt werden (Teipel et al. 2015). Sie stellt eine sehr gute Methode zur Prognose von Demenz bei leicht kognitiv beeinträchtigten Patienten dar (Teipel et al. 2015).

Das am häufigsten verwendete PET-Radionuklid ist 18-F (Lameka et al. 2016). Dieses ist ebenfalls Bestandteil der Verbindung 18F-AV-45, welche eine hohe Bindungsaffinität und Spezifität zur Bindung von A β -Plaques zeigt (Choi et al. 2009). Auch gewährleistet diese Verbindung eine hohe Aufnahme im Gehirn sowie eine schnelle Auswaschung (Choi et al. 2009). Somit ist die 18F-AV-45 (Florbetapir) -PET für die Diagnostik von β -Amyloid-Pathologien im lebenden Menschen geeignet (Clark et al. 2011). Sie stellt eine Methode für den Nachweis und die Quantifizierung von β -Amyloidablagerungen dar (Clark et al. 2011). Zudem zeigen die 18F-markierten Amyloid-PET-Marker eine hohe Sensitivität und Spezifität in der Detektion von Amyloidaggregaten (Teipel et al. 2015). Somit ist auch eine Differenzierung zwischen AD-Patienten und kognitiv gesunden Patienten möglich (Wong et al. 2010). Bei AD-Patienten akkumuliert das Radionuklid hauptsächlich in den Regionen des Frontalkortex, des Temporalkortex und im Bereich des Präcuneus (Wong et al. 2010). Hingegen zeigen die kognitiv Gesunden eher Akkumulationen in der weißen Substanz (Wong et al. 2010). Die quantitative Analyse der Amyloidablagerungen durch Berechnung der Standardaufnahmewert-Verhältnisse ist besser geeignet als die rein visuelle Betrachtung der PET-Bilder (Camus et al. 2012). So ist das Standardaufnahmewert-Verhältnis global sowie aus den unterschiedlichen

kortikalen Regionen bei den AD- und MCI-Probanden im Vergleich zu den kognitiv gesunden Probanden höher (Camus et al. 2012). Auch eine Unterscheidung zwischen den AD-Patienten und den mild kognitiv beeinträchtigten Patienten kann mit der quantitativen Analyse der kortikalen Regionen des Präcuneus, des posterioren Cingulums und der frontalen medianen Regionen vorgenommen werden (Camus et al. 2012). Somit können pathologische Veränderungen im Gehirn bereits in einem frühen Stadium der Krankheit entdeckt werden (Fiedler et al. 2012). Im Vergleich zu den kognitiv gesunden Patienten zeigen die mild kognitiv Beeinträchtigten einen quantitativen Unterschied im posterior-cingulären Kortex (Camus et al. 2012). In Abhängigkeit von den Risikofaktoren für Amyloidakkumulationen, der klinischen Diagnose, dem Alter und dem ApoE-Genotyp variiert das Ergebnis der Florbetapir-PET-Bildgebung (Johnson et al. 2013). Die Amyloidablagerungen stehen dabei im Zusammenhang mit dem oben beschriebenen veränderten Glukosehypometabolismus (Fiedler et al. 2012).

Ein weiterer Marker für die quantitativen Amyloidablagerungen ist das Pittsburgh Compound-B (PiB), das ebenfalls die typischen Amyloidablagerungen in den typischen Regionen zeigt (Klunk et al. 2004). Dazu gehören der parietale, okzipitale, frontale und temporale Kortex sowie das Striatum (Klunk et al. 2004). Auch der PiB-Marker zeigt bei den kognitiv gesunden Probanden eine Akkumulation in Regionen des Assoziationskortex, hingegen geringere Ablagerungen in der weißen Substanz (Klunk et al. 2004). Die beiden genannten Methoden zur Amyloiddarstellung gehören dennoch nicht zur Routinediagnostik der Alzheimer-Krankheit (Fiedler et al. 2012).

Im Vergleich zu der MRT-Bildgebung erlaubt die PiB-PET sowie die 18F-FDG-PET eine Vorhersage über einen Übergang von mild kognitiv beeinträchtigten Patienten zu AD-Patienten (Brück et al. 2013). Der Einsatz von bildgebenden PET-Verfahren zur Darstellung von Amyloidpathologien ermöglicht auch im klinischen Umgang mit kognitiv beeinträchtigten Patienten einen gezielteren Gebrauch der Ressourcen in Therapie und Diagnostik (Grundman et al. 2013).

(1.5) Zielsetzung

Die Hypothesen für unsere Studie lauteten:

Auf der Basis von regionalen Amyloidablagerungen der kognitiv normalen Probanden ist die Erstellung eines 4-Stadienmodells möglich, welches die Eingliederung von Probanden anhand ihrer Diagnosegruppen zulässt. Zudem ist eine Voraussage über Progredienzen im 4-Stadienmodell und somit der Alzheimer-Krankheit anhand von klinischen sowie genetischen Prädiktoren möglich.

Dazu wurden folgende Ziele in dieser Studie verfolgt:

1. Die Erstellung eines 4-Stadienmodells auf der Basis von pathologischen Amyloidablagerungen in den typischen Hirnregionen.
2. Eine hierarchische Abfolge von Amyloidablagerungen in den jeweiligen Hirnregionen festlegen.
3. Die Querschnittsuntersuchung der Probanden, die in das 4-Stadienmodell eingegliedert sind.
4. Die Untersuchung der Probanden, die nicht in das 4-Stadienmodell einzustufen waren, um mögliche Ursachen zu finden.
5. Die Suche nach möglichen Prädiktoren für eine Stadienprogredienz im 4-Stadienmodell und somit in der Alzheimer-Krankheit, um eine mögliche Voraussage über die Progredienz der Krankheit bzw. des Probanden im Modell zu machen.
6. Die Untersuchung der unterschiedlichen Stadien des 4-Stadienmodells und deren Zusammenhang mit den unterschiedlichen Diagnosegruppen (AD, MCI, KN).
7. Ein Vergleich des 4-Stadienmodells mit dem 4-Stadienmodell aus Grothe et al. 2017 und die Erweiterung um eine longitudinale Betrachtungsweise.

Die Diagnose der Alzheimer-Krankheit und der klinische Umgang mit ihr sind aktuell eine große Herausforderung. Mit der Beantwortung der oben formulierten Hypothesen, könnten weitere Informationen zur eindeutigen Klassifizierung und Diagnose der Krankheit geschaffen werden. Ferner könnten im Zusammenhang mit unserem 4-Stadienmodell nützliche Einzelfallprädiktionen die Progredienz sowie Entwicklung der Alzheimer-Krankheit vorhersagen.

(2) Material und Methodik

(2.1) Probandenstichprobe

Die gesamte Probandenstichprobe stammte von der Datenbank der „Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)“. Davon wurden die 3D-T1-gewichteten Bilder der Magnetresonanztomografie (MRT) und die Bilder der 18F-AV45-Positronen-Emissions-Tomografie (PET) der einzelnen Probanden verwendet. Zusätzlich wurden die persönlichen Daten wie Alter, Geschlecht, klinisches Stadium der Krankheit, Aufnahmezeitpunkt der einzelnen Bilder sowie deren Bildidentifikationsnummer und Ergebnisse aus kognitiven Tests (u. a. der Mini-Mental-Status-Test) zusammengetragen. Die Probanden zum Startzeitpunkt (Grundkohorte) stimmten mit den Probanden aus der Publikation von Grothe et al. 2017 überein. Dazu wurden von den gleichen Probanden die Daten nach 2 und 4 Jahren erneut erhoben (s. Tabelle 1, S. 13). Dies war für die longitudinale Betrachtung wichtig, um die Progredienz der einzelnen Stadien der Krankheit besser darzustellen und analysieren zu können. Insgesamt ergaben sich 667 Probanden aus den Studien „ADNI-2“ und „ADNI-GO“. Von diesen 667 Probanden aus der Grundkohorte hatten alle ein PET- und ein MRT-Bild vom ähnlichen Aufnahmezeitpunkt. Zwei und vier Jahre später erhielten einige von diesen Probanden eine Folgeuntersuchung inklusive erneuter Bildgebung (s. Tabelle 1, S. 13). Dadurch konnte ein Proband bis zu drei unterschiedliche Bildaufnahmezeitpunkte der PET- und MRT- Bilder haben, die für die Analyse über einen Zeitraum von 4 Jahren verwendet wurden. Aufgrund der geringen Anzahl von Probanden aus der AD-Diagnosegruppe nach 2 Jahren, wurden diejenigen nach 4 Jahren nicht mehr betrachtet (s. Tabelle 1, S. 13).

Tabelle 1: Diagnosegruppenverteilung in den Stichproben

	Grundstichprobe	2-Jahres-Folge-Stichprobe	4-Jahres-Folge-Stichprobe
KN	179	135	90
MCI	403	274	160
AD	85	27	-
Gesamt	667	436	250

Zudem wurden die Probandenstichproben in drei Diagnosegruppen, den kognitiv normalen (KN) Probanden, den mild kognitiv beeinträchtigten (MCI) Probanden und den Probanden mit Alzheimer-Krankheit (AD) aufgeteilt (s. Tabelle 1 und Tabelle 2). Die KN-Probanden stellten die Kontrollprobanden dar. Diese hatten weder Anzeichen für eine Depression noch für eine leichte kognitive Einschränkung oder für eine Demenz (ADNI 2010a). Unter den MCI-Probanden wurden die früh sowie spät mild kognitiv beeinträchtigten Probanden zusammengefasst. Die MCI-Diagnosegruppe zeigte subjektive Gedächtnisprobleme (ADNI 2010a). Dennoch konnte die Diagnose Alzheimer-Krankheit bei diesen Probanden noch nicht gestellt werden (ADNI 2010a). Die AD-Diagnosegruppe inkludierte Probanden mit kognitiven Einschränkungen (ADNI 2010a). Zudem wurden die Kriterien der NINCDS/ADRDA für eine wahrscheinliche Alzheimer-Krankheit eingehalten (ADNI 2010a). Weitere Kriterien für die Einteilung in die jeweiligen Diagnosegruppen sind der Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2: Kriterien zur Einteilung in die Diagnosegruppen (ADNI 2010a)

	KN	MCI	AD
MMST	24-30	24-30	20-26
CDR	0	0.5	0.5 oder 1.0
CDR-Unterkategorie Gedächtnis	0	Min. 0.5	-
Kognitive Funktion (in Bezug auf die Wechsler-Gedächtnis-Skala, logisches Gedächtnis II)	normal	abnormal	abnormal

(2.2) Neuropsychologie

Der folgenden Absatz über den Mini-Mental-Status-Test bezieht sich auf die Publikation von Folstein et al. 1975. Der Mini-Mental-Status-Test (MMST) ist ein klinisches diagnostisches Instrument, bei dem mittels 11 Fragen die kognitiven Funktionen des Patienten eingeschätzt werden. Der MMST kann dazu verwendet werden, die kognitiven Beeinträchtigungen quantitativ abzuschätzen und kognitive Veränderungen fortlaufend zu dokumentieren. In der Regel dauert der Test 5-10 Minuten. Er ist dazu in 2 Einheiten aufgeteilt. In der ersten Einheit

wird der Patient in Orientierung, Gedächtnis und Aufmerksamkeit geprüft, in der dieser eine maximale Punktzahl von 21 Punkten erreichen kann. In der zweiten Einheit soll der Proband verbalen und schriftlichen Anweisungen folgen, ein Polygon zeichnen, einen Satz spontan schreiben und erkennen. Hier können maximal 9 Punkte erreicht werden. Insgesamt ist eine Punktzahl von 0-30 Punkten möglich. Dieser Test dient als begleitende und nicht als alleinige Diagnostik.

Neben weiteren kognitiven Tests wurde der MMST an der gesamten Probandenkohorte aus den Studien „ADNI-GO“ und „ADNI-2“ angewandt (ADNI 2010b). Neben dem MMST wurde der Bildungswert einzelner Probanden betrachtet. Dieser beschreibt die Anzahl der Bildungsjahre (ADNI 2010a). Dazu wurden für unterschiedliche Bildungsabschlüsse eine unterschiedliche Anzahl von Bildungsjahren festgelegt (ADNI 2010a).

Die klinische Demenzskala (CDR) stellt auch ein Instrument zur Bewertung der kognitiven Fähigkeiten dar (Morris 1993). Dazu ist diese in sechs Kategorien aufgeteilt (Morris 1993). Diese Kategorien testen das Gedächtnis, die Orientierung, die Beurteilung und Problemlösung, Gemeinschaftsangelegenheiten, das Heim und die Hobbys sowie die Körperpflege (Morris 1993).

Die Wechsler-Gedächtnis-Skala ist 1945 von David Wechsler entwickelt worden und stellt einen Test zur schnellen Erfassung der kognitiven Leistung dar (Wechsler 1945). Er besteht aus unterschiedlichen Einheiten, die durch unterschiedliche Aufgaben die kognitiven Fähigkeiten testen soll (Wechsler 1945). Im Verlauf der Zeit wurden neuere Versionen der Skala entwickelt (Kent 2013). In unserer Studie wurde dabei die überarbeitete Wechsler Gedächtnis-Skala von 1987 verwendet (ADNI 2010a). Hier erfolgte die Testung der kognitiven Funktion hauptsächlich durch die logische Gedächtnis-Subskala (ADNI 2010a).

(2.3) Magnetresonanztomografie

In Anlehnung an das Buch von Weishaupt et al. 2014 wird im folgenden Abschnitt der Aufbau und die Funktionsweise der MRT beschrieben. Das MRT-Gerät besteht aus unterschiedlichen Elementen, die für die Bildgebung nötig sind. Zum Aufbau des MRTs gehört u. a. ein Magnet zur Erzeugung eines Magnetfeldes, mehrere Gradientenspulen in X-, Y- und Z-Richtung, ein

Hochfrequenzsystem, weitere Spulen und ein Computer. Die Stärke des Magnetfeldes liegt meist zwischen 0,1–3,0 T. Die Gradientenspulen erzeugen wiederum weitere Magnetfelder, die für die Schichtwahl und Ortskodierung wichtig sind. Zum Erstellen eines Magnetfeldes benötigen diese dazu einen zusätzlichen Verstärker. Zu dem Hochfrequenzsystem gehören ein oder mehrere (bei Hochfeld-MR-Bildgebung) Hochfrequenzsender und Hochfrequenzempfänger aus Empfangsspulen. Letztlich steuert und kontrolliert der Computer Funktionen, wie den Wechsel zwischen den Gradienten oder den Hochfrequenz-Spulen sowie die Verarbeitung der Daten.

Die Magnetresonanztomografie erstellt Bilder auf Basis von Wasserstoffsignalen aus Geweben mit einem hohen Wasserstoffanteil, vor allem Lipiden und Wasser (Hendrick und Haacke 1993). Denn Wasserstoff besitzt nur ein einzelnes Proton im Kern, welches ein kleines Magnetfeld erzeugt (Hendee und Morgan 1984). Dieser kleine Magnet besitzt einen Spin, der sich in Abwesenheit eines externen Magneten zufällig verhält (Anthony H. Aletras 2008). Denn durch den Spin wird auch die elektrische Ladung des Protons bewegt (Schild 1997). Wiederum ist eine sich bewegende elektrische Ladung ein elektrischer Strom, der ein Magnetfeld erzeugt (Schild 1997). Wenn diese Magneten jedoch in die Nähe eines Magnetfeldes (wie in der MRT) gebracht werden, so richten sich die kleinen Magnete parallel oder anti-parallel zum Magnetfeld aus, wobei es einen kleinen Überschuss an parallelen Ausrichtungen gibt (Anthony H. Aletras 2008). Der Grund hierfür ist, dass die parallele Ausrichtung einem niedrigeren Energieniveau entspricht (Schild 1997). Der Überschuss erzeugt in der MRT erst dann ein Signal, nachdem ein Radiofrequenzimpuls über 1-5 ms emittiert wurde (Anthony H. Aletras 2008). Dadurch nimmt die Transversalmagnetisierung der Protonen zu und die Längsmagnetisierung ab (Schild 1997). Nach dem Abschalten des emittierten Radiofrequenzimpulses hingegen nimmt die Transversalmagnetisierung ab und die Längsmagnetisierung baut sich langsam wieder auf (Weishaupt et al. 2014). Hierbei beschreibt die T1-Relaxationszeit, auch Spin-Gitter Relaxation genannt, die erneute Ausrichtung des magnetischen Moments entlang des von außen angelegten Magnetfeldes (Längsmagnetisierung) (Hendee und Morgan 1984). Es handelt sich um einen Vorgang, in dem Energieaustausche mit der lokalen Umgebung stattfinden (Anthony H. Aletras 2008). Dabei besitzen unterschiedliche Stoffe unterschiedliche T1-Werte (Hendee und Morgan 1984). Die T2-Relaxationszeit, auch Spin-Spin Relaxation genannt, beschreibt einen Vorgang, der nur auf Spin-Spin-Wechselwirkungen basiert (Anthony H. Aletras 2008). Mit der Zeit, nachdem eine Radiofrequenz entsendet wurde, akquirieren die Spins unterschiedliche

Rotationswinkel zueinander (Anthony H. Aletras 2008). Letztlich gelangen sie zur Zufälligkeit zurück, zu dem Zustand bevor die Radiofrequenz emittiert wurde (Anthony H. Aletras 2008). Dieser Vorgang wird als T2-Relaxation bezeichnet und erfolgt auf transversaler Ebene (Anthony H. Aletras 2008). Sie beschreibt also eine Abnahme der Transversalmagnetisierung (Weishaupt et al. 2014). Die Stärke des Signals wird durch die Protonenkonzentration sowie die Relaxationszeiten T1 und T2 beeinflusst (Hendee und Morgan 1984). Darüber hinaus gibt es noch die T2*-Relaxation, die die zusätzlichen Wechselwirkungen weiterer Inhomogenitäten des lokalen Magnetfeldes beachtet (Anthony H. Aletras 2008).

Da die Konzentration von Wasser in unterschiedlichen Geweben keine großen Unterschiede aufweist, zeigen reine Protonenkonzentrationsbilder einen geringen Kontrast (Hendee und Morgan 1984). Dennoch zeigen diese einen besseren Kontrast zwischen grauer und weißer Substanz im Vergleich zu einem computertomografischen Bild (Hendee und Morgan 1984). Das heißt, basierend auf den Wasserstoffanteilen sowie den Wasserstoffrelaxationszeiten existieren verschiedene Kontraste in den unterschiedlichen Geweben (Hendrick und Haacke 1993). Die Wasserstoffrelaxationszeiten lassen sich wiederum durch Kontrastmittel unterschiedlich magnetisch beeinflussen, sodass dementsprechend auch der Kontrast verändert werden kann (Hendrick und Haacke 1993). Der Gebrauch von Kontrastmitteln kommt meistens zum Einsatz, um kleinere Läsionen, die durch den Partialvolumenfehler oder ähnlichen Umgebungsstrukturen maskiert werden, sichtbar zu machen (Hendrick und Haacke 1993). Im Vergleich zur CT benötigt die MRT eine längere Zeit zum Erstellen eines Bildes, da das Magnetresonanzsignal schwach ist und somit durch andere elektronische Einflüsse verdeckt werden kann (Hendee und Morgan 1984). Daher müssen die Radiofrequenzen wiederholt gemessen werden (Hendee und Morgan 1984).

Die MRT-Bildgebung der Probanden aus den Studien „ADNI-GO“ und „ADNI-2“, aus denen die gesamte Probandenstichprobe entstammte, basierte auf 3T-Untersuchungen mit T1-gewichteten Bildgebungsparametern (ADNI). In den Bildgebungssitzungen wurden unterschiedliche Bilder erstellt, wovon in dieser Studie die MPRAGE- / IR-SPGR-Bilder von Bedeutung waren. Die MPRAGE (engl. „magnetization-prepared rapid gradient-echo“) - Sequenz ist eine Technik in der hochauflösenden 3D-MRT-Untersuchung (Mugler und Brookeman 1990). Die MPRAGE-Bilder zeigen, im Vergleich zu den Spin-Echo-Bildern, einen besseren Kontrast zwischen der grauen und weißen Substanz sowie der zerebrospinalen

Flüssigkeit im Gehirn (Brant-Zawadzki et al. 1992). Auch die IR-SPGR (engl. „inversion-recovery spoiled gradient echo“-) Sequenz dient der besseren Kontrastdarstellung zwischen den Gehirngeweben (Leow et al. 2006). Beide Sequenzen sind durch Magnetisierung hergestellte Inversionswiederherstellungssequenzen (Leow et al. 2006). In der Bildgebung wurde darauf geachtet, dass das gesamte Gehirn mit Schädelknochen aufgenommen wurde. In der frontalen / posterioren Ebene sollte zudem die Nase enthalten sein. Dazu wurde in der Bildgebung darauf geachtet, dass sich bei jeder Sitzung das zentrierte Fadenkreuz auf der Nase zwischen den Augenbrauen befand, um so reproduzierbare Bilder von unterschiedlichen Probanden zu erstellen (ADNI 2014).

(2.4) Positronen-Emissions-Tomografie

Für die Positronen-Emissions-Tomografie (PET) werden Detektoren benötigt, die um das zu untersuchende Objekt in Ringen angeordnet sind (Srilalan Krishnamoorthy et al. 2017). Dabei handelt es sich um zusammenschaltete Gammadetektoren für die Detektion der entstehenden Vernichtungsstrahlen (Ostertag 1992). Diese sollen die Position und Energie der koinzidenten Photonen messen (Srilalan Krishnamoorthy et al. 2017). Die Paardetektoren registrieren nur dann ein Ereignis, wenn die beiden Quanten mit einer Energie von 511 keV und einer sehr geringen Zeitdifferenz auf die zusammengehörigen Detektoren treffen (Ostertag 1992). Ein Standard PET-Detektor besteht aus einem anorganischen Szintillationskristall mit einem Photosensor (Srilalan Krishnamoorthy et al. 2017). Die Photosensoren sind meistens Photovervielfacherröhren, die die detektierten Energien in ein proportionales elektrisches Signal umwandeln (Srilalan Krishnamoorthy et al. 2017). Die PET ermöglicht damit eine Untersuchung anatomischer Strukturen sowie biochemischer Prozesse (Phelps und Mazziotta 1985).

Für die PET-Bildgebung werden Radiopharmazeutika verwendet, die mit Positronen emittierenden Radioisotopen markiert sind (Lameka et al. 2016). Die Radionuklide selbst werden mithilfe eines Zyklotrons produziert (Turkington 2001). Eine Eigenschaft der Radiopharmazeutika, welche für die PET-Bildgebung verwendet werden, ist deren kurze Halbwertszeit (Turkington 2001). Die abgegebenen Positronen interagieren mit der Materie, die sie durchdringen und verlieren dabei Energie (Turkington 2001). Durch den Energieverlust interagiert das Positron letztlich mit einem Elektron (Turkington 2001). Dadurch entstehen

zwei Photonen, die jeweils mit einer Energie von 511 keV in entgegengesetzter Richtung emittiert werden (Turkington 2001). Hierbei werden die Informationen über Flugzeit, Position und Energie genutzt, um ein Bild zu erstellen (Srilalan Krishnamoorthy et al. 2017). Die räumliche Auflösung hängt dabei von zwei entscheidenden Faktoren ab, der zurückgelegten Distanz des Positrons von der Emission zur Interaktion mit dem Elektron und der Akollinearität während des Elektron-Positron-Vernichtungsprozesses (Srilalan Krishnamoorthy et al. 2017). Die zurückgelegte Distanz des Positrons wiederum ist von der kinetischen Energie des Positrons abhängig (Srilalan Krishnamoorthy et al. 2017). Dabei werden nicht alle Vernichtungsstrahlen detektiert, sodass auch einige Informationen verloren gehen (Lameka et al. 2016). Einer der Störfaktoren ist die Streuung der Vernichtungsstrahlen, wodurch die Flugbahn falsch rekonstruiert wird (Lameka et al. 2016). Durch die Absorption und Streuung werden zudem Signale abgeschwächt, woraus ebenfalls eine schlechtere Auflösung resultiert (Turkington 2001). Außerdem kann auch durch zufällig detektierte Ereignisse die Bildqualität verschlechtert werden (Turkington 2001). Ferner haben die Detektoren eine gewisse Totzeit, die bei höheren Detektionsraten zu einer Verschlechterung der Bildqualität beiträgt (Turkington 2001). Daher und durch andere Störfaktoren sind Korrekturen notwendig, um aus den Daten ein Bild zu erstellen (Lameka et al. 2016).

In der „ADNI-GO“- und „ADNI-2“-Studie, aus denen die gesamte Probandenstichprobe entstammte, wurde den Probanden zur Erstellung des ^{18}F -AV-45 PET Bildes ein 370 MBq (10mCi +/- 10 %) Bolus von AV-45 injiziert. Die Abkürzung ^{18}F -AV-45 wird auch als ^{18}F -Florbetapir bezeichnet. Sie steht für die chemische Struktur (E)-4-(2-(6-(2-(2-(2- ^{18}F -fluoroethoxy)ethoxy)ethoxy)pyridin-3-yl)vinyl)-N-methyl Benzenamin (Choi et al. 2009). Dabei ist ^{18}F der Radionuklid (Lameka et al. 2016). Nach 50 Minuten wurde dann der 20-minütige Gehirn PET-Scan durchgeführt (ADNI 2011b; ADNI 2011a). Nach dem Scan wurde das Bild überprüft. Bei Bewegungsartefakten wurde die Bildgebung wiederholt (ADNI 2011b; ADNI 2011a).

(2.5) ApoE-Genotyp-Untersuchung

Für die Analyse der Prädiktoren in unserem 4-Stadienmodell wurde der Faktor ApoE- ϵ 4-Positivität betrachtet. Die Untersuchung des Gens in der Stichprobe erfolgte über eine Blutprobe (10mL EDTA-Röhrchen) (ADNI 2010a). Diese sollte innerhalb der ersten 24

Stunden am zuständigen Labor zur Genotyp Analyse eingehen (ADNI 2010a). Dabei wurde die Blutprobe bei Raumtemperatur gehalten und bei Umgebungstemperatur transportiert (ADNI 2010a). Falls die Blutprobe für die Analyse nicht tauglich war, wurde eine neue Blutprobe benötigt (ADNI 2010b; ADNI 2015).

(2.6) Präprozessierung und Prozessierung

Für die Bearbeitung der PET- und MRT-Bilder wurde SPM12, Version 6906 und Version 7219, verwendet. Bei SPM12 handelt es sich um ein Computerprogramm, das zur statistischen Bearbeitung von Bildern verwendet wurde. In das Programm SPM12 integriert war das Bearbeitungsprogramm PET-PVE12 für die Partial-Volumen-Effekt-Korrektur von den PET-Bildern des Gehirns. Durch das PET-PVE12-Bearbeitungsprogramm war die automatisierte Bearbeitung der PET-Bilder möglich. Die automatisierte Bearbeitung betraf hauptsächlich die Partial-Volumen-Effekt-Korrektur, um die begrenzte Genauigkeit der PET-Bilder durch den Partialvolumeneffekt zu verbessern. Die empfangenen Signale waren dadurch genauer und somit zuverlässiger (Gonzalez-Escamilla et al. 2017a). Der Partialvolumeneffekt beschreibt zwei artifizielle Effekte in der Bildgebung (Soret et al. 2007). Der eine artifizielle Effekt wird durch die endliche räumliche Auflösung der Bildgebung verursacht, wodurch ein Überschwappen von Signalen in andere Regionen erfolgt (Soret et al. 2007). Der andere artifizielle Effekt entsteht durch die Bildung von Voxel und deren Signalmittelwerten in der Bildgebung (Soret et al. 2007). Denn die Voxel können unterschiedliche Gewebetypen enthalten, von denen der Signalmittelwert gebildet wird (Soret et al. 2007). Zur Berechnung der Regionen von Interesse wurden aus einem modifizierten „Harvard-Oxford-Atlas“ für kortikale und subkortikale Strukturen 52 Hirnregionen ausgewählt. Dabei wurden die Regionen des gesamten Kortex, des Striatums, des Hippocampus, der Amygdala und des Thalamus berücksichtigt. Zusätzlich wurde die Erweiterung CAT12 im SPM12 verwendet, um die unterschiedlichen Signale aus den unterschiedlichen Gewebetypen im Gehirn zu berechnen und die Segmentierung der MRT-Bilder durchzuführen. CAT12 wurde dazu entwickelt, um eine computerorientierte Analyse der Anatomie zu vollziehen. Dafür wurden unterschiedliche Methoden, wie die Voxel basierte Morphometrie, die Deformations basierte Morphometrie, die Region von Interesse Morphometrie oder die Oberflächen basierte Morphometrie genutzt (Gaser und Kurth 2019). Im Folgenden werden nun die einzelnen Schritte in chronologischer Reihenfolge beschrieben (s. Abbildung 1, S. 20).

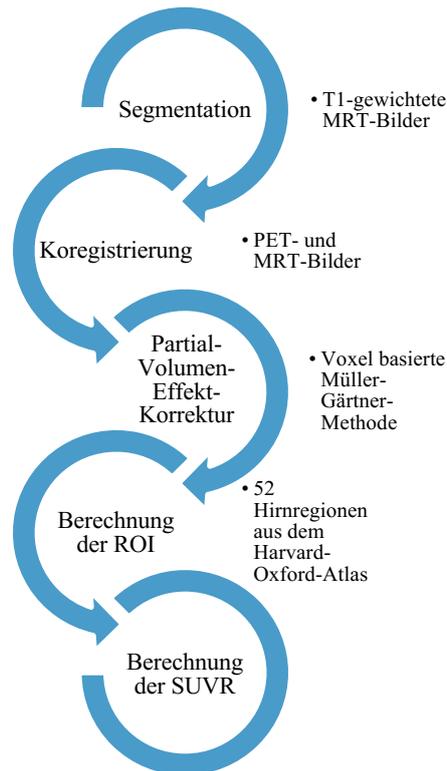


Abbildung 1: Übersicht der Präprozessierung

Mithilfe des Bearbeitungsprogrammes CAT12 im Experten-Modus wurde die Segmentation der MRT-Bilder durchgeführt. Aus den T1-gewichteten MRT-Bildern wurden die Gewebekarten der grauen und weißen Substanz und der zerebrospinalen Flüssigkeit erstellt (s. Abbildung 2, S. 21). Neben den gewonnenen Gewebekarten wurde noch ein weiteres MRT-Bild ohne Schädelknochen gesichert. Dieses war für die weitere Bearbeitung in der Koregistrierung mit den PET-Bildern nötig. Weitere Bilder bzw. Daten, wie die Bias korrigierte Version der Bilder, wurden mittels der Segmentation erstellt. In den Bias korrigierten Versionen der Bilder wurden visuelle Artefakte durch einheitlichere Intensitäten in den unterschiedlichen Gewebetypen vermehrt vermieden. Zusätzlich wurden die Vorwärts- und Invers-Vorwärts-Deformationsfelder und die Gewebekarten bestimmt. Auch diese waren für weitere Schritte in der Präprozessierung notwendig (Gabriel González-Escamilla et al. 2016).

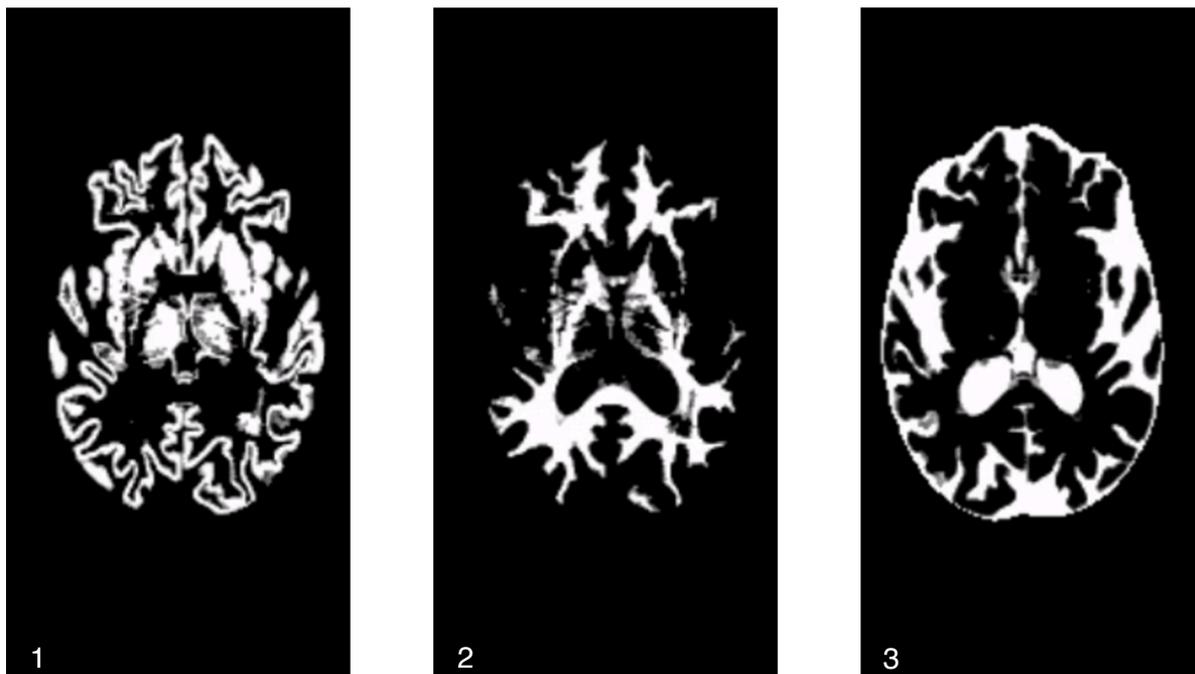


Abbildung 2: Gewebekarten aus der Segmentierung

1 = graue Substanz; 2 = weiße Substanz; 3 = zerebrospinale Flüssigkeit

Dann folgte die Koregistrierung der PET- und MRT-Bilder. Zuvor mussten diese auf ihren Ursprung im Bild überprüft werden. Der festgelegte Bildursprung lag bei der Commissura anterior im Gehirn. Falls ein unterschiedlicher Ursprung vorlag, wurde dieser neu ausgerichtet. Bei der Koregistrierung wurden die MRT- und PET-Bilddaten aufeinander abgestimmt, sodass eine Koordinate im MRT-Bild derselben Koordinate im PET-Bild entsprach. Dabei wurden die oben beschriebenen MRT-Bilder ohne Schädelknochen verwendet. Erst dann konnte die Partial-Volumen-Effekt-Korrektur mittels der Müller-Gärtner-Methode erfolgen.

