

Aus der  
Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie,  
Universitätsmedizin Rostock  
Direktor: Professor Dr. Carsten Spitzer  
Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e.V.,  
Standort Rostock/Greifswald  
Sektion Gerontopsychosomatik und demenzielle Erkrankungen  
Leiter: Professor Dr. Stefan Teipel

# **Ruhe-fMRT bei der Diagnose der Alzheimer-Demenz**

**- Eine multizentrische Studie -**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität Rostock



Vorgelegt von  
Alexandra Wohler,  
geboren am 05.07.1988 in Kiew, wohnhaft in Rostock

Dekan: Professor Dr. med. univ. Emil C. Reisinger, MBA

**Gutachter:**

Gutachter 1: Professor Dr. med. Stefan J. Teipel, Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Universitätsmedizin Rostock und Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen

Gutachter 2: Professor Dr. med. Martin Lotze, Forschungsabteilung am Institut für diagnostische Radiologie und Neuroradiologie, Universitätsmedizin Greifswald

Gutachter 3: Professor Dr. med. Kolja Thierfelder, Radiologie am St. Joseph-Stift Bremen, akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Göttingen

**Jahr der Einreichung: 2021**

**Jahr der Verteidigung: 2022**

## Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen .....	V
Zusammenfassung.....	1
1. Einleitung.....	3
1.1 Alzheimer-Erkrankung: pathophysiologische Veränderungen.....	3
1.2 Anatomische und histologische Grundlagen des Zentralnervensystems .....	8
1.3 Konnektivität .....	10
1.4 Strukturelle und funktionelle Konnektivität bei der Alzheimer-Erkrankung .....	12
1.5 Bisherige multizentrische Studienergebnisse bei der Detektion der Alzheimer-Erkrankung ...	15
1.6 Hypothesen und Fragestellungen .....	18
2. Material und Methoden .....	20
2.1 Probanden und Diagnosekriterien .....	20
2.2 Datenerhebung .....	21
2.3 Die Magnetresonanztomographie .....	22
2.3.1 Physikalische Grundlagen.....	22
2.3.2 Bildentstehung und Bildkontrast.....	24
2.3.3 Funktionelle Magnetresonanztomographie im Ruhezustand.....	25
2.4 Datenverarbeitung .....	28
2.4.1 Anatomische T1-gewichtete Aufnahmen und die fMRT-Daten .....	28
2.4.2 Messung des Hippocampusvolumens .....	32
2.5 Statistische Auswertung .....	33
2.5.1 Analyse statistischer Gruppenunterschiede in der funktionellen Konnektivität .....	33
2.5.2 Untersuchung der Gruppentrennung anhand der funktionellen Konnektivität .....	36
2.5.3 Multizentrische Stabilität der fMRT .....	37
2.5.4 Schätzung des Scanner-Effekts innerhalb der funktionellen Konnektivität .....	39
3. Ergebnisse .....	40
3.1 Voxel-basierte Analyse der Gruppenunterschiede .....	40
3.2 Diagnostische Genauigkeit der funktionellen Konnektivität.....	42
3.3 Multizentrische Qualitätsmarker .....	44
3.4 Einfluss der Scanner auf die Funktionelle Konnektivität .....	50
4. Diskussion.....	51
4.1 Kernaussagen .....	51
4.2 Die gemessenen Gruppenunterschiede in Abhängigkeit vom Analysetyp .....	52

# Inhaltsverzeichnis

---

4.3	Genauigkeit und AUC der verwendeten Analyseverfahren .....	52
4.4	Qualität der Datensätze und Analysevergleich .....	53
4.5	Gruppeneffekte vs. Zentrumseffekte.....	54
4.6	Ausblick und zukünftig zu bearbeitende Fragestellungen .....	55
4.7	Schlussfolgerung/Konklusion .....	56
5.	Abstract .....	58
6.	Literaturverzeichnis.....	60
7.	Verzeichnis der verwendeten Abbildungen .....	79
8.	Verzeichnis der verwendeten Tabellen.....	81
9.	Anhang .....	82
9.1	Thesen .....	82
9.2	Veröffentlichungen und Präsentationen.....	84
9.3	Danksagung .....	85
9.4	Selbstständigkeitserklärung .....	86
9.5	Lebenslauf .....	87

# Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

---

## Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

AA	Alzheimer's Association
AD	Alzheimer-Demenz
ADRDA	Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
(f)ALFF	(fractional) Amplitude of Low Frequency Fluctuations
aMPFC	anterior Medial Prefrontal Cortex
ANOVA	Analysis of Variance
ApoE	Apolipoprotein E
APP	Amyloid Precursor Protein
AUC	Area Under the Curve
A $\beta$	Amyloid- $\beta$
B <sub>0</sub>	Magnetfeldstärke
BOLD	Blood Oxygenation Level Dependent
CAA	Cerebral Amyloid Angiopathy
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CSF	Cerebrospinal Fluid
CT	Computertomographie
d	Cohens d
DARTEL	Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra
DMN	Default Mode Network
DPARSF	Data Processing Assistant for Resting-State fMRI
DTI	Diffusion Tensor Imaging
DVARS	<i>D</i> steht für die Zeitpunkte einer Aufnahmezeit und <i>VARS</i> für die Voxelvariation von einem Aufnahmezeitpunkt zum nächsten
EPI	Echo-Planar-Imaging
FA	Fraktionelle Anisotropie
FC	Functional Connectivity
fALFF	fractional Amplitude of Low Frequency Fluctuations
FBER	Foreground to background energy ratio
FDG	Fluordesoxyglucose
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie

# Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

---

FWHM	Full Width at Half Maximum
H/HC	Healthy Controls
HF	Hochfrequenz
Hz	Hertz
M	Mittelwert
m	männlich
MCI	Mild Cognitive Impairment
MMSE	Mini Mental State Examination
MNI	Montreal Neurological Institute
MoCA	Montreal-Cognitive Assessment
MR(T)	Magnetresonanz(-tomographie)
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NFT	Neurofibrillary Tangle
NIA	National Institute on Aging
NINCDS	National Institute Neurological and Communicative Disorders and Stroke
NPS	Neuropsychiatric Symptoms
PCC	Posterior Cingulate Cortex
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
p-tau	hyperphosphoryliertes Tau-Protein
rCBF	regional Cerebral Blood Flow
rCBV	relative Cerebral Blood Volume
ROI	Region of Interest
rs-fMRI	resting-state Functional Magnetic Resonance Imaging
SCD	Subjective Cognitive Decline
SD, $\sigma_N$	Standard Deviation, Standardabweichung
SE	Standard error, Standardfehler
SNR	Signal to Noise Ratio
SOP	Standard Operating Procedures
SPM8	Statistical Parametric Mapping Version 8
T	Tesla
T1	longitudinale Relaxation

# Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

---

T2/T2*	transversale Relaxation
T2*	Zeitkonstante der T2-Relaxation
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
TRT	Test-Retest-Reliability
tSNR	temporal Signal to Noise Ratio
t-tau	total-Tau-Protein
VBM8	Toolbox aus dem SPM8
w	weiblich
WM	White Matter
ZNS	Zentrales Nervensystem
$\gamma_0$	Gyromagnetisches Verhältnis
$\omega_0$	Kreisfrequenz
$\bar{s}$	mittleres Signal

## Zusammenfassung

In den letzten Jahren wurden viele monozentrische Studien durchgeführt, welche mittels funktioneller Magnetresonanztomographie in Ruhe (*Resting-state fMRI = rs-fMRI*) einen diagnostischen Nutzen bei der Detektion der leichten kognitiven Störung (*Mild cognitive impairment = MCI*) und der Alzheimer-Demenz (AD) erbrachten. Grundlage ist die veränderte funktionelle kortikale Konnektivität im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Ergebnisse waren im Hinblick auf die Gruppenunterschiede und die Empfindlichkeit der Ruhe-fMRT gegenüber Störfaktoren sehr breit gestreut. Dies machte sich in einer niedrigen Effektstärke bemerkbar.

Multizentrische Studien schaffen die Möglichkeit, auf einen großen Datensatz zuzugreifen. Dabei ist es wichtig, den Multiscanner-Effekt zu berücksichtigen, um die multizentrische Stabilität im Hinblick auf die Messung der funktionellen Konnektivität zu überprüfen. In der statistischen Auswertung der Ruhe-fMRT Daten und der Interpretation der daraus gewonnenen Erkenntnisse liegt der wesentliche wissenschaftliche Beitrag dieser Dissertation. Dazu wurden zwei Auswertungsstrategien verwendet: ein Pooling der Probanden mit der Berücksichtigung des Zentrums als Kovariate im statistischen Modell gegenüber einem meta-analytischen Ansatz (*second-level-Analyse*), der die Gruppenunterschiede in den einzelnen Zentren bezüglich der Homogenität bewertet. Des Weiteren wurde die Variabilität der Messwerte und die Effektstärke analysiert.

Insgesamt wurden Daten von fünf verschiedenen Standorten und fünf unterschiedlichen Scannern im Rahmen der *German Resting-state Initiative For Diagnostic Biomarkers* ([psymri.org](http://psymri.org)) erhoben. Es wurden 350 Aufnahmen in die Berechnungen einbezogen, bestehend aus 115 Aufnahmen von Personen mit MCI, 84 mit AD und 151 Gehirn-Aufnahmen von gesunden Kontrollen. Die Aufnahmen eines Zentrums wurden als unzureichend bezüglich der Qualität eingeordnet, sodass die Berechnungen sowohl mit als auch ohne dieses Zentrum erfolgten. Es wurden die Karten der funktionellen Konnektivität des posterioren cingulären Cortex (PCC) anhand einer 4 mm großen ROI (*Region of Interest*) berechnet. Für diese Karten wurden statistische Gruppenunterschiede ermittelt, sowie die Güte der diagnostischen Gruppentrennung berechnet.



# Zusammenfassung

---

Es konnte eine verringerte funktionelle Konnektivität zwischen PCC und anderen Regionen des Default-Mode-Netzwerks (DMN) bei AD/MCI im Vergleich mit der Kontrollgruppe festgestellt werden. Die stärksten gemessenen Effekte konnten im mittleren Temporallappen, im vorderen cingulären Cortex und im inferioren parietalen Cortex (auch im angulären Gyrus) bei AD im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden. Die Gruppeneffekte bei MCI im Vergleich zur Kontrollgruppe waren im Precuneus, im mittleren cingulären Cortex, in der Inselrinde, im Gyrus fusiformis und im medialen temporalen Lappen (auch in der Amygdala und im parahippocampalen Cortex) am stärksten. Bei den Gruppen waren die gemessenen Effekte in Form von kleinen regionalen Clustern mit einem Signifikanzniveau von  $p < 0,01$  nur gering ausgeprägt, was unter anderem auf die Variabilität der verwendeten Scanner zurückzuführen ist. Die Ergebnisse dieser Studie kommen nicht an die zu erreichende Genauigkeit der Hippocampus-Volumetrie heran.

Die in dieser multizentrischen Studie gemessene verringerte Konnektivität, ist vergleichbar mit den Ergebnissen früherer monozentrischer Studien. Des Weiteren kann festgehalten werden, dass die erfasste *seed-based*-funktionelle Konnektivität eine unzureichende diagnostische Genauigkeit zur Differenzierung zwischen AD, MCI und der Kontrollgruppe zeigte. Ruhe-fMRT Daten benötigen eine sorgfältige Qualitätskontrolle sowie visuelle Überprüfung, da automatisiert ermittelte Kennwerte zur Beurteilung der Scanqualität diese nur eingeschränkt charakterisieren.

Zukünftig sollte eine prospektive multizentrische Studie mit Personen durchgeführt werden, die der AD-, MCI- oder Kontrollgruppe zugeordnet werden können wobei auf abgestimmte Akquisitionsprotokolle über alle Zentren geachtet werden muss. Des Weiteren sollten zukünftig Korrekturverfahren verwendet werden, um den Multiscanner-Effekt zu reduzieren.

Der multizentrische Ansatz zur Detektion der Alzheimer-Erkrankung anhand von fMRT bedarf demnach noch einiger Verbesserungen und wird in naher Zukunft keine wesentliche Rolle im klinischen Alltag spielen.

## 1. Einleitung

### 1.1 Alzheimer-Erkrankung: pathophysiologische Veränderungen

Die Alzheimer-Erkrankung gehört zu den neurodegenerativen Erkrankungen. Sie wurde erstmals von dem deutschen Psychiater und Neuropathologen Alois Alzheimer (1864 - 1915) im Jahre 1906 beschrieben. Darin stellte er das Krankheitsbild seiner Patientin Auguste D. dar, welches sich durch Gedächtnisverlust, Desorientierung und Halluzinationen auszeichnete und mit 55 Jahren zum Tod der Frau führte. Die Obduktion des Gehirns von Auguste D. zeigte unter anderem das Vorhandensein von Ablagerungen (Plaques) (siehe Abbildung 1) und Veränderungen in den Neurofibrillen (Alzheimer et al. 1907, Möller et al. 2015).

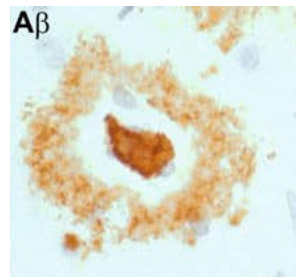


Abbildung 1: Amyloid  $\beta$ -Plaque (A $\beta$ ) mit zentralem Amyloidkern aus Thal et al. 2012 mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlags.

Die Alzheimer-Erkrankung kann durch das Vorhandensein von Neurofibrillären Tangles (*neurofibrillary tangles* = *NFT*), Neuropilfäden, senilen Plaques und die zerebrale Amyloidangiopathie (*cerebral Amyloidangiopathie* = *CAA*) charakterisiert werden (Alzheimer et al. 1907).

Das Amyloid- $\beta$ -Protein (A $\beta$ ) ist ein aus 39 - 43 Aminosäuren bestehendes Peptid, das aus dem Amyloid-Vorläuferprotein (*Amyloid-Precursor-Protein* = *APP*) durch die  $\beta$ - und  $\gamma$ -Sekretase-Spaltung gebildet wird (Haass et al. 1992) (Siehe Abbildung 1). Kommt es zur Ablagerung dieser Proteine entstehen Plaques, welche im extrazellulären Raum des ZNS anzutreffen sind (Masters et al. 1985). A $\beta$  bildet untereinander Oligomere und fibrilläre Aggregate, die dann als senile Plaques bezeichnet werden und sowohl in der grauen als auch in der weißen Substanz bei Alzheimer-Patienten und bei Patienten mit Trisomie 21 zu finden sind (Thal et al. 2012). Diese Plaques sind unter anderem ursächlich für die Störung der Konnektivität im

*Default-Mode-Network (DMN)* und für den Krankheitsverlauf bei der Alzheimer-Erkrankung (Hedden et al. 2009).

Das Tau-Protein ist ein Neurotubuli-assoziiertes Protein, welches am axonalen Transport beteiligt ist (Thal et al. 2012, Lüllmann-Rauch 2003). Man unterscheidet *total (t-tau)* von hyperphosphoryliertem Tau (*p-tau*). Das hyperphosphorylierte Tau-Protein spielt bei der Alzheimer-Erkrankung eine wesentliche Rolle (Hardy und Gwinn-Hardy 1998), da es zu abnormen Filamenten oder NFT verändert wird (siehe Abbildung 2a). Diese können ins Soma von Nervenzellen transportiert werden, dort kugelige oder flammenförmige Aggregate bilden und durch Ablagerung zum Zerfall axonaler Strukturen führen (Möller et al. 2015, Thal et al. 2012, Lüllmann-Rausch 2003). NFTs sind bei Alzheimer-Patienten in weiten Teilen des Gehirns zu finden (Thal et al. 2012). Dieser pathophysiologische Prozess folgt einem bestimmten Muster: angefangen im Hirnstamm und dem transentorhinalen Cortex, breitet er sich über die Regio entorhinalis zum Hippocampus, dem limbischen System, dem medio-temporalen Kortexbereichen und schließlich zu primärmotorischen Kortexarealen und zur primären Sehrinde aus (Braak und Braak 1991) (Siehe Abbildung 2b). Dabei gibt es eine Korrelation zwischen der Bildung der NFT beziehungsweise dem Zerfall axonaler Strukturen und dem Schweregrad beziehungsweise der Dauer der Alzheimer-Erkrankung (Bennett et al. 2004, Gomez-Isla et al. 1997). Neuropilfäden sind argyrophile Aggregate in Dendriten. Sie folgen demselben pathophysiologischen Muster wie NFT (Braak und Braak 1991).

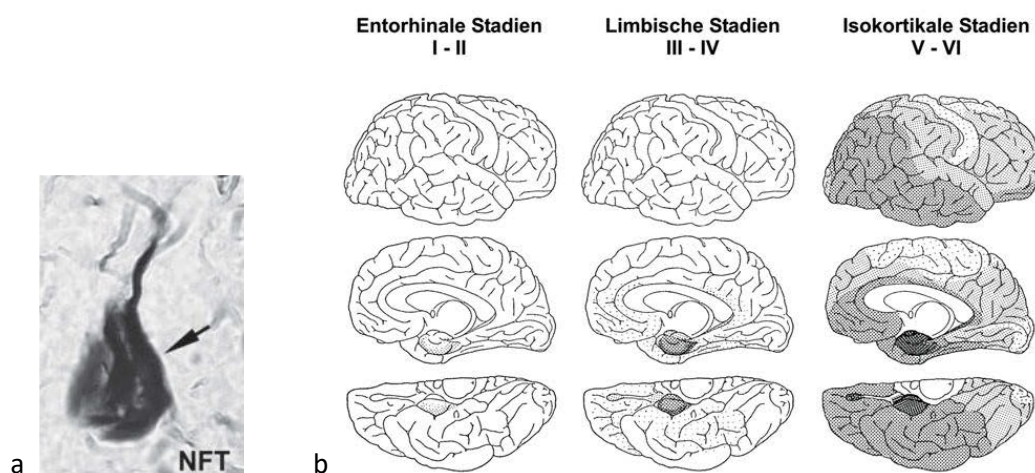


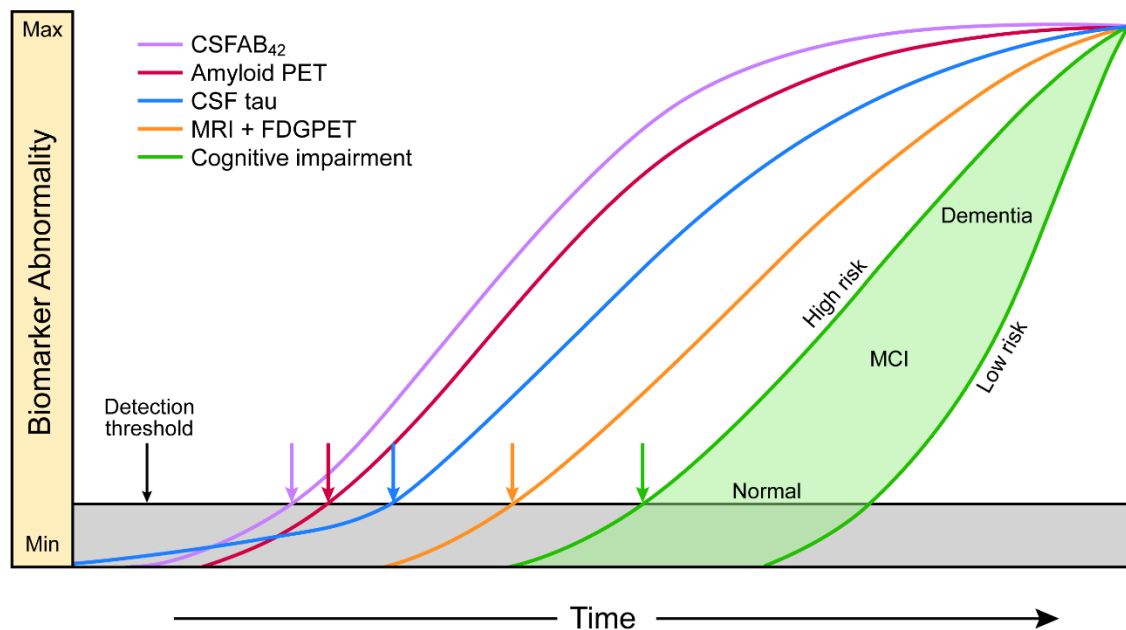
Abbildung 2: a.) NFT Neurofibrillary tangels (Pfeil), b.) Braak-Stadien: Verteilung der neurofibrillären Veränderungen über das ganze Gehirn aus Thal et al. 2012 mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlags.

Die CAA kann zu Blutungen und Infarkten führen, welche auch bei Alzheimer-Erkrankten nachweisbar sind. Senile Plaques und die CAA bilden fibrilläre Proteinaggregate, welche sich zu Amyloidfibrillen zusammenlagern (Thal et al. 2012).

Bei dem Morbus Alzheimer scheint eine multifaktorielle Genese sehr wahrscheinlich zu sein (Sitzer und Steinmetz 2011). Es gibt genetische Veränderungen, die teilweise familiär autosomal-dominant vererbt werden und die Wahrscheinlichkeit der Erkrankung auf 24 - 50 % erhöhen können (Möller et al. 2015). Hierbei spielen Mutationen im APP (Vorläuferprotein von A $\beta$ ), dem Presenilin-1- oder Presenilin-2-Gen (kodieren die  $\gamma$ -Sekretase) eine Rolle (Thal et al. 2012). Im Vergleich liegt das Risiko in der Normalbevölkerung bei etwa 5 - 12 % (Möller et al. 2015) mit steigendem Risiko im hohen Alter. Des Weiteren gibt es ein sporadisches Auftreten der Erkrankung. Bei Betroffenen mit familiär bedingter Manifestation ist die Wahrscheinlichkeit an der Alzheimer-Demenz zwischen dem 35. und 60. Lebensjahr zu erkranken erhöht (Jack und Holtzman 2013). Bei dem sporadischen Auftreten manifestiert sich die Erkrankung nach dem 65. Lebensjahr (Thal et al. 2012). Es konnte gezeigt werden, dass hierbei eine Verbindung zum Apolipoprotein-E-(APOE)-4-Gen auf Chromosom 19 besteht, bei dessen Mutation ein genetischer Risikofaktor vorliegt (Corder et al. 1993). Heterozygote Träger dieser physiologischen Genmutation haben ein etwa dreimal so hohes Risiko in ihrem Leben an der Alzheimer-Erkrankung zu erleiden, wie Personen ohne diese Genvariante (Thal et al. 2012). Dabei ist das Risiko von homozygoten Trägern etwa achtfach erhöht (Möller et al. 2015). Die molekulare Aufschlüsselung des genetischen Codes detektiert die Ätiologie und Pathogenese der Alzheimer-Demenz (Hardy und Gwinn-Hardy 1998).

Durch die degenerativen Prozesse kommt es langsam zu einem Funktionsverlust der Synapsen und Neuronen sowie zu strukturellen Veränderungen im Gehirn (Jack, Knopman et al. 2013). Das Amyloid- $\beta$ -Protein ist etwa 5 - 10 Jahre vor den ersten dementiellen Symptomen im Liquor feststellbar (Buchhave et al. 2012). Dabei ist es nicht notwendig, dass Patienten mit nachgewiesenem A $\beta$  auch Symptome einer Alzheimer-Erkrankung beziehungsweise Demenz entwickeln (Sperling et al. 2011). Synaptische Dysfunktionen, welche mit modernen Bildgebungsverfahren wie der Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET) und der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) messbar sind, sind schon im frühen Stadium detektierbar (Sperling et al. 2011).

Jack, Knopman et al. 2013 konzeptualisierte eine Übersicht, in welcher der erste pathophysiologische Prozess der AD-Erkrankung, die Tau-Phosphorylierung darstellt. A $\beta$  verändere sich später unabhängig von der Tau-Phosphorylierung (Price und Morris 1999). Obwohl der pathophysiologische Vorgang der Tau-Phosphorylierung den ersten Prozess darstellt (Jack, Knopman et al. 2013), ist der A $\beta$ -Biomarker in der Liquor-Flüssigkeit schneller nachzuweisen (Musiek und Holtzman 2012). Die APOE- $\epsilon$ 4-Gen-Mutation erhöht das Risiko, den Umfang der A $\beta$ -Akkumulation und senkt das Alter in dem A $\beta$  nachzuweisen ist. Dabei ist kein Einfluss auf das Tau-Protein festgestellt worden (Vemuri et al 2010, Morris et al. 2010). Abbildung 3 gibt eine Übersicht über die hypothetisierte zeitliche Reihenfolge der feststellbaren Biomarker bei der Alzheimer-Erkrankung.



**Abbildung 3: Zeitliche Reihenfolge der Biomarker-Entstehung.**

Die Schwelle der Möglichkeit der Detektion der Biomarker ist gekennzeichnet durch die horizontale graue Fläche. Darunter ist die Messung der Biomarker-Abnormalität noch nicht möglich. Man erkennt das frühe Einsetzen der Tau-Pathophysiologie, gefolgt von A $\beta$ -Ablagerungen. Letztlich, erkenntlich durch die grüne Kurve, kommt es zu Symptomen (*Mild Cognitive Impairment = MCI*). Die Manifestierung von MCI hängt unter anderem von individuellen Risikofaktoren ab (grüne Fläche). Aus Jack, Knopman et al. 2013. Mit bestem Dank an MD Clifford Jack für die freundliche Bereitstellung dieser Graphik.

In der Forschung bedient man sich der sogenannten *National Institute Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) – Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association (ADRD)* - Kriterien (McKhan et al. 1984), welche 2011 vom *National Institute on*

*Aging (NIA)* und der *Alzheimer Association (AA)* aufgearbeitet wurden (Jack et al. 2011) um die Alzheimer-Erkrankung einzuteilen.

Die aufgearbeiteten Kriterien können in drei Stadien unterteilt werden. Die asymptotische oder präklinische Phase, die symptomatische Phase mit leichten kognitiven Störungen, aber vor der Demenz und die Alzheimer-Demenz (Jack et al. 2011).

In der frühen Phase wird dem A $\beta$ -42 (an Stelle 42 gespaltenes Amyloid) und dem Tau-Protein klinische Bedeutung beigemessen. (Jack, Knopman et al. 2013, Sperling et al. 2011). Es kommt zunächst zu einem Abfall von A $\beta$ -42 im Liquor, da eine vermehrte Ablagerung im Gehirn zu verzeichnen ist, später steigt t-Tau und p-Tau als Indiz für neurodegenerative Prozesse an (Jack, Knopman et al. 2013, Kurz et al. 2004).

Bereits in frühen Stadien der Erkrankung kommt es zur Atrophie des medialen Temporallappens. Das Gehirngewicht ist um 15 % reduziert (Thal et al. 2012). Des Weiteren ist eine Atrophie des Hippocampus feststellbar (Teipel et al. 2008, Jack et al. 1999). Hierbei ist die Hippocampus-Volumetrie nach wie vor der beste etablierte, mittels Bildgebung nichtinvasiv messbarer Biomarker bei der Detektion der Alzheimer-Erkrankung in der prodromalen Phase und Demenz (Teipel et al. 2008).

Es ist daher nachvollziehbar, dass eines der ersten Symptome bei der Alzheimer-Erkrankung Gedächtnisstörungen sind. Mit Hilfe der Hippocampus-Volumetrie lassen sich mittels MRT der Atrophie-Zuwachs bei AD-Betroffenen vom Hippocampus von bis zu 5,9 % pro Jahr nachweisen. Der vom Temporallappen liegt bei bis zu 22,63 % pro Jahr (Jack et al. 1998). Neben dem Hippocampus ist von der voranschreitenden neurodegenerativen Atrophie außerdem der entorhinale Cortex, nach dem Hippocampus die Amygdala und der Parahippocampus betroffen (Johnson et al. 2012). Darüber hinaus ist von der Atrophie auch die graue Substanz des posterioren cingulären Cortex betroffen, was die Konnektivität zwischen einzelnen Gehirnregionen einschränkt (Gili et al. 2009) (siehe auch Kapitel 1.4).

## Einordnung der Leichten Kognitiven Störung

Die leichte kognitive Störung oder MCI (*Mild Cognitive Impairment*) ist ein erworbener Zustand, welcher mit einer Minderung der Merkfähigkeit, der Aufmerksamkeit und der Denkfähigkeit einhergeht, unter die Grenzen der kognitiven Leistungsfähigkeit der jeweiligen Alters- und Bildungsstufe hinausgeht, aber nicht den Grad der Demenz erreicht (Etgen et al.

2011, Kurz et al. 2004). Zusätzlich zu den genannten Einbußen können auch Verstimmung, Angst, Reizbarkeit, Apathie und Depression dazu kommen (Algin et al. 2009). Die Alltagsfunktionen sind weitestgehend erhalten oder zeigen minimale Beeinträchtigungen bei komplexen Handlungen (Petersen et al. 2009, Winbland et al. 2004). Diese leichte kognitive Störung ist somit eine potenzielle Übergangsstufe zwischen dem normalen Altern und einer leichten Alzheimer-Demenz (Petersen et al. 2001).

