



Technische Universität München  
Fakultät für Medizin

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des  
Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München

Der Einfluss mikrovaskulärer Veränderungen auf die Amyloid-  
Pathologie bei Patienten mit Alzheimer-Demenz

Maximilian Sebastian Faust

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Alexander Kurz
2. Prof. Dr. Johann Förstl

Die Dissertation wurde am 01.12.2016 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 09.08.2017 angenommen.

## Inhaltsverzeichnis:

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
1.1	DIE AMYLOID-HYPOTHESE.....	1
1.2	AMYLOID-BILDGEBUNG MITTELS <sup>11</sup> C-PIB .....	2
1.3	CHARAKTERISTIKA UND URSACHEN DER MARKLAGERHYPERINTENSITÄTEN.....	2
1.4	ELIMINATIONSWEGE DES BETA-AMYLOID AUS DEM GEHIRN.....	3
1.5	MÖGLICHKEIT VERLAUFSMODIFIZIERENDER THERAPIESTRATEGIEN .....	4
1.6	ZIELE DER VORLIEGENDEN ARBEIT.....	4
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>7</b>
2.1	REKRUTIERUNG UND EINSCHLUSS DER PATIENTEN IN DIE STUDIE .....	7
2.1.1	<i>Aufnahmeprozedere.....</i>	<i>7</i>
2.1.2	<i>Einschlusskriterien .....</i>	<i>8</i>
2.1.3	<i>Ausschlusskriterien.....</i>	<i>9</i>
2.2	BILDGEBENDE VERFAHREN.....	9
2.2.1	<i>MRT-Bildgebung.....</i>	<i>9</i>
2.2.2	<i>PET-Untersuchungen.....</i>	<i>10</i>
2.3	GEOMETRISCHE BILDKORREKTUR .....	12
2.4	QUANTIFIZIERUNG DER MARKLAGERHYPERINTENSITÄTEN .....	13
2.4.1	<i>Theoretische Grundlage der Marklagerhyperintensitätsbefundung.....</i>	<i>13</i>
2.4.2	<i>Durchführung der Marklagerhyperintensitätsbefundung.....</i>	<i>15</i>
2.5	VERARBEITUNG DER <sup>11</sup> C-PIB-PET-DATEN .....	16
2.6	ERSTELLUNG DER ZIELREGIONEN FÜR DIE VOLUMENBASIERTE AUSWERTUNG DER <sup>11</sup> C-PIB- PET-AUFNAHMEN.....	18
2.7	STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	19
2.7.1	<i>Test der Intrarater-Reliabilität der Marklagerbefundung .....</i>	<i>20</i>
2.7.2	<i>Vergleichbarkeit der Aufnahmen unterschiedlicher Magnetresonanztomographen....</i>	<i>21</i>
2.7.3	<i>Test der Hypothesen in SPSS .....</i>	<i>21</i>
2.7.4	<i>Analyse durch Voxel-basierte multiple Regression in SPM8 .....</i>	<i>25</i>
2.7.5	<i>Multiple Imputation der LRP-1 Daten und Analyse .....</i>	<i>27</i>
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>29</b>
3.1	INTRARATER-RELIABILITÄT.....	29
3.2	VERGLEICHBARKEIT DER AUFNAHMEN UNTERSCHIEDLICHER MAGNETRESONANZTOMOGRAPHEN.....	29
3.3	PATIENTENKOLLEKTIVE UND DESKRIPTIVE STATISTIK .....	29

3.3.1	<i>Gesamtstichprobe</i> .....	29
3.3.2	<i>Verlaufsstichprobe</i> .....	35
3.3.3	<i>Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven</i> .....	44
3.4	HYPOTHESE 1: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN MARKLAGERHYPERINTENSITÄTEN UND AUFNAHME DES <sup>11</sup> C-PIB-PHARMAKONS IM QUERSCHNITT.....	45
3.4.1	<i>Bivariate Korrelation</i> .....	45
3.4.2	<i>Gruppenanalyse</i> .....	48
3.5	HYPOTHESE 2: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DER ZUNAHME DER MARKLAGERHYPERINTENSITÄTEN UND DER ZUNAHME DER <sup>11</sup> C-PIB-AUFNAHME.....	51
3.5.1	<i>Mittelwertvergleich und bivariate Korrelation</i> .....	51
3.5.2	<i>Lineare Regressionsanalyse und Einbezug von Kovariaten</i> .....	56
3.6	HYPOTHESE 3: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN MARKLAGERHYPERINTENSITÄTEN BEI ERSTUNTERSUCHUNG UND DER ZUNAHME DER <sup>11</sup> C-PIB-AUFNAHME.....	59
3.6.1	<i>Korrelationsanalyse auf Ebene anatomischer Zielregionen</i> .....	59
3.6.2	<i>Lineare Regressionsanalyse auf Ebene anatomischer Zielregionen</i> .....	61
3.6.3	<i>Voxel-basierte multiple Regressionsanalyse</i> .....	68
3.6.4	<i>Um LRP-1-Polymorphismus erweiterte Betrachtung</i> .....	71
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>72</b>
4.1	ZUSAMMENHANG ZWISCHEN MARKLAGERHYPERINTENSITÄTEN UND AUFNAHME DES <sup>11</sup> C- PIB-PHARMAKONS IM QUERSCHNITT .....	72
4.2	ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DER ZUNAHME DER MARKLAGERHYPERINTENSITÄTEN UND DER ZUNAHME DER <sup>11</sup> C-PIB-AUFNAHME.....	74
4.3	ZUSAMMENHANG ZWISCHEN MARKLAGERHYPERINTENSITÄTEN UND DER ZUNAHME DER <sup>11</sup> C- PIB-AUFNAME .....	77
4.4	GRENZEN DER VORGESTELLTEN ARBEIT .....	85
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>86</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>88</b>

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 1</b>	Projektion der verwendeten „aal“-Maske auf Transversalschnitten eines gesunden Hirnes, aufgenommen in MRT-Technik.....	18
<b>Abb. 2</b>	Verteilung der Diagnosen in der Gesamtstichprobe.....	33
<b>Abb. 3</b>	Stärke der <sup>11</sup> C-PiB-Pharmakonaufnahme in Abhängigkeit des ApoE-Genotyps und der Diagnose in der Gesamtstichprobe.....	34
<b>Abb. 4</b>	Marklagerhyperintensitätswert in Abhängigkeit des ApoE-Genotyps und der Diagnose in der Gesamtstichprobe.....	35
<b>Abb. 5</b>	Verteilung der Diagnosen in der Verlaufsstichprobe .....	40
<b>Abb. 6</b>	Stärke der <sup>11</sup> C-PiB-Pharmakonaufnahme in Abhängigkeit des ApoE-Genotyps und der Diagnose in der Verlaufsstichprobe zum ersten Untersuchungszeitpunkt.....	41
<b>Abb. 7</b>	Veränderung der <sup>11</sup> C-PiB-Pharmakonaufnahme in Abhängigkeit des ApoE-Genotyps und der Diagnose in der Verlaufsstichprobe .....	42
<b>Abb. 8</b>	Marklagerhyperintensitätswert in Abhängigkeit des ApoE-Genotyps und der Diagnose in der Verlaufsstichprobe zum ersten Untersuchungszeitpunkt.....	43
<b>Abb. 9</b>	Veränderung der Marklagerhyperintensitätswerte in Abhängigkeit des ApoE-Genotyps und der Diagnose in der Verlaufsstichprobe .....	44
<b>Abb. 10</b>	Dreidimensionales Streudiagramm der Regressionsanalyse der Differenz der PiB-Aufnahmequotienten mit den Marklagerhyperintensitäten (DPiBcortMittel, 1WMHsubcort) kontrolliert für die ApoE ε4-Genodosis in der Stichprobe mit der Diagnose Alzheimer-Krankheit.....	64
<b>Abb. 11</b>	Projektion der voxelbasierten Regressionalanalyse auf die cerebrale Oberfläche.....	69
<b>Abb. 12</b>	Projektion der voxelbasierten Regressionsanalyse auf axiale Schnitte des ICBM-152-Standardhirns .....	70

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1</b>	Demographische und klinische Patientendaten in der Stichprobe mit der Diagnose Demenz bei Alzheimer-Krankheit.....	31
<b>Tabelle 2</b>	Demographische und klinische Patientendaten in der Gesamtstichprobe .....	32
<b>Tabelle 3</b>	Demographische und klinische Patientendaten in der Verlaufsstichprobe mit der Diagnose Demenz bei Alzheimer-Krankheit.....	37
<b>Tabelle 4</b>	Demographische und klinische Patientendaten in der gesamten Verlaufsstichprobe.....	39
<b>Tabelle 5</b>	Bivariate Korrelationen zwischen den globalen Werten der Marklagerhyperintensitäten und der PiB-Aufnahmekoeffizienten (1WMH, 1PiB).....	46
<b>Tabelle 6</b>	Bivariate Korrelationen zwischen den Teilwerten der Marklagerhyperintensitäten und der PiB-Aufnahmekoeffizienten (1WMH, 1PiB).....	47
<b>Tabelle 7</b>	Demographische und klinische Daten der Patienten mit 1WMHges $\leq 7$ .....	49
<b>Tabelle 8</b>	Demographische und klinische Daten der Patienten mit 1WMHges $> 7$ .....	50
<b>Tabelle 9</b>	Mittelwertvergleiche zwischen Erst- und Zweituntersuchung in der Verlaufsstichprobe.....	52
<b>Tabelle 10</b>	Mittelwertvergleiche der regionalen subcorticalen Marklagerhyperintensitäten zwischen Erst- und Zweituntersuchung in der Verlaufsstichprobe.....	53
<b>Tabelle 11</b>	Mittelwertvergleiche der regionalen $^{11}\text{C}$ -PiB-Aufnahmekoeffizienten zwischen Erst- und Zweituntersuchung in der Verlaufsstichprobe.....	54
<b>Tabelle 12</b>	Bivariate Korrelationen zwischen den Differenzen der Marklagerhyperintensitäten und der PiB-Aufnahmekoeffizienten (DWMH, DPiB) im Verlauf.....	55
<b>Tabelle 13</b>	Bivariate Korrelationen zwischen den Differenzen der regionalen Marklagerhyperintensitäten und den regionalen PiB-Aufnahmekoeffizienten (DWMH Einzelregionen, DPiB Einzelregionen) im Verlauf.....	56

<b>Tabelle 14</b>	Regressionsanalysen zwischen der Differenz der PiB-Aufnahmequotienten und der Marklagerhyperintensitäten (DPiB und DWMH) im Verlauf, kontrolliert für Alter, Krankheitsdauer und Genotyp.....	58
<b>Tabelle 15</b>	Bivariate Korrelationen zwischen den Marklagerhyperintensitäten und der Differenz der PiB-Aufnahmequotienten im Verlauf (1WMH, DPiB) .....	60
<b>Tabelle 16</b>	Bivariate Korrelationen zwischen den regionalen Marklagerhyperintensitäten und den Differenzen der regionalen PiB-Aufnahmequotienten (1WMH, DPiB).....	61
<b>Tabelle 17</b>	Regressionsanalysen der Differenzen der PiB-Aufnahmequotienten mit den Marklagerhyperintensitäten (DPiB und 1WMH), kontrolliert für Alter, Krankheitsdauer und Genotyp in der Stichprobe mit der Diagnose Alzheimer-Krankheit.....	63
<b>Tabelle 18</b>	Regressionsanalysen der Differenzen der PiB-Aufnahmequotienten mit den Marklagerhyperintensitäten (DPiB und 1WMH), kontrolliert für Alter, Krankheitsdauer und Genotyp in der Stichprobe aller Diagnosen.....	65
<b>Tabelle 19</b>	Regressionsanalysen der regionalen Differenzen der PiB-Aufnahmequotienten mit den regionalen Marklagerhyperintensitäten (DPiB und 1WMH), kontrolliert für den Apolipoprotein E-Genotyp in der Stichprobe mit der Diagnose Alzheimer-Krankheit .....	67

## Abkürzungsverzeichnis

APP:	Amyloid-precursor-Protein
ApoE:	Apolipoprotein E
CDR-SOB:	Clinical Dementia Rating scale – Sum of Boxes
CERAD-NAB:	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease – Neuropsychological Assessment Battery
FDG:	18F-Fluor-2-deoxy-glucose
FLAIR:	fluid attenuated inversion recovery
FWE:	family wise error
LRP-1:	lipoprotein receptor related protein 1
MMST:	Mini-Mental-Status-Test
MRT:	Magnetresonanztomographie
NINCDS-ADRDA:	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (und) Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association
PET:	Positronenemissionstomographie
PiB:	11C-Pittsburgh-Compound-B
TSE:	turbo spin echo
WMH:	white matter hyperintensities (Marklagerhyperintensitäten)

Variablenschlüssel: w: Zeitpunkt; x: Methode; y: betrachtetes Areal; z: Volumenkorrektur

1-	xyz:	erhoben am ersten Untersuchungszeitpunkt
2-	xyz:	erhoben am zweiten Untersuchungszeitpunkt
D-	xyz:	Differenz aus Zweit- minus Erstuntersuchung
w -WMH-	yz:	Marklagerhyperintensitätswert
w -PiB-	yz:	Quotient der PiB-Aufnahmeintensität der Zielregion y zur Vermis
wx -ges-	z:	Werte aus dem gesamten betrachteten Hirnareal
wx -cort-	z:	Werte aus den corticalen Hirnarealen
wx -subcort-	z:	Werte aus den subcorticalen Hirnarealen
wx -pv-	z:	Werte aus der periventriulären Region der weißen Substanz
wxy -Mittel:		bezüglich der Größe der Einzelregionen volumenkorrigierte Werte

2PiBcortMittel: volumenkorrigierter Quotient der PiB-Aufnahme der gesamten Hirnrinde zur PiB-Aufnahme der Vermisregion zum zweiten Untersuchungszeitpunkt

# **1 Einleitung**

## **1.1 Die Amyloid-Hypothese**

Die Alzheimer-Krankheit ist mit bis zu 60% die häufigste Ursache einer Demenz (Möller et al., 2009, S.202) aber in ihrer Pathogenese nicht gänzlich verstanden. Die am besten untersuchte und diskutierte Erklärung ihrer Entstehung ist die Amyloid-Hypothese (Hardy and Allsop, 1991; Selkoe, 1991). Ihr liegt die Annahme zugrunde, dass das zunächst physiologische Spaltprodukt des transmembranen „Amyloid-precursor-Protein“ (APP), das Beta-Amyloid, parenchymal aufgrund einer Imbalance von Produktion und Elimination in zu hoher Konzentration im Gehirn vorliegt und es so zu Aggregation und Ablagerungen insbesondere in Form von neurotoxischen Plaques kommt. Vor allem das 42 Aminosäuren lange Beta-Amyloid<sub>1-42</sub> neigt zur Bildung von zunächst löslichen Oligomeren und später von unlöslichen diffusen Plaques, die sowohl direkt synaptisch als auch über eine Gewebereaktion der Astrozyten und Gliazellen zu neuronalen Schäden führen. Im Zuge dieser Abwehrreaktion entstehen lokal um die Ablagerungen neuritische Plaques mit einem Milieu von oxidativem Stress, der die Funktion der umgebenden Neuronen beeinträchtigt. Unter anderem verschiebt sich hierdurch das Gleichgewicht der intrazellulären Kinase- und Phosphataseaktivität, so dass es zur Ausbildung hyperphosphorylierter Fibrillenbündel des tau-Proteins kommen, die die Stabilität der Mikrotubuli mindern und ebenfalls neurotoxisch wirken (Hardy and Selkoe, 2002). In der Folge geht die Zahl der Synapsen und intakten Neuronen massiv zurück, vor allem im Bereich der Temporal- und Parietallappen, Dies führt schließlich zu den charakteristischen Krankheitssymptomen bis hin zur Demenz.

Bei einem geringen Anteil der betroffenen Patienten führen Mutationen in den Genen für das APP oder dessen Degradationsenzymen  $\beta$ - und  $\gamma$ -Sekretase zu einer erhöhten Produktion von Beta-Amyloid<sub>1-42</sub>. In diesen Fällen der erblichen Alzheimer-Krankheit setzt die Symptomatik häufig bereits bedeutend früher als bei der sporadischen Form ein. Für die deutlich häufigere, sporadische Variante stellt hingegen das Vorliegen eines  $\epsilon 4$ -Allels im Genotyp des Apolipoprotein E den stärksten genetischen Risikofaktor dar (Genin et al., 2011; Saunders et al., 1993).



## 1.2 Amyloid-Bildgebung mittels $^{11}\text{C}$ -PiB

Bisher waren neuropathologische Untersuchungen post mortem oder eine Hirnbiopsie die einzige Möglichkeit, das Ausmaß der Beta-Amyloid-Ablagerungen zu quantifizieren und die Diagnose Alzheimer-Krankheit definitiv zu stellen.

Seit 2003 gibt es die Möglichkeit, die Amyloid-Ablagerungen des Gehirns mittels Bildgebung darzustellen. Forscher der Universität Pittsburgh, Pennsylvania, U.S.A., verwendeten den bereits verbreitet zur histologischen Amyloid-Darstellung eingesetzten Farbstoff Thioflavin-T als Grundgerüst für die Entwicklung des Radiopharmakons „Pittsburgh Compound B“ (PiB, 2-(4'-[ $^{11}\text{C}$ ]-Methylaminophenyl)-6-Hydroxybenzothiazole) (Mathis et al., 2003). Dieser erste in-vivo Marker bindet vornehmlich an fibrilläres Beta-Amyloid in  $\beta$ -Faltblattstruktur und ermöglicht so eine quantitative und topographische Darstellung der Beta-Amyloid-Ablagerungen von lebenden Alzheimer-Patienten mittels einer Positronenemissionstomographie. Dabei entspricht die topographische Verteilung der Pathologie den Erkenntnissen aus pathologischen Studien (Klunk et al., 2004).

Im Vergleich zu Post-mortem-Untersuchungen liegt ein entscheidender Vorteil dieser Methode in der Möglichkeit, den Verlauf der Pathologie im Längsschnitt zu beurteilen und darüber hinaus den Effekt von Interventionsmaßnahmen zu evaluieren.

## 1.3 Charakteristika und Ursachen der Marklagerhyperintensitäten

Der Ausdruck der Marklagerhyperintensitäten, oder auch Leukoaraiose (Hachinski et al., 1986), beschreibt eine in der Schnittbildgebung des Gehirns mittels MRT darstellbare Veränderung der weißen Substanz, deren Krankheitswert und heterogene Pathogenese noch nicht vollständig verstanden ist. So finden sich histopathologisch in den betroffenen Gebieten sowohl Veränderungen des Stroma in Form von Myelinverlust und Gliose als auch vaskuläre Schäden, die sich durch lakunäre Infarkte, dilatierte Perivaskulärräume und Arteriosklerose äußern. Erhöhtes Alter, Bluthochdruck, Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen stellen die hauptsächlichen Risikofaktoren für ihr Entstehen dar (O'Brien et al., 1996; Pantoni and Garcia, 1997).

Trotz der Häufigkeit, mit der Marklagerhyperintensitäten auch bei gesunden Menschen gefunden werden (Breteler et al., 1994; de Leeuw et al., 2001), dienen sie als Indikator für das Auftreten und die Prognose verschiedener Krankheitsbilder wie Depressionen,

Gangstörungen und kognitiver Defizite bis hin zur Demenz (Briley et al., 2000; Pantoni, 2008). Als Indikator für mikrovaskuläre Schäden sind die Marklagerhyperintensitäten insbesondere als Korrelat für einen Defekt der kleinen cerebralen Gefäße mit verdickter Basalmembran und eingeschränkter Schranken- sowie Transportfunktion der Blut-Hirn-Schranke von Bedeutung (Ben-Assayag et al., 2012; Pantoni, 2010; Wardlaw et al., 2013).

### 1.4 Eliminationswege des Beta-Amyloid aus dem Gehirn

Vier Mechanismen sind zu unterschiedlichen Teilen daran beteiligt, Beta-Amyloid aus dem Hirngewebe zu entfernen.

So wird Beta-Amyloid direkt im interstitiellen Raum unter anderem durch die Metalloproteasen Nephilysin und „insulin-degrading-enzyme“ (IDE) gespalten. Dieser Weg scheint für einen Großteil des Amyloid-Abbaus verantwortlich zu sein (Iwata et al., 2000; Leissring et al., 2003; Malito et al., 2008). Darüber hinaus findet mit steigender Amyloid-Belastung eine zelluläre Antwort durch Mikrogliazellen und Astrozyten statt, die Beta-Amyloid sowie dessen Fragmente aufnehmen und spalten (Akiyama et al., 1996; Wyss-Coray et al., 2003).

Das Gehirn hat anders als die meisten übrigen Körpergewebe keine dedizierte lymphatische Drainage. Während der Liquor zum größten Teil über die Granulationes arachnoideae und entlang der Spinalnervenzwurzeln abgeleitet wird, findet die interstitielle Flüssigkeit des Gehirns ihren Abfluss hauptsächlich retrograd entlang des arteriellen Schenkels des cerebrovaskulären Systems in Richtung der zervikalen Lymphknoten (Carare et al., 2008; Szentistvanyi et al., 1984; Weller et al., 2009). Für im Interstitium anfallendes, gelöstes Beta-Amyloid sind in diesem Zusammenhang zwei Mechanismen entscheidend: Direkt über die Blut-Hirn-Schranke erfolgt ein membranvermittelter Transport in das Gefäßlumen unter anderem mithilfe des „lipoprotein receptor-related protein 1“ (LRP1) (Zlokovic, 2005). Daneben findet auch entlang des Virchow-Robin-Raumes ein perivaskulärer Abfluss des löslichen Beta-Amyloids statt. Dessen Eliminationsbeitrag ist dem direkten Membrantransport allerdings physiologischer Weise deutlich unterlegen (Preston et al., 2003; Weller et al., 2008). Dabei ist die Funktion des perivaskulären Abflussmechanismus maßgeblich von

einer intakten Pulsation der Gefäßwand abhängig (Schley et al., 2006; Weller et al., 2008).

Diese Eliminationswege führen wohl im Zusammenspiel dazu, dass es unter normalen Umständen sowie bei moderat erhöhter Produktion von Beta-Amyloid zunächst nicht zu einer Ablagerung kommt. Erst eine verminderte Kapazität der Eliminationswege könnte zur Ablagerung von Beta-Amyloid führen.

### 1.5 Möglichkeit verlaufsmodifizierender Therapiestrategien

Bisher beschränkt sich die etablierte medikamentöse Therapie der Alzheimer-Krankheit auf rein symptomatisch wirkende Stoffe der Gruppen der Acetylcholinesterase-Inhibitoren und der NMDA-Rezeptor-Antagonisten. Diese sind zwar oftmals in der Lage, die Symptome der Krankheit abzumildern, können den Verlauf allerdings nicht nachhaltig beeinflussen oder präventiv wirken (Tayeb et al., 2012).

Basierend auf der Amyloid-Hypothese werden verschiedene potentiell verlaufsmodifizierende Therapiestrategien erforscht. Insbesondere die Verminderung der Entstehung von Beta-Amyloid durch medikamentöse Hemmung der  $\beta$ - und  $\gamma$ -Sekretasekomplexe sowie eine erhöhte Clearance des Beta-Amyloid aus dem Hirngewebe über passive und aktive Immunisierung stehen dabei im Mittelpunkt der Forschung (Holmes et al., 2008; Mangialasche et al., 2010; Schneider et al., 2014).

Angesichts der Erkenntnisse über die perivaskuläre Eliminationsroute des Beta-Amyloid erscheint eine Einflussnahme auf den Verlauf der Alzheimer-Krankheit auch über einen vaskulär orientierten Therapieansatz möglich (Thal et al., 2003), nicht zuletzt, da sich die bekannten Risikofaktoren für die Alzheimer-Krankheit und die Entstehung von Marklagerhyperintensitäten im vaskulären Bereich stark überschneiden (Hommet et al., 2011).

### 1.6 Ziele der vorliegenden Arbeit

Das Zusammenspiel zwischen cerebralen Gefäßschäden und der Ablagerung von Beta-Amyloid wurde bisher hauptsächlich post mortem untersucht. In-vivo-Untersuchungen, die für eine aussagekräftige Einschätzung der Richtung und der Relevanz des

Zusammenhanges nötig sind, wurden jedoch bisher nur selten durchgeführt (Noh et al., 2014).

Als Korrelat für mikrovaskuläre Schäden und insbesondere Schäden des perivaskulären Raumes wurden bisher Marklagerhyperintensitäten identifiziert und verwendet. Es ist deshalb wahrscheinlich, dass Marklagerhyperintensitäten auch ein Indikator für eine durch Schäden des perivaskulären Raumes hervorgerufene Störung der perivaskulären Drainageroute sind und somit eine verminderte Eliminationskapazität für Beta-Amyloid anzeigen. In diesem Fall wären Marklagerhyperintensitäten mit einer größeren Menge Beta-Amyloid oder einem schnelleren Zuwachs der Beta-Amyloid-Ablagerungen vergesellschaftet.

Die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit ist daher die Prüfung folgender Hypothesen:

Hypothese 1: In einem im Querschnitt untersuchten Patientenkollektiv findet sich ein positiv gerichteter Zusammenhang zwischen der Ausprägung der Marklagerhyperintensitäten, die das Ausmaß der Schäden an kleinen cerebralen Gefäßen darstellt, und der cerebralen Aufnahme des <sup>11</sup>C-Pittsburgh-Compound-B Radiopharmakons als Maß der cerebralen Beta-Amyloid-Belastung.

Hypothese 2: In einem im Längsschnitt untersuchten Patientenkollektiv findet sich eine Zunahme sowohl der Marklagerhyperintensitäten, die das Ausmaß der fortschreitenden Schäden an kleinen cerebralen Gefäßen darstellen, als auch der cerebralen Aufnahme des <sup>11</sup>C-Pittsburgh-Compound-B Radiopharmakons als Maß der zunehmenden Beta-Amyloid-Ablagerung im Hirngewebe. Zwischen der Zunahme der beiden Pathologien besteht ein positiv gerichteter Zusammenhang.

Hypothese 3: In einem im Längsschnitt untersuchten Patientenkollektiv findet sich ein positiv gerichteter Zusammenhang zwischen der Ausprägung der Marklagerhyperintensitäten zum ersten Untersuchungszeitpunkt, die das Ausmaß der Schäden an kleinen cerebralen Gefäßen zu Anfang darstellt, und der Zunahme der cerebralen Aufnahme des <sup>11</sup>C-Pittsburgh-Compound-B Radiopharmakons als Maß der zunehmenden Beta-Amyloid-Ablagerung im Hirngewebe.

In einer konsekutiven Zusammenschau nach Prüfung der Hypothesen ließe sich nun folgendes postulieren:

- Der im Querschnitt gezeigte Zusammenhang stellt lediglich eine Assoziation der Marklagerhyperintensitäten mit der Aufnahme des  $^{11}\text{C}$ -Pittsburgh-Compound-B Radiopharmakons dar, eine nähergehende Aussage ist zunächst nicht möglich.
- Falls sich im Längsschnitt für beide Pathologien gleichermaßen eine Dynamik zeigt, könnte dies auf eine mögliche Kausalität zwischen Marklagerhyperintensitäten und der Aufnahme des  $^{11}\text{C}$ -Pittsburgh-Compound-B Radiopharmakons beziehungsweise der hierdurch abgebildeten Pathologien hindeuten.
- Falls sich die Dynamik der Aufnahme des  $^{11}\text{C}$ -Pittsburgh-Compound-B Radiopharmakons im Längsschnitt zu einem signifikanten Teil durch die Ausprägung der Marklagerhyperintensitäten zum Zeitpunkt des Studienbeginnes vorhersagen lassen, ließe dies unter Umständen auf einen prädiktiven Charakter der Marklagerhyperintensitäten für die Fortentwicklung der Beta-Amyloid-Pathologie schließen.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Rekrutierung und Einschluss der Patienten in die Studie**

Für die Studie wurden Patienten herangezogen, die im Zeitraum von Februar 2005 bis März 2010 in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Technischen Universität München in Behandlung waren. Die Teilnahme war freiwillig und die Teilnehmer erhielten keine Aufwandsentschädigungen oder Honorare. Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München genehmigt.

#### **2.1.1 Aufnahme-prozedere**

Sämtliche Patienten durchliefen bei Aufnahme folgende klinischen Untersuchungen und Interviews: Die Patienten erhielten eine körperliche, neurologische und psychiatrische Untersuchung sowie eine Laboruntersuchung des Blutes. Neben der Erstellung eines ausdifferenzierten Blutbildes wurden dabei die Ionen- und Glukosekonzentrationen sowie die Spiegel für TSH, fT3, fT4, Folsäure und Vitamin B12 ermittelt. Zusätzlich erfolgte eine serologische Untersuchung auf Lues (TPHA-Suchtest) und Borreliose (ELISA-Test für IgM und IgG). Falls die Patienten gesondert zustimmten, wurde eine Genotypisierung für Apolipoprotein E nach der Methode Zivelins vorgenommen (Zivelin et al., 1997), mit deren Hilfe die Anzahl der  $\epsilon 4$ -Allele bestimmt wurde. In einem Teil der Fälle wurde darüber hinaus die Ausprägung des C667T-Polymorphismus des LRP-1-Genes bestimmt.

Zur Einschätzung der kognitiven Fähigkeiten und Einschränkungen wurden ein Mini-Mental-Status-Test [MMST, (Folstein et al., 1975)] und eine CERAD-NAB [Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease – Neuropsychological Assessment Battery (Morris et al., 1989)] durchgeführt. Der Symptombeginn der demenziellen Erkrankung wurde fremdanamnestisch ermittelt. Um den Schweregrad des dementiellen Syndroms abzubilden, wurde in den Interviews zusätzlich die Clinical Dementia Rating scale erhoben. Weiter Verwendung fand insbesondere die Summe der Einzelwerte (Sum of Boxes, CDR-SOB), da diese das Ergebnis mit 18 möglichen Ausprägungen zum einen feiner im Vergleich zu CDR (4-stufige Skala) auflöst, und zum anderen eine

Verhältnisskala darstellt, was eine weitergehende statistische Verwendung erlaubt. Anhand dieser Untersuchungen wurde entsprechend den Kriterien der NINCDS-ADRDA Arbeitsgruppe (McKhann et al., 1984) („National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke“ - „Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association“) die klinische Diagnose einer „wahrscheinlichen Demenz bei Alzheimer-Krankheit“ gestellt. Eine Demenzdiagnose wurde den Kriterien der ICD-10 entsprechend gestellt und anhand des Globalwertes der CDR in die Schweregrade „leichte kognitive Störung (LKS) bei Verdacht auf Alzheimer-Krankheit“, „leichtgradige Demenz bei Alzheimer-Krankheit“, „mittelgradige Demenz bei Alzheimer-Krankheit“ oder „schwergradige Demenz bei Alzheimer-Krankheit“ unterschieden. Die Patienten mit der klinischen Diagnose einer Alzheimer-Krankheit gingen jeweils gesondert in die weitere Auswertung der Daten ein. Unterschieden wurden des Weiteren anhand üblicher klinischer Algorithmen die Diagnosen „frontotemporale Demenz“, „semantische Demenz“, „Parkinson-assoziierte Demenz“, „cerebrale Amyloid-Angiopathie“ sowie „andere Diagnose“ und „gesund“.

Zum Zeitpunkt ihrer Einbeziehung in die Studie wurden von allen Patienten Schichtaufnahmen des Kopfes mit den bildgebenden Verfahren der Magnetresonanztomographie (MRT) und der Positronenemissionstomographie (PET) angefertigt. Für die PET wurden gesondert sowohl  $^{18}\text{F}$ -FDG ( $^{18}\text{F}$ -Fluor-2-deoxy-glucose) als auch  $^{11}\text{C}$ -PiB ( $^{11}\text{C}$ -Pittsburgh-Compound-B) als Radiopharmakon verwendet.

Ein Teil der in die Studie aufgenommenen Patienten konnte zu einem Zeitpunkt etwa zwei Jahre nach ihrer ersten Untersuchung und Aufnahme in die Studie ein zweites Mal nach demselben Protokoll untersucht werden.

### 2.1.2 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten mit dem Verdacht auf eine demenzielle Erkrankung, bei denen eine kraniale MRT-Untersuchung durchgeführt wurde. Für die Untersuchung mit dem  $^{11}\text{C}$ -PiB Radiopharmakon mussten die Patienten nach ausführlicher Aufklärung ihr Einverständnis erklären. Für die Aufnahme in die Gruppe der Nachuntersuchten war Voraussetzung, dass zusätzlich zu den NINCS-ARDA-Kriterien für eine „wahrscheinliche Alzheimer-Krankheit“ in der vorangegangenen  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-Untersuchung ein für die Alzheimer-Demenz typisches Muster (temporo-parietaler Glucosehypometabolismus)

als zusätzlicher Biomarker zur Festigung der Diagnose zu erkennen war (Frisoni et al., 2011; McKhann et al., 2011).