Bei der Partial-Volumen-Effekt-Korrektur wurde die Voxel basierte Müller-Gärtner-Methode verwendet, welche die am häufigsten verwendete Methode zur Partial-Volumen-Effekt-Korrektur ist (Erlandsson et al. 2012). Dabei nutzt diese Methodik die genauen anatomischen Bilder aus der MRT zur Partial-Volumen-Effekt-Korrektur der grauen Substanz (Müller-Gärtner et al. 1992). Diese basiert auf einem 3-Kompartimenten-Algorithmus (Gabriel González-Escamilla et al. 2016). Mithilfe der Partial-Volumen-Effekt-Korrektur wurden dann die Daten der 3 unterschiedlichen Gewebetypen verwendet, um hineinstreuende Effekte vom umgebenden Gewebe in die graue Substanz bzw. herausstreuende Effekte von der grauen Substanz in andere Gewebetypen zu reduzieren (Gabriel González-Escamilla et al. 2016). Es

wurde zwischen Gehirngewebe und zerebrospinaler Flüssigkeit unterschieden (Gabriel González-Escamilla et al. 2016). Zunächst wurden die aus der MRT-Segmentation gewonnenen Gewebekarten der grauen und weißen Substanz sowie der zerebrospinalen Flüssigkeit verwendet. Diese mussten mithilfe der Vorwärts-Deformationsfelder und den dazugehörigen koregistrierten PET-Bildern in den Standardraum übermittelt werden. Als Ergebnis erhielt man ein neues Bild im Standardraum. Im nächsten Schritt wurde die Gewebemaske für den jeweiligen Gewebetyp der entsprechenden Diagnosegruppe berechnet. Die zuvor berechneten Gewebekarten der jeweiligen Diagnosegruppen im entsprechenden Zeitintervall wurden nun im SPM12 neu berechnet, sodass man als Ausgabe ein einziges Bild mit einer höheren Genauigkeit erhielt. Erst dann bekam man die selbst berechnete Gewebemaske für das spezifische Gewebe der jeweiligen Diagnosegruppe. Äquivalent erfolgte dies für die anderen Gewebetypen. Die Gewebemasken waren für die Partial-Volumen-Effekt-Korrektur nötig, um die gewünschten Gewebesignale aus den unterschiedlichen Gewebetypen berechnen zu können. Nun wurde mittels des Bearbeitungsprogrammes PET-PVE12 das Signal der weißen Substanz sowie das Signal der zerebrospinalen Flüssigkeit bestimmt. Als Ausgabe erhielt man eine Liste von Werten. Jeder Wert stand für ein Signal aus dem jeweiligen Gewebetyp eines PET-Bildes. Mit diesen berechneten Werten, den koregistrierten PET-Bildern und den Gewebekarten wurde nun die Partial-Volumen-Effekt-Korrektur in dem PET-PVE12-Bearbeitungsprogramm durchgeführt. Wichtig war dieser Schritt, um die Signale aus den einzelnen Bereichen verwerten zu können bzw. um eine höhere Bildgenauigkeit zu erlangen (s. Abbildung 3, S. 23) (Gabriel González-Escamilla et al. 2016; Gonzalez-Escamilla et al. 2017b).

Daraufhin erfolgte die Berechnung der Regionen von Interesse. Die Signale aus diesen Regionen wurden aus den partialvolumeneffektkorrigierten PET-Bildern aus den 52 unterschiedlichen Hirnregionen gewonnen. Als Ergebnis erhielt man eine Matrix mit den unterschiedlichen Probanden und den dazugehörigen 52 Werten für die jeweilige anatomische Region im Gehirn aus dem modifizierten Harvard-Oxford-Atlas.

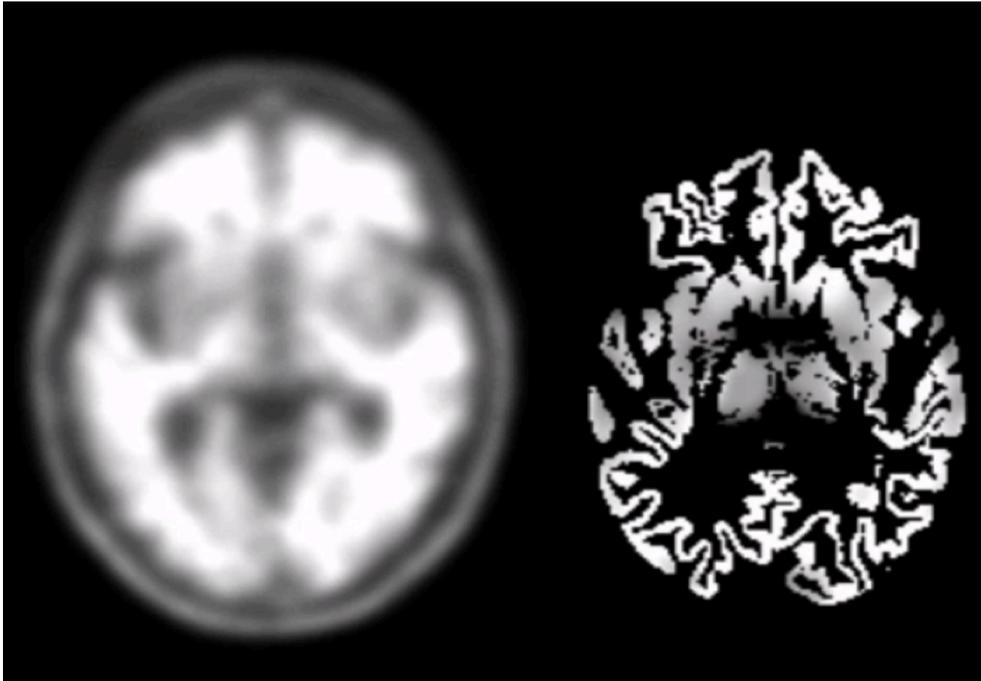


Abbildung 3: *Transversales PET-Schnittbild nach der PVE*

links = PET-Bild vor der weiteren Präprozessierung; rechts = nach der Partial-Volumen-Effekt-Korrektur

Nun wurden die Standardaufnahmewert-Verhältnisse (SUVR) der jeweiligen Probanden in den entsprechenden Hirnregionen berechnet. Dazu wurden die Werte der Regionen von Interesse aus dem vorherigen Schritt durch die Signalwerte aus dem Kleinhirn dividiert. Dies erfolgte, um die Objektivität der einzelnen Werte zu erhöhen, da die Signalstärke bzw. die Aufnahme des Markers in den einzelnen Hirnregionen individuell waren. Durch die Relativierung der Werte konnten diese nun untereinander verglichen werden.

Die durchschnittlichen Intensitäten aus dem Kleinhirn wurden mithilfe des PETPVE12-Bearbeitungsprogrammes und der Centiloid-Projekt-Maske für das ganze Kleinhirn aus den PET-Bildern im Standardraum berechnet. Für jedes PET-Bild ergab sich somit ein Wert mit der durchschnittlichen Intensität für das gesamte Kleinhirn. Dieser wurde dann für die Berechnung der SUVR der Regionen von Interesse genutzt.

Letztlich wurde die globale durchschnittliche Intensität berechnet. Diese Berechnung erfolgte mithilfe der Centiloid-Projekt-Maske, die mithilfe der grauen Substanz Gewebemaske modifiziert wurde. Als Ergebnis erhielt man eine binäre Maske mit einem Grenzwert von 0.5.

Diese wurde nun verwendet, um die globale durchschnittliche Intensität jedes Probanden zu berechnen.

(2.7) Erstellung des 4-Stadienmodells

Nach der Bearbeitung der Bilder wurde im nächsten Schritt der Grenzwert für die einzelnen regionalen Standardaufnahmewert-Verhältnisse umgerechnet. Dieser Grenzwert bestimmte im 4-Stadienmodell, ob eine Amyloidablagerung in der jeweiligen Hirnregion für einen Probanden als positiv oder negativ bewertet wurde. Auf Grundlage des Standardaufnahmewert-Verhältnisses $SUVR_{Cer} = 1,135$ wurde dieser Grenzwert mithilfe der Daten aus der kognitiv normalen Diagnosegruppe der Grundkohorte umgerechnet. Dies geschah mittels linearer Regression aus dem Quotienten der durchschnittlichen Kortex Intensitäten der partialvolumenkorrigierten Bilder und dem durchschnittlichen Kleinhirnwert sowie aus dem Quotienten der durchschnittlichen Intensitäten der nicht partialvolumenkorrigierten Bilder, geteilt durch den durchschnittlichen Kleinhirnwert. Dabei handelte es sich um Werte aus dem Standardraum. Die lineare Gleichung für die Umrechnung des Grenzwertes lautete $1,3888 * x - 0,7043$. Zur Berechnung des Grenzwertes wurde nun für $x = 1,135$ eingesetzt. Das heißt, wenn das Standardaufnahmewert-Verhältnis aus einer der 52 Gehirnregionen größer als der umgerechnete Grenzwert war, war dieser Bereich für die Amyloidablagerung positiv. Befindet sich der Wert unterhalb dieses Grenzwertes, so wurde der Bereich als negativ bewertet.

Basierend auf den Frequenzen der kognitiv normalen Probanden aus der Grundkohorte wurde ein 4-Stadienmodell erstellt (s. Abbildung 4, S. 25). Die Stadien wurden anhand der Häufigkeiten von positiven Amyloidablagerungen in den 52 Gehirnregionen in absteigender Reihenfolge aus den Grunddaten der kognitiv normalen Probanden bestimmt. Dazu wurde die höchste Frequenz von positiven Amyloidablagerungen in diesen Regionen in 4 gleich große Abschnitte aufgeteilt, sodass 4 gleich große Frequenzintervalle entstanden. Anschließend wurde untersucht, welche Hirnregionen mit der dazugehörigen Frequenz in welches der 4 Frequenzintervalle gehörte. Gehirnregionen mit einer hohen Frequenz gehörten zu den niedrigeren Stadien, Gehirnregionen mit einer geringen Frequenz dagegen zu den höheren Stadien. Dadurch ergaben sich aus den Frequenzintervallen die anatomischen Stadien I-IV, aufgebaut anhand der Häufigkeiten der Amyloidpositivität in den unterschiedlichen 52 Gehirnregionen.

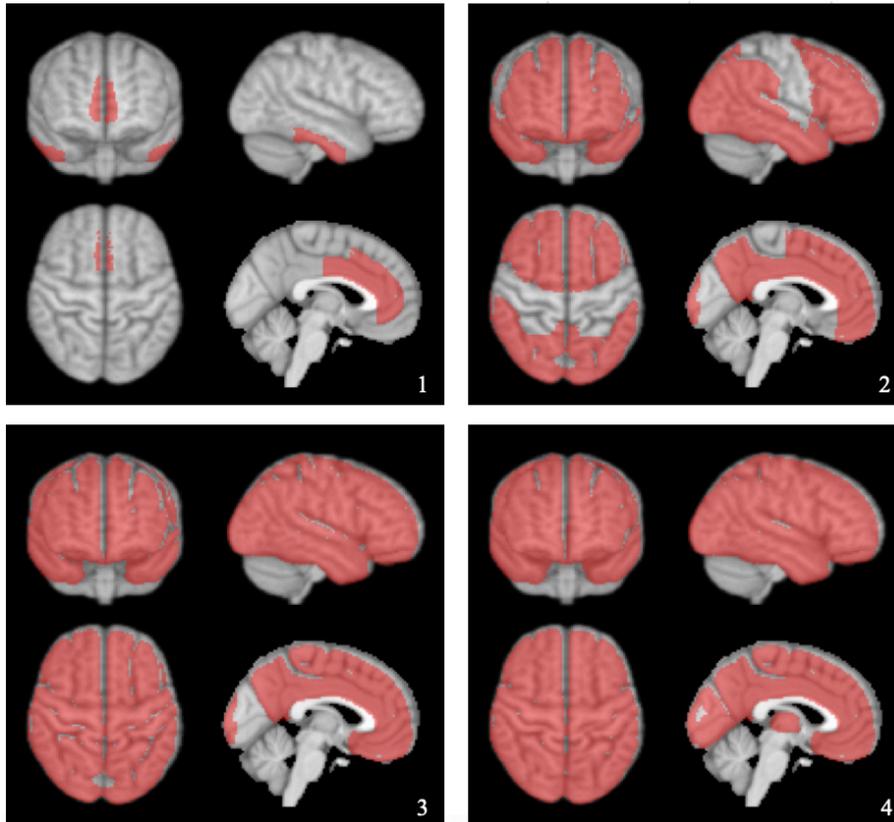


Abbildung 4: Darstellung der Stadien 1 - 4

1 = Stadium 1; 2 = Stadium 2; 3 = Stadium 3; 4 = Stadium 4

Nun wurde bei einem Probanden geschaut, in welchen dieser 4 anatomischen Stadien (Stadium I-IV), dieser amyloidpositiv war (s. Tabelle 3, S. 26). Dazu wurden die Mittelwerte aus den Standardaufnahmewert-Verhältnissen aus den 52 Gehirnregionen berechnet und mit dem umgerechneten Grenzwert überprüft. Wenn mindestens die Hälfte der Regionen, die zu dem jeweiligen anatomischen Stadium gehörten, positiv waren, so war auch der Proband in diesem Stadium positiv. Um nun den Probanden in ein Stadium des 4-Stadienmodells (Stadium 1-4) einzugliedern, musste dieser in den entsprechenden anatomischen Stadien positiv sein (s. Abbildungen 5, S. 27 und Tabelle 3, S. 26). Sprich ein Proband wurde in das Stadium 2 eingegliedert, wenn dieser eine positive Amyloidablagerung in den anatomischen Stadien I und II aufwies.

Tabelle 3: Beispielhafte Eingliederung eines Probanden in das 4-Stadienmodell

Regionen von Interesse	Werte	SUVR	SUVR > Grenzwert?	Stufenzugehörigkeit der Region von Interesse	Liegen über 50% der Regionen einer Stufe über dem Grenzwert?	Stadium-zugehörigkeit des Probanden
<i>Gyrus temporalis inferior, anteriorer Bereich</i>	1,9662	1,5869	Ja	Stufe I	Ja	Stadium 4
<i>Gyrus cingularis, anteriorer Bereich</i>	1,8217	1,4703	Ja	Stufe I		
<i>Gyrus paracingularis</i>	2,2110	1,7845	Ja	Stufe I		
<i>Gyrus temporalis inferior, posteriorer Bereich</i>	2,3382	1,8872	Ja	Stufe I		
<i>Kortex orbitalis frontalis</i>	1,9460	1,5706	Ja	Stufe II		
<i>Kortex fusiforme temporale, anteriorer Bereich</i>	1,9159	1,5464	Ja	Stufe II		
<i>Striatum</i>	1,5688	1,2662	Ja	Stufe II		
<i>Gyrus cingularis, posteriorer Bereich</i>	2,2763	1,8372	Ja	Stufe II		
<i>Gyrus supramarginalis, posteriorer Bereich</i>	2,3468	1,8941	Ja	Stufe II		
<i>Kortex okzipitale laterale superiorer Bereich</i>	2,2683	1,8307	Ja	Stufe II		
<i>Frontaler Pol</i>	2,0205	1,6308	Ja	Stufe II		
<i>Gyrus temporalis medialis, temporookzipitaler Teil</i>	2,2119	1,7852	Ja	Stufe II		
<i>Frontal Operculum Kortex</i>	2,2258	1,7964	Ja	Stufe II		
<i>Gyrus frontalis superior</i>	2,0776	1,6768	Ja	Stufe II		
<i>Gyrus frontalis medialis</i>	2,1843	1,7629	Ja	Stufe II		
<i>Temporaler Pol</i>	1,7807	1,4372	Ja	Stufe II		
<i>Kortex okzipitale laterale, inferiorer Bereich</i>	2,1049	1,6989	Ja	Stufe II		
<i>lobulärer Kortex juxtaponitionale</i>	1,9572	1,5797	Ja	Stufe II		
<i>Gyrus temporalis medialis, anteriorer Bereich</i>	1,7104	1,3805	Ja	Stufe II		
<i>Gyrus angularis</i>	2,2799	1,8401	Ja	Stufe II		
<i>Gyrus frontalis inferior pars triangularis</i>	1,8603	1,5015	Ja	Stufe II		
<i>Gyrus temporalis superior, posteriorer Bereich</i>	1,9598	1,5818	Ja	Stufe II		
<i>Gyrus supramarginalis, anteriorer Bereich</i>	2,1065	1,7002	Ja	Stufe II		
<i>Gyrus frontalis inferior pars opercularis</i>	2,0060	1,6190	Ja	Stufe II		
<i>Kortex insularis</i>	1,7423	1,4062	Ja	Stufe II		
<i>Gyrus temporalis medialis, posteriorer Bereich</i>	1,9283	1,5563	Ja	Stufe II		
<i>Okzipitaler Pol</i>	1,5111	1,2196	Ja	Stufe II		
<i>Kortex frontalis medialis</i>	1,9695	1,5896	Ja	Stufe II		
<i>Kortex operculare parietale</i>	2,2075	1,7817	Ja	Stufe II		
<i>Gyrus temporalis inferior temporookzipitaler Teil</i>	2,2785	1,8390	Ja	Stufe II		
<i>Kortex precuneus</i>	2,4429	1,9717	Ja	Stufe II		
<i>Lobulus parietalis superior</i>	2,1036	1,6978	Ja	Stufe III		
<i>Kortex subcallosa</i>	1,8120	1,4625	Ja	Stufe III		
<i>Gyrus temporalis superior, anteriorer Bereich</i>	1,6317	1,3169	Ja	Stufe III		
<i>Kortex opercularis centralis</i>	1,9464	1,5710	Ja	Stufe III		
<i>Kortex fusiformis temporalis, posteriorer Bereich</i>	1,7888	1,4437	Ja	Stufe III		
<i>Kortex fusiforme okzipitale temporale</i>	1,8600	1,5012	Ja	Stufe III		
<i>Gyrus precentralis</i>	1,5597	1,2588	Ja	Stufe III		
<i>Gyrus fusiformis okzipitale</i>	1,8194	1,4684	Ja	Stufe III		
<i>Planum Temporale</i>	1,8860	1,5222	Ja	Stufe III		
<i>Amygdala</i>	1,2203	0,9849	Ja	Stufe III		
<i>Heschl's Gyrus</i>	1,9706	1,5905	Ja	Stufe III		
<i>Gyrus postcentralis</i>	1,6029	1,2937	Ja	Stufe III		
<i>Planum Polare</i>	1,4767	1,1919	Ja	Stufe IV		
<i>Kortex supracalcarina</i>	1,8879	1,5237	Ja	Stufe IV		
<i>Kortex intracalcarina</i>	2,0857	1,6834	Ja	Stufe IV		
<i>Kortex cunealis</i>	1,2433	1,0035	Ja	Stufe IV		
<i>Gyrus parahippocampalis, posteriorer Bereich</i>	1,1926	0,9625	Ja	Stufe IV		
<i>Gyrus lingualis</i>	1,4513	1,1713	Ja	Stufe IV		
<i>Gyrus parahippocampalis, anteriorer Bereich</i>	1,0837	0,8747	Ja	Stufe IV		
<i>Thalamus</i>	1,0239	0,8264	Nein	Stufe IV		
<i>Hippocampus</i>	1,0390	0,8386	Nein	Stufe IV		

Dabei wurde darauf geachtet, dass falls der Proband zu einem höheren Stadium gehörte, dieser auch in den vorherigen anatomischen Stadien positiv war. Andernfalls (Beispiel, Stadium I positiv, Stadium II negativ, Stadium III positiv, Stadium IV positiv) galt dieser Proband als nicht einstuftbar (s. Abbildung 5, S. 27). Auch im Falle einer negativen Progredienz der Stadien, wurde der Proband als nicht einstuftbar eingeteilt. So wurde für jeden Probanden geschaut, in welchem Stadium sich dieser befand.

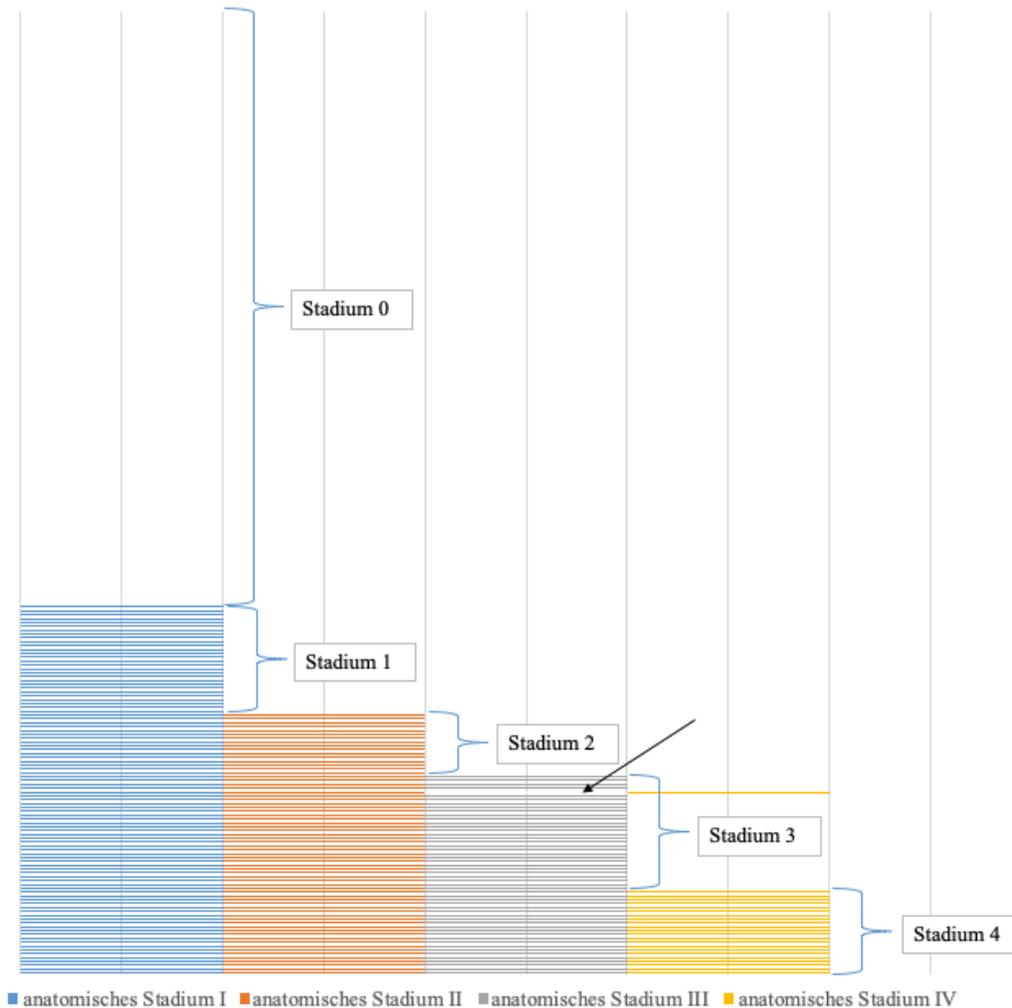


Abbildung 5: *Darstellung der Eingliederung der Probanden*

Die Abbildung stellt die Eingliederung der Probanden aus der Kohorte nach 4 Jahren in ihre Stadien dar. Die x-Achse zeigt die einzelnen Probanden aus der Kohorte nach 4 Jahren. Die y-Achse stellt die Bewertung der anatomischen Stadien einzelner Probanden dar. Der Pfeil zeigt einen Probanden der trotz positiver Amyloidablagerungen im anatomischen Stadium IV, keine Ablagerungen im anatomischen Stadium III aufweist und somit als nicht einstuftbar galt.

(2.8) Statistische Analyse

Zur statistischen Analyse der Stichprobe wurde das Alter, der MMST und der Bildungswert mithilfe der einfaktoriellen ANOVA betrachtet. Diese erfolgte aufgeteilt nach den jeweiligen Diagnosegruppen. Dazu wurden die Standardeinstellungen im SPSS verwendet. Als Post-hoc-Verfahren bei Varianzgleichheit wurde der Turkey-Test ausgewählt. Falls keine Varianzgleichheit vorlag, wurde der Games-Howell-Test betrachtet. Der Levene's-Test diente zur Überprüfung der Homoskedastizität. Bei Varianzheterogenität wurde auf den Welch-Test zurückgegriffen. Zur Überprüfung der Normalverteilung der unterschiedlichen Substichproben wurde der Shapiro-Wilk-Test herangezogen. So wurde bei einer nicht vorhandenen

Normalverteilung das Bootstrap-Verfahren angewandt. Im Falle von vielen Ausreißern wurden diese mittels Boxplot beurteilt und bei Bedarf wurde das Bootstrap-Verfahren angewandt. Da die Variablen ApoE-ε4-Positivität und Geschlecht kategorial skaliert sind, wurden diese mit dem Chi-Quadrat-Test berechnet.

Die Querschnittsergebnisse der Stadienverteilung der einzelnen Probanden aus den unterschiedlichen Diagnosegruppen wurden in Excel-Tabellen zusammengetragen und dort mithilfe der absoluten Häufigkeiten analysiert. Dazu wurden die Probanden in die einzelnen anatomischen Stadien anhand des berechneten Grenzwertes (s. Kapitel 3.2) eingegliedert. Dabei wurden die Probanden aus den verschiedenen Diagnosegruppen verglichen. Zudem wurde der Chi-Quadrat-Test genutzt, um die Verteilung der Diagnosen auf die verschiedenen Stadien zu analysieren. Ausgeschlossen aus der Analyse wurden die nicht einzustufenden Probanden. Anschließend wurde die Betrachtung des Querschnitts um eine Längsschnittuntersuchung mithilfe der Stadienübergänge der Probanden erweitert. Auch hier wurden die Probanden mit ihrem Stadium und ihrer Diagnosegruppe in einer Excel-Tabelle zusammengetragen. Daraufhin wurde mithilfe der absoluten Häufigkeiten der Stadiensprünge, diese näher beschrieben.

Zur statistischen Analyse der Stadienprogredienzen und deren mögliche Prädiktoren im 4-Stadienmodell wurde die binäre logistische Regression verwendet. Hierbei wurde untersucht, inwiefern die Prädiktoren Alter, MMST, Geschlecht, ApoE-ε4-Positivität und Bildungswert eine Progredienz bzw. einen Stadienerhalt im Stadienmodell voraussagen konnten. Dazu wurden die Probanden in unterschiedliche Kohorten gemäß des Zeitintervalls sowie der Art der Stadienprogredienz eingeteilt. Zuerst wurde eine binäre logistische Regression mittels der Methodik „Einschluss“ durchgeführt. Falls eine Signifikanz bestätigt wurde, wurde diese nochmal mittels der Methodik „Rückwärts LR“ näher untersucht. Dazu wurden die Standardeinstellungen im SPSS verwendet. Dies wurde durchgeführt, um die Prädiktoren einzeln im Modell beurteilen zu können. Von der Analyse ausgeschlossen wurden diejenigen Probanden, die sich bereits in dem Stadium 4 befanden, da für diese keine weitere Stadienprogredienz möglich war. Ebenfalls nicht in die Analyse eingeschlossen waren Probanden, die in das 4-Stadienmodell nicht einzustufen waren. Im Falle von starken Ausreißern innerhalb der Werte der Variablen, wurde das Regressionsmodell mit und ohne Ausreißer betrachtet. Bei starken Veränderungen hinsichtlich der Statistik wurden diese

zusätzlich im Ergebnisteil beschrieben. Zur Auswertung des gesamten Erklärungsansatzes des logistischen Regressionsmodells wurde das Ergebnis des Omnibus-Tests betrachtet. Für die Beurteilung der Modellgüte wurde das Nagelkerkes R^2 herangezogen.

Als weiteres Verfahren zur näheren Untersuchung der Unterschiede hinsichtlich des Alters, des MMSTs und des Bildungswertes zwischen den drei Gruppen von Probanden mit einer Stadienprogredienz, einem Stadienerhalt und Probanden, die nicht einstuftbar waren, wurde die einfaktorielle Varianzanalyse in SPSS verwendet. Hier wurde analog zur statistischen Analyse der Probandenstichprobe (s. S. 27), mittels einfaktorieller ANOVA, vorgegangen.

(3) Ergebnisse

(3.1) Probandenstichprobe

Die Grundkohorte ergab sich aus der Untersuchung von 310 Frauen und 357 Männer, insgesamt also 667 Probanden (s. Tabelle 4). Das Alter der Probanden erstreckte sich von 55-92 Jahren mit Mini-Mental-Status-Test-Werten von 19-30 Punkten. Zudem gab es Probanden ohne Informationen über deren ApoE-Gen-Status, sodass 7 Probanden aus der Grundkohorte nach 2 Jahren und 4 Probanden aus der Grundkohorte nach 4 Jahren von der statistischen Analyse ausgeschlossen wurden.

Tabelle 4: Charakteristika der Grundkohorte

	KN	MCI	AD
<i>N (Gruppe)</i>	179	403	85
<i>Alter (a)</i>	73,8 ± 6,5	71,8 ± 7,6	75,6 ± 8,3
<i>Geschlecht (w/m)</i>	91 / 88	183 / 220	36 / 49
<i>MMST</i>	29,1 ± 1,2	28,1 ± 1,7	22,9 ± 2
<i>N (ApoE-Status)</i>	176	396	80
<i>ApoE-ε4-Positivität</i>	28,4 %	48 %	71,3 %
<i>Bildungswert (a)</i>	16,3 ± 2,5	16,1 ± 2,7	15,7 ± 2,8

In der Grundkohorte zeigte das Alter, der MMST und der Bildungswert keine Normalverteilung in den 3 unterschiedlichen Diagnosegruppen. Zwischen diesen gab es dennoch signifikante Unterschiede hinsichtlich dieser Variablen (s. Tabelle 7, S. 31).

Die 2-Jahres-Folge-Stichprobe bestand aus insgesamt 436 Probanden (s. Tabelle 5). Hier wurde mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests keine Normalverteilung bei dem Bildungswert, dem Alter der MCI-Probanden sowie dem MMST-Wert der KN- und MCI-Probanden festgestellt. In diesem Zeitintervall konnten signifikante Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen anhand des Alters und des MMST-Wertes gefunden werden (s. Tabelle 7, S. 31).

Tabelle 5: Charakteristika der Kohorte nach 2 Jahren

	KN	MCI	AD
<i>N (Gruppe)</i>	135	274	27
<i>Alter (a)</i>	73,7 ± 6,5	71,2 ± 7,7	76,6 ± 7
<i>Geschlecht (w/m)</i>	74 / 61	125 / 149	10 / 17
<i>MMST</i>	29,2 ± 1,1	28,1 ± 1,7	22,7 ± 2,1
<i>N (ApoE-Status)</i>	133	270	26
<i>ApoE-ε4-Positivität</i>	26,3 %	45,9 %	76,9 %
<i>Bildungswert (a)</i>	16,8 ± 2,5	16,3 ± 2,6	15,7 ± 2,9

Nach 4 Jahren sank die Anzahl insgesamt auf 250 Probanden, wobei hier die Probanden mit Alzheimer-Krankheit nicht mehr betrachtet wurden (s. Tabelle 6). Hier zeigte nur das Alter eine Normalverteilung.

Tabelle 6: Charakteristika der Kohorte nach 4 Jahren

	KN	MCI
<i>N (Gruppe)</i>	90	160
<i>Alter (a)</i>	73,5 ± 6,3	70,5 ± 7,1
<i>Geschlecht (w/m)</i>	45 / 45	70 / 90
<i>MMST</i>	29,2 ± 1,1	28,3 ± 1,7
<i>N (ApoE-Status)</i>	88	158
<i>ApoE-ε4-Positivität</i>	28,4 %	43 %
<i>Bildungswert (a)</i>	16,7 ± 2,4	16,1 ± 2,7

In diesem Zeitintervall konnte anhand des Alters und des MMST-Wertes ein signifikanter Unterschied zwischen den KN- und MCI-Probanden festgestellt werden (s. Tabelle 7, S. 31).

Tabelle 7: Zusammenfassung der demografischen Gruppenunterschiede

	Variable	Varianzhomogenität	F	df	p
Grundkohorte	Bildungswert	Ja	4.247	2, 664	.015
	Alter	Nein	10.569	2, 211.533	< .001
	MMST	Nein	345.220	2, 211.933	< .001
Grundkohorte nach 2 Jahren	Bildungswert	Ja	2.482	2, 433	.085
	Alter	Ja	10.037	2, 433	< .001
	MMST	Nein	162.835	2, 69.381	< .001
Grundkohorte nach 4 Jahren	Bildungswert	Ja	2.897	1, 248	.090
	Alter	Ja	10.664	1, 248	.001
	MMST	Nein	24.551	1, 238.333	< .001

(3.2) Das 4-Stadienmodell

Die lineare Gleichung $1,3888 * x - 0,7043$ (s. Kapitel 2.7), zur Umrechnung des Grenzwertes zur Bewertung der 52 Hirnregionen, ergab den Wert 0,872. Aus den Frequenzen der regionalen Amyloidablagerungen in den Hirnregionen der einzelnen KN-Probanden aus der Grunddatenstichprobe ergaben sich vier unterschiedliche Stadien (s. Abbildung 6, S. 32).