Die von der NIA und AA entwickelten Kriterien sollen die Differenzierung zwischen der Alzheimer-Erkrankung und anderen Störungen erleichtern (Albert et al. 2011).

Zu den Kernkriterien für die Diagnose einer leichten kognitiven Störung in Abgrenzung zur Alzheimer-Demenz gehören die Feststellung der Änderung des Verhaltens beziehungsweise der kognitiven Leistungsfähigkeit, der Beeinträchtigung in einer oder mehreren kognitiven Aufgaben und der Erhalt der Fähigkeiten in alltäglichen Aufgaben (Albert et al. 2011). Alle Kriterien können durch Selbst- oder Fremdanamnese evaluiert werden (Etgen et al. 2011, Petersen et al. 2009, Winbland et al. 2004). Zusätzlich zu den Kernkriterien wird für die Wahrscheinlichkeit der Diagnose einer leichten kognitiven Störung der pathophysiologische Nachweis von den oben beschriebenen im Liquor messbaren Biomarkern erhoben und die Bildgebung genutzt (Albert et al. 2011).

## **1.2 Anatomische und histologische Grundlagen des Zentralnervensystems**

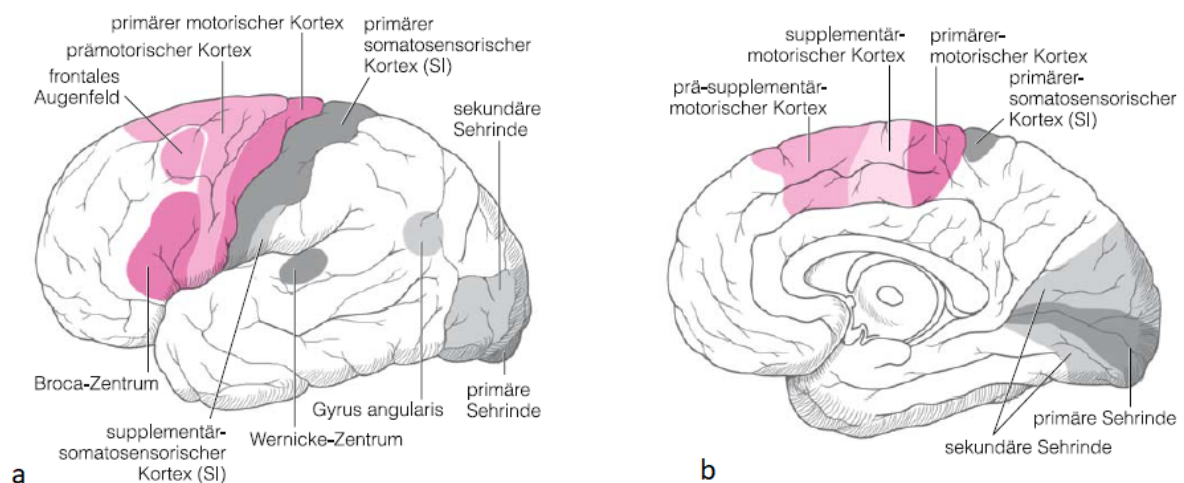
Das zentrale Nervensystem (ZNS) dient der Kommunikation innerhalb des Körpers und mit der Umwelt. Das ZNS besteht aus dem Gehirn und dem Rückenmark. Beides wird zum Schutz und der Wahrung der strukturellen und funktionellen Integrität neben den knöchernen Strukturen und den Meningen von Flüssigkeit, dem Liquor cerebrospinalis, umspült, welcher sich bis zu den vier Ventrikeln ausdehnt und dort auch gebildet wird. In der Peripherie erfolgt die Resorption durch das Lymphsystem.

Das ZNS (Rückenmark und Gehirn) wird in die graue und weiße Substanz unterteilt. Diese makroskopischen Begriffe weisen bereits auf histologische Merkmale hin (Lüllmann-Rauch 2003). Die graue Substanz formiert sich aus den Perikaryen (Nervenzellkörper), während die weiße Substanz von deren Ausläufern, den Nervenfortsätzen (Axone), durchzogen wird. In ihr sind keine Perikaryen zu finden (Trepel 2008). Die weiße Substanz und die Axone dienen der Reizübertragung. Im Gehirn liegen Ansammlungen von Nervenzellkörpern, die als Nuclei

bezeichnet werden (Ulfig 2011). Im Rückenmark laufen diese Nuclei zu einem einzigen Bündel grauer Substanz zusammen, welches von weißer Substanz umgeben ist (Trepel 2008). Groß- und Kleinhirn enthalten außer den Kernen die graue Substanz noch in Form der Rinde (Cortex) (Trepel 2008). Dieser Cortex umhüllt die besagten Hirnteile zusätzlich zur weißen Substanz von außen.

Die Oligodendrozyten, welche die Myelinscheiden des ZNS bilden (Lüllmann-Rauch 2003), umgeben die Axone in der weißen Substanz. Charakteristisch ist das elektronendichte Zytoplasma und eine Fülle an Mikrotubuli (Lüllmann-Rauch 2003). Sie sorgen für eine schnelle Reizweiterleitung.

Das Gehirn (Encephalon) wird in die Medulla oblongata, den Pons, das Cerebellum, das Mesencephalon, den Diencephalon und das Telencephalon (Cerebrum) unterteilt. Zu dem Diencephalon gehört der Thalamus mit Metathalamus, der Hypothalamus (an welchem die Hypophyse befestigt ist), der Subthalamus und der Epithalamus (Ulfig 2011). Der Cortex cerebri (Großhirnrinde) wird in Gebiete mit unterschiedlichen Funktionen eingeteilt (siehe Abbildung 4a und b), welche mit der Lappengliederung in Beziehung stehen (Schiebler 2005). Jede Hemisphäre des Gehirns ist in vier Lappen gegliedert: den Lobus frontalis, Lobus parietalis, Lobus occipitalis und den Lobus temporalis (Trepel 2008).



**Abbildung 4: Telencephalon von lateral (a) und medial (b) sowie die neurofunktionellen Gebiete; aus Schiebeler 2005 mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlags.**

Die weiße Substanz kommuniziert mit dem Cortex über bestimmte Nervenfaserbündel, denn diese verbinden bestimmte kortikale und subkortikale Bereiche miteinander und ermöglichen



so die Kommunikation zwischen den Neuronen. Man unterscheidet Assoziationsbahnen, welche verschiedene Kortexbereiche derselben Hemisphäre verbinden. Die Kommissurenbahnen dienen der Kommunikation der Kortexareale der korrespondierenden Hemisphären und Projektionsbahnen dienen der Verbindung von Kortexarealen und anderen Teilen von Gehirn und Rückenmark (Ulfig 2011). Abbildung 5 zeigt eine Übersicht über die wichtigsten Assoziationsbahnen. Der Fasciculus longitudinalis superior verläuft zwischen Frontal- und Okzipitallappen, während der Fasciculus longitudinalis inferior zwischen dem Temporal- und Okzipitallappen verläuft. Der Fasciculus arcuatus schafft eine Verbindung zwischen dem Frontal- und Okzipitallappen, der Fasciculus uncinatus zwischen dem Temporalpol und dem ventro-orbitalem präfrontalen Cortex. Die U-Fasern (Fibrae arcuatae cerebri) verbinden benachbarte Gyri miteinander. Das Cingulum liegt im Mark des Gyrus cinguli und gehört nicht zum Papez-Neuronenkreis sondern verbindet als Assoziationsbahn den Stirnlappen mit dem Schläfenlappen (Zilles und Tillmann 2010).

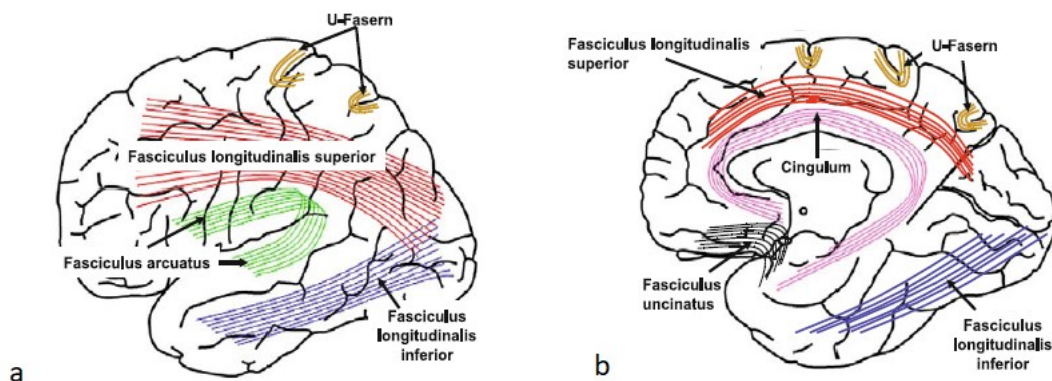


Abbildung 5: Assoziationsbahnen des Telencephalons. Darstellung von lateral (a) und medial (b); aus Amunts, Bechmann et al. 2010 mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlags.

## 1.3 Konnektivität

Die kortikale Konnektivität liegt der kognitiven Leistungsfähigkeit zugrunde (Soldner, Meindl et al. 2012). Die Organisation des Gehirns kann mittels eines dreistufigen Netzwerkmodells veranschaulicht werden (Sporns et al. 2005). Hierzu werden die Mikroebene (individuelle Neuronen und Synapsen), die Mesoebene (neuronal Population) und die Makroebene (anatomische Areale und deren Projektionen) herangezogen (Grefkes, Eickhoff et al. 2013).

Für das Verstehen und Veranschaulichen der funktionellen Organisation des Gehirns bedient man sich beispielsweise der fMRT. Bei der fMRT-Untersuchung befindet man sich auf der

Makroebene, man betrachtet demnach die anatomischen Areale mit deren Projektionen und macht Gebrauch von der sogenannten Graphen-Theorie (Rubinov und Sporns 2010), welche es dem Betrachter erlaubt, lokale und globale Eigenschaften von Netzwerken zu beschreiben und diese hinsichtlich des Informationsaustauschs zu interpretieren. Hierzu unterscheidet man die funktionelle und effektive Konnektivität (Grefkes, Eickhoff et al. 2013).

Die funktionelle Konnektivität ist der zeitliche Zusammenhang zwischen räumlich definierten neurophysiologischen Ereignissen (Friston 1994), welche den neuronalen Aktivitätsverläufen in Hirnarealen entsprechen. Dies bedeutet, dass zwei Areale zu dem gleichen Netzwerk gehören, wenn die Zeitintervalle entsprechend hoch korrelieren (Grefkes, Eickhoff et al. 2013). Hierbei spielen die anatomischen kortiko-kortikalen Verbindungen, oder auch die strukturelle Konnektivität eine Rolle, denn sie bilden die Basis für Kommunikation, Sensorik, Motorik und Reizweiterleitung des Gehirns (Hilgetag und Amunts 2016). Es konnte in fMRT-Studien nachgewiesen werden, dass die funktionelle Konnektivität über die anatomischen Verbindungen entsteht und somit mit der anatomischen Konnektivität korreliert (Honey et al. 2009). Zu der strukturellen Konnektivität gehören beispielsweise Assoziations- und Kommissurenbahnen (Bäumer et al. 2007). Die neuronale Konnektivität eignet sich somit gut, um den Einfluss von Läsionen auf das zerebrale Netzwerk zu detektieren.

Bestimmte neuronale Areale beeinflussen sich gegenseitig. Die effektive Konnektivität beschreibt den Einfluss, welchen ein neuronales System auf die Aktivität eines anderen neuronalen Systems ausübt (Grefkes, Eickhoff et al. 2013, Soldner et al. 2012, Friston 1994). Es ist möglich, die Richtung und Kausalität der Informationsweiterleitung und -verarbeitung anhand von aufeinanderfolgenden Aktivierungsmustern abzuleiten (Eickhoff, Grefkes 2011, Grefkes, Fink et al. 2011).

Der Papez-Neuronenkreis gehört zum limbischen System, besitzt bei der Überführung von Inhalten aus dem Kurzzeit- in das Langzeitgedächtnis eine große Bedeutung und ist ein Beispiel für funktionelle, strukturelle und effektive Konnektivität. Hierbei spielt der Hippocampus, der Fornix, der Corpus mamillare, der Fasciculus mamillothalamicus, der Thalamus und der Gyrus parahippocampus eine Rolle (Trepel 2008). Abbildung 6 zeigt eine schematische Darstellung der Papez-Neuronenkette.

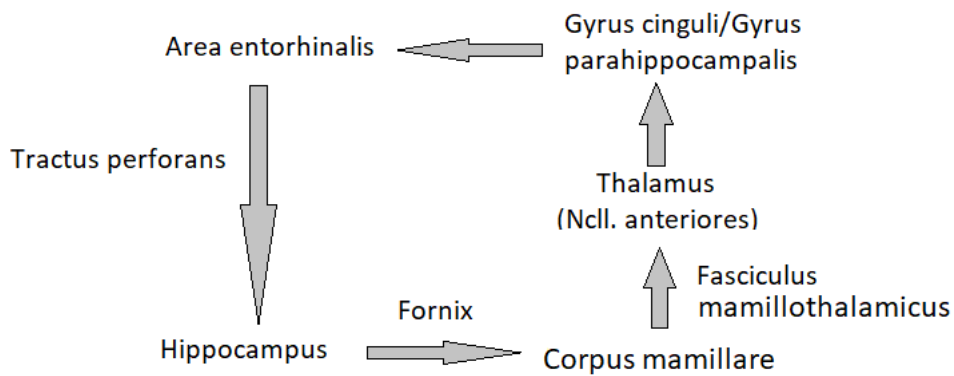


Abbildung 6: Papez-Neuronenkreis: Neuronenkette des limbischen Systems

## 1.4 Strukturelle und funktionelle Konnektivität bei der Alzheimer-Erkrankung

Die Konnektivität ist die Grundlage für das Funktionieren neuronaler Netzwerke (siehe auch Kapitel 1.3). Bei der Alzheimer-Erkrankung, welche in eine Demenz münden kann, liegt eine Beeinträchtigung innerhalb der neuronalen Konnektivität vor. Eines der ersten Symptome bei der Alzheimer-Erkrankung ist die Störung der Gedächtnisfunktion (Petersen et al. 1994, Jahn 2013). Eine wichtige Rolle bei der Gedächtnisleistung spielt das *Default-Mode-Netzwerk (DMN)*, welches unter Ruhebedingungen eine höhere Aktivität aufweist als bei Durchführung einer Aufgabe (Raichle et al. 2001). Dies stellt einen Vorteil für die bildgebende Untersuchung dar, da Compliance-Probleme bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung oder Vorstufen davon, minimiert werden können. Zum DMN gehört der Hippocampus (Greicius et al. 2004), der parahippocampale Gyrus sowie der posteriore cinguläre Cortex (Greicius et al. 2003). Im Gegensatz dazu erfolgt die Untersuchung im task-fMRT nach Verrichten einer Aufgabe nach einem Aktivierungssignal. Zum Beispiel kann durch Bewegung der Hand oder eines Fingers die Aktivität im motorischen Cortex gemessen werden (Sabbah et al. 1995).

Es stehen verschiedene bildgebende Verfahren zur Verfügung, um die neuronale Konnektivität beurteilen zu können. Mit der diffusionsgewichteten Bildgebung erhält man Informationen zur räumlichen Bewegungsfreiheit von Wassermolekülen und damit dann indirekt auch einen Rückschluss auf die Integrität der weißen und grauen Substanz (Braus et al. 2001). Die Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) ist ein bedeutsames Verfahren zur Beurteilung der Fasertrakte in der weißen Substanz (Friedman et al. 2008, Teipel et al. 2007). Mit der DTI kann man außerdem die Ausrichtung der Bewegungsfreiheit mittels eines

Diffusions-Tensors im Raum darstellen (Basser et al. 2000). Grundlage für das DTI-Verfahren ist die Bewegung von Wassermolekülen in unterschiedlichen Kompartimenten (Braus et al. 2001). Hierbei ist es möglich mit Hilfe der Anisotropie nichtinvasiv die Integrität der Faserbahnen der weißen Substanz verschiedener Gehirnregionen zu bewerten und somit auf die strukturelle Konnektivität des Gehirns zu schließen (Beaulieu 2002) sowie degenerative Prozesse innerhalb der Alzheimer-Erkrankung zu untersuchen. Die Anisotropie beschreibt die Bewegungseigenschaft von Wassermolekülen in einem Nervenfaserbündel, welches von Myelin umgeben ist. Die Bewegung ist im Gegensatz zur Isotropie unterschiedlich groß, da die Myelinscheide als Barriere fungiert (Ardekani et al. 2011, Friese et al. 2010, Braus et al. 2001). Abbildung 7 stellt eine schematische Übersicht über die physikalischen Effekte der Isotropie und Anisotropie dar.

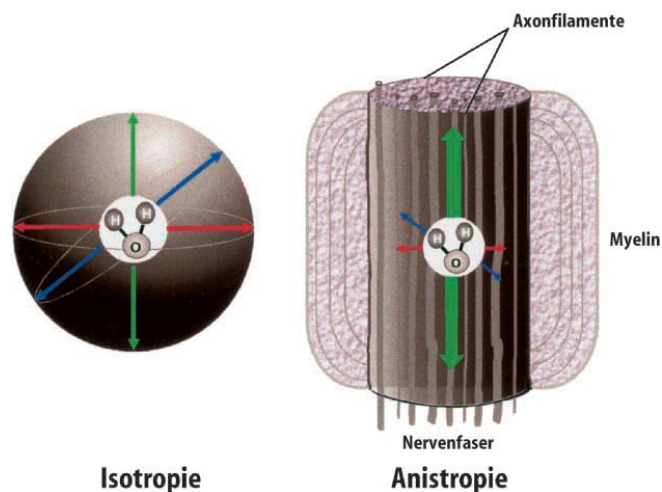


Abbildung 7: Schematische Darstellung der Isotropie (links) und der Anisotropie (rechts).

Unter Isotropie versteht man die gleichförmige Bewegung von Wassermolekülen in Flüssigkeiten oder Gasen (links). Die weiße Substanz ist von Myelin umgeben. Die Beweglichkeit von Wassermolekülen wird hierdurch ausgebremst und ist in Richtung Myelin (rote und blaue Pfeile) deutlich geringer als entlang der Nervenfasern (grüne Pfeile). Dies bezeichnet man als Anisotropie; aus Braus et al. 2001 mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlags.

Mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) (siehe dazu auch Kapitel 2.3 ff.) untersucht man auf der Grundlage des Blutsauerstoffgehalt- (*blood oxygenation level dependent* = *BOLD*) Kontrastes anhand der neuronalen Aktivierung die funktionelle Konnektivität des Gehirns und die Koaktivierungsmuster (Schad 2002, Ogawa et al. 1990). Bei der neuronalen Aktivierung kommt es zur Erhöhung des Sauerstoffspiegels. Dies bezeichnet man als neurovaskuläre Kopplung (siehe dazu auch Kapitel 2.3.3, Abbildung 10 und Abbildung 11). Dabei bedient man sich der Pearson-Korrelation des Zeitsignals zweier Regionen (Fischer

1915). Funktionelle Konnektivität liegt bei einer Korrelation zwischen der neuronalen Aktivität verschiedener Gehirnregionen vor (Cordes et al. 2001, Biswal et al. 1995, Friston 1994, siehe auch Kapitel 1.3). Hierbei bedient man sich eines Teilgebiets der funktionellen Magnetresonanztomographie, der Ruhe-fMRT, welche es erlaubt Signalfluktuationen im Gehirn zu messen, ohne Bearbeitung einer Aufgabe oder vorheriger Anregung (Weishaupt et al. 2014). Mit der Saatpunkt-basierten Korrelationsanalyse (*Englisch: seed-based correlation analysis*) ist es möglich die funktionelle Konnektivität zwischen der Quellregion (Seed) und dem Rest des Gehirns zu messen. Hierbei wird für jedes Voxel im Gehirn berechnet, wie stark der Signalverlauf mit der Quellregion korreliert (Van Dijk KR et al. 2010, Cole DM et al. 2010).

Kenntnisse über die strukturelle Konnektivität von Fasern in der weißen Substanz lassen einen Rückschluss auf die funktionelle Konnektivität auf der Basis direkter oder indirekter Verbindungen im DMN zu (Teipel et al. 2010, Grecius et al. 2009). So konnte Zhou et al. 2008 nachweisen, dass Alzheimer-Erkrankte in der frühen Phase der Erkrankung, Veränderungen in der Konnektivität zwischen dem Hippocampus und dem posterioren cingulären Cortex zeigten, während bei der Gruppe der MCI eine verminderte strukturelle Konnektivität vom posteriorem cingulären Cortex und dem Hippocampus zu anderen neuronalen Systemen im Gehirn zu verzeichnen war.

Eine Kombination aus DTI und Ruhe-fMRT erlaubt eine Aussage über die effektive Konnektivität und somit den Einfluss eines neuronalen Systems auf ein anderes neuronales System auf Grundlage der strukturellen und funktionellen Konnektivität (Soldner et al. 2012).

Es konnte nachgewiesen werden, dass die fraktionelle Anisotropie (FA) eher im linken Cingulum bei Betroffenen mit leichter kognitiver Störung vermindert ist. Bei Alzheimer-Erkrankten liegt diese Verminderung der FA auf beiden Seiten vor (Soldner et al. 2012, Zhang et al. 2007, Fellgiebel et al. 2005). Die starke positive Korrelation, sowohl zwischen dem PCC und dem Hippocampus als auch zwischen PCC und dem Parahippocampus geht mit einer hohen funktionellen Konnektivität im DMN in Ruhe einher. Daraus folgt, dass der funktionellen Konnektivität des DMN die anatomische Konnektivität zugrunde liegt (Teipel et al. 2010, Grecius et al. 2009). Es konnte nachgewiesen werden, dass bei AD und MCI eine Verringerung der FA der posterioren cingulären Fasertrakte auf die funktionelle Konnektivität zwischen dem PCC und dem Hippocampus vorliegt (Soldner et al. 2012). Studien zeigen, dass

mit einem niedrigeren FA-Wert eine geringere strukturelle Konnektivität sowie eine höhere funktionelle Konnektivität einhergeht. Das neuronale System ist in der Lage, dynamische Anpassungsvorgänge vorzunehmen und indirekte Verbindungen aufzubauen, wenn die Kommunikation zwischen zwei Gehirnregionen auf dem direkten Pfad nicht mehr funktioniert (Soldner et al. 2012, Koch et al. 2002). Auf dem direkten Pfad zwischen PCC und Hippocampus des DMN im *Intranetwork* ist die funktionelle Konnektivität schon in sehr frühen AD-Stadien gestört. Im Verlauf breitet sich der Verlust der Konnektivität vom DMN auf andere Gehirnregionen (*Internetwork*) aus (Brier et al. 2012).

## **1.5 Bisherige multizentrische Studienergebnisse bei der Detektion der Alzheimer-Erkrankung**

Multizentrische Studien schaffen die Möglichkeit, auf eine große Datenmenge zuzugreifen. Damit steigt die Aussagekraft der Ergebnisse und in diesem Zusammenhang auch theoretisch die Möglichkeit der Anwendbarkeit im klinischen Alltag. Für die kooperierenden Zentren kann eine multizentrische Studie die Möglichkeit schaffen, Akquisitionsprotokolle zu optimieren sowie die Ergebnisse zu vergleichen. Mittlerweile liegen einige Studien vor, die den diagnostischen Nutzen zur Detektion der Alzheimer-Erkrankung untersucht haben. Manche basieren auf strukturellen Markern, wie die MRT basierte Hippocampus-Volumetrie (Teipel et al. 2008, Jack et al. 1999) oder auf molekularen Markern, wie die Amyloid-Positronen-Emissions-Tomographie (PET), mit dessen Hilfe die Anwesenheit von Amyloid im Gehirn nachgewiesen werden kann (Clark et al. 2011). Die Fluordesoxyglucose (FDG)-PET bildet den herabgesetzten Glukosemetabolismus ab, wie er bei der voranschreitenden Alzheimer-Erkrankung auftritt (Teipel et al. 2015). Die Evaluation der FDG-PET ist bereits in einer großen multizentrischen Studie erfolgt (Joshi et al. 2009) und präsentierte sich als sehr geeignet zur Vorhersage der Konversion von einer leichten kognitiven Störung (MCI) zu einer Alzheimer-Demenz im Zeitraum von zwei Jahren (Ito et al. 2015).

Mit der Ruhe-fMRT ist es möglich, die funktionelle Konnektivität anhand des BOLD-Signals (Barkhof, Haller et al. 2014) im DMN zu messen, die einen Rückgang bei leichter kognitiver Störung sowie der Alzheimer-Demenz anzeigt, welcher bereits in einigen Studien nachgewiesen wurde (Thomas et al. 2014, Chhatwal et al. 2013, Grecius et al. 2004). Ähnlich dem FDG-PET, welches eine metabolische Aktivität misst, verzeichnet die Ruhe-fMRT eine

hohe diagnostische Wertigkeit (Vemuri et al. 2012). Zudem erzeugt die Ruhe-fMRT in der Anwendung niedrigere Kosten und keine Belastung durch Strahlung (Teipel et al. 2018). Die Evaluation multizentrischer Daten von gesunden Probanden konnte zeigen, dass eine Vergleichbarkeit der Konnektivität im DMN bei gesunden Probanden mit hoher SNR, hohem Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (*contrast-to-noise-ratio*) sowie hoher Test-Retest-Reliabilität (*Test-Retest-Reliability = TRT*) bei großen Feldstärken von 3T und mehr gegeben ist (Jovicich et al. 2016, Lin et al. 2015, Magnotta et al. 2006).

Einige multizentrische Ruhe-fMRT-Studien stellten eine veränderte Konnektivität im DMN bei AD Patienten fest, ohne den Multiscanner-Effekt (Verwendung verschiedener Scanner in einer Studie mit vielen Zentren) explizit zu berücksichtigen (Esslinger et al. 2011). Der Multiscanner-Effekt kann Qualitätsunterschiede der Daten und die Heterogenität der Akquisitions-Parameter begünstigen. Diese können das gemessene BOLD-Signal überlagern.

In manchen multizentrischen Studien wiederum wurde derselbe Scanner-Typ benutzt (Demertzi et al. 2015, Thomas et al. 2014), in anderen nicht (Chhatwal et al. 2013). Eine multizentrische Studie verglich den Einfluss unterschiedlicher Präprozessierungsschritte auf die Test-Retest-Variabilität und Gruppentrennung mit dem Ziel, diese zu erhöhen (Shirer et al. 2015). Fiecas und Kollegen (2013) verglichen wiederum verschiedene Konnektivitäts-Messmethoden, wobei sie die „*cross-correlation*“ (Kreuzkorrelation) der „*cross-coherence*“ und „*partial cross-coherence*“ gegenüberstellten. Die „*cross-correlation*“ ist ein einfaches metrisches Verfahren zur Bestimmung der indirekten, linearen Beziehung zwischen zwei Signalen, während die „*partial cross-correlation*“ die Verbindung zwischen zwei Signalen ohne die lineare Komponente darstellt (Fiecas et al. 2013). Die „*cross-coherence*“ beschreibt die lineare Beziehung zwischen der Synchronisation von Frequenzen über die Zeit zweier Signale (Fiecas et al. 2013). In dieser Studie wurde die Kreuzkorrelation zur metrischen Bestimmung der Konnektivität verwendet.

Die Studienlage zu der multizentrischen Detektion, der Alzheimer-Erkrankung mittels Ruhe-fMRT im Hinblick auf die Datenqualität, Datenhomogenität und Gruppentrennung ist zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Studie unzureichend. Ziel dieser Arbeit war es die Sensitivität der Ruhe-fMRT gegenüber der Verwendung verschiedener Scanner (Multiscanner-Effekt) zu überprüfen. Es wurden die Ruhe-fMRT Daten von fünf verschiedenen Zentren von

Probanden mit AD und MCI sowie Gesunden ausgewertet. Als Vergleichsmaß wurde die Hippocampus-Volumetrie aus der strukturellen Bildgebung, die bereits eine hohe Vergleichbarkeit beziehungsweise Resistenz gegenüber dem Multiscanner-Effekt zeigte, verwendet (Ewers et al. 2006).



## 1.6 Hypothesen und Fragestellungen

Der Arbeit liegen folgende Hypothesen zugrunde:

Die Untersuchung der Änderung der funktionellen Konnektivität bei Alzheimer-Erkrankten und Probanden mit leichter kognitiven Störung im Vergleich zu der Kontrollgruppe ist bereits in mehreren monozentrischen Studien erfolgt. Der Zugriff auf eine große Datenmenge und Sensitivität gegenüber dem Scanner-Effekt sind Vorteile eines multizentrischen Ruhe-fMRT-Ansatzes.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die multizentrische Stabilität im Hinblick auf die Messung der funktionellen Konnektivität zu überprüfen. Da sich in dieser Studie verschiedene Zentren aus ganz Deutschland beteiligt haben, ist mit unterschiedlichen Herstellern der Scanner, unterschiedlicher Akquisition und unterschiedlichen Feldstärken zu rechnen. Ein weiteres Ziel war es außerdem, die Sensitivität und Robustheit zweier Auswertungsstrategien (Pooling der Probanden) mit Zentrum als Kovariate im statistischen Modell gegenüber einem meta-analytischem Ansatz (*second-level-Analyse*) zu vergleichen.