### 2.1.3 Ausschlusskriterien

Nicht eingeschlossen wurden Patienten, deren MRT-Untersuchung oder PET-Untersuchung nicht oder nicht vollständig durchgeführt werden konnte oder denen eine solche Untersuchung aufgrund von Klaustrophobie oder Unruhezuständen nicht zumutbar war. In Einzelfällen führte eine fehlerhafte Datenstruktur der MRT-Aufnahmen ebenfalls zu einem Ausschluss des Patienten. Des Weiteren wurden Patienten nicht in die Auswertung eingeschlossen, wenn sie die Diagnose „gesund“ erhalten hatten oder sich in der weitergehenden Diagnostik der Verdacht auf eine andere Genese der kognitiven Leistungsminderung als die Alzheimer-Krankheit ergeben hatte.

Patienten wurden auch ausgeschlossen, falls Kontraindikationen wie eine schwere Niereninsuffizienz gegen die Untersuchung mittels PET bestanden.

Darüber hinaus wurden Patienten ausgeschlossen, wenn sie aufgrund ihrer fortgeschrittenen demenziellen Erkrankung nicht einwilligungsfähig waren.

Aus der Gruppe der Zweituntersuchten wurden Patienten ausgeschlossen, wenn die Schnittbildaufnahmen aus jedweden Gründen nicht durchführbar oder unvollständig waren.

## 2.2 Bildgebende Verfahren

### 2.2.1 MRT-Bildgebung

Binnen eines Monats ab der ersten Vorstellung wurden von jedem aufgenommenen Patienten MRT-Aufnahmen in den Sequenzen T1 als hochaufgelöster 3D-Datensatz, T2-TSE (T2-gewichtete Turbo-Spin-Echo-Sequenz) und T2-FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) angefertigt. Sämtliche Aufnahmen wurden ohne Kontrastmittel durchgeführt. Da es im Laufe der Studie zu einem Wechsel der Gerätegeneration kam, wurden die Aufnahmen auf zwei verschiedenen Geräten angefertigt.



44 der 105 MRT-Aufnahmen zum ersten Untersuchungszeitpunkt wurden auf einem „1,5 Tesla Magnetom Symphony“ Gerät der Firma Siemens (Siemens AG, Erlangen) angefertigt. Es wurden folgende Parameter für die Sequenzen verwendet:

3D-T1: Repetitionszeit (TR) von 1520 ms, Echozeit (TE) von 3,93 ms, 1 mm Schichtdicke

T2-TSE: TR von 4510 ms, TE von 104 ms, 6 mm Schichtdicke

T2-FLAIR: TR von 8500 ms, TE von 120 ms, 5 mm Schichtdicke

61 der 105 MRT-Aufnahmen zum ersten Untersuchungszeitpunkt wurden auf einem „Achieva 3.0T“ Gerät der Firma Philips (Royal Philips Electronics N.V., Amsterdam, Niederlande) angefertigt.

In den einzelnen Sequenzen fanden folgenden Parameter Verwendung:

3D-T1: MPRage-Sequenz, TR von 700 ms, TE von 3,2 ms, 1 mm Schichtdicke

T2-TSE: TR von 3000 ms, TE von 80 ms, 4 mm Schichtdicke

T2-FLAIR: TR von 11000 ms, TE von 120 ms, 4 mm Schichtdicke

Bei insgesamt sieben Patienten wurde aus organisatorischen Gründen keine FLAIR-Sequenz durchgeführt, in diesen Fällen wurde die T2-gewichtete TSE-Sequenz durchgeführt und verwendet.

Zum zweiten Untersuchungszeitpunkt wurden von 25 Patienten erneut MRT-Aufnahmen angefertigt, davon 23 mit dem „Achieva 3.0T“ Gerät und zwei mit dem „1,5 Tesla Magnetom Symphony“ Gerät. Es kamen jeweils dieselben Parameter wie bei der Erstuntersuchung zur Erstellung der einzelnen Sequenzen zum Einsatz.

### 2.2.2 PET-Untersuchungen

Bei jedem Patienten wurden PET-Untersuchungen zum einen mit radioaktiv markierter Glucose ( $^{18}\text{F}$ -Fluor-2-deoxy-glucose) und zum anderen mit der radioaktiven Indikatorsubstanz  $^{11}\text{C}$ -Pittsburgh-Compound-B durchgeführt.

Sämtliche PET-Untersuchungen wurden auf einem Siemens „ECAT HR+ PET“-Gerät (CTI, Knoxville, Tennessee, Vereinigte Staaten von Amerika) durchgeführt. Die für die Untersuchungen benötigten Radiopharmaka  $^{18}\text{F}$ -FDG und  $^{11}\text{C}$ -PiB wurden mithilfe eines Zyklotrons in derselben Einrichtung hergestellt.

Die sehr kurzen Halbwertszeiten von lediglich 20,39 Minuten bei  $^{11}\text{C}$  sowie 109,77 Minuten bei  $^{18}\text{F}$  bedingen auch, dass der Abfall der Zerfallsaktivität im Untersuchungszeitraum relevant wird, und die Aufnahmen somit kontinuierlich der

geringer werdenden Menge noch im Körper vorhandenen Radiopharmakons angepasst werden mussten.

#### 2.2.2.1 <sup>18</sup>F-FDG-PET-Untersuchung

Das Radiopharmakon <sup>18</sup>F-FDG kann zur Darstellung der Aktivität des Energiemetabolismus von Hirnregionen verwendet werden. Diese Verwendung basiert auf der Tatsache, dass derart markierte Glukose mittels membranständiger Transporter der GLUT-Familie ins Zellinnere gelangt und dort durch die Hexokinase zu Glucose-6-Phosphat phosphoryliert wird, womit ein Rücktransport nach extrazellulär unmöglich wird. Dem weiteren Abbau durch die Reaktionen der Glykolyse steht die markierte 2-Deoxy-Glukose aufgrund ihrer fehlenden Hydroxylgruppe jedoch nicht zur Verfügung und bleibt daher innerhalb der Zellen gefangen. Daher reichert sie sich im Zellplasma metabolisch aktiver Zellen vermehrt an (Yu, 2006).

Den Patienten wurde in Ruhe vor der Untersuchung eine Dosis <sup>18</sup>F-FDG mit einer Radioaktivität von 370 Megabecquerel intravenös injiziert. Während der darauf folgenden Wartezeit und der Untersuchung selbst wurden sie gebeten, in körperlicher Ruhe zu bleiben und die Augen geschlossen zu halten. Dies diente der möglichst geringen Aufnahme des Radiopharmakons in die Muskulatur und die Schichten der Retina. Der Untersuchungsraum war leise und abgedunkelt, um eine reizarme Umgebung zu garantieren. 30 Minuten nach der Injektion wurde die Bildaufzeichnung gestartet. In einer Sequenz wurden drei unabhängige Aufnahmen von zehn, fünf und nochmals fünf Minuten Belichtungszeit im dreidimensionalen Betriebsmodus angefertigt.

Anschließend wurden die Einzelaufnahmen zu einem Datensatz verrechnet und dieser bezüglich möglicher Abschwächungseffekte, zum Beispiel an verschieden dickem Knochengewebe, korrigiert. Zu diesem Zweck wurde zusätzlich ein Transmission Scan gefahren. Hinzu kam eine Korrektur für Streueffekte und Totzeiteffekte des Detektors. Die fertig entwickelte Schichtbildaufnahme hatte eine Matrixgröße von 128 auf 128 Pixel (2,06 mm Pixelgröße) der Abstand der 63 Schichten untereinander betrug 2,425 mm.

Die Schichtbildaufnahmen der <sup>18</sup>F-FDG-PET Untersuchung wurden auf den für die Alzheimer-Krankheit typischen temporo-parietalen Glucosehypometabolismus mit Aussparung der primären sensomotorischen Cortices hin untersucht (Minoshima, 2003;

Silverman, 2004), um die klinische Diagnose nach den NINCDS-ADRDA-Kriterien durch die Untersuchung eines Biomarkers zu stützen (McKhann et al., 2011).

### 2.2.2.2 <sup>11</sup>C-PiB-PET-Untersuchung

Sämtliche Patienten erhielten in Ruhe das Radiopharmakon <sup>11</sup>C-PiB als eine intravenöse Injektion von 370 Megabecquerel Aktivität. 40 Minuten nach der Injektion wurden im dreidimensionalen Betriebsmodus drei unabhängige Aufnahmen von jeweils zehn Minuten Belichtungszeit angefertigt. Zusätzlich wurde für die Korrektur der regional unterschiedlich starken Signalabschwächung durch umgebendes Gewebe eine Transmissionsuntersuchung durchgeführt, um die Daten diesbezüglich zu korrigieren. Die Ergebnisse der drei Aufnahmen wurden in einem Datensatz zusammenfasst und Korrekturen für Streuung und Totzeiteffekte des Detektors angewandt. Zur anschließenden Rekonstruktion des Bildmaterials wurde die Technik der gefilterten Rückprojektion angewendet.

## 2.3 Geometrische Bildkorrektur

Die in der MRT-Untersuchung gewonnenen 3D-Datensätze wurden anschließend räumlich verzerrt, sodass sie in ihren Ausmaßen einem „Standardhirn“ (ICBM-152) aus 152 gemittelten MRT-Aufnahmen gesunder Gehirne des International Consortium for Brain Mapping entsprachen (Mazziotta et al., 2001). Die hohe Auflösung erlaubte es, die dabei verwendeten Ankerpunkte sehr genau zu definieren. Die Berechnung der Verzerrungsparameter erfolgte automatisch in der Software Statistical Parametric Mapping in der Version 8 (SPM8) (Friston et al., 1995). Die Ergebnisse jedes Vorganges wurden jedoch von Hand auf ihre Richtigkeit kontrolliert. Die in der Software SPM enthaltene, kombinierte Aufnahme „ICBM-152“ war in ihrer ursprünglichen Form derart orientiert, dass die rechte Bildhälfte der rechten Patientenseite entspricht. Für die Verwendung mit klinischen Schnittbildern wurde eine entsprechend gespiegelte Variante verwendet, um mit der klinisch üblichen Schnittbildbetrachtung von caudal und damit der radiologischen Konvention konform zu sein. Somit ergab sich für jedes Gehirn ein individuelles Muster an Verzerrungsparametern, das später in gleicher Form in der Normierung der PET-Aufnahmen Verwendung fand.

Die Aufnahmen der PiB-PET wurden nach der zuvor beschriebenen Bildrekonstruktion ebenfalls in SPM8 mit den MRT-Aufnahmen der entsprechenden Patienten koregistriert, um eventuelle Ungenauigkeiten in der Ausrichtung und der Größe der Darstellung auszuräumen. Diese koregistrierten Aufnahmen wurden anschließend mit den aus dem ersten Arbeitsschritt gewonnenen Verzerrungsparametern auf die Größe des Standardgehirns normiert.

Die  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-Aufnahmen wurden nicht in dieser Weise normiert, da sie lediglich zur individuellen Beurteilung des Hirnmetabolismus Verwendung fanden.

### 2.4 Quantifizierung der Marklagerhyperintensitäten

Die auf den Schnittbildern der Magnetresonanztomographie zu erkennenden Hyperintensitäten des Marklagers und anderer Hirnregionen mussten in einer Weise quantifiziert werden, die verlässliche Aussagen über Korrelationen mit anderen Faktoren wie zum Beispiel den Ergebnissen der PET zuließ.

#### 2.4.1 Theoretische Grundlage der Marklagerhyperintensitätsbefundung

Zu den Anforderungen an einen radiologischen Score gehörte daher zum einen, dass die Marklagerveränderungen mit einer gewissen räumlichen Auflösung im Gehirn erfasst wurde, zum anderen, dass auch die jeweilige Größenausprägung der Läsionen in die Bewertung einfluss. Unter den etablierten Methoden der Quantifizierung kam daher eine „semiquantitative rating scale“ (Scheltens et al., 1993) zum Einsatz, die sowohl eine ausreichend feingradige Unterteilung bezüglich der räumlichen Lage der Hyperintensitäten vorsieht, als auch deren Ausprägung in einem mehrstufigen Schema berücksichtigt. Nach Scheltens et al. wurden dazu folgende Unterteilungen vorgenommen: Hyperintensitäten wurden getrennt in der weißen Substanz, den periventrikulären Bereichen, den Basalganglien und in den infratentoriellen Bereichen erfasst. Dabei wurde die weiße Substanz weiter in den frontalen, parietalen, temporalen und okzipitalen Bereich unterteilt. Die periventrikulären Regionen setzten sich aus den Bereichen um die Vorderhörner, den seitlich an den Ventrikeln gelegenen „Randsäumen“ und den Bereichen um die Hinterhörner der lateralen Ventrikel zusammen. Im Bereich der Basalganglien wurden Nuclues caudatus, Putamen, Globus

pallidus, Thalamus, und die Capsula interna unterschieden. Im infratentoriellen Bereich werden Cerebellum, Mesencephalon, Pons und Medulla oblongata unterschieden.

Für die Verwendung in der vorliegenden Arbeit wurde die Unterteilung wie folgt abgeändert: Die infratentoriellen Bereiche wurden nicht berücksichtigt, da diese, insbesondere die Medulla oblongata, nicht auf allen Schnittbildaufnahmen vollständig abgebildet waren, und Läsionen in diesen Hirnabschnitten nicht für die typische Symptomatik der Alzheimer-Krankheit verantwortlich zu sein scheinen. Des Weiteren wurden Hyperintensitäten der weißen Substanz und der Basalganglien jeweils für die rechte und linke Seite erfasst, um zu einem späteren Zeitpunkt die dadurch höhere räumliche Auflösung für Korrelationsanalysen mit den in  $^{11}\text{C}$ -PiB-Technik gewonnen PET-Daten nutzen zu können. Die Hyperintensitäten im periventrikulären Bereich wurden nicht seitengetreunt betrachtet, da diese Läsionen typischer Weise symmetrisch verteilt imponieren (Englund, 1998).

Je nach Größe und Zahl der Hyperintensitäten wurden nach Scheltens et al. Punkte nach folgendem Schema für die verschiedenen Regionen verteilt:

Falls keine abnormen Hyperintensitäten vorhanden waren, wurden der jeweiligen Region 0 Punkte zugerechnet.

Im periventrikulären Bereich:

- 1 Punkt für Läsionen  $\leq 5\text{mm}$  gemessen senkrecht zur Ventrikelgrenze;
- 2 Punkte für Läsionen  $> 5\text{mm}$  aber  $< 10\text{ mm}$ . An die Ventrikel grenzende Läsionen  $>10\text{ mm}$  wurden dem Bereich der weißen Substanz zugerechnet.

Im Bereich der weißen Substanz und der Basalganglien:

- 1 Punkt für Läsionen  $< 3\text{mm}$ , wenn die Anzahl 5 Läsionen nicht überstieg;
- 2 Punkte für Läsionen  $< 3\text{mm}$ , wenn die Anzahl 5 Läsionen überstieg;
- 3 Punkte für Läsionen einer Größe von 4 – 10 mm, wenn die Anzahl 5 Läsionen nicht überstieg;
- 4 Punkte für Läsionen einer Größe von 4 – 10 mm, wenn die Anzahl 5 Läsionen überstieg;
- 5 Punkte für Läsionen  $\geq 11\text{ mm}$  und beliebiger Anzahl;
- 6 Punkte für flächig konfluierende Läsionen;

Anhand dieser semiquantitativen Einteilung wurden für jede MRT-Untersuchung der Gesamtscore als Summe aller zugeteilten Punkte (WMHges) sowie einzelne Untersummen für die entsprechenden Bereiche berechnet. Im Einzelnen wurden

Untersummen für den subcorticalen Bereich (WMHsubcort), den periventrikulären Bereich (WMHpv) sowie den Bereich der Basalganglien (WMHgang) gebildet.

### 2.4.2 Durchführung der Marklagerhyperintensitätsbefundung

Zur Bestimmung des Hyperintensitätsscore nach Scheltens in der nach den Bedürfnissen dieser Arbeit abgewandelten Form wurden sämtliche MRT-Aufnahmen einem erfahrenen Neuroradiologen der Abteilung Neuroradiologie des Klinikums rechts der Isar vorgelegt. Als Befundungsstation kam eine HPxw4600 Workstation mit drei kalibrierten Totoku Befundungsmonitoren und der Software „EasyVision Workstation“ in der Version R11.4.1 (Sectra IMtec AB, Linköping, Schweden) zum Einsatz. Die Charakteristika und Regeln des Bewertungsscores waren zuvor ausführlich mit dem Kollegen der Neuroradiologie erörtert und diskutiert worden. Die Bewertung erfolgte in für den Radiologen verblindeter Form, indem die Aufnahmen komplett anonymisiert und in zufälliger Reihenfolge zur Analyse angeboten wurden. Dabei wurden dem Radiologen Schnittbilder einer FLAIR-Sequenz (fluid attenuated inversion recovery) vorgelegt. Die zu beurteilenden Hyperintensitäten werden in dieser Sequenz besonders sensitiv erkannt, da sich gewebegebundene Flüssigkeit im Unterschied zu freier Flüssigkeit durch die vergleichsweise lange Inversionszeit hyperintens darstellt. In sieben Fällen war dies aufgrund fehlenden Bildmaterials nicht möglich, sodass die Bildanalyse anhand der ebenfalls Flüssigkeits-sensiblen T2-TSE-Sequenz (T2-turbo-spin-echo) durchgeführt wurde. Als Hilfsmittel standen die Vermessungsfunktion der Befundungsstation sowie eine Tabelle mit den oben erwähnten Grenzwerten für die Vergabe der Punkte zur Verfügung. Die räumlichen Grenzen der einzelnen zu bewertenden Gebiete wurden nach den üblichen anatomischen Grenzmarken für jede Schichtbildreihe im Zuge der Bildanalyse durch den Radiologen definiert und angewendet. Neben der Anzahl und Intensität der T2-hyperintensiven Läsionen wurde durch den Radiologen auch die Qualität der Aufnahme vermerkt sowie auf eventuelle Einschränkungen in der Interpretation hingewiesen. Klar als solche erkennbare Lakunen und Infarktgeschehen wurden nicht in die Bewertung aufgenommen.

In einer Einarbeitungsphase wurden zunächst 50 MRT-Aufnahmen nach diesem Schema bewertet. Da von einem Lernprozess im Zuge der fortschreitenden Verwendung des Bewertungsscores auszugehen war, wurden diese Ergebnisse nicht für die spätere

inhaltliche Auswertung herangezogen, sie flossen jedoch in die Evaluation der Intrarater-Reliabilität der Bewertungsmethode ein.

Sämtliche MRT-Aufnahmen wurden in drei darauf folgenden Sitzungen nach demselben Prinzip analysiert. Die hieraus erhaltenen Ergebnisse fanden Eingang in die spätere inhaltliche Analyse.

## 2.5 Verarbeitung der $^{11}\text{C}$ -PiB-PET-Daten

Nachdem die PET-Aufnahmen bezüglich ihrer Geometrie standardisiert waren, mussten jedoch auch andere Störfaktoren in Betracht gezogen werden. So ist die effektive Zählrate des Positronenemissionstomographen unter anderem von den individuellen anatomischen Gegebenheiten der Patienten abhängig. Hierzu zählen vor allem die unterschiedliche Dicke und damit Durchlässigkeit der Schädelkalotte und die verschieden gut ausgeprägte Durchblutung der Zielregion, welche das An- und Abfluten des Pharmakons beeinflusst. Zusätzlich ist es der extrem kurzen Halbwertszeit des  $^{11}\text{C}$ -Isotopes geschuldet, dass bereits geringfügige Abweichungen vom Untersuchungsprotokoll zu stark variierenden Messintensitäten führen können.

Aus diesen Gründen gingen nicht die absoluten Messwerte der PET-Untersuchung in die Auswertungen ein, sondern es fand ein Verfahren zur Berechnung eines Aufnahmequotienten („reference tissue model“) Anwendung. Dieses Verfahren basiert zum einen auf der anerkannten Tatsache, dass das Kleinhirn und in besonderem Maße die Vermis erst zuletzt von Amyloid-Ablagerungen im Zuge der Alzheimer-Krankheit betroffen ist (Grimmer et al., 2010; McLean et al., 1999; Thal et al., 2002) und zum anderen darauf, dass das Pharmakon  $^{11}\text{C}$ -PiB nur schwach an die im Cerebellum vorherrschende, amorphe Variante der Beta-Amyloid-Ablagerungen (Klunk et al., 2004; Price et al., 2005) bindet. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die gemessenen Werte im Bereich der Vermis dasjenige durch interindividuelle Unterschiede beeinflusste „Grundrauschen“ darstellen, das man bei Betrachtung der für die Beta-Amyloid-Pathologie interessanten Regionen ebenfalls berücksichtigen muss. Kohärent mit dieser Annahme ist, dass sich das durch  $^{11}\text{C}$ -PiB Pharmakon hervorgerufene Signal in der Vermis in longitudinalen Untersuchungen im Gegensatz zu einem steigenden cerebralen Signal in seiner Intensität nicht ändert (Grimmer et al., 2010), und in dieser Region kein signifikanter Unterschied der Signalintensität zwischen Patienten mit und

ohne der Diagnose Alzheimer zu finden ist (Lopresti et al., 2005). Das „reference tissue model“ stellt das für jede Aufnahme einzeln berechnete Verhältnis aus der Signalintensität in einem betrachteten Voxel oder der mittleren Signalintensität in einer betrachteten Region der Messung und der mittleren Signalintensität in der Region der Vermis derselben Aufnahme dar.

Um also die zunächst in ihrer Geometrie normierten Aufnahmen auch in ihrer Signalintensität vergleichbar zu machen, wurde für jede Aufnahme die mittlere Signalintensität der Vermisregion bestimmt. Zu diesem Zweck fand die Software AMIDE und die für das „MNI MRI single-subject brain“ definierte „automated anatomical labeling“-Maske (aal-Maske) für MRT-Aufnahmen Verwendung (Tzourio-Mazoyer et al., 2002). Aus dieser dreidimensionalen Maske wurde die Vermisregion in der Software MRICro extrahiert und als ROI („region of interest“) in AMIDE importiert. Da die Dimensionen der geometrisch normierten PET-Aufnahmen mit den Dimensionen der Maske von Tzourio-Mazoyer et al. übereinstimmten, konnten die so erhaltenen ROI verwendet werden, um die mittlere Signalintensität der jeweiligen Vermisregion für jede Aufnahme zu berechnen. Um bei diesem Verfahren eine eventuell vorhandene Unschärfe der Überlagerung von Maske und tatsächlicher Zielregion zu kompensieren, wurden lediglich die signalintensivsten 95% der ermittelten Voxel berücksichtigt. Anschließend wurden die einzelnen Aufnahmen in die Software MATLAB r12 (MathWorks, Ismaning, Deutschland) eingelesen und durch die jeweilige in AMIDE ermittelte mittlere Signalintensität der Vermis geteilt. Diese war, um den Dynamikbereich der PET-Aufnahmen nicht unnötig einzuschränken, zuvor um den Faktor  $10^{-5}$  skaliert worden. Der Korrekturfaktor wurde in der späteren Auswertung berücksichtigt. MATLAB wurde in Version r12 verwendet, da in aktuelleren Versionen ein Softwarefehler ein nicht sicher reproduzierbares Vertauschen der Raumkoordinaten verursachte. In Version r12 trat dieser Fehler nicht auf.

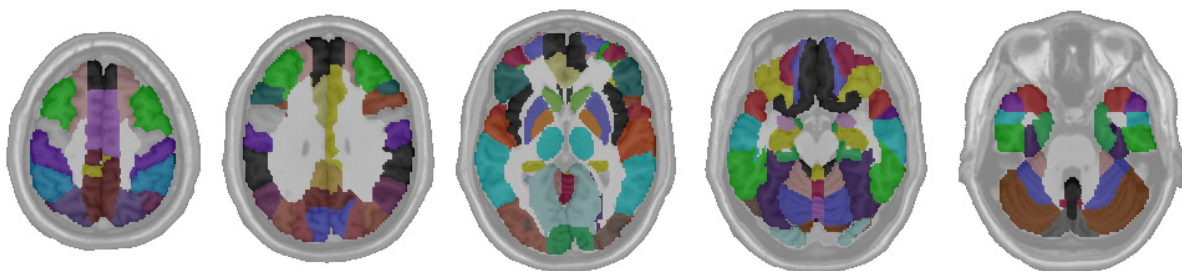
Die Signalintensität der übrigen Regionen konnte in den so erhaltenen Daten direkt im Verhältnis zur normierten Signalintensität der Vermis verglichen und ausgelesen werden.



## 2.6 Erstellung der Zielregionen für die volumenbasierte Auswertung der <sup>11</sup>C-PiB-PET-Aufnahmen

Um die Ergebnisse der PET-Untersuchung auswerten und sinnvoll in Zusammenhang mit den Daten aus der Betrachtung der MRT-Aufnahmen setzen zu können, wurden verschiedene Volumina definiert, innerhalb derer die Signalintensität aller Voxel statistisch gemittelt wurde (Zielregionen, „regions of interest“, ROI). In Hinblick auf die gemeinsame Auswertung mit den MRT-Untersuchungen der Patienten wurde das in PET-Technik untersuchte Gesamtvolumen in Einzelvolumina unterteilt. Voraussetzung hierfür war, dass die Lokalisation der Einzelvolumina in direktem Bezug zur Unterteilung des Hyperintensitätsscores nach Scheltens et al. stand. Um dies zu erreichen, wurde die von Tzourio-Mazoyer et al. entwickelte Maske für MRT-, funktionelle MRT- (fMRT-) und PET-Aufnahmen verwendet (Tzourio-Mazoyer et al., 2002). Diese dreidimensionale Maske besteht pro Hemisphäre aus 45 Volumina, die anhand von 31 Sulci mittels des „MNI MRI single-subject brain“ (Collins et al., 1998) auf anatomischer Grundlage definiert wurden. Zu den 90 Volumina des Großhirnes kommen noch insgesamt 26 Volumina für das Kleinhirn wobei die beiden Kleinhirnhemisphären in je neun und die Vermis in acht Volumina unterteilt wurde.

In Abb. 1 ist die verwendete Maske auf 5 Transversalschnitten zu erkennen. Zusätzlich ist eine MRT-Aufnahme eingeblendet.



**Abb. 1 – Projektion der verwendeten „aal“-Maske auf Transversalschnitten eines gesunden Hirnes, aufgenommen in MRT-Technik**

Um diese Volumina in Beziehung mit den im Scoring der MRT-Aufnahmen verwendeten Grenzen zu setzen, wies der befundende Radiologe jede Region in der von Tzourio-Mazoyer et al. entwickelten Maske genau einer korrespondierenden Region im

Bewertungsschema des Hyperintensitätsscores zu. Ausschlaggebend war dabei nicht ausschließlich die anatomische Zugehörigkeit eines betrachteten Areals, sondern vor allem die Frage „Wäre in diesem Areal oder in der weißen Substanz direkt darunter eine Hyperintensität zu erkennen, welchem Bereich würde sie zugerechnet?“ Keine gesonderten Regionen wurden für periventrikuläre Bereiche und für die *Capsula interna* definiert. Diese Einschränkung war der Tatsache geschuldet, dass es sich bei der Einteilung nach Tzourio-Mazoyer et al. hauptsächlich um eine Einteilung von Strukturen der grauen Substanz handelt. Infratentorielle Regionen wurden wie auch bei der Ermittlung des Hyperintensitätsscores nicht berücksichtigt.

Auf diesem Weg ergaben sich der Zuordnung nach 16 primäre Subvolumina, die teils im Zuge der Auswertung zu größeren sekundären Subvolumina verrechnet wurden (siehe Kapitel 2.7).

In MRICro wurden die jeweils beteiligten Volumina der aal-Maske zu einer kommunizierenden „region of interest“ (ROI) zusammengeführt. Diese wurde als Schichtbildaufnahme im Analyse/SPM-Dateiformat mit einem Bit Farbtiefe exportiert und in AMIDE erneut als ROI eingelesen.

Um sicherzugehen, dass es nicht durch etwaige Inkompatibilitäten zwischen den einzelnen Programmen zu einem unvorhergesehen Vertauschen von Koordinaten kam, wurden der Vorgang mithilfe einer deutlich seitenungleichen PET-Aufnahme (hypointense Läsion durch ausgeprägten Tumor) validiert.

### 2.7 Statistische Auswertung

Demographische und aus den einzelnen Untersuchungen gewonnene Daten der Patienten wurden in Excel (Excel 2007, Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) erfasst. Sie beinhalteten Informationen zu Geschlecht, Alter, Zahl der Ausbildungsjahre, ausgeübtem Beruf, Dauer der Erkrankung sowie die Ergebnisse der eingangs durchgeführten Untersuchungen des Genotyps für Apolipoprotein E und der kognitiven Leistungsfähigkeit der Patienten. Zusätzlich umfassten die Daten die Ergebnisse der Marklagerhyperintensitätsbewertung und die für die einzelnen Regionen errechnete, auf die Vermis normierte, mittlere Signalintensität der PET-Untersuchung (siehe Kapitel 2.5).

Mittels Excel wurden folgende weiterführende Berechnungen durchgeführt:

- Neben der Gesamtpunktzahl wurden für den Hyperintensitätsscore der anatomischen Lage entsprechend folgende Untersummen gebildet: „subcortical“, „periventriculär“, „Basalganglien und Capsula interna“
- Die Quotienten der PET-Signalintensitäten wurden ebenfalls in (Sub-)Summen zusammengefasst. Es wurden die Summen sämtlicher Regionen (PIBgesMittel), der corticalen Regionen (PIBcortMittel) sowie die Summen der jeweils paarigen, corticalen Regionen (Frontal links + Frontal rechts; Parietal links + Parietal rechts; etc.) erstellt. Die teilweise starke Divergenz der Volumina der betrachteten Regionen (478-43266 Voxel) wurde derart berücksichtigt, dass die einzelnen Regionen ihrer Größe nach gewichtet in die Berechnung korrigierter Summen für den Bereich aller und der corticalen Regionen einfließen (PIBgesMittel und PIBcortMittel):

$$\text{PIBgesMittel} = \frac{1}{\sum_{n=1}^i (\text{Größe}_{\text{Region } n} + \dots + \text{Größe}_{\text{Region } i})} \times \sum_{n=1}^i (\text{Quot}_{\text{Region } n} \times \text{Größe}_{\text{Region } n} + \dots + \text{Quot}_{\text{Region } i} \times \text{Größe}_{\text{Region } i})$$

- Falls die Patienten auch an einer Zweituntersuchung teilgenommen hatten, wurden für sämtliche Werte die jeweilige Differenz nach dem Muster „Zweituntersuchung – Erstuntersuchung“ berechnet.

Anschließend wurden die Daten in PASW Statistics 18.0.2 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) importiert.

Für sämtliche statistische Analysen wurde die Ablehnung der Nullhypothese, soweit nicht anders vermerkt, bei einem p-Wert < 0,05 festgelegt (Signifikanzniveau).

### 2.7.1 Test der Intrarater-Reliabilität der Marklagerbefundung

Im Zuge der Einarbeitung des Neuroradiologen in die Marklagerhyperintensitätsbewertung nach Scheltens wurden dem Neuroradiologen 50 MRT-Aufnahmen zur Befundung vorgelegt. Die Ergebnisse dieser ersten Befundung flossen nicht in die spätere inhaltliche Analyse ein, wurden jedoch zum Test der Intrarater-Reliabilität herangezogen. Zu diesem Zweck wurden die Gesamtsumme WMHges und die Untersumme WMHsubcort des ersten Übungsverfahrens mit den finalen Befundungswerten derselben MRT-Aufnahmen aus den nachfolgenden

Befundungsdurchläufen anhand des Korrelationskoeffizienten nach Pearson in Beziehung gesetzt.

### 2.7.2 Vergleichbarkeit der Aufnahmen unterschiedlicher Magnetresonanztomographen

Um Aussagen über die Kontinuität der Marklagerbefundung zwischen den Aufnahmen des 1,5 Tesla „Magnetom Symphony“ Gerätes von Siemens und des 3,0 Tesla „Achieva 3.0T“ Gerätes von Philips treffen zu können, wurden die Befundungsergebnisse auf zwei Arten verglichen. Zum einen wurde der Einfluss des verwendeten Gerätes auf das Befundungsergebnis mittels einer Korrelationsanalyse nach Spearman ermittelt. Die Stärke des verwendeten Magnetfeldes, und damit die maximale Detailauflösung der Untersuchungen, floss hierbei als Dummy-Variable ein. Zum anderen wurde anhand eines t-Tests für unverbundene Stichproben untersucht, ob sich die Lage der Mittelwerte je nach verwendetem Gerät unterschied. Um tatsächlich unverbundene Stichproben zu gewährleisten, wurden nur die Aufnahmen zum ersten Untersuchungszeitpunkt einbezogen.

### 2.7.3 Test der Hypothesen in SPSS

#### 2.7.3.1 Hypothese 1: Zusammenhang zwischen Marklagerhyperintensitäten und Aufnahme des <sup>11</sup>C-PiB-Pharmakons im Querschnitt

##### Bivariate Korrelation

Um eine wechselseitige Beeinflussung von Marklagerhyperintensitäten und Aufnahme des <sup>11</sup>C-PiB-Tracers für Beta-Amyloid zu identifizieren, wurden zunächst die Summen des Marklagerhyperintensitätswertes nach Scheltens mit den für die Größe der einzelnen Zielregionen korrigierten Summenwerten der <sup>11</sup>C-PiB-Aufnahme in Beziehung gesetzt. Die entsprechenden Summenwerte 1WMHges, 1WMHsubcort, 1PIBgesMittel und 1PIBcortMittel wurden nach Spearman korreliert. Der Test auf Signifikanz wurde zweiseitig durchgeführt.

