

Aus dem Neurocure Clinical Research Center (NCRC)
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Hippocampus und Amygdala Subregionen
in der 7Tesla Magnetresonanztomographie
als Biomarker der Alzheimer Demenz
und zur Prognosestellung der Gedächtnisleistung

Hippocampus and Amygdala subfields in 7Tesla
magnetic resonance imaging as biomarkers of Alzheimer's
dementia and for memory performance prediction

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lea Kurz

Datum der Promotion: 30.11.2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	4
Formelverzeichnis.....	4
Abstrakt	5
Abstract	6
1. Einleitung.....	7
1.1. Klinisches Erscheinungsbild und Stadien der Alzheimer Demenz	7
1.2. Entstehung der Alzheimer Demenz.....	9
1.2.1. Biomarker β -Amyloid und Tau.....	9
1.2.2. Hirnatrophie	11
1.2.3. Zusammenhang von Biomarkern, Atrophie und klinischem Erscheinungsbild	14
1.3. Diagnostik der Alzheimer Demenz	15
1.4. Therapeutische Möglichkeiten der Alzheimer Demenz	17
1.5. Zielsetzung der Arbeit	18
2. Methodik.....	20
2.1. Studiendesign	20
2.2. Studienpopulation	21
2.3. Studienablauf	23
2.4. Neuropsychologische Testung	24
2.5. Cerebrale Magnetresonanztomographie	26
2.5.1. Funktionsweise der Magnetresonanztomographie	26
2.5.2. Magnetresonanztomographie Datenakquirierung.....	27
2.5.3. Prozessierung der Magnetresonanztomographie Daten.....	28
2.5.4. Volumenanalyse.....	29

2.6.	Statistische Analyse	32
2.6.1.	Querschnittsanalysen.....	32
2.6.2.	Longitudinale Analysen	33
3.	Ergebnisse	35
3.1.	Querschnittsanalyse der Gedächtnisleistung und Volumina im Alzheimer Kontinuum	35
3.1.1.	Studienpopulation	35
3.1.2.	Gedächtnisleistung.....	36
3.1.3.	Volumetrie.....	36
3.1.4.	Zusammenhang von Volumen und Gedächtnisleistung.....	41
3.2.	Longitudinale Analyse der Gedächtnisleistung und prognostische Aussagekraft der Volumina	43
3.2.1.	Studienpopulation	43
3.2.2.	Gedächtnisleistung über drei Jahre.....	45
3.2.3.	Prognostische Aussagekraft der Hirnvolumina auf die Entwicklung der Gedächtnisleistung in den folgenden drei Jahren	48
4.	Diskussion	54
4.1.1.	Querschnittsanalyse der Gedächtnisleistung und Volumina im Alzheimer Kontinuum	54
4.1.2.	Longitudinale Analyse der Gedächtnisleistung und prognostische Aussagekraft der Volumina	60
4.2.	Stärken und Limitationen.....	64
5.	Fazit	68
6.	Literaturverzeichnis.....	70
Anhang.....		85
Eidesstattliche Versicherung		87
Lebenslauf		88
Publikationsliste.....		90
Danksagung.....		91
Bescheinigung der statistischen Beratung		92

Abkürzungsverzeichnis

AAA	-	Anterior Amygdaloid Area
A β	-	β -Amyloid
AD	-	Alzheimer Demenz einschließlich Demenz mit Verdacht auf Alzheimer Erkrankung
Apo E4	-	Apolipoprotein Allel E4
AVLT	-	Auditory-Verbal Learning Test
β	-	Beta-Koeffizient
BIC	-	Bayesian-Information-Criterion
CA	-	Cornu ammonis
CATA	-	Cortico-amygdaloid Transition Area
CERAD	-	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer Disease
CI	-	Konfidenzintervall (95%)
CDR	-	Clinical Dementia Rating
CT	-	Computertomographie
D	-	Datenpunkt
BfArM	-	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
DICOM	-	Digital Imaging and Communications in Medicine
DST	-	Digit Span Test
engl.	-	englisch
GD	-	Gyrus Dentatus
G	-	Genträger
HATA	-	Hippocampal-amygdaloid Transition Area
M	-	Messzeitpunkt
M _a	-	Adjustierter Mittelwert
MAD	-	Mittlere adjustierte Differenz
MCI	-	Leichte kognitive Beeinträchtigung (englisch Mild Cognitive Impairment)
MMST	-	Mini-Mental-Status-Test
MP2RAGE	-	Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo
MRT	-	Magnetresonanztomographie
MS	-	Molekularschicht
N	-	Anzahl
η^2 part	-	Partielles Eta-Quadrat (Maß der Effektstärke)
NIFTI	-	Neuroimaging Informatics Technology Initiative
NMDA	-	N-Methyl-D-Asparaginsäure