Das anatomische Stadium I stellte die Regionen des unteren Teils des Temporalgyrus sowie des vorderen Abschnitts des Gyrus cinguli mit dem Gyrus paracinguli dar (s. Abbildung 7, S. 33). Dem anatomischen Stadium II wurden 27 von 52 Hirnregionen zugeordnet. Dieses beinhaltete vor allem die temporookzipitalen Strukturen des Temporalbereiches, die frontalen Strukturen, das Striatum, den Kortex insularis sowie die lateralen okzipitalen Anteile. Auch der frontale Pol, okzipitale Pol sowie temporale Pol gehörten zu diesem Stadium (s. Abbildung 6, S. 32 und 7, S. 33). Das anatomische Stadium III beinhaltete 13 verschiedene Regionen: Fusiforme Kortexanteile, präzentralen Gyrus, Amygdala, Heschl's Gyrus und Strukturen um das Planum temporale herum (s. Abbildung 6, S. 32). Die restlichen 8 Regionen bildeten das anatomische Stadium IV. Dazu gehörten der Thalamus, der Hippocampus und die parahippocampalen Strukturen, ferner auch weitere okzipitale Strukturen, wie der Kortex supra- und intracalcarina und der Kortex cunealis (s. Abbildung 6, S. 32).

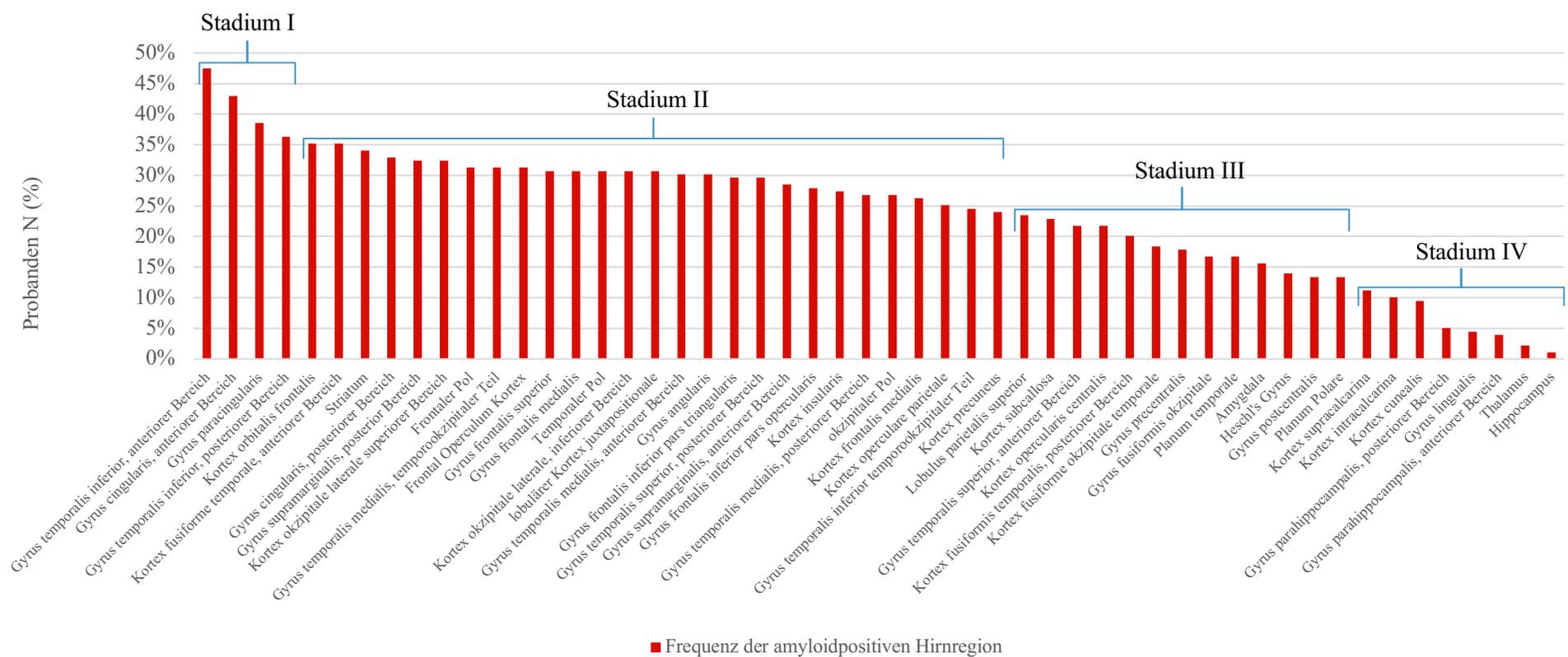


Abbildung 6: Das 4-Stadienmodell

Probanden wurden in das Stadium 0 eingeteilt, wenn diese in unter 50 % der Regionen des Stadiums I eine positive Amyloidablagerung hatten. Nicht einzustufen waren Probanden, die in einem oder mehreren Stadien amyloidnegativ waren, obwohl diese in einem höheren Stadium positiv waren. Wurde ein Stadium ausgelassen bzw. kam es zu einer Regression der Stadien, so wurde ebenfalls das Modell als nichtzutreffend für den Probanden gewertet. In der Grundkohorte nach 2 Jahren konnten dementsprechend 94,5 % der Probanden korrekt in das 4-Stadienmodell eingeteilt werden. Betrachtete man die Entwicklung der Probanden nach 4 Jahren, so traf das Modell zu 94,8 % zu.

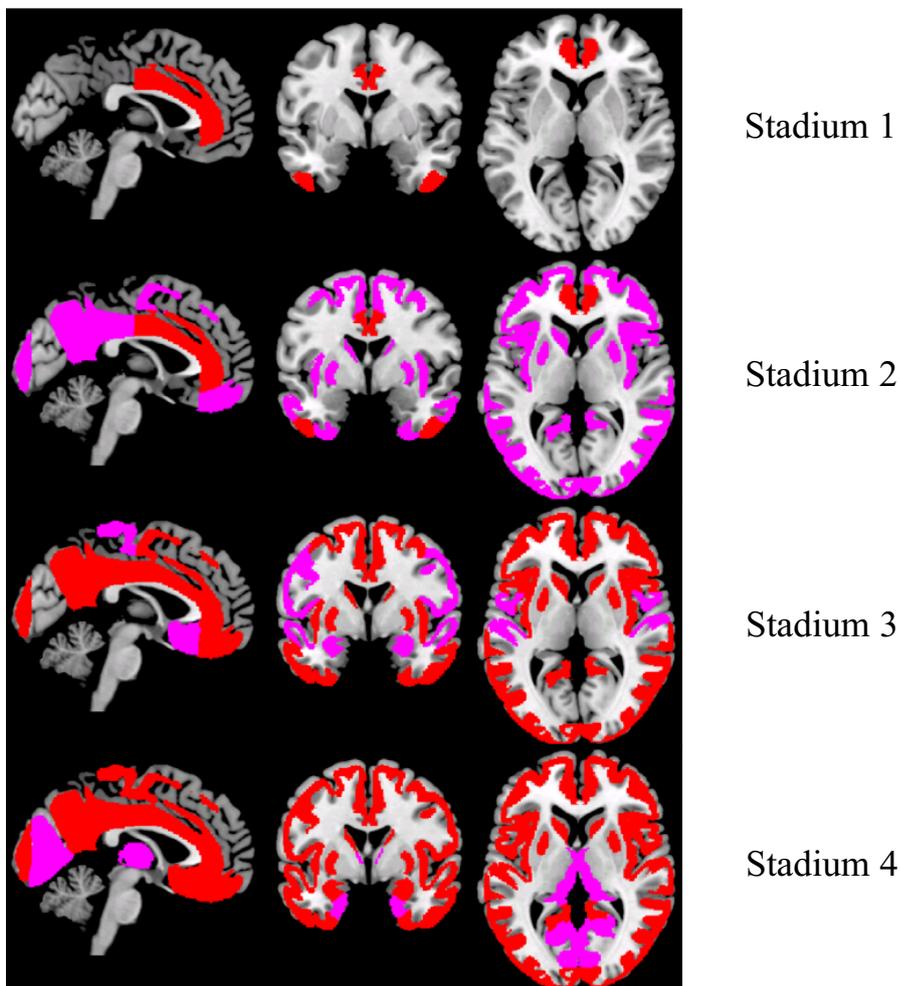


Abbildung 7: Anatomische Darstellung der Stadien 1 - 4

Die Abbildung zeigt die anatomischen Regionen, die von Amyloidablagerungen in den einzelnen Stadien betroffen sind. Dabei zeigen die jeweiligen violetten Markierungen mit dem höheren Stadium hinzugekommene Regionen. Die roten Markierungen beschreiben die betroffenen Regionen aus den jeweiligen vorherigen Stadien.

(3.3) Das 4-Stadienmodell im Querschnitt

Der Querschnitt der Einteilung von Probanden in das 4-Stadienmodell ließ vermuten, dass ein hohes Stadium gleichzeitig eine höhere Einschränkung der Kognition bedeutete (s. Abbildungen 8-10, S. 34-36). Das zeigte auch die Verteilung der kognitiv normalen Probanden der Grundkohorte. Diese befanden sich mit großer Mehrheit in den Stadien 0 und 1. Unter den mild kognitiv beeinträchtigten Probanden war die Verteilung der Stadien weitgehend ähnlich, wobei die MCI-Probanden über alle Stadien gleichmäßiger verteilt war. In dem höchsten Stadium des Modells waren die Probanden aus der MCI- und KN-Diagnosegruppe gering vertreten. Die AD-Probanden dagegen befanden sich hauptsächlich in dem letzten Stadium. Die Einteilung zeigte, dass Probanden mit einer fortgeschrittenen Krankheit in ein höheres Stadium eingegliedert wurden, hingegen Probanden mit geringen kognitiven Einschränkungen in ein niedrigeres Stadium (s. Abbildung 8). So zeigte der Chi-Quadrat-Test einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Amyloidstadium und der Diagnosegruppe in der Grundkohorte [$\chi^2(8) = 136.178, p < .001, \phi = 0.453$].

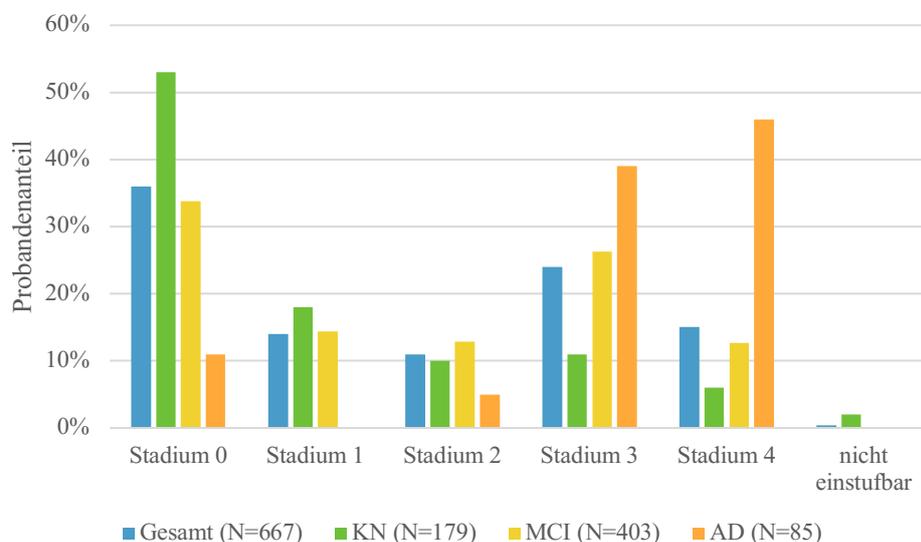


Abbildung 8: Querschnitt der Grundkohorte

Die Verteilung der Probanden nach 2 Jahren in den jeweiligen Stadien (s. Abbildung 9, S. 35) blieb weitgehend konstant. Allerdings war der Anteil an Probanden im Stadium 4 nach 2 Jahren geringfügig gestiegen. Auch hier wiesen die Amyloidstadien und die Diagnosegruppen einen signifikanten Zusammenhang nach [$\chi^2(8) = 56.491, p < .001, \phi = 0.37$]. Dabei ist zu beachten,

dass einige erwartete Häufigkeiten kleiner als 5 waren, sodass eine falsche Interpretation des Chi-Quadrat-Tests möglich ist.

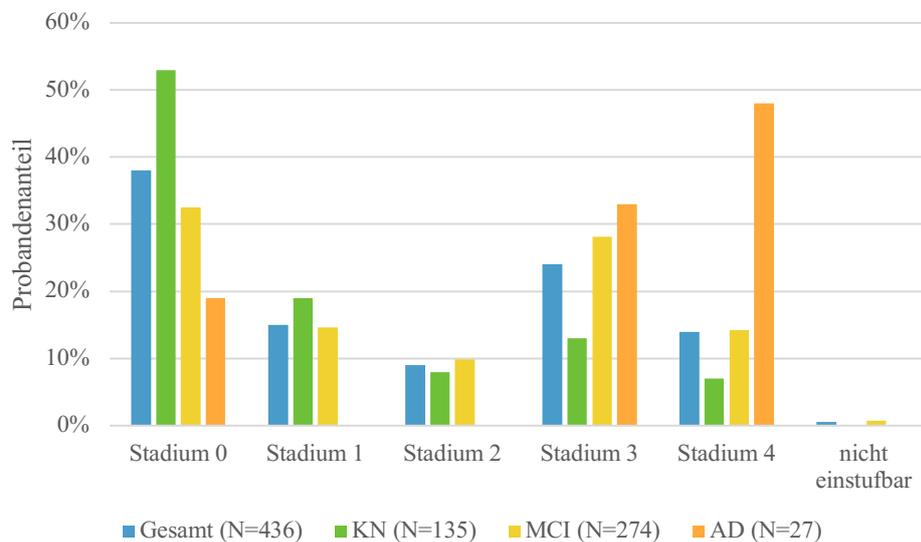


Abbildung 9: Querschnitt der Kohorte nach 2 Jahren

In der Kohorte nach 4 Jahren (s. Abbildung 10, S. 36) blieb das Verteilungsmuster der Häufigkeiten in den Stadien sehr ähnlich. Aus der Kohorte der kognitiv normalen Probanden nach 4 Jahren befand sich die Mehrheit in den unteren Stadien. Hingegen waren die mild kognitiv beeinträchtigten Probanden vor allem in den Stadien 0, 3 und 4. Letztlich bestand in der Kohorte nach 4 Jahren kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Amyloidstadien und den Diagnosegruppen [$\chi^2(4) = 9.505, p = .050, \phi = 0.20$].

Zusammengefasst nahm der Anteil der Probanden nach 2 Jahren in den Stadien 0, 1, 3 und 4 zu und derjenige des Stadiums 2 ab. Nach 4 Jahren hatte der Anteil an Probanden des Stadiums 0 und 4 zugenommen. Der Anteil in den anderen Stadien hingegen hatte abgenommen.

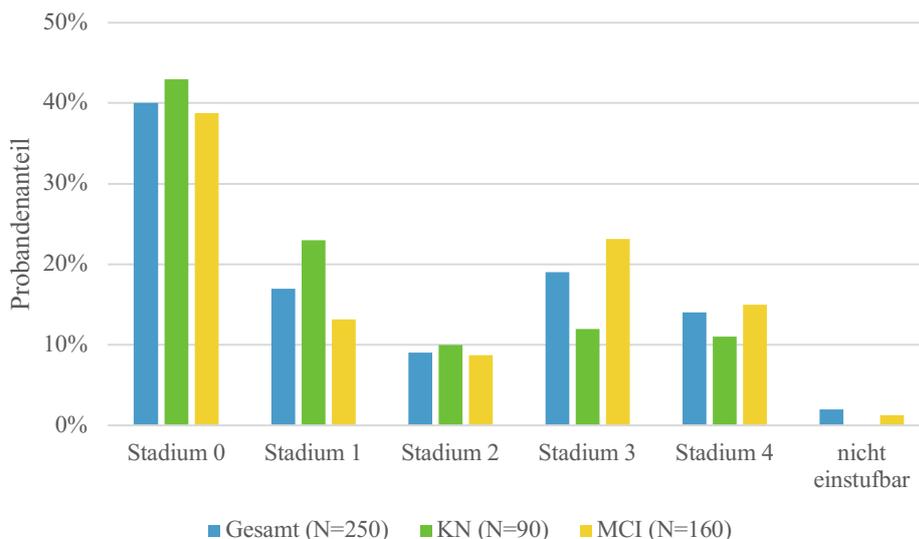


Abbildung 10: *Querschnitt der Kohorte nach 4 Jahren*

(3.4) Stadienprogredienzen im 4-Stadienmodell

(3.4.1) Stadienprogredienzen nach 2 Jahren

Insgesamt zeigten 80 Probanden aus dem Zeitintervall Grunddaten zu 2-Jahres-Folge-Daten eine regelrechte Entwicklung in ein höheres Stadium im 4-Stadienmodell. Diese Anzahl entsprach einem relativen Anteil von 21,9 % unter denjenigen Probanden, bei denen eine Entwicklung möglich war. Davon ausgeschlossen waren Probanden, die sich in der Grundstichprobe bereits im Stadium 4 befanden sowie diejenigen, die im Querschnitt sowie longitudinal nicht in das Modell eingeteilt werden konnten. Bei den Stadiensprüngen handelte es sich vor allem um einfache Stadienprogredienzen, Entwicklungen in das nächsthöhere Stadium (s. Abbildung 11, S. 37). Am häufigsten gab es eine Entwicklung von Stadium 0 zu Stadium 1. Lediglich 3,8 % der Probanden mit einer Stadienprogredienz hatten eine valide Stadienprogredienz über mehrere Stadien gleichzeitig (Abbildung 11, S. 37).

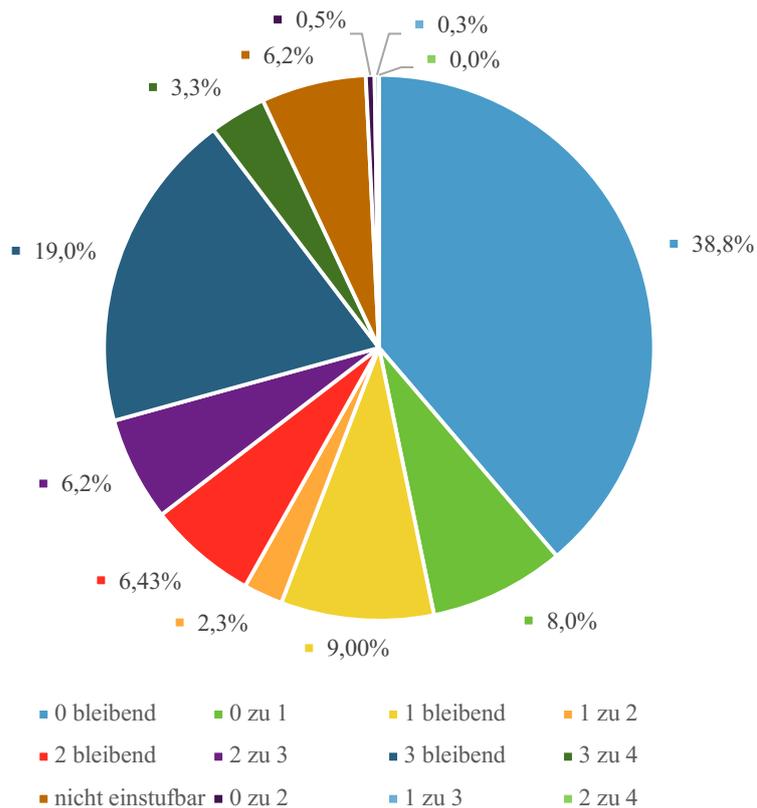


Abbildung 11: Gesamtübersicht der Stadiensprünge: Grundkohorte nach 2 Jahren

In der Kohorte Grunddaten zu 2-Jahres-Folge-Daten gab es insgesamt 182 (41,7 %) Probanden, die entweder eine Stadienprogredienz von Stadium 0 zu 1 hatten oder in dem Stadium 0 blieben. Probanden, die eine Stadienprogredienz von 0 zu 1 (N = 31) zeigten, gehörten vor allem zu den kognitiv normalen und mild kognitiv beeinträchtigten Probanden. Eine fast identische Verteilung war auch bei den Probanden zu finden, die im Stadium 0 verweilten (s. Abbildung 12, S. 38).

Unter den Probanden mit einer Progredienz von Stadium 1 zu 2 bzw. in Stadium 1 bleibend (N = 44) zeigten 20 % der Probanden eine Veränderung bezüglich ihres Stadiums, somit verblieben 80 % in ihrem Stadium. Von den Probanden mit einer Stadienprogredienz gehörte die Mehrheit zu den mild kognitiv beeinträchtigten Probanden. Eine ähnliche Verteilung bestand bei den Probanden, die keine Progredienz zeigten (s. Abbildung 12, S. 38)

In der Probandengruppe mit einer Stadienentwicklung von Stadium 2 zu 3 bzw. Stadienerhalt gab es quantitativ gesehen kaum einen Unterschied zu der vorherigen Kohorte. So zeigten auch hier vor allem die mild kognitiv beeinträchtigten Probanden eine Stadienprogredienz. Eine

ähnliche Verteilung war auch unter den Probanden mit einem Stadienerhalt zu sehen (s. Abbildung 12).

In der Kohorte Stadienprogredienz 3 zu 4 bzw. in Stadium 4 bleibend gab es Unterschiede innerhalb der klinischen Diagnosegruppen. Der größte Anteil der Probanden mit einer Stadienprogredienz gehörte zu den mild kognitiv beeinträchtigten Probanden. Mit einem zweitgrößten Anteil folgten die AD-Probanden. Die Probanden, die im Stadium 3 verweilten, gehörten mit großer Mehrheit zu den mild kognitiv beeinträchtigten Probanden (s. Abbildung 12).

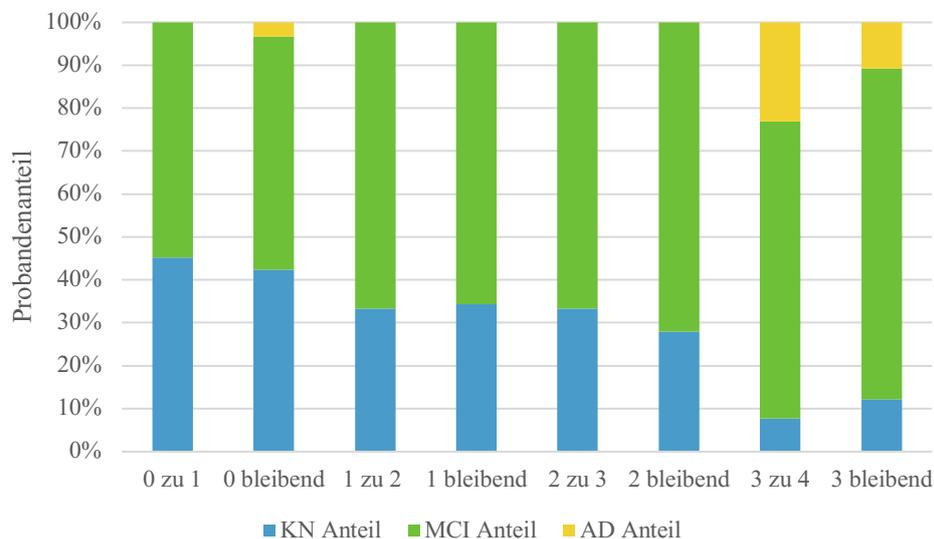


Abbildung 12: Verteilung der Diagnosegruppen nach 2 Jahren

(3.4.2) Stadienprogredienzen nach 4 Jahren

Nach 4 Jahren zeigten 29,8 % der Probanden (bei insgesamt $N = 215$) eine regelgerechte Stadienprogredienz im 4-Stadienmodell. Ausgeschlossen von der Stichprobe waren diejenigen, die nicht in das Modell einzustufen waren sowie Probanden, die sich in der Grundstichprobe bereits im Stadium 4 befanden. Auch hier zeigten die Probanden mit einer Stadienprogredienz hauptsächlich einfache Stadienprogredienzen (s. Abbildung 13, S. 39).

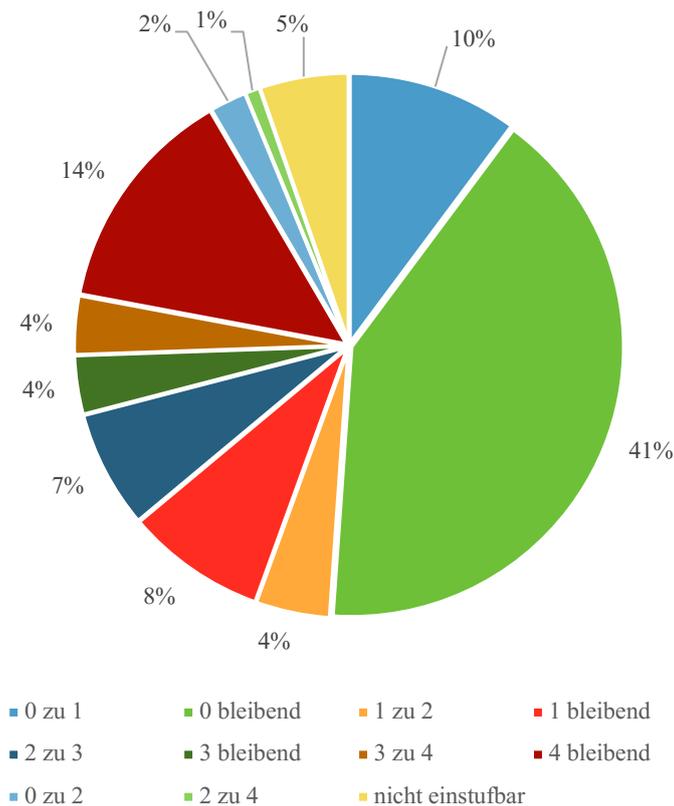


Abbildung 13: Gesamtübersicht der Stadiensprünge: Grundkohorte nach 4 Jahren

Nach 4 Jahren hatten 116 Probanden eine Progredienz von Stadium 0 zu 1 bzw. blieben in dem Stadium 0. Davon hatten 20 % eine einfache Progredienz und 80 % verblieben in ihrem Stadium. Hier zeigten vor allem die mild kognitiv beeinträchtigten Probanden eine Stadienprogredienz (s. Abbildung 14, S. 40).

In der Gruppe von Probanden mit einer Stadienprogredienz von Stadium 1 zu 2 bzw. mit einem Stadienerhalt in Stadium 1 bestand die Stichprobengröße aus 29 Probanden. Davon zeigten 34 % eine einfache Progredienz in das Stadium 2. Hingegen blieben die verbliebenen 66 % in dem Stadium 1. Hier war kein quantitativer Unterschied in den Diagnosegruppen zu sehen (s. Abbildung 14, S. 40).

Insgesamt 24 Probanden gehörten zu der Gruppe mit einer Stadienprogredienz von Stadium 2 zu 3 oder mit Verbleib im Stadium 2. Davon hatten 66,7 % eine regelgerechte Progredienz, hingegen 33 % Probanden keine (s. Abbildung 14, S. 40).

Letztlich gehörten 39 Probanden zu der Gruppe mit einer Stadienprogredienz von Stadium 3 zu 4 oder mit Stadienerhalt. Davon zeigten 21 % der Probanden eine Progredienz und 79 % verblieben in ihrem Stadium (s. Abbildung 14).

Die Entwicklung der Stadienprogredienzen in höheren Stadien ließ erkennen, dass die mild kognitiv beeinträchtigten Probanden mit zunehmendem Stadium häufiger Stadienprogredienzen zeigten (s. Abbildung 14).

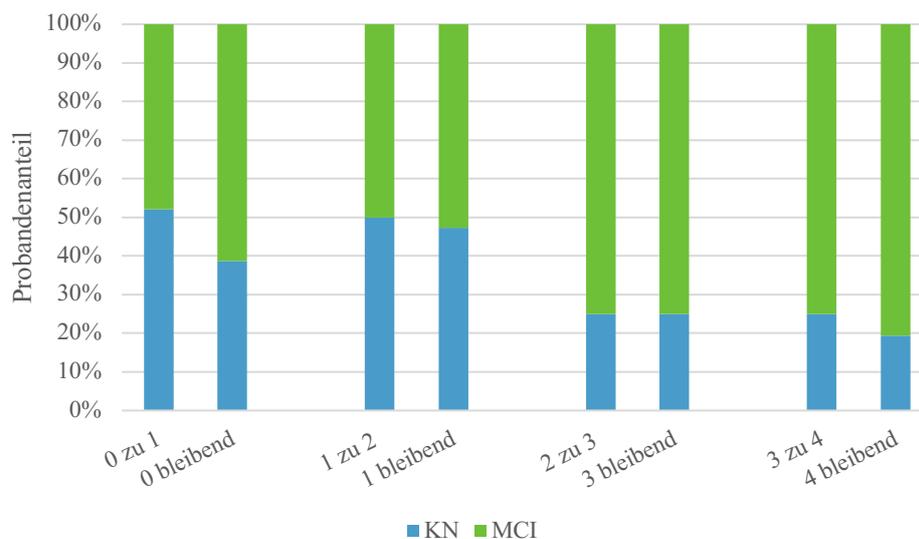


Abbildung 14: Verteilung der Diagnosegruppen nach 4 Jahren

(3.5) Nicht einzustufende Probanden im 4-Stadienmodell

Probanden konnten nicht in das 4-Stadienmodell eingestuft werden, wenn diese eine negative Stadienprogredienz aufwiesen, zum Beispiel eine Entwicklung aus Stadium 1 zu Stadium 0. Auch durch eine Stadienprogredienz in ein höheres Stadium, ohne in vorherigen Stadien amyloidpositiv zu sein, galt als regelwidrig, sodass der Proband nicht in das 4-Stadienmodell einzugliedern war.

In der Grundkohorte nach 2 Jahren betraf dies 24 Probanden (5,5 %) aus unterschiedlichen Diagnosegruppen von insgesamt 436 Probanden (s. Abbildung 15, S. 41 und s. Abbildung 16, S. 42).

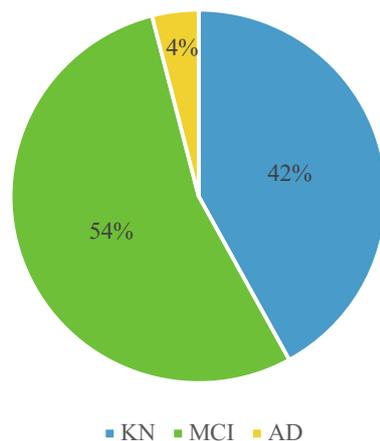


Abbildung 15: Verteilung der Diagnosegruppen der nicht einzustufenden Probanden nach 2 Jahren

Von den 24 Probanden zeigten 8 % eine ungünstige Progredienz, da diese eine Entwicklung von Stadium 1 direkt zum Stadium 4 aufwiesen, ohne im Stadium 3 positiv zu sein. Weitere 8 % wurden bereits in der Grundstichprobe falsch eingestuft. 2 Jahre darauf (2-Jahres-Folge-Daten) beobachtete man hingegen, dass diese wieder in das 4-Stadienmodell eingegliedert werden konnten. Die restlichen 84 % konnten nicht eingegliedert werden, da diese eine negative Progredienz hatten. Hier konnten 3 unterschiedliche negative Progredienzen festgestellt werden. Am häufigsten (58 %) kam es zu einer negativen Progredienz von Stadium 1 zu Stadium 0. Betroffen waren hier gleichermaßen die kognitiv normalen Probanden sowie die mild kognitiv beeinträchtigten Probanden. Eine weitere Gruppe zeigte eine Stadienregression von Stadium 4 zu 3, diese betraf 21 %. Vertreten waren alle drei klinischen Diagnosen, wobei die mild kognitiv beeinträchtigten Probanden die Mehrheit darstellten. Bei einem weiteren Probanden konnte eine Stadienregression von Stadium 3 zu Stadium 2 festgestellt werden. Dieser gehörte zu den Probanden mit einer mild kognitiven Beeinträchtigung.

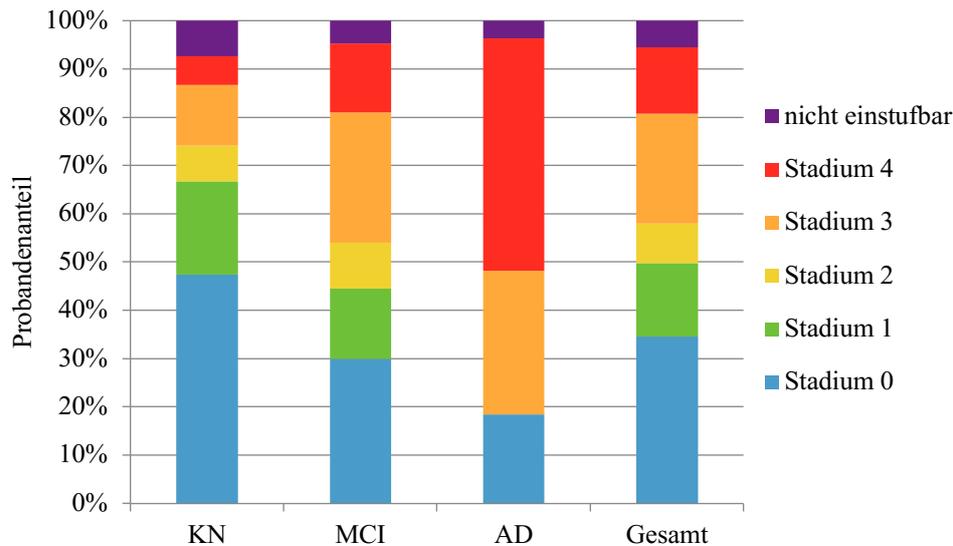


Abbildung 16: *Querschnitt der Stadienverteilung nach 2 Jahren*

In dem Zeitintervall Grunddaten zu 4-Jahres-Folge-Daten mit 250 Probanden konnten 4,8 % nicht eingestuft werden (s. Abbildung 17 und s. Abbildung 18, S. 43).