In einem zweiten Schritt wurde die Beziehung der Variablen auf regionaler Ebene untersucht. Hierzu wurden zusätzlich die übrigen Untersummen des Bewertungsschemas nach Scheltens (1WMHpv, 1WMHgang) sowie die Einzelwerte der

Regionen für Marklagerhyperintensitäten und  $^{11}\text{C}$ -PiB-Aufnahmen auf ihre Korrelation untersucht. Die Notwendigkeit eines für multiples Testen korrigierten Signifikanzniveaus wurde berücksichtigt.

### Gruppenanalyse

Um auch einen schwachen Effekt der Marklagerhyperintensitäten auf das Ablagerungsverhalten des Beta-Amyloid feststellen zu können, wurde eine Gruppenanalyse angestrengt: Die im Querschnitt untersuchte Gruppe wurde am Median der Summenwerte für Marklagerhyperintensitäten (1WMHges) geteilt. Die Genosis des Apolipoprotein E  $\epsilon$ 4-Allels und die Gruppenzugehörigkeit wurden als Kovariaten in einer linearen Regression in Bezug zur abhängigen Variable PIBgesMittel gesetzt. Die Gruppenzugehörigkeit floss hier mittels Dummy-Kodierung ein.

Eine unterschiedliche Lage des Mittelwertes der Variable 1PIBgesMittel in beiden Gruppen wurde anhand eines t-Tests für unverbundene Stichproben erörtert. Die Voraussetzung der Normalverteilung innerhalb der Stichproben wurde sowohl optisch als auch durch Verwendung des Kolmogorov-Smirnov-Tests bestätigt. Im Einzelnen wurde hier geprüft, ob sich die gegebene Stichprobe signifikant von einer Normalverteilung unterscheidet. Die Voraussetzung gleicher Varianzen innerhalb der Stichproben wurde durch einen Levene-Test bestätigt.

Die Untersuchungen wurden sowohl in der gesamten Gruppe der erstuntersuchten Patienten, als auch in der Untergruppe mit der klinischen Diagnose Demenz bei Alzheimer-Krankheit durchgeführt.

### 2.7.3.2 Hypothese 2: Zusammenhang zwischen der Zunahme der Marklagerhyperintensitäten und der Zunahme der $^{11}\text{C}$ -PiB Aufnahme

#### Mittelwertvergleich und bivariate Korrelation

Um die Entwicklung der Marklagerhyperintensitäten und der Aufnahme des Radiopharmakons  $^{11}\text{C}$ -PiB im Beobachtungszeitraum zwischen den Untersuchungen zu beurteilen, wurden mehrere kohärente statistische Verfahren nacheinander angewendet. Es wurden hierbei stets die überregionalen Testergebnisse vor den spezifischen regionalen Werten untersucht.

Als erstes wurden die überregionalen Summenwerte dahingehend überprüft, ob es über die Zeit zur erwarteten Zunahme der Messwerte gekommen ist. Für den entsprechenden

Mittelwertvergleich wurde der t-Test herangezogen. Die Voraussetzung der Normalverteilung der Differenzen zwischen den Stichproben wurde sowohl optisch als auch durch Verwendung des Kolmogorov-Smirnov-Tests untersucht.

In diesem Fall wurde der zweiseitige t-Test für verbundene Stichproben verwendet, da die Messungen zu verschiedenen Zeitpunkten an denselben Patienten erhoben wurden. Die zusätzliche Voraussetzung der Gleichheit der Varianzen der Stichproben musste somit nicht erfüllt werden und es wurde auf eine entsprechende Überprüfung mittels des Levene-Tests verzichtet. Die Marklagerhyperintensitätswerte nach Scheltens und die  $^{11}\text{C}$ -PiB-Aufnahmequotienten sind beide zumindest intervallskaliert.

Zuerst wurden die allumfassenden Summenwerte (WMHges und PIBgesMittel) dem t-Test unterzogen, anschließend die auf das subcorticale Marklager (WMHsubcort) und die corticalen Regionen (PIBcortMittel) bezogenen Regionen.

Im Zuge einer explorativen Datenanalyse wurde zudem untersucht, ob eine Zunahme der Messwerte einzelnen corticalen Regionen zuzuschreiben ist, indem auch diese regionalen Werte jeweils für die vier großen Hirnlappen rechts und links mittels t-Test verglichen wurden. Eine Korrektur des Signifikanzniveaus  $p$  wurde hierfür aufgrund der multiplen Tests berücksichtigt.

Im nächsten Schritt wurde die Differenz der Marklagerhyperintensitäten zwischen den Untersuchungszeitpunkten mit der Differenz der  $^{11}\text{C}$ -PiB-Aufnahme (jeweils Zweituntersuchung abzüglich Erstuntersuchung) verglichen und der Korrelationskoeffizient nach Pearson ermittelt. Hierzu wurden die Summenwerte jeweils über das gesamte betrachtete Gehirn wie auch die Teilsummen der corticalen (DPIBcortMittel) bzw. der subcorticalen (DWMHsubcort) und periventriculären (DWMHpv) Regionen verwendet.

Im Zuge einer explorativen Datenanalyse wurde darüber hinaus betrachtet, ob sich eine etwaige Korrelation der Veränderungen der Marklagerhyperintensitäten und der Aufnahme von  $^{11}\text{C}$ -PiB auf regionaler Ebene fortsetzt.

### Lineare Regressionsanalyse und Einbezug möglicher Kovariaten

Um der Möglichkeit Rechnung zu tragen, dass sowohl das Alter als auch die Krankheitsdauer oder ein Gendosiseffekt des Apolipoprotein E  $\epsilon 4$ -Allels zu den beobachteten Veränderungen beitragen können, wurden multiple lineare Regressionsanalysen durchgeführt, wobei die potenziellen Kovariaten über die Methode

des schrittweisen Einschlusses gewählt wurden (F-Wert für Einschluss  $\leq 0,05$ ; F-Wert für Ausschluss  $\geq 0,1$ ). Die Variablen wurden also nur in das Regressionsmodell eingeschlossen, wenn sie einen signifikanten Effekt auf das Bestimmtheitsmaß  $R^2$  hatten und wieder aus dem Modell ausgeschlossen, wenn sich ihr Effekt durch andere Variablen besser erklären ließ.

Entsprechende Modelle wurden für das gesamte betrachtete Hirnvolumen sowie für die Untersummen DPiBcortMittel und DWMHcort erstellt, wobei die Veränderung der  $^{11}\text{C}$ -PiB-Aufnahmequotienten als die abhängige Zielvariable einfluss.

### 2.7.3.3 Hypothese 3: Zusammenhang zwischen Marklagerhyperintensitäten bei Erstuntersuchung und der Zunahme der $^{11}\text{C}$ -PiB-Aufnahme

Um den Einfluss der durch die Marklagerhyperintensitäten sichtbaren Pathologie auf die Entwicklung der  $^{11}\text{C}$ -PiB-Aufnahme zu untersuchen, wurden konsekutiv zwei statistische Ansätze verfolgt: In einem ersten Schritt wurden die Summenwerte sowie die Untersummen entsprechend ihrer anatomischen Ursprungsregionen analysiert.

Die Analyse dieser Zusammenhänge wurde danach dahingehend erweitert, dass für die Veränderung der  $^{11}\text{C}$ -PiB-Aufnahme eine auf Ebene der Voxel aufgelöste Maske in die Korrelation einging (siehe Kapitel 2.7.4).

#### Korrelationsanalyse auf Ebene anatomischer Zielregionen

Um die Auswirkung der Marklagerhyperintensitäten zum ersten Untersuchungszeitpunkt auf die Entwicklung der Beta-Amyloid-Ablagerung im Zeitraum danach zu untersuchen, wurden die Marklagerhyperintensitätswerte nach Scheltens zum ersten Untersuchungszeitpunkt mit der Differenz der korrigierten Summenwerte der  $^{11}\text{C}$ -PiB-Aufnahme (Zweituntersuchung abzüglich Erstuntersuchung) nach Pearson korreliert. Verwendung fanden hier die Gesamtsummen 1WMHges und DPIBgesMittel sowie die subcorticale Untersumme 1WMHsubcort und die Differenz der corticalen Untersummen DPiBcortMittel.

In einem weiteren Schritt wurde die Korrelationsanalyse um die Einzelregionen der subcorticalen Marklagerhyperintensitätswerte und der corticalen  $^{11}\text{C}$ -PiB-PET-Untersuchung im Sinne einer explorativen Datenanalyse erweitert. Das verminderte Signifikanzniveau wurde entsprechend dieser multiplen Tests berücksichtigt.

### Regressionsanalyse auf Ebene anatomischer Zielregionen

Um einen eventuellen Einfluss sowohl der Gendosis des  $\epsilon 4$ -Allels für Apolipoprotein E als auch des Alters und der Krankheitsdauer auf die untersuchte Korrelation erkennen zu können, wurden diese Variablen in ein multivariates lineares Regressionsmodell aufgenommen. Als abhängige Variable wurde die Differenz der gemessenen  $^{11}\text{C}$ -PiB-Aufnahme gewählt, als unabhängige Variablen der Marklagerhyperintensitätswert nach Scheltens, die Krankheitsdauer, sowie das Alter zum ersten Untersuchungszeitpunkt und die Anzahl der  $\epsilon 4$ -Allele für Apolipoprotein E. Der Einschluss der Kovariaten in das Modell erfolgte „schrittweise“ unter der Prämisse, dass sich das gesamte Bestimmtheitsmaß  $R^2$  durch den Einschluss einer Kovariate signifikant erhöht (F-Wert für Einschluss  $\leq 0,05$ , F-Wert für Ausschluss  $\geq 0,1$ ). Eine Kovariate wurde ausgeschlossen, wenn sich ihr Effekt besser durch eine andere Kovariate erklären ließ. Als abhängige Variablen wurden zunächst die Differenz der volumenkorrigierten Summenwerte der  $^{11}\text{C}$ -PiB-Aufnahme im gesamten Hirnvolumen und in der gesamten corticalen Zielregion verwendet (DPIBgesMittel, DPIBcortMittel). Als Kovariaten wurden die Summenwerte 1WMHges und 1WMHsubcort sowie die oben genannten Individualfaktoren einbezogen.

In einem zweiten Analyseschritt wurde der Zusammenhang auf regionaler Ebene weiterverfolgt und für jede der corticalen Zielregionen der PET ein Regressionsmodell mit der entsprechenden subcorticalen Region des Marklagers erstellt. Abhängige Variable blieb die Differenz der Pharmakonaufnahme. Als Kovariaten wurden die in der vorhergehenden Variablenselektion als signifikant beitragend identifizierten Variablen herangezogen. In die Beurteilung dieser explorativen Datenanalyse floss eine für multiples Testen korrigierte Signifikanzschwelle ein.

#### 2.7.4 Analyse durch Voxel-basierte multiple Regression in SPM8

Dieser Untersuchungsansatz verfolgte das Ziel, den Zusammenhang zwischen Marklagerhyperintensitäten und der vermehrten Aufnahme des  $^{11}\text{C}$ -PiB-Pharmakons topographisch aufzuschlüsseln und somit Rückschlüsse auf die Verteilung des Effektes im Hirngewebe zu ziehen.

Hierzu wurden die Rohdaten der  $^{11}\text{C}$ -PiB-Aufnahme, wie in Kapitel 2.3 erläutert, für interindividuelle Transmissions- und Aufnahmeunterschiede korrigiert und geometrisch normiert. Zusätzlich wurden die Matrizen mittels eines Gauß-Filters und



dem Weichzeichenradius von 10 mm im dreidimensionalen Raum geglättet (Grimmer et al., 2010). Dieses Vorgehen vermindert das Rauschen der PET-Aufnahmen und erlaubt so eine zuverlässigere statistische Auswertung auf Ebene der Voxel.

Anschließend wurden für jeden Patienten Differenzdatensätze (Zweituntersuchung abzüglich Erstuntersuchung) erstellt. Hierzu wurden die Matrizes in MATLAB über das Modul SPM PET (SPM8) durch Subtraktion der Intensitäten einzelner, korrespondierender Voxel in eine Differenzmatrix überführt (Funktion „*i2-i1*“ in *imgCalc*).

Diese Differenzmatrizes wurden als abhängige Variable für eine multiple Regressionsanalyse in SPM8 eingelesen. Auf die moduleigene Korrektur interindividueller Transmissionsunterschiede wurde verzichtet, da die entsprechende Korrektur bereits im Zuge des Aufnahmeprotokolls der Schichtbilder anhand der integrierten Transmissionskorrektur des Positronenemissionstomographen durchgeführt worden war (siehe Kapitel 2.2.2.2). Als unabhängige Variable wurde die subcorticale Summe der Marklagerhyperintensitäten zum ersten Untersuchungszeitpunkt gewählt. Als Kovariate ging entsprechend ihrer Relevanz in den vorhergehenden linearen Regressionsmodellen die Gendosis des Apolipoprotein E  $\epsilon$ 4-Allels ein.

Das Prinzip einer parametrischen multiplen Regressionsanalyse auf Basis der einzelnen Voxel ist, dass für jeden Aktivitätswert eines Voxels eine eigene, lineare Regressionsanalyse bezüglich der gewählten unabhängigen Variablen errechnet wird. Daher ergibt sich eine extreme Vielzahl von einzelnen Regressionsanalysen (im vorliegenden Fall für 512227 Voxel). Für jede einzelne Regressionsanalyse wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0,01$  durch die automatische Wahl eines Schwellenwertes für den T-Wert der Einzelanalysen angesetzt. Somit ist eine Korrektur für multiples Testen unerlässlich. Zu diesem Zweck wurde in die Analyse zum einen ein Schwellenwert von 700 Voxeln Clustergröße eingebracht. Das bedeutet, dass ein Zusammenhang erst dann von SPM8 als valide angesehen wird, falls er sich in einem Raum von zumindest  $n$  zusammenhängenden Voxeln (einem Cluster) findet (Friston et al., 1995). Unter Berücksichtigung unserer Matrixgröße ergab ein Schwellenwert von 700 Voxeln ein korrigiertes Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  (FWE, Bonferroni-korrigiert) für die Berechnungen.

Zusätzlich bietet SPM8 eine mathematische Korrektur des p-Wertes (Korrektur für den „family wise error“, FWE). Da die Intensitätswerte der einzelnen Voxel nur bedingt unabhängig von einander betrachtet werden können, wäre eine Korrektur des p-Wertes alleine nach Bonferroni zu streng, da diese Methode von unabhängigen Werten ausgeht. SPM8 verwendet daher zusätzlich die Gaußfeld-Methode [gaussian random fields, siehe (Friston et al., 1995)] für eine interne mathematische Korrektur. Auch diese mathematische Korrektur wurde in der Auswertung berücksichtigt.

Das Ergebnis der multiplen Regressionsanalyse wurde anschließend auf das MNI-Standardhirn (Tzourio-Mazoyer et al., 2002) projiziert um die Zuordnung zu anatomischen Korrelaten zu ermöglichen. Die Talairach-Koordinaten einzelner Maximalausprägungen der beobachteten Zusammenhänge wurde mit der Software „Talairach Client“ in der Version 2.4.2 (Research Imaging Center, University of Texas Health Science Center San Antonio, San Antonio, Texas, USA) decodiert, um sie ihrer anatomischen Struktur zuordnen zu können.

### 2.7.5 Multiple Imputation der LRP-1 Daten und Analyse

In einer erweiterten Betrachtung der Daten sollte auch der Genotyp für das „low density lipoprotein receptor-related protein 1“ (LRP-1) in die statistische Analyse einfließen. Da die zusätzlich Bestimmung des Polymorphismus „C667T“ jedoch nicht in allen erfassten Fällen erfolgt war, wurde die Methode der multiplen Imputation verwendet, um die Datensätze zu vervollständigen, ohne unnötig statistische „power“ durch den Ausschluss von Fällen zu verlieren. Zu diesem Zweck wurden sämtliche medizinisch relevanten Variablen der Datensätze in die Imputation mit aufgenommen und über die in SPSS integrierte Funktion der multiplen Imputation insgesamt fünf neue, komplett ausgefüllte Datensätze zusätzlich zu dem bestehenden, lückenhaften errechnet. Als Zufallsgenerator fand hierbei der „Mersenne Twister“ Verwendung. Die Werteausprägung, die fehlende Variablen annehmen konnten, wurde manuell auf sinnvolle Werte beschränkt.

Die weitere statistische Auswertung dieser imputierten Datensätze erfolgte immer parallel für die insgesamt sechs Datensätze, wobei in jedem Datensatz nur dann auf die imputierten Ausprägungen der Variablen zurückgegriffen wurde, wenn es dafür keinen real beobachteten Wert gab.

Die statistische Auswertung selbst erfolgte analog zu Kapitel 2.7.3.3 in Form einer linearen Regressionsanalyse unter Einbezug des Polymorphismus für LRP-1 als Kovariate.

### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 Intrarater-Reliabilität**

Die Intrarater-Reliabilität wurde ermittelt, indem die Ergebnisse der Marklagerbefundung eines ersten Testdurchlaufes mit den zu einem späteren Zeitpunkt erhobenen finalen Ergebnissen der Marklagerbefundung derselben Bilder verglichen wurde. Die Intrarater-Reliabilität in Form des Korrelationskoeffizienten nach Pearson für die Gesamtsumme der Marklagerhyperintensitäten WMHges lag bei 0,977, diejenige für die subcorticale Untersumme WMHsubcort bei 0,959. Die Signifikanz lag in beiden Fällen bei  $p < 0,001$ .

#### **3.2 Vergleichbarkeit der Aufnahmen unterschiedlicher Magnetresonanztomographen**

Es wurde untersucht, ob sich die Ergebnisse der Marklagerbefundung auf Aufnahmen der beiden verwendeten Magnetresonanztomographen abhängig vom verwendeten Gerät unterschieden. Verglichen wurden die Aufnahmen zum ersten Untersuchungszeitpunkt, wobei 44 Patienten mit dem Gerät von Siemens (1,5 Tesla) und 61 Patienten mit dem Gerät von Philips (3,0 Tesla) untersucht wurden.

Die Korrelationsanalyse zwischen dem verwendeten Gerät und der Gesamtsumme der Marklagerhyperintensitäten 1WMHges ergab einen Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,101$  bei einem p-Wert von 0,306 und somit keinen signifikanten Zusammenhang.

Ein zusätzlichen durchgeführter t-Test zum Mittelwertvergleich bestätigte diese Erkenntnis. Der Unterschied der Mittelwerte erreichte keine statistische Signifikanz (p-Wert: 0,244).

#### **3.3 Patientenkollektive und deskriptive Statistik**

##### **3.3.1 Gesamtstichprobe**

Zur Prüfung der ersten Hypothese konnten insgesamt 105 Patienten herangezogen werden, wobei unter den Kriterien nach NINCDS-ADRDA bei 95 Patienten von der

klinischen Diagnose einer Alzheimer-Krankheit auszugehen war. Diese Patienten wiesen in der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-Untersuchung alle einen für die Alzheimer-Krankheit typischen temporoparietalen Glucosehypometabolismus auf. Die nachfolgend beschriebenen Untersuchungsergebnisse beziehen sich jeweils auf die Stichprobe der Patienten mit der Diagnose Alzheimer-Krankheit ( $n = 95$ ). Zusätzlich wurden die Zusammenhänge in der untersuchten Patientengruppe aller Diagnosen betrachtet, falls eine Erweiterung der Stichprobe nützlich erschien. Auf eventuelle Unterschiede in den Ergebnissen, wird an entsprechender Stelle gesondert hingewiesen.

Die Werte für die Variablen „Ausbildungsjahre“, „CERAD-NAB“ sowie der Genotyp des Apolipoprotein E und die anamnestische Krankheitsdauer konnten nicht bei allen Patienten sinnvoll eruiert werden. In diesen Fällen ist die gesonderte Anzahl  $n$  der tatsächlich untersuchten Individuen angegeben.

Die deskriptive Statistik der demographischen und klinischen Daten sowie der Marklagerhyperintensitätswerte und der  $^{11}\text{C}$ -PiB-Aufnahmequotienten ist der Tabelle 1 sowie der Tabelle 2 zu entnehmen. In der Stichprobe der Patienten mit der klinischen Diagnose Demenz bei Alzheimer-Krankheit waren die Diagnosen zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung im Einzelnen wie folgt verteilt: 65 Patienten erhielten die Diagnose „leichte kognitive Störung bei Verdacht auf Alzheimer-Krankheit“, 24 Patienten die Diagnose „leichtgradige Demenz bei Alzheimer-Krankheit“ und sechs Patienten die Diagnose „mittelgradige Demenz bei Alzheimer-Krankheit“. Die Diagnose „schwergradige Demenz bei Alzheimer-Krankheit“ erhielt kein Patient (siehe Abb. 2). Die Menge der  $\epsilon 4$ -Allele für Apolipoprotein E im Genom eines Patienten sowie seine Diagnose schienen einen Einfluss auf die Anreicherung des  $^{11}\text{C}$ -PiB-Pharmakons im Gehirn zu haben, Abb. 3 zeigt die Lage der entsprechenden Mittelwerte. Eine Korrelation zwischen der  $^{11}\text{C}$ -PiB Aufnahme und des Genotyps nach Spearman innerhalb der Patientenstichprobe mit einer Alzheimerdiagnose ergab einen Korrelationskoeffizient  $r$  von 0,343 ( $p < 0,001$ ). Die Korrelation der Ausprägung der Marklagerhyperintensitäten mit dem Genotyp für Apolipoprotein E (siehe Abb. 4) ergab  $r = -0,136$ ,  $p = 0,212$ .

Der Mittelwert des  $^{11}\text{C}$ -PiB-Aufnahmequotienten von Patienten mit einer Alzheimerdiagnose lag mit  $1,70 \pm 0,36$  ( $\pm$  eine Standardabweichung) signifikant über demjenigen von Patienten mit anderen Diagnosen ( $1,20 \pm 0,08$ ) (Mann-Whitney-U-Test,  $p < 0,001$ ).

**Tabelle 1 – Demographische und klinische Patientendaten in der Stichprobe mit der Diagnose Demenz bei Alzheimer-Krankheit**

<b>Demographische Daten</b>	
Anzahl	95
Männlich : Weiblich	55:40
Anzahl der ApoE ε4-Allele: 0/1/2/nicht durchgeführt	34 / 33 / 19 / 9
	<b>MW / SD / min - max</b>
Alter	68,7 / 8,44 / 50-84
Jahre seit Symptombeginn (n=91)	3,0 / 1,8 / 1 - 9
Ausbildungsjahre (n=89)	12,8 / 3,08 / 8 - 20
<b>Klinische Daten</b>	<b>MW / SD / min - max</b>
MMST	24,1 / 4,34 / 8 - 30
CDR SOB	3,43 / 2,50 / 0,5- 14
CERAD-NAB (n=83)	59,3 / 12,5 / 33 - 82
<b>Marklagerhyperintensitäten und <sup>11</sup>C-PiB-Aufnahmequotienten</b>	<b>MW / SD / min - max</b>
1WMHges (WMH, ganzes Hirn, t1)	12,2 / 10,6 / 0 - 37
1WMHsubcort (WMH, subcortical, t1)	10,0 / 9,4 / 0 - 32
1PiBgesMittel (PiB, ganzes Hirn, volumenkoriert, t1)	1,70 / 0,360 / 0,643 - 2,43
1PiBcortMittel (PiB, cortical, volumenkoriert, t1)	1,71 / 0,366 / 0,643 - 2,48

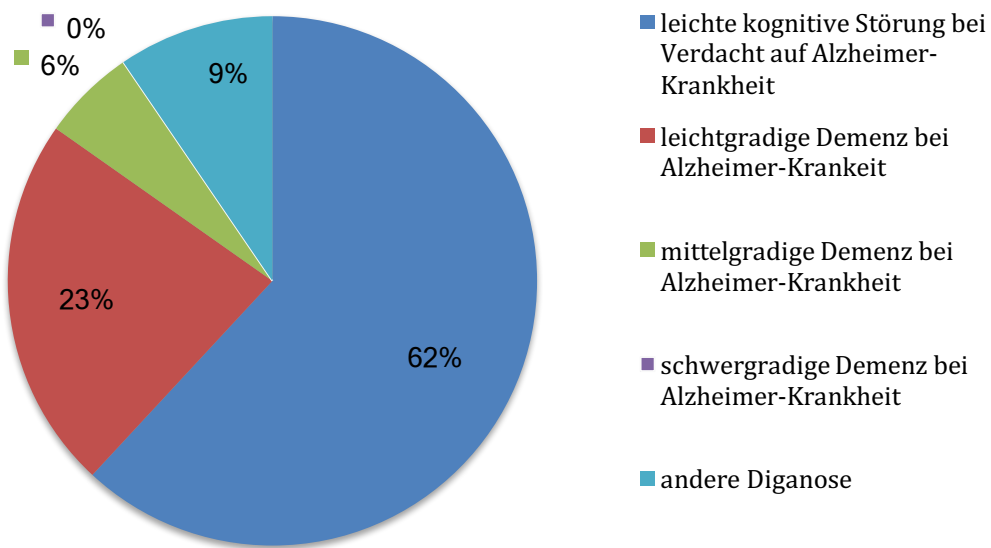
*Legende:* **MW:** Mittelwert; **SD:** Standardabweichung; **min - max:** minimaler und maximaler Wert, **ApoE:** Apolipoprotein E; **MMST:** Mini-Mental-Status-Test; **CDR SOB:** Clinical Dementia Rating scale, Sum of Boxes; **CERAD-NAB:** Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease - neuropsychological assessment battery; **WMH:** Marklagerhyperintensitäten nach Scheltens-Score; **PiB:** relative Aufnahmeintensität des Pittsburgh Compound B zur Vermisregion; **t1:** erster Untersuchungszeitpunkt

Tabelle 2 – Demographische und klinische Patientendaten in der Gesamtstichprobe

<b>Demographische Daten</b>	
Anzahl	105
Männlich : Weiblich	62:43
Anzahl der ApoE ε4-Allele: 0/1/2/nicht durchgeführt	39 / 36 / 19 / 11
	<b>MW / SD / min – max</b>
Alter	68,7 / 8,56 / 50 – 84
Jahre seit Symptombeginn (n=100)	3,1 / 2,0 / 1 – 9
Ausbildungsjahre (n=99)	12,7 / 3,32 / 4 – 20
<b>Klinische Daten</b>	
	<b>MW / SD / min – max</b>
MMST	24,3 / 4,37 / 8 – 30
CDR SOB	3,32 / 2,47 / 0 – 14
CERAD-NAB (n=93)	59,9 / 12,4 / 33 – 82
<b>Marklagerhyperintensitäten und <sup>11</sup>C-PiB-Aufnahmequotienten</b>	
	<b>MW / SD / min – max</b>
1WMHges (WMH, ganzes Hirn, t1)	12,0 / 10,3 / 0 – 37
1WMHsubcort (WMH, subcortical, t1)	9,9 / 9,2 / 0 – 32
1PiBgesMittel (PiB, ganzes Hirn, volumenkorrigiert, t1)	1,65 / 0,375 / 0,643 – 2,43
1PiBcortMittel (PiB, cortical, volumenkorrigiert, t1)	1,66 / 0,381 / 0,643 – 2,45

*Legende:* **MW**: Mittelwert; **SD**: Standardabweichung; **min – max**: minimaler und maximaler Wert, **ApoE**: Apolipoprotein E; **MMST**: Mini-Mental-Status-Test; **CDR SOB**: Clinical Dementia Rating scale, Sum of Boxes; **CERAD-NAB**: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease - neuropsychological assessment battery; **WMH**: Marklagerhyperintensitäten nach Scheltens-Score; **PiB**: relative Aufnahmeintensität des Pittsburgh Compound B zur Vermisregion; **t1**: erster Untersuchungszeitpunkt

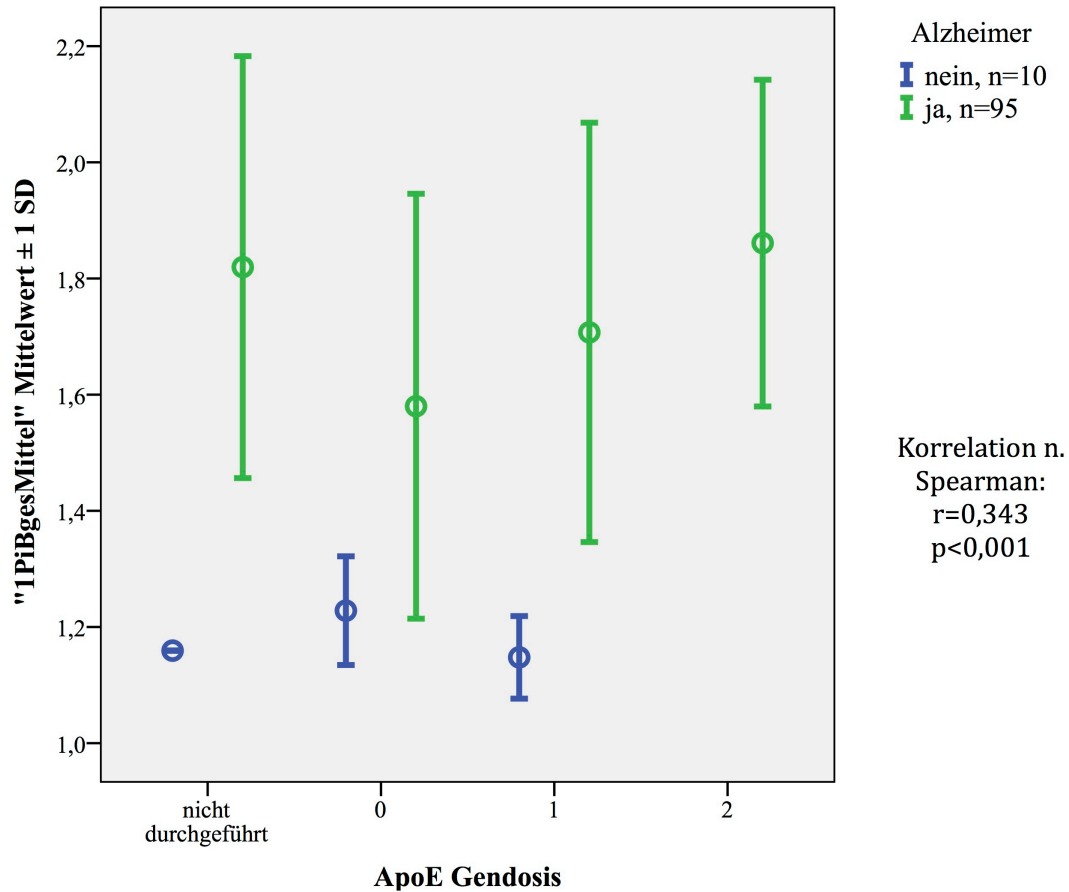
## Ergebnisse



**Abb. 2 – Verteilung der Diagnosen in der Gesamtstichprobe**  
n = 105



## Ergebnisse



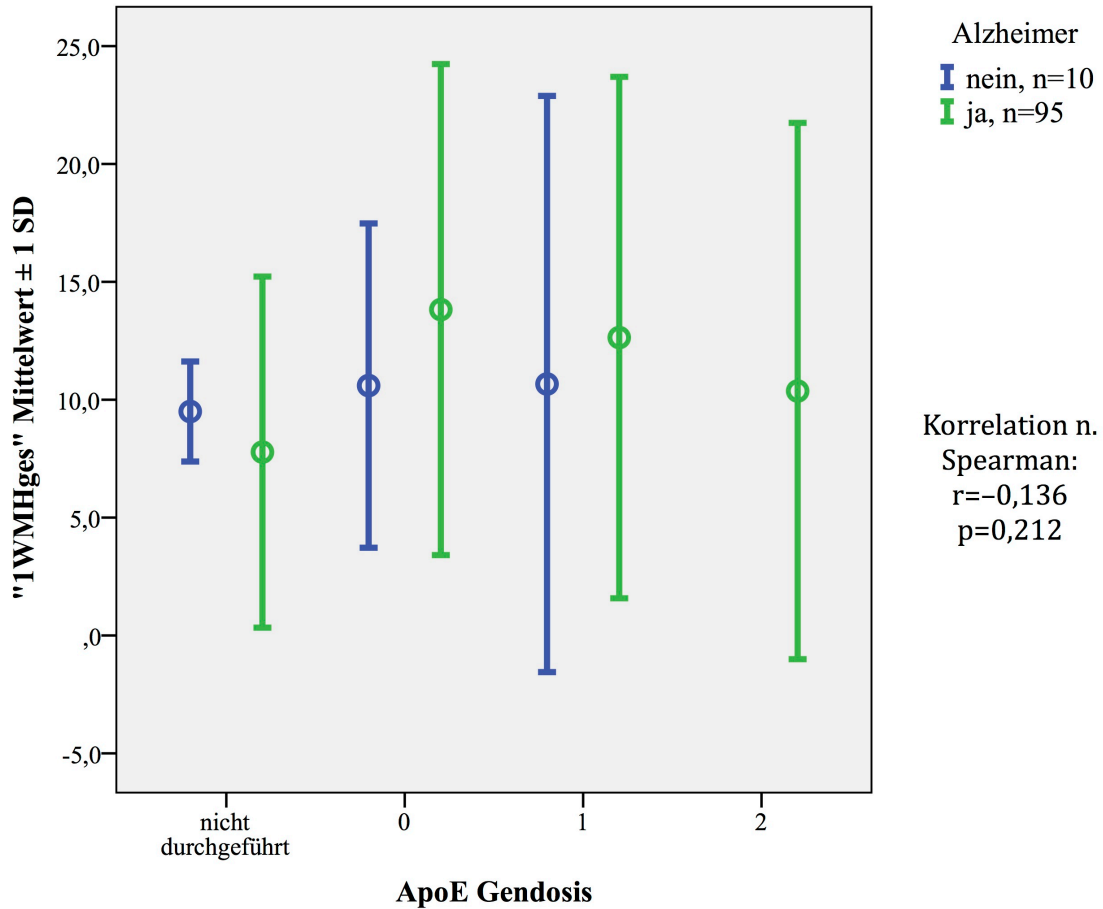
**Abb. 3 – Stärke der  $^{11}\text{C}$ -PiB-Pharmakonaufnahme in Abhängigkeit des ApoE-Genotyps und der Diagnose in der Gesamtstichprobe**

Die Grafik zeigt die Lage der Mittelwerte  $\pm$  eine Standardabweichung (SD)

11C-PiBgesMittel: volumen- und transmissionskorrigierter Aufnahmequotient des Pittsburgh Compound B zur Vermisregion der gesamten betrachteten Hirnregion;

ApoE Gendosis: Anzahl der  $\epsilon 4$ -Allele für Apolipoprotein E

## Ergebnisse



**Abb. 4 – Marklagerhyperintensitätswert in Abhängigkeit des ApoE-Genotyps und der Diagnose in der Gesamtstichprobe**

Die Grafik zeigt die Lage der Mittelwerte  $\pm$  eine Standardabweichung (SD)

1WMHges: Gesamtsumme des Marklagerhyperintensitätswertes nach Scheltens;

ApoE Genodis: Anzahl der  $\epsilon 4$ -Allele für Apolipoprotein E

### 3.3.2 Verlaufsstichprobe

Für die Überprüfung der zweiten und dritten Hypothese konnten die Daten von insgesamt 25 Patienten der Erstuntersuchung um eine Folgeuntersuchung erweitert und für Untersuchungen im Längsschnitt verwendet werden. Davon erhielten 22 Patienten die klinische Diagnose einer Alzheimer-Krankheit nach den NINCDS-ADRDA Kriterien. Alle 25 Patienten ließen in der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-Untersuchung einen für diese Demenz typischen Hypometabolismus in den temporalen und parietalen Hirnregionen erkennen. Die genauen demographischen und klinischen Daten zu beiden Stichproben können den Tabelle 3 und Tabelle 4 entnommen werden. Ebenso ist hier die deskriptive Statistik der ermittelten Marklagerhyperintensitätswerte und der  $^{11}\text{C}$ -PiB-

Aufnahmequotienten zum ersten und zweiten Untersuchungszeitpunkt sowie deren Differenzbetrag aufgeführt. Die Variablen „Ausbildungsjahre“, „CERAD-NAB“ und die Gendosis des  $\epsilon 4$ -Allels für Apolipoprotein E konnten nicht in allen Fällen bestimmt werden. In diesen Fällen ist die verminderte Anzahl  $n$  gesondert ausgewiesen. Innerhalb der Verlaufsstichprobe wurde die Diagnose „leichte kognitive Störung bei Verdacht auf Alzheimer-Krankheit“ an 16 Patienten und die Diagnose „leichtgradige Demenz bei Alzheimer-Krankheit“ an sechs Patienten vergeben. Die Diagnosen „mittelgradige“ und „schwergradige Demenz bei Alzheimer-Krankheit“ wurden nicht zuerkannt (siehe Abb. 5).