p	- p-Wert
PET	- Positronenemissionstomographie
R ²	- Maß der Effektstärke
ROI	- Interessensregion (englisch: Region of Interest)
SCD	- Subjektive kognitive Verschlechterung (englisch Subjective Cognitive Decline)
SD	- Standardabweichung
T	- Tesla
T1	- Relaxationszeit 1
T2	- Relaxationszeit 2
TIV	- Totales intrakranielles Volumen
T.N.	- Teilnehmenden-Nummer
V	- Visitenzeitpunkt
VLMT	- Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (deutsche Version des AVLT)
WHO	- Weltgesundheitsorganisation (englisch: World Health Organization)
z.B.	- Zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Entwicklung der kognitiven Leistung bei voranschreitender Krankheitspathologie der Alzheimer Demenz	9
Abbildung 2: Mikroskopie des Hippocampus bei Alzheimer Demenz.....	10
Abbildung 3: Makroskopie eines gesunden und eines von Alzheimer Demenz betroffenen Gehirns	11
Abbildung 4: Großhirnatrophie in der Magnetresonanztomographie mit voranschreitendem Krankheitsstadium.....	12
Abbildung 5: Hippocampusatrophie in der Magnetresonanztomographie mit voranschreitendem Krankheitsstadium.....	13
Abbildung 6: Dynamische Veränderungen in der Alzheimer Pathologie	14
Abbildung 7: Magnetresonanztomographie Bilder erhoben mit einer Feldstärke von 3 und 7 Tesla	27
Abbildung 8: Magnetresonanztomographie Bild mit kortikal und subkortikal segmentiertem Großhirn.....	29
Abbildung 9: Magnetresonanztomographie Bilder des segmentierten Hippocampus und der Amygdala	31
Abbildung 10: Unadjustierte Gedächtnisleistung an Visitenzeitpunkt eins (V1) nach Diagnose	36
Abbildung 11: Zusammenhang von Hippocampusvolumen und Gedächtnisleistung	42
Abbildung 12: Entwicklung der Gedächtnisleistung jedes Teilnehmenden über die Studiendauer	46
Abbildung 13: Geschätzte Entwicklung der Gedächtnisleistung im Verlauf von drei Jahren nach Diagnose-Gruppe.....	47
Abbildung 14: Anhand des Hippocampusvolumens prognostizierte Entwicklung der Gedächtnisleistung.....	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ursachen für fehlende Folgeuntersuchungen der Teilnehmenden	22
Tabelle 2: Demografische Charakteristika der Studienpopulation an Visitenzeitpunkt eins (V1)	35
Tabelle 3: Rohwerte der Volumina in den Diagnose-Gruppen	38
Tabelle 4: Prozentualer Volumenverlust der adjustierten Volumina in den Diagnose-Gruppen im Vergleich zu gesunden Kontrollteilnehmenden (HC)	39
Tabelle 5: Zusammenhang der Hirnvolumina und der Gedächtnisleistung	41
Tabelle 6: Demographische Charakteristika der Studienpopulation an den Visitenzeitpunkten zwei (V2) und drei (V3).....	44
Tabelle 7: Adjustierte Gedächtnisleistung an den Visitenzeitpunkten eins (V1), zwei (V2) und drei (V3)	45
Tabelle 8: Entwicklung der Gedächtnisleistung im Verlauf von drei Jahren (Modell 1).....	47
Tabelle 9: Prognostische Aussagekraft des Hippocampus auf die Entwicklung der Gedächtnisleistung (Modell 2)	48
Tabelle 10: Prognostische Aussagekraft des Hippocampus auf die Entwicklung der Gedächtnisleistung bei bekannter Diagnose (Modell 3).....	50
Tabelle 11: Prognostische Aussagekraft der Volumina auf die Entwicklung der Gedächtnisleistung (Modell 2)	51
Tabelle 12: Prognostische Aussagekraft der Volumina auf die Entwicklung der Gedächtnisleistung bei bekannter Diagnose (Modell 3).....	52

Formelverzeichnis

Formel I: Gedächtnisscore	25
Formel II: Adjustierung der Volumina auf das totale intrakranielle Volumen.....	31
Formel III: Modell 1	33
Formel IV: Modell 2	34
Formel V: Modell 3	34

Abstrakt

Hintergrund: Ein Therapiebeginn in frühen Stadien der Alzheimer Demenz (AD), zum Beispiel bei noch unauffälliger Kognition, könnte die Progression ins Krankheitsstadium möglicherweise verhindern. Voraussetzung dafür sind Biomarker zur Identifizierung von Risikopersonen für die Entwicklung einer AD, wie Personen mit subjektiver kognitiver Verschlechterung (englisch (engl.) Subjective Cognitive Decline, SCD) und leichter kognitiver Beeinträchtigung (engl. Mild Cognitive Impairment, MCI). Volumetrische Analysen in der nicht invasiven Magnetresonanztomographie (MRT) der Standardmarker Hippocampus und Großhirnkortex brachten dabei eingeschränkte Erfolge. Da im hochauflösenden 7Tesla (T) MRT auch kleinere Regionen hochwertig segmentiert werden können, war Ziel dieser Arbeit, die hippocampale Molekularschicht und die Amygdala mit Kernen im AD-Kontinuum zu analysieren und mit den Volumen-Standardmarkern zu vergleichen.