Folgende Fragestellungen wurden hierzu formuliert:

1. Welcher Analyse-Typ ist für die Erfassung der Gruppenunterschiede am besten geeignet?
2. Welcher Analyse-Typ erreicht eine höhere Genauigkeit für die Unterscheidung von Alzheimer-Erkrankten und gesunden Studienteilnehmern?
3. Erbringt die Bestimmung der Fläche unter der Kurve (*Area Under the Curve = AUC*) vergleichbare Ergebnisse wie die Hippocampus-Volumetrie?
4. Welche multizentrischen Qualitätsmarker sind unverzichtbar bei einem großen gepoolten multizentrischen Ansatz?
5. Auf welche multizentrischen Qualitätsmarker kann bei einem großen gepoolten multizentrischen Ansatz hingegen verzichtet werden?
6. Hat die Heterogenität der verwendeten Scanner und Scanprotokolle einen Einfluss auf die Effektstärke der funktionellen Konnektivität?
7. Welchen Einfluss hat die Variable „Scanner“ auf die funktionelle Konnektivität?
8. Ist eine Harmonisierung der Akquisitionsprotokolle über alle Zentren bei der Datenerhebung in einem multizentrischen Studienansatz erforderlich?

Die Anzahl multizentrischer Studien, die sich mit der Detektion der Alzheimer-Erkrankung sowie der leichten kognitiven Störung beschäftigen, hat in den vergangenen fünf Jahren deutlich zugenommen. Die Messung und Wertung der Effektstärken, die Analyse der Gruppenunterschiede sowie die Untersuchung der Validität verschiedener Qualitätsmarker stellt einen wichtigen wissenschaftlichen Beitrag dar. Die Klinik profitiert dabei durch die Festlegung gezielter Vorgaben und die Formulierung einer klaren Anleitung (*Standard Operating Procedures = SOP*), die den klinischen Alltag erleichtern, besser strukturieren und damit auch die Patientenversorgung verbessern kann.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Probanden und Diagnosekriterien

Die Studiendaten wurden im Rahmen der German *Resting-State Initiative For Diagnostic Biomarkers* ([www.psymri.org](http://www.psymri.org)) erhoben und ausgewertet. Die Ergebnisse wurden im Januar 2017 in der Fachzeitschrift *NeuroImage: Clinical* veröffentlicht.

Die Originaldaten wurden retrospektiv erhoben. Insgesamt handelte es sich um 367 Ruhe-fMRT-Aufnahmen von Kliniken aus fünf verschiedenen Standorten innerhalb Deutschlands. Aufgrund von schlechter Qualität oder Unvollständigkeit erfolgte gleich zu Beginn der Ausschluss von 17 der 367 Aufnahmen nach der ersten visuellen Betrachtung, sodass schließlich 350 Aufnahmen für die weitere Auswertung verwendet wurden. Des Weiteren wurden die Aufnahmen des Zentrums V als unzureichend im Hinblick auf die Qualität eingestuft, da hier bei allen Aufnahmen starke Verzerrungen im unteren Temporallappen auftraten. Deswegen fand die statistische Analyse einmal mit und einmal ohne die Daten des Zentrums V statt. Die 350 Datensätze setzten sich aus 84 Ruhe-fMRT-Aufnahmen von Alzheimer-Demenz-Erkrankten, welche nach den NINCDS-ADRCA Kriterien eingestuft wurden (siehe auch Kapitel 1.1) (McKhann et al. 1984), 115 Probanden mit leichter kognitiver Störung (MCI) deren Einstufung entsprechend den Mayo-Kriterien erfolgte (Petersen et al. 1999) und 151 gesunden älteren Personen zusammen. Alle Probanden waren, abgesehen von AD und MCI, frei von anderen psychischen und neurodegenerativen Erkrankungen, medikamentösen Abhängigkeiten mit bekannten Auswirkungen auf die Kognition (außer AD und MCI), Schlaganfällen, vaskulärer Demenz, Depressionen, Stoffwechselerkrankungen oder Drogensucht. Die gesunden Probanden hatten keine kognitiven Beeinträchtigungen und wurden nach Alter, Ausbildungsgrad und den *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD)-Kriterien (Morris et al. 1989) eingeteilt. Tabelle 1 und Tabelle 2 zeigen die Verteilung der Studienteilnehmer nach Diagnose und demographischen Angaben.

# Material und Methoden

Tabelle 1: Demographische Daten der Studienteilnehmer

	AD	AD (mit V)	MCI	MCI (mit V)	Gesunde	Gesunde (mit V)
<b>Anzahl der Probanden</b>	m: 22 w: 31	m: 38 w: 46	m: 36 w: 43	m: 56 w: 59	m: 57 w: 61	m: 69 w: 82
<b>Alter im Durchschnitt (SD)</b>	72,4 (8,8)	72,0 (9,0)	74,8 (6,0)	72,6 (8,0)	70,4 (6,2)	69,0 (7,8)
<b>MMSE (SD)</b>	22,5 (4,4)	22,4 (4,4)	26,5 (1,8)	26,7 (1,8)	28,8 (1,0)	28,9 (1,0)
<b>MoCA (SD)</b>	-	-	22,7 (3,0)	22,7 (3,0)	26,4 (2,1)	26,4 (2,1)
<b>Bildung in Jahren (SD)</b>	11,4 (2,1)	10,9 (2,4)	13,0 (3,4)	12,4 (3,3)	13,6 (3,1)	12,9 (3,1)

- SD = Standardabweichung
- MMSE = Mini-Mental-Status-Test (State Examination) (Folstein et al. 1975), Screening-Verfahren aus verschiedenen Aufgaben für den klinischen Alltag, zur Detektion kognitiver Defizite inklusive Schweregrad, geringe Sensitivität für MCI.
- MoCA = Montreal Cognitive Assessment (Nasreddine et al. 2005), Screening für die Feststellung einer leichten kognitiven Beeinträchtigung (MCI), nicht zur Früherkennung einer Demenz geeignet.
- m = männlich, w = weiblich
- V = Zentrum V

Tabelle 2: Verteilung der Probanden nach Zentrum und Diagnose

Diagnose	Zentrum I	Zentrum II	Zentrum III	Zentrum IV	Zentrum V	Gesamt
<b>AD</b>	-	41	-	12	31	84
<b>MCI</b>	22	23	18	16	36	115
<b>Gesunde</b>	19	40	41	18	33	151

## 2.2 Datenerhebung

Die Erhebung der Daten erfolgte mittels fünf verschiedener 3.0 Tesla MRT Scanner. Die Probanden aus Zentrum I sollten die Augen geöffnet halten, während die Probanden aus Zentrum II bis IV dazu aufgefordert wurden, die Augen geschlossen zu halten und zu entspannen, ohne dabei einzuschlafen. Die Aufnahmen wurden mittels Echo-Planar-Sequenz (siehe Kapitel 2.3.3) erhoben. Die einzelnen Scanssequenzen dauerten sechs bis neun Minuten. Die Zahl der einzelnen Bilder betrug 120 bis 240 mit einer Voxelgröße von 2 x 2 x 2,6 bis 3,28 x 3,28 x 4,4 mm<sup>3</sup>. Tabelle 3 zeigt die Scannereigenschaften für alle fünf Zentren. Dazugehörige anatomische Bilder wurden mit einer Auflösung von 1 mm<sup>3</sup> während der gleichen Sitzung erzeugt.

Tabelle 3: Scannereigenschaften

Zentrum	Model	Firmenname	Repetitionszeit [TR in s]	Echozeit [TE in s]	Schichtdicke [mm]	Voxel Größe [mm <sup>3</sup> ]	Abstand zw. d. Schichten [mm]
I	TrioTim	Siemens	2,61	0,03	3 x 3 x 3,60	200	0,60
II	Verio	Siemens	3,00	0,03	2 x 2 x 2,60	120	0,60
III	Verio	Siemens	2,58	0,03	3,50 x 3,50 x 3,50	180	0
IV	Trio	Siemens	3,00	0,03	3,28 x 3,28 x 4,40	120	0,40
V	Achieva	Philips	2,00	0,04	2,29 x 2,29 x 4,00	240	0

## 2.3 Die Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) wurde 1973 von Lauterbur und Mansfield unabhängig voneinander entwickelt (Schneider und Fink 2007). Mit der MRT ist es möglich, ohne Strahlenbelastung und auf Grundlage von Wasserstoffprotonen nicht-invasiv ein Bild zu erzeugen, welches im Gegensatz zur Computertomographie (CT) oder dem Röntgen-Verfahren einen hohen Weichteilkontrast besitzt. Diese Tatsachen und Eigenschaften machen das MRT unverzichtbar in der Beurteilung des ZNS.

### 2.3.1 Physikalische Grundlagen

Wasserstoff besitzt ein Proton und ist von einem Elektron umgeben, weswegen insgesamt eine neutrale Ladung vorliegt. Auf den Wasserstoff wirkt zudem ein magnetisches Feld (Erdmagnetfeld), wodurch ein Drehimpuls und somit die Drehung um die eigene Achse folgt (Weishaupt et al. 2014) (siehe Abbildung 8).

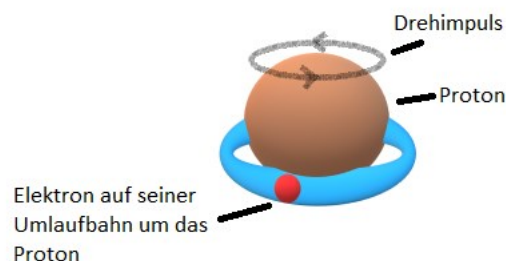


Abbildung 8: Schematische Darstellung eines Wasserstoffprotons. Die transluzente schwarze Linie kennzeichnet den Drehimpuls, welcher auf das Proton wirkt.

# Material und Methoden

Wirkt nun ein äußeres Magnetfeld  $B_0$  auf den Wasserstoff, dann kommt es zu einer Präzessionsbewegung oder Ausweichbewegung des Wasserstoffs in seinem Spin-Verhalten. Diese Bewegung erfolgt in einer bestimmten Frequenz, der *Larmorfrequenz*. Diese ist proportional zur Magnetfeldstärke (Weishaupt et al. 2014):

$$\omega_0 = \gamma_0 \times B_0 .$$

Dabei ist  $\omega_0$  die Kreisfrequenz (Larmorfrequenz),  $\gamma_0$  das gyromagnetische Verhältnis, welches eine Konstante ist und für jedes Element einen spezifischen Wert besitzt (für Wasserstoff: 42,58 MHz/T).  $B_0$  beschreibt die magnetische Feldstärke in Tesla (T) (Weishaupt et al. 2014).

Für Wasserstoff beträgt die Larmorfrequenz demnach 63,9 MHz bei 1,5 T und 127,8 MHz bei 3 T.

Durch die Einwirkung des magnetischen Feldes richten sich die meisten Protonen (Spins) in eine bestimmte Ausweich-Richtung aus. Es entsteht ein Summenvektor, welcher in eine bestimmte Richtung zeigt, sodass eine Magnetisierung in z-Richtung entsteht. Dies ist energetisch ein stabiler Zustand (Weishaupt et al. 2014, Schneider und Fink 2007). Abbildung 9 zeigt eine schematische Darstellung der zusammenhängenden Abfolge der Signalentstehung in der Magnetresonanztomographie.

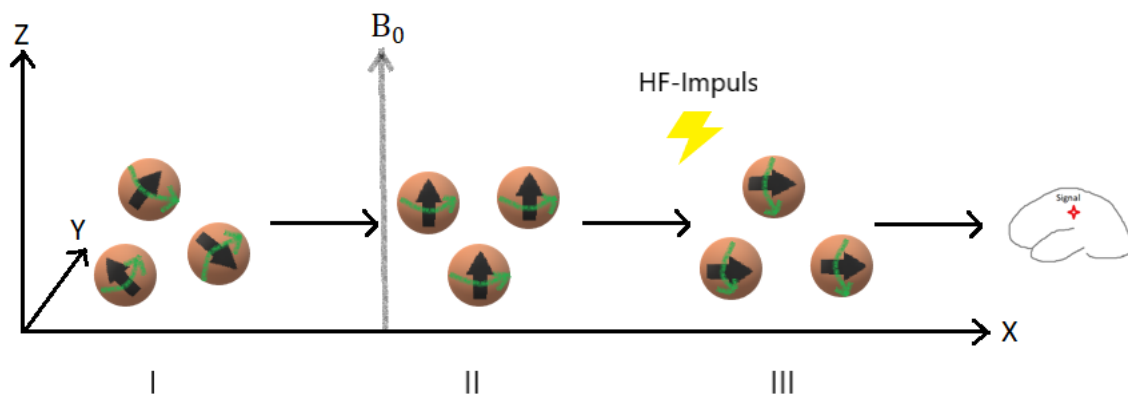


Abbildung 9: Signalentstehung

I.) Ungestörte Spins, welche um die eigene Achse rotieren; II.) Bei Einwirkung des äußeren Magnetfeldes  $B_0$  kommt es zur Präzessionsbewegung; III.) Der Hochfrequenz-Impuls (HF-Impuls) lenkt die Spins in xy-Richtung um, es kommt zur Signalentstehung.

Der grüne Pfeil kennzeichnet den Drehimpuls, welcher auf den Spin einwirkt.

# Material und Methoden

---

Ein Hochfrequenz-Impuls (HF) kann die in z-Richtung ausgerichteten Protonen energetisch um  $90^\circ$  in xy-Richtung auslenken. Der Summenvektor zeigt nun also in xy-Richtung (Transversalmagnetisierung). Durch diese Bewegung wird ein Impuls erzeugt, welcher gleich der Larmorfrequenz ist und ein Magnetresonanzsignal induziert. Dieses wird verstärkt und kann dann in Form eines Signals gemessen und dargestellt werden (Weishaupt et al. 2014).

Nach der Transversalerregung kommt es zum Abnehmen des Signals und die Spins kehren in den Ursprungszustand zurück. Dies geschieht durch die longitudinale Relaxation T1. Hierbei nimmt die Rotation der Spins um die xy-Ebene mit abnehmenden MR-Signal ab und die Bewegung des Summenvektors kehrt zurück in die z-Ebene. Dieser Vorgang ist verbunden mit der Energieabgabe an die Umgebung, weswegen er auch Spin-Gitter-Wechselwirkung genannt wird (Weishaupt et al. 2014, Schneider und Fink 2007).

Unabhängig davon findet die transversale Relaxation T2/T2\* statt. Bei dem HF-Signal richtet sich die Mehrzahl der Spins in eine Richtung aus, weswegen der Summenvektor in xy-Richtung zeigt (Alle Spins haben die Phase  $0^\circ$ ). Wenn das Signal abnimmt, geraten immer mehr Spins außer Phase, was bedeutet, dass ein Spin gegenüber einem anderen Spin eine um zum Beispiel  $10^\circ$  geringere Ausrichtung haben kann oder andersherum. Die Spins geraten außer Phase, die transversale Magnetisierung nimmt ab und die transversale Relaxation T2/T2\* nimmt zu. Es wird keine Energie nach außen abgegeben, vielmehr geben die Spins die Energie aneinander ab (Spin-Spin-Wechselwirkung). Dieser Prozess ist unabhängig vom äußeren Magnetfeld  $B_0$  (Weishaupt et al. 2014, Schneider und Fink 2007).

Die zeitlich konstante Inhomogenität des äußeren Magnetfeldes  $B_0$  wird einerseits durch den Permanentmagneten des MRT-Geräts selbst beeinflusst, andererseits durch den zu untersuchenden Körper an Grenzflächen (Gewebe/Luft) (Weishaupt et al. 2014). Dieser Dephasierungsprozess, welcher mit der Zeitkonstanten T2\* einhergeht, ist in der Regel schneller als T2 und kann durch Spinechosequenzen eliminiert werden (Weishaupt et al. 2014, Schneider und Fink 2007, Stanisz et al. 2005).

## 2.3.2 Bildentstehung und Bildkontrast

Gewebe unterscheiden sich in ihrer Dichte und folglich auch in ihren Relaxationszeiten. Die MRT kann diese Unterschiede kontrastieren. Man unterscheidet die Repetitionszeit von der Echozeit. Die Repetitionszeit beschreibt die Zeit zwischen zwei Anregungen einer Schicht. Die

# Material und Methoden

---

Echozeit ist die Zeit, die von der Anregung bis zur Messung eines Signals verstreicht (Weishaupt et al. 2014).

Gewebe, welches eine kurze Repetitionszeit besitzt und somit schnell von der Erregung in den Relaxationszustand zurückkehrt, besitzt eine kurze T1 und erscheint heller, da die Möglichkeit einer stärkeren Magnetisierung auch ein stärkeres Signal nach sich zieht. Gewebe mit langer T1 relaxiert nicht so schnell und erscheint im Bild dunkler. Eine kurze Repetitionszeit bedeutet eine starke T1-Gewichtung (Weishaupt et al. 2014).

Wählt man eine längere Echozeit, manifestieren sich die Unterschiede zwischen den Geweben deutlich (Weishaupt et al. 2014). Gewebe mit langer T2 werden heller dargestellt, während Gewebe mit kurzer T2 dunkel erscheinen, da hier die Signalintensität bereits abnimmt. Eine lange Echozeit bedeutet eine starke T2-Gewichtung (Weishaupt et al. 2014, Schneider und Fink 2007).

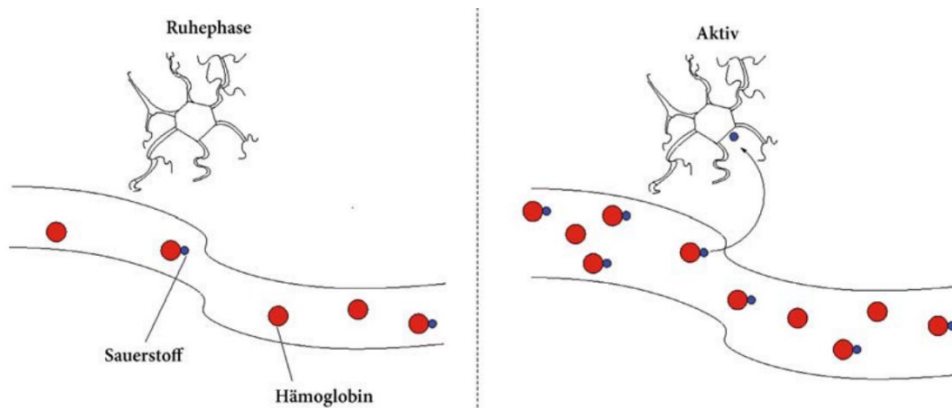
### **2.3.3 Funktionelle Magnetresonanztomographie im Ruhezustand**

Schon 1991 wurden die ersten Studien zur Untersuchung der Gehirnfunktion mittels eines funktionellen Magnetresonanztomographen durchgeführt (Belliveau et al. 1991). Hierzu wird Blut selbst als sauerstoffabhängiges Kontrastmittel genutzt. Stimuli erhöhen den Sauerstoffbedarf im Gehirn, welcher langsamer ansteigt als das Sauerstoffangebot aufgrund des gesteigerten Blutflusses (*regional Cerebral Blood Flow* = rCBF) und des Blutvolumens (*relative Cerebral Blood Volume* = rCBV) (Schad et al. 2002). Zusätzlich kommt es zur Erweiterung von Kapillaren von aktivierten Gehirnarealen. Der Anteil an sauerstofftragenden Häm-Gruppen im Hämoglobin steigt. Damit ändert sich auch die Suszeptibilität zwischen Blutgefäßen und Hirngewebe und verursacht einen Signalanstieg, welcher in T2\*-gewichteten Bildern sichtbar gemacht werden kann. Das Eisen einer Häm-Gruppe des Desoxyhämoglobins besitzt ungepaarte Elektronen und wirkt paramagnetisch. Diese Tatsache verursacht eine Verkürzung des T2\*-Wertes des umgebenden Wassers (Schneider und Fink 2007, Buxton RB 2002, Schad et al. 2002), während das Eisen einer sauerstofftragenden Häm-Gruppe im Oxyhämoglobin gepaarte Elektronen besitzt und verlängernd auf die Querrelaxationszeit T2\* wirkt. Dieser Effekt wird *Blood Oxygenation Level Dependent* (BOLD) genannt und ist die Grundlage für das Funktionieren der funktionellen Magnetresonanztomographie im Ruhezustand (Ruhe-fMRT) (Ogawa et al. 1990) (siehe auch Abbildung 10). Im ruhenden Gehirn

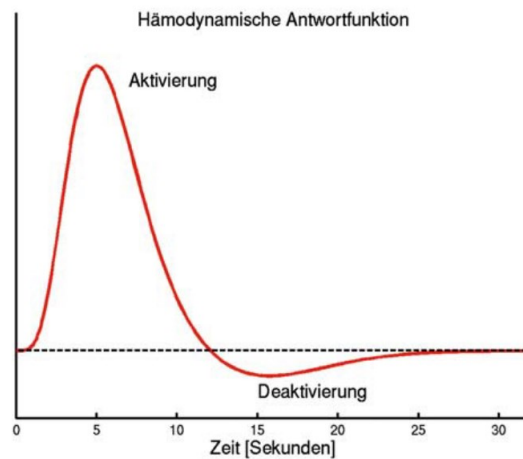


# Material und Methoden

besteht eine Hintergrundaktivität im DMN (siehe auch Kapitel 1.4), die durch Fluktuationen des BOLD-Signals im niederfrequenten Bereich (0,1 Hz) (Biswal et al. 1995) erfasst werden kann (Shmuel und Leopold 2008). Die Änderung beziehungsweise die Reaktion des Sauerstoffgehalts im Blut als indirekten Nachweis neuronaler Aktivität kann man mittels der hämodynamischen Antwortfunktion darstellen (Abbildung 11).



**Abbildung 10: BOLD-Effekt:** Schematische Darstellung der neuronalen Aktivität, welche durch Steigerung des Sauerstoffgehalts im Blut entsteht und zu einer Signalerhöhung beziehungsweise Verlängerung der Querrelaxationszeit  $T2^*$  führt; aus Stöcker und Shah 2013 mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlags.



**Abbildung 11: Hämodynamische Antwortfunktion,** die beschreibt, wie der Sauerstoffgehalt im Blut auf neuronale Aktivierung reagiert; aus Stöcker und Shah 2013 mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlags.

Je nach Fragestellung werden für die Bildgebung verschiedene Basis-Pulssequenzen verwendet. Hierdurch kann die Artefaktanfälligkeit reduziert werden.

## Gradientenechosequenz

Hierbei wird das Echo nicht durch den Hochfrequenzimpuls, sondern durch die Gradientenspule selbst erzeugt. Der Frequenzkodiergradient wird zu diesem Zweck mit

# Material und Methoden

---

negativer Polarität eingeschaltet. Er bewirkt, eine Dephasierung der Spins. Mittels positiver Polarität erreicht man durch den Frequenzkodiergradienten eine Rephasierung der Spins (Weishaupt et al. 2014). Hierbei ist es möglich eine kurze Repetitionszeit zu erreichen, wodurch eine kurze Bildaufnahmezeit (Bildakquisition) möglich ist. Der Vorteil einer kurzen Aufnahmezeit ist, dass die Bilder weniger anfällig für Artefakte sind. Der Nachteil hingegen ist eine kurze T1-Relaxation (Weishaupt et al. 2014). Eine kurze longitudinale Relaxation bedeutet ein kleineres Signal-Rausch-Verhältnis (*signal-to-noise-ratio = SNR*). Das SNR ist der Quotient zwischen der Signalintensität der interessierenden Fläche (*Region-of-interest = ROI*) und der Standardabweichung der Signalintensität einer Fläche außerhalb des zu vermessenden Körpers. Ziel ist es ein hohes SNR zu erreichen (Weishaupt et al. 2014, Schneider und Fink 2004).

Da die Repetitionszeit sehr kurz ist, ist es möglich, dass bei der nächsten Anregung der nächsten Schicht noch Signal übrigbleibt. Dieses MR-Signal wird durch einen Hochfrequenzimpuls oder Gradientensignal absichtlich zerstört (Weishaupt et al. 2014, Schneider und Fink 2004, Schad et al. 2002).

## Echo-Planar-Imaging

Das Echo-Planar-Imaging (EPI) ist für funktionelle und dynamische Bildgebung sehr gut geeignet, um Bewegungs- und Pulsationsartefakte zu vermeiden, da die Aufnahmezeit (Akquisitionszeit) sehr kurz ist (50 – 100 ms). Für die Aufnahme eines ganzen Bildes wird ein einziger Anregungsimpuls benötigt (Hendrix 2003, Weishaupt et al. 2014). Mittels Hin- und Herschalten des Frequenzgradienten wird ein sogenannter Echozug (*Echo-train*) mit verschiedenen Phasenkodierungen erzeugt (Weishaupt et al. 2014).

Aufgrund des geringen SNR müssen hier die zu untersuchenden Schichten breiter gewählt werden. Die Artefaktanfälligkeit, die zu einer Phasenverschiebung führt, ist bei dieser Methode erhöht. Des Weiteren ist der Kontrast durch die kurze Aufnahmezeit gering (Weishaupt et al. 2014). Vorteile bieten die hohe zeitliche Auflösung sowie hohe Volumenabdeckung (Weishaupt et al. 2014, Schneider und Fink 2004, Schad et al. 2002).

## 2.4 Datenverarbeitung

### 2.4.1 Anatomische T1-gewichtete Aufnahmen und die fMRT-Daten

Die **anatomischen T1-gewichteten Aufnahmen** dienen als Referenz für die Segmentierung und Normalisierung in graue und weiße Substanz sowie Liquor cerebrospinalis (*cerebrospinal fluid* = CSF) mittels der VBM8-Toolbox (Gaser et al. 1999) für *Statistical Parametric Mapping* (SPM8) (Friston et al. 2007).

Die VBM8-Toolbox implementiert den *Diffeomorphic Anatomical registration Through Exponentiated Lie Algebra* (DARTEL)-Algorithmus (Ashburner 2007), der mit Hilfe einer hochdimensionalen Deformation das zu untersuchende Gehirn auf ein repräsentatives „Muster“-Gehirn im MNI-Referenzraum transformiert (Abbildung 12, Abbildung 13). Die anatomischen Unterschiede wie die Proportionen oder Volumina der einzelnen Gyri sind hierbei nicht mehr vorhanden, aber in den Deformationsfeldern trotzdem gespeichert. Dadurch ist eine bessere Vergleichbarkeit in jedem einzelnen Voxel generierbar (Ashburner 2007). Das Deformationsfeld ist definiert als ein Verlagerungsvektor in einem jeden Voxel. Mit Hilfe der Deformation können die MRT-Daten jedes Probanden bezüglich ihrer räumlichen Ausrichtung und Form so vereinheitlicht werden, dass man einzelne Voxel-Werte statistisch miteinander vergleichen kann. Der Vektor in jedem Voxel zeigt, ob es sich um eine Volumenzunahme oder Volumenabnahme handelt ( $< 1$ : Volumenabnahme,  $> 1$ : Volumenzunahme) (Gaser et al. 1999). Abbildung 12 zeigt eine vereinfachte schematische Darstellung der beschriebenen Schritte.

Im Zuge der Normalisierung wurden die Segmente der grauen Substanz auf eine einheitliche isotrope Voxel-Größe von 1,5 mm gebracht. Anschließend erfolgte die Glättung (*Smoothing*) der Karten der grauen Substanz mit einem 6 mm breiten Gaußkernel.

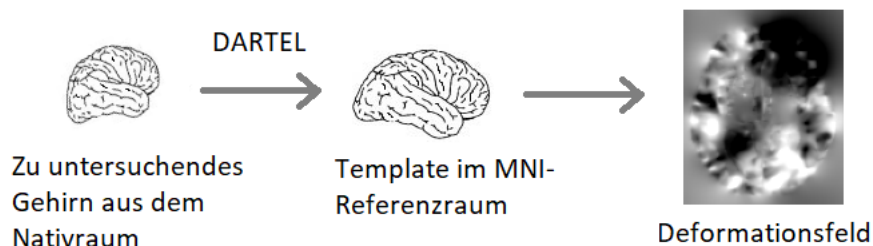


Abbildung 12: Vereinfachte schematische Darstellung der beschriebenen Routine zur Erzeugung eines Deformationsfeldes.

# Material und Methoden

Die 1,5 mm großen homogenen Voxel wurden mittels des DARTEL-Algorithmus an den *Montreal Neurological Institute* (MNI)-Referenzraum angepasst (Ashburner 2007). Dabei erfolgte die Normalisierung der einzelnen Segmente grauer und weißer Substanz getrennt voneinander. Das Endprodukt war die normalisierte Karte der grauen Substanz, die sich im MNI-Referenzraum befand und dann moduliert werden konnte. Hierdurch war es möglich Intensitäten zu erhöhen, damit die Gesamtmenge an grauer Substanz im Vergleich zum Nativraum-Segment identisch wurde. Die graue Substanz-Karten wurden anschließend einem *VBM8-Check* (*sample homogeneity tool*) unterzogen und bezüglich des Volumens miteinander verglichen. Abbildung 13 zeigt den ersten Teil der Datenvorverarbeitung.