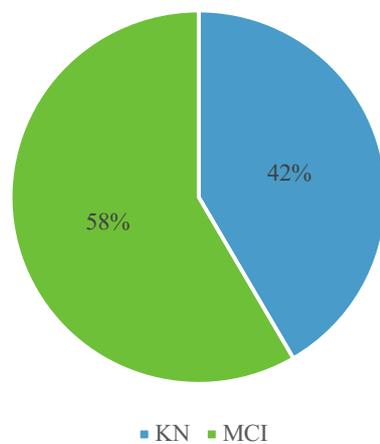


Abbildung 17: *Verteilung der Diagnosegruppen der nicht einzustufenden Probanden nach 4 Jahren*

Der Großteil dieser Probanden hatte eine negative Progredienz von Stadium 1 zu Stadium 0. Außerdem zeigte jeweils ein Proband eine negative Progredienz von Stadium 2 zu 0 und von Stadium 4 zu 3. Zwei weitere Probanden konnten durch Überspringen eines Stadiums nicht richtig eingegliedert werden. Zudem wurde ein Proband in der Grunddatenstichprobe als nicht einzustufen eingegliedert, zeigte daraufhin in der 4-Jahres-Folge-Stichprobe eine richtige Eingliederung.

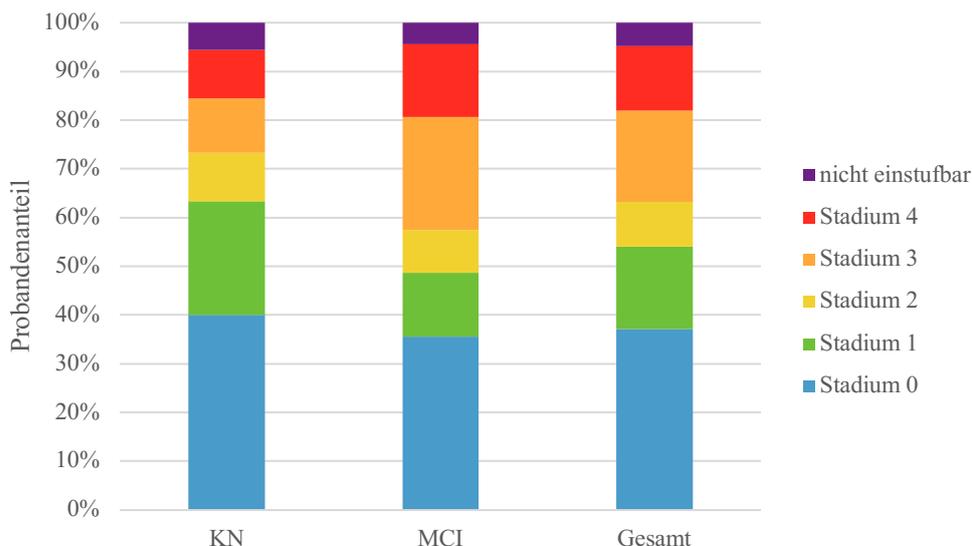


Abbildung 18: *Querschnitt der Stadienverteilung nach 4 Jahren*

(3.6) Stadienprogredienzen im 4-Stadienmodell und deren mögliche Prädiktoren

(3.6.1) Prädiktoren in der Kohorte nach 2 Jahren

Hier wurde mit Hilfe der binären logistischen Regression untersucht, ob das Geschlecht, die ApoE-ε4-Positivität, der Mini-Mental-Status-Test, das Alter und der Bildungswert als Prädiktoren einen Einfluss auf eine Stadienprogredienz in dem 4-Stadienmodell hatten. Von den insgesamt 365 Probanden zeigten 80 Probanden (21,9 %) eine Stadienprogredienz. Bei 1,4 % der Probanden fehlte die Angabe zu dem ApoE-Gen, sodass diese nicht in die Berechnung mit einbezogen wurden. In den Abbildungen 19 (S. 44) und 20 (S. 45) mit den jeweiligen Prädiktoren zeigten das Geschlecht und die ApoE-ε4-Positivität einen quantitativen Unterschied zwischen den Gruppen Stadienprogredienz und Stadienerhalt.

Das Regressionsmodell insgesamt zeigte einen signifikanten Erklärungsansatz (s. Tabelle 8, S. 44). In der Kohorte wiesen mehr Frauen eine Stadienprogredienz auf als Männer. Der Einfluss des weiblichen Geschlechts auf eine Stadienprogredienz im 4-Stadienmodell konnte signifikant nachgewiesen werden [Wald (1) = 8.020 p = .005]. Das weibliche Geschlecht zeigte eine höhere Wahrscheinlichkeit in dem 4-Stadienmodell in ein höheres Stadium aufzusteigen [Odds Ratio = 2.161]. Fügt man in das Regressionsmodell als weiteren Regressionskoeffizienten die Diagnosegruppe hinzu, veränderte sich die Statistik für das Modell im Vergleich zum

Vorherigen kaum (s. Tabelle 8). Das Geschlecht blieb signifikant [Wald (1) = 8.062, $p = .005$, Odds Ratio = 2.171].

Tabelle 8: Statistik des Regressionsmodells der Stichprobe nach 2 Jahren

	Chi- Quadrat	df	p	Nagelkerkes R ²
Regressionsmodell	15.086	5	.010	0.063
+ Diagnosegruppe	15.173	7	.034	0.063

Diese Signifikanz konnte in einem anderen Regressionsmodell mit der Methodik Rückwärts LR erneut nachgewiesen werden. Als einzige Regressionskoeffizienten blieben das Geschlecht sowie die Konstante bis zum letzten Schritt im Modell übrig (s. Tabelle 9).

Tabelle 9: Ergebnis der binären logistischen Regression (LR) der Stichprobe nach 2 Jahren

	B	SE	Wald	df	p	Odds Ratio
Geschlecht	0.767	0.258	8.806	1	.003	2.152
Konstante	-1.633	0.188	75.818	1	.000	0.195

Diese erneute Analyse bestätigte das vorherige Ergebnis. Das Geschlecht zeigte auch hier einen signifikanten positiven Einfluss auf die Stadienprogredienz. Weitere Prädiktoren in dieser Kohorte konnten nicht festgestellt werden.

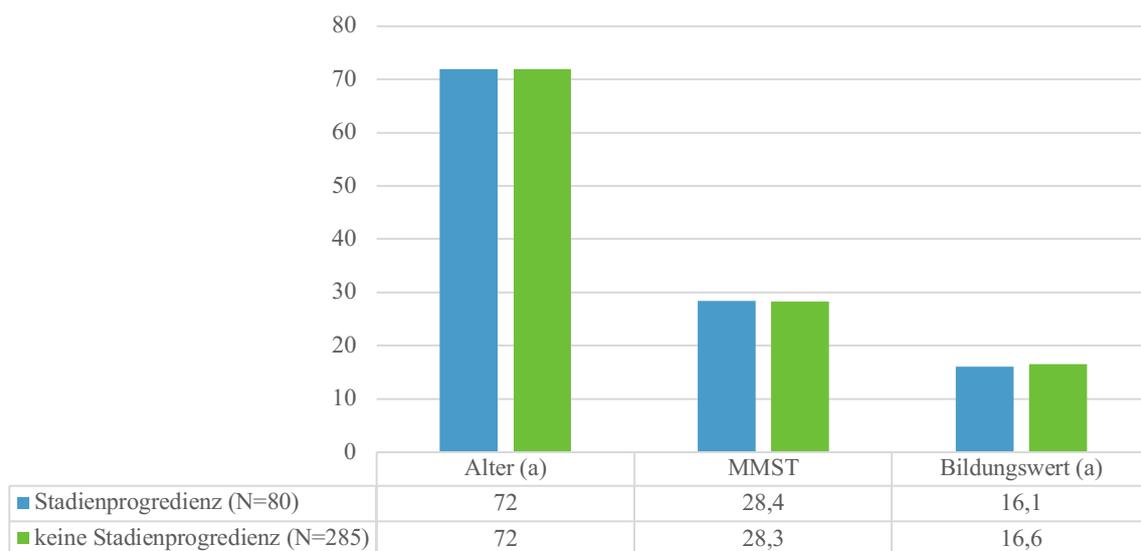


Abbildung 19: Charakteristika Alter, MMST und Bildungswert der Grunddaten nach 2 Jahren

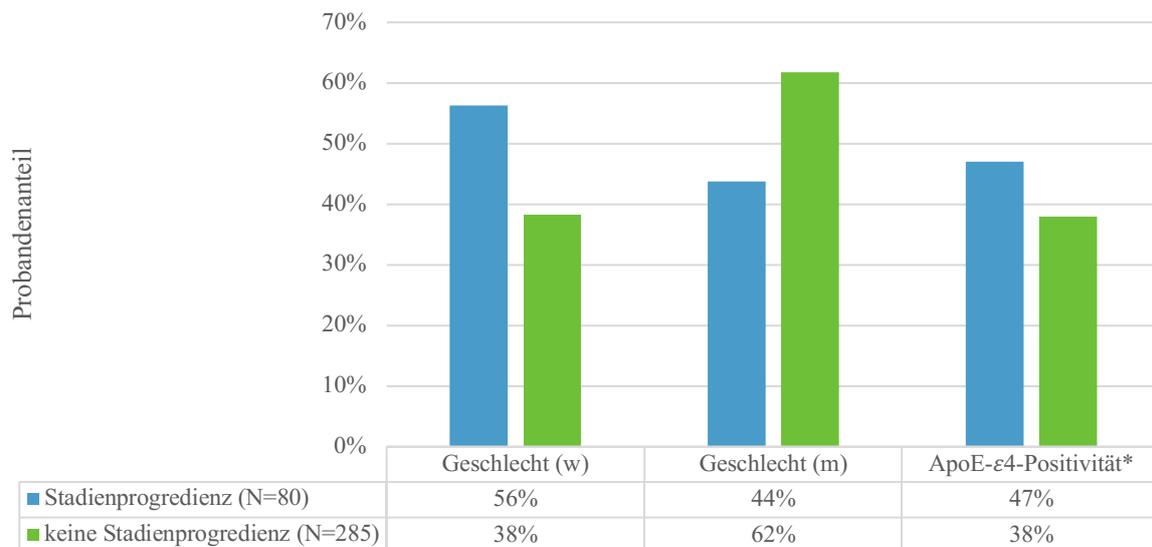


Abbildung 20: *Charakteristika Geschlecht und ApoE-ε4-Positivität der Grunddaten nach 2 Jahren*

*hier gilt für Stadienprogredienz N = 79 und für keine Stadienprogredienz N = 281

(3.6.2) Prädiktoren in der Kohorte nach 4 Jahren

Bei der Betrachtung der Kohorte nach 4 Jahren mit einer Gruppenanzahl von 215 Probanden (s. Abbildung 21 und 22, S. 46) wurde erneut mithilfe der binären logistischen Regression untersucht, ob das Alter, das Geschlecht, der MMST, die ApoE-ε4-Positivität oder der Bildungswert als Prädiktoren für eine Stadienprogredienz im 4-Stadienmodell galten.

Die Berechnungen zeigten, dass das ganze Regressionsmodell [$\chi^2(5) = 3.393$, $p = .640$, $N = 211$] keinen Erklärungsansatz bot. Es konnte kein signifikanter Prädiktor für eine Stadienprogredienz in dem Modell für diese Kohorte nachgewiesen werden. Aus diesem Grund wurden die Berechnungen der Prädiktoren in den Subanalysen unterlassen.

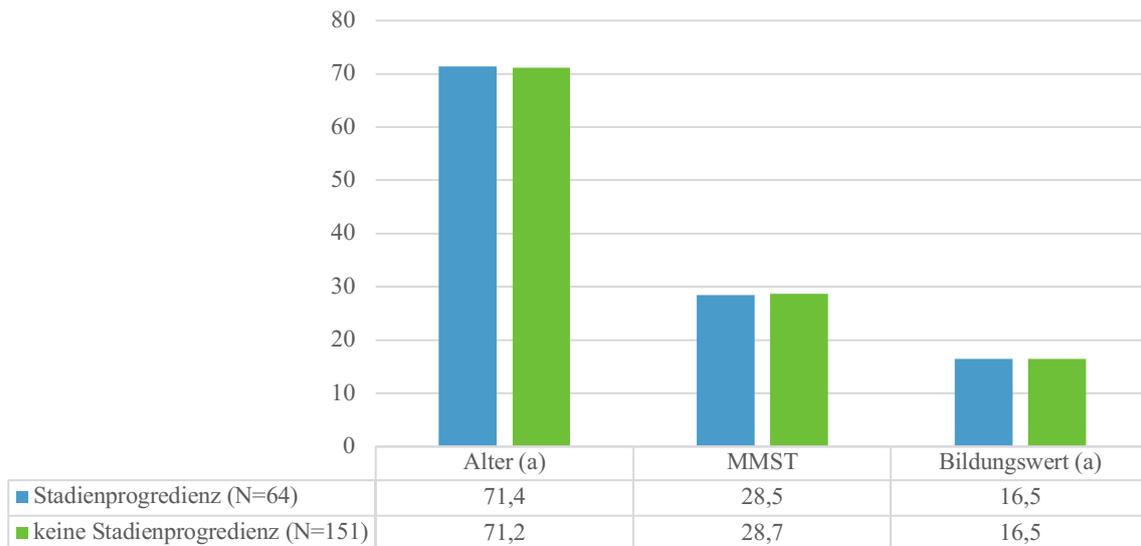


Abbildung 21: Charakteristika Alter, MMST und Bildungswert der Grunddaten nach 4 Jahren

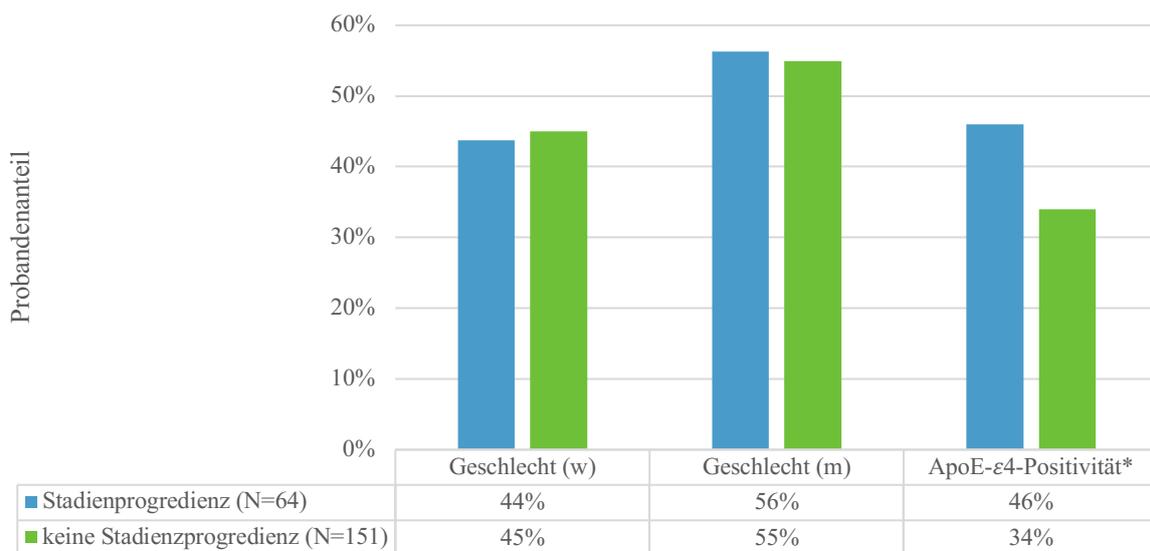


Abbildung 22: Charakteristika Geschlecht und ApoE-ε4-Positivität der Grunddaten nach 4 Jahren

* hier gilt für Stadienprogredienz N = 63 und für keine Stadienprogredienz N = 148

(3.6.3) Mögliche Prädiktoren in der Subgruppe: Stadium 0 zu 1

In der Kohorte von Probanden mit einer Stadienprogredienz von Stadium 0 zu 1 bzw. mit Verbleib im Stadium 1 wurde mithilfe der binären logistischen Regression untersucht, ob die Variablen aus der Tabelle 10 (S. 47) einen Einfluss als Prädiktoren auf die Stadienprogredienz

hatten. Aus der Grundkohorte nach 2 Jahren hatten 49,9 % der Probanden eine Stadienprogredienz von Stadium 0 zu 1 oder blieben im Stadium 0 (s. Tabelle 10).

Tabelle 10: Charakteristika Grunddaten zu 2-Jahres-Folge-Daten: Stadium 0 zu 1 bzw. 0 bleibend

	Stadium 0 zu 1	Stadium 0 bleibend
<i>N (Gruppe)</i>	31	151
<i>Alter (a)</i>	71,4 ± 7,1	70,6 ± 7,8
<i>Geschlecht (w/m)</i>	18 / 13	65 / 86
<i>MMST</i>	28,9 ± 1,1	28,8 ± 1,6
<i>N (ApoE-ε4)</i>	30	149
<i>ApoE-ε4-Positivität</i>	27 %	18 %
<i>Bildungswert (a)</i>	15,9 ± 2,5	16,8 ± 2,4

Das Regressionsmodell bot keinen Erklärungsansatz (s. Tabelle 11). Zudem konnte für diesen Zeitraum in dieser Kohorte kein signifikanter Prädiktor nachgewiesen werden.

Tabelle 11: Statistik des Regressionsmodells der Stichprobe Stadium 0 zu 1

	Chi- Quadrat	df	p	Nagelkerkes R ²
<i>Regressionsmodell nach 2 Jahren</i>	9.330	5	.097	0.085

(3.6.4) Mögliche Prädiktoren in der Subgruppe: Stadium 1 zu 2

Auch in dieser Subgruppe wurde mithilfe der binären logistischen Regression der Einfluss der Prädiktoren auf eine Stadienprogredienz von Stadium 1 zu 2 untersucht (s. Abbildungen 23 und 24, S. 48).

In dieser Subgruppe nach 2 Jahren zeigten die Probanden, die ApoE-ε4-positiv waren, einen signifikanten Einfluss auf die Stadienprogredienz [Wald (1) = 4.439, p = .035, Odds Ratio = 6.189]. Die Wahrscheinlichkeit von Stadium 1 in Stadium 2 aufzusteigen war bei diesen Probanden höher. Zu beachten war dennoch, dass das Regressionsmodell insgesamt keinen signifikanten Erklärungsansatz bot [χ^2 (5) = 6.137, p = .293]. Mit dem Entfernen der Probanden mit einem starken MMST-Ausreißer verlor das Ergebnis die Signifikanz [Wald (1) = 3.581, p = .058, Odds Ratio = 5.971].

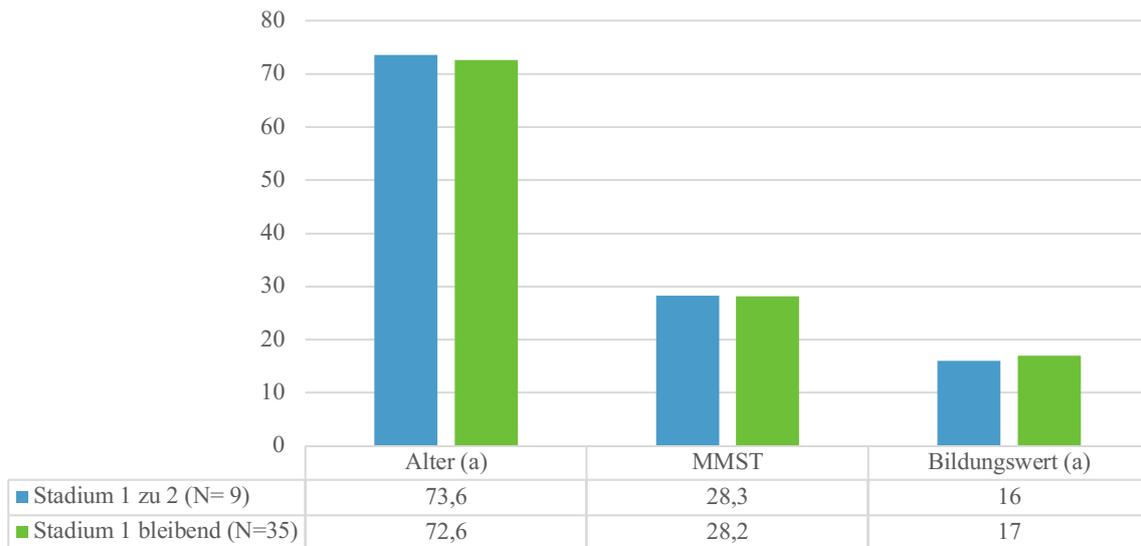


Abbildung 23: Charakteristika Alter, MMST und Bildungswert Grunddaten zu 2-Jahres-Folge-Daten: Stadium 1 zu 2 bzw. 1 bleibend

Bei der binären logistischen Regression mit der Methodik Rückwärts LR blieb nur die ApoE- ϵ 4-Positivität als signifikante Variable übrig [Wald (1) = 4.047, $p = .044$, Odds Ratio = 5.000]. Auch in dieser Gruppe bewies die ApoE- ϵ 4-Positivität einen signifikanten positiven Einfluss auf die Stadienprogredienz. Weitere Prädiktoren in dieser Kohorte konnten nicht festgestellt werden.

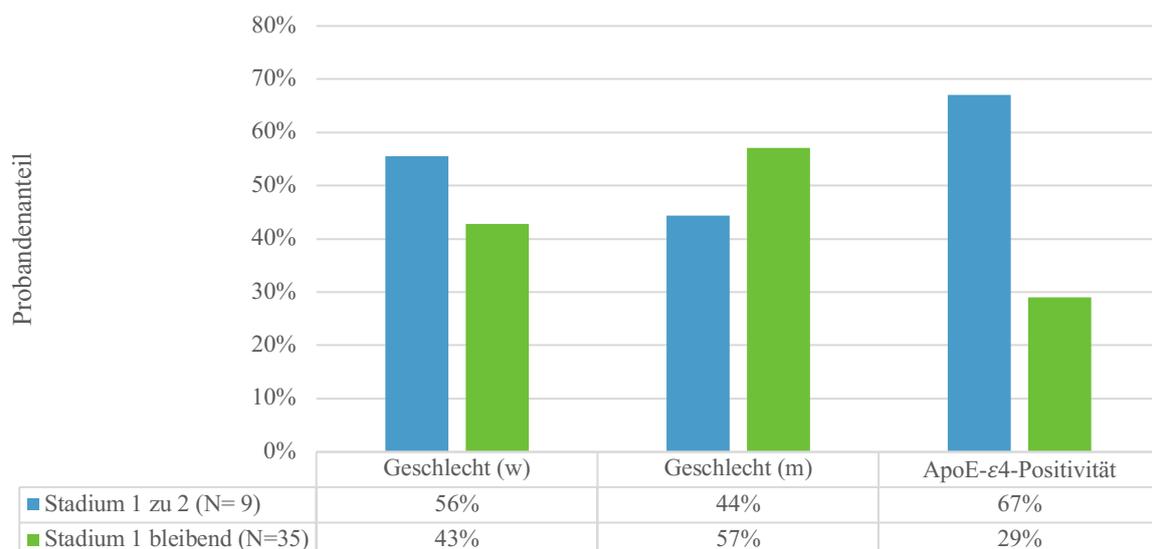


Abbildung 24: Charakteristika Geschlecht und ApoE- ϵ 4-Positivität Grunddaten zu 2-Jahres-Folge-Daten: Stadium 1 zu 2 bzw. 1 bleibend

(3.6.5) Mögliche Prädiktoren in der Subgruppe: Stadium 2 zu 3

Mittels der binären logistischen Regression wurde untersucht, ob die Prädiktoren Geschlecht, ApoE-ε4-Positivität, Alter, MMST oder Bildungswert in der Subgruppe der Probanden mit einer Stadienprogredienz von Stadium 2 zu 3 bzw. mit Stadienerhalt einen signifikanten Einfluss auf die Stadienprogredienz zeigten.

In dem Modell mit den Probanden aus der Kohorte nach 2 Jahren mit einer Stadienprogredienz von 2 zu 3 oder mit einem Stadienerhalt (s. Tabelle 12) bot das Regressionsmodell keinen signifikanten Erklärungsansatz [$\chi^2(5) = 1.538, p = .909, N = 47$]. Auch nach Hinzufügen der Diagnosegruppen als weitere Variable bzw. nach Entfernen der Ausreißer zeigte sich keine höhere Güte des Modells. Demzufolge gab es keinen signifikanten Prädiktor für eine Veränderung der Stadien eines Probanden im 4-Stadienmodell.

Tabelle 12: Charakteristika Grunddaten zu 2-Jahres-Folge-Daten: Stadium 2 zu 3 bzw. 2 bleibend

	<i>Stadium 2 zu 3</i>	<i>Stadium 2 bleibend</i>
<i>N (Gruppe)</i>	24	25
<i>Alter (a)</i>	72,3 ± 7,8	72 ± 6,8
<i>Geschlecht (w/m)</i>	12 / 12	10 / 15
<i>MMST</i>	28,3 ± 1,8	28,6 ± 1,9
<i>N (ApoE-Status)</i>	24	23
<i>ApoE-ε4-Positivität</i>	54 %	57 %
<i>Bildungswert (a)</i>	16,4 ± 2,7	16,8 ± 2,6

(3.6.6) Mögliche Prädiktoren in der Subgruppe: Stadium 3 zu 4

Die obige These wurde in diesem Unterpunkt erneut anhand der Subgruppe der Probanden mit einer Stadienprogredienz von Stadium 3 zu Stadium 4 bzw. mit Stadienerhalt untersucht.

Aus den Daten der Kohorte von den Probanden nach 2 Jahren (s. Abbildungen 25 und 26, S. 50 und 51) zeigte das weibliche Geschlecht im Regressionsmodell (s. Tabelle 13, S. 50) einen signifikanten Einfluss auf die Stadienprogredienz [Wald (1) = 5.392, $p = .020$, Odds Ratio = 4.879]. Betrachtete man das Modell mit den Diagnosegruppen als zusätzliche unabhängige Variable, verbesserte sich der Erklärungsansatz des Regressionsmodells sowie dessen Modellgüte (s. Tabelle 13, S. 50).

Tabelle 13: Statistik des Regressionsmodells der Stichprobe Stadium 3 zu 4

	Chi- Quadrat	df	p	Nagelkerkes R ²
Regressionsmodell nach 2 Jahren	9.459	5	.092	0.181
+ Diagnosegruppe	13.803	7	.055	0.257

Auch hier zeigte das Geschlecht und diesmal die ApoE- ϵ 4-Positivität einen signifikanten Einfluss auf die Stadienprogredienz (s. Tabelle 14).

Tabelle 14: Ergebnis der binären logistischen Regression der Stichprobe nach 2 Jahren Stadium 3 zu 4 mit Diagnosegruppe als weitere Variable

	B	SE	Wald	df	p	Odds Ratio
Geschlecht	1.806	0.729	6.140	1	.013	6.087
ApoE- ϵ 4- Positivität	-1.898	0.893	4.517	1	.034	0.150

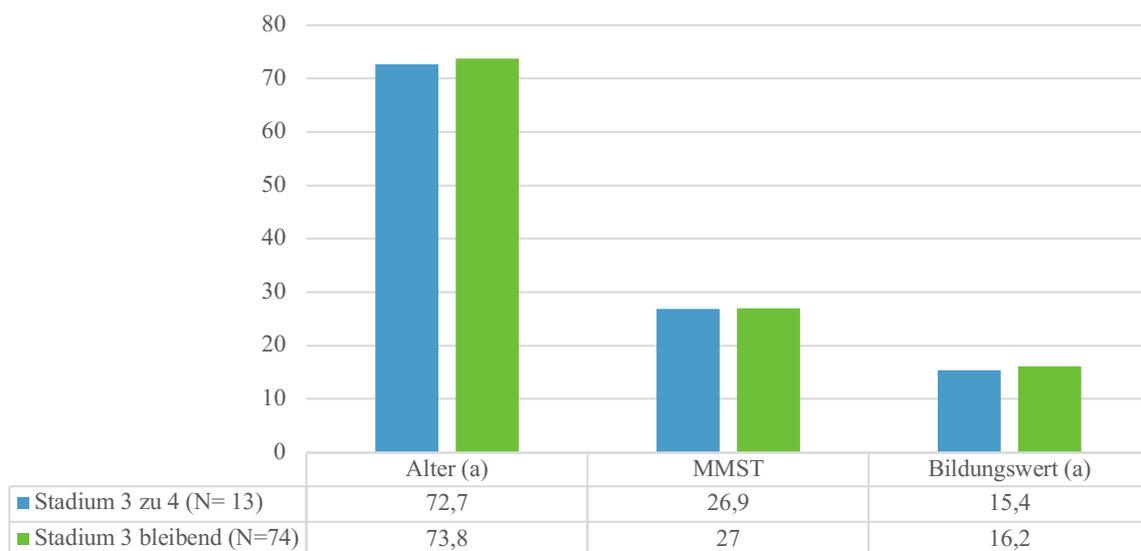


Abbildung 25: Charakteristika Alter, MMST und Bildungswert Grunddaten zu 2-Jahres-Folge-Daten: Stadium 3 zu 4 bzw. 3 bleibend

Wie auch in den vorherigen Kohorten zeigte das weibliche Geschlecht eine höhere Wahrscheinlichkeit in dem 4-Stadienmodell aufzusteigen. Hingegen schien diesmal die ApoE- ϵ 4-Positivität den Stadienerhalt zu beeinflussen [Odds Ratio = 0.150]. Dies ließ sich nicht durch die binäre logistische Regression mit der Methodik Rückwärts LR bestätigen. In dem Modell inklusive Diagnosegruppen blieben die Variablen Geschlecht und Konstante bis zum letzten Schritt im Modell. Davon zeigten das Geschlecht [Wald (1) = 5.937, p = .015] und die

Konstante [Wald (1) = 26.354, $p = .00$] einen signifikanten Einfluss. Die weiblichen Probanden zeigten signifikant häufiger eine Stadienprogredienz.

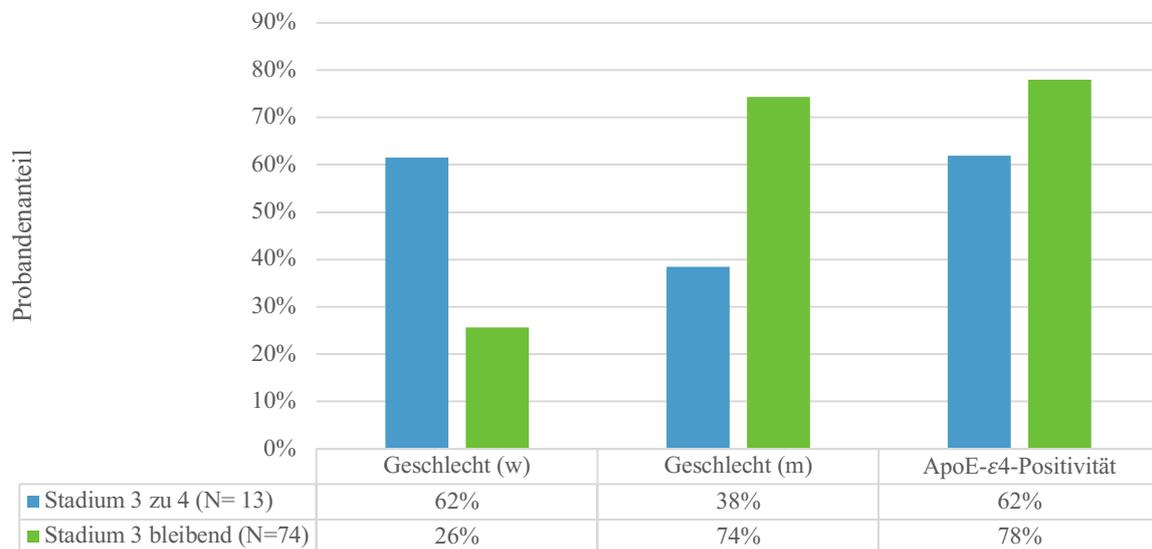


Abbildung 26: Charakteristika Geschlecht und ApoE-ε4-Positivität Grunddaten zu 2-Jahres-Folge-Daten: Stadium 3 zu 4 bzw. 3 bleibend

(3.7) Gruppenunterschiede im 4-Stadienmodell

(3.7.1) Gruppenvergleich im 4-Stadienmodell nach 2 Jahren

Im Folgenden wurde mittels der einfaktoriellen ANOVA die These überprüft, ob es im Hinblick auf die Prädiktoren Bildungswert (s. Abbildung 27, S. 52), Alter (s. Abbildung 28, S. 52) und MMST (s. Abbildung 29, S. 53) Unterschiede zwischen den Gruppen mit Probanden, die nicht einstuftbar waren ($N = 24$), eine Stadienprogredienz ($N = 80$) oder einen Stadienerhalt ($N = 285$) hatten, gab.