Methoden: Es wurden 27 gesunde Teilnehmende (engl. Healthy Control, HC), 33 SCD, 26 MCI und 26 AD Teilnehmende in diese Studie eingeschlossen. Die Gedächtnisleistung wurde bei Erstvisite (N = 112), nach ein (N = 69) und drei (N = 40) Jahren anhand eines zusammengesetzten Gedächtnisscores gemessen. Bei Erstvisite wurden hochauflösende 7T MRT Bilder angefertigt, die Volumina automatisch und atlas-basiert segmentiert und auf das totale intrakranielle Volumen adjustiert. Die Volumina wurden, mit Adjustierung auf Alter, Bildung und Geschlecht, auf einen Zusammenhang mit der Diagnose sowie der Gedächtnisleistung geprüft. Mit linearen gemischten Modellen wurde die prognostische Aussagekraft der Volumina auf die Entwicklung des Gedächtnisses in den nächsten drei Jahren evaluiert.

Ergebnisse: Bei der Amygdala und einigen Kernen zeigte sich im Vergleich zu HC eine deutliche Reduktion der Volumina bei SCD (Volumenunterschied -9% – -10%), MCI (-11% – -20%) und AD (-18% – -32%). Die Differenz zwischen HC und SCD konnte beim Hippocampus, hippocampalen Subregionen, Molekularschicht sowie kortikalen Volumina nicht nachgewiesen werden (< -2,5%). Alle Regionen zeigten einen positiven linearen Zusammenhang mit der Gedächtnisleistung (partielles Eta² bis zu 36% Varianzerklärung). Eine Prognose zur Entwicklung des Gedächtnisses in den nächsten drei Jahren konnte durch Hippocampus und den akzessorischen basalen Kern der Amygdala am aussagekräftigsten gestellt werden (R² > 55% Varianzerklärung). Die prognostische Aussagekraft durch die Volumina war allerdings geringer als jene, die bereits von den vier Diagnose-Gruppen ausging (R² = 77% Varianzerklärung).

Fazit: Die Arbeit lieferte erste Hinweise, dass die Volumina der Amygdala und ihrer Kerne eine MRT-gestützte Diagnosestellung des Risikostadiums SCD ermöglichen könnten. Zudem gab es Zeichen, dass Volumina von Hippocampus, Amygdala und deren Subregionen bei der Prognosestellung künftiger Gedächtnisleistung hilfreich sein könnten, vor allem bei unbekannter Diagnose.

Abstract

Background: Starting therapy in the early stages of Alzheimer's disease (AD), for example when cognition is still unaffected, could probably prevent progression to the dementia stage. This requires biomarkers to identify individuals at risk for developing AD, such as those with Subjective Cognitive Decline (SCD) and Mild Cognitive Impairment (MCI). Volumetric analysis in noninvasive magnetic resonance imaging (MRI) of the standard markers Hippocampus and cerebral cortex yielded limited success in identifying these risk stages. Since smaller regions can be segmented with high quality in high-resolution 7Tesla MRI, the aim of this work was to analyze the hippocampal molecular layer and the Amygdala with their nuclei in the AD spectrum and to compare them with volumetric standard markers.

Methods: 27 healthy control (HC), 33 SCD, 26 MCI, and 26 AD participants were included in this study. Memory performance was measured at baseline (N = 112), after one (N = 69), and three (N = 40) years using a composite memory score. At baseline, high-resolution 7T MRI images were acquired, Hippocampus, Amygdala, each of their subregions, and cortical volumes were segmented automatically and atlas-based and adjusted for total intracranial volume. Volumes were analyzed, with adjustment for age, education, and sex, for association with diagnosis as well as memory performance. Linear Mixed Models were used to evaluate the predictive effects of volumes on future memory performance over the next three years.