In den Regressionsanalysen fanden nur diejenigen Datensätze Eingang, für die eine Bestimmung des Apolipoprotein E Genotyps erfolgreich durchgeführt worden war (Anzahl  $n$  jeweils vermerkt).

Abb. 6 zeigt die Verteilung der  $^{11}\text{C}$ -PiB-Aufnahmequotienten innerhalb der Verlaufsstichprobe bezogen auf die Diagnose und die Anzahl der  $\epsilon 4$ -Allele der Patienten. Mit zunehmender Gendosis zeigte sich eine nicht signifikante Zunahme der  $^{11}\text{C}$ -PiB-Aufnahme bei der ersten Untersuchung sowie eine signifikante Zunahme der Differenz der Aufnahmequotienten zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten ( $p = 0,019$ , siehe Abb. 7). Patienten mit der Diagnose Demenz bei Alzheimer-Krankheit hatten deutlich höhere Aufnahmequotienten für  $^{11}\text{C}$ -PiB als Patienten mit anderen Diagnosen, auf einen statistischen Mittelwertvergleich wurde angesichts der geringen Fallzahl von drei Patienten verzichtet. Eine Korrelationsanalyse zwischen dem Genotyp für Apolipoprotein E und dem Aufnahmequotienten  $1\text{PiB}_{\text{gesMittel}}$  für die Patienten mit einer Alzheimer-Diagnose ergab einen statistisch nicht signifikanten Korrelationskoeffizienten  $r$  von 0,306 ( $p = 0,178$ ). Die Korrelation des Genotypes mit der Aufnahmedifferenz  $\text{DPiB}_{\text{gesMittel}}$  erreichte ein  $r$  von 0,508 bei statistischer Signifikanz ( $p = 0,019$ ).

Abb. 8 zeigt demgegenüber die Beziehung zwischen der Anzahl der  $\epsilon 4$ -Allele und der Stärke der Marklagerhyperintensitäten  $1\text{WMH}_{\text{ges}}$  ( $r = -0,400$ ,  $p = 0,072$ ), während Abb. 9 die Anzahl der  $\epsilon 4$ -Allele in Relation zur Entwicklung des Marklagerhyperintensitätswertes  $\text{DWMH}_{\text{ges}}$  setzt ( $r = -0,035$ ,  $p = 0,879$ ).

**Tabelle 3 – Demographische und klinische Patientendaten in der Verlaufsstichprobe mit der Diagnose Demenz bei Alzheimer-Krankheit**

<b>Demographische Daten</b>	
Anzahl	22
Männlich : Weiblich	13:9
Anzahl der ApoE ε4-Allele: 0/1/2/nicht durchgeführt	9 / 8 / 4 / 1
	<b>MW / SD / min – max</b>
Alter bei Erstuntersuchung	67,5 / 7,51 / 52 – 78
Alter bei Zweituntersuchung	69,8 / 7,48 / 54 – 81
Intervall zwischen Untersuchungen in Monaten	27,4 / 5,2 / 22 – 42
Jahre von Symptombeginn bis Erstuntersuchung	3,6 / 1,7 / 1 – 8
Jahre von Symptombeginn bis Zweituntersuchung	5,9 / 2,0 / 4 – 11
Ausbildungsjahre (n=21)	12,0 / 2,83 / 8 – 18
<b>Klinische Daten</b>	<b>MW / SD / min – max</b>
MMST t1 (Erstuntersuchung)	24,5 / 4,14 / 15 – 30
MMST t2 (Zweituntersuchung)	20,4 / 7,19 / 3 – 27
MMST D (Differenz)	(-4,52) / 4,70 / (-15) – 2
CDR SOB t1 (Erstuntersuchung)	3,07 / 1,64 / 0,5 – 7
CDR SOB t2 (Zweituntersuchung)	5,60 / 3,25 / 2 – 11
CDR SOB D (Differenz)	2,52 / 2,51 / (-2) – 7,5
CERAD-NAB t1 (Erstuntersuchung) (n=18)	58,9 / 12,9 / 33 – 81
CERAD-NAB t2 (Zweituntersuchung) (n=21)	48,5 / 19,1 / 16 – 82
CERAD-NAB D (Differenz) (n=18)	(-10,4) / 13,7 / (-29) – 15
<b>Marklagerhyperintensitäten und <sup>11</sup>C-PiB-Aufnahmequotienten</b>	<b>MW / SD / min – max</b>
1WMHges (WMH, ganzes Hirn, t1)	11,8 / 12,0 / 0 – 31
1WMHsubcort (WMH, subcortical, t1)	9,8 / 10,2 / 0 – 28
2WMHges (WMH, ganzes Hirn, t2)	14,0 / 13,5 / 0 – 39
2WMHsubcort (WMH, subcortical, t2)	11,4 / 11,5 / 0 – 34
DWMHges (Differenz der WMH-Werte t2 u. t1, ganzes Hirn)	2,20 / 3,92 / (-5) – 10
DWMHsubcort (Differenz der WMH-Werte t2 u. t1, subcortical)	1,64 / 3,42 / (-5) – 10
1PiBgesMittel (PiB, ganzes Hirn, volumenkorrigiert, t1)	1,60 / 0,323 / 1,05 – 2,04
1PiBcortMittel (PiB, cortical, volumenkorrigiert, t1)	1,61 / 0,326 / 1,04 – 2,05
2PiBgesMittel (PiB, ganzes Hirn, volumenkorrigiert, t2)	1,72 / 0,354 / 1,02 – 2,17

## Ergebnisse

2PiBcortMittel (PiB, cortical, volumenkoriert, t2)	1,73 / 0,356 / 1,03 – 2,18
DPiBgesMittel (Differenz der volumenkorierten PiB-Werte t2 u. t1, ganzes Hirn)	0,116 / 0,198 / (-0,267) – 0,748
DPiBcortMittel (Differenz der volumenkorierten PiB-Werte t2 u. t1, cortical)	0,121 / 0,202 / (-0,262) – 0,773

*Legende:* **MW**: Mittelwert; **SD**: Standardabweichung; **min – max**: minimaler und maximaler Wert, **ApoE**: Apolipoprotein E; **MMST**: Mini-Mental-Status-Test; **CDR SOB**: Clinical Dementia Rating scale, Sum of Boxes; **CERAD-NAB**: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease - neuropsychological assessment battery; **WMH**: Marklagerhyperintensitäten nach Scheltens-Score; **PiB**: relative Aufnahmeintensität des Pittsburgh Compound B zur Vermisregion; **t1**: erster Untersuchungszeitpunkt; **t2**: zweiter Untersuchungszeitpunkt; **D**: Differenz der Werte aus t1 und t2

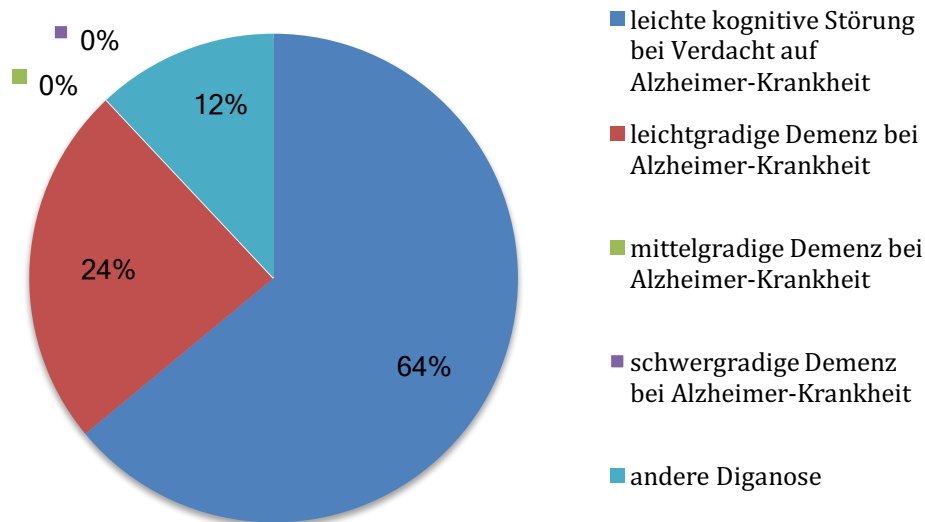
**Tabelle 4 – Demographische und klinische Patientendaten in der gesamten Verlaufsstichprobe**

<b>Demographische Daten</b>	
Anzahl	25
Männlich : Weiblich	15:10
Anzahl der ApoE ε4-Allele: 0/1/2/nicht durchgeführt	10 / 10 / 4 / 1
	<b>MW / SD / min – max</b>
Alter bei Erstuntersuchung	66,5 / 8,20 / 50 – 78
Alter bei Zweituntersuchung	68,9 / 8,03 / 54 – 81
Intervall zwischen Untersuchungen in Monaten	28,7 / 6,11 / 22 – 42
Jahre von Symptombeginn bis Erstuntersuchung	3,9 / 2,0 / 1 – 9
Jahre von Symptombeginn bis Zweituntersuchung	6,2 / 2,2 / 4 – 11
Ausbildungsjahre (n=24)	11,8 / 2,80 / 8 – 18
<b>Klinische Daten</b>	
	<b>MW / SD / min – max</b>
MMST t1 (Erstuntersuchung)	24,9 / 4,17 / 15 – 30
MMST t2 (Zweituntersuchung)	20,9 / 7,21 / 3 – 29
MMST D (Differenz)	(-4,38) / 4,56 / (-15) – 2
CDR SOB t1 (Erstuntersuchung)	3,14 / 1,70 / 0,5 – 7
CDR SOB t2 (Zweituntersuchung)	5,64 / 3,31 / 2 – 11
CDR SOB D (Differenz)	2,50 / 2,45 / (-2) – 7,5
CERAD-NAB t1 (Erstuntersuchung) (n=18)	59,6 / 13,1 / 33 – 81
CERAD-NAB t2 (Zweituntersuchung) (n=21)	50,9 / 20,0 / 16 – 82
CERAD-NAB D (Differenz) (n=18)	(-8,33) / 13,8 / (-29) – 15
<b>Marklagerhyperintensitäten und <sup>11</sup>C-PiB-Aufnahmequotienten</b>	
	<b>MW / SD / min – max</b>
1WMHges (WMH, ganzes Hirn, t1)	12,3 / 11,5 / 0 – 31
1WMHsubcort (WMH, subcortical, t1)	10,5 / 10,0 / 0 – 28
2WMHges (WMH, ganzes Hirn, t2)	14,2 / 13,0 / 0 – 39
2WMHsubcort (WMH, subcortical, t2)	11,8 / 11,1 / 0 – 34
DWMHges (Differenz der WMH-Werte t2 u. t1, ganzes Hirn)	1,92 / 3,82 / (-5) – 10
DWMHsubcort (Differenz der WMH-Werte t2 u. t1, subcortical)	1,32 / 3,35 / (-5) – 10
1PiBgesMittel (PiB, ganzes Hirn, volumenkorrigiert, t1)	1,55 / 0,338 / 1,05 – 2,04
1PiBcortMittel (PiB, cortical, volumenkorrigiert, t1)	1,55 / 0,341 / 1,04 – 2,05
2PiBgesMittel (PiB, ganzes Hirn, volumenkorrigiert, t2)	1,68 / 0,356 / 1,02 – 2,17

## Ergebnisse

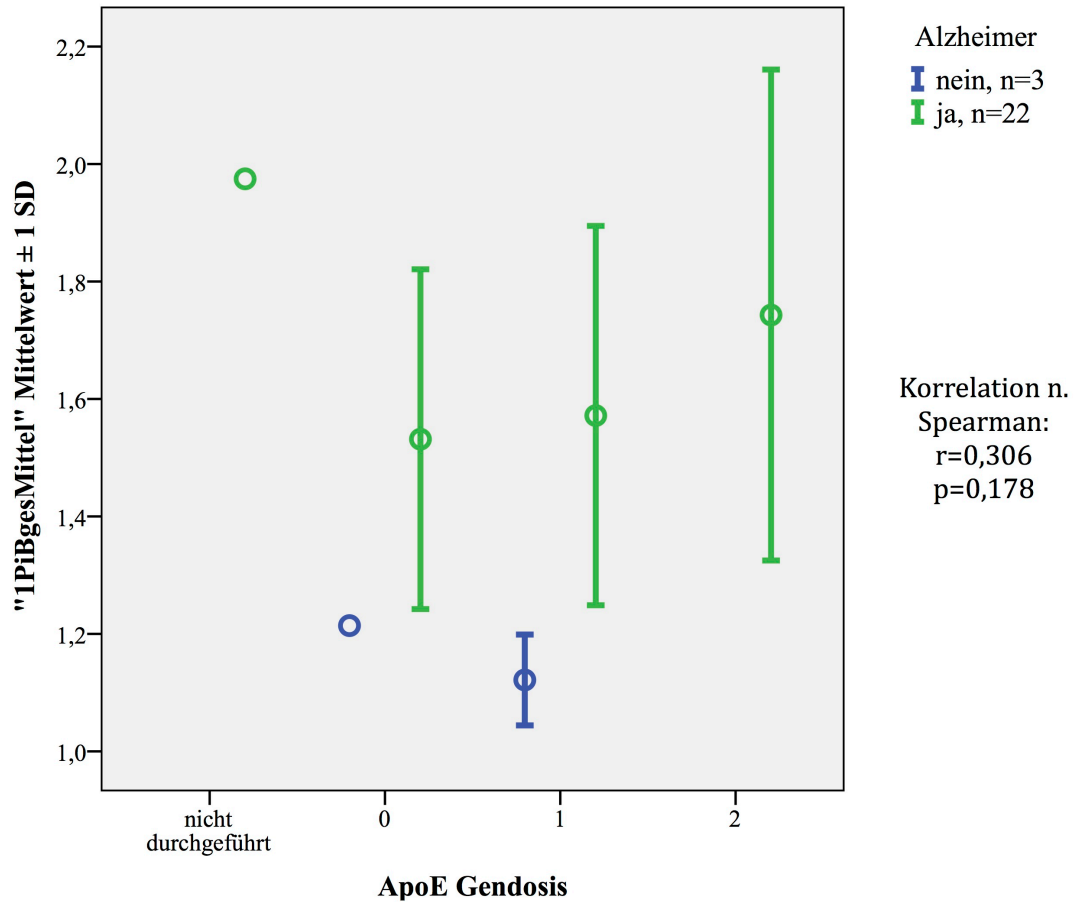
2PiBcortMittel (PiB, cortical, volumenkoriert, t2)	1,68 / 0,361 / 1,03 – 2,18
DPiBgesMittel (Differenz der volumenkorierten PiB-Werte t2 u. t1, ganzes Hirn)	0,126 / 0,188 / (-0,267) – 0,748
DPiBcortMittel (Differenz der volumenkorierten PiB-Werte t2 u. t1, cortical)	0,131 / 0,192 / (-0,262) – 0,773

**Legende:** **MW:** Mittelwert; **SD:** Standardabweichung; **min – max:** minimaler und maximaler Wert, **ApoE:** Apolipoprotein E; **MMST:** Mini-Mental-Status-Test; **CDR SOB:** Clinical Dementia Rating scale, Sum of Boxes; **CERAD-NAB:** Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease - neuropsychological assessment battery; **WMH:** Marklagerhyperintensitäten nach Scheltens-Score; **PiB:** relative Aufnahmeintensität des Pittsburgh Compound B zur Vermisregion; **t1:** erster Untersuchungszeitpunkt; **t2:** zweiter Untersuchungszeitpunkt; **D:** Differenz der Werte aus t1 und t2



**Abb. 5 – Verteilung der Diagnosen in der Verlaufsstichprobe**  
n = 25

## Ergebnisse

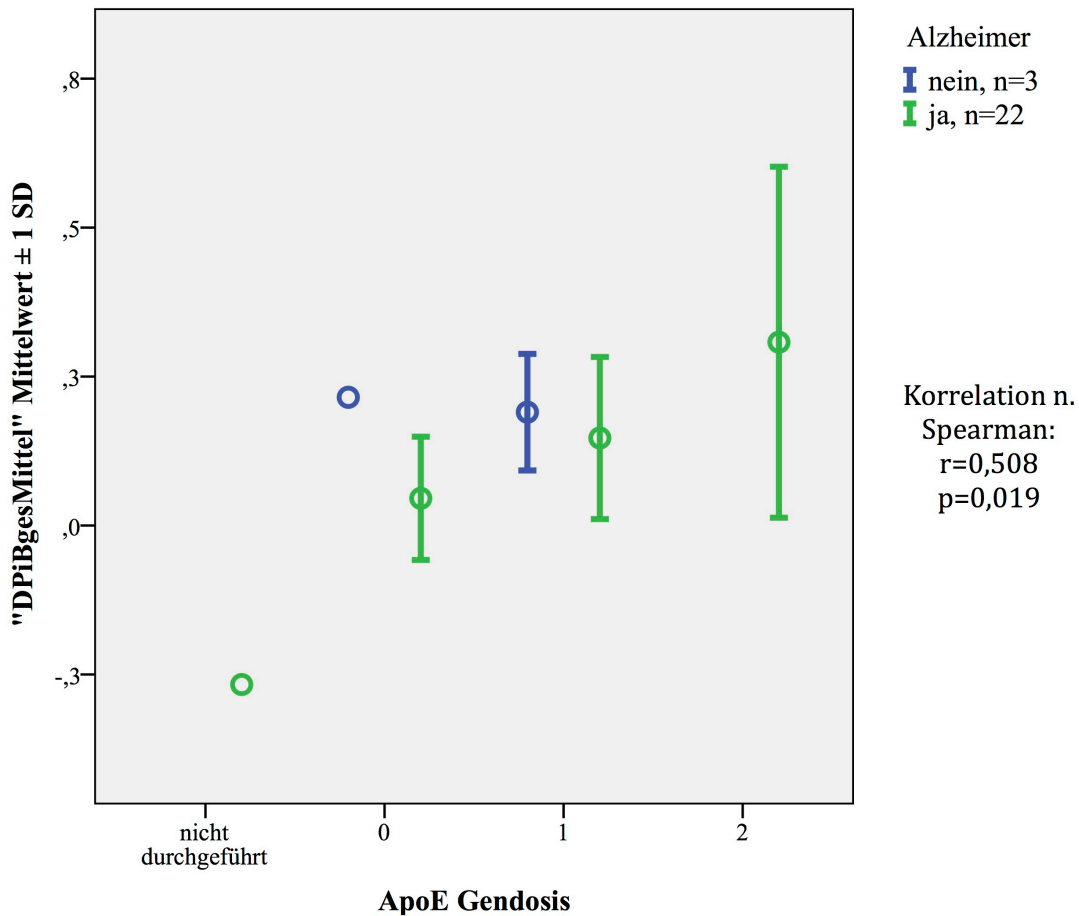


**Abb. 6 – Stärke der  $^{11}\text{C}$ -PiB-Pharmakonaufnahme in Abhängigkeit des ApoE-Genotyps und der Diagnose in der Verlaufsstichprobe zum ersten Untersuchungszeitpunkt**

Die Grafik zeigt die Lage der Mittelwerte  $\pm$  eine Standardabweichung (SD)  
11C-PiBgesMittel: volumen- und transmissionskorrigierter Aufnahmequotient der gesamten betrachteten Hirnregion zum ersten Untersuchungszeitpunkt;  
ApoE Gendosis: Anzahl der  $\epsilon 4$ -Allele für Apolipoprotein E



## Ergebnisse



**Abb. 7 – Veränderung der  $^{11}\text{C}$ -PiB-Pharmakonaufnahme in Abhängigkeit des ApoE-Genotyps und der Diagnose in der Verlaufsstichprobe**

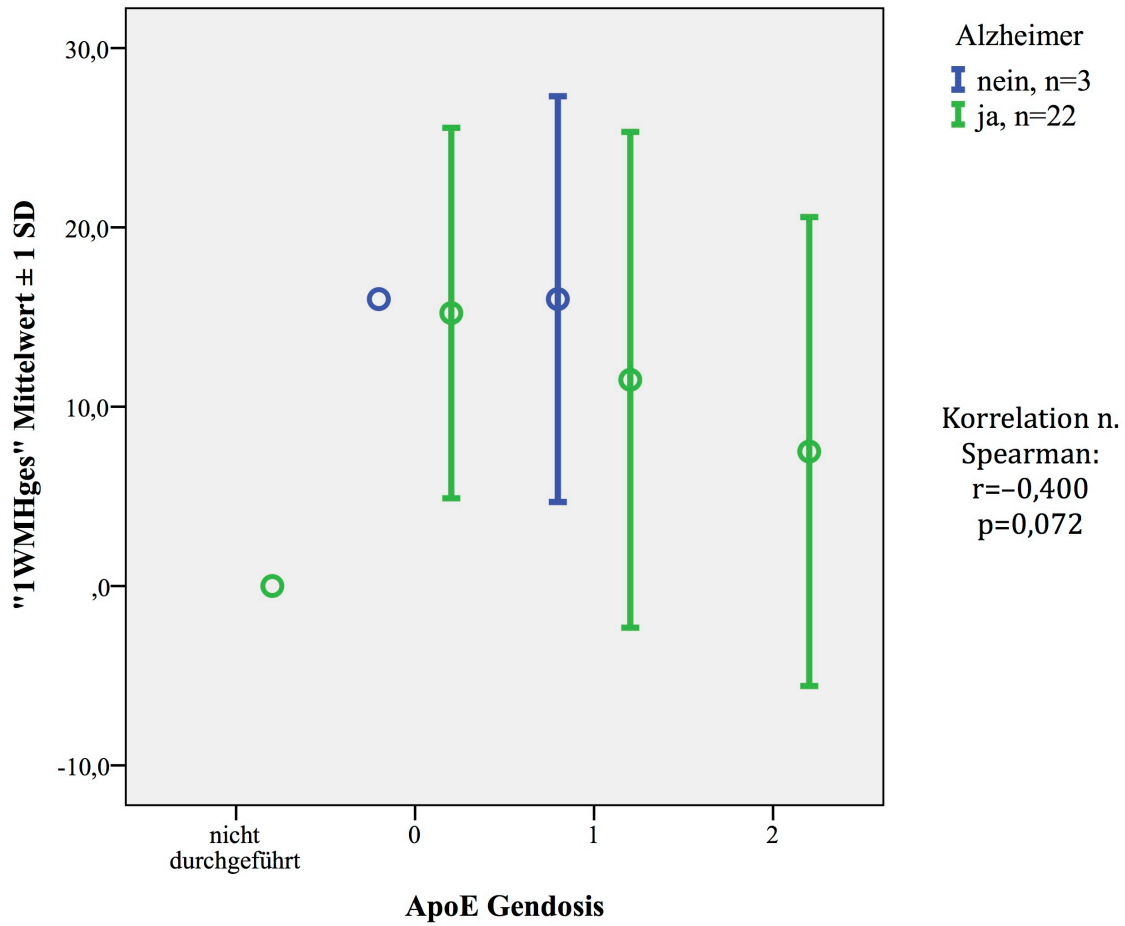
Die Grafik zeigt die Lage der Mittelwerte  $\pm$  eine Standardabweichung (SD)

DPIBgesMittel: Differenz der volumen- und transmissionskorrigierten

Aufnahmequotienten der gesamten betrachteten Hirnregion zwischen Erst- und Zweituntersuchung;

ApoE Gendosis: Anzahl der  $\epsilon 4$ -Allele für Apolipoprotein E

## Ergebnisse



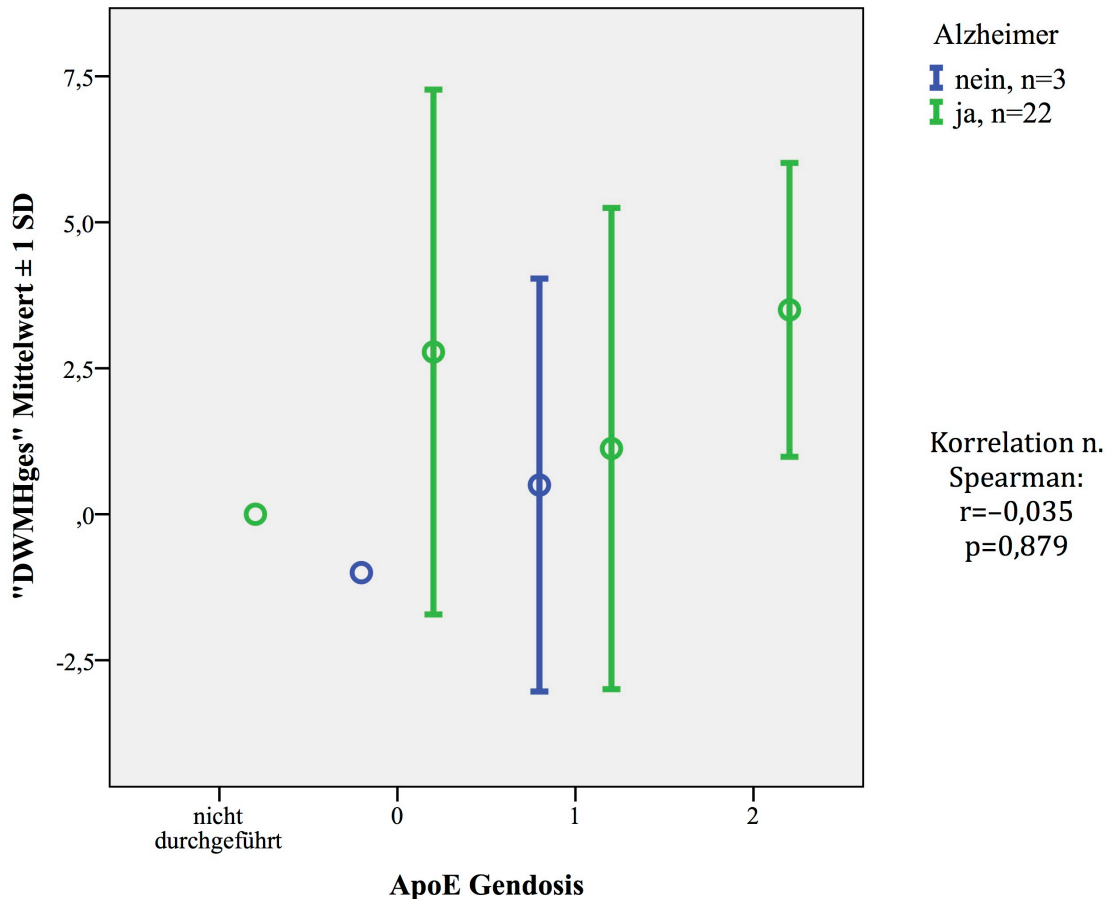
**Abb. 8 – Marklagerhyperintensitätswert in Abhängigkeit des ApoE-Genotyps und der Diagnose in der Verlaufsstichprobe zum ersten Untersuchungszeitpunkt**

Die Grafik zeigt die Lage der Mittelwerte  $\pm$  eine Standardabweichung (SD)

1WMHges: Gesamtsumme des Marklagerhyperintensitätswerts nach Scheltens zum ersten Untersuchungszeitpunkt;

ApoE Genosis: Anzahl der  $\epsilon 4$ -Allele für Apolipoprotein E

## Ergebnisse



**Abb. 9 – Veränderung der Marklagerhyperintensitätswerte in Abhängigkeit des ApoE-Genotyps und der Diagnose in der Verlaufsstichprobe**

Die Grafik zeigt die Lage der Mittelwerte  $\pm$  eine Standardabweichung (SD)

DWMHges: Differenz der Marklagerhyperintensitätswerte der gesamten betrachteten Hirnregion zwischen Erst- und Zweituntersuchung;

ApoE Gendosis: Anzahl der  $\epsilon$ 4-Allele für Apolipoprotein E

### 3.3.3 Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven

Es wurde untersucht, ob sich die demographischen und klinischen Parameter der einmalig untersuchten Patienten von denen der zweimalig untersuchten unterschieden und sich somit eventuell ein Bias ergab.

Es zeigte sich, dass die Patienten, die auch für eine Zeituntersuchung zur Verfügung standen, zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung im Schnitt 1,5 Jahre jünger waren aber fremdanamnestisch bereits 0,9 Jahre länger erkrankt waren als diejenigen, die nur einmalig untersucht werden konnten. Die Geschlechtsverteilung war identisch und die Verteilung der  $\epsilon$ 4-Allele ebenfalls annähernd gleich. Die Ergebnisse der

neuropsychologischen und klinischen Tests MMST, CDR-SOB und die CERAD-NAB unterschieden sich nicht signifikant. Von den genannten Parametern unterschied sich lediglich die Krankheitsdauer im t-Test signifikant. Die Summenwerte der Marklagerhyperintensitätswerte und der  $^{11}\text{C}$ -PiB-Aufnahmequotienten unterschieden sich im t-Test nicht signifikant.

### 3.4 Hypothese 1: Zusammenhang zwischen Marklagerhyperintensitäten und Aufnahme des $^{11}\text{C}$ -PiB-Pharmakons im Querschnitt

Zur Überprüfung der ersten Hypothese wurde das in Kapitel 3.3.1 auf Seite 29 näher charakterisierte Patientenkollektiv der Gesamtstichprobe mit 95 Patienten mit einer Alzheimerdiagnose herangezogen.

#### 3.4.1 Bivariate Korrelation

Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse nach Pearson für die Summen der Marklagerhyperintensitätswerte nach Scheltens (1WMHges und 1WMHsubcort) sowie die entsprechenden relativen Quotienten der  $^{11}\text{C}$ -PiB-Aufnahme sind in Tabelle 5 mit dem Korrelationskoeffizienten  $r$  nach Pearson und den  $p$ -Werten gezeigt.