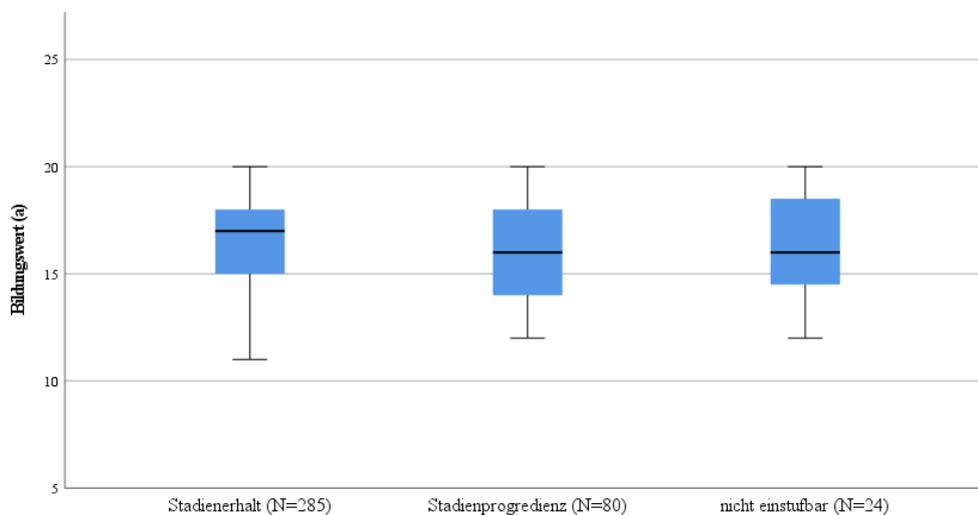


Abbildung 27: Zusammenfassung Bildungswert Grunddaten zu 2-Jahres-Folge-Daten

Lediglich die Gruppen Alter-Stadienprogredienz, Alter-nicht-einstuftbar waren normalverteilt. Trotz einer nicht vorhandenen Normalverteilung wurde die Varianzanalyse fortgesetzt, wobei hier das Bootstrap-Verfahren verwendet wurde. Alle Gruppen bis auf das Alter wiesen eine Homogenität der Varianzen auf. Zudem konnten mittels Boxplot, Ausreißer in der Gruppe Alter und MMST nachgewiesen werden, welche für die Analyse in den Gruppen belassen wurden.

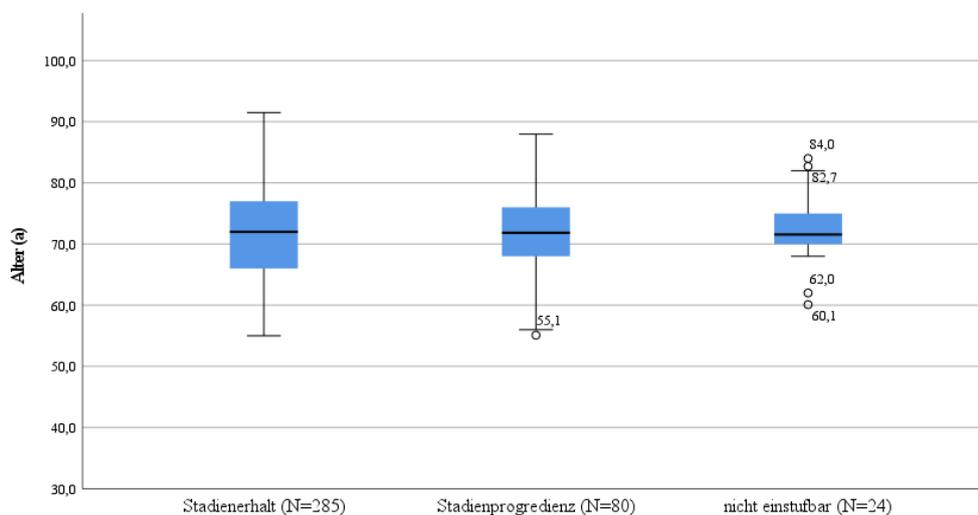


Abbildung 28: Zusammenfassung Alter Grunddaten zu 2-Jahres-Folge-Daten

Weder der Bildungswert [$F(2, 386) = 1.530, p = .218$] noch das Alter [$F(2, 386) = .159, p = .853$] oder der Mini-Mental-Status-Test [$F(2, 386) = .103, p = .902$] zeigten einen signifikanten Unterschied in den Gruppen. Zwischen den obigen Variablen gab es keinen signifikanten Unterschied innerhalb der drei Gruppen.

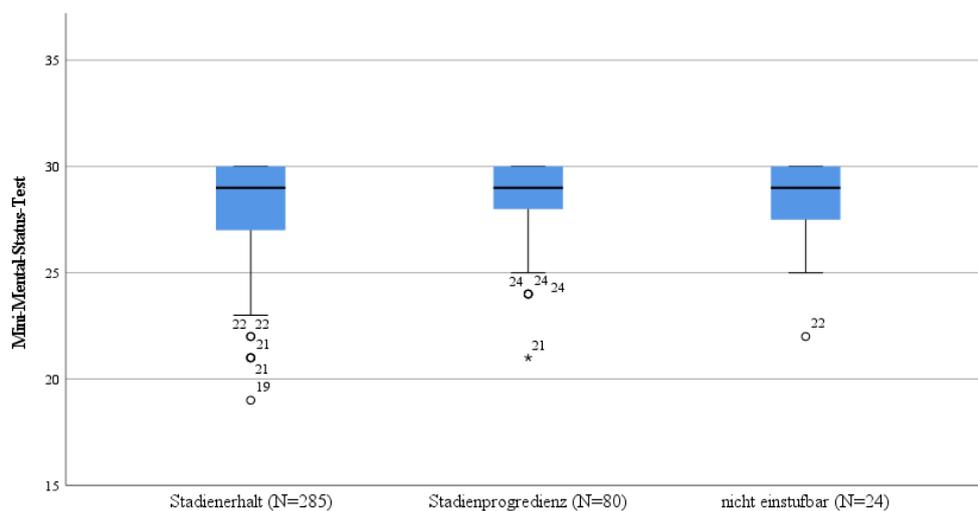


Abbildung 29: Zusammenfassung Mini-Mental-Status-Test Grunddaten zu 2-Jahres-Folge-Daten

(3.7.2) Gruppenvergleich im 4-Stadienmodell nach 4 Jahren

Im Folgenden wurde mittels der einfaktoriellen ANOVA die obige Fragestellung, ob es in Hinblick auf die Prädiktoren Alter, MMST oder Bildungswert einen Unterschied in den drei Gruppen (Stadienprogredienz, Stadienerhalt, nicht einzustufen) gab, untersucht. Insgesamt ergab sich eine Stichprobengröße von 227 Probanden, wovon 151 zu der Gruppe Stadienerhalt, 64 zu der Gruppe Stadienprogredienz und 12 zu den nicht einstuftbaren Probanden gehörten (s. Abbildungen 30-32, S. 54-55).

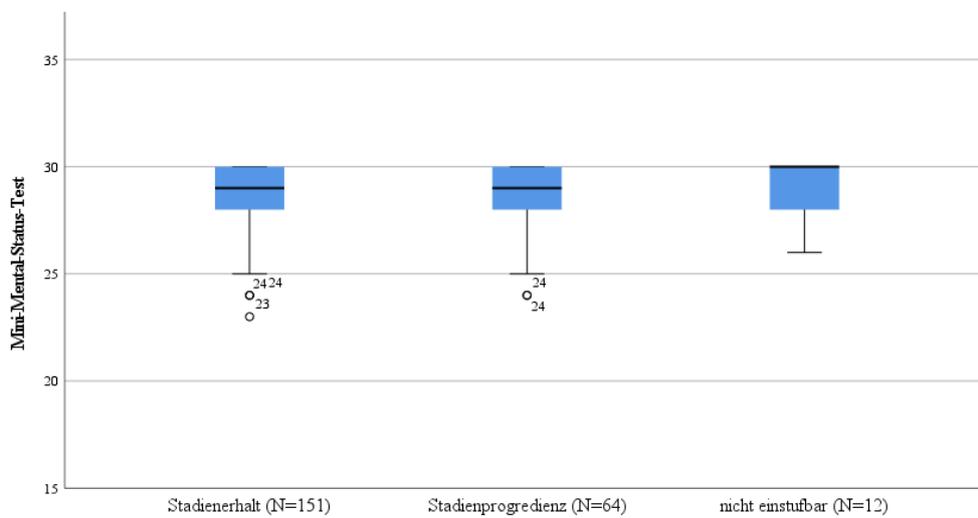


Abbildung 30: Zusammenfassung Mini-Mental-Status-Test Grunddaten zu 4-Jahres-Folge-Daten

Von den Gruppen zeigte nur das Alter eine Normalverteilung. In den restlichen Gruppen konnte dies nicht statistisch nachgewiesen werden, weshalb hier das Bootstrap-Verfahren genutzt wurde. Ausreißer gab es nur in den Gruppen MMST-Stadienerhalt und MMST-Stadienprogredienz (s. Abbildung 30). Bildungswert [$p = .067$] sowie Mini-Mental-Status-Test [$p = .80$] zeigten hier eine Homoskedastizität. Nur das Alter wies eine Heteroskedastizität auf [$p = .011$].

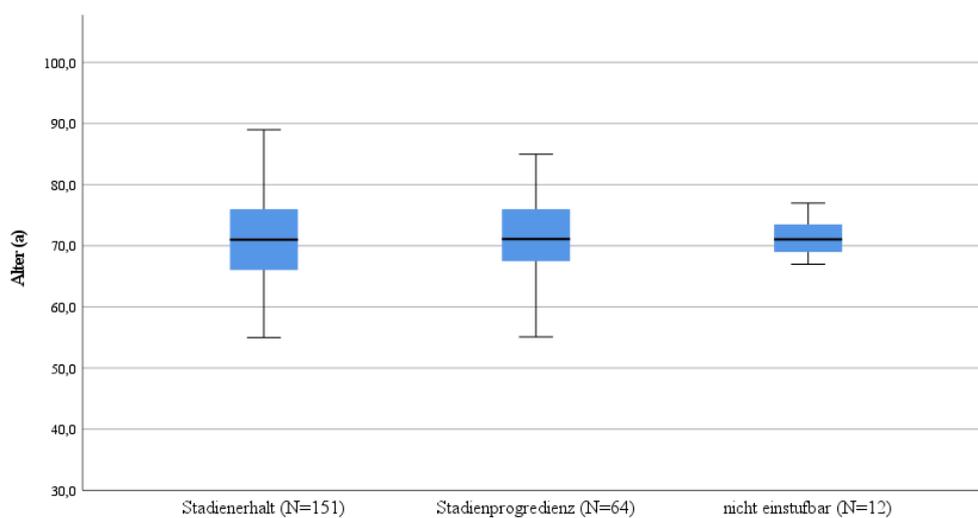


Abbildung 31: Zusammenfassung Alter Grunddaten zu 4-Jahres-Folge-Daten

Auch in diesem Zeitintervall konnten keine Unterschiede hinsichtlich der drei Variablen Bildungswert [$F(2,224) = 0.529, p = .59$], Alter [Welch-Test $F(2, 41.032) = 0.68, p = .934$] und Mini-Mental-Status-Test [$F(2, 224) = 1.053, p = .351$] in den drei oben genannten Gruppen nachgewiesen werden. Das Bootstrap-Verfahren ergab keine Veränderungen hinsichtlich der Statistik des Mini-Mental-Status-Tests. Einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der drei Prädiktoren in den drei unterschiedlichen Gruppen gab es nicht.

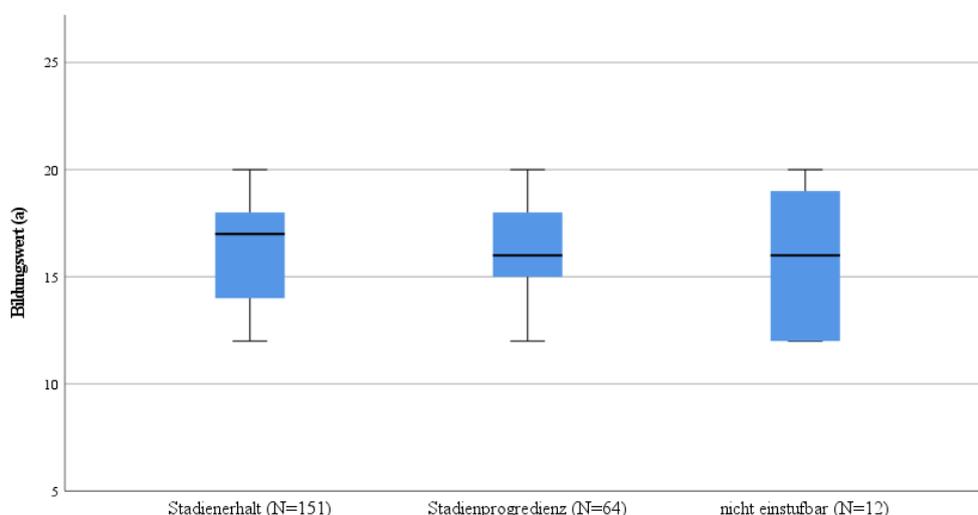


Abbildung 32: Zusammenfassung Bildungswert Grunddaten zu 4-Jahres-Folge-Daten

(4) Diskussion

Mit unserer Studie konnten wir ein 4-Stadienmodell erstellen, welches die Beobachtung von Probanden aus unterschiedlichen Diagnosegruppen über einen Zeitraum von 4 Jahren zuließ. So nutzten wir dieselbe Grundkohorte, wie in der Studie von Grothe et al. 2017, betrachteten diesmal die Probanden zusätzlich für einen längeren Zeitraum. Auch in unserer Studie konnte eine hierarchische Abfolge von Amyloidpathologien anhand der Kohorte von kognitiv normalen Probanden gefunden werden, die insgesamt bei allen Probanden zu 94,5 % nach 2 Jahren und zu 95,2 % nach 4 Jahren zutrif. Diejenigen, die nicht einzustufen waren, zeigten meist eine negative Progredienz im 4-Stadienmodell. Dies betraf hauptsächlich die niedrigeren Stadien. Ein weiterer neuer Aspekt unserer Studie war die Betrachtung der

Stadienprogredienzen sowie mögliche Prädiktoren dafür. So zeigten nach 2 Jahren 21,9 % der Probanden eine regelrechte Stadienprogredienz, nach 4 Jahren 29,8 %. Es handelte sich vor allem um Stadienprogredienzen in die nächsthöhere Stufe. Dabei zeigte das weibliche Geschlecht einen signifikanten Einfluss auf eine Stadienprogredienz.

(4.1) Das 4-Stadienmodell

Aus den Daten der kognitiv normalen Probanden lässt sich ein 4-Stadienmodell erstellen, das Probanden aus den unterschiedlichen Diagnosegruppen (kognitiv normal, mild kognitiv beeinträchtigt, Alzheimer-Krankheit) gemäß ihrer Erkrankung einstuft.

Das anatomische Stadium I aus unserem 4-Stadienmodell beinhaltete hauptsächlich die Regionen des unteren Temporallappens, den Gyrus paracingularis sowie die anterioren Regionen des Gyrus cingularis. Das anatomische Stadium II beschrieb die temporookzipitalen Strukturen des Temporalbereiches, die frontalen Strukturen, das Striatum, den insularen Kortex, die lateralen okzipitalen Regionen sowie den frontalen, den okzipitalen und den temporalen Pol. Das nächste Stadium beinhaltete fusiforme Kortexanteile, den präzentralen Gyrus, die Amygdala, den Heschl's Gyrus und Strukturen um das Planum temporale herum. Somit gehörten der Thalamus, der Hippocampus, die parahippocampalen Strukturen, weitere okzipitale Strukturen und der cuneale Kortex in das anatomische Stadium IV. Daneben zeigte die Einteilung der Probanden aus der Grundkohorte, der Grundkohorte nach 2 Jahren sowie nach 4 Jahren, dass eine Eingliederung in ein höheres Stadium meist mit einer fortgeschrittenen Erkrankung einherging. Somit befanden sich die kognitiv normalen Probanden zum Großteil in den Stadien 1 und 2, die Probanden mit einer mild kognitiven Einschränkung hingegen in den Stadien 2, 3 und 4. Die AD-Probanden wiederum waren hauptsächlich in den Stadien 3 und 4. Mithilfe des Chi-Quadrat-Tests konnte hier ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Amyloidstadien und den Diagnosegruppen, sowohl in der Grundkohorte als auch in der Grundkohorte nach 2 Jahren nachgewiesen werden. Somit wurde mit dem 4-Stadienmodell eine Reihenfolge von neuropathologischen Veränderungen im Gehirn definiert, die weitgehend mit dem Fortschreiten der Alzheimer-Krankheit einherging. In diesem Zusammenhang zeigten Teipel et al. 2020 den prädiktiven Wert von regionalen Amyloidstadien und dem globalen Amyloidstatus, um Risikopatienten für Übergänge von kognitiv normal über mild kognitiv beeinträchtigt bis hin zur Demenz zu identifizieren.

Verglichen mit dem 4-Stadienmodell von Grothe et al. 2017 erstellten wir diesmal ein 4-Stadienmodell, in dem eine Beobachtung nach 2 und 4 Jahren unter Verwendung derselben Grundkohorte möglich war. Ein grundlegender Unterschied zwischen beiden Modellen lag in der Häufigkeit der beschriebenen positiven Amyloidablagerungen bei den kognitiv normalen Probanden. Die größte Häufigkeit positiver Amyloidablagerungen zeigte die Region des inferior anterioren Gyrus temporalis mit ungefähr 10 % geringerer Häufigkeit als in der Publikation von Grothe et al. 2017. Dennoch war diese die häufigste amyloidpositive Region in beiden Modellen (s. Tabelle 15, S. 60) (Grothe et al. 2017).

Weitere Unterschiede zwischen den beiden Modellen innerhalb der anatomischen Stadien zeigten das Striatum, der Hippocampus, das Planum temporale, das Operculum parietale sowie der Gyrus paracingularis. So war in unserem Modell der Gyrus paracingularis in dem anatomischen Stadium I. Im Modell von Grothe et al. 2017 befand sich diese Struktur in dem anatomischen Stadium II. Ebenso befand sich in dem Modell das Operculum parietale in dem Stadium I, hingegen in unserem Modell im Stadium II mit knapp 15 % geringerer Häufigkeit an positiven Amyloidablagerungen (Grothe et al. 2017). Ein weiterer Unterschied zwischen den beiden Modellen zeigte das Striatum. Dieses war in unserem 4-Stadienmodell die 7. häufigste Hirnregion mit positiven Amyloidablagerungen. In dem anderen Modell hingegen gehörte das Striatum zu dem Stadium IV und war die 51. häufigste amyloidpositive Struktur (Grothe et al. 2017). Dabei ist die allgemeine Beteiligung des Striatums in Bezug auf die neuropathologischen Amyloidablagerungen bekannt (Brilliant et al. 1997). Auch in anderen Studien konnte nachgewiesen werden, dass das Striatum nach anderen kortikalen und subkortikalen Strukturen Amyloidablagerungen aufweist (Thal et al. 2002; Grothe et al. 2017). So zeigten Wolf et al. 1999 mit ihrer Studie eine Progredienz über den Neokortex und das Striatum, wobei hier die sehr spezifische Stichprobe zu berücksichtigen ist.

Ein weiterer Unterschied zeigte das Planum temporale, das in unserem Modell in das Stadium III gehörte. In Grothe et al. 2017 gehörte dieses in das Stadium II. Auch hatte der Hippocampus eine unterschiedliche Stadienzugehörigkeit. Dieser gehörte in unserem Modell in das Stadium IV, hingegen im anderen Modell in das Stadium III. Es konnten noch weitere Unterschiede beobachtet werden, die jedoch keine Auswirkungen auf die Stadienzugehörigkeit der Hirnregionen zeigten.

Außerdem konnten bei einigen Probanden aus unserer Studie positive Amyloidablagerungen im Thalamus nachgewiesen werden. Hingegen zeigte der Thalamus in dem Modell von Grothe et al. 2017 keine Amyloidablagerungen in der gesamten Stichprobe. Dennoch gehörte dieser in beiden Modellen zu dem letzten Stadium des jeweiligen 4-Stadienmodells. So bewiesen auch Thal et al. 2002, dass der Thalamus von Amyloidablagerungen betroffen ist (s. Tabelle 15, S. 60). Letztlich hatten die unterschiedlichen Häufigkeiten der positiven Amyloidablagerungen nur dann eine Auswirkung auf die Eingliederung der Probanden, sobald diese dadurch zu einem anderen anatomischen Stadium gehörten. Daher zeigten die Hirnregionen beider Modelle trotz unterschiedlicher Häufigkeiten eine ähnliche Stadienzugehörigkeit. So befanden sich Hirnregionen mit hoher Häufigkeit in den niedrigeren Stadien und Hirnregionen mit geringerer Häufigkeit in höheren Stadien. Es konnte daher ein fast identisches Modell hinsichtlich der Verteilung der Hirnregionen über die 4 Stadien erstellt werden. Zusammenfassend können wir das 4-Stadienmodell von Grothe et al. 2017 bis auf leichte Abweichungen bestätigen. Auch dessen Aussage über eine hierarchische Entwicklung der Amyloidpathologien kann durch unser 4-Stadienmodell bekräftigt werden (Grothe et al. 2017). Dabei war die allgemeine Schrittfolge der Präprozessierung ähnlich. Jedoch wurde die Segmentierung mit unterschiedlichen Programmen durchgeführt, was eine mögliche Erklärung für die oben beschriebenen Unterschiede sein könnte. In unserer Studie fand die Segmentierung mithilfe von CAT12 statt. Daher war die Berechnung der Mittelwerte der jeweiligen Hirnregionen unterschiedlich und konnte zu unterschiedlichen Ergebnissen führen. Farokhian et al. 2017 zeigten, dass CAT12 eine bessere Analyse volumetrischer Veränderungen im Gehirn als VBM8 durchführt, wodurch es auch zu Unterschieden in der Auswertung der Signalwerte der 52 Hirnregionen kommen konnte.

Verglichen mit dem 3-Stadienmodell von Braak and Braak 1991 zeigte unser 4-Stadienmodell eine Ähnlichkeit zu dessen Stadienverteilung (s. Tabelle 15, S. 60). Auch dort waren in dem ersten Stadium die basalen Strukturen des frontalen, temporalen und okzipitalen Lappens betroffen. Ebenso gehörte der Hippocampus auch in dem 3-Stadienmodell in ein höheres Stadium (Braak und Braak 1991). Dabei ist zu beachten, dass, im Unterschied zu unserer Studie, dort die Dichte der Amyloidablagerungen durch neuropathologische Untersuchungen beobachtet wurde (Braak und Braak 1991). In unserer Studie hingegen wurden die Amyloidablagerungen durch eine binäre Klassifizierung mithilfe eines Grenzwertes untersucht. Dazu nutzten wir die PET- sowie MRT-Bildgebung zur Quantifizierung der

Amyloidablagerungen. Zudem nutzten wir zum Aufbau des 4-Stadienmodells detailliertere Hirnregionen im Vergleich zum 3-Stadienmodell von Braak and Braak 1991.

Eine vergleichbare Reihenfolge von neuropathologischen Amyloidablagerungen zeigte auch die Studie von Thal et al. 2002 (s. Tabelle 15, S. 60). Diese beschrieb ein hierarchisches 5-Stadienmodell (Thal et al. 2002). Auch hier waren zuerst neokortikale Strukturen und daraufhin subkortikale Strukturen betroffen (Thal et al. 2002). Dabei befand sich das Striatum in dem Stadium 3 und somit in einem mittleren Stadium (Thal et al. 2002). Dies ist mit der Stadienzugehörigkeit in unserem 4-Stadienmodell vereinbar. Zudem wurden in den höheren Stadien die Strukturen des Hirnstamms und des Kleinhirns betrachtet (Thal et al. 2002).

Kurz gefasst beinhaltet unser 4-Stadienmodell typische Hirnregionen mit regionalen Amyloidablagerungen, u. a. den frontalen, parietalen, temporalen und okzipitalen Kortex sowie das Striatum (Klunk et al. 2004; Camus et al. 2012). Somit berücksichtigt unser 4-Stadienmodell einige Regionen, die nach aktuellen Studien eine Unterscheidung zwischen den unterschiedlichen Diagnosegruppen erlaubt (Wong et al. 2010; Camus et al. 2012). Zudem war in unserem 4-Stadienmodell eine hierarchische Progredienz der Amyloidablagerungen zu beobachten. Eine ähnliche Progredienz der Amyloidablagerungen im Kortex und daraufhin im Striatum konnte auch durch Hanseeuw et al. 2018 gezeigt werden. Hier wurde auf der Grundlage von Amyloidablagerungen ein 3-Stadienmodell mit unterschiedlich starker Betroffenheit des Kortex sowie des Striatums beschrieben (Hanseeuw et al. 2018). Dabei war eine starke Amyloidablagerung im Striatum mit einem höheren Stadium assoziiert (Hanseeuw et al. 2018). So zeigte deren Studie, dass der Kortex bereits vor kognitiven Einschränkungen Amyloidablagerungen aufweisen kann, hingegen striatale Amyloidablagerungen mit einem kognitiven Defizit verbunden sind (Hanseeuw et al. 2018). Demzufolge konnte ein gering betroffenes Striatum mit einem geringeren Risiko für einen Übergang zur Alzheimer-Krankheit einhergehen (Hanseeuw et al. 2018). In Bezug auf unser 4-Stadienmodell kann somit die Eingliederung kortikaler Strukturen sowie des Striatums in niedrigeren Stadien bekräftigt werden. Dabei war in unserem 4-Stadienmodell die Häufigkeit an beobachteten striatalen Amyloidablagerungen bei den kognitiv normalen Probanden größer als die in vielen anderen kortikalen Regionen. Somit zeigte unsere Reihenfolge an neuropathologischen Progredienzen eine frühere Betroffenheit des Striatums. Dies könnte einerseits an der unterschiedlichen Präprozessierung, andererseits an der höheren Anzahl an betrachteten kortikalen Strukturen in unserem Modell liegen.

Zusammenfassend kann mit unserem 4-Stadienmodell die Annahme über eine hierarchische Progredienz, wie in anderen Studien beschrieben, bekräftigt werden (Braak und Braak 1991; Thal et al. 2002; Grothe et al. 2017). Bis auf geringe Unterschiede in der Reihenfolge und den Häufigkeiten an amyloidpositiven Hirnregionen zeigte unsere Studie viele Ähnlichkeiten zu den oben genannten Modellen. Dabei ist ein genauer Vergleich zu anderen Modellen aufgrund unterschiedlich untersuchten Hirnstrukturen bzw. unterschiedlich definierten Hirnregionen schwierig. Ein Grund für die unterschiedlichen Häufigkeiten könnten die verschiedenen Bearbeitungsprogramme sein, sodass die Signale aus der PET unterschiedlich verarbeitet und letztlich interpretiert wurden. Dadurch könnten die Regionen ohne feste Grenzen durch unterschiedliche artifizielle Effekte abweichende Signalstärken aufweisen.

Tabelle 15: Übersicht der Stadienmodelle (Braak und Braak 1991; Thal et al. 2002; Grothe et al. 2017; Hanseeuw et al. 2018)

	<i>Braak and Braak 1991</i>	<i>Thal et al 2002</i>	<i>Hanseeuw et al. 2018</i>	<i>Grothe et al 2017</i>
<i>Pathologie</i>	Amyloid	Amyloid	Amyloid	Amyloid
<i>Stadium 1</i>	Basale Anteile des frontalen, temporalen und okzipitalen Lobus der Isokortex	Frontale, parietale, temporale oder okzipitale Neokortex	Geringe kortikale sowie striatale PET-Signale	Basale Anteile des temporalen Lobus, Gyrus cingularis anterior, Operculum parietale
<i>Stadium 2</i>	+ Fast alle isokortikalen Strukturen sowie die hippocampale Formation	+ allokortikale Regionen	Hohe kortikale und geringe striatale PET-Signale	+ Regionen des temporalen, frontalen und parietalen Assoziationskortex
<i>Stadium 3</i>	Alle isokortikalen Strukturen	+ Striatum, cholinerge Nuklei des basalen Vorderhirns und Diencephale nuclei	Hohe kortikale und hohe striatale PET-Signale	+ primäre sensomotorische Kortex und anteriomediale temporale Strukturen
<i>Stadium 4</i>	-	+ einige Hirnstammkerne	-	+ posteriomediale temporal Lobus und Striatum
<i>Stadium 5</i>	-	+ Zerebellum	-	-

(4.2) Stadienprogredienzen im 4-Stadienmodell

Mit dem 4-Stadienmodell ist die Beobachtung einer hierarchischen neuropathologischen Progredienz von Amyloidablagerungen über die 4 Stadien anhand der Probanden unterschiedlicher Diagnosegruppen möglich.

Insgesamt zeigten 21,9 % aus dem Zeitintervall Grunddaten zu 2-Jahres-Folge-Daten eine regelrechte Entwicklung in ein höheres Stadium. Hier wiesen die Probanden hauptsächlich eine Progredienz aus dem Stadium 0 zu 1 auf, diese gehörten meist zu der Diagnosegruppe mild kognitiv beeinträchtigt bzw. kognitiv normal. Zu den restlichen einfachen Stadienprogredienzen stammte eine große Anzahl von Probanden aus der mild kognitiv beeinträchtigten Diagnosegruppe. Die AD-Probanden hingegen zeigten meist einfache Stadienprogredienzen von Stadium 3 zu 4. Nach 4 Jahren hatten 29,8 % der Probanden eine regelgerechte Stadienprogredienz im 4-Stadienmodell. Auch in diesem Zeitintervall zeigten hauptsächlich die mild kognitiv beeinträchtigten Probanden eine Stadienprogredienz in den unterschiedlichen Subgruppen. Die mild kognitiv beeinträchtigten Probanden hatten im Vergleich zu den kognitiv normalen Probanden mit zunehmendem Stadium häufiger eine Stadienprogredienz. Dies ist möglicherweise durch die schnellere Entwicklung von Amyloidpathologien bei den mild kognitiv Beeinträchtigten zu erklären (Kadir et al. 2012). Zudem zeigten Koivunen et al. 2011, dass die mild kognitiv beeinträchtigten Probanden mit bereits erhöhten Amyloidablagerungen in den spezifischen Hirnregionen eher eine Konversion zur Alzheimer-Krankheit aufweisen. Dies kann im Zusammenhang mit den Stadienprogredienzen in den höheren Stadien und den mild kognitiv beeinträchtigten Probanden stehen. Denn diese hatten auch in höheren Stadien häufiger eine Progredienz ihres Stadiums und somit ihrer Amyloidpathologie. Zudem zeigen die AD-Probanden im Gegensatz zu den mild kognitiv beeinträchtigten Probanden eine stabilere und somit langsamere Entwicklung der Amyloidpathologie (Kadir et al. 2012). So zeigten einige Studien, dass die Rate an Amyloidablagerungen bei Probanden mit bereits hohen Amyloidablagerungen ein Plateau erreicht oder abnimmt (Engler et al. 2006; Villemagne et al. 2013). In unserem 4-Stadienmodell waren daher die AD-Probanden mit und ohne Stadienprogredienz zu beobachten. Zudem könnte dies eine Erklärung für die häufigeren Stadiensprünge in den unteren Stadien sein. Dabei zeigen die AD-Patienten höhere Verluste der kognitiven Funktionen (Kadir et al. 2012). So beobachteten Grimmer et al. 2010 eine Assoziation der

kognitiven Einschränkungen mit einer höheren Amyloidpathologie und somit mit einem höheren Stadium.

Ferner zeigten die kognitiv normalen Probanden Stadienprogredienzen in den niedrigeren Stadien. Auch bei den kognitiv normalen Probanden sind Amyloidablagerungen zu beobachten, diese zeigen dennoch normale kognitive Funktionen (Price und Morris 1999; Aizenstein et al. 2008; Kadir et al. 2012). Außerdem sind bei den kognitiv normalen Probanden interindividuelle Unterschiede hinsichtlich der Ablagerungen und der Anzahl von Amyloidplaques zu verzeichnen (Price und Morris 1999).

Viele Modelle basierend auf Amyloidablagerungen stellten eine Analyse im Querschnitt dar (Braak und Braak 1991; Thal et al. 2002; Grothe et al. 2017; Hanseeuw et al. 2018). Diese konnten anhand der unterschiedlichen Diagnosegruppen eine progrediente hierarchische Abfolge von Amyloidablagerungen in den spezifisch betroffenen Regionen zeigen. Mit unserem 4-Stadienmodell können wir daher ergänzend beweisen, dass sich die Amyloidpathologie auch bei der Betrachtung über einen gewissen Zeitraum hierarchisch entwickelt. Dabei war in Relation zu den unterschiedlichen Zeitintervallen häufiger eine Stadienprogredienz nach 4 Jahren zu beobachten. Dies ist logisch, da die Progredienz in den Betroffenen über einen längeren Zeitraum besteht (Villemagne et al. 2013). Eine Progredienz der Amyloidablagerungen im Verlauf der Erkrankung ist dabei bereits bekannt (Grimmer et al. 2010). Diese Progredienz war gleichzeitig mit einem Fortschreiten der demenziellen Symptome assoziiert (Grimmer et al. 2010). So beschrieben Hatashita und Wakebe 2017 eine Assoziation zwischen der Amyloidablagerungsrate und dem kognitiven Rückgang sowie dem Fortschreiten der Krankheit im MCI-Stadium. In diesem Zusammenhang zeigten hauptsächlich die Probanden mit kognitiven Einschränkungen eine Progredienz in den Stadien und somit in der Amyloidpathologie. Zusammengefasst ist mittels unseres 4-Stadienmodells eine Betrachtung der Probanden über einen Zeitraum möglich, inklusive ihrer neuropathologischen Amyloidpathologie.

Letztlich lässt sich bestätigen, dass trotz der Beobachtung über einen längeren Zeitraum die Progredienz und die Hierarchie der Amyloidablagerungen in den unterschiedlichen Regionen beibehalten wurde. Zudem zeigten mit relativer Mehrheit diejenigen eine Stadienprogredienz, die bereits eine kognitive Beeinträchtigung hatten.