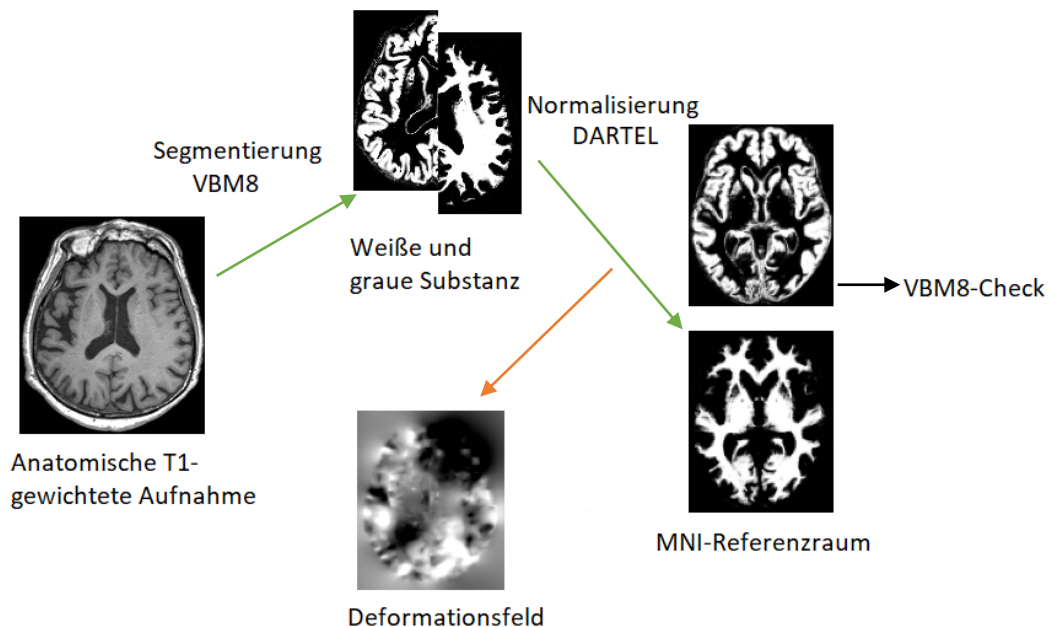


Abbildung 13: Teil 1 der Vorverarbeitung. Dargestellt ist der Zusammenhang der Verarbeitung der anatomischen Aufnahmen mit der abschließenden Darstellung der weißen und grauen Substanz im MNI-Referenzraum; orientiert an der Darstellung der Vorverarbeitungsschritte aus der Dissertation von Martin Dyrba (2015) mit seiner freundlichen Genehmigung.

Die **Ruhe-fMRT-Daten** wurden mittels *Data Processing Assistant for Resting-State fMRI - Advanced* (DPARSFA) prozessiert (Chao-Gan und Yu-Feng 2010). DPARSFA ist eine Toolbox, welche die Präprozessierung und Stapelverarbeitung von fMRT-Daten erleichtert. Ihre Funktion beinhaltet die Aufnahmezyklus-Korrektur (*Slice-Time-Korrektur*), den Ausgleich kleinerer Kopfbewegungen (*Realignment*), die Normalisierung und das Glätten (*smoothen*).

Die ersten sechs Aufnahmen der fMRT-Zeitreihe wurden entfernt, um störsignalfreie Aufnahmen zu gewährleisten. Der Hintergrund ist, dass das Magnetfeld zu Beginn der

# Material und Methoden

---

Messung noch Inhomogenitäten aufweist, die stabilisiert werden müssen, um ein störfreies und über die Zeit stabiles Bild zu erzeugen (Gradientenfeld-Stabilisierung).

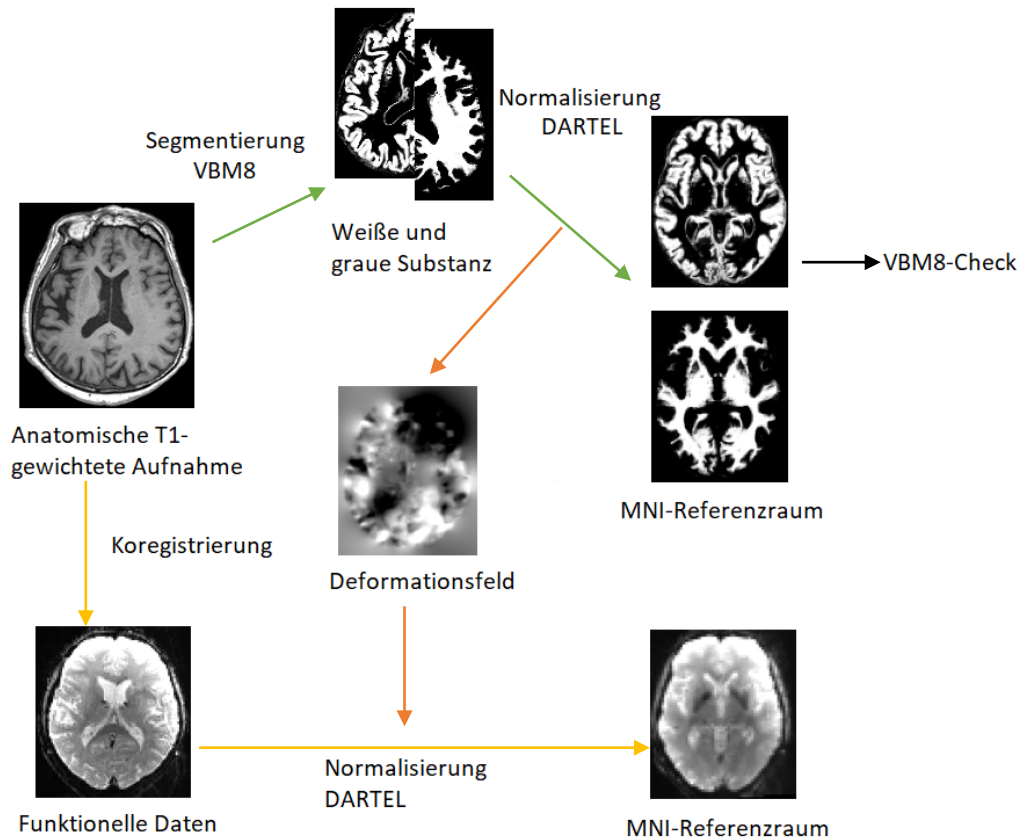
Während des Erwerbs von fMRT-Daten in der Repetitionszeit (TR)-Periode entstehen die einzelnen „Schichten“ nicht zur gleichen Zeit, sondern mit einer gewissen Verzögerung. Um diese auszugleichen, wurde die Aufnahme-Korrektur (*slice-time*-Korrektur) angewandt. Über ein Regressionsmodell wurde versucht, das Signal in den verschiedenen Schichten über die Zeit homogener zu machen und die Zeitdifferenzen zwischen den Signalamplituden auszugleichen (Sladky et al. 2011). Nach der Aufnahmezyklus-Korrektur erfolgte der Ausgleich kleinerer Kopfbewegungen (*Realignment*). Jedes der Einzelbilder wurde mit dem ersten Bild koregistriert (zur Deckung gebracht) und die geschätzten Bewegungsparameter für die spätere Verarbeitung protokolliert. Die Koregistrierung ist ein Schritt bei der Daten-Prozessierung. Hierbei wird jedes einzelne Bild im Raum erfasst und in seiner Position definiert. Dadurch können zusätzlich die Verschiebungen der Einzelbilder errechnet werden. Für die spätere statistische Auswertung ist es von großer Bedeutung, dass sich die Voxel-Gruppen in bestimmten Gehirnbereichen möglichst wenig ändern. Bei diesem Schritt wird auch ein Mittelwertbild über die Zeit erzeugt. Es erfolgte die Koregistrierung der anatomischen T1-gewichteten Aufnahmen eines jeden Probanden an das Mittelwertbild der fMRT-Aufnahme. Anschließend erfolgte die Normalisierung der fMRT-Daten anhand der aus den T1-gewichteten anatomischen Aufnahmen, erzeugten Deformationsfelder, um diese ebenfalls in den MNI-Referenzraum zu überführen.

Außerdem erfolgte eine Signalreduktion/Bereinigung (*global signal regression*). Die Anwendung dieses Regressionsmodells erfolgte für jedes Voxel separat, um den Einfluss des mittleren CSF/*White Matter* (WM) und globalen Signals auf die jeweilige Zeitreihe zu schätzen und zu entfernen. Dieses Verfahren hat sich als besonders sinnvoll und wirksam für Bewegungsartefakte erwiesen und erhöht die SNR (Shirer et al. 2015, Power et al. 2014, Yan et al. 2013a, Murphy et al. 2009).

Mittels Bandpass-Filterung konnten Frequenzen von 0,1 bis 0,01 Hz (d.h. Wellenlängen von 10 bis 100 Sekunden) hervorgehoben und beibehalten werden, da hier initial Unterschiede dieser niederfrequenten Schwingungen zwischen AD und Gesunden festgestellt wurden (Biswal et al. 1995).

# Material und Methoden

Die fMRT-Aufnahmen wurden danach mit einem 6 mm *full-width-at-half-maximum* (FWHM) Gaußkernel geglättet. Abbildung 14 vervollständigt die schematische Darstellung der Daten-Vorverarbeitung.



**Abbildung 14: Teil 2 der Vorverarbeitung.** Dargestellt ist nun auch die Verarbeitung der funktionellen Daten und deren Transformation in den MNI-Raum; orientiert an der Darstellung der Vorverarbeitungsschritte aus der Dissertation von Martin Dyrba (2015) mit seiner freundlichen Genehmigung.

Zur Auswertung wurde ein Saat-Punkt basierter (*Seed-based*) Ansatz gewählt (Dyrba, Grothe et al. 2015, Power et al. 2014, Yan et al. 2013b, Koch et al. 2012). Diese Methode bewertet die Korrelation beziehungsweise die Homogenität von einem zeitlich korrelierten Signal zwischen weit voneinander entfernten Gehirnarealen beziehungsweise Voxel.

Für die Bewertung der Netzwerk-Konnektivität, also der Stärke der Korrelation, wurden mittels des PCC Korrelationskarten erstellt, da der PCC eine zentrale Rolle im DMN spielt. Deshalb wurde die initiale Ausgangsregion (*Seed ROI*) bei den MNI-Koordinaten  $x = 0$  mm,  $y = -53$  mm und  $z = 26$  mm definiert und ein Radius von 4 mm festgelegt (Hedden et al. 2009). Abbildung 15 zeigt die einzelnen Prozessierungsschritte.

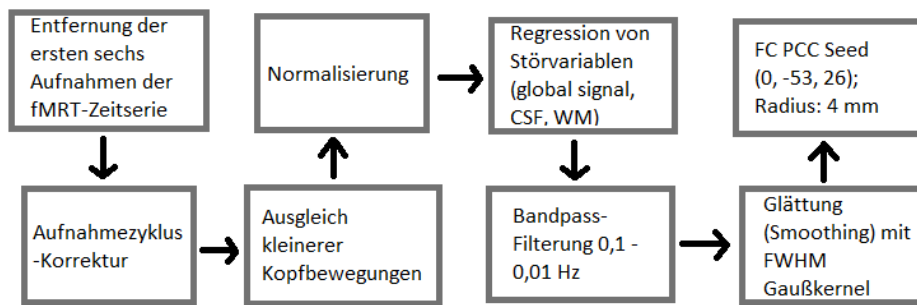


Abbildung 15: Pipeline für die einzelnen Prozessierungsschritte

Abschließend wurden zur statistischen Auswertung die Konnektivitätskarten, welche anhand der Pearson-Korrelationskoeffizienten  $r$  berechnet wurden, in normalverteilte Werte transformiert. Dazu wurde Fischer's Z-Transformation genutzt (Fisher 1915):

$$z = 0,5 \ln[(1 + r) / (1 - r)].$$

## 2.4.2 Messung des Hippocampusvolumens

Nach den Protokollen von Boccadi et al. 2015 und Wolf et al. 2017 wurden für die Erfassung des Hippocampusvolumens manuelle Masken für das Hirn-Template erstellt (Boccadi et al. 2015, Grothe et al. 2012). Das Volumen der grauen Substanz des Hippocampus wurde automatisch aus den Segmenten der grauen Substanz extrahiert. Dazu wurden die normalisierten Segmente der grauen Substanz und die Hippocampusmaske übereinandergelegt und die Bereiche innerhalb der Maske aufsummiert. Anschließend erfolgte eine Korrektur des Hippocampusvolumens bezüglich der Kopfgröße der Probanden anhand der proportionalen Skalierung mit dem intrakraniellen Gehirnvolumen. Abbildung 16 zeigt die Lage des Hippocampus im Temporallappen und seinen Aufbau.

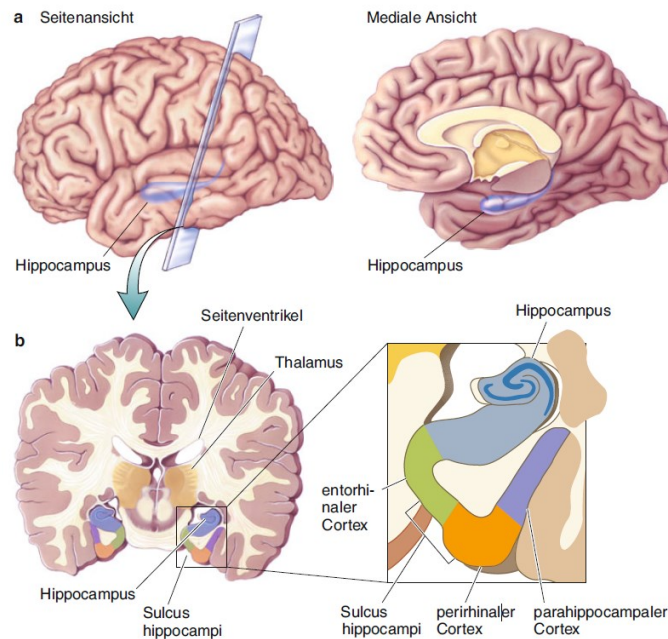


Abbildung 16: Hippocampus im Temporallappen in der lateralen (a) und medialen (b) Ansicht; aus Bear, Connors et al. 2018: Neurowissenschaften 2018, mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlags.

## 2.5 Statistische Auswertung

Bei der Durchführung der statistischen Auswertung wurden die erhobenen Bilddaten Voxelweise miteinander verglichen. Die dazu erforderliche Vereinheitlichung der Bilddaten fand bereits in der Vorverarbeitung statt. Hier wurde nun die multizentrische Stabilität analysiert, Gruppenunterschiede detektiert und im Hinblick auf die Genauigkeit der gemessenen Werte verglichen, um eine Aussage über die statistische Power und Validität von multizentrischen Daten zu treffen und die funktionelle Konnektivität bei der Alzheimer-Erkrankung bewerten zu können. Die statistische Auswertung der Ruhe-fMRT-Daten und die Interpretation der daraus gewonnenen Erkenntnisse stellt den wesentlichen wissenschaftlichen Beitrag dieser Arbeit dar. Nachfolgend werden Analyseverfahren zur Detektion von Gruppenunterschieden bei der AD und MCI vorgestellt.

### 2.5.1 Analyse statistischer Gruppenunterschiede in der funktionellen Konnektivität

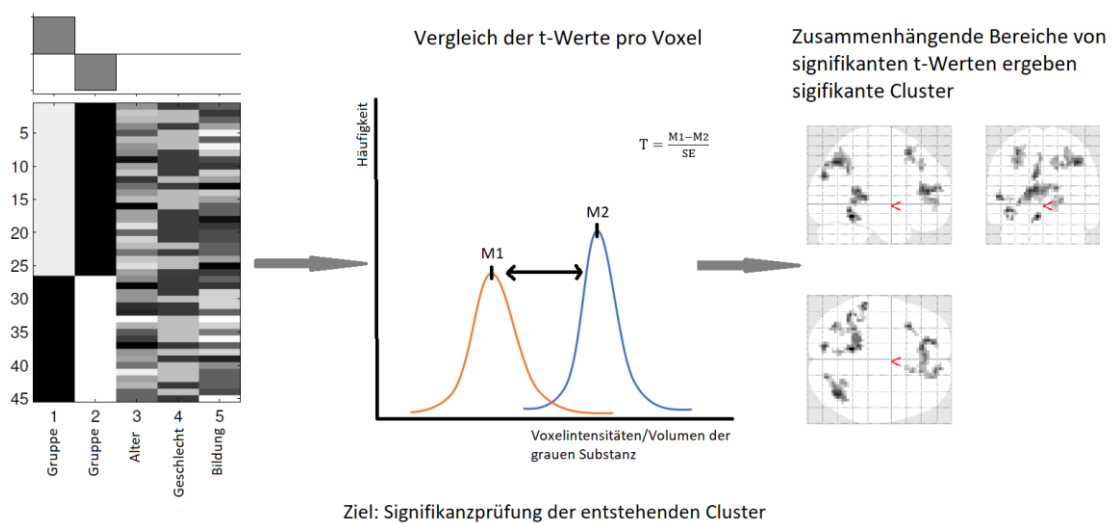
Im Verlauf der Alzheimer-Erkrankung konnten mittels fMRT signifikante Veränderungen im DMN beobachtet werden (Grecius et al. 2004). Um voxelspezifische Unterschiede der funktionellen Konnektivität zwischen AD, MCI und Gesunden zu untersuchen, wurden verschiedene statistische Modelle verwendet, um mögliche Zentrums-Effekte zu modellieren.



# Material und Methoden

Dazu wurden Gruppenunterschiede unter Verwendung eines linearen Modells, der „gepoolten Analyse“, bei welcher die Diagnose und der Scanner als unabhängige Faktoren fungierten, bestimmt. Mittels t-Test konnten signifikante Cluster mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,01$  identifiziert werden; unkorrigiert für multiple Vergleiche. Cluster sind zusammenhängende Bereiche von Voxel mit signifikanten t-Werten (siehe Abbildung 17). Dabei wurden Cluster mit weniger als 10 Voxel als „Rauschen“ verworfen und nicht mit in die Bewertung aufgenommen.

Das Prinzip der Voxel-basierten Auswertung besteht darin, dass mittels linearer Regression für jeden einzelnen Voxel jeweils ein Koeffizient pro Prädiktorvariable ermittelt wird, der den Einfluss des Prädiktors auf die Voxelintensität als abhängige Variable bemisst. Die Koeffizienten der Prädiktoren wurden im Hinblick auf die Überschreitung des Signifikanzniveaus miteinander verglichen. Abbildung 17 zeigt eine schematische Beispieldarstellung zur Clustergewinnung.



**Abbildung 17: Clustergewinnung mittels gepoolter Analyse. Schematische Beispieldarstellung. M1, M2 = Mittelwert 1, Mittelwert 2; SE = standard error, Standardfehler.**

Weiterhin wurde eine sogenannte „*second-level-Analyse*“ mit einem hierarchischen Modell zur Erfassung der Gruppenunterschiede durchgeführt. Hierzu erfolgte zuerst die „*first-level Analyse*“ indem für jedes Zentrum die Erstellung eines Regressionsmodells stattfand, das die Gruppeneffekte schätzt. Mit den Effektkarten, die den Gruppenunterschied erhielten, wurde dann das *second-level-Modell* erstellt. Dessen Basis bildete ein Einstichproben-t-Test für die

# Material und Methoden

---

Erfassung der Gruppeneffekte über die Zentren (Friston 2004, Smith 2001). Hier wurden drei Zentren für AD vs. Gesunde beziehungsweise fünf Zentren für den Vergleich MCI vs. Gesunde berücksichtigt. Es wurden signifikante Cluster identifiziert ( $p < 0,01$ ; unkorrigiert). Auch hier wurden aus weniger als 10 Voxel bestehende Cluster verworfen.

Die Effektstärke kann mittels Cohens-d (Cohen 1977) berechnet werden. In der gepoolten Analyse mit Scanner als Kovariate wurden mittels t-Test und Vergleich der dabei gewonnen t-Werte relevante Cluster (siehe auch 2.5.1, Abbildung 17) ermittelt. Im weiteren Schritt konnte mittels der t-Werte, welche von der Stichprobengröße sowie dem Fehlerniveau abhängen, die Effektstärke  $d$  berechnet werden:

$$d = 2 \cdot \frac{t}{\sqrt{df}}$$

Cohens-d bietet den Vorteil der besseren Interpretierbarkeit gegenüber den t-Werten, da es unabhängig von der Stichprobengröße ist.

Somit hilft Cohens-d nicht nur bei der Beurteilung der statistischen Signifikanz zweier Mittelwerte, sondern kann auch die Größe des Unterschieds zwischen zwei Gruppen darstellen. Empirisch interpretiert man Cohens-d meist wie folgt: ein Wert von  $d = 0,2$  bedeutet einen eher geringen Effekt, ein Wert von  $d = 0,5$  einen mittleren und  $d = 0,8$  einen starken Effekt (Cohen 1988).

Zusätzlich wurde der Zusammenhang der Gruppeneffekte zwischen den einzelnen Scannern bewertet. Dafür fungierte die Methodik der Conjunction Analyse (Friston et al. 2005) als Orientierung. Diese Analyse ähnelt dem ANOVA Model (*Analysis of Variance*), welches eine Aussage darüber trifft, ob in **mindestens einem Zentrum** signifikant unterschiedliche Voxelintensitäten zwischen den Gruppen vorhanden sind. Die Conjunction Analyse erweitert wahlweise diesen Vergleich, sodass man festlegen kann, in **wie vielen Zentren**  $k$  ein Gruppenunterschied **mindestens** vorhanden sein muss. Es wurde hier zuerst bestimmt, in wie vielen Zentren ein Gruppeneffekt vorliegt. In einem zweiten Test wurde dann ermittelt, welche Gemeinsamkeiten bei den Zentren im Hinblick auf die gefundenen Gruppeneffekte vorliegen (Friston et al. 2005).

In dem hier vorliegenden Datensatz wurde schrittweise  $k$  von  $= 1$  auf  $5$  erhöht, um die Effekte für mindestens einen Scanner zu identifizieren, sodass die Bereiche dargestellt werden konnten, in denen alle fünf Zentren einen Gruppenunterschied in der funktionellen Konnektivität aufwiesen.

## **2.5.2 Untersuchung der Gruppentrennung anhand der funktionellen Konnektivität**

Für die im Schritt zuvor gefundenen signifikanten Gruppenunterschiede für AD, MCI und die Kontrollgruppe wurden anhand der erhaltenen Cluster ROIs definiert. Für jeden einzelnen Scan erfolgte die Mittelung der Voxel-Intensitäten und die Auslesung der mittleren funktionellen Konnektivität bei allen Probanden zwischen der Saat-Region im PCC und jeweils den ROIs. Mittels Fischer's Z-Transformation erfolgte die Überführung in normalverteilte Werte.

Im nächsten Schritt erfolgte die Zusammenführung der erstellten Karten im MNI-Referenzraum mit den errechneten ROIs. Zur Vorhersage der Gruppenzugehörigkeit wurden logistische Regressionsmodelle verwendet.

Zur Überprüfung der Gruppentrennung wurde das Bootstrapping-Verfahren verwendet (Efron und Tibshirani 1993, Chernick 2008). Dazu wurden die Daten in zwei Untergruppen aufgeteilt, 63,2 % Trainingsdaten durch Ziehen mit Zurücklegen und 36,8 % Testdaten. Um die Genauigkeit, die Sensitivität, die Spezifität sowie die Varianz der erhobenen Werte zu erfassen wurde das Verfahren 1000-mal wiederholt. Ziel dieser *Resampling*-Methode ist es, die Stabilität der Modellkoeffizienten sowie die Streuung der Genauigkeit der durchgeführten Messmethode zu ermitteln. (Fischler und Bolles 1981).

Anhand des Bootstrapping-Verfahrens (Efron und Tibshirani 1993) konnten die 2,5 bis 97,5 Perzentile genutzt werden, um die obere und untere Grenze des Konfidenzintervalls zu bestimmen und somit die Genauigkeit beider Analyseverfahren (gepoolte Analyse, *second-level-Analyse*) zu beurteilen.

Für einen Vergleich der Effektstärke des Gruppenunterschieds wurde das Bootstrapping-Verfahren für die Volumina des Hippocampus in der rechten und linken Hemisphäre ebenfalls durchgeführt.

## 2.5.3 Multizentrische Stabilität der fMRT

Mittels bekannter Verfahren kann die multizentrische Stabilität im Hinblick auf die fMRT und die Gruppenunterschiede überprüft werden. Hauptziel ist die Detektion von Artefakten, um somit die Datenbereinigung zu gewährleisten. Hierzu erfolgte zuerst die Bewertung der Qualität der Daten und möglicher Indikatoren für Abweichungen.

Um die Artefaktmenge möglichst gering zu halten, fand das Protokoll von Jenkinson et al. 2002 bei der Integration der Kopfbewegung in den Aufnahmezyklus Anwendung. Die zeitpunktbezogene Verschiebung des Bildinhaltes innerhalb der Serie (*Framewise displacement*) beschreibt die Kopfbewegung von einem Aufnahmezeitpunkt zum nächsten (Translation vom Zeitpunkt  $t$  zu  $t + 1$ ) (Yan et al. 2013a, Power et al. 2012, Jenkinson et al. 2002). Dabei wird ein Vektor pro Zeitpunkt berechnet, welcher dann mit der Schwelle 0,5 mm getestet wird. So erhält man Anzahl und prozentualen Anteil der Kopfbewegung.

Der Signal-Rausch-Abstand über die Zeit (*temporal signal-to-noise ratio = tSNR*) gibt indirekt über das BOLD-Signal einen Hinweis auf die Größe von Artefakten, welche durch beispielsweise Kopfbewegungen entstehen (Welvaert und Rosseel 2013, Van Dijk et al. 2012). Die tSNR ist ein Quotient aus dem mittleren Signal und der Standardabweichung über die Zeitserie (Welvaert und Rosseel 2013, Van Dijk et al. 2012, Gudbjartsson et al. 1996) und ein Kennwert der Variabilität des gemessenen Signals. Ist die tSNR zu niedrig, weist dies auf mögliche Artefakte oder Störungen bei der Akquisition hin (Welvaert und Rosseel 2013).

$$tSNR = \frac{\bar{s}}{\sigma_N} \quad (\text{Nan und Nowak 1999, Chen und Yao 2004}).$$

Dabei ist  $\bar{s}$  das mittlere Signal und  $\sigma_N$  die Standardabweichung.

In dieser Arbeit wurde der durchschnittliche tSNR-Wert für das ganze Gehirn ermittelt (Welvaert und Rosseel 2013). Gesunde Probanden haben im Vergleich zu Patienten mit MCI oder AD eine höhere tSNR, was auf weniger Artefakte und eine geringere BOLD-Variabilität hindeutet.

Zur Bewertung und dem Vergleich der Qualität der Stichproben wurden nachfolgende Kennwerte herangezogen. Die *Amplitude of low frequency fluctuations* (ALFF) (Zang et al. 2007) bezeichnet die Summe der Amplituden in spezifischen niedrigen Frequenzen (0,01 – 0,1

# Material und Methoden

---

Hz). Die *fractional ALFF* (fALFF) ist das Verhältnis von Amplituden mit niedriger Frequenz zu den Amplituden im gesamten Frequenzbereich (Yan et al. 2013b). Mit der Berechnung von fALFF ist es möglich, die intrinsische Gehirnaktivität zu messen (Han et al. 2011). Karten von fALFF (Zou et al. 2008) wurden basierend auf den durch *Slice-Time*-Korrektur und *Realignment* vorverarbeiteten Daten im nativen Raum erstellt (Yan et al. 2013b) und anschließend in den MNI-Referenzraum transformiert. Probanden mit AD oder MCI haben geringere ALFF's im PCC als gesunde Studienteilnehmer (Han et al. 2011, Wang et al. 2011).

Mittels des Anteiles von statistischen Ausreißerwerten (*the-mean-percentage-of-outlier-Voxels*) können Intensitätssprünge im Voxel detektiert werden, welche durch Scannerartefakte oder Kopfbewegungen ausgelöst werden. Diese Voxelintensitäten sind statistisch dadurch gekennzeichnet, dass sie stark vom Mittelwert des Signals abweichen (Zuo et al. 2014). *Percentage-of-outlier-Voxels* steigt, wenn die Kopfbewegung zunimmt (Power et al. 2014).

Um zusätzlich ein Maß dafür zu erhalten, wie sich das Bild eines Gehirns über einen gewissen Zeitraum ändert (Power et al. 2012), wurde das Verfahren DVARS angewandt. D steht hierbei für die Zeitpunkte einer Aufnahmezeit und VARS für die Voxelvariabilität von einem Zeitpunkt zum nächsten (Power et al. 2012). DVARS entspricht einem Wert von 1, wenn keine Artefakte zu verzeichnen sind (Nichols 2013). Dieses Verfahren wird verwendet, um Artefakte zu detektieren, die nicht auf Kopfbewegung zurückzuführen sind (Power et al. 2014, Power et al. 2012).