Die bivariate Korrelationsanalyse konnte bei Betrachtung des gesamten Hirnvolumens sowie der corticalen Areale keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Ausprägung der Marklagerhyperintensitäten und der Stärke der  $^{11}\text{C}$ -PiB-Aufnahme zeigen. Die Korrelationskoeffizienten deuteten auf einen schwach negativen Zusammenhang hin.

Nachfolgend wurde die Untersuchung um die Werte 1WMHpv und 1WMHgang auf der einen und um die  $^{11}\text{C}$ -PiB-Aufnahmequotienten der einzelnen Zielregionen auf der anderen Seite erweitert. Die Ergebnisse sind in gleicher Form in Tabelle 6 zu sehen. Das Signifikanzniveau blieb in diesem Fall unkorrigiert für multiples Testen, da die erweiterte Analyse lediglich explorativ im Sinne einer Trenduntersuchung durchgeführt wurde. Es bestätigte sich der Eindruck der Summenwertanalyse insofern, dass sich die Mehrzahl der Korrelationen negativ, geringgradig und nicht signifikant darstellten. Lediglich die Zielregion 1PiB0kzR des rechten Okzipitallappens zeigte eine zunächst signifikante Korrelation, die jedoch einer Korrektur auf multiples Testen nach Bonferroni nicht standhielt.

**Tabelle 5 – Bivariate Korrelationen zwischen den globalen Werten der Marklagerhyperintensitäten und der PiB-Aufnahmequotienten (1WMH, 1PiB)**  
 Signifikanzniveau:  $p < 0,05$ , r: Korrelationskoeffizient nach Pearson;  $n = 95$

		<b>1WMHges</b>	<b>1WMHsubcort</b>
<b>1PiBgesMittel</b>	r	-0,127	-0,125
	Sig.	0,222	0,229
<b>1PiBcortMittel</b>	r	-0,118	-0,118
	Sig.	0,255	0,254

*Legende:* **1:** erster Untersuchungszeitpunkt; **PiB:** relative Aufnahmeintensität des Pittsburgh Compound B zur Vermisregion; **WMH:** Marklagerhyperintensitäten nach Scheltens-Score; **ges:** im gesamten betrachteten Hirngebiet; **cort:** in den betrachteten Cortex-Arealen; **subcort** in den betrachteten subcorticalen Arealen; **Mittel:** volumenkorrigiert

**Tabelle 6 – Bivariate Korrelationen zwischen den Teilwerten der Marklagerhyperintensitäten und der PiB-Aufnahmequotienten (1WMH, 1PiB)**  
unkorrigiertes Signifikanzniveau:  $p < 0,05$ ; r: Korrelationskoeffizient nach Pearson;  $n = 95$

		1WMHges	1WMHsubcort	1WMHpv	1WMHgang
<b>1PiBgesMittel</b>	r	-0,127	-0,125	-0,015	0,001
	Sig.	0,222	0,229	0,887	0,994
<b>1PiBcortMittel</b>	r	-0,118	-0,118	-0,003	0,002
	Sig.	0,255	0,254	0,975	0,986
<b>1PiBFroL</b>	r	-0,144	-0,144	-0,023	-0,004
	Sig.	0,163	0,165	0,823	0,966
<b>1PiBFroR</b>	r	-0,052	-0,055	0,031	-0,001
	Sig.	0,619	0,597	0,762	0,995
<b>1PiBParL</b>	r	-0,075	-0,083	0,035	-0,010
	Sig.	0,468	0,425	0,737	0,921
<b>1PiBParR</b>	r	-0,134	-0,123	-0,067	0,013
	Sig.	0,196	0,235	0,516	0,902
<b>1PiBTempL</b>	r	-0,156	-0,146	-0,055	0,006
	Sig.	0,132	0,157	0,596	0,956
<b>1PiBTempR</b>	r	0,003	-0,009	0,123	-0,011
	Sig.	0,976	0,932	0,237	0,916
<b>1PiBOkzL</b>	r	-0,001	-0,004	0,096	-0,011
	Sig.	0,992	0,967	0,353	0,915
<b>1PiBOkzR</b>	r	-0,266	-0,247	-0,265	-0,063
	Sig.	0,009	0,016	0,009	0,541

*Legende:* **1:** erster Untersuchungszeitpunkt; **PiB:** relative Aufnahmeintensität des Pittsburgh Compound B zur Vermisregion; **WMH:** Marklagerhyperintensitäten nach Scheltens-Score; **ges:** im gesamten betrachteten Hirngebiet; **cort:** in den betrachteten Cortex-Arealen; **subcort** in den betrachteten subcorticalen Arealen; **Mittel:** volumenkorrigiert; **pv:** in den betrachteten periventriculären Arealen; **gang:** im Bereich der betrachteten Stammganglien; **L:** linksseitig; **R:** rechtsseitig; **Fro:** im Frontallappenbereich; **Par:** im Parietallappenbereich; **Temp:** im Temporallappenbereich; **Okz:** im Okzipitallappenbereich; **grau hinterlegt:** signifikant

### 3.4.2 Gruppenanalyse

Um einen eventuell nur schwach ausgeprägten Effekt der Marklagerhyperintensitäten auf die Amyloid-Ablagerungen darzustellen, wurde in derselben Stichprobe eine Gruppenanalyse durchgeführt. Die Stichprobe wurde am Median der Variable 1WMHges (bei einem Wert von 7) geteilt und der Effekt der Gruppenzugehörigkeit auf das Ablagerungsverhalten des Beta-Amyloid (1PiBgesMittel) untersucht. Die demographischen wie klinischen Daten der Untergruppen sind Tabelle 7 und Tabelle 8 zu entnehmen. Erwähnenswert war in diesem Zusammenhang die überdurchschnittliche Repräsentation männlicher Patienten in Gruppe 1 (1WMHges  $\leq$  7) sowie das um 8,5 Jahre höhere Durchschnittsalter der Gruppe 2 (1WMHges  $>$  7). Die Altersdifferenz war im t-Test für unverbundene Stichproben mit  $p < 0,001$  signifikant.

Der Kolmogorov-Smirnov-Test bezüglich einer Verteilung der PET-Intensitätsquotienten 1PiBgesMittel ergab für beide Untergruppen einen normalverteilten Datenpool ( $p = 0,385$  für Gruppe 1 und  $p = 0,975$  für Gruppe 2). Der Levene-Test auf Varianzhomogenität ergab ein  $p = 0,828$ . Somit waren die Voraussetzungen für den t-Test für unverbundene Stichproben erfüllt.

Der t-Test für unverbundene Stichproben ermittelte einen T-Wert von 0,685 bei einer Signifikanz  $p = 0,495$  und somit keinen signifikanten Unterschied der Mittelwerte zwischen den beiden Gruppen.

Explorativ wurden die oben erläuterten Analysen nochmals unter Einschluss der Patienten mit anderen Diagnosen der Alzheimer-Krankheit durchgeführt. Inhaltlich ergaben hierbei sich dieselben Aussagen.

Tabelle 7 – Demographische und klinische Daten der Patienten mit 1WMHges ≤ 7

<b>Demographische Daten</b>	
Anzahl	49
Männlich : Weiblich	31:18
Anzahl der ApoE ε4-Allele: 0/1/2/nicht durchgeführt	14 / 17 / 12 / 6
	<b>MW / SD / min - max</b>
Alter	64,6 / 8,36 / 50 - 84
Ausbildungsjahre (n=47)	12,6 / 3,00 / 8 - 20
<b>Klinische Daten</b>	
	<b>MW / SD / min - max</b>
MMST	24,0 / 4,49 / 8 - 30
CDR SOB	3,77 / 2,58 / 0 - 14
CERAD-NAB (n=43)	60,2 / 13,7 / 33 - 82
<b>Marklagerhyperintensitäten und <sup>11</sup>C-PiB-Aufnahmequotienten</b>	
	<b>MW / SD / min - max</b>
1WMHges (WMH, ganzes Hirn, t1)	3,27 / 2,243 / 0 - 7
1WMHsubcort (WMH, subcortical, t1)	2,08 / 1,87 / 0 - 6
1PiBgesMittel (PiB, ganzes Hirn, volumenkoriert, t1)	1,73 / 0,369 / 0,643 - 2,43
1PiBcortMittel (PiB, cortical, volumenkoriert, t1)	1,73 / 0,374 / 0,643 - 2,45

*Legende:* **MW:** Mittelwert; **SD:** Standardabweichung; **min - max:** minimaler und maximaler Wert, **ApoE:** Apolipoprotein E; **MMST:** Mini-Mental-Status-Test; **CDR SOB:** Clinical Dementia Rating scale, Sum of Boxes; **CERAD-NAB:** Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease - neuropsychological assessment battery; **WMH:** Marklagerhyperintensitäten nach Scheltens-Score; **PiB:** relative Aufnahmeintensität des Pittsburgh Compound B zur Vermisregion; **t1:** erster Untersuchungszeitpunkt



**Tabelle 8 – Demographische und klinische Daten der Patienten mit 1WMHges > 7**

<b>Demographische Daten</b>	
Anzahl	46
Männlich : Weiblich	24:22
Anzahl der ApoE ε4-Allele: 0/1/2/nicht durchgeführt	20 / 16 / 7 / 3
	<b>MW / SD / min – max</b>
Alter	73,1 / 6,00 / 60 – 84
Ausbildungsjahre (n=42)	12,9 / 3,23 / 8 – 19
<b>Klinische Daten</b>	
	<b>MW / SD / min – max</b>
MMST	24,2 / 4,23 / 11 – 30
CDR SOB	3,08 / 2,40 / 0,5 – 12
CERAD-NAB (n=40)	58,3 / 11,2 / 34 – 81
<b>Marklagerhyperintensität und <sup>11</sup>C-PiB-Aufnahmequotienten</b>	
1WMHges (WMH, ganzes Hirn, t1)	21,6 / 7,27 / 8 – 37
1WMHsubcort (WMH, subcortical, t1)	18,3 / 6,6 / 5 – 32
1PiBgesMittel (PiB, ganzes Hirn, volumenkoriert, t1)	1,68 / 0,352 / 0,954 – 2,38
1PiBcortMittel (PiB, cortical, volumenkoriert, t1)	1,69 / 0,359 / 0,940 – 2,40

*Legende:* **MW:** Mittelwert; **SD:** Standardabweichung; **min – max:** minimaler und maximaler Wert, **ApoE:** Apolipoprotein E; **MMST:** Mini-Mental-Status-Test; **CDR SOB:** Clinical Dementia Rating scale, Sum of Boxes; **CERAD-NAB:** Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease - neuropsychological assessment battery; **WMH:** Marklagerhyperintensitäten nach Scheltens-Score; **PiB:** relative Aufnahmeintensität des Pittsburgh Compound B zur Vermisregion; **t1:** erster Untersuchungszeitpunkt

Die Variable „Gruppenzugehörigkeit“ floss zudem in eine lineare Regressionanalyse mit der abhängigen Variable 1PiBgesMittel ein. Es ergab sich hier ein korrigiertes R<sup>2</sup> von 0,005 bei einer Signifikanz von 0,495. Es konnte somit kein Einfluss der Gruppenzugehörigkeit gezeigt werden. Der Einbezug der Genosis des Apolipoprotein E ε4-Allels als Kontrollvariable erhöhte das korrigierte R<sup>2</sup> des Gesamtmodells auf 0,068 bei einer Signifikanz von 0,02. Der Regressionskoeffizient β der Gruppenzugehörigkeit betrug -0,41 (p = 0,704). Das β des Apolipoprotein E-Genotyps betrug 0,291 (p = 0,008). Damit konnte das Modell einen Teil der Variabilität der <sup>11</sup>C-PiB-Aufnahme erklären, durch die Gruppenzugehörigkeit wurde kein signifikanter Teil der Varianz erklärt.

### 3.5 Hypothese 2: Zusammenhang zwischen der Zunahme der Marklagerhyperintensitäten und der Zunahme der <sup>11</sup>C-PiB-Aufnahme

Für die Untersuchung der zweiten Hypothese wurden die in Kapitel 3.3.2 auf Seite 35 näher charakterisierten Verlaufsstichproben herangezogen. Die Analysen wurden zunächst an der Stichprobe mit der klinischen Diagnose Alzheimer-Krankheit durchgeführt und danach auf die gesamte Verlaufsstichprobe erweitert. Falls sich die Aussagen der Testergebnisse unterschieden, wird explizit darauf hingewiesen. Ansonsten verstehen sich die hier dargelegten Ergebnisse als der Stichprobe mit der klinischen Diagnose Alzheimer-Krankheit entnommen.

#### 3.5.1 Mittelwertvergleich und bivariate Korrelation

Der erwartete Zuwachs, ausgedrückt in einer Verschiebung der Mittelwerte, sowohl in der Ausprägung der Marklagerhyperintensitäten als auch in der Aufnahme des <sup>11</sup>C-PiB-Pharmakons, wurde zuerst mittels t-Test untersucht. Die vorausgesetzte Normalverteilung der Messwertdifferenzen zwischen beiden Untersuchungszeitpunkten wurde anhand eines Kolmogorov-Smirnov-Tests bestätigt. Dabei wick die Verteilung der Differenzen nur im Fall der periventrikulären Marklagerhyperintensitätswerte signifikant von der Normalverteilung ab. Für dieses Wertepaar wurde daher auf den Wilcoxon-Rangsummentest zurückgegriffen.

Die Ergebnisse des Mittelwertvergleiches der Gesamtsummen sowie der corticalen bzw. subcorticalen Bereiche sind in Tabelle 9 dargestellt. Die t-Tests erreichten für sämtliche untersuchten Summenwerte statistische Signifikanz. Der Wilcoxon-Rangsummentest für die periventrikuläre Region erreichte statistische Signifikanz ( $p = 0,031$ ) und legt somit eine tatsächlich unterschiedliche Lage der Verteilungen nahe. Die Geschwindigkeit des Zuwachses betrug dabei über das gesamte Hirnareal 0,052 relative Einheiten pro Jahr für die Beta-Amyloidbelastung sowie 0,96 Punkte pro Jahr für die Marklagerhyperintensitäten bei einem durchschnittlichen Untersuchungsintervall von 27,4 Monaten.

**Tabelle 9 – Mittelwertvergleiche zwischen Erst- und Zweituntersuchung in der Verlaufsstichprobe**Signifikanzniveau  $p < 0,05$ ;  $n = 22$ 

	<b>T-Wert</b>	<b>p-Wert</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>
<b>1WMHges</b>	-2,61	0,016	11,8	12,0
<b>2WMHges</b>			14,0	13,5
<b>1WMHsubcort</b>	-2,25	0,036	9,77	10,2
<b>2WMHsubcort</b>			11,4	11,5
<b>1WMHpv</b>	Wilcoxon	0,031	1,64	1,87
<b>2WMHpv</b>			2,09	2,07
<b>1PiBgesMittel</b>	-2,75	0,012	1,60	0,323
<b>2PiBgesMittel</b>			1,72	0,354
<b>1PiBcortMittel</b>	-2,82	0,010	1,61	0,326
<b>2PiBcortMittel</b>			1,73	0,360

*Legende:* **1:** erster Untersuchungszeitpunkt; **2:** zweiter Untersuchungszeitpunkt; **WMH:** Marklagerhyperintensitäten nach Scheltens-Score; **PiB:** relative Aufnahmeintensität des Pittsburgh Compound B zur Vermisregion; **ges:** im gesamten betrachteten Hirngebiet; **subcort** in den betrachteten subcorticalen Arealen; **pv:** in den betrachteten periventriculären Arealen; **cort:** in den betrachteten Cortex-Arealen; **Mittel:** volumenkorrigiert; **MW:** Mittelwert; **SD:** Standardabweichung; **grau hinterlegt:** signifikant

Mittelwertvergleiche wurden in gleicher Weise für die einzelnen Regionen der Marklagerhyperintensitätswerte und der  $^{11}\text{C}$ -PiB-Aufnahmequotienten angestellt. Für die Differenzen der  $^{11}\text{C}$ -PiB-Aufnahmequotienten in den einzelnen corticalen Zielregionen wurde eine Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Test bestätigt. Die Differenzen der Marklagerhyperintensitätswerte in den einzelnen Zielregionen wiesen keine Normalverteilung auf, weshalb in diesen Fällen auf den verteilungsfreien Wilcoxon-Rangsummentest zurückgegriffen wurde. Die Ergebnisse sind im Einzelnen in Tabelle 10 und Tabelle 11 gezeigt. Bezüglich der Marklagerhyperintensitäten ergaben sich unkorrigiert signifikante Mittelwertzuwächse in den Bereichen der Frontallappen. Die Mittelwertzuwächse der  $^{11}\text{C}$ -PiB-Aufnahmequotienten waren unkorrigiert in allen Regionen außer links parietal signifikant. Nach einer Korrektur des Signifikanzniveaus

für acht Vergleiche unterschieden sich die Mittelwerte der  $^{11}\text{C}$ -PiB-Aufnahmequotienten in den Regionen des rechten Frontal- und Okzipitallappens signifikant.

**Tabelle 10 – Mittelwertvergleiche der regionalen subcorticalen Marklagerhyperintensitäten zwischen Erst- und Zweituntersuchung in der Verlaufsstichprobe**

unkorrigiertes Signifikanzniveau  $p < 0,05$ ; korrigiertes Signifikanzniveau  $p < 0,00625$ ;  $n = 22$

	<b>z-Wert</b>	<b>Signifikanz</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>
<b>1WMHFroL</b>	-2,41	0,016	2,05	1,96
<b>2WMHFroL</b>			2,64	2,11
<b>1WMHFroR</b>	-2,17	0,030	2,05	1,86
<b>2WMHFroR</b>			2,45	2,20
<b>1WMHParL</b>	-0,76	0,448	1,77	2,02
<b>2WMHParL</b>			1,91	2,27
<b>1WMHParR</b>	-0,88	0,377	1,82	2,22
<b>2WMHParR</b>			2,00	2,27
<b>1WMHTempL</b>	-0,33	0,739	0,73	1,16
<b>2WMHTempL</b>			0,77	1,38
<b>1WMHTempR</b>	-1,50	0,135	0,64	1,22
<b>2WMHTempR</b>			0,95	1,65
<b>1WMHOkzL</b>	-0,82	0,414	0,36	0,79
<b>2WMHOkzL</b>			0,45	0,96
<b>1WMHOkzR</b>	-1,73	0,083	0,36	0,58
<b>2WMHOkzR</b>			0,23	0,43

*Legende:* **1:** erster Untersuchungszeitpunkt; **WMH:** Marklagerhyperintensitäten nach Scheltens-Score; **L:** linksseitig; **R:** rechtsseitig; **Fro:** im Frontallappenbereich; **Par:** im Parietallappenbereich; **Temp:** im Temporallappenbereich; **Okz:** im Okzipitallappenbereich; **grau hinterlegt:** signifikant

**Tabelle 11 – Mittelwertvergleiche der regionalen <sup>11</sup>C-PiB-Aufnahmequotienten zwischen Erst- und Zweituntersuchung in der Verlaufsstichprobe**  
unkorrigiertes Signifikanzniveau  $p < 0,05$ ; korrigiertes Signifikanzniveau  $p < 0,00625$ ;  $n = 22$

	<b>T-Wert</b>	<b>Signifikanz</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>
<b>1PiBFroL</b>	-2,83	0,010	1,54	0,338
<b>2PiBFroL</b>			1,67	0,359
<b>1PiBFroR</b>	-3,53	0,002	1,62	0,359
<b>2PiBFroR</b>			1,78	0,394
<b>1PiBParL</b>	-1,72	0,100	1,67	0,380
<b>2PiBParL</b>			1,78	0,396
<b>1PiBParR</b>	-2,13	0,045	1,72	0,382
<b>2PiBParR</b>			1,85	0,369
<b>1PiBTempL</b>	-2,45	0,023	1,56	0,317
<b>2PiBTempL</b>			1,64	0,372
<b>1PiBTempR</b>	-2,42	0,025	1,65	0,316
<b>2PiBTempR</b>			1,72	0,346
<b>1PiBokzL</b>	-2,36	0,028	1,61	0,303
<b>2PiBokzL</b>			1,72	0,379
<b>1PiBokzR</b>	-3,37	0,003	1,59	0,285
<b>2PiBokzR</b>			1,71	0,314

*Legende:* **1:** erster Untersuchungszeitpunkt; **WMH:** Marklagerhyperintensitäten nach Scheltens-Score; **L:** linksseitig; **R:** rechtsseitig; **Fro:** im Frontallappenbereich; **Par:** im Parietallappenbereich; **Temp:** im Temporallappenbereich; **Okz:** im Okzipitallappenbereich; **grau hinterlegt:** signifikant; **dunkelgrau hinterlegt:** signifikant unter korrigiertem Signifikanzniveau

Im nächsten Schritt wurde die Beziehung der Differenzen zwischen Erst- und Zweituntersuchung der Marklagerhyperintensitätswerte und der Aufnahme des <sup>11</sup>C-PiB-Pharmakons untereinander betrachtet. Tabelle 12 zeigt die Ergebnisse einer Korrelationsanalyse nach Spearman für die überregionalen Differenzen der Marklagerhyperintensitätswerte und <sup>11</sup>C-PiB-Aufnahmequotienten. Es fand sich in keiner der untersuchten Zielregionen ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zunahme der Marklagerhyperintensitäten und der Zunahme der <sup>11</sup>C-PiB-

Aufnahmequotienten. Diese Beobachtung wurde durch die explorative Datenanalyse auf Ebene der jeweiligen Einzelregionen bestätigt. Bereits vor einer Bonferroni-Korrektur für multiples Testen fand sich keine statistisch signifikante Beziehung zwischen den Differenzen. Die einzelnen Testergebnisse sind in Tabelle 13 aufgelistet.

**Tabelle 12 – Bivariate Korrelationen zwischen den Differenzen der Marklagerhypersintensitäten und der PiB-Aufnahmequotienten (DWMH, DPiB) im Verlauf**

Signifikanzniveau:  $p < 0,05$ ; r: Korrelationskoeffizient nach Pearson;  $n = 22$

		<b>DWMHges</b>	<b>DWMHsubcort</b>	<b>DWMHpv</b>
<b>DPiBgesMittel</b>	r	0,049	0,092	-0,189
	Sig.	0,828	0,683	0,399
<b>DPiBcortMittel</b>	r	0,045	0,089	-0,197
	Sig.	0,844	0,693	0,378

*Legende:* **WMH:** Marklagerhyperintensitäten nach Scheltens-Score; **PiB:** relative Aufnahmeintensität des Pittsburgh Compound B zur Vermisregion; **D:** Differenz der Werte zum ersten und zweiten Untersuchungszeitpunkt; **ges:** im gesamten betrachteten Hirngebiet; **cort:** in den betrachteten Cortex-Arealen; **subcort** in den betrachteten subcorticalen Arealen; **pv:** in den betrachteten periventriculären Arealen; **Mittel:** volumenkorrigiert

**Tabelle 13 – Bivariate Korrelationen zwischen den Differenzen der regionalen Marklagerhyperintensitäten und den regionalen PiB-Aufnahmequotienten (DWMH Einzelregionen, DPiB Einzelregionen) im Verlauf**

unkorr. Signifikanzniveau:  $p < 0,05$ ; korr. Signifikanzniveau:  $p < 0,00078$ ; r:

Korrelationskoeffizient nach Pearson;  $n = 22$

		DWHM FroL	DWMH FroR	DWMH ParL	DWMH ParR	DWMH- TempL	DWMH- TempR	DWMH- OkzL	DWMH- OkzR
<b>DPiBFro L</b>	r	-0,019	0,142	0,103	-0,194	0,070	0,348	-0,268	0,010
	Sig.	0,933	0,527	0,648	0,388	0,759	0,113	0,229	0,963
<b>DPiBFro R</b>	r	-0,016	0,183	0,162	-0,176	0,091	0,377	-0,282	-0,007
	Sig.	0,944	0,415	0,472	0,434	0,686	0,084	0,203	0,975
<b>DPiBPar L</b>	r	-0,087	0,072	0,204	-0,128	0,150	0,368	-0,157	-0,013
	Sig.	0,701	0,749	0,363	0,570	0,505	0,092	0,485	0,953
<b>DPiBPar R</b>	r	-0,101	0,105	0,220	-0,106	0,121	0,403	-0,185	-0,004
	Sig.	0,655	0,642	0,326	0,640	0,591	0,063	0,410	0,987
<b>DPiBTe mpL</b>	r	0,020	0,012	0,108	-0,145	-0,096	0,123	-0,219	-0,081
	Sig.	0,930	0,956	0,631	0,520	0,672	0,587	0,328	0,719
<b>DPiBTe mpR</b>	r	0,020	0,012	0,108	-0,145	-0,096	0,159	-0,266	-0,100
	Sig.	0,930	0,956	0,631	0,520	0,672	0,478	0,231	0,657
<b>DPiB- OkzL</b>	r	0,020	0,012	0,108	-0,145	-0,096	0,271	-0,223	-0,041
	Sig.	0,930	0,956	0,631	0,520	0,672	0,222	0,319	0,856
<b>DPiB- OkzR</b>	r	-0,078	0,068	0,244	-0,010	0,102	0,390	-0,266	0,038
	Sig.	0,732	0,764	0,274	0,964	0,651	0,073	0,232	0,866

*Legende:* **WMH:** Marklagerhyperintensitäten nach Scheltens-Score; **PiB:** relative Aufnahmeintensität des Pittsburgh Compound B zur Vermisregion; **D:** Differenz der Werte zum ersten und zweiten Untersuchungszeitpunkt; **L:** linksseitig; **R:** rechtsseitig; **Fro:** im Frontallappenbereich; **Par:** im Parietallappenbereich; **Temp:** im Temporallappenbereich; **Okz:** im Okzipitallappenbereich

### 3.5.2 Lineare Regressionsanalyse und Einbezug von Kovariaten

Das lineare Regressionsmodell wurde mit den abhängigen Variablen „DPiBgesMittel“, bzw. „DPiBcortMittel“ und der schrittweisen Auswahl der Kovariaten „DWMHges“ bzw. „DWMHsubcort“, dem „Alter“, der „Krankheitsdauer“ und der „Gendosis des Apolipoprotein E  $\epsilon 4$ -Allels“ aufgestellt. In beiden Fällen wurden die Variablen Alter und Krankheitsdauer sowie die Veränderung der Marklagerhyperintensitäten nicht in die Regressionsanalyse eingeschlossen, da sie keine Variabilität der abhängigen Variable,

## Ergebnisse

gemessen über eine Zunahme des korrigierten  $R^2$ , erklärten. Unter Berücksichtigung der Gendosis des  $\epsilon 4$ -Allels als unabhängige Variable ergaben sich Werte von 24% für den erklärten Varianzanteil bei einer Signifikanz des Modells von 0,013 respektive 0,014.

Der erzwungene Einschluss der Marklagerhyperintensitätsveränderung, der Krankheitsdauer und des Alters als unabhängige Variablen senkte den erklärten Varianzanteil der Modelle auf 18% und 17%. Die statistische Signifikanzschwelle wurde nicht erreicht.

Die Ergebnisse der Regressionsanalysen sind Tabelle 14 zu entnehmen. In den Fällen, in denen die Differenz der Marklagerhyperintensitäten als Kovariate ausgeschlossen wurde, ist lediglich deren potentieller Effekt Beta auf das Modell beschrieben.



**Tabelle 14 – Regressionsanalysen zwischen der Differenz der PiB-Aufnahmekoeffizienten und der Marklagerhyperintensitäten (DPiB und DWMH) im Verlauf, kontrolliert für Alter, Krankheitsdauer und Genotyp**

Signifikanzniveau:  $p < 0,05$ ; korr.  $R^2$ : erklärter Varianzanteil;  $n = 21$

abhäng. Variable	Kovariaten	Beta	B $\pm$ SE	korr. $R^2$	Sig.
DPiBgesMittel				0,244	0,013
	DWMHges	-0,009			0,966
	$\epsilon 4$ Gendosis	0,531	0,126 $\pm$ 0,046		0,013
	Alter	0,179			0,372
	Krankheitsdauer	-0,248			0,217
DPiBcortMittel				0,241	0,014
	DWMHsubcort	0,130			0,948
	$\epsilon 4$ Gendosis	0,528	0,129 $\pm$ 0,047		0,014
	Alter	0,176			0,381
	Krankheitsdauer	-0,250			0,214
DPiBgesMittel				0,175	0,134
	DWMHges	-0,005	0,000 $\pm$ 0,009		0,979
	$\epsilon 4$ Gendosis	0,575	0,137 $\pm$ 0,049		0,014
	Alter	0,195	0,005 $\pm$ 0,005		0,355
	Krankheitsdauer	-0,166	-0,017 $\pm$ 0,021		0,437
DPiBcortMittel				0,172	0,138
	DWMHsubcort	0,017	0,001 $\pm$ 0,11		0,936
	$\epsilon 4$ Gendosis	0,571	0,139 $\pm$ 0,051		0,014
	Alter	0,192	0,005 $\pm$ 0,005		0,363
	Krankheitsdauer	-0,169	-0,018 $\pm$ 0,023		0,430

*Legende:* **B  $\pm$  SE:** Regressionskoeffizient B  $\pm$  Standardfehler; **Beta:** standardisierter Regressionskoeffizient, **Variable:** Variable wurde im Selektionsprozess ausgeschlossen; **D:** Differenz der Werte zum ersten und zweiten Untersuchungszeitpunkt; **PiB:** relative Aufnahmeintensität des Pittsburgh Compound B zur Vermisregion; **WMH:** Marklagerhyperintensitäten nach Scheltens-Score; **ges:** im gesamten betrachteten Hirngebiet; **cort:** in den betrachteten Cortex-Arealen; **subcort** in den betrachteten subcorticalen Arealen; **Mittel:** volumenkorrigiert;  **$\epsilon 4$ :**  $\epsilon 4$ -Allel des Apolipoprotein E- Gens; **grau hinterlegt:** signifikant

### 3.6 Hypothese 3: Zusammenhang zwischen Marklagerhyperintensitäten bei Erstuntersuchung und der Zunahme der <sup>11</sup>C-PiB-Aufnahme

Für die Untersuchung der dritten Hypothese wurden dieselben Stichproben herangezogen, die zur Untersuchung der zweiten Hypothese Verwendung fanden, und in Kapitel 3.3.2 auf Seite 35 näher charakterisiert sind. Auch in Hinblick auf Hypothese 3 wurden die Analysen sowohl an der Stichprobe mit der klinischen Diagnose Alzheimer-Krankheit als auch an der gesamten Verlaufsstichprobe durchgeführt. Falls sich Aussagen der Testergebnisse unterschieden, wird explizit darauf hingewiesen. Ansonsten verstehen sich die hier dargelegten Ergebnisse als der Stichprobe mit der klinischen Diagnose Alzheimer-Krankheit entnommen.

#### 3.6.1 Korrelationsanalyse auf Ebene anatomischer Zielregionen

Tabelle 15 zeigt die Ergebnisse der Korrelationsanalyse nach Pearson für die Summen der Marklagerhyperintensitäten (1WMHges, 1WMHsubcort) und die Differenzen der <sup>11</sup>C-PiB-Aufnahmequotienten in den entsprechenden Regionen (DPiBgesMittel, DPiBcortMittel). Die Korrelationen waren stets positiv gerichtet bei einem Korrelationskoeffizienten  $r < 0,3$ , allerdings erreichten sie keine statistische Signifikanz. Die Ergebnisse der auf die acht subcorticalen (1WMH) bzw. acht corticalen (DPiB) Zielregionen erweiterten Korrelationsanalyse sind in Tabelle 16 gezeigt. Insbesondere die Korrelationen anatomisch in unmittelbarer Nachbarschaft liegender Zielregionen waren in der großen Mehrzahl positiv gerichtet wobei sich höhere Korrelationskoeffizienten vor allem in frontalen und parietalen Marklagerbereichen fanden. Im Falle der Korrelationen zwischen 1WMHFroL und DPiBParR, 1WMHParR und DPiBParL, 1WMHParR und DPiBParR sowie 1WMHParR und DPiBokzL erreichten die Korrelationskoeffizienten die statistische Signifikanzschwelle von  $p < 0,05$ . Einer Korrektur nach Bonferroni für multiples Testen hielten diese Zusammenhänge nicht stand.