(4.3) Nicht einzustufende Probanden

In der Grundkohorte nach 2 Jahren konnten 5,5 % der Probanden nicht korrekt in das 4-Stadienmodell eingegliedert werden. Davon gehörten 42 % zu den kognitiv normalen, 54 % zu den mild kognitiv beeinträchtigten und 4 % zu den an Alzheimer-Krankheit erkrankten Probanden. In dem Zeitintervall Grunddaten zu 4-Jahres-Folge-Daten konnten 4,8 % nicht eingestuft werden. Davon gehörten 41,6 % zu den kognitiv normalen Probanden und 58,4 % zu den mild kognitiv Beeinträchtigten. Hauptsächlich konnten die Probanden infolge der Betrachtung über einen größeren Zeitraum nicht korrekt eingestuft werden. Ein Gruppenunterschied zwischen den Probanden mit einer Stadienprogredienz, ohne Stadienprogredienz und den nicht einzustufenden Probanden hinsichtlich des Alters, des MMSTs oder des Bildungswertes konnte dabei nicht gefunden werden. Der Großteil der nicht einzustufenden Probanden aus beiden Zeitintervallen wies eine Stadienprogredienz aus einem höheren Stadium in ein niedrigeres auf. Zum Beispiel gab es Probanden, die bei der ersten Untersuchung im Stadium 1 waren, daraufhin in der Folgeuntersuchung nur noch im Stadium 0. Dies würde bedeuten, dass sich die Amyloidpathologien zurückgebildet haben. Da es sich bei der Amyloidpathologie jedoch um einen progredienten Prozess handelt, wäre von einem Rückgang nicht auszugehen (McKhann et al. 1984; Villemagne et al. 2011; Villemagne et al. 2013). Nicht einzustufende Probanden wurden auch bereits in anderen Stadienmodellen für Amyloidablagerungen beschrieben (Grothe et al. 2017; Mattsson et al. 2019). So zeigten Mattsson et al. 2019 ebenfalls Probanden mit negativen Progredienzen.

Der Großteil der nicht einzustufenden Probanden in unserer Studie aus beiden Zeitintervallen wies eine negative Progredienz aus dem Stadium 1 zu 0 oder 4 zu 3 auf. Dabei war in der Auswertung der anatomischen Stadienzugehörigkeit auffällig, dass diese Probanden anhand ihrer amyloidpositiven Hirnregionen nur knapp in das Stadium 1 oder 4 eingeteilt werden konnten. Somit lagen viele nicht einzustufende Probanden an der Grenze zur Einteilung in das jeweilige anatomische Stadium. Daher könnten bereits geringe Abweichungen in der Auswertung der PET-Signale Veränderungen bezüglich dieser Stadienzugehörigkeit verursacht haben. Zudem war auffällig, dass die negativen Progredienzen hauptsächlich von Stadium 1 zu 0 sowie 4 zu 3 zu beobachten waren. Die Stadien I und IV waren dabei diejenigen mit einer geringen Anzahl von anatomischen Regionen. Dies könnte auch ein Grund für die begrenzte Genauigkeit sein. Außerdem basierte die Bewertung der Stadienzugehörigkeiten auf der Basis

der Standardaufnahmewert-Verhältnisse. Diese hatten als Referenzwerte die Signalwerte des gesamten Zerebellums. Brendel et al. 2015 zeigten mit ihrer Studie, dass die weiße Substanz oder der Hirnstamm als Referenzregion besser geeignet ist, um zwischen den Diagnosegruppen zu unterscheiden. Auch die Detektion der Progredienz ist genauer und enthält weniger artifizielle Werte, wenn in der Referenzregion weiße Substanz enthalten ist oder die weiße Substanz als Referenzregion verwendet wird (Chen et al. 2015; Landau et al. 2015). Das heißt die Wahl der Referenzregion in der Analyse der PET-Bilder ist ein wichtiger Einflussfaktor für die Bewertung der Amyloidpathologien (Landau et al. 2015). So könnte auch die Wahl einer anderen Referenzregion die Anzahl der nicht einzustufenden Probanden beeinflussen.

(4.4) Prädiktoren für eine Stadienprogredienz im 4-Stadienmodell

Anhand der Prädiktoren Alter, MMST, Geschlecht, ApoE- ϵ 4-Positivität und Bildungswert lässt sich eine Stadienprogredienz in dem 4-Stadienmodell voraussagen.

In dem Zeitintervall nach 2 Jahren war das weibliche Geschlecht als ein Prädiktor für eine Stadienprogredienz signifikant. Andere Prädiktoren in diesem Zeitintervall sowie im Zeitintervall nach 4 Jahren zeigten keine Signifikanz. Daraufhin wurden die Subgruppen mit einfachen Stadienprogredienzen der Probanden analysiert. So zeigte die ApoE- ϵ 4-Positivität in der Kohorte mit einer Stadienprogredienz von Stadium 1 zu 2 nach 2 Jahren einen signifikanten Einfluss. Bei der Stadienprogredienz Stadium 3 zu 4 nach 2 Jahren wurde erneut ein signifikanter Einfluss des weiblichen Geschlechts auf die Stadienprogredienz bestätigt. Als hier die Diagnosegruppe als weitere Variable hinzugezogen wurde, zeigte auch die ApoE- ϵ 4-Positivität einen signifikanten Einfluss, diesmal jedoch auf den Stadienerhalt.

Das weibliche Geschlecht zeigte in unserem 4-Stadienmodell signifikant häufiger einen Stadienaufstieg. Somit wurde ein Zusammenhang mit den neuropathologischen Amyloidablagerungen nachgewiesen. Denn ein Stadienaufstieg war mit einer Progredienz der Amyloidablagerungen in andere Hirnregionen verknüpft. Gleichzeitig war eine höhere Eingliederung im 4-Stadienmodell mit einer fortgeschrittenen Alzheimer-Krankheit assoziiert. So zeigten weibliche AD-Patienten in der Studie von Sinforiani et al. 2010 einen schnelleren Verlust an Autonomie sowie mehr Behinderungen aber ein längeres Überleben als das männliche Geschlecht. Auch zeigten Frauen im Vergleich zu den Männern einen engeren

Zusammenhang zwischen der AD-Pathologie und der klinischen Expression der Alzheimer-Krankheit (Barnes et al. 2005). Somit wurde in unserem 4-Stadienmodell das weibliche Geschlecht als ein Prädiktor bzw. Risikofaktor für eine Stadienprogredienz angesehen. Das weibliche Geschlecht als Risikofaktor wird aktuell in verschiedenen Studien hinsichtlich dessen Einflusses auf die Alzheimer-Krankheit unterschiedlich interpretiert. So zeigten einige Studien keinen Zusammenhang zwischen der Entwicklung der Alzheimer-Krankheit und dem weiblichen Geschlecht (Fratiglioni et al. 1997; Hebert et al. 2001; Sandberg et al. 2001; Barnes et al. 2003). Andere hingegen wiesen einen Einfluss des Geschlechts auf die Entwicklung der Alzheimer-Krankheit nach (Gao et al. 1998; Andersen et al. 1999). Auch zeigten Letenneur et al. 1999 mit ihrer Studie, dass Männer vor dem 80. Lebensjahr eine erhöhte Inzidenz, hingegen Frauen nach dem 80. Lebensjahr eine höhere Inzidenz der Alzheimer-Krankheit hatten. Anhand dieser Erkenntnisse ist eine Eingliederung des Geschlechts als eindeutiger Risikofaktor schwierig. Zudem gibt es unterschiedliche Theorien für ein erhöhtes Risiko des weiblichen Geschlechts an Alzheimer-Krankheit zu erkranken. So sind für eine geschlechterspezifische Pathologie der Erkrankung unterschiedliche biologische Prozesse in weiblichen AD-Patienten, wie z. B. antioxidative Abwehrmechanismen, bekannt (Schuessel et al. 2004). Ein anderer Grund kann die höhere Lebenszeit der Frauen gegenüber den Männern sein (Brookmeyer et al. 1998). Ein schnellerer kognitiver Abfall hingegen ist mit dem Geschlecht nicht assoziiert (Barnes et al. 2003). Der signifikante Einfluss konnte aus der Grundkohorte nach 2 Jahren nachgewiesen werden. Hier bestand eine hohe Anzahl an Probanden mit einem größeren Anteil an Männern. Dabei ist zu beachten, dass in der Subgruppenanalyse die Anzahl der Probanden $N \leq 25$ war, sodass eine Voraussetzung für die binäre logistische Regression nicht erfüllt wurde. Auch war das Verhältnis des Geschlechts in dieser Subgruppe ungleich, sodass dieses Ergebnis nicht auf die normale Population übertragbar war. Daher ist die Interpretation des Ergebnisses aus dieser Subgruppe mit Vorsicht zu betrachten.

Ein weiterer Prädiktor für eine Stadienprogredienz in niedrigeren Stadien sowie für einen Stadienerhalt in höheren Stadien war die ApoE- ϵ 4-Positivität. Dabei ist die ApoE- ϵ 4-Positivität als Risikofaktor für die Entwicklung von Alzheimer-Krankheit bekannt (Mayeux et al. 1993; Tsai et al. 1994; Reiman et al. 1996). So zeigten weitere Studien eine Assoziation zwischen der ApoE- ϵ 4-Positivität und erhöhten Amyloidablagerungen im Gehirn (Drzezga et al. 2009; for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative et al. 2019). Dabei haben homozygote Träger des ApoE- ϵ 4-positiven Allels erhöhte Amyloidablagerungen im Vergleich zu den ApoE- ϵ 4-

negativen Patienten und den heterozygoten ApoE- ϵ 4-Allelträgern (Schmechel et al. 1993; Tiraboschi et al. 2004). Daher bestärkt unser Ergebnis die Assoziation der ApoE- ϵ 4-Positivität mit den neuropathologischen Amyloidablagerungen und deren Progredienz im 4-Stadienmodell. Der Einfluss der ApoE- ϵ 4-Positivität gilt dabei für die familiäre sowie sporadische Alzheimer-Krankheit (Saunders et al. 1993).

Entgegen unserer Erwartungen zeigte die ApoE- ϵ 4-Positivität auch einen signifikanten Einfluss auf den Stadienerhalt in dem Stadium 3 nach 2 Jahren. Diese Signifikanz spricht gegen den oben genannten Ansatz, dass das ApoE- ϵ 4-Allel ein Risikofaktor für die Alzheimer-Krankheit ist und somit mit höheren neuropathologischen Amyloidablagerungen im fortgeschrittenen Stadium zusammenhängt.

Ossenkoppele et al. 2013 zeigten mit ihrer Studie, dass der ApoE- ϵ 4-Genotyp einen Einfluss auf eine unterschiedliche Amyloidablagerung zwischen den verschiedenen ApoE- ϵ 4-Allelträgern unter den AD-Patienten hatte. Dabei zeigten die ApoE- ϵ 4-negativen AD-Patienten generell eine höhere globale Amyloidablagerung als die ApoE- ϵ 4-positiven AD-Patienten (Ossenkoppele et al. 2013). Eine verminderte globale Amyloidablagerung in den ApoE- ϵ 4-positiven AD-Patienten konnte auch durch die Studie von Lehmann et al. 2014 gezeigt werden. Somit können diese Studien den signifikanten Einfluss der ApoE- ϵ 4-Positivität auf einen Stadienerhalt in höheren Stadien unseres 4-Stadienmodells erklären. Zudem wurde in unserer Studie der ApoE-Genotyp binär betrachtet, sodass heterozygote Träger unabhängig von der Allel-Kombination als ApoE- ϵ 4-positiv gewertet wurden. Dabei weisen Probanden mit ApoE- ϵ 2-Allel eine geringere Amyloidablagerung im Gehirn nach (Tiraboschi et al. 2004). Die signifikante Wirkung ist auch hier mit Vorsicht zu bewerten, da die Voraussetzung für eine Stichprobengröße von $N \geq 25$ der Probanden mit einer Stadienprogredienz nicht eingehalten wurde.

Als weiterer möglicher Prädiktor wurde das Alter untersucht. Es zeigte weder in der Kohorte nach 2 Jahren noch nach 4 Jahren einen signifikanten Einfluss auf eine Stadienprogredienz oder einen Stadienerhalt. Dies würde bedeuten, dass ein höheres Alter nicht mit einem höheren Stadium und somit mit einer ausgeprägten Amyloidpathologie assoziiert war. Dies entsprach nicht unseren Erwartungen. Denn genau das Gegenteil wurde von Braak and Braak 1997 gezeigt. In deren Studie war ein höheres Alter mit einem höheren Stadium in ihrem 3-

Stadienmodell assoziiert (Braak und Braak 1997). Zudem ist das Alter bereits als Risikofaktor für die Entwicklung einer Alzheimer-Krankheit bekannt (Hebert 1995; Kukull et al. 2002). Hingegen zeigten Lewis et al. 2006 in ihrer Studie, dass AD-Patienten mit höherem Alter gleichzeitig geringere Amyloidablagerungen in der temporalen und frontalen Kortex hatten. Zudem wiesen die Patienten mit einer früh einsetzenden Alzheimer-Krankheit im Vergleich zu Patienten mit einer spät einsetzenden Alzheimer-Krankheit höhere Amyloidablagerungen auf (Choo et al. 2011). Das heißt Patienten im jüngeren Alter könnten im Vergleich zu Patienten im höheren Alter mehr Amyloidablagerungen haben. Da in unserem 4-Stadienmodell keine Unterscheidung zwischen den beiden verschiedenen Formen der Alzheimer-Krankheit gemacht wurde, könnte dies ein Grund für die fehlende Signifikanz des Alters als ein Prädiktor sein. Ferner zeigten Probanden mit hohen Amyloidablagerungen geringere Raten an weiteren Ablagerungen, sodass ein Plateau der Ablagerungsrate entstehen konnte (Engler et al. 2006; Villemagne et al. 2013). Dies könnte ein weiterer Grund für den fehlenden Einfluss des Alters auf eine Stadienprogredienz sein.

Als ein weiterer Prädiktor wurde der Bildungswert der Probanden, der am Anfang der Studie erhoben wurde, betrachtet. Der Bildungswert beschreibt die Anzahl der Jahre an Bildung, die der Proband hatte. Dieser zeigte in unserem 4-Stadienmodell keinen signifikanten Einfluss auf die Stadienprogredienz. Daher war davon auszugehen, dass die Bildung in unserem Stadienmodell einen unabhängigen Einfluss auf die progredienten Amyloidablagerungen hatte. So konnte keine Assoziation zwischen der Bildung eines Patienten und dessen Amyloidpathologie infolge der Alzheimer-Krankheit festgestellt werden (Del Ser et al. 1999; Bennett et al. 2003). Hingegen zeigten Evans et al. 1997 einen Zusammenhang zwischen der Bildung und der Entwicklung von Alzheimer-Krankheit. Auch hier gibt es unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich der Höhe der Bildung und der Alzheimer-Krankheit. So zeigten Scarmeas 2005, dass eine erhöhte Bildung mit einem schnelleren kognitiven Abfall assoziiert war. Hingegen zeigte eine andere Studie einen Zusammenhang zwischen geringer Bildung und der Entwicklung von Alzheimer-Krankheit (Kukull et al. 2002). In der Studie von Roe et al. 2007 tauchten bei Patienten mit einer hohen Bildung trotz neuropathologischer Vorgänge erst später Symptome infolge der Alzheimer-Krankheit auf. In diesem Zusammenhang wird die kognitive Reservetheorie diskutiert, die besagt, dass eine erhöhte kognitive Reserve die neuropathologischen Vorgänge im Gehirn besser kompensieren kann (Stern 2003). Zusammengefasst zeigte die Bildung der Probanden in unserem 4-Stadienmodell keinen

Einfluss auf deren Progredienz. Somit können wir die vorherigen Quellen bestärken, dass die Bildung mit der Entwicklung von Amyloidablagerungen nicht assoziiert ist.

Letztlich wurde in unserem 4-Stadienmodell als Prädiktor der MMST näher untersucht. Dabei zeigte dieser kognitive Test keine signifikante Assoziation zu einer Stadienprogredienz oder einem Stadienerhalt. Somit ist kein Zusammenhang zwischen dem MMST und einer hierarchischen Progredienz der neuropathologischen Amyloidablagerungen in unserem 4-Stadienmodell ersichtlich. Daher diente der MMST-Wert als kein geeigneter Prädiktor in unserem Modell. So konnte auch in anderen Studien keine direkte Assoziation des MMSTs und der neuropathologischen Amyloidablagerungen im Gehirn gefunden werden (Edison et al. 2008). Hingegen war ein größerer Abfall der MMST-Werte bei Probanden mit positiver Amyloidbildung gegenüber Probanden mit negativer Amyloidbildung bei Patienten mit einer mild kognitiven Beeinträchtigung oder AD assoziiert (AV45-A11 Study Group et al. 2014). Interessanterweise ist ein Einfluss der Amyloidpathologie auf das episodische Gedächtnis bekannt (Pike et al. 2007; Sperling et al. 2013). Daher könnte die Wahl eines spezifischeren Wertes für das episodische Gedächtnis besser geeignet sein als der MMST. Der MMST konnte lediglich dazu beitragen, eine Alzheimer-Krankheit zu vermuten (Small Brent J. et al. 1997; Small B. J. et al. 1997). Dabei zeigte ein früher geringer MMST-Wert eine Assoziation zur Entwicklung von Alzheimer-Krankheit (Small Brent J. et al. 1997). Gleichzeitig bestand eine Assoziation zwischen dem MMST-Abfall und dem klinischen Verlauf (Soto et al. 2008). So zeigte ein schneller MMST-Abfall über einen kurzen Zeitraum eine Assoziation mit einem schwereren klinischen Verlauf der Alzheimer-Krankheit (Soto et al. 2008). Allgemeiner gesagt ist ein kognitiver Verlust mit der Amyloidpathologie bekannt (AV45-A11 Study Group et al. 2014). Jedoch zeigte der MMST keine Assoziation mit der Amyloidpathologie, sodass dieser nicht als Prädiktor in unserem 4-Stadienmodell fungierte.

(4.5) Limitationen und Stärken der Studie

Ein großer Vorteil unserer Studie ist die Vorpublikation von Grothe et al. 2017 mit der gleichen Grundstichprobe und der sehr ähnlichen Methodik zur Erstellung eines 4-Stadienmodells. Dadurch besitzt unser 4-Stadienmodell eine hohe Konsistenz. In diesem Zusammenhang ist ein weiterer Vorteil, dass wir das 4-Stadienmodell nun um eine Betrachtung über einen größeren Zeitraum erweitert haben. Auch hier schien das 4-Stadienmodell robust zu sein und führte zu

vergleichbaren Ergebnissen. Aufgrund der insgesamt großen Probandenstichprobe kann von einer stabilen Statistik ausgegangen werden.

Im Verlauf der Präprozessierung wurden unterschiedliche Computerprogramme verwendet. Währenddessen erschien eine neue Version von SPM12 (7219), die nicht mehr mit dem PET-PVE12-Bearbeitungsprogramm zusammen funktionierte. Dies war problematisch, da somit einige Funktionen der beiden Programme nicht mehr genutzt werden konnten. Daher musste nach einigen Schritten wieder auf die ältere Version von SPM12 zurückgegriffen werden. Aufgrund dieser Problematik wurden 2 unterschiedliche Versionen von SPM12 verwendet, wodurch die Reproduzierbarkeit erschwert wurde. Zudem könnten die unterschiedlich genutzten Versionen Auswirkungen auf die Auswertung der PET-Signale haben.

Weitere Nachteile unserer Studie zeigen sich u. a. bei der Betrachtung der nicht einzustufenden Probanden. Hier konnte eine Minderheit der Probanden nicht regelrecht in das 4-Stadienmodell eingegliedert werden (s. Kapitel 3.5). Ein möglicher Grund dafür ist die Quantifizierung der PET-Signale, mit denen die Einstufung in das 4-Stadienmodell erfolgte. So wurden hier die Standardaufnahmewert-Verhältnisse berechnet, wobei das gesamte Zerebellum als Referenzregion verwendet wurde. In diesem Sinne zeigten viele nicht einzustufende Probanden Eingliederungen in die jeweiligen Stadien durch Werte nahe des Grenzwertes, sodass bereits geringe Abweichungen zu einer anderen Stadienzugehörigkeit führten.

Zur Einteilung der Probanden in die anatomischen Stadien wurden globale Grenzwerte verwendet. Dazu wurde mittels linearer Regression ein Grenzwert umgerechnet. Diese Umrechnung zu einem anderen Grenzwert erfolgte auf der Basis des Grenzwertes des Standardaufnahmewert-Verhältnisses vom Zerebellum und der globalen kortikalen Signale aus den 18F-AV-45-PET-Bildern. Der Grenzwert von 1,135 des Standardaufnahmewert-Verhältnisses vom Zerebellum stellt dabei die Mitte der häufig verwendeten Grenzwerte dar (Grothe et al. 2017). Eine bessere Alternative könnte ein regionaler Grenzwert, basierend auf regionalen Signalen, darstellen. So verwendeten Jelistratova et al. 2020 in ihrer Studie, regionale Grenzwerte zur Beurteilung des Amyloidstatus einer bestimmten Hirnregion.

(4.6) Ausblick

Mit unserer Studie konnten wir ein 4-Stadienmodell erstellen, das die Probanden gemäß ihrer Amyloidpathologie einstuft. Hierbei war eine Assoziation des Stadiums mit der Erkrankung der Probanden zu beobachten. So bietet unser 4-Stadienmodell eine Möglichkeit, die Probanden anhand ihrer Amyloidpathologie und ihrem Krankheitsstadium zu klassifizieren. Daher könnte ein solches Modell die Diagnostik der Alzheimer-Krankheit sowie deren Erkrankungsfortschritt im klinischen Umfeld erleichtern und verbessern. Zudem konnten in unserem 4-Stadienmodell mögliche Prädiktoren für eine Stadienprogredienz oder einen Stadienerhalt gezeigt werden. Dies beweist, dass das Modell auch Voraussagen über mögliche Progredienzen der Krankheit zulässt. So könnten an das Modell angelehnt Therapiepläne und Richtlinien zum Umgang mit der Alzheimer-Krankheit und deren Vorstufen erstellt werden.

Zusätzlich wurde in Ergänzung zu dem Modell von Grothe et al. 2017 die Progredienz der Amyloidablagerungen über einen Zeitraum von 4 Jahren verfolgt. Trotz einiger Unterschiede in der Methodik konnte das Modell von Grothe et al. 2017 bekräftigt und um eine Betrachtung über mehrere Jahre erweitert werden. Zur Optimierung des 4-Stadienmodells wären dennoch weitere Studien sinnvoll. Da die Alzheimer-Krankheit eine langsam fortschreitende Erkrankung ist, wäre eine Beobachtung von einem längeren Zeitraum als 4 Jahren wichtig (Villemagne et al. 2013).

Auch könnte die Verwendung der weißen Substanz als Referenzregion zu den Standardaufnahmewert-Verhältnissen das Modell verbessern (Brendel et al. 2015). Zudem wäre eine Betrachtung anderer Grenzwerte für die binäre Klassifizierung der Amyloidablagerungen interessant. Wie auch im Kapitel 4.5 beschrieben, könnte eine Berechnung eines regionalen Grenzwertes für die spezifischen Hirnregionen eine sicherere Auswertung der Amyloidpathologien ermöglichen.

(5) Zusammenfassung

Die Alzheimer-Krankheit ist eine langsam fortschreitende neurodegenerative Erkrankung, die als Ursache für eine Demenz bekannt ist (Villemagne et al. 2013). Es gibt unterschiedliche Theorien zur Klärung der Pathologie. Zwei aktuell diskutierte Ansätze sind die senilen Amyloid-Plaques und die neurofibrillären Veränderungen (Wood et al. 1986; Selkoe 2004; Blennow et al. 2006).

In dieser Studie nutzten wir die PET (Positronen-Emissions-Tomografie) -Signalwerte von Amyloidablagerungen der Probanden aus den ADNI („Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative“) -Studien, um ein 4-Stadienmodell zu erstellen. Zur Auswertung der Amyloidablagerungen nutzten wir die 18F-AV45-PET-Bilder und die 3D-T1-gewichteten MRT (Magnetresonanztomografie) -Bilder. Insgesamt ergaben sich 667 Probanden in unserer Grundstichprobe von denen 436 Probanden nach 2 Jahren und 250 Probanden nach 4 Jahren eine Folgeuntersuchung hatten. Somit war die Beobachtung der Probanden aus unterschiedlichen Diagnosegruppen (kognitiv normal, mild kognitiv beeinträchtigt, Alzheimer-Krankheit) über einen gesamten Zeitraum von 4 Jahren möglich. Zunächst erfolgte die Segmentierung der T1-gewichteten MRT-Bilder, um daraufhin die Koregistrierung der PET- und MRT-Bilder durchzuführen. Im nächsten Schritt erfolgte die Partial-Volumen-Effekt-Korrektur mithilfe der Voxel basierten Müller-Gärtner-Methode. Erst dann wurden die Signalwerte aus den 52 Hirnregionen des Harvard-Oxford-Atlas aus den partialvolumenkorrigierten PET-Bildern gewonnen. Mithilfe der Signalwerte des gesamten Kleinhirns als Referenzregion wurden nun die Standardaufnahmewert-Verhältnisse berechnet. Anhand der Häufigkeiten der amyloidpositiven Ablagerungen in diesen Hirnregionen aus den kognitiv normalen Probanden konnten 4 unterschiedliche anatomische Stadien (I-IV) erstellt werden. In dieses 4-Stadienmodell wurden dann die Probanden anhand ihrer Amyloidablagerungen eingegliedert und nach 2 bzw. 4 Jahren erneut betrachtet. Zuletzt wurden das Alter, der Bildungswert, das Geschlecht, der Mini-Mental-Status-Test und die ApoE- ϵ 4-Positivität als mögliche Prädiktoren für Stadienentwicklungen in dem 4-Stadienmodell untersucht.

Insgesamt konnten aus den 2-Jahres-Folge-Daten 94,5% und aus den 4-Jahres-Folge-Daten 94,8% der Probanden erfolgreich in das 4-Stadienmodell eingegliedert werden. Dabei war ein höheres Stadium häufig mit einer fortgeschrittenen Erkrankung verbunden. So befanden sich die Probanden mit Alzheimer-Krankheit hauptsächlich in den hohen Stadien, hingegen die

kognitiv normalen Probanden in den niedrigeren Stadien. Die Mehrheit der Probanden mit einer Stadienprogredienz stellten die mild kognitiv beeinträchtigten Probanden dar. In der gesamten Stichprobe im Zeitraum der Grunddaten zu 2-Jahres-Folgedaten zeigte das weibliche Geschlecht signifikant häufiger eine Stadienprogredienz. Dies konnte auch beim Stadiensprung von 3 zu 4 gezeigt werden. Ferner war die ApoE- ϵ 4-Positivität ein signifikanter Prädiktor für eine Stadienprogredienz sowie für einen Stadienerhalt.

Anhand der geringen Anzahl an Probanden, die sich nicht in das 4-Stadienmodell eingliedern ließen, konnten wir zeigen, dass unser Modell eine Eingliederung von Probanden aus verschiedenen Diagnosegruppen anhand ihrer Amyloidpathologie erlaubte. Somit konnten wir zum einen eine hierarchische Progredienz der Amyloidpathologie aufzeigen zum anderen eine objektive neuropathologische Klassifikation der Probanden vollziehen. Dazu konnten einige Gemeinsamkeiten auch zu anderen Stadienmodellen nachgewiesen werden. In unserem 4-Stadienmodell war das weibliche Geschlecht ein signifikanter Prädiktor für eine Stadienprogredienz und somit für das Voranschreiten der Amyloidpathologie. Das weibliche Geschlecht als Risikofaktor für die Alzheimer-Krankheit konnte auch bereits in anderen Studien nachgewiesen werden. Zudem zeigte die ApoE- ϵ 4-Positivität einen signifikanten Einfluss auf eine Stadienprogredienz. Dabei wiesen bereits viele Studien einen Zusammenhang zwischen der ApoE- ϵ 4-Positivität und der Entwicklung einer Alzheimer-Krankheit nach. Gegen unsere Erwartungen hatte die ApoE- ϵ 4-Positivität auch einen signifikanten Einfluss auf den Stadienerhalt. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Erfassung der Amyloidpathologie die Eingliederung von Probanden in ein 4-Stadienmodell zulässt, in dem auch Voraussagen über die Progredienz der Alzheimer-Krankheit möglich ist.

So könnte mithilfe unseres 4-Stadienmodells die objektive Klassifizierung der Alzheimer-Krankheit sowie der klinische Umgang mit der Erkrankung erleichtert werden.

(6) Literaturverzeichnis

- ADNI. 2010a. „ADNI Procedures Manual“. Abgerufen 18. April 2020 (https://adni.loni.usc.edu/wp-content/uploads/2010/09/ADNI_GeneralProceduresManual.pdf).
- ADNI. 2010b. „Confidential Alzheimer’s Disease Neuroimaging Protocol Grand Opportunity (ADNI-GO)“. Abgerufen 20. Februar 2020 (http://adni.loni.usc.edu/wp-content/themes/freshnews-dev-v2/documents/clinical/ADNI_Go_Protocol.pdf).
- ADNI. 2011a. „ADNI 2 PET Technical Procedures Manual AV-45 (Florbetapir F 18) & FDG“. Abgerufen 23. Februar 2020 (http://adni.loni.usc.edu/wp-content/uploads/2010/05/ADNI2_PET_Tech_Manual_0142011.pdf).
- ADNI. 2011b. „ADNI-GO PET Technical Procedures Manual AV-45 & FDG“. Abgerufen 23. Februar 2020 (http://adni.loni.usc.edu/wp-content/uploads/2010/05/ADNIGO_PET_Tech_Manual_01142011.pdf).
- ADNI. 2014. „ADNI 2 Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative 3T MRI Technical Procedures Manual“. Abgerufen 19. Februar 2020 (http://adni.loni.usc.edu/wp-content/uploads/2012/10/ADNI2MRITrainingManual_2014.pdf).
- ADNI. 2015. „Confidential Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative 2 (ADNI2) Protocol“. Abgerufen 18. April 2020 (http://adni.loni.usc.edu/wp-content/themes/freshnews-dev-v2/documents/clinical/ADNI-2_Protocol.pdf).
- ADNI. o. J. „<http://adni.loni.usc.edu/methods/mri-tool/mri-analysis/>“. Abgerufen 17. Februar 2020 (<http://adni.loni.usc.edu/methods/mri-tool/mri-analysis/>).
- Aizenstein, Howard Jay, Robert D. Nebes, Judith A. Saxton, Julie C. Price, Chester A. Mathis, Nicholas D. Tsopelas, Scott K. Ziolk, Jeffrey A. James, Beth E. Snitz, Patricia R. Houck, Wenzhu Bi, Ann D. Cohen, Brian J. Lopresti, Steven T. DeKosky, Edythe M. Halligan, und William E. Klunk. 2008. „Frequent Amyloid Deposition Without Significant

- Cognitive Impairment Among the Elderly“. *Archives of Neurology* 65(11):1509. doi: [10.1001/archneur.65.11.1509](https://doi.org/10.1001/archneur.65.11.1509).
- Andersen, K., L. J. Launer, M. E. Dewey, L. Letenneur, A. Ott, J. R. M. Copeland, J. F. Dartigues, P. Kragh-Sorensen, M. Baldereschi, C. Brayne, A. Lobo, J. M. Martinez-Lage, T. Stijnen, und A. Hofman. 1999. „Gender Differences in the Incidence of AD and Vascular Dementia: The EURODEM Studies“. *Neurology* 53(9):1992–1992. doi: [10.1212/WNL.53.9.1992](https://doi.org/10.1212/WNL.53.9.1992).
- Anthony H. Aletras. 2008. „Basic MRI Physics“. S. 1–32 in *Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging*, herausgegeben von R. Y. Kwong.
- AV45-A11 Study Group, P. M. Doraiswamy, R. A. Sperling, K. Johnson, E. M. Reiman, T. Z. Wong, M. N. Sabbagh, C. H. Sadowsky, A. S. Fleisher, A. Carpenter, A. D. Joshi, M. Lu, M. Grundman, M. A. Mintun, D. M. Skovronsky, und M. J. Pontecorvo. 2014. „Florbetapir F 18 Amyloid PET and 36-Month Cognitive Decline: A Prospective Multicenter Study“. *Molecular Psychiatry* 19(9):1044–51. doi: [10.1038/mp.2014.9](https://doi.org/10.1038/mp.2014.9).
- Ballatore, Carlo, Virginia M. Y. Lee, und John Q. Trojanowski. 2007. „Tau-Mediated Neurodegeneration in Alzheimer’s Disease and Related Disorders“. *Nature Reviews Neuroscience* 8(9):663–72. doi: [10.1038/nrn2194](https://doi.org/10.1038/nrn2194).
- Barnes, L. L., R. S. Wilson, J. A. Schneider, J. L. Bienias, D. A. Evans, und D. A. Bennett. 2003. „Gender, Cognitive Decline, and Risk of AD in Older Persons“. *Neurology* 60(11):1777–81. doi: [10.1212/01.WNL.0000065892.67099.2A](https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000065892.67099.2A).
- Barnes, Lisa L., Robert S. Wilson, Julia L. Bienias, Julie A. Schneider, Denis A. Evans, und David A. Bennett. 2005. „Sex Differences in the Clinical Manifestations of Alzheimer Disease Pathology“. *Archives of General Psychiatry* 62(6):685. doi: [10.1001/archpsyc.62.6.685](https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.685).
- Basaia, Silvia, Federica Agosta, Luca Wagner, Elisa Canu, Giuseppe Magnani, Roberto Santangelo, und Massimo Filippi. 2019. „Automated Classification of Alzheimer’s Disease and Mild Cognitive Impairment Using a Single MRI and Deep Neural Networks“. *NeuroImage: Clinical* 21:101645. doi: [10.1016/j.nicl.2018.101645](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.101645).