Des Weiteren wurde mittels der Bestimmung des Vordergrund-zu-Hintergrund-Energieverhältnisses (*Foreground to background energy ratio = FBER*) die Hauptamplitude des BOLD-Signals innerhalb des Gehirns geschätzt und mit den Amplituden außerhalb des Gehirns verglichen (Zuo et al. 2014), welche durch Rauschen und Inhomogenitäten des Gradientenfeldes bedingt sein können. Diese Amplitudenwerte unterscheiden sich im Hinblick auf die Größe des Sichtfeldes beziehungsweise des aufgezeichneten Bildausschnittes (*field of view = FOV*), welches zwischen den Zentren nicht einheitlich war und deshalb nicht verglichen werden konnte.

Neben der Anfertigung von Korrelationskarten zwischen dem aMPFC und dem PCC wurde die multizentrische Stabilität verglichen, um den Einfluss des Scanners auf die Genauigkeit der

# Material und Methoden

---

Erfassung der funktionellen Konnektivität zu beurteilen. Hierzu wurden die Koordinaten aus dem MNI-Referenzraum mit einem Radius von 4 mm um den ROI verwendet. Für den PCC:  $x = 0$  mm,  $y = -53$  mm,  $z = 26$  mm (Bezugspunkt: anteriore Commissur) (Hedden et al. 2009) und für den aMPFC:  $x = -6$  mm,  $y = 52$  mm,  $z = -2$  mm (Andrews-Hanna et al. 2010). Bei Alzheimer-Erkrankten und Probanden mit leichter kognitiven Störung scheint die funktionelle Konnektivität im PCC und im medialen präfrontalen Cortex (aMPFC) verringert (Koch et al. 2012).

Die beschriebenen Verfahren wurden anschließend für den Vergleich der Zentren genutzt, um eine Aussage darüber treffen zu können, welchen Einfluss die multizentrische Datenerhebung auf die Messung der funktionellen Konnektivität besitzt.

## **2.5.4 Schätzung des Scanner-Effekts innerhalb der funktionellen Konnektivität**

Mit der Varianzkomponentenanalyse ist es möglich, mittels eines multiplen linearen Regressionsmodells zu bestimmen, welche Prädiktoren wie stark zu bestimmten Vorhersagen beitragen beziehungsweise wie stark diese korrelieren. In dieser Studie wurde als abhängige Variable die Funktionelle Konnektivität (*Functional Connectivity = FC*) zwischen den ROIs und als unabhängige Variablen beziehungsweise Prädiktoren der Scanner, das Alter, Geschlecht und die Diagnose definiert. In der Analyse kann geschätzt werden, wie stark der Einfluss der unabhängigen Variablen auf die FC ist. In der Summe ergeben sie dann die Variabilität von FC, welche auch als  $R^2$  bezeichnet wird.  $R^2$  beschreibt wie viel Varianz zur Variabilität von FC beiträgt und wie viel ungeklärt bleibt. Der ungeklärte Teil wird auch als Residuen oder Fehlervarianz bezeichnet. Daraus kann schließlich abgeleitet werden, wie viel Varianz vom Prädiktor Scanner erklärt werden kann und welchen Einfluss dieser auf die Variabilität von FC hat. Es wurde die Streuung in Abhängigkeit vom verwendeten Scanner für jedes Zentrum berechnet und diese mit der Fehlervarianz ins Verhältnis gesetzt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Voxel-basierte Analyse der Gruppenunterschiede

Es wurden Gruppenunterschiede, mittels gepoolter und *second-level*-Analyse, sowohl zwischen Alzheimer-Erkrankten und Gesunden als auch zwischen Probanden mit leichter kognitiver Störung und Gesunden bei einem Signifikanzniveau von  $p < 0,01$ ; unkorrigiert für multiples Testen, gefunden.

Nach der Entfernung der Daten von Zentrum V aus dem Datensatz wurde die funktionelle Konnektivität des PCC bei AD und MCI im Vergleich zu Gesunden als geringer eingestuft. Die stärksten Gruppeneffekte konnten im mittleren Temporallappen, im vorderen cingulären Cortex und im inferioren parietalen Cortex (auch im angulären Gyrus) bei AD verglichen mit Gesunden gefunden werden (Abbildung 18). Die Gruppeneffekte bei MCI im Vergleich zu Gesunden waren im Precuneus, im mittleren cingulären Cortex, in der Inselrinde, im Gyrus fusiformis und im medialen Temporallappen (auch in der Amygdala und im parahippocampalen Cortex) am stärksten. (Abbildung 19). Die Effektstärke nach Cohen-d lag bei AD vs. Gesunden zwischen 0,48 und 0,58 und bei MCI vs. Gesunde zwischen 0,35 und 0,48.

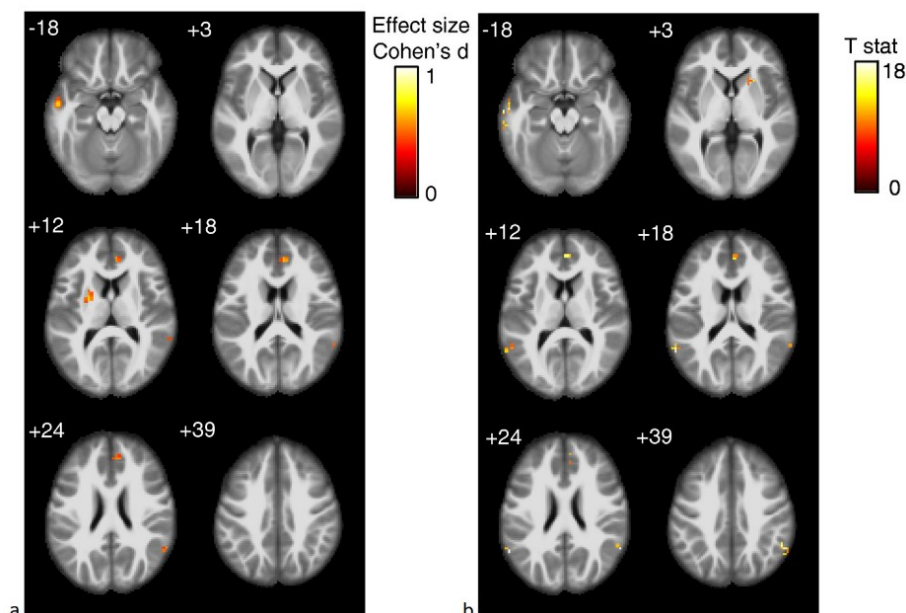


Abbildung 18: a.) Reduktion der funktionellen Konnektivität bei AD im Vergleich zu Gesunden mit Scanner als Kovariate in einer gepoolten Analyse. b.) *Second-level*-Analyse mit Scanner als *second-level*-Faktor. Dabei zeigt die Effektstärke (Cohens-d, Cohen 1977) in der gepoolten Analyse die signifikanten Gebiete an und bei der *second-level*-Analyse den t-Wert. Die Zahlen in der linken Ecke kennzeichnen die z-Koordinate der gelegenen Gebiete im MNI-Referenzraum; aus Teipel, Wohler et al. 2017 (Elsevier-Verlag).

Zum Vergleich der Regionen mit Gruppenunterschieden wurden bei der *second-level*-Analyse die t-Werte genutzt, da hier Cohens-d nicht berechnet werden konnte.

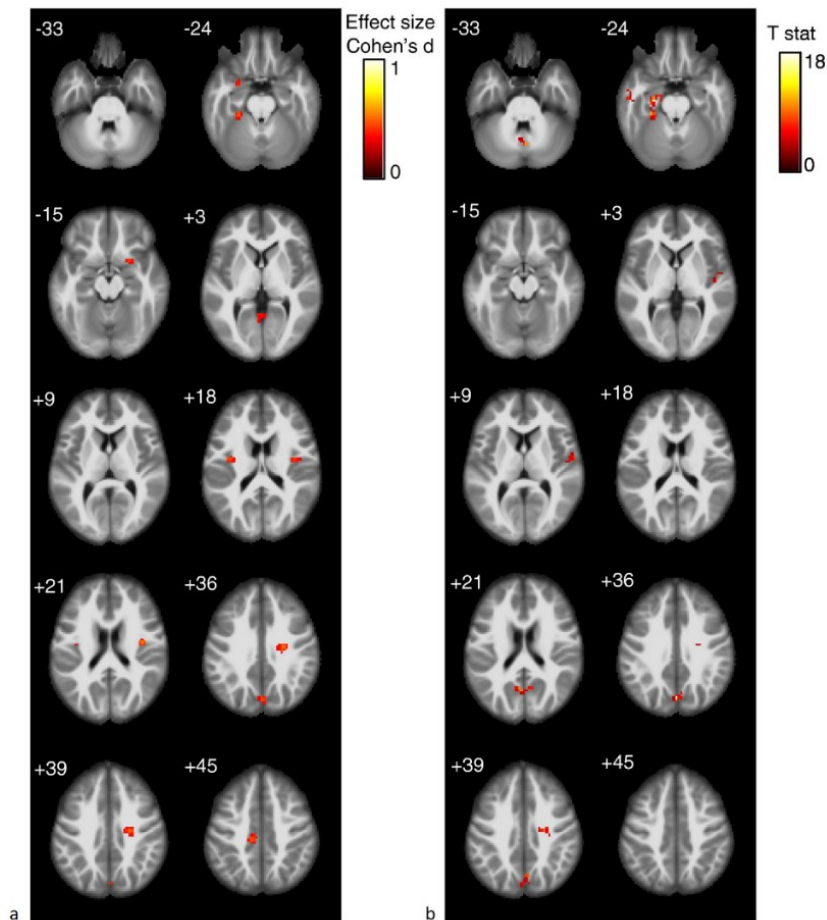


Abbildung 19: a.) MCI im Vergleich zu Gesunden im Hinblick auf die funktionelle Konnektivität mit Scanner als Kovariate in einer gepoolten Analyse. b.) *Second-level*-Analyse mit Scanner als *second-level*-Faktor. Dabei zeigt die Effektstärke (Cohens-d, Cohen 1977) in der gepoolten Analyse die signifikanten Gebiete an und bei der *second-level*-Analyse den t-Wert. Die Zahlen in der linken Ecke kennzeichnen die z-Koordinate der gelegenen Gebiete im MNI-Referenzraum; aus Teipel, Wohlerst et al. 2017 (Elsevier-Verlag).

Mittels der Conjunction-Analyse konnten für  $k > 2$  zwischen MCI und Kontrollen keine Cluster detektiert werden. Somit gab es keine signifikanten Gruppenunterschiede bei der Betrachtung  $MCI <$  Kontrollen in denselben Arealen für mehr als zwei Zentren.

Für  $k = 2$  konnten nur kleine Cluster in wenigen Arealen festgestellt werden, was bedeutet, dass die Gruppenunterschiede bei der Betrachtung MCI vs. Kontrollen für maximal zwei Zentren zu vernachlässigen sind.

Beim Vergleich von AD und Gesunden mit  $k = 2$  waren nur kleinere Areale im Hinblick auf Gruppeneffekte signifikant.



## 3.2 Diagnostische Genauigkeit der funktionellen Konnektivität

Im Folgenden werden die Ergebnisse ohne Zentrum V aufgeführt. Die Verteilung von MCI und Gesunden war bei den restlichen vier Zentren relativ gleichmäßig. Diejenige der Alzheimer-Erkrankten fiel hingegen ungleichmäßig aus, sodass die Auswertung zum einen für alle Zentren und zum anderen für die zwei Zentren ohne Zentrum V erfolgte, in welchem die Wertverteilung der AD stark von den anderen Zentren abwich und starke Bildartefakte (Verzerrungen) vorhanden waren.

Die Fläche unter der Kurve (AUC) erreichte für AD im Vergleich mit Gesunden in der *second-level*-Analyse 74 % und in der gepoolten Analyse 82 % (siehe Abbildung 20a). Die Genauigkeit (*Accuracy*) lag hierbei für die *second-level*-Analyse bei 69 % (für zwei Zentren) und erreichte 76 % für die gepoolte Analyse (vier Zentren) (siehe Abbildung 20b).

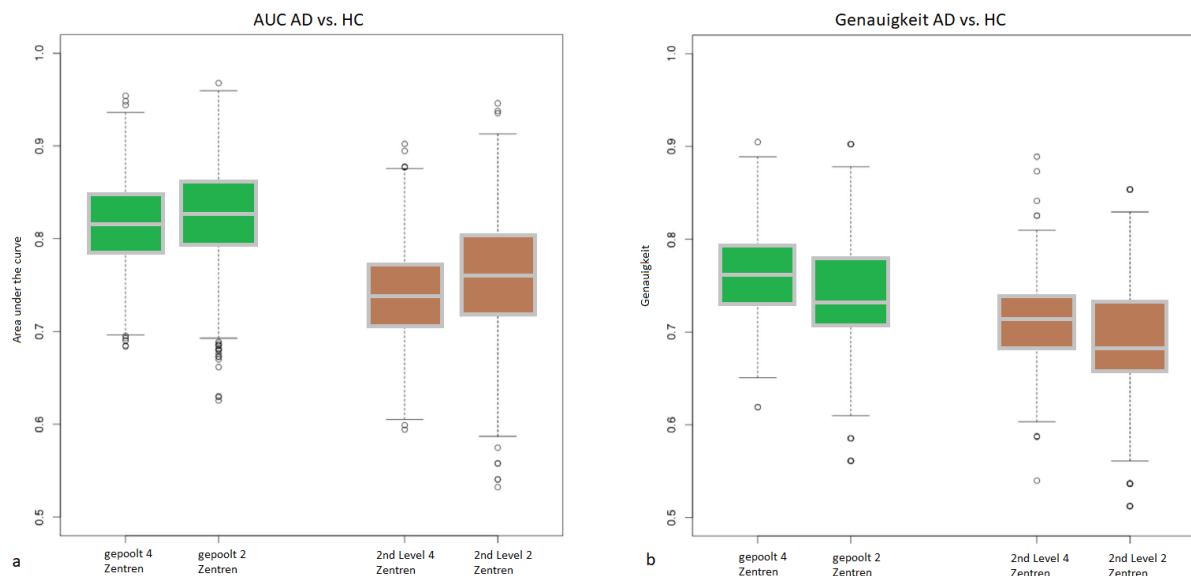
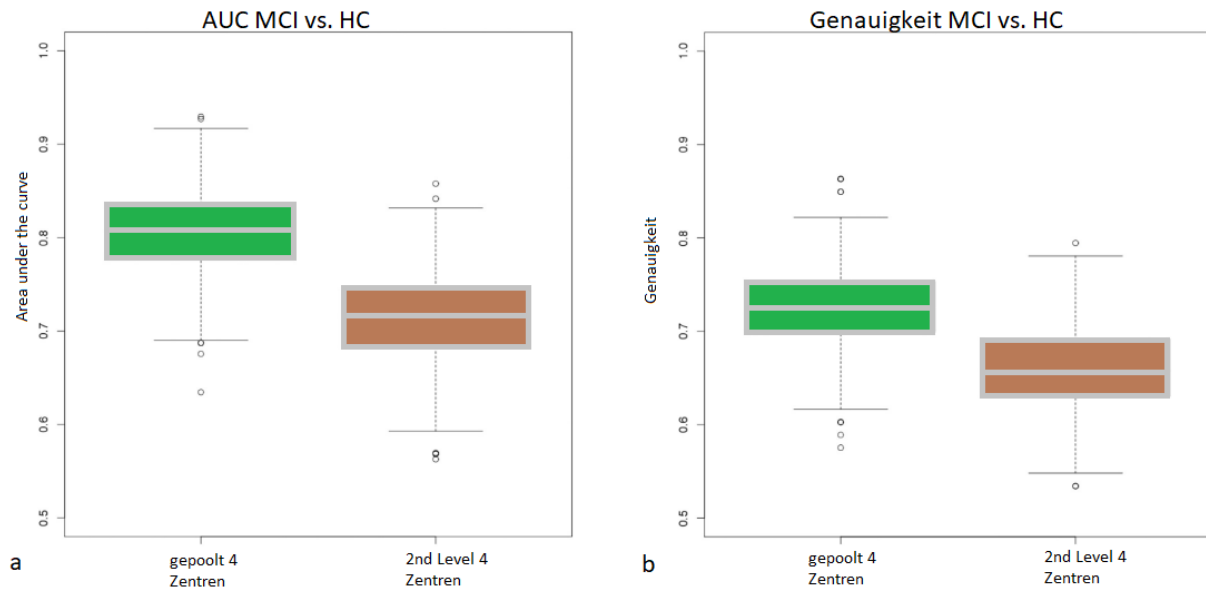


Abbildung 20: Boxplot-Darstellung der AUC und der Genauigkeit für die Vergleichsgruppe AD und HC. AUC = Area under the Curve; HC = Healthy Controls

Für die MCI lag die AUC im Vergleich zu den Gesunden bei 71 % und die Genauigkeit bei 66 % für die *second-level*-Analyse und 81 % (Genauigkeit 72 %) für die gepoolte Analyse (siehe Abbildung 21a + b).



**Abbildung 21:** Boxplot-Darstellung der AUC und der Genauigkeit für die Vergleichsgruppe MCI und Gesunde. AUC = Area under the Curve; HC = Healthy Controls

Zum Vergleich lagen die AUC für das linke und rechte Hippocampus-Volumen bei 86 % für AD im Vergleich zu Gesunden und bei 74 % für MCI im Vergleich zu Gesunden.

Um zu prüfen, ob sich die ermittelten Genauigkeiten oder AUC zwischen den verschiedenen Analysen signifikant unterscheiden, wurde die Überlappung der Konfidenzintervalle aus dem Bootstrapping-Verfahren überprüft (Afshartous und Preston 2010). Dieses Validierungsverfahren erbrachte weder signifikante Unterschiede zwischen den AUCs noch zwischen den Ergebnissen der gepoolten und der *second-level*-Analyse, sowohl im Vergleich zwischen AD und Gesunden als auch zwischen MCI und gesunden Probanden bei einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ .

## 3.3 Multizentrische Qualitätsmarker

Die Durchführung einer multizentrischen Studie, unter Verwendung unterschiedlicher Scanner und Akquisitionsprotokolle implizierte eine Reihe von Störfaktoren, die es mittels oben beschriebener statistischer Verfahren zu bereinigen galt (siehe dazu auch Tabelle 1, Tabelle 2, Tabelle 3).

Die Anwendung *Framewise displacement*, welche die Kopfbewegung während des Aufnahmezyklus bemisst, zeigte im Hinblick auf den Multiscanner-Effekt in allen Zentren vergleichbare Anstiege der Kopfbewegung mit höherer kognitiver Beeinträchtigung. Sowohl in der Anzahl (Abbildung 22) als auch im prozentualen Anteil der Kopfbewegungen mit einer Schwelle von 0,5 mm (Abbildung 23). Eine geringe Relevanz im Hinblick auf den Multiscanner-Effekt ergab sich außerdem für FBER, fALFF im PCC und für die funktionelle Konnektivität zwischen PCC und dem medialen präfrontalen Cortex, alle Zentren betreffend.

Die intrazentrische Betrachtung von *Framewise displacement* zeigte erwartbare Verschiebungen. Gelegentlich (Zentrum III und V) zeigte sich ein Ergebnis, welches auf eine stärkere Kopfbewegung bei Probanden mit kognitiven Beeinträchtigungen im Vergleich zu Gesunden zurückzuführen ist.

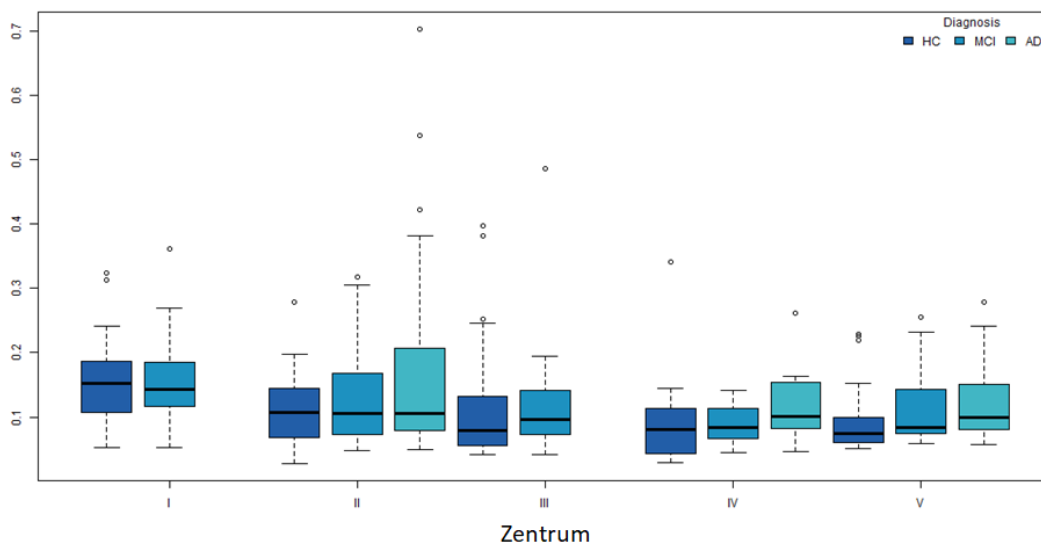


Abbildung 22: Darstellung des Framewise displacement. Erkennbar ist die ähnliche Anordnung der Median-Werte, aus Teipel, Wohlert et al 2017 (Elsevier-Verlag).

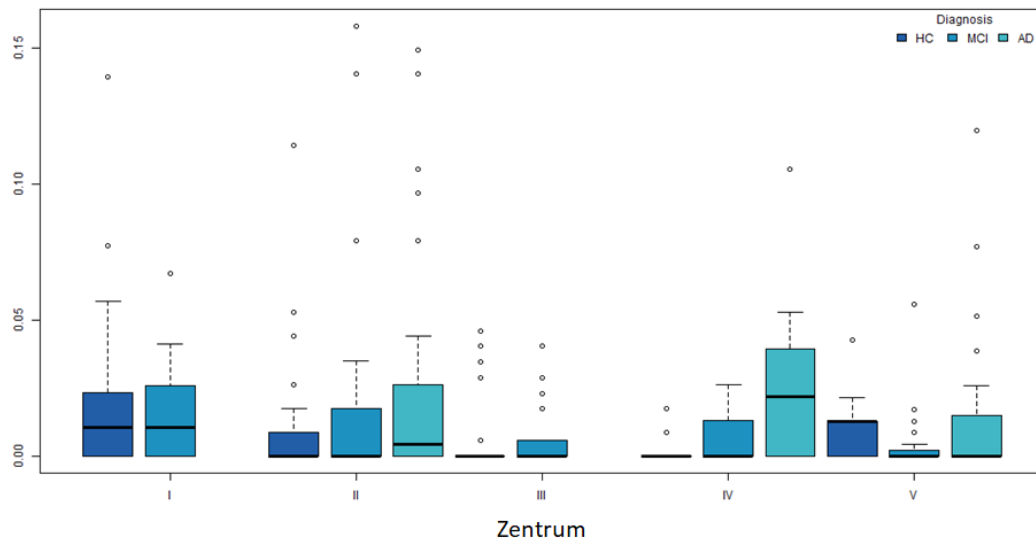


Abbildung 23: Darstellung der prozentualen Verteilung des Framewise displacement. Bei einer Schwelle von über 0,5 mm sind die Zeitpunkte so groß, dass Artefakte durch Kopfbewegung generiert werden (Power et al. 2014), aus Teipel, Wohlerst et al. 2017 (Elsevier-Verlag).

Ähnliche intrazentrische Unterschiede der untersuchten Gruppen zeigten sich bei dem Zeit-Signal-Rausch-Verhältnis ( $tSNR$ ) welches im Gegensatz zu *Framewise displacement* bei Gesunden höher war, außer bei Zentrum V. Zentrum II zeigte eine signifikant reduzierte  $tSNR$  im Vergleich zu den anderen Zentren (siehe Abbildung 24).

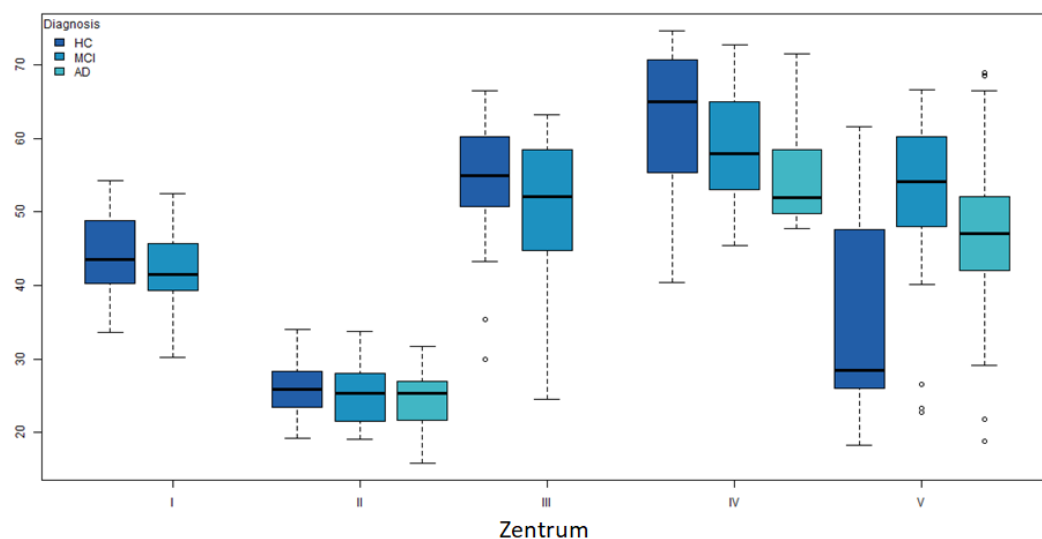


Abbildung 24: Darstellung der  $tSNR$  im ganzen Gehirn. Diese ist definiert als das mittlere Zeitsignal geteilt durch die Standardabweichung in jedem Voxel (Welvaert und Rosseel 2013, Van Dijk et al. 2012). Die durchschnittliche  $tSNR$  repräsentiert die Variabilität des BOLD-Signals. Gesunde Probanden zeigen eine höhere  $tSNR$  aufgrund von geringerer BOLD-Signal-Variabilität, aus Teipel, Wohlerst et al. 2017 (Elsevier-Verlag).

Die fALFF zeigte ähnliche Verschiebungen, bei der Betrachtung der Daten der einzelnen Scanner. Gesunde Studienteilnehmer hatten eine höhere fALFF als Probanden mit AD oder MCI, da letztere geringere niederfrequente Fluktuationen im Bereich des PCC präsentieren. Insgesamt konnte eine eingeschränkte Relevanz im Hinblick auf den Multiscanner-Effekt festgestellt werden. Abbildung 25 verdeutlicht die beschriebenen Feststellungen.

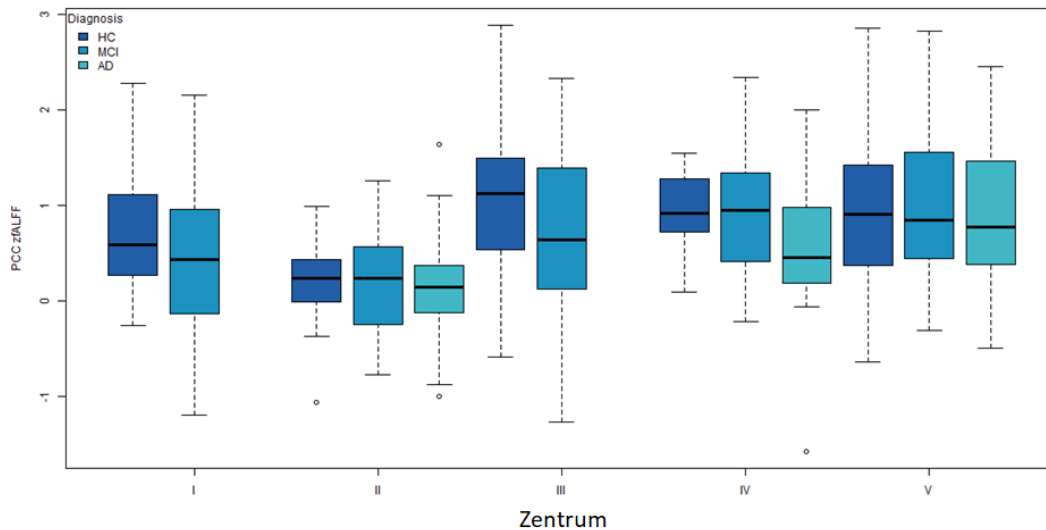


Abbildung 25: Darstellung der fractional amplitude of low frequency fluctuation (fALFF) im PCC. Dies ist ein Maß für die Amplituden einer geringen Frequenz (0,1 – 0,01 Hz) im Vergleich zu den Amplituden des restlichen Gehirns. Die Abbildung zeigt die fALFF's des posterioren cingulären Cortex (PCC), zugehörig zu einer ROI, dargestellt im MNI-Referenzraum bei den Koordinaten  $x = 0$  mm,  $y = -53$  mm und  $z = 26$  mm mit einem Radius von 4 mm (Hedden et al. 2009), aus Teipel, Wohler et al. 2017 (Elsevier-Verlag).