**Tabelle 15 – Bivariate Korrelationen zwischen den Marklagerhyperintensitäten und der Differenz der PiB-Aufnahmequotienten im Verlauf (1WMH, DPiB)**  
 Signifikanzniveau:  $p < 0,05$ , r: Korrelationskoeffizient nach Pearson;  $n = 22$

		<b>DPibgesMittel</b>	<b>DPiBcortMittel</b>
<b>1WMHges</b>	r	0,273	0,270
	Sig.	0,219	0,225
<b>1WMHsubcort</b>	r	0,293	0,291
	Sig.	0,185	0,190

*Legende:* **WMH:** Marklagerhyperintensitäten nach Scheltens-Score; **PiB:** relative Aufnahmeintensität des Pittsburgh Compound B zur Vermisregion; **1:** zum ersten Untersuchungszeitpunkt; **D:** Differenz der Werte zum ersten und zweiten Untersuchungszeitpunkt; **ges:** im gesamten betrachteten Hirngebiet; **cort:** in den betrachteten Cortex-Arealen; **subcort** in den betrachteten subcorticalen Arealen; **Mittel:** volumenkoriert

**Tabelle 16 – Bivariate Korrelationen zwischen den regionalen Marklagerhyperintensitäten und den Differenzen der regionalen PiB-Aufnahmequotienten (1WMH, DPiB)**

unkorr. Signifikanzniveau:  $p < 0,05$ ; korr. Signifikanzniveau:  $p < 0,00078$ ; r: Korrelationskoeffizient nach Pearson  $n = 22$

		DPiB-FroL	DPiB-FroR	DPiB-ParL	DPiB-ParR	DPiB-TempL	DPiB-TempR	DPiB-OkzL	DPiB-OkzR
<b>1WMHFroL</b>	r	0,291	0,316	0,389	0,431	0,218	0,239	0,346	0,352
	Sig.	0,188	0,152	0,073	0,045	0,330	0,285	0,115	0,108
<b>1WMHFroR</b>	r	0,223	0,225	0,292	0,301	0,125	0,120	0,280	0,222
	Sig.	0,319	0,315	0,187	0,173	0,581	0,595	0,208	0,320
<b>1WMHParL</b>	r	0,265	0,274	0,333	0,357	0,244	0,246	0,353	0,284
	Sig.	0,233	0,217	0,130	0,103	0,275	0,270	0,107	0,200
<b>1WMHParR</b>	r	0,393	0,410	0,475	0,495	0,307	0,303	0,450	0,400
	Sig.	0,071	0,058	0,025	0,019	0,165	0,171	0,036	0,065
<b>1WMHTempL</b>	r	0,264	0,272	0,364	0,391	0,227	0,228	0,320	0,287
	Sig.	0,235	0,220	0,096	0,072	0,309	0,307	0,147	0,195
<b>1WMHTempR</b>	r	0,040	0,029	0,097	0,098	0,076	0,067	0,092	0,028
	Sig.	0,861	0,899	0,668	0,664	0,738	0,766	0,683	0,903
<b>1WMHOkzL</b>	r	-0,092	-0,091	-0,052	-0,048	-0,067	-0,074	0,003	0,032
	Sig.	0,683	0,686	0,818	0,831	0,767	0,742	0,998	0,886
<b>1WMHOkzR</b>	r	-0,083	-0,076	-0,017	-0,024	0,028	0,012	0,044	-0,019
	Sig.	0,714	0,738	0,940	0,916	0,902	0,957	0,845	0,934

*Legende:* **WMH:** Marklagerhyperintensitäten nach Scheltens-Score; **PiB:** relative Aufnahmeintensität des Pittsburgh Compound B zur Vermisregion; **1:** zum ersten Untersuchungszeitpunkt; **D:** Differenz der Werte zum ersten und zweiten Untersuchungszeitpunkt; **L:** linksseitig; **R:** rechtsseitig; **Fro:** im Frontallappenbereich; **Par:** im Parietallappenbereich; **Temp:** im Temporallappenbereich; **Okz:** im Okzipitallappenbereich; **grau hinterlegt:** signifikant

### 3.6.2 Lineare Regressionsanalyse auf Ebene anatomischer Zielregionen

In die linearen Regressionsmodelle flossen zunächst die Summenwerte DPiBgesMittel und DPiBcortMittel als abhängige Variablen ein, die Werte für 1WMHges, 1WMHsubcort respektive 1WMHpV sowie für Alter, Krankheitsdauer und  $\epsilon 4$ -Gendosis als Kovariaten bei schrittweiser Variablenselektion. Die Variablen Alter und Krankheitsdauer wurden hierbei wegen fehlender Erklärung von Variabilität der abhängigen Variable, gemessen über eine Zunahme des korrigierten  $R^2$ , in allen Modellanalysen nicht eingeschlossen. Im

Fall, dass auch die Marklagerhyperintensitäten nicht in das Modell eingeschlossen wurden, ist lediglich deren potentieller Effekt in Form des auf unterschiedliche Einheiten standardisierten Regressionskoeffizienten Beta mit dem entsprechenden p-Wert vermerkt. Wie in Tabelle 17 dargestellt, ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Differenz der  $^{11}\text{C}$ -PiB-Aufnahmequotienten des Cortex auf der einen und dem Marklagerhyperintensitätswert der subcorticalen Zielregionen auf der anderen Seite. Unter Einbezug der Kovariate des  $\epsilon 4$ -Genotyps beschrieb das Modell 37,5% der beobachteten Varianz und erreichte eine Signifikanz von 0,006. Der subcorticale Marklagerhyperintensitätswert 1WMHsubcort erreichte innerhalb des Modells einen statistisch signifikanten ( $p = 0,048$ ), standardisierten Regressionskoeffizienten Beta von 0,384. Eine graphische Darstellung dieses Zusammenhangs findet sich in Abb. 10. In der korrespondierenden Regressionsanalyse des gesamten untersuchten Hirnvolumens verfehlte der Hyperintensitätswert 1WMHges die statistische Relevanz knapp bei einer Signifikanz von 0,055. Ebenso konnte der Hyperintensitätswert der periventrikulären Hirnareale 1WMHpv die Differenz des  $^{11}\text{C}$ -PiB-Aufnahmequotienten nicht mit hinreichender Signifikanz erklären ( $p = 0,133$ ).

Innerhalb der Stichprobe aller Patienten mit Zweituntersuchung ergab die lineare Regression mit DPiBgesMittel und DPiBcortMittel als abhängiger und 1WMHges, 1WMHsubcort respektive 1WMHpv als unabhängiger Variable, kontrolliert für Alter, Krankheitsdauer und  $\epsilon 4$ -Gendosis ein statistisch signifikantes Modell ( $p = 0,007$  bei einem erklärten Varianzanteil von 33,3%). Die genauen Ergebnisse zeigt Tabelle 18.

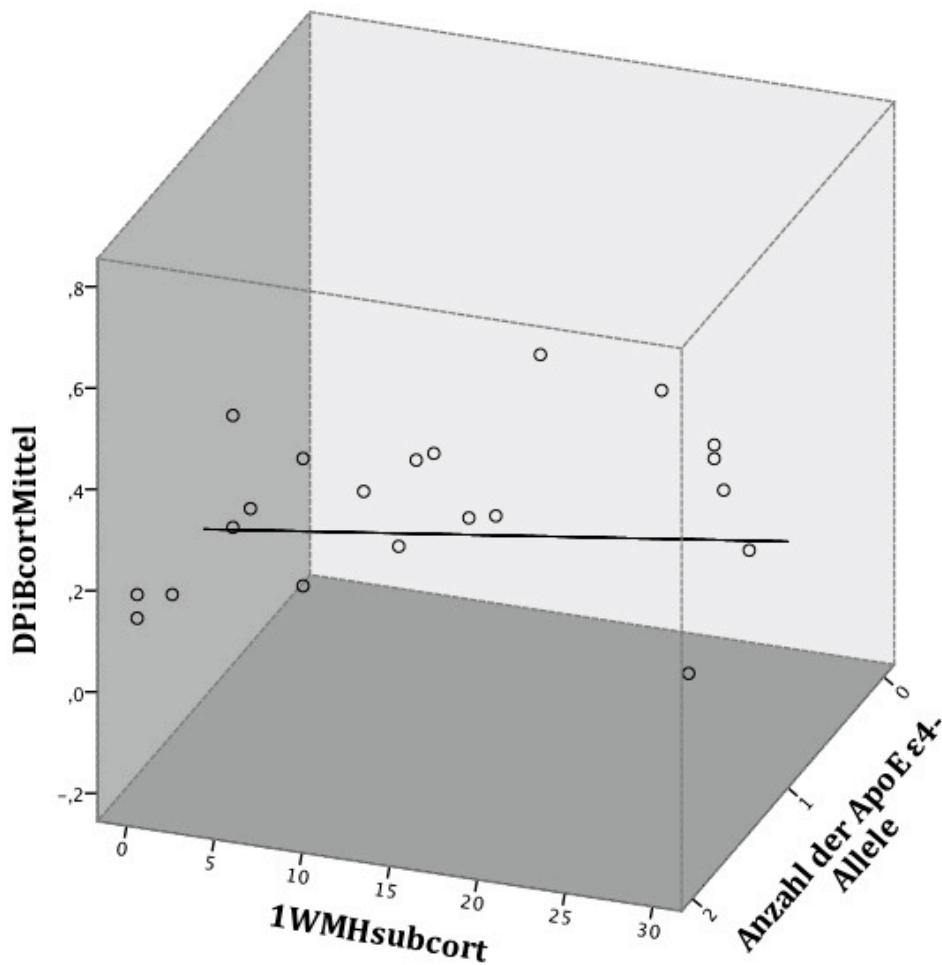
Ein erzwungener Ausschluss der Kovariate der  $\epsilon 4$ -Gendosis und damit alleinige Betrachtung des Effektes der Marklagerhyperintensitäten auf die Entwicklung der  $^{11}\text{C}$ -PiB-Aufnahme resultierte in keinem signifikanten Regressionsmodell wie bereits die bivariate Korrelationsanalyse nahelegte (s. Tabelle 15, S. 60).

**Tabelle 17 – Regressionsanalysen der Differenzen der PiB-Aufnahmekoeffizienten mit den Marklagerhyperintensitäten (DPiB und 1WMH), kontrolliert für Alter, Krankheitsdauer und Genotyp in der Stichprobe mit der Diagnose Alzheimer-Krankheit**

Signifikanzniveau:  $p < 0,05$ , korr.  $R^2$ : erklärter Varianzanteil,  $n = 21$

abhäng. Variable	Kovariaten	Beta	B ± SE	korr. R <sup>2</sup>	Sig.
DPiBgesMittel				0,261	0,010
	<del>1WMHges</del>	<del>0,377</del>			<del>0,055</del>
	ε4-Gendosis	0,546	0,135 ± 0,048		0,010
	Alter				0,340
	Krankheitsdauer				0,252
DPiBcortMittel				0,375	0,006
	1WMHsubcort	0,384	0,007 ± 0,003		0,048
	ε4-Gendosis	0,633	0,161 ± 0,046		0,003
	Alter	-0,006			0,977
	Krankheitsdauer	-0,66			0,755
DPiBcortMittel				0,260	0,011
	<del>1WMHpv</del>	<del>0,304</del>			<del>0,133</del>
	ε4-Gendosis	0,545	0,139 ± 0,049		0,011
	Alter	0,187			0,346
	Krankheitsdauer	-0,230			0,250

**Legende:** **B ± SE:** Regressionskoeffizient B ± Standardfehler; **Beta:** standardisierter Regressionskoeffizient, **Variable:** Variable wurde im Selektionsprozess ausgeschlossen; **1:** zum ersten Untersuchungszeitpunkt; **D:** Differenz der Werte zum ersten und zweiten Untersuchungszeitpunkt; **PiB:** relative Aufnahmeintensität des Pittsburgh Compound B zur Vermisregion; **WMH:** Marklagerhyperintensitäten nach Scheltens-Score; **ges:** im gesamten betrachteten Hirngebiet; **cort:** in den betrachteten Cortex-Arealen; **subcort** in den betrachteten subcorticalen Arealen; **pv:** in den betrachteten periventriculären Arealen **Mittel:** volumenkorrigiert; **ε4:** ε4-Allele des Apolipoprotein E- Gens; **grau hinterlegt:** signifikant



**Abb. 10 – Dreidimensionales Streudiagramm der Regressionsanalyse der Differenz der PiB-Aufnahmekoeffizienten mit den Marklagerhyperintensitäten (DPiBcortMittel, 1WMHsubcort) kontrolliert für die ApoE ε4-Genkopie in der Stichprobe mit der Diagnose Alzheimer-Krankheit**

DPiBcortMittel: Differenz der entsprechend ihrer Größe gemittelten, corticalen <sup>11</sup>C-PiB-Aufnahmekoeffizienten (Zweituntersuchung abzüglich Erstuntersuchung)

1WMHsubcort: subcortical beobachtete Marklagerhyperintensitäten zum Erstuntersuchungszeitpunkt

ApoE ε4-Allele: ε4-Allele des Apolipoprotein E Gens

Daten zur Regressionsanalyse sind in Tabelle 17 aufgeführt

n = 21

**Tabelle 18 – Regressionsanalysen der Differenzen der PiB-Aufnahmequotienten mit den Marklagerhyperintensitäten (DPiB und 1WMH), kontrolliert für Alter, Krankheitsdauer und Genotyp in der Stichprobe aller Diagnosen**  
Signifikanzniveau:  $p < 0,05$ , korr.  $R^2$ : erklärter Varianzanteil;  $n = 24$

abhäng. Variable	Kovariaten	Beta	B $\pm$ SE	korr. $R^2$	Sig.
DPiBgesMittel				0,333	0,007
	1WMHges	0,382	0,006 $\pm$ 0,003		0,047
	$\epsilon 4$ -Gendosis	0,606	0,147 $\pm$ 0,044		0,003
	Alter	<del>-0,059</del>			<del>0,802</del>
	Krankheitsdauer	0,036			0,824
DPiBcortMittel				0,348	0,005
	1WMHsubcort	0,401	0,008 $\pm$ 0,003		0,035
	$\epsilon 4$ -Gendosis	0,606	0,151 $\pm$ 0,044		0,003
	Alter	<del>-0,061</del>			<del>0,759</del>
	Krankheitsdauer	0,037			0,850
DPiBcortMittel				0,221	0,014
	1WMHpv	<del>0,237</del>			<del>0,231</del>
	$\epsilon 4$ -Gendosis	0,506	0,126 $\pm$ 0,047		0,014
	Alter	0,116			0,552
	Erkrankungsdauer	<del>-0,123</del>			<del>0,527</del>

*Legende:* **B  $\pm$  SE:** Regressionskoeffizient B  $\pm$  Standardfehler; **Beta:** standardisierter Regressionskoeffizient, **Variable:** Variable wurde im Selektionsprozess ausgeschlossen; **1:** zum ersten Untersuchungszeitpunkt; **D:** Differenz der Werte zum ersten und zweiten Untersuchungszeitpunkt; **PiB:** relative Aufnahmeintensität des Pittsburgh Compound B zur Vermisregion; **WMH:** Marklagerhyperintensitäten nach Scheltens-Score; **ges:** im gesamten betrachteten Hirngebiet; **cort:** in den betrachteten Cortex-Arealen; **subcort** in den betrachteten subcorticalen Arealen; **pv:** in den betrachteten periventriklären Arealen **Mittel:** volumenkorrigiert;  **$\epsilon 4$ :**  $\epsilon 4$ -Allele des Apolipoprotein E-Gens; **grau hinterlegt:** signifikant

Die weitergehende Analyse übertrug diese Regressionsuntersuchungen auf die einzelnen Cortex-nahen Zielregionen des Großhirnes, wobei als zuvor selektierte Kovariaten der Marklagerhyperintensitätswert und der Apolipoprotein E-Genotyp beibehalten wurden. Die zuvor gezeigte globale Beziehung fand sich auch in den meisten Regionen, allerdings trug der Marklagerhyperintensitätswert nur in den frontalen und parietalen Hirnbereichen deutlich zum Regressionsmodell bei. Ohne eine Korrektur des Signifikanzniveaus für multiples Testen waren alle Modelle außer demjenigen für die



## Ergebnisse

rechte Temporalregion statistisch signifikant, wobei die Marklagerhyperintensitäten zur Erklärung der Aufnahmedifferenz nur in den Parietalregionen signifikant beitrugen. Einer Korrektur nach Bonferroni hielt lediglich das Modell für die rechte Parietalregion stand. Die Ergebnisse der Analysen zeigt im Einzelnen Tabelle 19.

**Tabelle 19 – Regressionsanalysen der regionalen Differenzen der PiB-Aufnahmequotienten mit den regionalen Marklagerhyperintensitäten (DPiB und 1WMH), kontrolliert für den Apolipoprotein E-Genotyp in der Stichprobe mit der Diagnose Alzheimer-Krankheit**

unkorr. Signifikanzniveau:  $p < 0,05$ ; korr. Signifikanzniveau:  $p < 0,00625$ ; korr.  $R^2$ : erklärter Varianzanteil;  $n = 21$

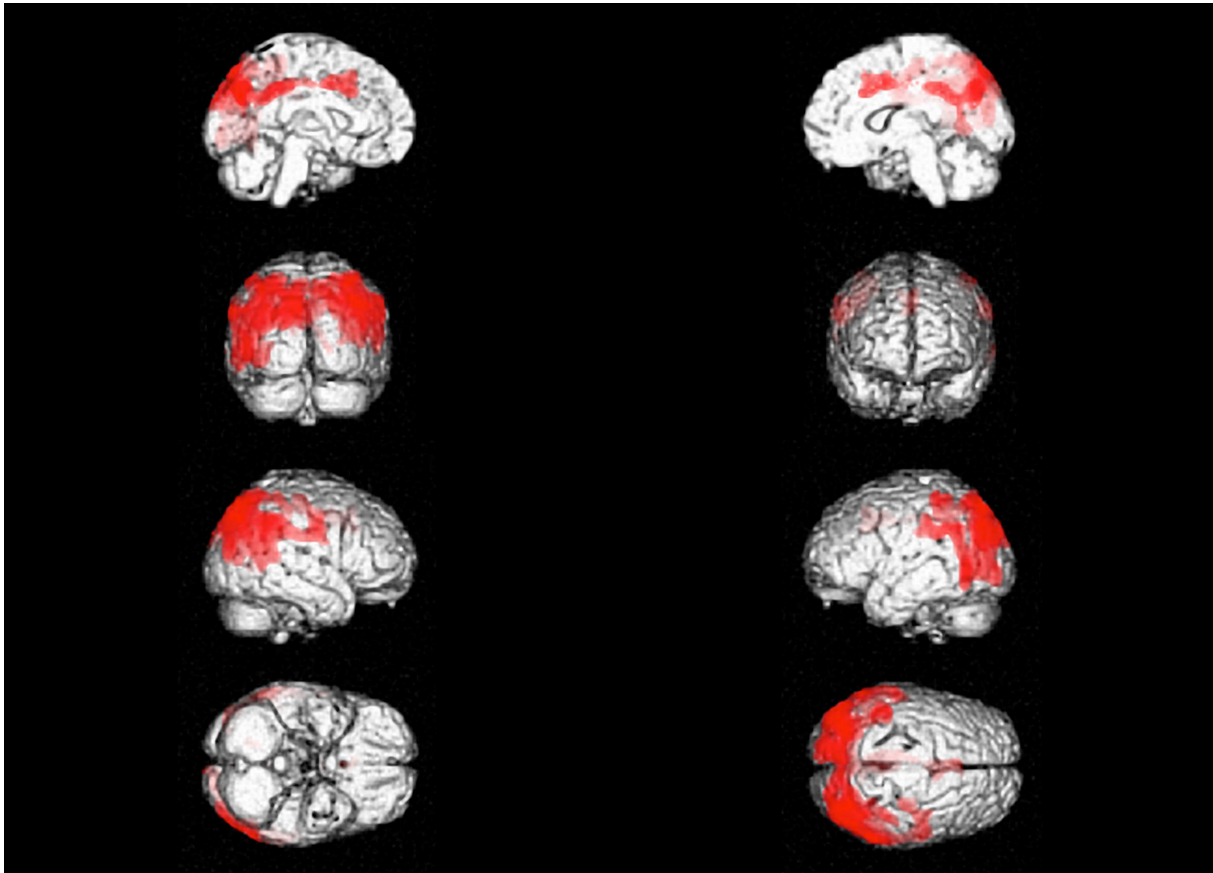
abhäng. Variable	Kovariaten	Beta	B $\pm$ SE	korr. $R^2$	Sig.
DPiBFroL				0,341	0,009
	1WMHFroL	0,391	0,045 $\pm$ 0,021		0,051
	$\epsilon 4$ -Gendosis	0,607	0,177 $\pm$ 0,55		0,004
DPiBFroR				0,298	0,016
	1WMHFroR	0,384	0,043 $\pm$ 0,023		0,072
	$\epsilon 4$ -Gendosis	0,629	0,170 $\pm$ 0,054		0,006
DPiBParL				0,413	0,003
	1WMHParL	0,447	0,065 $\pm$ 0,026		0,021
	$\epsilon 4$ -Gendosis	0,643	0,247 $\pm$ 0,068		0,002
DPiBParR				0,498	0,001
	1WMHParR	0,562	0,067 $\pm$ 0,019		0,003
	$\epsilon 4$ -Gendosis	0,580	0,201 $\pm$ 0,056		0,002
DPiBTempl				0,286	0,019
	1WMHTempl	0,097	0,012 $\pm$ 0,024		0,617
	$\epsilon 4$ -Gendosis	0,581	0,112 $\pm$ 0,037		0,007
DPiBTempR				0,172	0,071
	1WMHTempR	-0,003	0,000 $\pm$ 0,021		0,990
	$\epsilon 4$ -Gendosis	0,504	0,084 $\pm$ 0,034		0,023
DPiBokzL				0,260	0,026
	1WMHokzL	0,179	0,044 $\pm$ 0,051		0,391
	$\epsilon 4$ -Gendosis	0,612	0,159 $\pm$ 0,053		0,008
DPiBokzR				0,315	0,013
	1WMHokzR	0,157	0,041 $\pm$ 0,051		0,437
	$\epsilon 4$ -Gendosis	0,655	0,130 $\pm$ 0,039		0,004

**Legende:** **B  $\pm$  SE:** Regressionskoeffizient B  $\pm$  Standardfehler; **Beta:** standardisierter Regressionskoeffizient, **Variable:** Variable wurde im Selektionsprozess ausgeschlossen; **1:** zum ersten Untersuchungszeitpunkt; **D:** Differenz der Werte zum ersten und zweiten Untersuchungszeitpunkt; **PiB:** relative Aufnahmeintensität des Pittsburgh Compound B zur Vermisregion; **WMH:** Marklagerhyperintensitäten nach Scheltens-Score; ; **L:** linksseitig; **R:** rechtsseitig; **Fro:** im Frontallappenbereich; **Par:** im Parietallappenbereich; **Temp:** im Temporallappenbereich; **Okz:** im Okzipital-lappenbereich;  **$\epsilon 4$ :**  $\epsilon 4$ -Allele des Apolipoprotein E- Gens; **grau hinterlegt:** signifikant; **dunkelgrau hinterlegt:** signifikant unter korrigiertem Signifikanzniveau

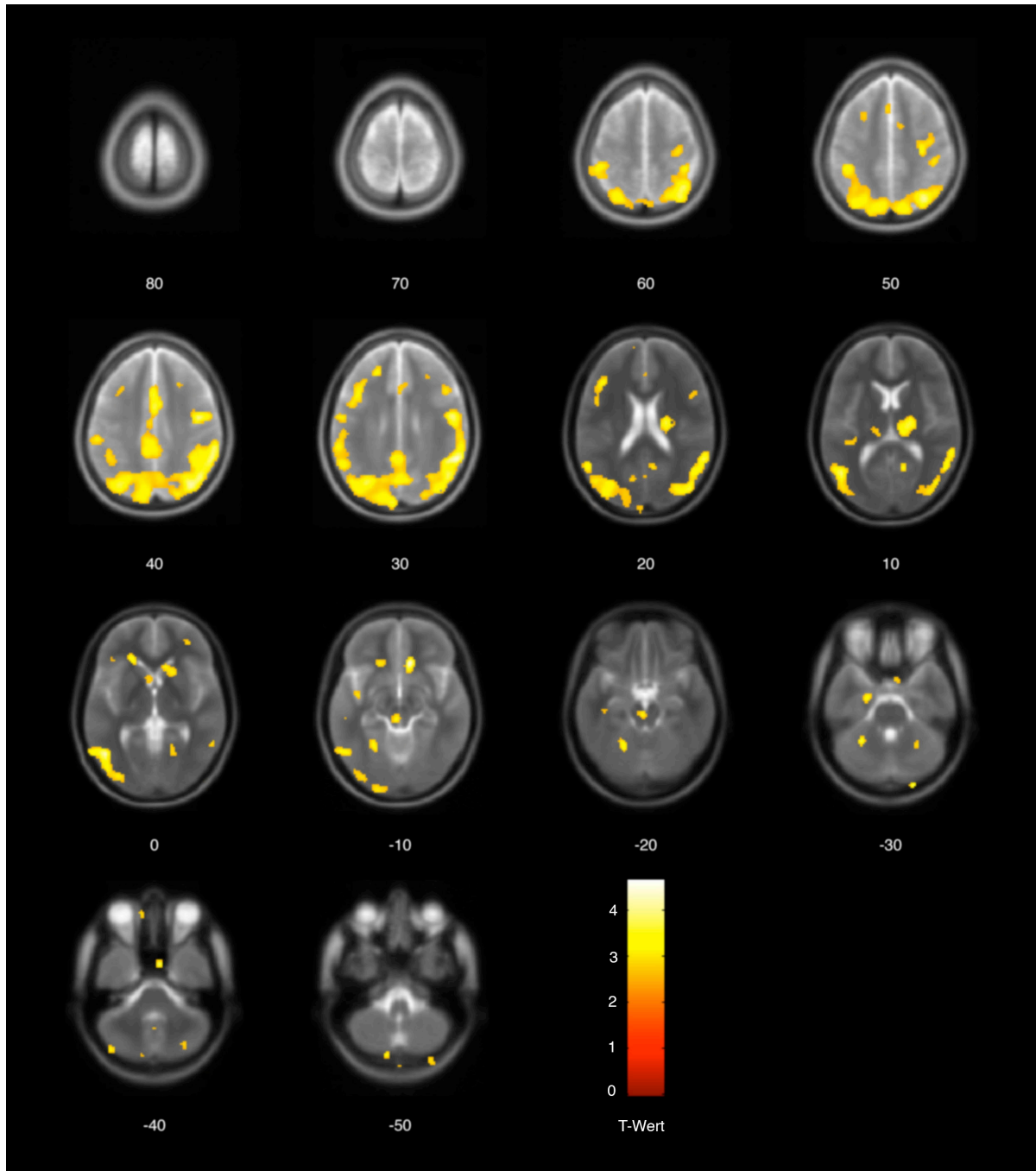
### 3.6.3 Voxel-basierte multiple Regressionsanalyse

Die multiple Regressionsanalyse auf Voxel-Ebene erfolgte, um einen genaueren Einblick in die topographische Verteilung des beobachteten Zusammenhanges zwischen den Marklagerhyperintensitäten und der Zunahme der Beta-Amyloid-Ablagerung zu erlangen. In SPM wurde die Zunahme der Beta-Amyloid-Ablagerung als dreidimensionale Differenzmatrix als abhängige Variable definiert, und mit den subcorticalen Marklagerhyperintensitäten zum ersten Untersuchungszeitpunkt korreliert, kontrolliert für die Anzahl der  $\epsilon 4$ -Allele des Apolipoprotein E-Gens und mit einem Schwellenwert des T-Wertes von 2,54 sowie einer Korrektur des „family wise error“ (FWE) für ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ .

Es zeigte sich ein weitreichender, bilateraler Zusammenhang zwischen Marklagerhyperintensitäten und der lokalen Zunahme der Beta-Amyloid-Ablagerung caudal des Sulcus centralis, der insbesondere die cortextnahen Areale der Parietallappen sowie Teile der Okzipitallappen umfasste. Die Beziehung war ebenfalls in großen Bereichen des mittleren und dorsalen Gyrus Cinguli zu finden. Hingegen blieben die frontalen und temporalen Bereiche des Telencephalons beinahe gänzlich ausgespart. Die genaue Form des Zusammenhanges zeigen die Projektion in Abb. 11 sowie die axialen Schnittbilder in Abb. 12. Das größte Cluster umfasste 18090 Voxel ( $p < 0,001$ ; FWE korrigiert).



**Abb. 11 – Projektion der voxelbasierten Regressionalanalyse auf die cerebrale Oberfläche**  
 $p < 0,05$  (korrigiert für family wise error);  
rote Areale zeigen die Lokalisation signifikanter Korrelationen zwischen der  
Aufnahmedifferenz des <sup>11</sup>C-Pittsburgh Compound B-Pharmakons und den  
subcorticalen Marklagerhyperintensitäten, kontrolliert für die Apolipoprotein E ε4-  
Gendosis



**Abb. 12 – Projektion der voxelbasierten Regressionsanalyse auf axiale Schnitte des ICBM-152-Standardhirns**

$p < 0,05$  (korrigiert für multiples Testen);  
 farbige Areale zeigen die Lokalisation signifikanter Korrelationen zwischen der  
 Aufnahmedifferenz des  $^{11}\text{C}$ -Pittsburgh Compound B-Pharmakons und den  
 subcorticalen Marklagerhyperintensitäten, kontrolliert für die Apolipoprotein E  $\epsilon 4$ -  
 Genodosis. Angegeben ist die Höhe des axialen Schnittbildes als z-Koordinate im  
 Talairach-Raum; die T-Werte der lokalen Korrelation sind farblich kodiert; MRT-  
 Aufnahmen in T2-gewichteter Sequenz;

**ICBM:** International Consortium for Brain Mapping

### 3.6.4 Um LRP-1-Polymorphismus erweiterte Betrachtung

Für ein gewissen Teil des Patientenkollektives (60 von 105 Fällen) stand zusätzlich zu den bereits erläuterten Variablen auch die genetische Bestimmung des C667T-Polymorphismus des „low density lipoprotein-receptor related protein 1“ (LRP-1) zur Verfügung. Um eine statistische Auswertung zu ermöglichen, wurden die in den übrigen Datensätzen fehlenden Werte, wie in Kapitel 2.7.5 beschrieben, durch multiple Imputationsalgorithmen ergänzt.

In der nachfolgenden Auswertung wurde die Ausprägung des C667T-Polymorphismus analog zur Analyse in Kapitel 3.6.2 als Kovariate einbezogen.

Insgesamt wurde der C667T-Polymorphismus bei 60 von 105 Patienten untersucht (57,1%). Von den Patienten, die eine zweite Bildgebung erhalten hatten, wurden elf Patienten auf den Polymorphismus getestet (von 25 Patienten, 44%).

Durch den Einschluss des C667T-Polymorphismus in die in Abb. 10 sowie Tabelle 17 (s.S. 63) aufgeführte Regressionsanalyse konnte das korrigierte  $R^2$  des Gesamtmodelles unter Berücksichtigung der Realdaten von 37,5% auf 44,2% erhöht werden. Bei mit elf Datensätzen deutlich eingeschränkter Fallzahl wurde die statistische Signifikanz jedoch nicht erreicht ( $p = 0,072$ ).

Dieselbe Analyse wurde an den fünf durch Imputation vervollständigten Datensätzen durchgeführt. Hier zeigte sich ein insgesamt leicht gemindertem korrigiertem  $R^2$  von 30,7% – 41,2%, wobei das  $p$  des Gesamtmodelles stets  $< 0,05$  war. Der Regressionskoeffizient der Kovariate LRP-1 erreichte für sich genommen jedoch keine Signifikanz.

## 4 Diskussion

### 4.1 Zusammenhang zwischen Marklagerhyperintensitäten und Aufnahme des $^{11}\text{C}$ -PiB-Pharmakons im Querschnitt

In vorliegender Arbeit wurde in einer ersten Fragestellung der Zusammenhang zwischen Marklagerhyperintensitäten in T2-gewichteten MRT-Aufnahmen mit der Menge an mit dem Radiopharmakon  $^{11}\text{C}$ -PiB markiertem Beta-Amyloid untersucht. Die Marklagerhyperintensitäten wurden dabei als ein Maß für die mikrovaskuläre Schädigung der cerebralen Gefäße und deren Auswirkung auf das versorgte Gewebe herangezogen, wie es bereits in vorangegangenen pathoanatomischen Arbeiten für die Alzheimer-Krankheit und andere Krankheitsentitäten gezeigt wurde (Englund, 1998; Fazekas et al., 1993; Jagust et al., 2008; Thomas et al., 2002; Udaka et al., 2002).

Es konnte im Querschnitt keine Beziehung zwischen den beiden untersuchten Maßen gefunden werden. Dies traf auf die globale als auch auf die regionale  $^{11}\text{C}$ -PiB-Aufnahme zu. Die erzielten Korrelationskoeffizienten zwischen Marklagerhyperintensitäten und  $^{11}\text{C}$ -PiB-Aufnahme ergaben einen schwach ausgeprägten negativ gerichteten Zusammenhang, der statistisch nicht signifikant war. Die erste Hypothese der vorliegenden Arbeit konnte damit nicht bestätigt werden.

Einige frühere Studien, die den Zusammenhang zwischen Schwere und Zahl der T2-hyperintensiven Läsionen und der klinischen Diagnose einer Alzheimer-Krankheit untersuchten, fanden in Übereinstimmung mit der vorliegenden Arbeit ebenso keinen signifikanten Zusammenhang der beiden Maße (Erkinjuntti et al., 1994; Leys et al., 1990). Leys und Kollegen interpretierten die Hyperintensitäten als Zufallsbefunde des normal alternden Hirngewebes. Erkinjuntti und Kollegen fanden eine Häufung der T2-hyperintensiven Läsionen bei Patienten mit der Diagnose Alzheimer-Krankheit, dieser Zusammenhang hielt einer für das Patientenalter und übrige kardiovaskuläre Risikofaktoren kontrollierten Analyse jedoch nicht stand. Zu erwähnen ist, dass diese Untersuchung, wie die vorliegende Arbeit auch, an Patienten in leichten Stadien der Demenz bei Alzheimer-Krankheit durchgeführt wurde.