- Bennett, D. A., R. S. Wilson, J. A. Schneider, D. A. Evans, C. F. Mendes de Leon, S. E. Arnold, L. L. Barnes, und J. L. Bienias. 2003. „Education Modifies the Relation of AD Pathology to Level of Cognitive Function in Older Persons“. *Neurology* 60(12):1909–15. doi: [10.1212/01.WNL.0000069923.64550.9F](https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000069923.64550.9F).
- Blennow, Kaj, Mory J. de Leon, und Henrik Zetterberg. 2006. „Alzheimer’s disease“. *The Lancet* 368(9533):387–403. doi: [10.1016/S0140-6736\(06\)69113-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69113-7).
- Bobinski, Maciek, Mory J. de Leon, Antonio Convit, Susan De Santi, Jerzy Wegiel, Chaim Y. Tarshish, L. A. Saint Louis, und Henryk M. Wisniewski. 1999. „MRI of Entorhinal Cortex in Mild Alzheimer’s Disease“. *The Lancet* 353(9146):38–40. doi: [10.1016/S0140-6736\(05\)74869-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)74869-8).
- Braak, H., und E. Braak. 1991. „Neuropathological Stageing of Alzheimer-Related Changes“. *Acta Neuropathologica* 82(4):239–59. doi: [10.1007/BF00308809](https://doi.org/10.1007/BF00308809).
- Braak, H., und E. Braak. 1997. „Frequency of Stages of Alzheimer-Related Lesions in Different Age Categories“. *Neurobiology of Aging* 18(4):351–57. doi: [10.1016/S0197-4580\(97\)00056-0](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(97)00056-0).
- Brant-Zawadzki, M., G. D. Gillan, und W. R. Nitz. 1992. „MP RAGE: A Three-Dimensional, T1-Weighted, Gradient-Echo Sequence--Initial Experience in the Brain.“ *Radiology* 182(3):769–75. doi: [10.1148/radiology.182.3.1535892](https://doi.org/10.1148/radiology.182.3.1535892).
- Brendel, Matthias, Marcus Högenauer, Andreas Delker, Julia Sauerbeck, Peter Bartenstein, John Seibyl, und Axel Rominger. 2015. „Improved Longitudinal [18F]-AV45 Amyloid PET by White Matter Reference and VOI-Based Partial Volume Effect Correction“. *NeuroImage* 108:450–59. doi: [10.1016/j.neuroimage.2014.11.055](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.11.055).
- Brilliant, M. J., R. J. Elble, M. Ghobrial, und R. G. Struble. 1997. „The Distribution of Amyloid β Protein Deposition in the Corpus Striatum of Patients with Alzheimer’s Disease“. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 23(4):322–25. doi: [10.1111/j.1365-2990.1997.tb01302.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.1997.tb01302.x).

- Brookmeyer, R., S. Gray, und C. Kawas. 1998. „Projections of Alzheimer’s Disease in the United States and the Public Health Impact of Delaying Disease Onset.“ *American Journal of Public Health* 88(9):1337–42. doi: [10.2105/AJPH.88.9.1337](https://doi.org/10.2105/AJPH.88.9.1337).
- Brück, A., J. R. Virta, J. Koivunen, J. Koikkalainen, N. M. Scheinin, H. Helenius, K. Någren, S. Helin, R. Parkkola, M. Viitanen, und J. O. Rinne. 2013. „[11C]PIB, [18F]FDG and MR Imaging in Patients with Mild Cognitive Impairment“. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 40(10):1567–72. doi: [10.1007/s00259-013-2478-8](https://doi.org/10.1007/s00259-013-2478-8).
- Camus, V., P. Payoux, L. Barré, B. Desgranges, T. Voisin, C. Tauber, R. La Joie, M. Tafani, C. Hommet, G. Chételat, K. Mondon, V. de La Sayette, J. P. Cottier, E. Beaufils, M. J. Ribeiro, V. Gissot, E. Vierron, J. Vercoillie, B. Vellas, F. Eustache, und D. Guilloteau. 2012. „Using PET with 18F-AV-45 (Florbetapir) to Quantify Brain Amyloid Load in a Clinical Environment“. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 39(4):621–31. doi: [10.1007/s00259-011-2021-8](https://doi.org/10.1007/s00259-011-2021-8).
- Cerejeira, J., L. Lagarto, und E. B. Mukaetova-Ladinska. 2012. „Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia“. *Frontiers in Neurology* 3. doi: [10.3389/fneur.2012.00073](https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00073).
- Chen, K., A. Roontiva, P. Thiyyagura, W. Lee, X. Liu, N. Ayutyanont, H. Protas, J. L. Luo, R. Bauer, C. Reschke, D. Bandy, R. A. Koeppe, A. S. Fleisher, R. J. Caselli, S. Landau, W. J. Jagust, M. W. Weiner, E. M. Reiman, und for the Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative. 2015. „Improved Power for Characterizing Longitudinal Amyloid- PET Changes and Evaluating Amyloid-Modifying Treatments with a Cerebral White Matter Reference Region“. *Journal of Nuclear Medicine* 56(4):560–66. doi: [10.2967/jnumed.114.149732](https://doi.org/10.2967/jnumed.114.149732).
- Choi, Seok Rye, Geoff Golding, Zhiping Zhuang, Wei Zhang, Nathaniel Lim, Franz Hefti, Tyler E. Benedum, Michael R. Kilbourn, Daniel Skovronsky, und Hank F. Kung. 2009. „Preclinical Properties of 18F-AV-45: A PET Agent for Abeta Plaques in the Brain“. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 50(11):1887–94. doi: [10.2967/jnumed.109.065284](https://doi.org/10.2967/jnumed.109.065284).
- Choo, IL Han, Dong Young Lee, Jee Wook Kim, Eun Hyun Seo, Dong Soo Lee, Yu Kyeong Kim, Shin Gyeom Kim, Shin Young Park, Jong Inn Woo, und Eun Jin Yoon. 2011.

- „Relationship of Amyloid-Beta Burden With Age-At-Onset in Alzheimer Disease“. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 19(7):627–34. doi: [10.1097/JGP.0b013e318202bf3a](https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e318202bf3a).
- Clark, Christopher M., Julie A. Schneider, Barry J. Bedell, Thomas G. Beach, Warren B. Bilker, Mark A. Mintun, Michael J. Pontecorvo, Franz Hefti, Alan P. Carpenter, Matthew L. Flitter, Michael J. Krautkramer, Hank F. Kung, R. Edward Coleman, P. Murali Doraiswamy, Adam S. Fleisher, Marwan N. Sabbagh, Carl H. Sadowsky, Eric P. Reiman, P. Eric M. Reiman, Simone P. Zehntner, Daniel M. Skovronsky, und AV45-A07 Study Group. 2011. „Use of Florbetapir-PET for Imaging Beta-Amyloid Pathology“. *JAMA* 305(3):275–83. doi: [10.1001/jama.2010.2008](https://doi.org/10.1001/jama.2010.2008).
- Cummings, Jeffrey L. 2002. „Alzheimer Disease“. *JAMA* 287(18):2335. doi: [10.1001/jama.287.18.2335](https://doi.org/10.1001/jama.287.18.2335).
- Del Ser, Teodoro, Vladimir Hachinski, Harold Merskey, und David G. Munoz. 1999. „An Autopsy-Verified Study of the Effect of Education on Degenerative Dementia“. *Brain* 122(12):2309–19. doi: [10.1093/brain/122.12.2309](https://doi.org/10.1093/brain/122.12.2309).
- Drzezga, A., T. Grimmer, G. Henriksen, M. Muhlau, R. Perneczky, I. Miederer, C. Praus, C. Sorg, A. Wohlschlagel, M. Riemenschneider, H. J. Wester, H. Foerstl, M. Schwaiger, und A. Kurz. 2009. „Effect of APOE Genotype on Amyloid Plaque Load and Gray Matter Volume in Alzheimer Disease“. *Neurology* 72(17):1487–94. doi: [10.1212/WNL.0b013e3181a2e8d0](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181a2e8d0).
- Dukart, Juergen, Karsten Mueller, Annette Horstmann, Henryk Barthel, Harald E. Möller, Arno Villringer, Osama Sabri, und Matthias L. Schroeter. 2011. „Combined Evaluation of FDG-PET and MRI Improves Detection and Differentiation of Dementia“. *PloS One* 6(3):e18111. doi: [10.1371/journal.pone.0018111](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018111).
- Edison, Paul, Hilary A. Archer, Alexander Gerhard, Rainer Hinz, Nicola Pavese, Federico E. Turkheimer, Alexander Hammers, Yen Fong Tai, Nick Fox, Angus Kennedy, Martin Rossor, und David J. Brooks. 2008. „Microglia, Amyloid, and Cognition in Alzheimer’s Disease: An [11C](R)PK11195-PET and [11C]PIB-PET Study“. *Neurobiology of Disease* 32(3):412–19. doi: [10.1016/j.nbd.2008.08.001](https://doi.org/10.1016/j.nbd.2008.08.001).

- Egert, Sarah, Gerald Rimbach, und Patricia Huebbe. 2012. „ApoE Genotype: From Geographic Distribution to Function and Responsiveness to Dietary Factors“. *Proceedings of the Nutrition Society* 71(3):410–24. doi: [10.1017/S0029665112000249](https://doi.org/10.1017/S0029665112000249).
- Engler, H., A. Forsberg, O. Almkvist, G. Blomquist, E. Larsson, I. Savitcheva, A. Wall, A. Ringheim, B. Langstrom, und A. Nordberg. 2006. „Two-Year Follow-up of Amyloid Deposition in Patients with Alzheimer’s Disease“. *Brain* 129(11):2856–66. doi: [10.1093/brain/awl178](https://doi.org/10.1093/brain/awl178).
- Erlandsson, Kjell, Irène Buvat, P. Hendrik Pretorius, Benjamin A. Thomas, und Brian F. Hutton. 2012. „A review of partial volume correction techniques for emission tomography and their applications in neurology, cardiology and oncology“. *Physics in Medicine and Biology* 57(21):R119–59. doi: [10.1088/0031-9155/57/21/R119](https://doi.org/10.1088/0031-9155/57/21/R119).
- Evans, D. A., L. E. Hebert, L. A. Beckett, P. A. Scherr, M. S. Albert, M. J. Chown, D. M. Pilgrim, und J. O. Taylor. 1997. „Education and Other Measures of Socioeconomic Status and Risk of Incident Alzheimer Disease in a Defined Population of Older Persons“. *Archives of Neurology* 54(11):1399–1405. doi: [10.1001/archneur.1997.00550230066019](https://doi.org/10.1001/archneur.1997.00550230066019).
- Farlow, M. R. 2005. „Moderate to Severe Alzheimer Disease: Definition and Clinical Relevance“. *Neurology* 65(Issue 6, Supplement 3):S1–4. doi: [10.1212/WNL.65.6_suppl_3.S1](https://doi.org/10.1212/WNL.65.6_suppl_3.S1).
- Farokhian, Farnaz, Iman Beheshti, Daichi Sone, und Hiroshi Matsuda. 2017. „Comparing CAT12 and VBM8 for Detecting Brain Morphological Abnormalities in Temporal Lobe Epilepsy“. *Frontiers in Neurology* 8:428. doi: [10.3389/fneur.2017.00428](https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00428).
- Féart, Catherine, Cécilia Samieri, und Pascale Barberger-Gateau. 2010. „Mediterranean Diet and Cognitive Function in Older Adults“. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 13(1):14–18. doi: [10.1097/MCO.0b013e3283331fe4](https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e3283331fe4).
- Femminella, Grazia Daniela, Tony Thayanandan, Valeria Calsolaro, Klara Komici, Giuseppe Rengo, Graziamaria Corbi, und Nicola Ferrara. 2018. „Imaging and Molecular Mechanisms of Alzheimer’s Disease: A Review“. *International Journal of Molecular Sciences* 19(12). doi: [10.3390/ijms19123702](https://doi.org/10.3390/ijms19123702).

- Fiedler, U., J. Wiltfang, N. Peters, und J. Benninghoff. 2012. „Fortschritte in der Diagnostik der Alzheimer-Demenz“. *Der Nervenarzt* 83(5):661–73. doi: [10.1007/s00115-012-3486-9](https://doi.org/10.1007/s00115-012-3486-9).
- Folstein, M. F., S. E. Folstein, und P. R. McHugh. 1975. „Mini-Mental State‘. A Practical Method for Grading the Cognitive State of Patients for the Clinician“. *Journal of Psychiatric Research* 12(3):189–98. doi: [10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6).
- for the Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative, Jon B. Toledo, Mohamad Habes, Aristeidis Sotiras, Maria Bjerke, Yong Fan, Michael W. Weiner, Leslie M. Shaw, Christos Davatzikos, und John Q. Trojanowski. 2019. „APOE Effect on Amyloid- β PET Spatial Distribution, Deposition Rate, and Cut-Points“. *Journal of Alzheimer’s Disease* 69(3):783–93. doi: [10.3233/JAD-181282](https://doi.org/10.3233/JAD-181282).
- Fox, N. C., P. A. Freeborough, und M. N. Rossor. 1996. „Visualisation and Quantification of Rates of Atrophy in Alzheimer’s Disease“. *Lancet (London, England)* 348(9020):94–97. doi: [10.1016/s0140-6736\(96\)05228-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)05228-2).
- Fratiglioni, L., M. Viitanen, E. von Strauss, V. Tontodonati, A. Herlitz, und B. Winblad. 1997. „Very Old Women at Highest Risk of Dementia and Alzheimer’s Disease: Incidence Data from the Kungsholmen Project, Stockholm“. *Neurology* 48(1):132–38. doi: [10.1212/WNL.48.1.132](https://doi.org/10.1212/WNL.48.1.132).
- Frisoni, Giovanni B., Nick C. Fox, Clifford R. Jack, Philip Scheltens, und Paul M. Thompson. 2010. „The Clinical Use of Structural MRI in Alzheimer Disease“. *Nature Reviews Neurology* 6(2):67–77. doi: [10.1038/nrneuro.2009.215](https://doi.org/10.1038/nrneuro.2009.215).
- Gabriel González-Escamilla, Catharina Lange, Ralph Buchert, und Michel J. Grothe. 2016. „PETPVE12-Toolbox Manual“. Abgerufen 3. Juni 2019 (<https://github.com/GGonEsc/petpve12>).
- Gabriel Gonzalez-Escamilla, Catharina Lange, Stefan Teipel, Ralph Buchert, Michel J. Grothe, und Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative. 2017. „PETPVE12: An SPM Toolbox for Partial Volume Effects Correction in Brain PET - Application to Amyloid Imaging with AV45-PET“. *NeuroImage* 147:669–77. doi: [10.1016/j.neuroimage.2016.12.077](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.12.077).

- Gao, Sujuan, Hugh C. Hendrie, Kathleen S. Hall, und Siu Hui. 1998. „The Relationships Between Age, Sex, and the Incidence of Dementia and Alzheimer Disease: A Meta-Analysis“. *Archives of General Psychiatry* 55(9):809. doi: [10.1001/archpsyc.55.9.809](https://doi.org/10.1001/archpsyc.55.9.809).
- Garre-Olmo, J. 2018. „[Epidemiology of Alzheimer’s disease and other dementias]“. *Revista De Neurologia* 66(11):377–86.
- Gaser, Christian, und Florian Kurth. 2019. „CAT12-Manual.pdf“. Abgerufen 3. Juni 2019 (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/cat12/CAT12-Manual.pdf>).
- Goate, Alison, Marie-Christine Chartier-Harlin, Mike Mullan, Jeremy Brown, Fiona Crawford, Liana Fidani, Luis Giuffra, Andrew Haynes, Nick Irving, Louise James, Rebecca Mant, Philippa Newton, Karen Rooke, Penelope Roques, Chris Talbot, Margaret Pericak-Vance, Alien Roses, Robert Williamson, Martin Rossor, Mike Owen, und John Hardy. 1991. „Segregation of a Missense Mutation in the Amyloid Precursor Protein Gene with Familial Alzheimer’s Disease“. *Nature* 349(6311):704–6. doi: [10.1038/349704a0](https://doi.org/10.1038/349704a0).
- Gouras, Gunnar K., Tomas T. Olsson, und Oskar Hansson. 2015. „ β -amyloid Peptides and Amyloid Plaques in Alzheimer’s Disease“. *Neurotherapeutics* 12(1):3–11. doi: [10.1007/s13311-014-0313-y](https://doi.org/10.1007/s13311-014-0313-y).
- Gregg, R. E., L. A. Zech, E. J. Schaefer, D. Stark, D. Wilson, und H. B. Brewer. 1986. „Abnormal in Vivo Metabolism of Apolipoprotein E4 in Humans.“ *Journal of Clinical Investigation* 78(3):815–21. doi: [10.1172/JCI112645](https://doi.org/10.1172/JCI112645).
- Grimmer, Timo, Susanne Tholen, Behrooz H. Yousefi, Panagiotis Alexopoulos, Annette Förchler, Hans Förstl, Gjermund Henriksen, William E. Klunk, Chester A. Mathis, Robert Perneczky, Christian Sorg, Alexander Kurz, und Alexander Drzezga. 2010. „Progression of Cerebral Amyloid Load Is Associated with the Apolipoprotein E E4 Genotype in Alzheimer’s Disease“. *Biological Psychiatry* 68(10):879–84. doi: [10.1016/j.biopsych.2010.05.013](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.05.013).
- Grøntvedt, Gøril Rolfseng, Tobias Navarro Schröder, Sigrid Botne Sando, Linda White, Geir Bråthen, und Christian F. Doeller. 2018. „Alzheimer’s Disease“. *Current Biology* 28(11):R645–49. doi: [10.1016/j.cub.2018.04.080](https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.04.080).

- Grothe, Michel J., Henryk Barthel, Jorge Sepulcre, Martin Dyrba, Osama Sabri, Stefan J. Teipel, und For the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. 2017. „In Vivo Staging of Regional Amyloid Deposition“. *Neurology* 89(20):2031–38. doi: [10.1212/WNL.0000000000004643](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004643).
- Grundman, Michael, Michael J. Pontecorvo, Stephen P. Salloway, P. Murali Doraiswamy, Adam S. Fleisher, Carl H. Sadowsky, Anil K. Nair, Andrew Siderowf, Ming Lu, Anupa K. Arora, Abigail Agbulos, Matthew L. Flitter, Michael J. Krautkramer, Khaled Sarsour, Daniel M. Skovronsky, und Mark A. Mintun. 2013. „Potential Impact of Amyloid Imaging on Diagnosis and Intended Management in Patients With Progressive Cognitive Decline“. *Alzheimer Disease & Associated Disorders* 27(1):4–15. doi: [10.1097/WAD.0b013e318279d02a](https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e318279d02a).
- Hane, Francis T., Morgan Robinson, Brenda Y. Lee, Owen Bai, Zoya Leonenko, und Mitchell S. Albert. 2017. „Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 3: Diagnosis and Treatment“. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD* 57(3):645–65. doi: [10.3233/JAD-160907](https://doi.org/10.3233/JAD-160907).
- Hanseeuw, Bernard J., Rebecca A. Betensky, Elizabeth C. Mormino, Aaron P. Schultz, Jorge Sepulcre, John A. Becker, Heidi I. L. Jacobs, Rachel F. Buckley, Molly R. LaPoint, Patrizia Vannini, Nancy J. Donovan, Jasmeer P. Chhatwal, Gad A. Marshall, Kathryn V. Papp, Rebecca E. Amariglio, Dorene M. Rentz, Reisa A. Sperling, Keith A. Johnson, for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, und and the Harvard Aging Brain Study. 2018. „PET Staging of Amyloidosis Using Striatum“. *Alzheimer's & Dementia* 14(10):1281–92. doi: [10.1016/j.jalz.2018.04.011](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.04.011).
- Hardy, J. 2002. „The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics“. *Science* 297(5580):353–56. doi: [10.1126/science.1072994](https://doi.org/10.1126/science.1072994).
- Hardy, J. A., und G. A. Higgins. 1992. „Alzheimer's Disease: The Amyloid Cascade Hypothesis“. *Science* 256(5054):184–85. doi: [10.1126/science.1566067](https://doi.org/10.1126/science.1566067).
- Hatashita, Shizuo, und Daichi Wakebe. 2017. „Amyloid- β Deposition and Long-Term Progression in Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer's Disease Defined with

- Amyloid PET Imaging“. *Journal of Alzheimer’s Disease* 57(3):765–73. doi: [10.3233/JAD-161074](https://doi.org/10.3233/JAD-161074).
- Hebert, Liesi E. 1995. „Age-Specific Incidence of Alzheimer’s Disease in a Community Population“. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 273(17):1354. doi: [10.1001/jama.1995.03520410048025](https://doi.org/10.1001/jama.1995.03520410048025).
- Hebert, Liesi E., Paul A. Scherr, Judith J. McCann, Laurel A. Beckett, und Denis A. Evans. 2001. „Is the Risk of Developing Alzheimer’s Disease Greater for Women than for Men?“ *American Journal of Epidemiology* 153(2):132–36. doi: [10.1093/aje/153.2.132](https://doi.org/10.1093/aje/153.2.132).
- Hendee, W. R., und C. J. Morgan. 1984. „Magnetic Resonance Imaging. Part I--Physical Principles“. *The Western Journal of Medicine* 141(4):491–500.
- Hendrick, R. E., und E. M. Haacke. 1993. „Basic Physics of MR Contrast Agents and Maximization of Image Contrast“. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI* 3(1):137–48. doi: [10.1002/jmri.1880030126](https://doi.org/10.1002/jmri.1880030126).
- Herholz, K., D. Perani, E. Salmon, G. Franck, F. Fazio, W. D. Heiss, und D. Comar. 1993. „Comparability of FDG PET Studies in Probable Alzheimer’s Disease“. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 34(9):1460–66.
- Herholz, K., E. Salmon, D. Perani, J. C. Baron, V. Holthoff, L. Frölich, P. Schönknecht, K. Ito, R. Mielke, und E. Kalbe. 2002. „Discrimination between Alzheimer Dementia and Controls by Automated Analysis of Multicenter FDG PET“. *NeuroImage* 17(1):302–16. doi: [10.1006/nimg.2002.1208](https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1208).
- Holland, Dominic, James B. Brewer, Donald J. Hagler, Christine Fennema-Notestine, Anders M. Dale, und Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative. 2009. „Subregional neuroanatomical change as a biomarker for Alzheimer’s disease“. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106(49):20954–59. doi: [10.1073/pnas.0906053106](https://doi.org/10.1073/pnas.0906053106).
- Huang, Li-Kai, Shu-Ping Chao, und Chaur-Jong Hu. 2020. „Clinical Trials of New Drugs for Alzheimer Disease“. *Journal of Biomedical Science* 27(1):18. doi: [10.1186/s12929-019-0609-7](https://doi.org/10.1186/s12929-019-0609-7).

- Huang, Yadong, und Robert W. Mahley. 2014. „Apolipoprotein E: Structure and Function in Lipid Metabolism, Neurobiology, and Alzheimer’s Diseases“. *Neurobiology of Disease* 72 Pt A:3–12. doi: [10.1016/j.nbd.2014.08.025](https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.08.025).
- Jelistratova, Irina, Stefan J. Teipel, und Michel J. Grothe. 2020. „Longitudinal Validity of PET-Based Staging of Regional Amyloid Deposition“. *Human Brain Mapping* 41(15):4219–31. doi: [10.1002/hbm.25121](https://doi.org/10.1002/hbm.25121).
- Johnson, Keith A., Reisa A. Sperling, Christopher M. Gidyczin, Jeremy S. Carmasin, Jacqueline E. Maye, Ralph E. Coleman, Eric M. Reiman, Marwan N. Sabbagh, Carl H. Sadowsky, Adam S. Fleisher, P. Murali Doraiswamy, Alan P. Carpenter, Christopher M. Clark, Abhinay D. Joshi, Ming Lu, Michel Grundman, Mark A. Mintun, Michel J. Pontecorvo, Daniel M. Skovronsky, und AV45-A11 study group. 2013. „Florbetapir (F18-AV-45) PET to Assess Amyloid Burden in Alzheimer’s Disease Dementia, Mild Cognitive Impairment, and Normal Aging“. *Alzheimer’s & Dementia: The Journal of the Alzheimer’s Association* 9(5 Suppl):S72-83. doi: [10.1016/j.jalz.2012.10.007](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.10.007).
- Josephs, Keith A., Melissa E. Murray, Jennifer L. Whitwell, Nirubol Tosakulwong, Stephen D. Weigand, Leonard Petrucelli, Amanda M. Liesinger, Ronald C. Petersen, Joseph E. Parisi, und Dennis W. Dickson. 2016. „Updated TDP-43 in Alzheimer’s disease staging scheme“. *Acta neuropathologica* 131(4):571–85. doi: [10.1007/s00401-016-1537-1](https://doi.org/10.1007/s00401-016-1537-1).
- Kadir, Ahmadul, Ove Almkvist, Anton Forsberg, Anders Wall, Henry Engler, Bengt Långström, und Agneta Nordberg. 2012. „Dynamic Changes in PET Amyloid and FDG Imaging at Different Stages of Alzheimer’s Disease“. *Neurobiology of Aging* 33(1):198.e1-198.e14. doi: [10.1016/j.neurobiolaging.2010.06.015](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.06.015).
- Karran, Eric, Marc Mercken, und Bart De Strooper. 2011. „The Amyloid Cascade Hypothesis for Alzheimer’s Disease: An Appraisal for the Development of Therapeutics“. *Nature Reviews Drug Discovery* 10(9):698–712. doi: [10.1038/nrd3505](https://doi.org/10.1038/nrd3505).
- Kent, Phillip. 2013. „The Evolution of the Wechsler Memory Scale: A Selective Review“. *Applied Neuropsychology: Adult* 20(4):277–91. doi: [10.1080/09084282.2012.689267](https://doi.org/10.1080/09084282.2012.689267).

- Kilimann, I., und S. Teipel. 2013. „Alzheimer-Krankheit“. S. 239–63 in *Gedächtnisstörungen*, herausgegeben von T. Bartsch und P. Falkai. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Klunk, William E., Henry Engler, Agneta Nordberg, Yanming Wang, Gunnar Blomqvist, Daniel P. Holt, Mats Bergström, Irina Savitcheva, Guo-Feng Huang, Sergio Estrada, Birgitta Ausén, Manik L. Debnath, Julien Barletta, Julie C. Price, Johan Sandell, Brian J. Lopresti, Anders Wall, Pernilla Koivisto, Gunnar Antoni, Chester A. Mathis, und Bengt Långström. 2004. „Imaging Brain Amyloid in Alzheimer’s Disease with Pittsburgh Compound-B: Imaging Amyloid in AD with PIB“. *Annals of Neurology* 55(3):306–19. doi: [10.1002/ana.20009](https://doi.org/10.1002/ana.20009).
- Koivunen, J., N. Scheinin, J. R. Virta, S. Aalto, T. Vahlberg, K. Nagren, S. Helin, R. Parkkola, M. Viitanen, und J. O. Rinne. 2011. „Amyloid PET Imaging in Patients with Mild Cognitive Impairment: A 2-Year Follow-up Study“. *Neurology* 76(12):1085–90. doi: [10.1212/WNL.0b013e318212015e](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318212015e).
- Kukull, Walter A., Roger Higdon, James D. Bowen, Wayne C. McCormick, Linda Teri, Gerard D. Schellenberg, Gerald van Belle, Lance Jolley, und Eric B. Larson. 2002. „Dementia and Alzheimer Disease Incidence: A Prospective Cohort Study“. *Archives of Neurology* 59(11):1737. doi: [10.1001/archneur.59.11.1737](https://doi.org/10.1001/archneur.59.11.1737).
- Lameka, Katherine, Michael D. Farwell, und Masanori Ichise. 2016. „Positron Emission Tomography“. *Handbook of Clinical Neurology* 135:209–27. doi: [10.1016/B978-0-444-53485-9.00011-8](https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53485-9.00011-8).
- Landau, S. M., A. Fero, S. L. Baker, R. Koeppe, M. Mintun, K. Chen, E. M. Reiman, und W. J. Jagust. 2015. „Measurement of Longitudinal β -Amyloid Change with ^{18}F -Florbetapir PET and Standardized Uptake Value Ratios“. *Journal of Nuclear Medicine* 56(4):567–74. doi: [10.2967/jnumed.114.148981](https://doi.org/10.2967/jnumed.114.148981).
- Lee, Shin Jung C., Eunju Nam, Hyuck Jin Lee, Masha G. Savelieff, und Mi Hee Lim. 2017. „Towards an Understanding of Amyloid- β Oligomers: Characterization, Toxicity Mechanisms, and Inhibitors“. *Chemical Society Reviews* 46(2):310–23. doi: [10.1039/C6CS00731G](https://doi.org/10.1039/C6CS00731G).

- Lehmann, M., P. M. Ghosh, C. Madison, A. Karydas, G. Coppola, J. P. O’Neil, Y. Huang, B. L. Miller, W. J. Jagust, und G. D. Rabinovici. 2014. „Greater Medial Temporal Hypometabolism and Lower Cortical Amyloid Burden in ApoE4-Positive AD Patients“. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 85(3):266–73. doi: [10.1136/jnnp-2013-305858](https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-305858).
- Lehtovirta, M., M. P. Laakso, H. Soininen, S. Helisalmi, A. Mannermaa, E. L. Helkala, K. Partanen, M. Ryyänen, P. Vainio, und P. Hartikainen. 1995. „Volumes of Hippocampus, Amygdala and Frontal Lobe in Alzheimer Patients with Different Apolipoprotein E Genotypes“. *Neuroscience* 67(1):65–72. doi: [10.1016/0306-4522\(95\)00014-a](https://doi.org/10.1016/0306-4522(95)00014-a).
- de Leon, M. J., J. Golomb, A. E. George, A. Convit, C. Y. Tarshish, T. McRae, S. De Santi, G. Smith, S. H. Ferris, und M. Noz. 1993. „The Radiologic Prediction of Alzheimer Disease: The Atrophic Hippocampal Formation“. *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 14(4):897–906.
- Leow, Alex D., Andrea D. Klunder, Clifford R. Jack, Arthur W. Toga, Anders M. Dale, Matt A. Bernstein, Paula J. Britson, Jeffrey L. Gunter, Chadwick P. Ward, Jennifer L. Whitwell, Bret J. Borowski, Adam S. Fleisher, Nick C. Fox, Danielle Harvey, John Kornak, Norbert Schuff, Colin Studholme, Gene E. Alexander, Michael W. Weiner, und Paul M. Thompson. 2006. „Longitudinal Stability of MRI for Mapping Brain Change Using Tensor-Based Morphometry“. *NeuroImage* 31(2):627–40. doi: [10.1016/j.neuroimage.2005.12.013](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.12.013).
- Letenneur, L., V. Gilleron, D. Commenges, C. Helmer, J. M. Orgogozo, und J. F. Dartigues. 1999. „Are Sex and Educational Level Independent Predictors of Dementia and Alzheimer’s Disease? Incidence Data from the PAQUID Project“. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 66(2):177–83. doi: [10.1136/jnnp.66.2.177](https://doi.org/10.1136/jnnp.66.2.177).
- Levy-Lahad, E., W. Wasco, P. Poorkaj, D. Romano, J. Oshima, W. Pettingell, C. Yu, P. Jondro, S. Schmidt, K. Wang, und e. al. 1995. „Candidate Gene for the Chromosome 1 Familial Alzheimer’s Disease Locus“. *Science* 269(5226):973–77. doi: [10.1126/science.7638622](https://doi.org/10.1126/science.7638622).
- Lewis, H., D. Beher, N. Cookson, A. Oakley, M. Piggott, C. M. Morris, E. Jaros, R. Perry, P. Ince, R. A. Kenny, C. G. Ballard, M. S. Shearman, und R. N. Kalaria. 2006.

- „Quantification of Alzheimer Pathology in Ageing and Dementia: Age-Related Accumulation of Amyloid-Beta(42) Peptide in Vascular Dementia“. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 32(2):103–18. doi: [10.1111/j.1365-2990.2006.00696.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2006.00696.x).
- Mahley, R. W. 1988. „Apolipoprotein E: Cholesterol Transport Protein with Expanding Role in Cell Biology“. *Science (New York, N.Y.)* 240(4852):622–30. doi: [10.1126/science.3283935](https://doi.org/10.1126/science.3283935).
- Marksbery, William R., Frederick A. Schmitt, Richard J. Kryscio, Daron G. Davis, Charles D. Smith, und David R. Wekstein. 2006. „Neuropathologic Substrate of Mild Cognitive Impairment“. *Archives of Neurology* 63(1):38–46. doi: [10.1001/archneur.63.1.38](https://doi.org/10.1001/archneur.63.1.38).
- Mattsson, Niklas, Sebastian Palmqvist, Erik Stomrud, Jacob Vogel, und Oskar Hansson. 2019. „Staging β -Amyloid Pathology With Amyloid Positron Emission Tomography“. *JAMA Neurology* 76(11):1319. doi: [10.1001/jamaneurol.2019.2214](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.2214).
- Mayeux, Richard, Yaakov Stern, Ruth Ottman, Thomas K. Tatemichi, Ming-Xin Tang, Gladys Maestre, Colleen Ngai, Benjamin Tycko, und Henry Ginsberg. 1993. „The Apolipoprotein E4 Allele in Patients with Alzheimer’s Disease“. *Annals of Neurology* 34(5):752–54. doi: [10.1002/ana.410340527](https://doi.org/10.1002/ana.410340527).
- McKhann, G., D. Drachman, M. Folstein, R. Katzman, D. Price, und E. M. Stadlan. 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):939–939. doi: [10.1212/WNL.34.7.939](https://doi.org/10.1212/WNL.34.7.939).
- Morris, J. C. 1993. „The Clinical Dementia Rating (CDR): Current Version and Scoring Rules“. *Neurology* 43(11):2412–2412. doi: [10.1212/WNL.43.11.2412-a](https://doi.org/10.1212/WNL.43.11.2412-a).
- Morris, Martha Clare, Christy C. Tangney, Yamin Wang, Frank M. Sacks, David A. Bennett, und Neelum T. Aggarwal. 2015. „MIND Diet Associated with Reduced Incidence of Alzheimer’s Disease“. *Alzheimer’s & Dementia: The Journal of the Alzheimer’s Association* 11(9):1007–14. doi: [10.1016/j.jalz.2014.11.009](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.11.009).