Der Vergleich für jedes einzelne Zentrum zeigte ähnliche Diagnoseeffekte. Einzig Zentrum V wies ein signifikant abweichendes Ergebnis auf. Allgemein sind die Ausreißerwerte (*mean percentage-of-outliner-voxel*) geringer, je weniger Signalverfälschungen durch Kopfbewegungen oder fMRT-bedingte Probleme zu verzeichnen sind (siehe auch Abbildung 26).

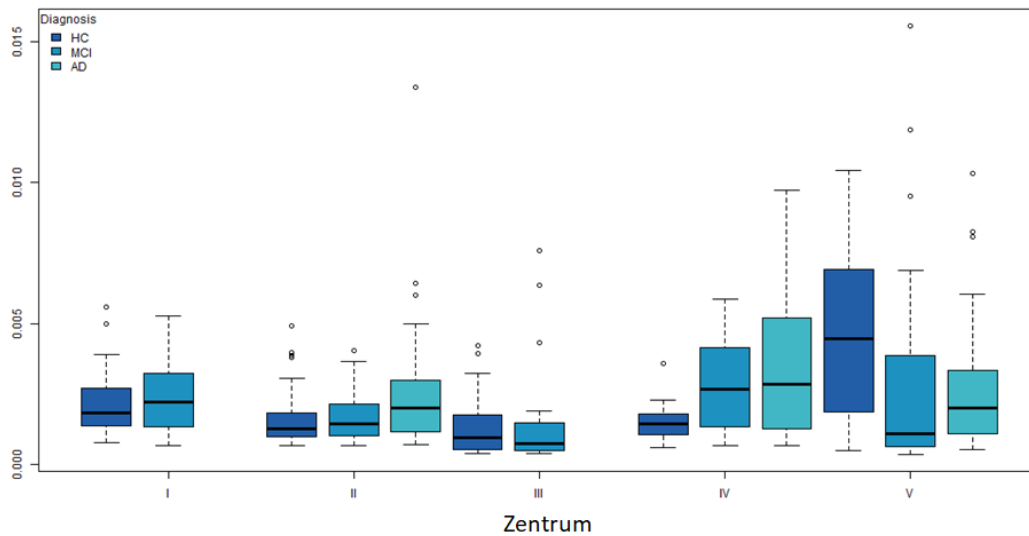


Abbildung 26: Mean Percentage of outlier voxel für das ganze Gehirn. Voxelfraktion die außerhalb des Signalmittelwertes sind, jedoch innerhalb des Gehirns und sich stark vom Median unterscheiden (Zuo et al. 2014). Diese Voxelfraktion steigt bei starker Kopfbewegung und starken Artefakten an, aus Teipel, Wohlert et al. 2017 (Elsevier-Verlag).

DVARs misst das sich verändernde BOLD-Signal von einem Zeitpunkt zum nächsten und vergleicht dieses. Diese Anwendung detektiert Akquisitionsprobleme, welche mit der fMRT-Qualität im Zusammenhang stehen können, unabhängig von Kopfbewegungen (Zuo et al. 2014). Abbildung 27 zeigt mittels Boxplot-Darstellung einen Überblick über alle Zentren.

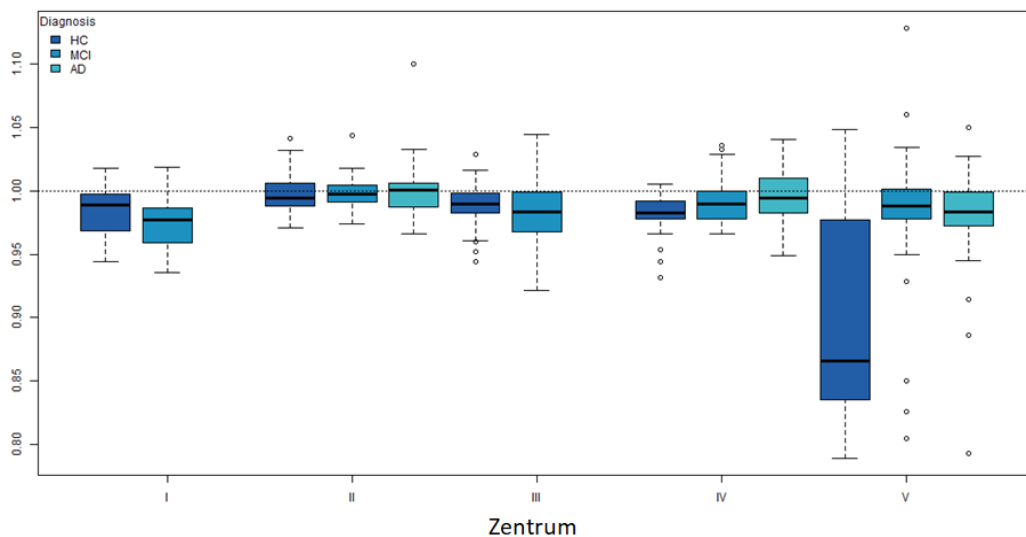
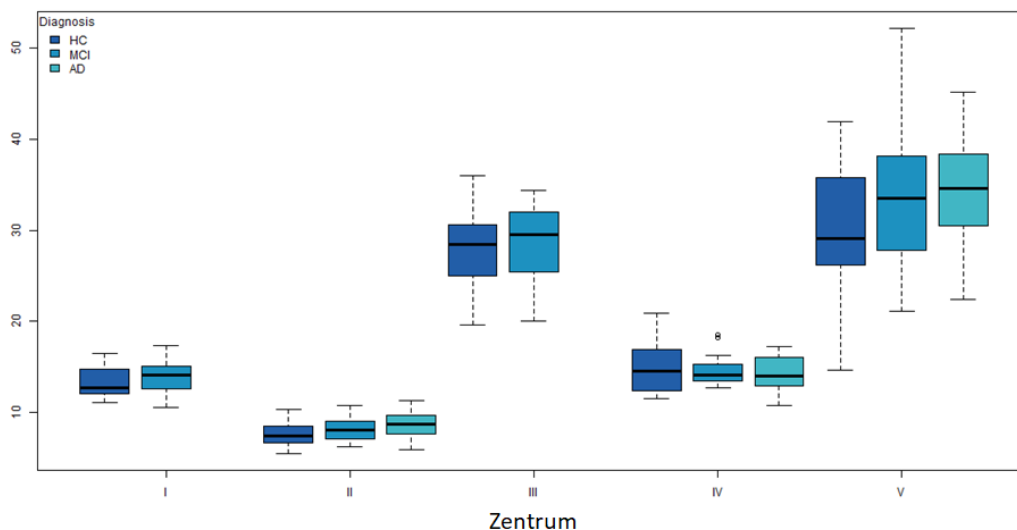


Abbildung 27: DVARS für das ganze Gehirn. DVARS nimmt bei geringen Artefakten einen Wert von 1 an und ist ein Maß für Artefakte, welche nicht ausschließlich auf Kopfbewegung zurückzuführen sind, aus Teipel, Wohlert et al. 2017 (Elsevier-Verlag).

Der Vergleich der Hauptamplitude des BOLD-Signals mit den Amplituden außerhalb des Gehirns mittels FBER zeigte scheinbar stark signifikante Unterschiede im Hinblick auf Zentrum III und V. Dies ist damit zu erklären, dass der Bildausschnitt (*field-of-view*) bei Zentrum III größer war, als es bei den anderen Zentren der Fall war. Es wurden hier Abschnitte des Nackens mit in die Akquisition aufgenommen, während bei Zentrum V die Artefaktdichte sehr groß war. Die Aufnahmen des Zentrum V waren insgesamt von schlechter Qualität und der Bildausschnitt wurde inhomogen gewählt. Des Weiteren waren die Bilddaten von Verzerrungen und Rauschen überlagert. Insgesamt konnte das berechnete „*field-of-view*“ zwischen den Zentren schlecht bewertet werden. Die FBER zeigte sich als nicht zuverlässiger Messwert zur Quantifizierung der Qualitätsunterschiede zwischen Zentren, da sie sehr sensitiv für leichte Abweichungen der Akquisitionsparameter ist. Mittels dieser Methode konnte eine nur geringe Relevanz im Hinblick auf den Muliscanner-Effekt festgestellt werden (siehe Abbildung 28).



**Abbildung 28:** Darstellung der foreground-to-background-energy-ratio. Diese Anwendung vergleicht die Hauptamplitude des BOLD-Signals mit der Amplitude außerhalb des Gehirns aus Teipel, Wohlert et al. 2017 (Elsevier-Verlag).

Die funktionelle Konnektivität wurde anhand der Signalstärke im PCC und aMPFC gemessen (siehe Abschnitt 2.5.3). Dabei wurden zwei kugelförmige ROIs mit einem Radius von 4 mm im MNI-Raum bei den Koordinaten  $x = 0$  mm,  $y = -53$  mm,  $z = 26$  mm für PCC (Hedden et al. 2009) und  $x = -6$  mm,  $y = 52$  mm,  $z = -2$  mm für aMPFC (Andrews-Hanna et al. 2010) verwendet. Die funktionelle Konnektivität zwischen dem PCC und aMPFC zeigte ein statistisch signifikant

abweichendes beziehungsweise heterogenes Ergebnis vor allem in den Zentren I und V, da hier die funktionelle Konnektivität im PCC und aMPFC bei MCI höher zu bewerten war als bei HC. Hierbei könnte die hohe Variabilität der ermittelten Werte ein Indikator für hohe Qualitätsprobleme und Bildartefakte sein (siehe Abbildung 29).

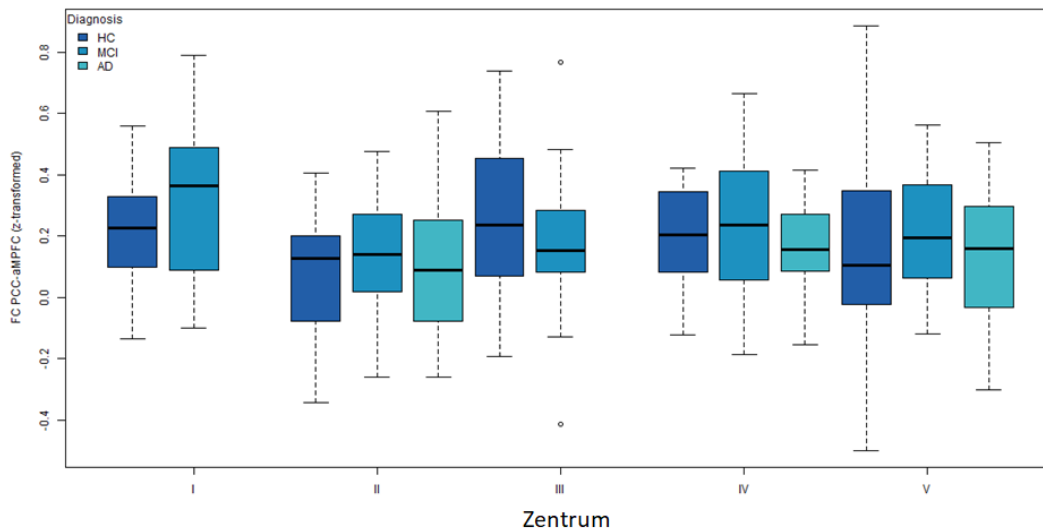


Abbildung 29: Darstellung der funktionellen Konnektivität zwischen dem PCC und aMPFC aus Teipel, Wohlert et al. 2017 (Elsevier-Verlag).

Mittels der Anwendungen *mean SNR*, *mean percentage-of-outlier voxels* und *DVARS* konnte mit Hilfe des einseitigen Wilcoxon-Tests ( $p < 0,01$ ) nachgewiesen werden, dass die Daten des Zentrums V signifikant von den anderen Zentren abweichen. Die Zahl der Ausreißerwerte (*outlier Voxel*) in der Gruppe der gesunden Studienteilnehmer im Vergleich zu Alzheimer-Erkrankten und Probanden mit leichter kognitiven Störung waren höher. Zentrum II zeigte eine signifikant reduzierte tSNR im Vergleich zu den anderen Zentren (zweiseitiger t-Test,  $p < 0,001$ ).



## **3.4 Einfluss der Scanner auf die Funktionelle Konnektivität**

In Abschnitt 2.5.4 wurde die methodische Strategie zur Ableitung der Variabilität von FC aus der Varianz und Fehlervarianz aufgeführt.

Ohne die Berücksichtigung von Zentrum V konnte dem Scanner-Effekt (für alle Zentren) ein Einfluss von 6,6 % auf die Variabilität der funktionellen Konnektivität zugeschrieben werden. Für Zentrum II und IV konnte ein Wert von 6,3 % als Einfluss des Scanner-Effekts auf die Variabilität der funktionellen Konnektivität berechnet werden.

Der Einfluss der Diagnose auf die Variabilität der funktionellen Konnektivität lag bei 5,1 %.

Hieraus folgt, dass der Prädiktor Scanner/das Zentrum einen hohen Einfluss auf die funktionelle Konnektivität besitzt. Die Diagnose hat als unabhängige Variable einen ähnlich hohen Effekt.

## 4. Diskussion

### 4.1 Kernaussagen

Die Studienlage im Hinblick auf die Detektion der AD und der MCI durch einen multizentrischen Ansatz mittels Ruhe-fMRT hat in den letzten vier Jahren, seit dem Erscheinen dieser Publikation im Jahre 2017, zugenommen. Die bildgebende Untersuchung bietet den Vorteil der Einfachheit in der Anwendung und reduziert Compliance-Probleme, wie sie bei Patienten mit einer neurodegenerativen Erkrankung vorkommen können. Allgemeines Ziel ist es, die multizentrische Datengewinnung und Verarbeitung zu verfeinern, um eine hohe Genauigkeit und Aussagekraft zu erreichen.

Es wurde eine große, gepoolte, retrospektive multizentrische Ruhe-fMRT-Studie durchgeführt, um den multizentrischen Ansatz im Hinblick auf die Etablierung der Ruhe-fMRT als Biomarker bei der Detektion der Alzheimer-Erkrankung zu untersuchen. Dabei wurden Unterschiede im Hinblick auf die funktionelle Konnektivität im PCC und im gesamten Gehirn bei Alzheimer-Erkrankten, Probanden mit leichter kognitiver Störung und der Kontrollgruppe sowohl in der gepoolten Analyse als auch im meta-analytischen Ansatz mittels *second-level*-Analyse gefunden.

Nach der ersten visuellen Qualitätsbegutachtung wurden 17 Scandaten der anfänglich 367 Ruhe-fMRT Daten aufgrund von mangelnder Scanqualität exkludiert. Im späteren Verlauf wurden zudem 100 Aufnahmen von Zentrum V aufgrund mangelnder Qualitätsbeurteilung mittels „*time-signal-to-noise-ratio*“ und DVARS als unzureichend bewertet, weswegen die anschließenden Berechnungen mit und ohne Zentrum V erfolgten. Die finale Stichprobe enthielt 250 Aufnahmen von vier Zentren. Nach der Entfernung des Zentrums V konnte bei Alzheimer-Erkrankten und bei Probanden mit leichter kognitiver Störung, eine geringere Konnektivität im Vergleich zu gesunden Studienteilnehmern festgestellt werden.

Die Ergebnisse führten zu zwei wichtigen Hauptfeststellungen:

1. Die erfasste *seed-based*-funktionelle Konnektivität, welche mittels Ruhe-fMRT erhoben wurde, zeigte eine unzureichende Genauigkeit bei der Differenzierung zwischen AD, MCI und

der Kontrollgruppe. Die Ausgangsdaten benötigten eine sorgfältige Qualitätskontrolle sowie visuelle Überprüfung vor der Präprozessierung.

2. Die regionale Verteilung der Gruppeneffekte im Hinblick auf die Konnektivität mit dem PCC glichen weitestgehend den Ergebnissen vorhergehender monozentrischer Studien, in welchen eine Verminderung der funktionellen Konnektivität im inferior-parietalen Lappen sowie im medial-temporalen Lappen bei AD und MCI festgestellt wurde (Balthazar et al. 2014, Thomas et al. 2014, Chhatwal et al. 2013, Binnewijzend et al. 2012, Koch et al. 2012, Greicius et al. 2004).

## 4.2 Die gemessenen Gruppenunterschiede in Abhängigkeit vom Analysetyp

Die regionalen Gruppenunterschiede zeigten Überschneidungen sowohl bei der gepoolten als auch bei der *second-level*-Analyse. Eine größere Aussagekraft konnte aber mittels gepoolter Analyse erzielt werden. Die *second-level*-Analyse gleicht einer zentrumsabhängigen Voxel-basierten Metaanalyse (Teipel et al. 2012). Bei diesem Analyseansatz werden im ersten Schritt die Gruppeneffekte für jeden Scanner ermittelt und im zweiten die Homogenität der Gruppeneffekte für jedes Voxel bestimmt, um eine Aussage über die Gesamtgruppeneffekte treffen zu können. Ein ähnlicher Ansatz wurde bereits in einer anderen Studie verfolgt (Tam et al. 2015). Dabei wurde mittels Cohens-d (Cohen 1977) die Effektstärke im Vergleich zwischen MCI und Kontrollgruppe ermittelt. Deren Ergebnisse lagen zwischen 0,10 und 0,48 (Tam et al. 2015). Diese Werte passen zu den in dieser Arbeit ermittelten Effekten (Abbildung 18, Abbildung 19).

## 4.3 Genauigkeit und AUC der verwendeten Analyseverfahren

Die ermittelte Genauigkeit der *second-level*-Analyse lag bei 69 % und im Falle der gepoolten Analyse bei 76 % für die Unterscheidung von Alzheimer-Erkrankten und gesunden Studienteilnehmern. Bei dem Vergleich der Probanden mit leichter kognitiver Störung und Gesunden lag die Genauigkeit bei der gepoolten Analyse bei 72 % und bei der *second-level*-Analyse bei 66 %. Diese Ergebnisse zeigen eine geringere Genauigkeit als bei zuvor durchgeführten monozentrischen Studien mit kleineren Stichproben (Balthazar et al. 2014, Koch et al. 2012). Dabei waren die in dieser Arbeit erzielten Werte für die Genauigkeit eher mit den kreuzvalidierten Ergebnissen einer monozentrischen Studie vergleichbar (Dyrba, Grothe et al. 2015), die im Hinblick auf die Etablierung eines neuen Verfahrens eher

realistische Erkennungsraten in Bezug auf die Generalisierbarkeit lieferte. In einer prospektiven multizentrischen Ruhe-fMRT-Studie mit festgelegten Akquisitionsprotokollen über alle Zentren konnten signifikante Ergebnisse nur bei dem Vergleich zwischen AD und gesunden Probanden festgestellt werden (Teipel et al. 2018). Hier lag die Genauigkeit für ALFF und die funktionelle Konnektivität zwischen 56 % und 81 % (Teipel et al. 2018). Der ermittelte Grad der Genauigkeit war somit vergleichbar mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Studie. Die Stratifizierung nach CSF Amyloid- $\beta$  (Teipel et al. 2018) zeigte eine erhöhte Genauigkeit beim Vergleich zwischen Probanden mit MCI und positivem A $\beta$ -Nachweis und gesunden Studienteilnehmern mit negativem A $\beta$ -Befund. Die Genauigkeit lag zwischen 66 % und 69 % (Teipel et al. 2018).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die hier beschriebene Studie bezüglich der Genauigkeit, auf dem Level einer monozentrischen Studie einzustufen ist. Dennoch hat hierbei der multizentrische Ansatz den Grad der statistischen Aussagegemöglichkeit verfeinern können.

Die gut etablierte Hippocampus-Volumetrie (Teipel et al. 2013, Testa et al. 2004, Teipel et al. 2006, Hampel et al. 2002), welche 86 % für die AUC bei AD im Vergleich zu Gesunden erreichte, erbrachte nach wie vor die aussagekräftigsten Ergebnisse, im Vergleich zum ermittelten Wert von 74 % für die AUC in der *second-level*-Analyse bei AD im Vergleich zu Gesunden. Dabei war für MCI in der vorliegenden Studie die AUC für die funktionelle Konnektivität bei den gepoolten Daten mit 81 % höher als die AUC bei der Hippocampus-Volumetrie (74 %).

## 4.4 Qualität der Datensätze und Analysevergleich

Im Hinblick auf die Scanqualität waren die Daten sehr empfindlich. So mussten die Scans von Zentrum V aufgrund starker Artefakte und schlechter Qualität aus den Analysen entfernt werden, da ein Einbezug dieses Zentrums entgegengesetzte Gruppenunterschiede mittels *Percentage-of-outlier-voxels* (Zuo et al. 2014), DVARS (Power et al. 2012) und *tSNR* (Marcus et al. 2013) erbracht hätte. Wir kamen daher zu der Schlussfolgerung, dass eine visuelle Begutachtung, *tSNR* (Marcus et al. 2013) sowie DVARS (Power et al. 2012) bei einem großen, gepoolten multizentrischen Datensatz unverzichtbar sind. Andererseits muss festgehalten werden, dass die Anwendungen *fractional-ALFF* (Yan et al. 2013b, Zuo et al. 2014) oder *foreground-to background-energy-ratio* (Zuo et al. 2014) keine Aussagekraft bezüglich der Qualität dieses Datensatzes erbrachten.

Bei der Verwendung unterschiedlicher Scanner in multizentrischen Studien ist die Ruhe-fMRT-Erhebung und Datenauswertung von hoher Relevanz (Jovicich et al. 2016, Lin et al. 2015, Magnotta et al. 2006). Trotzdem gab es in den vergangenen Studien keinen expliziten Einbezug des Multiscanner-Effektes in die Auswertung (Chhatwal et al. 2013, Demertzi et al. 2015, Esslinger et al. 2011, Martucci et al. 2015, Sripatha et al. 2014, Thomas et al. 2014).

In einer auf diese Studie folgenden multizentrischen Ruhe-fMRT-Studie waren trotz geringer inter-Scanner-Variabilität die festgestellten Gruppeneffekte bei ALFF und der funktionellen Konnektivität bei Alzheimer-Demenz und MCI gering ausgeprägt (Teipel et al. 2018). Die Ergebnisse der Studie waren mit den Erkenntnissen dieser Studie sowie den Ergebnissen früherer monozentrischer Studien vergleichbar, in welchen Probanden mit AD und gesunde Studienteilnehmer gegenübergestellt wurden (Teipel et al. 2018).

In der vorliegenden multizentrischen Studie unterschieden sich die Scanprotokolle, also die Art der Datenakquisition innerhalb der verschiedenen Zentren. Dies stellt auch ein Unterschied zu zuvor durchgeführten Kohortenstudien dar, bei denen ebenfalls kein einheitliches Protokoll, aber ein gepoolter Ruhe-fMRT-Datensatz vorlag. Insgesamt könnte ein homogener Datensatz zwar den Scanner-Effekt glätten, jedoch auch den Nutzen einer multizentrischen Studie herabsetzen, da diese durch eine Vielfalt an Scannern und unterschiedlichen Parametern geprägt sind. Bei der vorliegenden Arbeit wurde daher auf größte Sorgfalt bei der Präprozessierung und der visuellen Begutachtung einer jeden Scanaufnahme geachtet, was dazu führte, dass das Zentrum V aus dem ursprünglichen Datensatz entfernt werden musste. Die übrigen Daten hatten einen deutlich höheren qualitativen Standard. Trotzdem hatte die Kombination von Daten unterschiedlicher Scanner mit verschiedenen Scanprotokollen trotz hoher „intra-Scanner“-Qualität eine hohe „inter-Scanner“-Variabilität.

## **4.5 Gruppeneffekte vs. Zentrumseffekte**

In Bezug auf die Effektstärke waren die Gruppeneffekte in Form von kleinen regionalen Clustern mit einem Signifikanzniveau von  $p < 0,01$  nur gering ausgeprägt. Dies ist unter anderem auf die Variabilität der verwendeten Ausgangsdaten zurückzuführen. Wir nehmen an, dass die Heterogenität der Scanner und Scanprotokolle die Effektstärke der funktionellen Konnektivität verringerte. Diese Feststellung wird von der Varianzkomponentenanalyse

unterstützt. Der Einfluss der unabhängigen Variable Scanner/Zentrum auf die funktionelle Konnektivität lag bei 6,6 % für alle Zentren. Der Einfluss des Prädiktors Diagnose lag bei einem vergleichbar hohen Wert von 5,1 %. Somit hat der Scanner bei dieser Gegenüberstellung einen hohen Einfluss auf die Ergebnisse. Insgesamt unterstützt diese Feststellung das Ergebnis der ermittelten Effektstärke ebenso wie die Conjunction-Analyse, welche eine Multiscanner-bedingte, geringe Überlappung der Effekte in den Gruppen offenlegte. Durch den starken Einfluss des Scanners könnten die diagnostischen Veränderungen maskiert und damit schwieriger zu detektieren sein.

## 4.6 Ausblick und zukünftig zu bearbeitende Fragestellungen

Zukünftig sollte bei prospektiven Ruhe-fMRT-Studien auf eine abgestimmte Harmonisierung der Akquisitionsprotokolle über alle Zentren geachtet werden, um die Multiscanner-Variabilität zu reduzieren. Eine längere Aufnahmedauer könnte zudem die Aussagekraft der Konnektivität zumindest auf Gruppeneffekt-Ebene erhöhen (Noble et al. 2017). Ebenso könnte die Betrachtung anderer Marker, wie die regionale Homogenität (Zhang et al. 2012) oder die partielle Korrelation (de Vos et al. 2018), den diagnostischen Nutzen der Beurteilung der Ruhe-fMRT erhöhen. Die Präprozessierung sollte eine sorgfältige visuelle Begutachtung beinhalten, um heterogene Daten besser auswerten zu können. Dennoch wurde in einer Folgestudie gezeigt, dass durch die strikte Einhaltung von Akquisitionsprotokollen sowie die Implementierung der visuellen Begutachtung der Scanqualität die diagnostische Genauigkeit nicht wesentlich erhöht werden konnte (Teipel et al. 2018). Eine Ursache dafür könnte sein, dass der Multiscanner-Effekt nicht nur durch unterschiedliche Akquisitionsprotokolle bedingt wird, sondern auch durch die verwendeten MRT-Scanner, welche weder in der vorliegenden Studie noch in der Studie von Teipel et al. 2018 harmonisiert wurden.

In dieser Studie wurden die Empfehlungen von Shirer et al. (2015) berücksichtigt und die Pearson-Korrelation als Maß für die funktionelle Konnektivität genutzt, da sich diese als robuster gegenüber dem Multiscanner-Effekt gezeigt hat (Fiecas et al. 2013). Außerdem würde die Analyse von Biomaterial aus dem Liquor cerebrospinalis oder der PET die diagnostische Genauigkeit erhöhen, da insbesondere MCI ein heterogenes Spektrum an möglichen Ursachen hat. Eine weitere Ergänzung wäre die Einbeziehung der Gruppe von Studienteilnehmern mit subjektiver kognitiver Beeinträchtigung (*Subjective cognitive decline*

= SCD) (Jessen et al. 2014). Probanden mit SCD zeichnen sich durch eine subjektive kognitive Beeinträchtigung aus, sind dabei aber objektiv kognitiv im Normalbereich (Jessen et al. 2014). Probanden mit SCD zeigten im Vergleich zu der Kontrollgruppe eine geringere kognitive Leistungsfähigkeit (Jessen et al. 2018). Auch CSF A $\beta$ -42 war, abhängig vom Alter (Wolfsgruber et al. 2019, Jessen et al. 2018) und dem APOE-Status (Wolfsgruber et al. 2019), beim Vergleich mit der Kontrollgruppe geringer. Mittels der DTI konnten bei Probanden mit SCD Veränderungen in der weißen Substanz festgestellt werden, welche zwischen den MCI und der Kontrollgruppe liegen (Brueggen et al. 2019).

Es konnte bereits gezeigt werden, dass SCD, AD und MCI mit neuropsychiatrischen Erkrankungen (*Neuropsychaitric symptoms = NPS*) im Zusammenhang stehen und schon vor der Manifestierung der AD festgestellt werden können (Lyketsos et al 2011). NPS, Depressionen und Angststörungen waren häufiger bei SCD im Vergleich zur Kontrollgruppe und bei AD/MCI häufiger als bei SCD (Sannemann et al. 2020) feststellbar. Eine interessante Fragestellung wäre in diesem Zusammenhang eine longitudinale multizentrische Studie, welche mittels Ruhe-fMRT die funktionelle Konnektivität bei Probanden mit SCD und NPS bemisst und eine Entwicklung in AD/MCI feststellt beziehungsweise eine Verbesserung der Symptomatik durch NPS-Therapie.