Der in der vorliegenden Arbeit beschriebene Zusammenhang ist numerisch geringgradig negativ gerichtet, aber nicht statistisch signifikant. Eine ebenfalls negativ gerichtete Assoziation der  $^{11}\text{C}$ -PiB-Aufnahme und T2-hyperintensiver Läsionen fanden Provenzano und Kollegen in dem von ihnen untersuchten Patientenkollektiv (Provenzano et al., 2013). In ihrer Fall-Kontroll-Studie mit insgesamt 100 Teilnehmern, die sich aus 21 Gesunden, 59 Patienten mit leichter kognitiver Störung sowie 20 Patienten mit Alzheimer-Demenz zusammensetzten, standen eine vermehrte  $^{11}\text{C}$ -PiB-Aufnahme sowie das Volumen der Marklagerhyperintensitäten in einer negativen Korrelation zueinander.

Interessant sind in diesem Zusammenhang die Ergebnisse von Glodzik und Kollegen, die an 72 Gesunden zeigen konnten, dass corticale Hirnregionen geringer mit Beta-Amyloid belastet waren, wenn die damit verbundenen Neuronentrakte der darunter liegenden weißen Substanz stärker mit Marklagerhyperintensitäten durchsetzt waren (Glodzik et al., 2014). Diese negative Korrelation wurde hypothetisch dahingehend erklärt, dass Hirnregionen mit geschädigten Afferenzen eine verminderte synaptischen Aktivität und somit einen geringeren Stoffwechsel haben. Dies resultiere auch in einer geringeren Expression von Beta-Amyloid.

Demgegenüber stehen Studienergebnisse, die einen positiv gerichteten Zusammenhang zwischen der Ausprägung von T2-hyperintensiven Läsionen und der klinischen Diagnose der Alzheimer-Krankheit zeigen konnten.

O'Brien und Kollegen stellten 1996 in einem Review mehrerer vorausgegangener Arbeiten fest, dass es im Rahmen der Alzheimer-Krankheit zu einem vermehrten Auftreten T2-hyperintensiver Läsionen kommt. Allerdings waren lediglich T2-Hyperintensitäten in periventrikulären Regionen diesem Review nach gehäuft bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit zu finden (O'Brien et al., 1996). Dieses regionale Spezifität wurde durch die Arbeiten von de Groot und Kollegen sowie Prins und Kollegen bestätigt (de Groot et al., 2000; Prins et al., 2004a).

Barber und Kollegen konnten in einer Fall-Kontroll-Studie an 26 Gesunden sowie 28 Patienten mit Demenz bei Alzheimer-Krankheit auch für subcorticale Marklagerhyperintensitäten ein vermehrtes Aufkommen zeigen (Barber et al., 1999).

Dabei ist zu erwähnen, dass die Mehrzahl der in O'Briens Review berücksichtigten Arbeiten für die Einschätzung der T2-Hyperintensitäten auf die Befundungsmethode nach Fazekas (Fazekas et al., 1987) oder eine Modifikation dieser Methode



zurückgegriffen hatten. Gegenüber der von Barber sowie in der vorliegenden Arbeit verwendeten „semiquantitativen rating scale“ nach Scheltens (Scheltens et al., 1993) unterteilt die Methode nach Fazekas die periventrikulären Läsionen in ähnlicher Weise, ist allerdings deutlich gröber in der Einteilung der subcortical gelegenen Marklagerhyperintensitäten.

Schreiner und Kollegen führten an 14 gesunden älteren Menschen eine Studie durch, die T2-hyperintense Läsionen direkt mit der Beta-Amyloid-Belastung des Gehirns in Form der  $^{11}\text{C}$ -PiB-Aufnahme in Beziehung setzte (Schreiner et al., 2014). Beide Pathologien flossen als regional normierte Intensitätswerte der jeweiligen Bildgebung (PET und MRT) in die statistische Auswertung ein. Eine positive Korrelation der beiden Pathologien nach Spearman fand sich in den Bereichen des Hirnstammes sowie des Hippocampus, nicht jedoch in den übrigen Hirnarealen.

Die genannten Studien lassen vermuten, dass ein Zusammenhang zwischen der Menge an T2-hyperintensiven Läsionen und der Alzheimerkrankheit besteht. Die vorliegende Arbeit untersuchte hingegen nicht Unterschiede zwischen Gesunden und Patienten mit Demenz, sondern die Korrelation zwischen dem Maß an Marklagerhyperintensitäten sowie der  $^{11}\text{C}$ -PiB-Aufnahme. Da hier im Querschnitt kein Zusammenhang gefunden werden konnte, ist davon auszugehen, dass die Beobachtung, dass bei Patienten mit Alzheimer-Demenz eine höhere Dichte von T2-hyperintensiven Läsionen vorliegt, nicht von der Amyloid-Pathologie verursacht wird.

#### 4.2 Zusammenhang zwischen der Zunahme der Marklagerhyperintensitäten und der Zunahme der $^{11}\text{C}$ -PiB-Aufnahme

Als zweite Frage wurde der Zusammenhang zwischen der Zunahme der Marklagerhyperintensitäten und der Zunahme der Beta-Amyloid-Ablagerungen untersucht. Obwohl beide Maße im Verlauf zunahmen, ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Voranschreiten der beiden Maße. Die zweite Hypothese der vorliegenden Arbeit konnte damit nicht bestätigt werden.

Zur Messung der Marklagerhyperintensitäten wurde der Hyperintensitätsscore nach Scheltens (Scheltens et al., 1993) in einer für diese Arbeit modifizierten Form

angewendet (siehe Kapitel 2.4.1). Dieser wurde dediziert zur Verlaufsbeurteilung entwickelten Progressionsscores der T2-Hyperintensitäten wie der „Rotterdam Progression Scale“ (Prins et al., 2004b) und der „Schmidt Progression Scale“ (Schmidt et al., 1999) vorgezogen, da letztere die Ausprägung der Marklagerhyperintensitäten weder topographisch noch quantitativ unterscheiden. Zudem basieren diese Progressionsscores auf dem direkten Vergleich zweier Aufnahmen, wodurch eine komplett verblindete Beurteilung durch den Radiologen nicht mehr möglich gewesen wäre und die Zunahme der Pathologie tendenziell hätte überschätzt werden können.

Es zeigte sich sowohl für die Marklagerhyperintensitäten wie auch für die Amyloid-Ablagerung über die mittlere Beobachtungsdauer von  $27,4 \pm 5,2$  Monaten eine signifikante Progression der Marklagerhyperintensitäten. Damit erwies sich der Hyperintensitätsscore nach Scheltens in dem hier untersuchten Patientenkollektiv als sensitiv, um den Fortschritt der Pathologie abbilden zu können.

Bei Betrachtung der Dynamik der Marklagerhyperintensitäten in den einzelnen, seitengetrennten Zielregionen blieb die Zunahme der Pathologie zwar numerisch erhalten, sie erreichte, mutmaßlich aufgrund des begrenzten Stichprobenumfanges, aber keine statistische Signifikanz mehr.

In einer Studie, die im Rahmen der „Leukoaraiosis and Disability Study“ die Entwicklung von Marklagerhyperintensitäten longitudinal erfassen sollte, fanden Gouw und Kollegen ebenfalls eine Zunahme der globalen Marklagerhyperintensitäten über die Zeit (Gouw et al., 2008). Binnen drei Jahren kam es bei den 396 Testpersonen im Mittel zu einer signifikanten Zunahme der Marklagerhyperintensitäten. Die Progredienz der Pathologie korrelierte hier insbesondere mit dem Ausmaß der Läsionen zu Beginn, dem Patientenalter sowie vaskulären Risikofaktoren wie Bluthochdruck und Diabetes. Ein quantitativer Vergleich dieser Ergebnisse mit den Daten der vorliegenden Arbeit ist jedoch nicht möglich, da Gouw und Kollegen auf die dedizierte „Rotterdam Progression Scale“ zurückgriffen.

Einen weiteren Aspekt der vorliegenden Arbeit stellte die zeitliche Entwicklung der Beta-Amyloid-Ablagerung dar. Hier konnte eine signifikante Zunahme zum zweiten Untersuchungszeitpunkt gezeigt werden. Diese blieb in den Zielregionen rechts frontal und rechts okzipital auch korrigiert für multiples Testen signifikant.

Da die Beurteilung des Verlaufs von Amyloid-Ablagerungen in-vivo eine der interessantesten Verwendungen des  $^{11}\text{C}$ -PiB-Pharmakons darstellt, fand es bereits in verschiedenen Studien zum Thema Verwendung.

So untersuchten Grimmer und Kollegen den Zusammenhang zwischen klinischen Parametern sowie dem Apolipoprotein E-Genotyp und der Zunahme der Beta-Amyloid-Ablagerungen (Grimmer et al., 2010). Es konnte an einem Kollektiv von 24 Patienten mit der klinischen Diagnose Alzheimer-Krankheit gezeigt werden, dass über den Zeitraum von 26,6 Monaten der  $^{11}\text{C}$ -PiB-Aufnahmekoeffizient signifikant um durchschnittlich 3,92% pro Jahr zunahm. Diese Zunahme korrelierte insbesondere mit der Gendosis des  $\epsilon 4$ -Allels für Apolipoprotein E. Der in der vorliegenden Arbeit ermittelte jährliche Zuwachs des  $^{11}\text{C}$ -PiB-Aufnahmekoeffizienten von 5,2% ist mit diesem Ergebnis vergleichbar.

Im nächsten Schritt wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht, ob sich die Veränderungen der Marklagerhyperintensitäten und der Amyloid-Ablagerung untereinander in Beziehung setzen ließen. Es fand sich hierbei in bivariaten Korrelationsanalysen kein Zusammenhang zwischen dem Verlauf beider Pathologien. Obwohl jede für sich eine Zunahme über den Beobachtungszeitraum zeigte, konnte keine wechselseitige Beziehung der jeweiligen Entwicklung der Pathologien untereinander festgestellt werden. Beim Voranschreiten der Alzheimer-Pathologie bedingen sich diese beiden Pathologien offenbar nicht messbar gegenseitig.

In der jüngeren Forschung wurde die Dynamik der Marklagerhyperintensitäten sowie die Entwicklung der Beta-Amyloid-Ablagerungen zwar bereits mehrfach beschrieben, Ergebnisse bezüglich einer Korrelation beider Vorgänge untereinander wurden aber bisher noch nicht veröffentlicht. Allerdings haben Forschergruppen die Beziehung zwischen der Zunahme von Marklagerhyperintensitäten und klinisch evaluierbaren Parametern wie verminderter Leistung in psychomotorischen Tests und Diagnosestellung einer Demenz oder einer leichten kognitiven Störung untersucht.

So haben Schmidt und Kollegen im Zuge der „Austrian Stroke Prevention Study“ an 329 Teilnehmern über 3 Jahre, davon an 243 Teilnehmern auch über 6 Jahre, untersucht, welche klinischen Veränderungen mit einem erhöhten Zuwachs der Marklagerhyperintensitäten einhergingen (Schmidt et al., 2005). In dieser Arbeit war die manuell volumetrisch erfasste Zunahme der Marklagerhyperintensitäten assoziiert mit sich

verschlechternden neuropsychologischen Testergebnissen unter anderem in Gedächtnistests und Aufmerksamkeitstests. Die Zunahme der Marklagerhyperintensitäten konnte über eine lineare Regressionsanalyse, kontrolliert für demographische Daten und Risikofaktoren, zu 44% durch die Menge der Marklagerhyperintensitäten zum ersten Untersuchungszeitpunkt erklärt werden.

Silbert und Kollegen untersuchten einen potentiellen Effekt zunehmender Marklagerhyperintensitäten auf die Diagnosestellung eines „persistent cognitive impairment“ (Silbert et al., 2009). Eingeschlossen wurden insgesamt 49 anfänglich gesunde Probanden mit zumindest drei vollständigen T2-gewichteten MRT-Sequenzen des Kopfes über einen Zeitraum von 10,7 Jahren. Kontrolliert für Demographie, Klinik, Genotyp des Apolipoprotein E und das Ergebnis im MMST zeigte sich hierbei, dass pro Milliliter zusätzlich von Marklagerhyperintensitäten betroffenem Gewebe das Risiko ein „persistent cognitive impairment“ zu entwickeln um 84% stieg, bei solitärer Betrachtung des periventrikulären Gewebes sogar um 94%. Veränderungen in subcorticalen Arealen alleine erreichten diesbezüglich hingegen keine statistische Signifikanz.

In einer weiteren Studie untersuchten Brickman und Kollegen die Hypothese, dass die Zunahme von Marklagerhyperintensitäten einen unabhängigen Risikofaktor für die Diagnosestellung einer Alzheimerkrankheit darstellt (Brickman et al., 2015). Bei 303 nicht dementiell erkrankten Probanden wurde die Progression der Marklagerhyperintensitäten über im Mittel 4,6 Jahre anhand von MRT-Aufnahmen ermittelt. Es zeigte sich, dass diejenigen Patienten, die in dieser Zeit eine Demenz bei Alzheimer-Krankheit entwickelten, eine im Schnitt 0,26 ml größere Zunahme der Marklagerhyperintensitäten im Bereich des Parietallappens aufwiesen.

### 4.3 Zusammenhang zwischen Marklagerhyperintensitäten und der Zunahme der <sup>11</sup>C-PiB-Aufnahme

Die dritte Fragestellung untersuchte, ob das Ausmaß der Marklagerhyperintensitäten in der Lage ist, die Zunahme der Beta-Amyloid-Ablagerungen vorauszusagen.

Es fand sich eine positive und parietal betonte Abhängigkeit zwischen der Ausprägung der Marklagerhyperintensitäten und der weiteren Entwicklung der Beta-Amyloid-Ablagerungen.

Ohne eine Korrektur für weitere interindividuelle Einflussfaktoren zeigte sich bei überregionaler, bivariater Betrachtung der Summenwerte numerisch eine nicht signifikante positiv gerichtete Korrelation. Bei näherer Betrachtung auf Ebene der anatomisch definierten Zielgebiete ergaben sich jedoch in einigen Regionen ausgeprägte, positiv gerichtete Zusammenhänge, die am engsten im Bereich der Parietalregion korrelierten und statistische Signifikanz nur ohne adäquate Korrektur für multiples Testen erreichten.

In einem weiteren Schritt wurden zusätzlich die Variablen Alter, bisherige Krankheitsdauer sowie Gendosis des  $\epsilon 4$ -Alleles des Apolipoprotein E mittels linearer Regressionsanalyse in die Analyse aufgenommen. Die Berücksichtigung der subcorticalen Marklagerhyperintensitäten und des Apolipoprotein E-Genotyps führte gemeinsam zu einem Erklärungsmodell für 37,5% der Varianz der Zunahme der Beta-Amyloid-Ablagerung.

Das Alter sowie die bisherige Krankheitsdauer hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung der Beta-Amyloid-Ablagerungen.

Bei genauerer Betrachtung des untersuchten Zusammenhanges auf regionaler Ebene ergab sich, dass sowohl die Schwere der Marklagerhyperintensitäten als auch die  $\epsilon 4$ -Gendosis vor allem in den parietalen Cortexarealen beidseits einen ausgeprägten Einfluss auf die Zunahme der dortigen Beta-Amyloid-Ablagerungen hatten, indem sie zusammen bis zu 50% der Varianz erklären konnten. Während dieser Zusammenhang auch in den frontalen Hirnarealen zumindest als Trend zu erkennen war, konnten die Marklagerhyperintensitäten in den temporalen und okzipitalen Cortices keinen Anteil am Regressionsmodell erklären.

Diese Ergebnisse wurden in der multiple Regressionsanalyse desselben Zusammenhanges auf Ebene der einzelnen Voxel durch eine vergleichbare regionale Verteilung des Zusammenhangs bestätigt. Hier bestand der Zusammenhang insbesondere in den parietalen Cortices sowie in kranialen Anteilen der Okzipitallappen und in Teilen des Gyrus cinguli.

Insgesamt konnten die Analysen daher zeigen, dass in der vorliegend untersuchten Stichprobe die Schwere der Marklagerhyperintensitäten zusammen mit dem Genotyp für Apolipoprotein E Einfluss auf die Entwicklung der Amyloid-Ablagerung in bestimmten Hirnregionen hatte.

Bisher wurden noch keine Arbeiten veröffentlicht, die die Auswirkungen von Marklagerhyperintensitäten als potentiell Surrogat cerebraler mikrovaskulärer Schäden auf die Beta-Amyloid-Pathologie longitudinal untersuchten. Es gibt jedoch einige Studien, die das Ausmaß von Marklagerhyperintensitäten zu Studienbeginn auf die klinisch beurteilbare Entwicklung der Alzheimer-Krankheit in den nächsten Jahren betrachten.

Eine Studie von Smith und Kollegen über sechs Jahre an 67 kognitiv Gesunden und 156 Patienten mit „mild cognitive impairment“ zeigte, dass bei gesunden Probanden, bei denen das Ausmaß der Marklagerhyperintensitäten mehr als eine Standardabweichung über dem Mittelwert der untersuchten Stichprobe lag, mehr als das dreifache Risiko bestand, im Beobachtungszeitraum ein „mild cognitive impairment“ zu entwickeln, kontrolliert für Alter, Geschlecht und Apolipoprotein E-Genotyp (Smith et al., 2008). Bei Patienten, die bereits zu Beginn der Studie an einer kognitiven Einschränkung litten, stand das Ausmaß der Marklagerhyperintensitäten jedoch in keinem Zusammenhang mit dem weiteren Krankheitsgeschehen. Die Autoren vermuteten daher, dass die Schwere der Marklagerhyperintensitäten am ehesten in frühen Krankheitsstadien von Bedeutung sei.

DeBette und Kollegen konnten an 170 Patienten mit einem „mild cognitive impairment“ zeigen, dass nach einem Zeitraum von im Mittel 3,8 Jahren diejenigen Patienten signifikant schlechtere Ergebnisse im „Mini-Mental-Status-Test“ und in der „Clinical Dementia Rating scale“ erreichten, die zuvor vermehrt T2-hyperintense Läsionen im subcorticalen Marklager und um die Ventrikel aufgewiesen hatten (DeBette et al., 2007). In ähnlicher Weise haben Tosto und Kollegen 323 Patienten mit einem „mild cognitive impairment“ daraufhin untersucht, ob ihre Ergebnisse im „Mini-Mental-Status-Test“ überdurchschnittlich stark (drei Punkte binnen sechs Monaten oder sechs Punkt binnen eines Jahres) zurückgingen (Tosto et al., 2014). Dafür ergab sich ein um 20% erhöhtes Risiko für diejenigen Patienten mit überdurchschnittlich vielen Marklagerhyperintensitäten, kontrolliert unter anderem für Alter und Genotyp des Apolipoprotein E.

Den Einfluss der Schädigungen im Marklager auf den zukünftigen Krankheitsverlauf auch bis hin zu einer Demenz haben Prasad und Kollegen an 79 Patienten mit „mild cognitive impairment“ untersucht (Prasad et al., 2011). Dabei unterschied sich die

Gruppe der Patienten mit stabiler Klinik von derjenigen mit einer Zunahme der Symptome bis zu einer Demenz signifikant durch die Schwere der Marklagerhyperintensitäten, welche anhand der Methode nach Scheltens evaluiert wurden (s. Kapitel 2.4.1, S. 13). Im Falle einer progredienten Klinik waren diese sowohl periventrikulär wie auch subcortical in etwa doppelt so stark ausgeprägt. Auch kontrolliert für Alter, Hyperlipidämie sowie mediale Temporallappenatrophie blieb dieser Zusammenhang für die subcorticalen Hyperintensitäten bestehen, welche auch in den hier diskutierten Ergebnissen in signifikantem Zusammenhang mit der Zunahme der Beta-Amyloid-Ablagerung standen (s. Tabelle 17).

Darüber hinaus gelang es der Forschergruppe um Brickman über einen Zeitraum von 4,6 Jahren eine Verschlechterung der Klinik von 303 nicht dementen Patienten hin zu einer Demenz in einen regional spezifischen Zusammenhang mit der Ausprägung der Marklagerhyperintensitäten zu setzen (Brickman et al., 2015). Personen, die im Laufe des Beobachtungszeitraumes eine Demenz im Rahmen der Alzheimer-Krankheit entwickelten, hatten zu Beginn der Studie ein um 0,08 ml größeres Volumen der T2-Hyperintensitäten im Parietallappenbereich. Der Genotyp für Apolipoprotein E hatte in dieser Studie keinen signifikanten Einfluss. Auch in der vorliegenden Studie hatten die Marklagerhyperintensitäten im Parietallappen die stärkste Vorhersagekraft.

Diesen Studien, deren Resultate überwiegend mit dem in der vorliegenden Studie gefundenen Zusammenhang vereinbar sind, steht allerdings eine Arbeit gegenüber, die trotz eines ähnlichen Designs keinen Zusammenhang zwischen der Ausprägung von Marklagerhyperintensitäten und einer Progredienz in Biomarkern der Alzheimer-Krankheit finden konnte.

In einer Studie von Lo und Kollegen wurde an 819 Probanden der „Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative“ untersucht, welchen Einfluss die Schwere der Marklagerhyperintensitäten auf die Entwicklung klassischer Biomarker der Alzheimer-Krankheit hatte (Lo et al., 2012). Hierbei zeigte sich im Verlauf der Studie über im Mittel 31 Monate weder für den Rückgang des Beta<sub>1-42</sub>-Amyloid im Liquor noch für die verminderte Aufnahme von <sup>18</sup>F-Fluordesoxyglucose im Hirngewebe eine signifikante Korrelation mit dem Volumen der Marklagerhyperintensitäten zur Erstuntersuchung. Es war jedoch in beiden Fällen zumindest ein negativ gerichteter, nicht signifikanter Trend zu erkennen, der am stärksten bei den gesunden Kontrollen und am schwächsten bei bereits demenziell erkrankten Patienten ausgeprägt war.

Schließlich untersuchten Prins und Kollegen, ob Marklagerhyperintensitäten in der Lage waren, bei Patienten mit „mild cognitive impairment“ die Progredienz hin zu einer Demenz vorherzusagen (Prins et al., 2013). Nach zwei Jahren litten 81 der 426 Patienten an einer Demenz. Die Intensität der Marklagerintensitäten (ermittelt anhand der „Age-Related White Matter Changes Scale“) zu Studienbeginn stand in keiner signifikanten Korrelation mit dieser Weiterentwicklung. Dies deckt sich unter anderem mit Teilen der bereits erwähnten Ergebnisse von Smith und Kollegen, die bei bereits bestehendem „mild cognitive impairment“ ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen anfänglichen Marklagerhyperintensitäten und der Weiterentwicklung zu einer Alzheimer-Demenz fanden [s. S. 79, (Smith et al., 2008)]. Dass Prins sowie Smith und Kollegen in Ihren Studien im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit keinen Einfluss der Marklagerhyperintensitäten auf die weitere Entwicklung der Alzheimer-Krankheit sahen, lässt sich eventuell dadurch erklären, dass die Menge mit  $^{11}\text{C}$ -PiB direkt quantifizierten Beta-Amyloids nicht als unmittelbares Surrogat für die Klinik eines Patienten und deren Fortschreiten zu sehen ist [siehe (Engler et al., 2006) und (Villemagne et al., 2011)].

Der aggravierende Einfluss der  $\epsilon 4$ -Allels des Apolipoprotein E auf das Risiko und den Beginn der Alzheimer-Krankheit ist allgemein anerkannt (Corder et al., 1993) und wird unter anderem mit einer verstärkten Ausprägung der senilen Plaques in histopathologischen Untersuchungen in Verbindung gebracht (Schmechel et al., 1993). Entsprechend konnte in bisherigen in-vivo Untersuchungen mithilfe von  $^{11}\text{C}$ -PiB gezeigt werden, dass die  $\epsilon 4$ -Variante sowohl zu einer erhöhten absoluten Beta-Amyloid-Ablagerung beiträgt (Kim et al., 2013), als auch einen beschleunigenden Effekt auf die Dynamik dieser Pathologie in longitudinaler Betrachtung ausübt. Grimmer und Kollegen zeigten in ihrer Arbeit an 24 Patienten mit klinischer Alzheimer-Krankheit, dass die Zunahme der Beta-Amyloid-Ablagerung über 26,6 Monate mit steigender Anzahl der  $\epsilon 4$ -Allele von 3% über 10% auf 22% stieg (Grimmer et al., 2010). Es überrascht daher nicht, dass die  $\epsilon 4$ -Genosis auch in der vorliegenden Arbeit einen Anteil an der erklärten Varianz des Zuwachses an Beta-Amyloid-Ablagerungen hat und das angewendete Erklärungsmodell verbessert.

Unklar ist bisher noch der Weg auf dem Apolipoprotein E Einfluss auf den Amyloid-Stoffwechsel und die Beta-Amyloid-Elimination nimmt. Möglicherweise stellt ein durch Apolipoprotein E vermittelter Prozess die pathophysiologische Verknüpfung zwischen



mikrovaskulären Schäden und der zunehmenden Beta-Amyloid-Ablagerung im Gehirn dar. Forschungsergebnisse von Utter und Kollegen legen in einer neuropathologischen Studie, die das Verhältnis zwischen der Expression von Apolipoprotein E, vaskulären Schädigungen und der Ablagerung von Beta-Amyloid in und um cerebrale Gefäße analysierte, eine solche Rolle des Apolipoprotein E nahe (Utter et al., 2008). Ihre Ergebnisse sind mit der Hypothese vereinbar, dass durch Apolipoprotein E, welches aus dem Blut über defekte Gefäßwände in den perivaskulären Raum übertritt, der physiologische Abtransport von an Apolipoprotein E gebundenem Beta-Amyloid in diesem Kompartiment kompetitiv gehemmt wird. Folglich müsse ein größerer Anteil des Beta-Amyloid durch die Astrozyten direkt über die Blut-Hirn-Schranke transportiert werden. Dieser, über das „low density lipoprotein receptor-related protein 1“ (LRP-1) vermittelte Prozess scheint jedoch in seiner Effizienz in Kombination mit der  $\epsilon 4$ -Variante des Apolipoprotein E gemindert zu sein (Deane et al., 2008; Zlokovic, 2013). Es ist daher denkbar, dass die so verminderte Transportaktivität nicht in der Lage ist, die kompetitiv geminderte perivaskuläre Drainage zu kompensieren und es somit zu einer Ablagerung des Beta-Amyloids kommt. Zunächst beträfe dieser Effekt die unmittelbare Umgebung der Gefäße, das Beta-Amyloid könnte sich aber auch weiter ins Gewebe zurückstauen, um sich dort als neuritische Plaques abzulagern.

Die Rolle des LRP-1 in der Pathophysiologie der Alzheimer-Krankheit scheint besonders durch den C667T-Polymorphismus bedingt zu sein. (Deng et al., 2006; Hatanaka et al., 2000). Grimmer und Kollegen konnten an 72 Patienten mit Alzheimer-Demenz einen Zusammenhang zwischen diesem Polymorphismus und der cerebralen Beta-Amyloid-Ablagerung zeigen (Grimmer et al., 2014). Innerhalb dieser Stichprobe war eine erhöhte Allelfrequenz des C667T-Polymorphismus mit einer signifikant erhöhten Beta-Amyloid-Ablagerung assoziiert. Dieser Zusammenhang war verstärkt in temporoparietalen Hirnarealen sowie bei Trägern des  $\epsilon 4$ -Allels für Apolipoprotein E nachzuweisen. Innerhalb der in der vorliegenden Arbeit betrachteten Stichprobe wurde für einen Teil der Patientin dieser Polymorphismus bestimmt. Mutmaßlich aufgrund der begrenzten Fallzahl wies die Trägerschaft des Polymorphismus jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die Beta-Amyloid-Ablagerung auf.

Ob der  $\epsilon 4$ -Genotyp in der Entwicklung mikrovaskulärer Schäden eine Rolle spielt, ist Gegenstand aktueller Forschung. Während Paternoster in einer Metaanalyse von insgesamt 46 Studien sowie Kim in einer eigenen Studie an 475 Probanden keine

Auswirkung des  $\epsilon 4$ -Alleles auf Marklagerhyperintensitäten finden konnten (Kim et al., 2013; Paternoster et al., 2009), zeigte sich in einer Studie von Brickman an 1233 Fällen eine positive Korrelation zwischen der  $\epsilon 4$ -Allelfrequenz und den automatisiert volumetrisch erfassten Marklagerhyperintensitäten, insbesondere im parieto-okzipitalen Bereich (Brickman et al., 2014). Als pathophysiologischer Hintergrund dieses Zusammenhanges wurde eine durch das  $\epsilon 4$ -Allel verstärkte mikrovaskuläre Arteriosklerose diskutiert (Yip et al., 2005). In der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Einfluss des Apolipoprotein E-Genotyps auf die Schwere der Marklagerhyperintensitäten festgestellt werden (s. Abb. 4, Abb. 8). Hierfür könnten sowohl der geringere Stichprobenumfang als auch die lediglich semiquantitative Analyse der Marklagerhyperintensitäten verantwortlich sein.

In der vorliegenden Arbeit konnte die Auswirkung der Marklagerhyperintensitäten auf die Beta-Amyloid-Ablagerung hauptsächlich in Bereichen des parietalen Neocortex beobachtet werden (s. Abb. 11 und Abb. 12). Der Bereich der Parietallappen wurde bereits zuvor explizit mit der Pathogenese der Alzheimer-Krankheit assoziiert. Ein Hypometabolismus in diesem und dem temporalen Assoziationsareal, wie ihn mehrere Gruppen beschrieben haben (Hoffman et al., 2000; Ishii et al., 2005; Minoshima et al., 1995), scheint geeignet, um die Diagnosesicherheit der Alzheimer-Krankheit zu Lebzeiten zu erhöhen und hat Eingang in die diagnostischen Kriterien gefunden (McKhann et al., 2011). Die parietal betonte, regionale Verteilung, mit der Marklagerhyperintensitäten Einfluss auf die Entwicklung der Beta-Amyloid-Pathologie nehmen, lässt in diesem Kontext darauf schließen, dass über die Marklagerhyperintensitäten hinaus gehende, eventuell regional spezifische vaskuläre Faktoren die Amyloid-Ablagerung modulieren, die sich als interessanter Gegenstand zukünftiger Forschung erweisen könnten.

Die hier diskutierten Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen sich mit der Hypothese vereinbaren, dass das Maß an cerebrovaskulärer Schädigung primär Einfluss auf die Eliminationsrate von Beta-Amyloid nimmt und somit sekundär auch die parenchymalen Amyloid-Ablagerungen im Verlauf der Alzheimer-Krankheit fördert. Es könnte daher hilfreich sein, auf der Suche nach verlaufsmodifizierenden Behandlungsstrategien der Alzheimer-Krankheit vaskuläre Krankheitsbilder und deren Therapien mit

## Diskussion

einzubezieh, eventuell unter Rücksichtnahme auf bereits bekannte genetische Risikofaktoren und den Eliminationsprozess über den LRP-1 Rezeptor.

#### 4.4 Grenzen der vorgestellten Arbeit

Bei der Bewertung der vorgelegten Ergebnisse müssen mehrere Einschränkungen berücksichtigt werden, denen die vorliegende Arbeit unterliegt:

- Die Diagnose einer Alzheimer-Krankheit wurde nicht anhand einer Autopsie gesichert, sondern lediglich entsprechend den überarbeiteten NINCDS-ADRDA-Kriterien für Forschungsumgebungen mit einem Biomarker gestützt (McKhann et al., 2011). Eine Fehlklassifikation könnte so zu einer Ergebnisverzerrung geführt haben.
- Insbesondere in der Längsschnittuntersuchung nahm eine vergleichsweise kleine Patientenzahl teil. Hierdurch könnten valide Zusammenhänge übersehen worden sein, da sie mit der statistischen Power der vorliegenden Arbeit nicht gefunden werden konnten.
- Die vorliegende Arbeit konnte keine Patienten mit schwergradiger Demenz berücksichtigen. Ein verallgemeinernder Rückschluss auf die Gesamtheit demenziell erkrankter Patienten ist somit nicht ohne Weiteres möglich.
- Die Evaluation der Marklagerhyperintensitäten erfolgte lediglich semiquantitativ und nicht volumetrisch. Hierdurch war es zwar möglich, konfluierende Läsionen stärker zu gewichten, es könnten jedoch geringgradige Volumenzuwächse der Pathologie nicht ausreichend erfasst worden sein.
- Sämtliche  $^{11}\text{C}$ -PiB-Daten wurden individuell auf die Strahlungsdaten der Vermis normiert. Bei einer vermehrten Amyloid-Ablagerung im Bereich der Vermis wäre die Amyloidbelastung der übrigen Hirnareale und somit auch die untersuchten Zusammenhänge stark unterschätzt worden. Diese Normierung entspricht jedoch gängiger Praxis (Klunk et al., 2004), unter anderem, da die Vermis erst spät in der Pathogenese von Amyloid-Ablagerungen betroffen ist (Thal et al., 2002).
- In das Studiendesign wurden keine Kontrollfälle eingeschlossen. Somit bleibt unklar, ob die beobachteten Zusammenhänge auch bei Gesunden auftreten oder einer anderen Dynamik folgen.