- Mugler, John P., und James R. Brookeman. 1990. „Three-Dimensional Magnetization-Prepared Rapid Gradient-Echo Imaging (3D MP RAGE)“. *Magnetic Resonance in Medicine* 15(1):152–57. doi: [10.1002/mrm.1910150117](https://doi.org/10.1002/mrm.1910150117).
- Müller, Ulrike C., und Hui Zheng. 2012. „Physiological Functions of APP Family Proteins“. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2(2). doi: [10.1101/cshperspect.a006288](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006288).
- Müller-Gärtner, Hans W., Jonathan M. Links, Jerry L. Prince, R. Nick Bryan, Elliot McVeigh, Jeffrey P. Leal, Christos Davatzikos, und J. James Frost. 1992. „Measurement of Radiotracer Concentration in Brain Gray Matter Using Positron Emission Tomography: MRI-Based Correction for Partial Volume Effects“. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 12(4):571–83. doi: [10.1038/jcbfm.1992.81](https://doi.org/10.1038/jcbfm.1992.81).
- Murphy, D. G. M., C. D. DeCarli, E. Daly, J. A. Gillette, A. R. McIntosh, J. V. Haxby, D. Teichberg, M. B. Schapiro, S. I. Rapoport, und B. Horwitz. 1993. „Volumetric Magnetic Resonance Imaging in Men with Dementia of the Alzheimer Type: Correlations with Disease Severity“. *Biological Psychiatry* 34(9):612–21. doi: [10.1016/0006-3223\(93\)90153-5](https://doi.org/10.1016/0006-3223(93)90153-5).
- Nestor, Peter J., Philip Scheltens, und John R. Hodges. 2004. „Advances in the Early Detection of Alzheimer’s Disease“. *Nature Medicine* 10(S7):S34–41. doi: [10.1038/nrn1433](https://doi.org/10.1038/nrn1433).
- O’Brien, Richard J., und Philip C. Wong. 2011. „Amyloid Precursor Protein Processing and Alzheimer’s Disease“. *Annual review of neuroscience* 34:185–204. doi: [10.1146/annurev-neuro-061010-113613](https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-061010-113613).
- Okonkwo, Ozioma C., Stephanie A. Schultz, Jennifer M. Oh, Jordan Larson, Dorothy Edwards, Dane Cook, Rebecca Kosciak, Catherine L. Gallagher, N. M. Dowling, Cynthia M. Carlsson, Barbara B. Bendlin, Asenath LaRue, Howard A. Rowley, Brad T. Christian, Sanjay Asthana, Bruce P. Hermann, Sterling C. Johnson, und Mark A. Sager. 2014. „Physical Activity Attenuates Age-Related Biomarker Alterations in Preclinical AD“. *Neurology* 83(19):1753–60. doi: [10.1212/WNL.0000000000000964](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000964).
- Ossenkoppele, R., W. M. van der Flier, M. D. Zwan, S. F. Adriaanse, R. Boellaard, A. D. Windhorst, F. Barkhof, A. A. Lammertsma, P. Scheltens, und B. N. M. van Berckel. 2013.

- „Differential Effect of APOE Genotype on Amyloid Load and Glucose Metabolism in AD Dementia“. *Neurology* 80(4):359–65. doi: [10.1212/WNL.0b013e31827f0889](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827f0889).
- Ostertag, H. 1992. „Positronen-Emissions-Tomographie (PET): Ein Diagnostisches Verfahren Zur in Vivo-Stoffwechseluntersuchung Mit Positronenstrahlern“. *Physik Journal* 48(2):77–83. doi: [10.1002/phbl.19920480205](https://doi.org/10.1002/phbl.19920480205).
- Ostrowitzki, Susanne, Robert A. Lasser, Ernest Dorflinger, Philip Scheltens, Frederik Barkhof, Tania Nikolcheva, Elizabeth Ashford, Sylvie Retout, Carsten Hofmann, Paul Delmar, Gregory Klein, Mirjana Andjelkovic, Bruno Dubois, Mercè Boada, Kaj Blennow, Luca Santarelli, Paulo Fontoura, und SCarlet RoAD Investigators. 2017. „A Phase III Randomized Trial of Gantenerumab in Prodromal Alzheimer’s Disease“. *Alzheimer’s Research & Therapy* 9(1):95. doi: [10.1186/s13195-017-0318-y](https://doi.org/10.1186/s13195-017-0318-y).
- Phelps, M. E., und J. C. Mazziotta. 1985. „Positron Emission Tomography: Human Brain Function and Biochemistry“. *Science (New York, N.Y.)* 228(4701):799–809. doi: [10.1126/science.2860723](https://doi.org/10.1126/science.2860723).
- Phillips, Michael C. 2014. „Apolipoprotein E Isoforms and Lipoprotein Metabolism“. *IUBMB Life* 66(9):616–23. doi: [10.1002/iub.1314](https://doi.org/10.1002/iub.1314).
- Pike, K. E., G. Savage, V. L. Villemagne, S. Ng, S. A. Moss, P. Maruff, C. A. Mathis, W. E. Klunk, C. L. Masters, und C. C. Rowe. 2007. „-Amyloid Imaging and Memory in Non-Demented Individuals: Evidence for Preclinical Alzheimer’s Disease“. *Brain* 130(11):2837–44. doi: [10.1093/brain/awm238](https://doi.org/10.1093/brain/awm238).
- Price, J. L., und J. C. Morris. 1999. „Tangles and Plaques in Nondemented Aging and ‚Preclinical‘ Alzheimer’s Disease“. *Annals of Neurology* 45(3):358–68. doi: [10.1002/1531-8249\(199903\)45:3<358::aid-ana12>3.0.co;2-x](https://doi.org/10.1002/1531-8249(199903)45:3<358::aid-ana12>3.0.co;2-x).
- Prince, Martin, Anders Wimo, Maëlen Guerchet, Gemma-Claire Ali, Yu-Tzu Wu, Matthew Prina, und Alzheimer’s Disease International. 2015. „World Alzheimer Report 2015, The Global Impact of Dementia: An Analysis of Prevalence, Incidence, Cost and Trends“. 87.
- Reiman, E. M., K. Chen, X. Liu, D. Bandy, M. Yu, W. Lee, N. Ayutyanont, J. Keppler, S. A. Reeder, J. B. S. Langbaum, G. E. Alexander, W. E. Klunk, C. A. Mathis, J. C. Price, H.

- J. Aizenstein, S. T. DeKosky, und R. J. Caselli. 2009. „Fibrillar Amyloid- Burden in Cognitively Normal People at 3 Levels of Genetic Risk for Alzheimer’s Disease“. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106(16):6820–25. doi: [10.1073/pnas.0900345106](https://doi.org/10.1073/pnas.0900345106).
- Reiman, Eric M., Richard J. Caselli, Lang S. Yun, Kewei Chen, Daniel Bandy, Satoshi Minoshima, Stephen N. Thibodeau, und David Osborne. 1996. „Preclinical Evidence of Alzheimer’s Disease in Persons Homozygous for the E4 Allele for Apolipoprotein E“. *New England Journal of Medicine* 334(12):752–58. doi: [10.1056/NEJM199603213341202](https://doi.org/10.1056/NEJM199603213341202).
- Ridha, Basil H., Josephine Barnes, Jonathan W. Bartlett, Alison Godbolt, Tracey Pepple, Martin N. Rossor, und Nick C. Fox. 2006. „Tracking Atrophy Progression in Familial Alzheimer’s Disease: A Serial MRI Study“. *The Lancet Neurology* 5(10):828–34. doi: [10.1016/S1474-4422\(06\)70550-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70550-6).
- Roe, C. M., C. Xiong, J. P. Miller, und J. C. Morris. 2007. „Education and Alzheimer Disease without Dementia: Support for the Cognitive Reserve Hypothesis“. *Neurology* 68(3):223–28. doi: [10.1212/01.wnl.0000251303.50459.8a](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000251303.50459.8a).
- Sandberg, Glenn, Walter Stewart, John Smialek, und Juan C. Troncoso. 2001. „The Prevalence of the Neuropathological Lesions of Alzheimer’s Disease Is Independent of Race and Gender“. *Neurobiology of Aging* 22(2):169–75. doi: [10.1016/S0197-4580\(00\)00236-0](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(00)00236-0).
- Saunders, A. M., W. J. Strittmatter, D. Schmechel, P. H. George-Hyslop, M. A. Pericak-Vance, S. H. Joo, B. L. Rosi, J. F. Gusella, D. R. Crapper-MacLachlan, und M. J. Alberts. 1993. „Association of Apolipoprotein E Allele Epsilon 4 with Late-Onset Familial and Sporadic Alzheimer’s Disease“. *Neurology* 43(8):1467–72. doi: [10.1212/wnl.43.8.1467](https://doi.org/10.1212/wnl.43.8.1467).
- Scarmeas, N. 2005. „Education and Rates of Cognitive Decline in Incident Alzheimer’s Disease“. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 77(3):308–16. doi: [10.1136/jnnp.2005.072306](https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.072306).
- Scheltens, P., D. Leys, F. Barkhof, D. Huglo, H. C. Weinstein, P. Vermersch, M. Kuiper, M. Steinling, E. C. Wolters, und J. Valk. 1992. „Atrophy of Medial Temporal Lobes on MRI in ‚Probable‘ Alzheimer’s Disease and Normal Ageing: Diagnostic Value and

- Neuropsychological Correlates“. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 55(10):967–72. doi: [10.1136/jnnp.55.10.967](https://doi.org/10.1136/jnnp.55.10.967).
- Scheltens, Philip, Kaj Blennow, Monique M. B. Breteler, Bart de Strooper, Giovanni B. Frisoni, Stephen Salloway, und Wiesje Maria Van der Flier. 2016. „Alzheimer’s Disease“. *The Lancet* 388(10043):505–17. doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)01124-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01124-1).
- Schild, Hans H. 1997. *Made easy MRI*. 2. Aufl. Berlin/Bergkamen, Deutschland: Schering.
- Schmechel, D. E., A. M. Saunders, W. J. Strittmatter, B. J. Crain, C. M. Hulette, S. H. Joo, M. A. Pericak-Vance, D. Goldgaber, und A. D. Roses. 1993. „Increased Amyloid Beta-Peptide Deposition in Cerebral Cortex as a Consequence of Apolipoprotein E Genotype in Late-Onset Alzheimer Disease.“ *Proceedings of the National Academy of Sciences* 90(20):9649–53. doi: [10.1073/pnas.90.20.9649](https://doi.org/10.1073/pnas.90.20.9649).
- Schuessel, K., S. Leutner, N. J. Cairns, W. E. Müller, und A. Eckert. 2004. „Impact of Gender on Upregulation of Antioxidant Defence Mechanisms in Alzheimer’s Disease Brain“. *Journal of Neural Transmission* 111(9). doi: [10.1007/s00702-004-0156-5](https://doi.org/10.1007/s00702-004-0156-5).
- Selkoe, Dennis J. 2004. „Cell Biology of Protein Misfolding: The Examples of Alzheimer’s and Parkinson’s Diseases“. *Nature Cell Biology* 6(11):1054. doi: [10.1038/ncb1104-1054](https://doi.org/10.1038/ncb1104-1054).
- Sherrington, R., E. I. Rogaev, Y. Liang, E. A. Rogaeva, G. Levesque, M. Ikeda, H. Chi, C. Lin, G. Li, K. Holman, T. Tsuda, L. Mar, J. F. Foncin, A. C. Bruni, M. P. Montesi, S. Sorbi, I. Rainero, L. Pinessi, L. Nee, I. Chumakov, D. Pollen, A. Brookes, P. Sanseau, R. J. Polinsky, W. Wasco, H. A. R. Da Silva, J. L. Haines, M. A. Pericak-Vance, R. E. Tanzi, A. D. Roses, P. E. Fraser, J. M. Rommens, und P. H. St George-Hyslop. 1995. „Cloning of a Gene Bearing Missense Mutations in Early-Onset Familial Alzheimer’s Disease“. *Nature* 375(6534):754–60. doi: [10.1038/375754a0](https://doi.org/10.1038/375754a0).
- Sinforiani, E., A. Citterio, C. Zucchella, G. Bono, S. Corbetta, P. Merlo, und M. Mauri. 2010. „Impact of Gender Differences on the Outcome of Alzheimer’s Disease“. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 30(2):147–54. doi: [10.1159/000318842](https://doi.org/10.1159/000318842).
- Small, B. J., M. Viitanen, und L. Backman. 1997. „Mini-Mental State Examination Item Scores as Predictors of Alzheimer’s Disease: Incidence Data From the Kungsholmen Project,

- Stockholm“. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 52A(5):M299–304. doi: [10.1093/gerona/52A.5.M299](https://doi.org/10.1093/gerona/52A.5.M299).
- Small, Brent J., Agneta Herlitz, Laura Fratiglioni, Ove Almkvist, und Lars Bäckman. 1997. „Cognitive Predictors of Incident Alzheimer’s Disease: A Prospective Longitudinal Study.“ *Neuropsychology* 11(3):413–20. doi: [10.1037/0894-4105.11.3.413](https://doi.org/10.1037/0894-4105.11.3.413).
- Small, Gary W., Susan Y. Bookheimer, Paul M. Thompson, Greg M. Cole, S. C. Huang, Vladimir Kepe, und Jorge R. Barrio. 2008. „Current and Future Uses of Neuroimaging for Cognitively Impaired Patients“. *The Lancet Neurology* 7(2):161–72. doi: [10.1016/S1474-4422\(08\)70019-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70019-X).
- Soret, M., S. L. Bacharach, und I. Buvat. 2007. „Partial-Volume Effect in PET Tumor Imaging“. *Journal of Nuclear Medicine* 48(6):932–45. doi: [10.2967/jnumed.106.035774](https://doi.org/10.2967/jnumed.106.035774).
- Soto, Maria E., Sandrine Andrieu, Christelle Cantet, Emma Reynish, Pierre-Jean Ousset, Christophe Arbus, Sophie Gillette-Guyonnet, Fati Nourhashémi, und Bruno Vellas. 2008. „Predictive Value of Rapid Decline in Mini Mental State Examination in Clinical Practice for Prognosis in Alzheimer’s Disease“. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 26(2):109–16. doi: [10.1159/000144073](https://doi.org/10.1159/000144073).
- Sperling, Reisa A., Keith A. Johnson, P. Murali Doraiswamy, Eric M. Reiman, Adam S. Fleisher, Marwan N. Sabbagh, Carl H. Sadowsky, Alan Carpenter, Mat D. Davis, Ming Lu, Matthew Flitter, Abhinay D. Joshi, Christopher M. Clark, Michael Grundman, Mark A. Mintun, Daniel M. Skovronsky, und Michael J. Pontecorvo. 2013. „Amyloid Deposition Detected with Florbetapir F 18 (18F-AV-45) Is Related to Lower Episodic Memory Performance in Clinically Normal Older Individuals“. *Neurobiology of Aging* 34(3):822–31. doi: [10.1016/j.neurobiolaging.2012.06.014](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.06.014).
- Srilalan Krishnamoorthy, Jeffrey P. Schmall, und Suleman Surti. 2017. „PET Physics and Instrumentation“. S. 173–98 in *Basic Science of PET Imaging*, herausgegeben von M. M. Khalil. Cham: Springer International Publishing.
- Stampfer, M. J. 2006. „Cardiovascular Disease and Alzheimer’s Disease: Common Links“. *Journal of Internal Medicine* 260(3):211–23. doi: [10.1111/j.1365-2796.2006.01687.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2006.01687.x).

- Stern, Yaakov. 2003. „The Concept of Cognitive Reserve: A Catalyst for Research“. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 25(5):589–93. doi: [10.1076/jcen.25.5.589.14571](https://doi.org/10.1076/jcen.25.5.589.14571).
- Teipel, Stefan, Alexander Drzezga, Michel J. Grothe, Henryk Barthel, Gaël Chételat, Norbert Schuff, Pawel Skudlarski, Enrica Cavado, Giovanni B. Frisoni, Wolfgang Hoffmann, Jochen René Thyrian, Chris Fox, Satoshi Minoshima, Osama Sabri, und Andreas Fellgiebel. 2015. „Multimodal Imaging in Alzheimer’s Disease: Validity and Usefulness for Early Detection“. *The Lancet Neurology* 14(10):1037–53. doi: [10.1016/S1474-4422\(15\)00093-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00093-9).
- Teipel, Stefan J., Martin Dyrba, Patrizia A. Chiesa, Fatemah Sakr, Irina Jelistratova, Simone Lista, Andrea Vergallo, Pablo Lemercier, Enrica Cavado, Marie Odile Habert, Bruno Dubois, Harald Hampel, und Michel J. Grothe. 2020. „In Vivo Staging of Regional Amyloid Deposition Predicts Functional Conversion in the Preclinical and Prodromal Phases of Alzheimer’s Disease“. *Neurobiology of Aging* 93:98–108. doi: [10.1016/j.neurobiolaging.2020.03.011](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2020.03.011).
- Teri, Linda, Laura E. Gibbons, Susan M. McCurry, Rebecca G. Logsdon, David M. Buchner, William E. Barlow, Walter A. Kukull, Andrea Z. LaCroix, Wayne McCormick, und Eric B. Larson. 2003. „Exercise plus Behavioral Management in Patients with Alzheimer Disease: A Randomized Controlled Trial“. *JAMA* 290(15):2015–22. doi: [10.1001/jama.290.15.2015](https://doi.org/10.1001/jama.290.15.2015).
- Thal, Dietmar R., Udo Rüb, Mario Orantes, und Heiko Braak. 2002. „Phases of A β -Deposition in the Human Brain and Its Relevance for the Development of AD“. *Neurology* 58(12):1791–1800. doi: [10.1212/WNL.58.12.1791](https://doi.org/10.1212/WNL.58.12.1791).
- Thurfjell, Lennart, Jyrki Lötjönen, Roger Lundqvist, Juha Koikkalainen, Hilikka Soininen, Gunhild Waldemar, David J. Brooks, und Rik Vandenberghe. 2012. „Combination of Biomarkers: PET [¹⁸F]Flutemetamol Imaging and Structural MRI in Dementia and Mild Cognitive Impairment“. *Neurodegenerative Diseases* 10(1–4):246–49. doi: [10.1159/000335381](https://doi.org/10.1159/000335381).

- Tiraboschi, P., L. A. Hansen, E. Masliah, M. Alford, L. J. Thal, und J. Corey-Bloom. 2004. „Impact of APOE Genotype on Neuropathologic and Neurochemical Markers of Alzheimer Disease“. *Neurology* 62(11):1977–83. doi: [10.1212/01.WNL.0000128091.92139.0F](https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000128091.92139.0F).
- Tsai, M. S., E. G. Tangalos, R. C. Petersen, G. E. Smith, D. J. Schaid, E. Kokmen, R. J. Ivnik, und S. N. Thibodeau. 1994. „Apolipoprotein E: Risk Factor for Alzheimer Disease“. *American Journal of Human Genetics* 54(4):643–49.
- Turkington, T. G. 2001. „Introduction to PET Instrumentation“. *Journal of Nuclear Medicine Technology* 29(1):4–11.
- Villemagne, Victor L., Samantha Burnham, Pierrick Bourgeat, Belinda Brown, Kathryn A. Ellis, Olivier Salvado, Cassandra Szoeki, S. Lance Macaulay, Ralph Martins, Paul Maruff, David Ames, Christopher C. Rowe, und Colin L. Masters. 2013. „Amyloid β Deposition, Neurodegeneration, and Cognitive Decline in Sporadic Alzheimer’s Disease: A Prospective Cohort Study“. *The Lancet Neurology* 12(4):357–67. doi: [10.1016/S1474-4422\(13\)70044-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70044-9).
- Villemagne, Victor L., Kerry E. Pike, Gaël Chételat, Kathryn A. Ellis, Rachel S. Mulligan, Pierrick Bourgeat, Uwe Ackermann, Gareth Jones, Cassandra Szoeki, Olivier Salvado, Ralph Martins, Graeme O’Keefe, Chester A. Mathis, William E. Klunk, David Ames, Colin L. Masters, und Christopher C. Rowe. 2011. „Longitudinal Assessment of A β and Cognition in Aging and Alzheimer Disease“. *Annals of Neurology* 69(1):181–92. doi: [10.1002/ana.22248](https://doi.org/10.1002/ana.22248).
- Wechsler, David. 1945. „A Standardized Memory Scale for Clinical Use“. *The Journal of Psychology* 19(1):87–95. doi: [10.1080/00223980.1945.9917223](https://doi.org/10.1080/00223980.1945.9917223).
- Weisgraber, K. H., S. C. Rall, und R. W. Mahley. 1981. „Human E Apoprotein Heterogeneity. Cysteine-Arginine Interchanges in the Amino Acid Sequence of the Apo-E Isoforms“. *The Journal of Biological Chemistry* 256(17):9077–83.
- Weishaupt, Dominik, Victor D. Köchli, Borut Marinček, und J. M. Fröhlich, Hrsg. 2014. *Wie funktioniert MRI? eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung ; mit 9 Tabellen*. 7., überarb. und erg. Aufl. Berlin: Springer.

- Wenk, Gary L. 2003. „Neuropathologic Changes in Alzheimer’s Disease“. *The Journal of Clinical Psychiatry* 64 Suppl 9:7–10.
- Wolf, David S., Marla Gearing, David A. Snowdon, Hiroshi Mori, William R. Markesbery, und Suzanne S. Mirra. 1999. „Progression of Regional Neuropathology in Alzheimer Disease and Normal Elderly: Findings from the Nun Study“. *Alzheimer Disease & Associated Disorders* 13(4):226–31. doi: [10.1097/00002093-199910000-00009](https://doi.org/10.1097/00002093-199910000-00009).
- Wong, D. F., P. B. Rosenberg, Y. Zhou, A. Kumar, V. Raymont, H. T. Ravert, R. F. Dannals, A. Nandi, J. R. Brasic, W. Ye, J. Hilton, C. Lyketsos, H. F. Kung, A. D. Joshi, D. M. Skovronsky, und M. J. Pontecorvo. 2010. „In Vivo Imaging of Amyloid Deposition in Alzheimer Disease Using the Radioligand 18F-AV-45 (Flobetapir F 18)“. *Journal of Nuclear Medicine* 51(6):913–20. doi: [10.2967/jnumed.109.069088](https://doi.org/10.2967/jnumed.109.069088).
- Wood, J. G., S. S. Mirra, N. J. Pollock, und L. I. Binder. 1986. „Neurofibrillary tangles of Alzheimer disease share antigenic determinants with the axonal microtubule-associated protein tau (tau)“. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 83(11):4040–43.
- Wu, Long, und Liqin Zhao. 2016. „ApoE2 and Alzheimer’s disease: time to take a closer look“. *Neural Regeneration Research* 11(3):412–13. doi: [10.4103/1673-5374.179044](https://doi.org/10.4103/1673-5374.179044).

(7) Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht der Präprozessierung.....	20
Abbildung 2: Gewebebilder aus der Segmentation.....	21
Abbildung 3: Transversales PET-Schnittbild nach der PVE.....	23
Abbildung 4: Darstellung der Stadien 1 - 4.....	25
Abbildung 5: Darstellung der Eingliederung der Probanden.....	27
Abbildung 6: Das 4-Stadienmodell.....	32
Abbildung 7: Anatomische Darstellung der Stadien 1 - 4.....	33
Abbildung 8: Querschnitt der Grundkohorte.....	34
Abbildung 9: Querschnitt der Kohorte nach 2 Jahren.....	35
Abbildung 10: Querschnitt der Kohorte nach 4 Jahren.....	36
Abbildung 11: Gesamtübersicht der Stadiensprünge: Grundkohorte nach 2 Jahren.....	37
Abbildung 12: Verteilung der Diagnosegruppen nach 2 Jahren.....	38
Abbildung 13: Gesamtübersicht der Stadiensprünge: Grundkohorte nach 4 Jahren.....	39
Abbildung 14: Verteilung der Diagnosegruppen nach 4 Jahren.....	40
Abbildung 15: Verteilung der Diagnosegruppen der nicht einzustufenden Probanden nach 2 Jahren.....	41
Abbildung 16: Querschnitt der Stadienverteilung nach 2 Jahren.....	42
Abbildung 17: Verteilung der Diagnosegruppen der nicht einzustufenden Probanden nach 4 Jahren.....	42
Abbildung 18: Querschnitt der Stadienverteilung nach 4 Jahren.....	43
Abbildung 19: Charakteristika Alter, MMST und Bildungswert der Grunddaten nach 2 Jahren.....	44
Abbildung 20: Charakteristika Geschlecht und ApoE-ε4-Positivität der Grunddaten nach 2 Jahren.....	45
Abbildung 21: Charakteristika Alter, MMST und Bildungswert der Grunddaten nach 4 Jahren.....	46
Abbildung 22: Charakteristika Geschlecht und ApoE-ε4-Positivität der Grunddaten nach 4 Jahren.....	46
Abbildung 23: Charakteristika Alter, MMST und Bildungswert Grunddaten zu 2-Jahres-Folge-Daten: Stadium 1 zu 2 bzw. 1 bleibend.....	48

Abbildung 24: Charakteristika Geschlecht und ApoE-ε4-Positivität Grunddaten zu 2-Jahres-Folge-Daten: Stadium 1 zu 2 bzw. 1 bleibend	48
Abbildung 25: Charakteristika Alter, MMST und Bildungswert Grunddaten zu 2-Jahres-Folge-Daten: Stadium 3 zu 4 bzw. 3 bleibend	50
Abbildung 26: Charakteristika Geschlecht und ApoE-ε4-Positivität Grunddaten zu 2-Jahres-Folge-Daten: Stadium 3 zu 4 bzw. 3 bleibend	51
Abbildung 27: Zusammenfassung Bildungswert Grunddaten zu 2-Jahres-Folge-Daten.....	52
Abbildung 28: Zusammenfassung Alter Grunddaten zu 2-Jahres-Folge-Daten	52
Abbildung 29: Zusammenfassung Mini-Mental-Status-Test Grunddaten zu 2-Jahres-Folge-Daten	53
Abbildung 30: Zusammenfassung Mini-Mental-Status-Test Grunddaten zu 4-Jahres-Folge-Daten	54
Abbildung 31: Zusammenfassung Alter Grunddaten zu 4-Jahres-Folge-Daten	54
Abbildung 32: Zusammenfassung Bildungswert Grunddaten zu 4-Jahres-Folge-Daten.....	55

(8) Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnosegruppenverteilung in den Stichproben	13
Tabelle 2: Kriterien zur Einteilung in die Diagnosegruppen (ADNI 2010a).....	13
Tabelle 3: Beispielhafte Eingliederung eines Probanden in das 4-Stadienmodell.....	26
Tabelle 4: Charakteristika der Grundkohorte.....	29
Tabelle 5: Charakteristika der Kohorte nach 2 Jahren	30
Tabelle 6: Charakteristika der Kohorte nach 4 Jahren	30
Tabelle 7: Zusammenfassung der demografischen Gruppenunterschiede	31
Tabelle 8: Statistik des Regressionsmodells der Stichprobe nach 2 Jahren	44
Tabelle 9: Ergebnis der binären logistischen Regression (LR) der Stichprobe nach 2 Jahren	44
Tabelle 10: Charakteristika Grunddaten zu 2-Jahres-Folge-Daten: Stadium 0 zu 1 bzw. 0 bleibend	47
Tabelle 11: Statistik des Regressionsmodells der Stichprobe Stadium 0 zu 1	47

Tabelle 12: Charakteristika Grunddaten zu 2-Jahres-Folge-Daten: Stadium 2 zu 3 bzw. 2 bleibend	49
Tabelle 13: Statistik des Regressionsmodells der Stichprobe Stadium 3 zu 4.....	50
Tabelle 14: Ergebnis der binären logistischen Regression der Stichprobe nach 2 Jahren Stadium 3 zu 4 mit Diagnosegruppe als weitere Variable	50
Tabelle 15: Übersicht der Stadienmodelle (Braak und Braak 1991; Thal et al. 2002; Grothe et al. 2017; Hanseeuw et al. 2018)	60

(9) Anhang

(9.1) Thesen

1. Anhand regionaler Amyloidablagerungen der kognitiv normalen Probanden ist die Erstellung eines 4-Stadienmodells möglich. Dieses Modell lässt auch die Einstufung anderer Probanden verschiedener Diagnosegruppen zu.
2. Die 4 Stadien sind neben den Amyloidablagerungen auch mit dem Krankheitsstadium assoziiert. So gehören Probanden mit kognitiven Beeinträchtigungen in höhere Stadien und kognitiv gesunde Probanden eher in niedrigere Stadien.
3. Neben der Querschnittsbetrachtung ist auch eine Beobachtung der Entwicklung von Probanden aus den unterschiedlichen Diagnosegruppen mithilfe des 4-Stadienmodells möglich.
4. Auch bei der Betrachtung der Probanden über einen längeren Zeitraum ist eine hierarchische Progredienz der Amyloidablagerungen zu beobachten. Diese Hierarchie trifft bei nahezu allen Probanden zu.

5. In dieser Arbeit wurde das Geschlecht, das Alter, die ApoE- ϵ 4-Positivität sowie der Bildungswert als mögliche Prädiktoren für eine Progredienz oder einen Stadienerhalt im 4-Stadienmodell untersucht.
6. Es konnte festgestellt werden, dass das Geschlecht und die ApoE- ϵ 4-Positivität einen signifikanten Einfluss zeigten. Das weibliche Geschlecht zeigte signifikant häufiger eine Stadienprogredienz. Auch die ApoE- ϵ 4-Positivität wies einen signifikanten Einfluss auf die Stadienprogredienz, aber auch auf den Stadienerhalt nach.
7. Die nicht einzustufenden Probanden sind Ausnahmen im 4-Stadienmodell. Diese konnten insbesondere aufgrund der ausgewählten Methodik zur Quantifizierung der Amyloidablagerungen nicht korrekt in das 4-Stadienmodell eingegliedert werden.
8. Das 4-Stadienmodell von Grothe et al. 2017 konnte mit dieser Studie bekräftigt und um eine Betrachtung über insgesamt 4 Jahre erweitert werden. Dabei ist der Aufbau der einzelnen Stadien nahezu gleich.
9. Auch im Vergleich zu anderen Stadienmodellen mit anderer Methodik konnten Parallelen hinsichtlich der hierarchischen Progredienz gezeigt werden.
10. Das 4-Stadienmodell beinhaltet aktuelle prognostische Hirnregionen zur Differenzierung einzelner Diagnosegruppen sowie zur Beschreibung der hierarchischen Amyloidpathologie.

(9.2) Danksagung

In diesem Abschnitt möchte ich meinen herzlichen Dank meinem Doktorvater Prof. Dr. Teipel aussprechen, der mir die Gelegenheit zur Bearbeitung dieser Studie gegeben hat. Er stand mir sowohl als Betreuer sowie als Ratgeber immer zur Verfügung und hat mich bei Fragen und Problemen allzeit unterstützt.

Außerdem gilt ein großer Dank Michel Grothe, der mir durch seine Vorpublikation den Grundbaustein meiner Studie gelegt hat und mir bei Fragen immer geduldig zur Seite stand. Zudem danke ich der „Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)“ für Ihre Studien sowie der Bereitstellung meiner Stichprobe zum Durchführen dieser Studie.

Weiterhin möchte ich mich herzlich bei den Mitarbeitern des Deutschen Zentrums für neurodegenerative Erkrankungen bedanken für ihre Hilfsbereitschaft und Freundlichkeit. Insbesondere bei Martin Dyrba möchte ich mich für seine Hilfe im Bereich Technik und Informatik bedanken, sowie bei Irina Jelistratova, die mir bei Fragen über die Bildpräprozessierung zur Seite stand.

(9.3) Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, Keanu Akira Bugla, durch eigenhändige Unterschrift,
dass ich die vorliegende Arbeit mit dem Thema

*„Longitudinale Analyse regionaler Amyloidablagerungen mit klinischen und genetischen
Prädiktoren bei Personen mit präklinischer oder klinischer Alzheimer-Krankheit“*

selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.
Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche
kenntlich gemacht. Die Arbeit wurde bisher in gleicher oder ähnlicher Form keiner anderen
Prüfungsbehörde vorgelegt.

Hamburg, den

Keanu Akira Bugla

(9.4) Lebenslauf

Persönliche Informationen:

Geburtsname:	Keanu Akira Bugla
Geburtstag:	23.01.1996
Geburtsort:	Buxtehude
Staatsangehörigkeit:	Deutsch
E-Mail:	keanu.bugla@web.de

Schulbildung

08/2002 - 07/2003	Grundschule Harburger Straße
08/2003 - 07/2005	Grundschule Stieglitzweg
08/2005 - 12/2007	Gymnasium Buxtehude Süd
01/2008 - 07/2010	German European School Singapore
08/2010 - 07/2014	Gymnasium Buxtehude Süd, Abitur (Note 2,1)

Studium

10/2014 - 10/2016	Georg-August-Universität Göttingen (Humanmedizin), 1. Staatsexamen in Humanmedizin, 2016 (Note gut)
10/2016 – Heute	Universität Rostock (Humanmedizin) 2. Staatsexamen in Humanmedizin, 2019 (Note befriedigend)

Forschung

Seit 2017 – Heute	Dissertation bei Prof. Dr. med. Stefan Teipel „ Longitudinale Analyse regionaler Amyloidablagerungen mit klinischen und genetischen Prädiktoren bei Personen mit präklinischer oder klinischer Alzheimer-Krankheit “ an dem DZNE, Standort Rostock
-------------------	---

Januar 2019

Jelistratova I., Bugla K., Teipel S., Grothe M.

„Reconsidering in-vivo models of regional amyloid pathology progression: region-specific thresholds and longitudinal data”

Posterpräsentation auf der 13. Human Amyloid Imaging Conference