## 4.7 Schlussfolgerung/Konklusion

Insgesamt konnten nur geringe Unterschiede zwischen den drei Gruppen AD, MCI und Gesunde gefunden werden, was nicht zuletzt auf die Variabilität der verwendeten Scanner zurückzuführen ist. Die Genauigkeit der gemessenen Gruppenunterschiede glich den Ergebnissen vorher durchgeführter monozentrischer Studien. Es ist noch einmal zu betonen, dass Ruhe-fMRT bei der Detektion der AD und MCI und der Benutzung der *seed-based*-funktionellen Konnektivität zukünftig eine eher untergeordnete Rolle spielen wird.

Die Ergebnisse dieser Studie hatten in Bezug auf die Hippocampus-Volumetrie eine geringere Aussagekraft. Diese stellt nach wie vor einen sehr gut etablierten MRT-Marker bei der Feststellung der AD dar (Moodley et al. 2014). Diese Befunde sollten in zukünftig durchgeführten multizentrischen Studien unter Einbeziehung von Biomarkern bestätigt werden.

Gepoolte multizentrische Studien sollten stets eine sorgfältige Begutachtung des verwendeten Datensatzes mit tSNR, DVARS und visueller Begutachtung beinhalten. Die Verwendung von Algorithmen zur Reduktion des multizentrischen Effekts ist ein bisher noch wenig untersuchtes Forschungsgebiet (Bi et al. 2018, Dyrba, Barkhof et al. 2015, Dyrba et al. 2013).

Die Etablierung der multizentrischen Ruhe-fMRT zur Detektion der Alzheimer-Erkrankung sowie der leichten kognitiven Störung im klinischen Alltag bedarf demnach noch einiger Verbesserungen sowie weiterer Erforschungen und wird vorerst eine untergeordnete Rolle spielen. Die Ergebnisse stellen dennoch einen wichtigen wissenschaftlichen Beitrag zur Erforschung des multizentrischen Ansatzes in der Beurteilung der AD, nicht zuletzt durch den Vergleich anderer methodischer Möglichkeiten wie der Hippocampus-Volumetrie, dar.



## 5. Abstract

In the last years monocentric rs-fMRI studies showed diagnostic benefits in the detection of MCI and AD through alterations of functional cortical connectivity compared to controls. With respect to group effects in individual brain regions, those studies reported heterogeneous results due to low effect sizes and the high vulnerability of resting-state functional connectivity to noise.

Multicentric studies provide access to large sample sizes. Therefore, it is important to consider the multiscanner-effect to verify the multicentric robustness regarding functional connectivity. We pooled resting-state functional MRI data across various clinical centers to assess the influence of the distributed acquisition on the stability and robustness of group effects and furthermore to compare two evaluation strategies: pooling samples as well as second-level-analysis across site-specific group contrast maps. Additionally, we used center, age, gender, and education as covariates.

We used data from 5 different dementia centers, taken with 4 different scanners from the framework of the „resting-state initiative for diagnostic biomarkers“ study (psymri.org). The sample included N = 350 subjects, 115 patients with MCI, 84 with AD and 151 healthy controls. The scans of center V were insufficient regarding the quality so the calculation was taken with and without center V. Functional connectivity maps were calculated using a 4 mm sphere in the posterior cingulate cortex (PCC) as seed region.

Decreased PCC functional connectivity with other DMN nodes was observed in all individual centers for MCI/AD patients compared to healthy controls. Peak areas of group effects were located in the mid temporal cortex, anterior cingulum and inferior parietal cortex (including angular gyrus) for AD vs. controls, and in the precuneus, middle cingulate cortex, insula cortex, fusiform gyrus and medial temporal lobes (including amygdala and parahippocampal cortex) for the MCI vs. comparison. We found small group differences between AD and controls and between MCI and controls only at an uncorrected level of significance of  $p < 0.01$  what can be explained with the variability of used scanners.

Using a large multicenter resting-state fMRI dataset, our results confirm the patterns of decreased functional connectivity in Alzheimer's dementia previously reported in

monocentric studies. Seed-based-functional connectivity shows insufficient accuracy regarding the detection of AD and MCI. This data needs a careful quality check and visual assessment before the pre-processing-step. The results of this study were below the levels of accuracy for hippocampus volume.

In future an ongoing prospective multicenter study with MCI, AD and healthy controls should be planned with harmonized rs-fMRI protocol across sites and different pre-processing protocols may be useful to reduce multiscanner variation.

The multicenter approach in detection AD need a few more improvements and will play in everyday clinical practice a rather subordinate role in the near future.

## 6. Literaturverzeichnis

- Afshartous, David; Preston, Richard A. (2010): Confidence intervals for dependent data: Equating non-overlap with statistical significance. In: *Computational Statistics & Data Analysis* 54 (10), S. 2296–2305.
- Albert, Marilyn S.; DeKosky, Steven T.; Dickson, Dennis; Dubois, Bruno; Feldman, Howard H.; Fox, Nick C. et al. (2011): The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. In: *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association* 7 (3), S. 270–279.
- Algin, Demet İlhan; Kilicoglu, Alev; Ozbabalik, Demet (2010): Neuropsychiatric symptoms in Mild Cognitive Impairment. In: *Ann Gen Psychiatry* 9 (S1).
- Alzheimer A., Stelzmann R. A., Schnitzlein H. N., Murtagh F. R. (1907): Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. In: *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-gerichtliche Medizin.* (64), S. 146–148.
- Amunts, Bechmann et al. (2010): Nervensystem und Sinnesorgane. In: Zilles Tillmann (Hg.): *Anatomie.* Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 602-764.
- Andrews-Hanna, Jessica R.; Reidler, Jay S.; Sepulcre, Jorge; Poulin, Renee; Buckner, Randy L. (2010): Functional-anatomic fractionation of the brain's default network. In: *Neuron* 65 (4), S. 550–562.
- Ardekani, Babak A.; Tabesh, Ali; Sevy, Serge; Robinson, Delbert G.; Bilder, Robert M.; Szeszko, Philip R. (2011): Diffusion tensor imaging reliably differentiates patients with schizophrenia from healthy volunteers. In: *Human brain mapping* 32 (1), S. 1–9.
- Ashburner, John (2007): A fast diffeomorphic image registration algorithm. In: *NeuroImage* 38 (1), S. 95–113.
- Balthazar, Marcio Luiz Figueredo; Campos, Brunno Machado de; Franco, Alexandre Rosa; Damasceno, Benito Pereira; Cendes, Fernando (2014): Whole cortical and default mode network mean functional connectivity as potential biomarkers for mild Alzheimer's disease. In: *Psychiatry research* 221 (1), S. 37–42.

# Literaturverzeichnis

---

- Barkhof, Frederik; Haller, Sven; Rombouts, Serge A. R. B. (2014): Resting-state functional MR imaging: a new window to the brain. In: *Radiology* 272 (1), S. 29–49.
- Basser, Peter J.; Pajevic, Sinisa (2000): Statistical artifacts in diffusion tensor MRI (DT-MRI) caused by background noise. In: *Magn. Reson. Med.* 44 (1), S. 41–50.
- Bäumer, Tobias; Münchau, Alexander (2007): Zerebrale Konnektivität. In: Hartwig Roman Siebner und Ulf Ziemann (Hg.): *Das TMS-Buch*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 191–201.
- Bear, Connors et al. (2018): *Neurowissenschaften*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 893–938.
- Beaulieu, Christian (2002): The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. In: *NMR in biomedicine* 15 (7-8), S. 435–455.
- Belliveau JW, Kennedy DN; McKinstry C (1991): Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. In: *Science* (254), S. 716–719.
- Bennett, David A.; Schneider, Julie A.; Wilson, Robert S.; Bienias, Julia L.; Arnold, Steven E. (2004): Neurofibrillary tangles mediate the association of amyloid load with clinical Alzheimer disease and level of cognitive function. In: *Archives of neurology* 61 (3), S. 378–384.
- Bi, Xia-An; Shu, Qing; Sun, Qi; Xu, Qian (2018): Random support vector machine cluster analysis of resting-state fMRI in Alzheimer's disease. In: *PloS one* 13 (3), e0194479.
- Binnewijzend, Maja A. A.; Schoonheim, Menno M.; Sanz-Arigita, Ernesto; Wink, Alle Meije; van der Flier, Wiesje M.; Tolboom, Nelleke et al. (2012): Resting-state fMRI changes in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. In: *Neurobiology of Aging* 33 (9), S. 2018–2028.
- Biswal, Bharat; Yetkin, F. Zerrin; Haughton, Victor M.; Hyde, James S. (1995): Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri. In: *Magn Reson Med* (34), S. 537–541.

# Literaturverzeichnis

---

- Boccardi, Marina; Bocchetta, Martina; Morency, Félix C.; Collins, D. Louis; Nishikawa, Masami; Ganzola, Rossana et al. (2015): Training labels for hippocampal segmentation based on the EADC-ADNI harmonized hippocampal protocol. In: *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association* 11 (2), S. 175–183.
- Braak, H. and Braak, E.: (1991): Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 1991; 82 (4): 239-59.
- Braak, Heiko; Braak, Eva (1994): Morphological criteria for the recognition of Alzheimer's disease and the distribution pattern of cortical changes related to this disorder. In: *Neurobiology of Aging* 15 (3), S. 355–356.
- Braus, D. F.; Tost, H.; Hirsch, J. G.; Gass, A. (2001): Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) und funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI) erweitern das Methodenspektrum in der psychiatrischen Forschung. In: *Der Nervenarzt* 72 (5), S. 384–390.
- Brier, Mathew R.; Thomas, Jewell B.; Snyder, Abraham Z.; Benzinger, Tammie L.; Zhang, Dongyang; Raichle, Marcus E. et al. (2012): Loss of intranetwork and internetwork resting state functional connections with Alzheimer's disease progression. In: *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 32 (26), S. 8890–8899.
- Brueggen, Katharina; Dyrba, Martin; Cardenas-Blanco, Arturo; Schneider, Anja; Fließbach, Klaus; Buerger, Katharina et al. (2019): Structural integrity in subjective cognitive decline, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease based on multicenter diffusion tensor imaging. In: *Journal of neurology* 266 (10), S. 2465–2474.
- Buchhave, Peder; Minthon, Lennart; Zetterberg, Henrik; Wallin, Asa K.; Blennow, Kaj; Hansson, Oskar (2012): Cerebrospinal fluid levels of  $\beta$ -amyloid 1-42, but not of tau, are fully changed already 5 to 10 years before the onset of Alzheimer dementia. In: *Archives of general psychiatry* 69 (1), S. 98–106.
- Buxton RB (Hg.) (2002): Introduction to functional magnetic resonance imaging: principles and techniques. Cambridge: Cambridge Univ Press.
- Chao-Gan, Y and Yu-Feng, Z (2010): DPARSF: a MATLAB toolbox for “pipeline” data analysis of resting-state fMRI. In: *Frontiers in systems neuroscience*, 4, 13.

- Chen, Huafu; Yao, Dezhong (2004): Discussion on the choice of separated components in fMRI data analysis by spatial independent component analysis. In: *Magnetic resonance imaging* 22 (6), S. 827–833.
- Chernick, Michael R. (2008): Bootstrap methods. A guide for practitioners and researchers. 2. ed. Hoboken, NJ: Wiley-Interscience (Wiley series in probability and statistics).
- Chhatwal J P; Schultz A P; Johnson K; Benzinger T; Jack C; Ances B M et al. (2013): Impaired default network functional connectivity in autosomal dominant Alzheimer disease. In: *Neurology* (81), S. 736–744.
- Clark, Christopher M.; Schneider, Julie A.; Bedell, Barry J.; Beach, Thomas G.; Bilker, Warren B.; Mintun, Mark A. et al. (2011): Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. In: *JAMA* 305 (3), S. 275–283.
- Cohen, Jacob (1977): Statistical Power Analysis for the Behavioural Sciences. New York: Academic Press.
- Cohen, Jacob (1988): Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. New York: Academic Press.
- Cole, David M.; Smith, Stephen M.; Beckmann, Christian F. (2010): Advances and pitfalls in the analysis and interpretation of resting-state FMRI data. In: *Frontiers in systems neuroscience* 4, S. 8.
- Corder, E. H.; Saunders, A. M.; Strittmatter, W. J.; Schmechel, D. E.; Gaskell, P. C.; Small, G. W. et al. (1993): Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. In: *Science (New York, N.Y.)* 261 (5123), S. 921–923.
- Cordes, Dietmar; Houghton, Victor M.; Arfanakis, Konstantinos; Carew, John D.; Turski, Patrick A.; Moritz, Chad H.; Quigley, Michelle A. and Meyerand, M. Elizabeth (2001): Frequencies Contributing to Functional Connectivity in the Cerebral Cortex in “Resting-state” Data. In: *Am J Neuroradiol* (22), S. 1326–1333.
- Demertzi, Athena; Antonopoulos, Georgios; Heine, Lizette; Voss, Henning U.; Crone, Julia Sophia; Los Angeles, Carlo de et al. (2015): Intrinsic functional connectivity differentiates minimally conscious from unresponsive patients. In: *Brain: a journal of neurology* 138 (Pt 9), S. 2619–2631.

- Dyrba, Martin; Barkhof, Frederik; Fellgiebel, Andreas; Filippi, Massimo; Hausner, Lucrezia; Hauenstein, Karlheinz et al. (2015): Predicting Prodromal Alzheimer's Disease in Subjects with Mild Cognitive Impairment Using Machine Learning Classification of Multimodal Multicenter Diffusion-Tensor and Magnetic Resonance Imaging Data. In: *Journal of neuroimaging: official journal of the American Society of Neuroimaging* 25 (5), S. 738–747.
- Dyrba, Martin; Ewers, Michael; Wegrzyn, Martin; Kilimann, Ingo; Plant, Claudia; Oswald, Annahita et al. (2013): Robust automated detection of microstructural white matter degeneration in Alzheimer's disease using machine learning classification of multicenter DTI data. In: *PloS one* 8 (5), e64925.
- Dyrba, Martin; Grothe, Michel; Kirste, Thomas; Teipel, Stefan J. (2015): Multimodal analysis of functional and structural disconnection in Alzheimer's disease using multiple kernel SVM. In: *Human brain mapping* 36 (6), S. 2118–2131.
- Efron, B.; Tibshirani, R.J. (Hg.) (1993): *An Introduction to the Bootstrap*. 1. Aufl. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC.
- Eickhoff, Simon B.; Grefkes, Christian (2011): Approaches for the integrated analysis of structure, function and connectivity of the human brain. In: *Clinical EEG and neuroscience* 42 (2), S. 107–121.
- Esslinger, Christine; Kirsch, Peter; Haddad, Leila; Mier, Daniela; Sauer, Carina; Erk, Susanne et al. (2011): Cognitive state and connectivity effects of the genome-wide significant psychosis variant in ZNF804A. In: *NeuroImage* 54 (3), S. 2514–2523.
- Etgen, Thorleif; Sander, Dirk; Bickel, Horst; Förstl, Hans (2011): Mild cognitive impairment and dementia: the importance of modifiable risk factors. In: *Deutsches Arzteblatt international* 108 (44), S. 743–750.
- Ewers, M.; Teipel, S. J.; Dietrich, O.; Schönberg, S. O.; Jessen, F.; Heun, R. et al. (2006): Multicenter assessment of reliability of cranial MRI. In: *Neurobiology of Aging* 27 (8), S. 1051–1059.
- Fellgiebel, Andreas; Müller, Matthias J.; Wille, Paulo; Dellani, Paulo R.; Scheurich, Armin; Schmidt, Lutz G.; Stoeter, Peter (2005): Color-coded diffusion-tensor-imaging of posterior cingulate fiber tracts in mild cognitive impairment. In: *Neurobiology of Aging* 26 (8), S. 1193–1198.

- Fiecas, Mark; Ombao, Hernando; van Lunen, Dan; Baumgartner, Richard; Coimbra, Alexandre; Feng, Dai (2013): Quantifying temporal correlations: a test-retest evaluation of functional connectivity in resting-state fMRI. In: *NeuroImage* 65, S. 231–241.
- Fischler, M.A. and R.C. Bolles, R.C. (1981): Random sample consensus: A paradigm for model fitting with application to image analysis and automated cartography. *Communications of the ACM*, 24(6):381–395.
- Fisher, R. A. (1915): Frequency distribution of the values of the correlation coefficient in samples from an indefinitely large population. In: *Biometrika* (10), S. 507.
- Folstein, M.F.; Folstein, S.E.; McHugh, P.R. (1975): Mini-mental-state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. In: *J. Psychiatr. Res.* (12), S. 189–198.
- Friedman, J. I.; Tang, C.; Carpenter, D.; Buchsbaum, M.; Schmeidler, J.; Flanagan, L.; Golembo, S.; Kanellopoulou, I.; Ng, J.; Hof, P. H.; Harvey, P. D.; Tsopelas, N. D.; Stewart, D.; Davis, K. L. (2008): Diffusion Tensor Imaging Findings in First-Episode and Chronic Schizophrenia Patients, S. 1024–1032.
- Friese, Uwe; Meindl, Thomas; Herpertz, Sabine C.; Reiser, Maximilian F.; Hampel, Harald; Teipel, Stefan J. (2010): Diagnostic utility of novel MRI-based biomarkers for Alzheimer's disease: diffusion tensor imaging and deformation-based morphometry. In: *Journal of Alzheimer's disease: JAD* 20 (2), S. 477–490.
- Friston, K. J. (2004). Introduction to Statistical Parametric Mapping, modified version of Friston (2004), Introduction: Experimental design and statistical parametric mapping. In R. S. J. Frackowiak, K. J. Friston, C. Frith, R. Dolan, C. J. Price, S. Zeki, J. Ashburner & W. D. Penny (Eds.), *Human Brain Function* (2 ed.). New York: Academic.
- Friston, Karl J. (1994): Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis. In: *Hum. Brain Mapp.* 2 (1-2), S. 56–78.
- Friston, Karl J.; Penny, William D.; Glaser, Daniel E. (2005): Conjunction revisited. In: *NeuroImage* 25 (3), S. 661–667.
- Friston, K.J., Ashburner, J., Kiebel, S., Nichols, T., Penny, W.D. (Hg.) (2007): *Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images*. First edition. Amsterdam, Boston: ed. Elsevier/Academic.



- Gaser, C.; Volz, H. P.; Kiebel, S.; Riehemann, S.; Sauer, H. (1999): Detecting structural changes in whole brain based on nonlinear deformations-application to schizophrenia research. In: *NeuroImage* 10 (2), S. 107–113.
- Gili, T.; Cercignani, M.; Serra, L.; Perri, R.; Giove, F.; Maraviglia, B. et al. (2011): Regional brain atrophy and functional disconnection across Alzheimer's disease evolution. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 82 (1), S. 58–66.
- Gómez-Isla, T.; Hollister, R.; West, H.; Mui, S.; Growdon, J. H.; Petersen, R. C. et al. (1997): Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. In: *Annals of neurology* 41 (1), S. 17–24.
- Grefkes, Christian; Eickhoff, Simon B.; Fink, Gereon R. (2013): Konnektivität. In: Frank Schneider und Gereon R. Fink (Hg.): *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 457–469.
- Grefkes, Christian; Fink, Gereon R. (2011): Reorganization of cerebral networks after stroke: new insights from neuroimaging with connectivity approaches. In: *Brain: a journal of neurology* 134 (Pt 5), S. 1264–1276.
- Greicius, Michael D.; Supekar, Kaustubh; Menon, Vinod; Dougherty, Robert F. (2009): Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. In: *Cerebral cortex (New York, N.Y.: 1991)* 19 (1), S. 72–78.
- Greicius, M.D.; Krasnow, Ben; Reiss, Allan L. and Menon, Vinod (2003): Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the defaultmode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Jan 7; 100 (1): 253-8.
- Greicius M.D.; Srivastava, Gaurav; Reiss, Allan L.; Menon, Vinod (2004): Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: Evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Mar 30; 101 (13): 4637-42.
- Grothe, Michel; Heinsen, Helmut; Teipel, Stefan J. (2012): Atrophy of the cholinergic Basal forebrain over the adult age range and in early stages of Alzheimer's disease. In: *Biological psychiatry* 71 (9), S. 805–813.
- Gudbjartsson, Hákon; Patz, Samuel (1996): On the Rician distribution of noisy MRI data. In: *Magnetic resonance in medicine* 36 (2), S. 331–333.

# Literaturverzeichnis

---

- Hampel H; Teipel SJ; Bayer W; Alexander GE; Schwarz R; Schapiro MB, Rapoport SI; Moller HJ (2002): Age transformation of combined hippocampus and amygdala volume improves diagnostic accuracy in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 194, 15-19.
- Han, Ying; Wang, Jinhui; Zhao, Zhilian; Min, Baoquan; Lu, Jie; Li, Kuncheng et al. (2011): Frequency-dependent changes in the amplitude of low-frequency fluctuations in amnesic mild cognitive impairment: a resting-state fMRI study. In: *NeuroImage* 55 (1), S. 287–295.
- Hardy, J.; Gwinn-Hardy, K. (1998): Genetic classification of primary neurodegenerative disease. In: *Science (New York, N.Y.)* 282 (5391), S. 1075–1079.
- Haass, Christian; Koo, Edward H.; Mellon, Angela; Hung, Albert Y. & Selkoe, Dennis J. (1992): Targeting of cell-surface p-amyloid precursor protein to lysosomes: alternative processing into amyloid-bearing fragments. *Nature*. 1992 Jun 11; 357 (6378): 500-3.
- Hedden, Trey; van Dijk, Koene R. A.; Becker, J. Alex; Mehta, Angel; Sperling, Reisa A.; Johnson, Keith A.; Buckner, Randy L. (2009): Disruption of functional connectivity in clinically normal older adults harboring amyloid burden. In: *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 29 (40), S. 12686–12694.
- Hendrix, Alexander (2003): *Magnete, Spins und Resonanzen Eine Einführung in die Grundlagen der Magnetresonanztomographie*. Erlangen: Siemens.
- Hilgetag, Claus C.; Amunts, Katrin (2016): Konnektivität und kortikale Architektur. In: *Neuroforum* 22 (3), S. 83–90.
- Honeya, C.J.; Sporns, O.; Cammounb, L.; Gigandetb, X.; Thiranb, J. P.; Meulic, R. and Hagmannb, P. (2008): Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Feb 10;106(6):2035-40.
- Ito, K.; Fukuyama, H.; Senda, M.; Ishii, K.; Maeda, K.; Yamamoto, Y.; Ouchi, Y.; Ishii, K.; Okumura, A.; Fujiwara, K.; Kato, T.; Arahata, Y.; Washimi, Y.; Mitsuyama, Y.; Meguro, K.; Ikeda, M.; SEAD-J (2015): Prediction of Outcomes in Mild Cognitive Impairment by Using 18F-FDG-PET: A Multicenter Study. In: *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, S. 543–552.
- Jack, C.R.; Petersen, R.C.; Xu, Y.C.; O'Brien, P.C.; Smith, G.E.; Ivnik, R.J.; Boeve, B.F.; Waring, S.C.; Tangalos, E.G.; Kokmen, E. (1999): Prediction of AD with MRI-based Hippocampal Volume in Mild Cognitive Impairment. In: *Neurology* 52 (7), S. 1397–1403.

# Literaturverzeichnis

---

- Jack, Clifford R.; Albert, Marilyn S.; Knopman, David S.; McKhann, Guy M.; Sperling, Reisa A.; Carrillo, Maria C. et al. (2011): Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. In: *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association* 7 (3), S. 257–262.
- Jack, Clifford R.; Holtzman, David M. (2013): Biomarker modeling of Alzheimer's disease. In: *Neuron* 80 (6), S. 1347–1358.
- Jack, Clifford R.; Knopman, David S.; Jagust, William J.; Petersen, Ronald C.; Weiner, Michael W.; Aisen, Paul S. et al. (2013): Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. In: *The Lancet Neurology* 12 (2), S. 207–216.
- Jack, Clifford R.; Knopman, David S.; Jagust, William J.; Shaw, Leslie M.; Aisen, Paul S.; Weiner, Michael W. et al. (2010): Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. In: *The Lancet Neurology* 9 (1), S. 119–128.
- Jack, Clifford R.; Ronald C.; Petersen, R. C.; Yuecheng Xu (1998): The Rate of Medial Temporal Lobe Atrophy in Typical Aging and Alzheimer's Disease. 1998 Oct; 51 (4): 993-9.
- Jahn, Holger, M. D. (2013): Memory loss in Alzheimer's disease. *Dialogues Clin Neurosci.* 2013 Dec; 15 (4): 445-54.
- Jenkinson, M; Bannister, P.; Brady, M.; Smith, S.: Improved Optimization for the Robust and Accurate Linear Registration and Motion Correction of Brain Images. *Neuroimage.* 2002 Oct;17(2):825-41.
- Jessen, Frank; Amariglio, Rebecca E.; van Boxtel, Martin; Breteler, Monique; Ceccaldi, Mathieu; Chételat, Gaël et al. (2014): A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. In: *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association* 10 (6), S. 844–852.
- Jessen, Frank; Spottke, Annika; Boecker, Henning; Brosseron, Frederic; Buerger, Katharina; Catak, Cihan et al. (2018): Design and first baseline data of the DZNE multicenter observational study on predementia Alzheimer's disease (DELCODE). In: *Alzheimer's research & therapy* 10 (1), S. 15.
- Johnson, Keith A.; Fox, Nick C.; Sperling, Reisa A.; Klunk, William E. (2012): Brain imaging in Alzheimer disease. In: *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 2 (4), a006213.

- Joshi, Aniket; Koeppe, Robert A.; Fessler, Jeffrey A. (2009): Reducing between scanner differences in multi-center PET studies. In: *NeuroImage* 46 (1), S. 154–159.
- Jovicich, Jorge; Minati, Ludovico; Marizzoni, Moira; Marchitelli, Rocco; Sala-Llonch, Roser; Bartrés-Faz, David et al. (2016): Longitudinal reproducibility of default-mode network connectivity in healthy elderly participants: A multicentric resting-state fMRI study. In: *NeuroImage* 124 (Pt A), S. 442–454.
- Klöppel, Günter; Kreipe, Hans H.; Remmele, Wolfgang; Paulus, Werner; Schröder, J. Michael (Hg.) (2012): Pathologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Koch, Martin A.; Norris, David G.; Hund-Georgiadis, Margret (2002): An investigation of functional and anatomical connectivity using magnetic resonance imaging. In: *NeuroImage* 16 (1), S. 241–250.
- Koch, Walter; Teipel, Stephan; Mueller, Sophia; Benninghoff, Jens; Wagner, Maxmilian; Bokde, Arun L. W. et al. (2012): Diagnostic power of default mode network resting state fMRI in the detection of Alzheimer's disease. In: *Neurobiology of Aging* 33 (3), S. 466–478.
- Kurz, A.; Diehl, J.; Riemenschneider, M.; Perneczky, R.; Lautenschlager, N. (2004): Leichte kognitive Störung. Fragen zu Definition, Diagnose, Prognose und Therapie. In: *Der Nervenarzt* 75 (1), S. 6–15.
- Lin, Qixiang; Dai, Zhengjia; Xia, Mingrui; Han, Zaizhu; Huang, Ruiwang; Gong, Gaolang; Liu, Chao; Bi, Yanchao; He, Yong (2015): A connectivity-based test-retest dataset of multi-modal magnetic resonance imaging in young healthy adults. In: *Scientific data* 2, S. 150056.
- Lüllmann-Rauch, Renate (Hg.) (2003): Histologie. 1. Auflage: Thieme.
- Lyketsos, Constantine G.; Carrillo, Maria C.; Ryan, J. Michael; Khachaturian, Ara S.; Trzepacz, Paula; Amatniek, Joan et al. (2011): Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. In: *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association* 7 (5), S. 532–539.
- Magnotta, Vincent A.; Friedman, Lee (2006): Measurement of Signal-to-Noise and Contrast-to-Noise in the fBIRN Multicenter Imaging Study. In: *Journal of digital imaging* 19 (2), S. 140–147.

- Marcus, Daniel S.; Harms, Michael P.; Snyder, Abraham Z.; Jenkinson, Mark; Wilson, J. Anthony; Glasser, Matthew F. et al. (2013): Human Connectome Project informatics: quality control, database services, and data visualization. In: *NeuroImage* 80, S. 202–219.
- Martucci, Katherine T.; Shirer, William R.; Bagarinao, Epifanio; Johnson, Kevin A.; Farmer, Melissa A.; Labus, Jennifer S. et al. (2015): The posterior medial cortex in urologic chronic pelvic pain syndrome: detachment from default mode network—a resting-state study from the MAPP Research Network. In: *Pain* 156 (9), S. 1755–1764.
- Masters, C. L.; Simms, G.; Weinman, N. A.; Multhaup, G.; McDonald, B. L.; Beyreuther, K. (1985): Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 82 (12), S. 4245–4249.
- McKhann, Guy; Drachman, David; Folstein Marshal; Katzman, Robert; Price, Donald; Stadlan, Emanuel M. (1984): Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology*. 1984 Jul; 34 (7): 939-44.
- Möller, H.J.; Laux, L.; Deister, A. (Hg.) (2015): *Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. 6.Auflage: Thieme.
- Moodley, K.K.; Chan, D. (2014): The hippocampus in neurodegenerative disease. *Front Neurol Neurosci* 34, 95-108.
- Morris, John C.; Roe, Catherine M.; Xiong, Chengjie; Fagan, Anne M.; Goate, Alison M.; Holtzman, David M.; Mintun, Mark A. (2010): APOE predicts amyloid-beta but not tau Alzheimer pathology in cognitively normal aging. In: *Annals of neurology* 67 (1), S. 122–131.
- Morris, J.C.; Heyman, A.; Mohs, R.C.; Hughes, J.P.; van Belle, G.; Fillenbaum, G.; Mellits, E.D.; Clark, C. (1989): The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. In: *Neurology* (39), S. 1159–1165.
- Murphy, Kevin; Birn, Rasmus M.; Handwerker, Daniel A.; Jones, Tyler B.; Bandettini, Peter A. (2009): The impact of global signal regression on resting state correlations: are anti-correlated networks introduced? In: *NeuroImage* 44 (3), S. 893–905.