## 5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit hatte als grundlegende Fragestellung, ob eine Störung einer der physiologischen Eliminationswege für Beta-Amyloid, der perivaskulären Amyloid-Drainage, bei älteren Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit einer zusätzlich vermehrten Ansammlung des Beta-Amyloid im Gehirn einhergeht.

Es wurde daher in-vivo untersucht, welche Zusammenhänge zwischen Marklagerhyperintensitäten als Maß perivaskulärer Gefäßschäden und den Ablagerungen von Beta-Amyloid bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit bestehen. Die Marklagerhyperintensitäten wurden anhand von FLAIR-MRT-Aufnahmen durch visuelle Auswertung durch einen publizierten Auswertescore quantifiziert. Das Ausmaß der Beta-Amyloid-Ablagerungen wurde mittels PET anhand des Radiopharmakons <sup>11</sup>C-Pittsburgh Compound B erfasst und regional spezifisch quantifiziert. Die so gewonnenen Daten flossen im Anschluss in weitergehende Analysen ein.

Als erstes wurde die Hypothese geprüft, ob Marklagerhyperintensitäten und die Amyloid-Ablagerungen im Querschnitt global und regional korrelieren. Hier ergab sich allerdings kein signifikanter Zusammenhang.

Die zweite Hypothese untersuchte die Zusammenhänge der globalen und regionalen Zunahme der Marklagerhyperintensitäten mit der Zunahme der Beta-Amyloid-Ablagerungen. Über einen Verlaufszeitraum von zwei Jahren konnten keine signifikanten Zusammenhänge gezeigt werden.

Als drittes wurde die Hypothese geprüft, dass zwischen dem Ausmaß der Marklagerhyperintensitäten zum ersten Untersuchungszeitpunkt und der Zunahme der Beta-Amyloid-Ablagerungen im Verlauf global oder regional ein Zusammenhang besteht. Die Prüfung dieser Hypothese zeigte einen statistisch signifikanten, positiv gerichteten Zusammenhang, betont in parietookzipitalen Hirnregionen. Dieses Ergebnis ist mit der Theorie vereinbar, dass Marklagerläsionen als ein Zeichen geschädigter cerebrovaskulärer Drainagewege zu einer verminderten Elimination von Beta-Amyloid entlang der Gefäße führen und in der Folge die parenchymalen Amyloid-Ablagerungen zunehmen.

## Zusammenfassung

Die Prüfung der ersten sowie zweiten Hypothese hätten angesichts dieser Erkenntnis ebenfalls eine Bestätigung des vermuteten Zusammenhanges erwarten lassen. Dass sich in diesen vorangegangenen Analysen die jeweils postulierte Beziehung nicht zeigte, mag zum einen den bereits erwähnten Einschränkungen der vorliegenden Arbeit, insbesondere der limitierten Beobachtungsdauer, geschuldet sein. Zum anderen könnte möglicherweise auch eine andere Ursache als die cerebrovaskuläre Schädigung maßgeblich für das Fortschreiten der Amyloid-Pathologie sein, sodass der Effekt cerebrovaskulärer Schäden in einem kleinen Patientenkollektiv nicht ausreichend darstellbar ist.

Daher erscheint es nötig, den im Längsschnitt gefunden Zusammenhang zwischen anfänglichen Marklagerhyperintensitäten und daraufhin zunehmender Amyloid-Belastung auch in zukünftigen, größeren Studien zu untersuchen. Sollte dieses Ergebnis in zukünftigen Studien bestätigt werden, so wäre es möglicherweise sinnvoll, den Fokus der Alzheimerprävention auch auf die Prävention cerebrovaskulärer Schäden zu richten.

## 6 Literaturverzeichnis

- Akiyama, H., Schwab, C., Kondo, H., Mori, H., Kametani, F., Ikeda, K., and McGeer, P.L. (1996). Granules in glial cells of patients with Alzheimer's disease are immunopositive for C-terminal sequences of  $\beta$ -amyloid protein. *Neurosci Lett* 206, 169-172.
- Barber, R., Scheltens, P., Gholkar, A., Ballard, C., McKeith, I., Ince, P., Perry, R., and O'Brien, J. (1999). White matter lesions on magnetic resonance imaging in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, vascular dementia, and normal aging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67, 66-72.
- Ben-Assayag, E., Mijajlovic, M., Shenhar-Tsarfaty, S., Bova, I., Shopin, L., and Bornstein, N.M. (2012). Leukoaraiosis is a chronic atherosclerotic disease. *TheScientificWorld J* 2012, 532141.
- Breteler, M.M., van Swieten, J.C., Bots, M.L., Grobbee, D.E., Claus, J.J., van den Hout, J.H., van Harskamp, F., Tanghe, H.L., de Jong, P.T., and van Gijn, J. (1994). Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam Study. *Neurology* 44, 1246-1252.
- Brickman, A.M., Schupf, N., Manly, J.J., Stern, Y., Luchsinger, J.A., Provenzano, F.A., Narkhede, A., Razlighi, Q., Collins-Praino, L., Artero, S., Akbaraly, T.N., Ritchie, K., Mayeux, R., and Portet, F. (2014). APOE  $\epsilon$ 4 and risk for Alzheimer's disease: do regionally distributed white matter hyperintensities play a role? *Alzheimers Dement* 10, 619-629.
- Brickman, A.M., Zahodne, L.B., Guzman, V.A., Narkhede, A., Meier, I.B., Griffith, E.Y., Provenzano, F.A., Schupf, N., Manly, J.J., Stern, Y., Luchsinger, J.A., and Mayeux, R. (2015). Reconsidering harbingers of dementia: progression of parietal lobe white matter hyperintensities predicts Alzheimer's disease incidence. *Neurobiol Aging* 36, 27-32.
- Briley, D.P., Haroon, S., Sergent, S.M., and Thomas, S. (2000). Does leukoaraiosis predict morbidity and mortality? *Neurology* 54, 90-94.
- Carare, R.O., Bernardes-Silva, M., Newman, T.A., Page, A.M., Nicoll, J.A.R., Perry, V.H., and Weller, R.O. (2008). Solutes, but not cells, drain from the brain parenchyma along basement membranes of capillaries and arteries: significance for cerebral amyloid angiopathy and neuroimmunology. *Neuropathol Appl Neurobiol* 34, 131-144.
- Collins, D.L., Zijdenbos, A.P., Kollokian, V., Sled, J.G., Kabani, N.J., Holmes, C.J., and Evans, A.C. (1998). Design and construction of a realistic digital brain phantom. *IEEE Trans Med Imaging* 17, 463-468.
- Corder, E.H., Saunders, A.M., Strittmatter, W.J., Schmechel, D.E., Gaskell, P.C., Small, G.W., Roses, A.D., Haines, J.L., and Pericak-Vance, M.A. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 261, 921-923.
- de Groot, J.C., de Leeuw, F.E., Oudkerk, M., van Gijn, J., Hofman, A., Jolles, J., and Breteler, M.M. (2000). Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol* 47, 145-151.
- de Leeuw, F.E., de Groot, J.C., Achten, E., Oudkerk, M., Ramos, L.M., Heijboer, R., Hofman, A., Jolles, J., van Gijn, J., and Breteler, M.M. (2001). Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly

people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70, 9-14.

Deane, R., Sagare, A., Hamm, K., Parisi, M., Lane, S., Finn, M.B., Holtzman, D.M., and Zlokovic, B.V. (2008). apoE isoform-specific disruption of amyloid  $\beta$  peptide clearance from mouse brain. *J Clin Invest* 118, 4002-4013.

Debette, S., Bombois, S., Bruandet, A., Delbeuck, X., Lepoittevin, S., Delmaire, C., Leys, D., and Pasquier, F. (2007). Subcortical hyperintensities are associated with cognitive decline in patients with mild cognitive impairment. *Stroke* 38, 2924-2930.

Deng, Y., Sun, Y., Shi, J.-J., and Zhang, S.-Z. (2006). Meta-analysis of the association of the LRP C766T polymorphism with the risk of Alzheimer's disease. *Yi Chuan* 28, 393-398.

Engler, H., Forsberg, A., Almkvist, O., Blomquist, G., Larsson, E., Savitcheva, I., Wall, A., Ringheim, A., Langstrom, B., and Nordberg, A. (2006). Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain* 129, 2856-2866.

Englund, E. (1998). Neuropathology of white matter changes in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 9 Suppl 1, 6-12.

Erkinjuntti, T., Gao, F., Lee, D.H., Eliasziw, M., Merskey, H., and Hachinski, V.C. (1994). Lack of difference in brain hyperintensities between patients with early Alzheimer's disease and control subjects. *Arch Neurol* 51, 260-268.

Fazekas, F., Chawluk, J.B., Alavi, A., Hurtig, H.I., and Zimmerman, R.A. (1987). MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol* 149, 351-356.

Fazekas, F., Kleinert, R., Offenbacher, H., Schmidt, R., Kleinert, G., Payer, F., Radner, H., and Lechner, H. (1993). Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology* 43, 1683-1689.

Folstein, M.F., Folstein, S.E., and McHugh, P.R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12, 189-198.

Frisoni, G.B., Hampel, H., O'Brien, J.T., Ritchie, K., and Winblad, B. (2011). Revised criteria for Alzheimer's disease: what are the lessons for clinicians? *Lancet Neurol* 10, 598-601.

Friston, K.J., Holmes, A.P., Worsley, K.J., Poline, J.-P., Frith, C.D., and Frackowiak, R.S. (1995). Statistical Parametric Maps in Functional Imaging: A General Linear Approach. *Hum Brain Mapp* 2, 189-210.

Genin, E., Hannequin, D., Wallon, D., Sleegers, K., Hiltunen, M., Combarros, O., Bullido, M.J., Engelborghs, S., De Deyn, P., Berr, C., Pasquier, F., Dubois, B., Tognoni, G., Fiévet, N., Brouwers, N., Bettens, K., Arosio, B., Coto, E., Del Zompo, M., Mateo, I., Epelbaum, J., Frank-Garcia, A., Helisalmi, S., Porcellini, E., Pilotto, A., Forti, P., Ferri, R., Scarpini, E., Siciliano, G., Solfrizzi, V., Sorbi, S., Spalletta, G., Valdivieso, F., Vepsäläinen, S., Alvarez, V., Bosco, P., Mancuso, M., Panza, F., Nacmias, B., Bossù, P., Hanon, O., Piccardi, P., Annoni, G., Seripa, D., Galimberti, D., Licastro, F., Soininen, H., Dartigues, J.-F., Kamboh, M.I., Van Broeckhoven, C., Lambert, J.C., Amouyel, P., and Campion, D. (2011). APOE and Alzheimer disease: a major gene with semi-dominant inheritance. *Mol Psychiatry* 16, 903-907.

Glodzik, L., Kuceyeski, A., Rusinek, H., Tsui, W., Mosconi, L., Li, Y., Osorio, R.S., Williams, S., Randall, C., Spector, N., McHugh, P., Murray, J., Pirraglia, E., Vallabhajosula, S., Raj, A., and de Leon,



M.J. (2014). Reduced glucose uptake and A $\beta$  in brain regions with hyperintensities in connected white matter. *Neuroimage* 100, 684-691.

Gouw, A.A., van der Flier, W.M., Fazekas, F., van Straaten, E.C., Pantoni, L., Poggesi, A., Inzitari, D., Erkinjuntti, T., Wahlund, L.O., Waldemar, G., Schmidt, R., Scheltens, P., Barkhof, F., and Group, L.S. (2008). Progression of white matter hyperintensities and incidence of new lacunes over a 3-year period: the Leukoaraiosis and Disability study. *Stroke* 39, 1414-1420.

Grimmer, T., Goldhardt, O., Guo, L.-H., Yousefi, B.H., Förster, S., Drzezga, A., Sorg, C., Alexopoulos, P., Förstl, H., Kurz, A., and Perneczky, R. (2014). LRP-1 polymorphism is associated with global and regional amyloid load in Alzheimer's disease in humans in-vivo. *NeuroImage Clinical* 4, 411-416.

Grimmer, T., Tholen, S., Yousefi, B.H., Alexopoulos, P., Forschler, A., Forstl, H., Henriksen, G., Klunk, W.E., Mathis, C.A., Perneczky, R., Sorg, C., Kurz, A., and Drzezga, A. (2010). Progression of cerebral amyloid load is associated with the apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 genotype in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 68, 879-884.

Hachinski, V.C., Potter, P., and Merskey, H. (1986). Leuko-araiosis: an ancient term for a new problem. *Can J Neurol Sci* 13, 533-534.

Hardy, J., and Allsop, D. (1991). Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci* 12, 383-388.

Hardy, J., and Selkoe, D.J. (2002). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 297, 353-356.

Hatanaka, Y., Kamino, K., Fukuo, K., Mitsuda, N., Nishiwaki-Ueda, Y., Sato, N., Satoh, T., Yamamoto, H., Yoneda, H., Imagawa, M., Miki, T., Ohta, S., and Ogihara, T. (2000). Low density lipoprotein receptor-related protein gene polymorphisms and risk for late-onset Alzheimer's disease in a Japanese population. *Clin Genet* 58, 319-323.

Hoffman, J.M., Welsh-Bohmer, K.A., Hanson, M., Crain, B., Hulette, C., Earl, N., and Coleman, R.E. (2000). FDG PET imaging in patients with pathologically verified dementia. *J Nucl Med* 41, 1920-1928.

Holmes, C., Boche, D., Wilkinson, D., Yadegarfar, G., Hopkins, V., Bayer, A., Jones, R.W., Bullock, R., Love, S., Neal, J.W., Zotova, E., and Nicoll, J.A.R. (2008). Long-term effects of A $\beta$ <sub>42</sub> immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet* 372, 216-223.

Hommet, C., Mondon, K., Constans, T., Beaufils, E., Desmidt, T., Camus, V., and Cottier, J.P. (2011). Review of cerebral microangiopathy and Alzheimer's disease: relation between white matter hyperintensities and microbleeds. *Dement Geriatr Cogn Disord* 32, 367-378.

Ishii, K., Sasaki, H., Kono, A.K., Miyamoto, N., Fukuda, T., and Mori, E. (2005). Comparison of gray matter and metabolic reduction in mild Alzheimer's disease using FDG-PET and voxel-based morphometric MR studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32, 959-963.

Iwata, N., Tsubuki, S., Takaki, Y., Watanabe, K., Sekiguchi, M., Hosoki, E., Kawashima-Morishima, M., Lee, H.J., Hama, E., Sekine-Aizawa, Y., and Saido, T.C. (2000). Identification of the major A $\beta$ <sub>1-42</sub>-degrading catabolic pathway in brain parenchyma: suppression leads to biochemical and pathological deposition. *Nat Med* 6, 143-150.

## Literaturverzeichnis

- Jagust, W.J., Zheng, L., Harvey, D.J., Mack, W.J., Vinters, H.V., Weiner, M.W., Ellis, W.G., Zarow, C., Mungas, D., Reed, B.R., Kramer, J.H., Schuff, N., DeCarli, C., and Chui, H.C. (2008). Neuropathological basis of magnetic resonance images in aging and dementia. *Ann Neurol* 63, 72-80.
- Kim, H.J., Ye, B.S., Yoon, C.W., Cho, H., Noh, Y., Kim, G.H., Choi, Y.S., Kim, J.-H., Jeon, S., Lee, J.M., Kim, J.S., Choe, Y.S., Lee, K.H., Kim, S.T., Kim, C., Kang, D.R., Ki, C.-S., Lee, J.H., Werring, D.J., Weiner, M.W., Na, D.L., and Seo, S.W. (2013). Effects of APOE  $\epsilon$ 4 on brain amyloid, lacunar infarcts, and white matter lesions: a study among patients with subcortical vascular cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 34, 2482-2487.
- Klunk, W.E., Engler, H., Nordberg, A., Wang, Y., Blomqvist, G., Holt, D.P., Bergström, M., Savitcheva, I., Huang, G.-f., Estrada, S., Ausén, B., Debnath, M.L., Barletta, J., Price, J.C., Sandell, J., Lopresti, B.J., Wall, A., Koivisto, P., Antoni, G., Mathis, C.A., and Långström, B. (2004). Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 55, 306-319.
- Leissring, M.A., Farris, W., Chang, A.Y., Walsh, D.M., Wu, X., Sun, X., Frosch, M.P., and Selkoe, D.J. (2003). Enhanced proteolysis of  $\beta$ -amyloid in APP transgenic mice prevents plaque formation, secondary pathology, and premature death. *Neuron* 40, 1087-1093.
- Leys, D., Soetaert, G., Petit, H., Fauquette, A., Pruvo, J.P., and Steinling, M. (1990). Periventricular and white matter magnetic resonance imaging hyperintensities do not differ between Alzheimer's disease and normal aging. *Arch Neurol* 47, 524-527.
- Lo, R.Y., Jagust, W.J., and Initiative, A.s.D.N. (2012). Vascular burden and Alzheimer disease pathologic progression. *Neurology* 79, 1349-1355.
- Lopresti, B.J., Klunk, W.E., Mathis, C.A., Hoge, J.A., Ziolkowski, S.K., Lu, X., Meltzer, C.C., Schimmel, K., Tsopelas, N.D., DeKosky, S.T., and Price, J.C. (2005). Simplified quantification of Pittsburgh Compound B amyloid imaging PET studies: a comparative analysis. *J Nucl Med* 46, 1959-1972.
- Malito, E., Hulse, R.E., and Tang, W.J. (2008). Amyloid  $\beta$ -degrading cryptidases: insulin degrading enzyme, presequence peptidase, and neprilysin. *Cell Mol Life Sci* 65, 2574-2585.
- Mangialasche, F., Solomon, A., Winblad, B., Mecocci, P., and Kivipelto, M. (2010). Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *Lancet Neurol* 9, 702-716.
- Mathis, C.A., Wang, Y., Holt, D.P., Huang, G.-f., Debnath, M.L., and Klunk, W.E. (2003). Synthesis and evaluation of  $^{11}\text{C}$ -labeled 6-substituted 2-arylbenzothiazoles as amyloid imaging agents. *J Med Chem* 46, 2740-2754.
- Mazziotta, J., Toga, A., Evans, A., Fox, P., Lancaster, J., Zilles, K., Woods, R., Paus, T., Simpson, G., Pike, B., Holmes, C., Collins, L., Thompson, P., MacDonald, D., Iacoboni, M., Schormann, T., Amunts, K., Palomero-Gallagher, N., Geyer, S., Parsons, L., Narr, K., Kabani, N., Le Goualher, G., Boomsma, D., Cannon, T., Kawashima, R., and Mazoyer, B. (2001). A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences* 356, 1293-1322.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., and Stadlan, E.M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 34, 939-944.

- McKhann, G.M., Knopman, D.S., Chertkow, H., Hyman, B.T., Jack, C.R., Jr., Kawas, C.H., Klunk, W.E., Koroshetz, W.J., Manly, J.J., Mayeux, R., Mohs, R.C., Morris, J.C., Rossor, M.N., Scheltens, P., Carrillo, M.C., Thies, B., Weintraub, S., and Phelps, C.H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7, 263-269.
- McLean, C.A., Cherny, R.A., Fraser, F.W., Fuller, S.J., Smith, M.J., Beyreuther, K., Bush, A.I., and Masters, C.L. (1999). Soluble Pool of A $\beta$  Amyloid as a Determinant of Severity of Neurodegeneration in Alzheimer's Disease. *Ann Neurol* 46, 860-866.
- Minoshima, S. (2003). Imaging Alzheimer's disease: clinical applications. *Neuroimaging Clin N Am* 13, 769-780.
- Minoshima, S., Frey, K.A., Koeppe, R.A., Foster, N.L., and Kuhl, D.E. (1995). A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med* 36, 1238-1248.
- Möller, H.J., Laux, G., and Deister, A. (2009). *Psychiatrie und Psychotherapie*, A. Bob (Hrsg.), Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 4. Auflage, 202.
- Morris, J.C., Heyman, A., Mohs, R.C., Hughes, J.P., van Belle, G., Fillenbaum, G., Mellits, E.D., and Clark, C. (1989). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 39, 1159-1165.
- Noh, Y., Seo, S.W., Jeon, S., Lee, J.M., Kim, J.H., Kim, G.H., Cho, H., Yoon, C.W., Kim, H.J., Ye, B.S., Kim, S.T., Choe, Y.S., Lee, K.H., Kim, J.S., Ewers, M., Weiner, M.W., Lee, J.H., Werring, D.J., Kang, D.R., Kim, C.S., and Na, D.L. (2014). White matter hyperintensities are associated with amyloid burden in APOE4 non-carriers. *J Alzheimers Dis* 40, 877-886.
- O'Brien, J., Ames, D., and Schwietzer, I. (1996). White matter changes in depression and Alzheimer's disease: a review of magnetic resonance imaging studies. *Int J Geriatr Psychiatry* 11, 681-694.
- Pantoni, L. (2008). Leukoaraiosis: from an ancient term to an actual marker of poor prognosis. *Stroke* 39, 1401-1403.
- Pantoni, L. (2010). Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 9, 689-701.
- Pantoni, L., and Garcia, J.H. (1997). Pathogenesis of leukoaraiosis: a review. *Stroke* 28, 652-659.
- Paternoster, L., Chen, W., and Sudlow, C.L. (2009). Genetic determinants of white matter hyperintensities on brain scans: a systematic assessment of 19 candidate gene polymorphisms in 46 studies in 19,000 subjects. *Stroke* 40, 2020-2026.
- Prasad, K., Wiryasaputra, L., Ng, A., and Kandiah, N. (2011). White matter disease independently predicts progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease in a clinic cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord* 31, 431-434.
- Preston, S.D., Steart, P.V., Wilkinson, A., Nicoll, J.A.R., and Weller, R.O. (2003). Capillary and arterial cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease: defining the perivascular route for the elimination of amyloid  $\beta$  from the human brain. *Neuropathol Appl Neurobiol* 29, 106-117.

- Price, J.C., Klunk, W.E., Lopresti, B.J., Lu, X., Hoge, J.A., Ziolkowski, S.K., Holt, D.P., Meltzer, C.C., DeKosky, S.T., and Mathis, C.A. (2005). Kinetic modeling of amyloid binding in humans using PET imaging and Pittsburgh Compound-B. *J Cereb Blood Flow Metab* 25, 1528-1547.
- Prins, N.D., van der Flier, W.M., Brashear, H.R., Knol, D.L., van de Pol, L.A., Barkhof, F., and Scheltens, P. (2013). Predictors of progression from mild cognitive impairment to dementia in the placebo-arm of a clinical trial population. *J Alzheimers Dis* 36, 79-85.
- Prins, N.D., van Dijk, E.J., den Heijer, T., Vermeer, S.E., Koudstaal, P.J., Oudkerk, M., Hofman, A., and Breteler, M.M.B. (2004a). Cerebral white matter lesions and the risk of dementia. *Arch Neurol* 61, 1531-1534.
- Prins, N.D., van Straaten, E.C., van Dijk, E.J., Simoni, M., van Schijndel, R.A., Vrooman, H.A., Koudstaal, P.J., Scheltens, P., Breteler, M.M., and Barkhof, F. (2004b). Measuring progression of cerebral white matter lesions on MRI: visual rating and volumetrics. *Neurology* 62, 1533-1539.
- Provenzano, F.A., Muraskin, J., Tosto, G., Narkhede, A., Wasserman, B.T., Griffith, E.Y., Guzman, V.A., Meier, I.B., Zimmerman, M.E., Brickman, A.M., and Initiative, A.s.D.N. (2013). White matter hyperintensities and cerebral amyloidosis: necessary and sufficient for clinical expression of Alzheimer disease? *JAMA neurology* 70, 455-461.
- Saunders, A.M., Strittmatter, W.J., Schmechel, D., George-Hyslop, P.H., Pericak-Vance, M.A., Joo, S.H., Rosi, B.L., Gusella, J.F., Crapper-MacLachlan, D.R., and Alberts, M.J. (1993). Association of apolipoprotein E allele  $\epsilon$ 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 43, 1467-1472.
- Scheltens, P., Barkhof, F., Leys, D., Pruvo, J.P., Nauta, J.J., Vermersch, P., Steinling, M., and Valk, J. (1993). A semiquantitative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaging. *J Neurol Sci* 114, 7-12.
- Schley, D., Carare-Nnadi, R., Please, C.P., Perry, V.H., and Weller, R.O. (2006). Mechanisms to explain the reverse perivascular transport of solutes out of the brain. *J Theor Biol* 238, 962-974.
- Schmechel, D.E., Saunders, A.M., Strittmatter, W.J., Crain, B.J., Hulette, C.M., Joo, S.H., Pericak-Vance, M.A., Goldgaber, D., and Roses, A.D. (1993). Increased amyloid  $\beta$ -peptide deposition in cerebral cortex as a consequence of apolipoprotein E genotype in late-onset Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90, 9649-9653.
- Schmidt, R., Fazekas, F., Kapeller, P., Schmidt, H., and Hartung, H.P. (1999). MRI white matter hyperintensities: three-year follow-up of the Austrian Stroke Prevention Study. *Neurology* 53, 132-139.
- Schmidt, R., Ropele, S., Enzinger, C., Petrovic, K., Smith, S., Schmidt, H., Matthews, P.M., and Fazekas, F. (2005). White matter lesion progression, brain atrophy, and cognitive decline: the Austrian stroke prevention study. *Ann Neurol* 58, 610-616.
- Schneider, L.S., Mangialasche, F., Andreasen, N., Feldman, H., Giacobini, E., Jones, R., Mantua, V., Mecocci, P., Pani, L., Winblad, B., and Kivipelto, M. (2014). Clinical trials and late-stage drug development for Alzheimer's disease: an appraisal from 1984 to 2014. *J Intern Med* 275, 251-283.
- Schreiner, S.J., Liu, X., Gietl, A.F., Wyss, M., Steininger, S.C., Gruber, E., Treyer, V., Meier, I.B., Kälin, A.M., Leh, S.E., Buck, A., Nitsch, R.M., Pruessmann, K.P., Hock, C., and Unschuld, P.G. (2014). Regional Fluid-Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) at 7 Tesla correlates with amyloid beta in hippocampus and brainstem of cognitively normal elderly subjects. *Front Aging Neurosci* 6, 240.

- Selkoe, D.J. (1991). The molecular pathology of Alzheimer's disease. *Neuron* 6, 487-498.
- Silbert, L.C., Howieson, D.B., Dodge, H., and Kaye, J.A. (2009). Cognitive impairment risk: white matter hyperintensity progression matters. *Neurology* 73, 120-125.
- Silverman, D.H. (2004). Brain <sup>18</sup>F-FDG PET in the diagnosis of neurodegenerative dementias: comparison with perfusion SPECT and with clinical evaluations lacking nuclear imaging. *J Nucl Med* 45, 594-607.
- Smith, E.E., Egorova, S., Blacker, D., Killiany, R.J., Muzikansky, A., Dickerson, B.C., Tanzi, R.E., Albert, M.S., Greenberg, S.M., and Guttman, C.R.G. (2008). Magnetic resonance imaging white matter hyperintensities and brain volume in the prediction of mild cognitive impairment and dementia. *Arch Neurol* 65, 94-100.
- Szentistvanyi, I., Patlak, C.S., Ellis, R.A., and Cserr, H.F. (1984). Drainage of interstitial fluid from different regions of rat brain. *Am J Physiol* 246, F835-844.
- Tayeb, H.O., Yang, H.D., Price, B.H., and Tarazi, F.I. (2012). Pharmacotherapies for Alzheimer's disease: beyond cholinesterase inhibitors. *Pharmacol Ther* 134, 8-25.
- Thal, D.R., Ghebremedhin, E., Orantes, M., and Wiestler, O.D. (2003). Vascular pathology in Alzheimer disease: correlation of cerebral amyloid angiopathy and arteriosclerosis/lipohyalinosis with cognitive decline. *J Neuropathol Exp Neurol* 62, 1287-1301.
- Thal, D.R., Rüb, U., Orantes, M., and Braak, H. (2002). Phases of A $\beta$ -deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology* 58, 1791-1800.
- Thomas, A.J., O'Brien, J.T., Davis, S., Ballard, C., Barber, R., Kalaria, R.N., and Perry, R.H. (2002). Ischemic basis for deep white matter hyperintensities in major depression: a neuropathological study. *Arch Gen Psychiatry* 59, 785-792.
- Tosto, G., Zimmerman, M.E., Carmichael, O.T., Brickman, A.M., and Initiative, A.s.D.N. (2014). Predicting aggressive decline in mild cognitive impairment: the importance of white matter hyperintensities. *JAMA neurology* 71, 872-877.
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B., and Joliot, M. (2002). Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 15, 273-289.
- Udaka, F., Sawada, H., and Kameyama, M. (2002). White matter lesions and dementia: MRI-pathological correlation. *Ann N Y Acad Sci* 977, 411-415.
- Utter, S., Tamboli, I.Y., Walter, J., Upadhaya, A.R., Birkenmeier, G., Pietrzik, C.U., Ghebremedhin, E., and Thal, D.R. (2008). Cerebral small vessel disease-induced apolipoprotein E leakage is associated with Alzheimer disease and the accumulation of amyloid  $\beta$ -protein in perivascular astrocytes. *J Neuropathol Exp Neurol* 67, 842-856.
- Villemagne, V.L., Pike, K.E., Chételat, G., Ellis, K.A., Mulligan, R.S., Bourgeat, P., Ackermann, U., Jones, G., Szoëke, C., Salvado, O., Martins, R., O'Keefe, G., Mathis, C.A., Klunk, W.E., Ames, D., Masters, C.L., and Rowe, C.C. (2011). Longitudinal assessment of A $\beta$  and cognition in aging and Alzheimer disease. *Ann Neurol* 69, 181-192.

## Literaturverzeichnis

- Wardlaw, J.M., Doubal, F.N., Valdes-Hernandez, M., Wang, X., Chappell, F.M., Shuler, K., Armitage, P.A., Carpenter, T.C., and Dennis, M.S. (2013). Blood-brain barrier permeability and long-term clinical and imaging outcomes in cerebral small vessel disease. *Stroke* 44, 525-527.
- Weller, R.O., Djuanda, E., Yow, H.-Y., and Carare, R.O. (2009). Lymphatic drainage of the brain and the pathophysiology of neurological disease. *Acta Neuropathol* 117, 1-14.
- Weller, R.O., Subash, M., Preston, S.D., Mazanti, I., and Carare, R.O. (2008). Perivascular drainage of amyloid- $\beta$  peptides from the brain and its failure in cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease. *Brain Pathol* 18, 253-266.
- Wyss-Coray, T., Loike, J.D., Brionne, T.C., Lu, E., Anankov, R., Yan, F., Silverstein, S.C., and Husemann, J. (2003). Adult mouse astrocytes degrade amyloid- $\beta$  in vitro and in situ. *Nat Med* 9, 453-457.
- Yip, A.G., McKee, A.C., Green, R.C., Wells, J., Young, H., Cupples, L.A., and Farrer, L.A. (2005). APOE, vascular pathology, and the AD brain. *Neurology* 65, 259-265.
- Yu, S. (2006). Review of F-FDG Synthesis and Quality Control. *Biomed Imaging Interv J* 2, e57.
- Zivelin, A., Rosenberg, N., Peretz, H., Amit, Y., Kornbrot, N., and Seligsohn, U. (1997). Improved method for genotyping apolipoprotein E polymorphisms by a PCR-based assay simultaneously utilizing two distinct restriction enzymes. *Clin Chem* 43, 1657-1659.
- Zlokovic, B.V. (2005). Neurovascular mechanisms of Alzheimer's neurodegeneration. *Trends Neurosci* 28, 202-208.
- Zlokovic, B.V. (2013). Cerebrovascular effects of apolipoprotein E: implications for Alzheimer disease. *JAMA neurology* 70, 440-444.

### **Eidesstattliche Erklärung:**

Der Autor versichert, dass er die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst, eine Weiterverarbeitung des Bildmaterials sowie sämtliche statistischen Analysen selbstständig durchgeführt und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt hat. Aus fremden Quellen entnommene Passagen und Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

### **Veröffentlichung:**

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden im Artikel „White matter hyperintensities predict amyloid increase in Alzheimer’s disease“ in der Fachzeitschrift „Neurobiology of Aging“ (Impact Factor 5,15) veröffentlicht (Grimmer, T; Faust, M et al.; PMID 22410648; 14.03.2012; Volume 33 Issue 12 pp. 2766-73).

## **Danksagung:**

Herrn Prof. Dr. Alexander Kurz der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, für die professionelle Betreuung in der Entstehung der vorliegenden Arbeit.

Herrn PD Dr. Timo Grimmer der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, für seine professionelle Betreuung, seine konstruktive und aufmerksame Kritik sowie für seine Begeisterung und nicht zuletzt für seine Geduld.

Herrn Dr. Florian Auer des Neuro-Kopf-Zentrums Abteilung Neuroradiologie, für seinen unentwegten und motivierten Beitrag in der Beurteilung und Analyse der Bildgebung.

Meinen Eltern. Für Ihre unentwegte Unterstützung und Liebe.