# Literaturverzeichnis

---

- Musiek, Erik S.; Holtzman, David M. (2012): Origins of Alzheimer's disease: reconciling cerebrospinal fluid biomarker and neuropathology data regarding the temporal sequence of amyloid-beta and tau involvement. In: *Current opinion in neurology* 25 (6), S. 715–720.
- Nan, F. Y.; Nowak, R. D. (1999): Generalized likelihood ratio detection for fMRI using complex data. In: *IEEE transactions on medical imaging* 18 (4), S. 320–329.
- Nasreddine, Ziad S.; Phillips, Natalie A.; Bédirian, Valérie; Charbonneau, Simon; Whitehead, Victor; Collin, Isabelle et al. (2005): The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. In: *Journal of the American Geriatrics Society* 53 (4), S. 695–699.
- Nichols, Thomas E.: Notes on Creating a Standardized Version of DVARS.
- Noble, Stephanie; Scheinost, Dustin; Finn, Emily S.; Shen, Xilin; Papademetris, Xenophon; McEwen, Sarah C. et al. (2017): Multisite reliability of MR-based functional connectivity. In: *NeuroImage* 146, S. 959–970.
- Ogawa S.; Lee T. M.; Kay A. R.; Tank D. W. (1990): Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (87), S. 9868–9872.
- Petersen, R.C.; Doody, R.; Kurz, A.; Mohs, R.C.; Morris, J.C.; Rabins, P.V.; Ritchie, K.; Rossor, M; Thal, L.; Winblad, B. (2001): Current concepts in mild cognitive impairment. In: *Archives of neurology* 58 (12), S. 1985–1992.
- Petersen, Ronald C.; Roberts, Rosebud O.; Knopman, David S.; Boeve, Bradley F.; Geda, Yonas E.; Ivnik, Robert J. et al. (2009): Mild cognitive impairment: ten years later. In: *Archives of neurology* 66 (12), S. 1447–1455.
- Petersen R.C.; Smith G.E.; Ivnik R.J.; Kokmen E.; Tangalos E.G. (1994): Memory function in very early Alzheimer's disease. In: *Neurology*. 1994 May; 44 (5): 867-72.
- Petersen, R.C.; Smith, G.E.; Waring, S.C.; Ivnik, R.J.; Tangalos; E.G. & Kokmen, E. (1999): Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. In: *Arch Neurol* 56 (6), S. 760.

# Literaturverzeichnis

---

- Power, Jonathan D.; Barnes, Kelly A.; Snyder, Abraham Z.; Schlaggar, Bradley L.; Petersen, Steven E. (2012): Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. In: *NeuroImage* 59 (3), S. 2142–2154.
- Power, Jonathan D.; Mitra, Anish; Laumann, Timothy O.; Snyder, Abraham Z.; Schlaggar, Bradley L.; Petersen, Steven E. (2014): Methods to detect, characterize, and remove motion artifact in resting state fMRI. In: *NeuroImage* 84, S. 320–341.
- Price, Joseph L.; Morris, John C. (1999): Tangles and plaques in nondemented aging and preclinical Alzheimer's disease. In: *Ann Neurol.* 45 (3), S. 358–368.
- Raichle, M.E.; MacLeod, A.M.; Snyder, A.Z.; Powers, W.J.; Gusnard, D.A.; and Shulman, G.L. (2001): A default mode of brain function. In: *Neurosci* (98), S. 676–682.
- Rubinov, Mikail; Sporns, Olaf (2010): Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. In: *NeuroImage* 52 (3), S. 1059–1069.
- Sabbah P.; Simond G.; Levrier O.; Habib M.; Trabaud V.; Murayama N.; Mazoyer B.M.; Briant J.F.; Raybaud C.; Salamon G. (1995): Functional magnetic resonance imaging at 1.5 T during sensorimotor and cognitive task. *Eur Neurol.*; 35(3):131-6.
- Sannemann, Lena; Schild, Ann-Katrin; Altenstein, Slawek; Bartels, Claudia; Brosseron, Frederic; Buerger, Katharina et al. (2020): Neuropsychiatric symptoms in at-risk groups for AD dementia and their association with worry and AD biomarkers-results from the DELCODE study. In: *Alzheimer's research & therapy* 12 (1), S. 131.
- Schad, L.R. (2002): Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT). Teil 1: Grundlagen und Messtechniken. In: *Der Radiologe* 42 (8), 659-66; quiz 667-9.
- Schiebler, Theodor Heinrich (Hg.) (2005): Anatomie. 9. Auflage: Berlin, Springer Medizin.
- Schneider, Frank; Fink, Gereon R.; (Hg.) (2006): Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. Grundlagen der MR-Bildgebung. 1. Aufl. München: Springer.
- Schneider, Frank; Fink, Gereon R. (Hg.) (2007): Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. Mit 24 Tabellen. Heidelberg: Springer Medizin.

# Literaturverzeichnis

---

- Schneider, Frank; Fink, Gereon R. (Hg.) (2013): Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Shirer, William R.; Jiang, Heidi; Price, Collin M.; Ng, Bernard; Greicius, Michael D. (2015): Optimization of rs-fMRI Pre-processing for Enhanced Signal-Noise Separation, Test-Retest Reliability, and Group Discrimination. In: *NeuroImage* 117, S. 67–79.
- Shmuel, Amir; Leopold, David A. (2008): Neuronal correlates of spontaneous fluctuations in fMRI signals in monkey visual cortex: Implications for functional connectivity at rest.
- Siebner, Hartwig Roman; Ziemann, Ulf (Hg.) (2007): Das TMS-Buch. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Sitzer, Matthias; Steinmetz, Helmuth (Hg.) (2011): Lehrbuch Neurologie. 1. Auflage: Urban & Fischer.
- Sladky, Ronald; Friston, Karl J.; Tröstl, Jasmin; Cunnington, Ross; Moser, Ewald; Windischberger, Christian (2011): Slice-timing effects and their correction in functional MRI. In: *NeuroImage* 58 (2), S. 588–594.
- Smith, S. M. (2001). Overview of fMRI analysis. In P. Jezzard, P. M. Matthews & S. M. Smith (Eds.), *Functional MRI: An introduction to methods*. Oxford: Oxford University Press.
- Soldner, J.; Meindl, T.; Koch, W.; Bokde, A. L. W.; Reiser, M. F.; Möller, H-J et al. (2012): Strukturelle und funktionelle neuronale Konnektivität bei der Alzheimer-Krankheit: Eine kombinierte DTI- und fMRT-Studie. In: *Der Nervenarzt* 83 (7), S. 878–887.
- Sperling, Reisa A.; Aisen, Paul S.; Beckett, Laurel A.; Bennett, David A.; Craft, Suzanne; Fagan, Anne M. et al. (2011): Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. In: *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association* 7 (3), S. 280–292.
- Sporns, Olaf; Tononi, Giulio; Kötter, Rolf (2005): The human connectome: A structural description of the human brain. In: *PLoS computational biology* 1 (4), e42.



- Sripada, Chandra; Kessler, Daniel; Fang, Yu; Welsh, Robert C.; Prem Kumar, Krishan; Angstadt, Michael (2014): Disrupted network architecture of the resting brain in attention-deficit/hyperactivity disorder. In: *Human brain mapping* 35 (9), S. 4693–4705.
- Stanisz, Greg J.; Odrobina, Ewa E.; Pun, Joseph; Escaravage, Michael; Graham, Simon J.; Bronskill, Michael J.; Henkelman, R. Mark (2005): T1, T2 relaxation and magnetization transfer in tissue at 3T. In: *Magnetic resonance in medicine* 54 (3), S. 507–512.
- Stöcker, Shah (2013): Grundlagen der MR-Bildgebung. In: Frank Schneider und Gereon R. Fink (Hg.): Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 61–78.
- Tam, Angela; Dansereau, Christian; Badhwar, AmanPreet; Orban, Pierre; Belleville, Sylvie; Chertkow, Howard; Dagher, Alain; Hanganu, Alexandru; Monchi, Oury; Rosa-Neto, Pedro; Shmuel, Amir; Wang, Seqian; Breitner, John; Bellec, Pierre (2015): Common Effects of Amnesic Mild Cognitive Impairment on Resting-State Connectivity Across Four Independent Studies. In: *Frontiers in aging neuroscience* 7, S. 242.
- Teipel, Stefan; Drzezga, Alexander; Grothe, Michel J.; Barthel, Henryk; Chételat, Gaël; Schuff, Norbert et al. (2015): Multimodal imaging in Alzheimer's disease: validity and usefulness for early detection. In: *The Lancet Neurology* 14 (10), S. 1037–1053.
- Teipel, Stefan J.; Bokde, Arun L. W.; Meindl, Thomas; Amaro, Edson; Soldner, Jasmin; Reiser, Maximilian F. et al. (2010): White matter microstructure underlying default mode network connectivity in the human brain. In: *NeuroImage* 49 (3), S. 2021–2032.
- Teipel, Stefan J.; Meindl, Thomas; Grinberg, Lea; Heinsen, Helmut; Hampel, Harald (2008): Novel MRI techniques in the assessment of dementia. In: *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 35 Suppl 1, S58-69.
- Teipel, Stefan J.; Metzger, Coraline D.; Brosseron, Frederic; Buerger, Katharina; Brueggen, Katharina; Catak, Cihan et al. (2018): Multicenter Resting State Functional Connectivity in Prodromal and Dementia Stages of Alzheimer's Disease. In: *Journal of Alzheimer's disease: JAD* 64 (3), S. 801–813.
- Teipel, Stefan J.; Stahl, Robert; Dietrich, Olaf; Schoenberg, Stefan O.; Pernecky, Robert; Bokde, Arun L. W. et al. (2007): Multivariate network analysis of fiber tract integrity in Alzheimer's disease. In: *NeuroImage* 34 (3), S. 985–995.

# Literaturverzeichnis

---

- Teipel SJ; Pruessner JC; Faltraco F; Born C; Rocha-Unold M; Evans A; Moller HJ; Hampel H (2006): Comprehensive dissection of the medial temporal lobe in AD: Measurement of hippocampus, amygdala, entorhinal, perirhinal and parahippocampal cortices using MRI. *J Neurol* 253, 794-800.
- Teipel, Stefan J.; Wegrzyn, Martin; Meindl, Thomas; Frisoni, Giovanni; Bokde, Arun L. W.; Fellgiebel, Andreas et al. (2012): Anatomical MRI and DTI in the diagnosis of Alzheimer's disease: a European multicenter study. In: *Journal of Alzheimer's disease: JAD* 31 Suppl 3, S33-47.
- Teipel, Stefan J.; Wohler, Alexandra; Metzger, Coraline; Grimmer, Timo; Sorg, Christian; Ewers, Michael et al. (2017): Multicenter stability of resting state fMRI in the detection of Alzheimer's disease and amnesic MCI. In: *NeuroImage. Clinical* 14, S. 183–194.
- Teipel, S.J., Grothe, M., Lista, S., Toschi, N., Garaci, F.G., Hampel, H. (2013): Relevance of magnetic resonance imaging for early detection and diagnosis of Alzheimer disease. In: *Med. Clin. North. Am* (97), S. 399–424.
- Testa C; Laakso MP; Sabattoli F; Rossi R; Beltramello A; Soininen H; Frisoni GB (2004): A comparison between the accuracy of voxel-based morphometry and hippocampal volumetry in Alzheimer's disease. *J Magn Reson Imaging* 19, 274-282.
- Thal, Dietmar Rudolf (2012): Morbus Alzheimer und Altersveränderungen des Gehirns. In: Günter Klöppel, Hans H. Kreipe, Wolfgang Remmele, Werner Paulus und J. Michael Schröder (Hg.): *Pathologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 193–208.
- Thomas, Jewell B.; Brier, Matthew R.; Bateman, Randall J.; Snyder, Abraham Z.; Benzinger, Tammie L.; Xiong, Chengjie et al. (2014): Functional connectivity in autosomal dominant and late-onset Alzheimer disease. In: *JAMA neurology* 71 (9), S. 1111–1122.
- Trepel, Martin (Hg.) (2008): *Neuroanatomie*. 4. Auflage: Urban & Fischer.
- Ulfig, Norbert (Hg.) (2008): *Neuroanatomie*. 1. Auflage: Thieme.
- Ulfig, Norbert (Hg.) (2010): *Histologie*. 3. Auflage: Thieme.

# Literaturverzeichnis

---

- van Dijk, Koene R. A.; Hedden, Trey; Venkataraman, Archana; Evans, Karleyton C.; Lazar, Sara W.; Buckner, Randy L. (2010): Intrinsic functional connectivity as a tool for human connectomics: theory, properties, and optimization. In: *Journal of neurophysiology* 103 (1), S. 297–321.
- van Dijk, Koene R. A.; Sabuncu, Mert R.; Buckner, Randy L. (2012): The influence of head motion on intrinsic functional connectivity MRI. In: *NeuroImage* 59 (1), S. 431–438.
- de Vos F.; Koini M.; Schouten T.M.; Seiler S.; van der Grond J.; Lechner A.; Schmidt R.; de Rooij M.; Rombouts S.A.R.B. (2018): A comprehensive analysis of resting state fMRI measures to classify individual patients with Alzheimer's disease. *Neuroimage* 167, 62-72.
- Vemuri, P.; Jones, D.T.; and Jack, C. Jr. (2012): Resting state functional MRI in Alzheimer's Disease. In: *Alzheimers Research and Therapy*, 4:2.
- Vemuri, Prashanthi; Wiste, Heather J.; Weigand, Stephen D.; Knopman, David S.; Shaw, Leslie M.; Trojanowski, John Q.; Aisen, Paul S.; Weiner, M.; Petersen Ronald C.; Jack, Clifford R. and on behalf of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2010): Effect of apolipoprotein E on biomarkers of amyloid load and neuronal pathology in Alzheimer disease. In: *Annals of neurology* 67 (3), S. 308–316.
- Wang, Zhiqun; Yan, Chaogan; Zhao, Cheng; Qi, Zhigang; Zhou, Weidong; Lu, Jie et al. (2011): Spatial patterns of intrinsic brain activity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a resting-state functional MRI study. In: *Human brain mapping* 32 (10), S. 1720–1740.
- Weishaupt, Dominik; Köchli, Victor D.; Marincek, Borut (2014): *Wie funktioniert MRI?* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Welvaert, Marijke; Rosseel, Yves (2013): On the definition of signal-to-noise ratio and contrast-to-noise ratio for FMRI data. In: *PloS one* 8 (11), e77089.
- Winblad B.; Palmer K.; Kivipelto M.; Jelic V.; Fratiglioni L.; Wahlund L.O.; Nordberg A.; Bäckman L.; Albert M.; Almkvist O.; Arai H.; Basun H.; Blennow K.; De Leon M.; Decarli C.; Erkinjuntti T.; Giacobini E.; Graff C.; Hardy J.; Jack C. (2004): Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. In: *J Intern Med.* 2004 Sep;256(3):240-6.

- Wolf, Dominik; Bocchetta, Martina; Preboske, Gregory M.; Boccardi, Marina; Grothe, Michel J. (2017): Reference standard space hippocampus labels according to the European Alzheimer's Disease Consortium-Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative harmonized protocol: Utility in automated volumetry. In: *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association* 13 (8), S. 893–902.
- Wolfsgruber, Steffen; Molinuevo, José Luis; Wagner, Michael; Teunissen, Charlotte E.; Rami, Lorena; Coll-Adrós, Nina; Bouwman, Femke H.; Slot, Rosalinde E.R.; Wesselman, Linda M.P.; Peters, Oliver; Luther, Katja; Buerger, Katharina; Priller, Josef; Laske, Christoph; Teipel, Stephan; Spottke, Annika; Heneka, Michael T.; Düzel, Emrah; Drzezga, Alexander; Wiltfang, Jens; Sikkes, Sietske A.M.; van der Flier, Wiesje M.; Jessen, Frank and on behalf of the Euro-SCD working group (2019): Prevalence of abnormal Alzheimer's disease biomarkers in patients with subjective cognitive decline: cross-sectional comparison of three European memory clinic samples. In: *Alzheimer's research & therapy* 11 (1), S. 8.
- Zhang, Y.; Schuff, N.; Jahng, G.H.; Bayne, W.; Mori, S.; Schad, L. (2007): Diffusion tensor imaging of cingulum fibers in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. In: *Neurology* (68), S. 13–19.
- Zhang Z.; Liu Y.; Jiang T.; Zhou B.; An N.; Dai H.; Wang P.; Niu Y.; Wang L.; Zhang X (2012): Altered spontaneous activity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment revealed by regional homogeneity. *Neuroimage* 59, 1429-1440.
- Yan, Chao-Gan; Cheung, Brian; Kelly, Clare; Colcombe, Stan; Craddock, R. Cameron; Di Martino, Adriana; Li, Qingyang; Zuo, Xi-Nian; Castellanos, F.Xavier; Milham, Michael P. (2013a): A comprehensive assessment of regional variation in the impact of head micromovements on functional connectomics. In: *NeuroImage* 76, S. 183–201.
- Yan, Chao-Gan; Craddock, R. Cameron; Zuo, Xi-Nian; Zang, Yu-Feng; Milham, Michael P. (2013b): Standardizing the intrinsic brain: towards robust measurement of inter-individual variation in 1000 functional connectomes. In: *NeuroImage* 80, S. 246–262.
- Zang, Yu-Feng; He, Yong; Zhu, Chao-Zhe; Cao, Qing-Jiu; Sui, Man-Qiu; Liang, Meng; Li-Xia, Tian; Tian-Zi, Jiang; Yu-Feng, Wang (2007): Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI. In: *Brain & development* 29 (2), S. 83–91.

Zhou, Yongxia; Dougherty, John H.; Hubner, Karl F.; Bai, Bing; Cannon, Rex L.; Hutson, R. Kent (2008): Abnormal connectivity in the posterior cingulate and hippocampus in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. In: *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association* 4 (4), S. 265–270.

Zilles, Karl; Tillmann, Bernhard (Hg.) (2010): Anatomie. 1. Auflage: Berlin, Springer Medizin.

Zou, Qi-Hong; Zhu, Chao-Zhe; Yang, Yihong; Zuo, Xi-Nian; Long, Xiang-Yu; Cao, Qing-Jiu; Wang, Yu-Feng; Zang, Yu-Feng (2008): An improved approach to detection of amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) for resting-state fMRI: fractional ALFF. In: *Journal of neuroscience methods* 172 (1), S. 137–141.

Zuo, Xi-Nian; Anderson, Jeffrey S.; Bellec, Pierre; Birn, Rasmus M.; Biswal, Bharat B.; Blautzik, Janusch; Breitner, John C.S.; Buckner, Randy L.; Calhoun, Vince D.; Castellanos, F. Xavier; Chen, Antao; Chen, Bing; Chen, Jiangtao; Chen, Xu et al. (2014): An open science resource for establishing reliability and reproducibility in functional connectomics. In: *Scientific data* 1, S. 140049.

# Verzeichnis der verwendeten Abbildungen

---

## 7. Verzeichnis der verwendeten Abbildungen

Abbildung 1: Amyloid $\beta$ -Plaques mit zentralem Amyloidkern. ....	3
Abbildung 2: a.) NFT Neurofibrillary tangles (Pfeil), b.) Braak-Stadien.....	4
Abbildung 3: Zeitliche Reihenfolge der Biomarker-Entstehung. ....	6
Abbildung 4: Telencephalon von lateral (a) und medial (b). ....	9
Abbildung 5: Assoziationsbahnen des Telencephalons. Darstellung von lateral (a) und medial (b). ....	10
Abbildung 6: Papez-Neuronenkreis: Neuronenkette des limbischen Systems .....	12
Abbildung 7: Schematische Darstellung der Isotropie (links) und der Anisotropie (rechts). ..	13
Abbildung 8: Schematische Darstellung eines Wasserstoffprotons. ....	22
Abbildung 9: Signalentstehung .....	23
Abbildung 10: BOLD-Effekt.....	26
Abbildung 11: Hämodynamische Antwortfunktion. ....	26
Abbildung 12: Vereinfachte schematische Darstellung der beschriebenen Routine zur Erzeugung eines Deformationsfeldes. ....	28
Abbildung 13: Teil 1 der Vorverarbeitung.....	29
Abbildung 14: Teil 2 der Vorverarbeitung.....	31
Abbildung 15: Pipeline für die einzelnen Prozessierungsschritte.....	32
Abbildung 16: Hippocampus im Temporallappen in der lateralen (a) und medialen (b) Ansicht. ....	33
Abbildung 17: Clustergewinnung mittels gepoolter Analyse. (Schematisches Beispiel).....	34
Abbildung 18: a.) Reduktion der funktionellen Konnektivität bei AD im Vergleich zu Gesunden mit Scanner als Kovariate in einer gepoolten Analyse. b.) <i>Second-level</i> -Analyse mit Scanner als <i>second-level</i> -Faktor. ....	40
Abbildung 19: a.) MCI im Vergleich zu Gesunden im Hinblick auf die funktionelle Konnektivität mit Scanner als Kovariate in einer gepoolten Analyse. b.) <i>Second-level</i> -Analyse mit Scanner als <i>second-level</i> -Faktor. ....	41
Abbildung 20: Boxplot-Darstellung der AUC und der Genauigkeit für die Vergleichsgruppe AD und HC. ....	42

# Verzeichnis der verwendeten Abbildungen

---

Abbildung 21: Boxplot-Darstellung der AUC und der Genauigkeit für die Vergleichsgruppe MCI und Gesunde. ....	43
Abbildung 22: Darstellung des Framewise displacement. ....	44
Abbildung 23: Darstellung der prozentualen Verteilung des Framewise displacement. ....	45
Abbildung 24: Darstellung der tSNR im ganzen Gehirn. ....	45
Abbildung 25: Darstellung der fractional amplitude of low frequency fluctuation (fALFF) im PCC.....	46
Abbildung 26: Mean Percentage of outlier voxel für das ganze Gehirn. ....	47
Abbildung 27: DVARS für das ganze Gehirn. ....	47
Abbildung 28: Darstellung der foreground-to-background-energy-Ratio. ....	48
Abbildung 29: Darstellung der funktionellen Konnektivität zwischen dem PCC und aMPFC..	49

# Verzeichnis der verwendeten Tabellen

---

## **8. Verzeichnis der verwendeten Tabellen**

Tabelle 1: Demographische Daten der Studienteilnehmer .....	21
Tabelle 2: Verteilung der Probanden nach Zentrum und Diagnose .....	21
Tabelle 3: Scannereigenschaften .....	22



## 9. Anhang

### 9.1 Thesen

Bereits in der frühen Phase der Alzheimer-Erkrankung lassen sich Veränderungen in der funktionellen Konnektivität des Default-Mode-Netzwerks (*Default Mode Network = DMN*) feststellen.

Die funktionelle Konnektivität eignet sich zur Beurteilung des Einflusses von Läsionen auf das zerebrale Netzwerk.

Die funktionelle Magnetresonanztomographie im Ruhezustand (*resting-state-fMRI = rs-fMRI*) ist eine Form der funktionellen Magnetresonanztomographie, die im Gegensatz zur aufgabenbasierten funktionellen Magnetresonanztomographie (*task-fMRI*) auch gut für kognitiv eingeschränkte und demente Personen zur Beurteilung der funktionellen Konnektivität geeignet ist.

Es gibt bereits viele monozentrische Studien, welche mittels struktureller oder molekularer Marker eine hohe Genauigkeit bei der Diagnosestellung der Alzheimer-Erkrankung erreicht haben. Eine große systematische multizentrische Untersuchung der funktionellen Konnektivität bei der Alzheimer-Erkrankung wurde bisher jedoch noch nicht durchgeführt (Stand 2017).

Ziel dieser Arbeit war es mittels einer Datenerhebung über fünf Standorte in Deutschland und mit 350 Ruhe-fMRT-Aufnahmen die multizentrische Stabilität im Hinblick auf die Detektion der Alzheimer-Demenz (AD) und der leichten kognitiven Störung (*Mild cognitive impairment = MCI*) zu überprüfen sowie die Sensibilität der Ruhe-fMRT bezüglich des Multiscanner-Effekts zu bestimmen.

Erwartungsgemäß konnte eine Abnahme der funktionellen Konnektivität bei der Alzheimer-Demenz (AD) und Probanden mit leichter kognitiver Störung (MCI) im Vergleich zu Gesunden im Default-Mode-Netzwerk (DMN) festgestellt werden.

Die regionale Verteilung der Gruppeneffekte, welche gefunden wurden, glichen den Ergebnissen vorhergehender monozentrischer Studien.

Die Variabilität der verwendeten Scanner führte sowohl zu einer Verringerung der Effektstärke der funktionellen Konnektivität als auch der Genauigkeit der gemessenen Gruppeneffekte.

Die stärksten Gruppeneffekte konnten im mittleren Temporallappen, im vorderen cingulären Cortex und im inferioren parietalen Cortex (auch im angulären Gyrus) bei Alzheimer-Erkrankten im Vergleich zu gesunden Probanden gefunden werden. Bei Probanden mit einer leichten kognitiven Störung waren im Precuneus, im mittleren cingulären Cortex, in der Inselrinde, im Gyrus fusiformis und im medialen Temporallappen (auch in der Amygdala und parahippocampalem Cortex) die Gruppeneffekte im Vergleich zu der Kontrollgruppe am stärksten.

Es wurden zahlreiche automatisiert erhobene Qualitätskennwerte erhoben. Jedoch zeigte sich, dass nur ein Teil dieser Maße auch tatsächlich sensitiv für Probleme bei der Datenqualität ist.

Aufgrund der Empfindlichkeit der Daten gegenüber der Scanqualität ist ein festgelegtes Akquisitionsprotokoll sowie eine sorgfältige visuelle Begutachtung des verwendeten Datensatzes notwendig.

## 9.2 Veröffentlichungen und Präsentationen

- Teipel SJ, Wohlerl A, Metzger C, Grimmer T, Sorg C, Ewers M, Meisenzahl E, Klöppel S, Borchard-Lohölter V, Grothe M, Walter M, Dyrba M

**“Multicenter stability of resting state fMRI in the detection of Alzheimer’s disease and amnestic MCI”**

Publiziert in „NeuroImage: Clinical“ Januar 2017, 14(C), 183-194.

- Wohlerl A, Dyrba M, Heine C, Grothe MJ, Grimmer T, Sorg C, Ewers M, Meisenzahl E, Klöppel S, Borchardt-Lohölter V, Walter M, Teipel SJ

**"Altered functional connectivity of the default mode network in Alzheimer’s Dementia and Mild Cognitive Impairment: results from a large-scale multicenter resting-state fMRI study"**

Posterpräsentation auf der Alzheimer’s Association International Conference (AAIC) Juli 2016, Toronto, Canada.

## 9.3 Danksagung

*„Der Lohn Deiner Arbeit ist nicht so wichtig wie das,  
was Du auf dem Weg dahin erreichst.“*

- *Johann Wolfgang von Goethe*

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen meinen Unterstützern bedanken, die es mir ermöglicht haben, diese Arbeit fertig zu stellen. Zuallererst gilt mein Dank meinem Doktorvater Prof. Dr. Stefan Teipel und meinem Betreuer Dr. Martin Dyrba, für deren sachkundige Unterstützung, kritischen Hinweise und Ratschläge, die Hilfsbereitschaft zu jeder Zeit sowie deren Geduld.

Des Weiteren gilt mein Dank allen tatkräftigen Mitarbeitern dieser Studie. Ganz besonders hervorzuheben sind Coraline Metzger aus Magdeburg, Timo Grimmer, Christian Sorg, Michael Ewers und Eva Meisenzahl aus München, Stefan Klöppel aus Bern, Viola Borchardt-Lohölter aus Lübeck, Christina Heine und Michel J. Grothe aus Rostock und Martin Walter aus Tübingen.

Mein größter Dank gebührt meiner Familie. Meinem Mann Felix und meiner Tochter Eva, die mir mit ihrer Liebe, Geduld und Unterstützung in jeder Phase stets und immer zur Seite stehen.

## **9.4 Selbstständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit 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.

Rostock, den 29.11.2021

Alexandra Wohler

## 9.5 Lebenslauf