Results: In the Amygdala and some nuclei, compared with HC a significant reduction in volumes in SCD (volume difference -9% – -10%), MCI (-11% – -20%) and AD (-18% – -32%) was found. The difference between HC and SCD was not detected in the Hippocampus, hippocampal subregions, molecular layer, and cerebral cortex (< -2.5%). All regions showed a positive linear relationship with memory performance (partial η^2 up to 36% explanation of variance). The best prognosis for the development of memory in the next three years could be made by the Hippocampus and accessory basal nucleus of the Amygdala ($R^2 > 55\%$ explanation of variance). However, the prognostic significance provided by the volumes was lower than that provided by the four diagnostic groups ($R^2 = 77.3\%$ explanation of variance).

Conclusion: This study provided the first evidence that volumes of the Amygdala and its nuclei could support MRI-based diagnosis of the SCD risk stage. In addition, evidence was found that the Hippocampus and Amygdala volumes and their subregions may be useful in predicting future memory performance, especially when the individual's diagnosis is unknown.

1. Einleitung

Historisch werden Demenzkranke als „Verstandlose“ bezeichnet (Lateinisch „de mens“ = „weg von Verstand“)¹, da sich die Krankheit durch Störung der geistigen Funktion auf kognitiver, sozialer und emotionaler Ebene manifestiert². Momentan gibt es etwa 40 bis 50 Millionen Demenzkranke weltweit³⁻⁵. Der Morbus Alzheimer ist mit etwa 60% aller Fälle die weitaus häufigste Form der Demenz^{4,5}. Prognostisch werden die Zahlen in den nächsten Jahren vor allem durch die Zunahme der Lebenserwartung in den Entwicklungsländern rapide ansteigen^{4,5}. Es wird von einer Verdopplung der Zahl aller Demenzerkrankten spätestens bis zum Jahr 2040 ausgegangen³⁻⁵. Die Erkrankung wird daher zu den größten Herausforderungen des Gesundheitssystems im 21. Jahrhundert gezählt³. Jedoch ist ein wirksames Therapiekonzept noch immer nicht in Sicht⁶. Folglich gewinnt die Grundlagenforschung zur Alzheimer Erkrankung wieder an Bedeutung. Forschende befassen sich mit Pathophysiologie, Risikofaktoren, Prävention, Verbesserung der Diagnostik und dem Krankheitsverlauf der Alzheimer Demenz, um sich der Entwicklung einer Therapie zu nähern und die Prävalenz der Krankheit zu senken.

1.1. Klinisches Erscheinungsbild und Stadien der Alzheimer Demenz

An Alzheimer Demenz erkrankte Personen präsentieren sich klinisch typischerweise mit zunehmenden Einschränkungen des Gedächtnisses, vor allem des episodischen Anteils. Die größten Defizite weisen sie beim Rekapitulieren kürzlich stattgefundenere Ereignisse auf, jedoch können auch bei Jahre oder Jahrzehnte zurückliegenden Erinnerungen Lücken auftreten. Die Betroffenen haben Probleme beim Lernen, vergessen schnell und können sich später nur schwerlich erinnern. Im Alltag fällt neben den Gedächtnislücken auf, dass sie Fragen mehrmals stellen oder Konversationen wiederholt geführt werden^{7,8}

Neben diesem Hauptaspekt der Alzheimer Erkrankung können die Betroffenen zusätzlich variierend schwerwiegende Defizite in anderen kognitiven Domänen (Gedächtnis, Aufmerksamkeit, exekutive Funktion, Visuokonstruktion, Empfindung und Sprache⁹) aufweisen. Sehr häufig kommt es zu Einschränkungen der exekutiven Funktion, also der Fähigkeit, sich Situationen anzupassen, zu planen, Probleme zu lösen und Entscheidungen zu treffen. Auch das Aufrechterhalten von Konzentration und die Fähigkeit zum Multitasking sind oft vermindert. Durch eine Kombination dieser Defizite, fällt es den Betroffenen schwerer, sich im Alltag zurecht zu finden und alltägliche Aktivitäten auszuführen. Hinzu kommen Desorientiertheit zu Zeit und Ort sowie Verwirrung. In der Domäne Sprache können sich ebenfalls Störungen im Verlauf der Erkrankung ausprägen. Die Erkrankten haben dann Schwierigkeiten, Wörter und Namen abzurufen und sie zu richtigen und flüssigen Sätzen zusammenzusetzen. Buchstabieren, Lesen

und Schreiben können ebenfalls Probleme bereiten. Die visuelle Problematik äußert sich im erschweren Erkennen von Gesichtern, Objekten und Mehrdimensionalität, wie auch in der Verknüpfung von Gesehenem mit motorischen Handlungen.^{7,8}

Der Diagnose einer Alzheimer Demenz kann die Diagnose der leichten kognitiven Beeinträchtigung (englisch (engl.) Mild Cognitive Impairment, MCI) vorangehen¹⁰⁻¹². MCI wird als ein Prodromalstadium, das heißt als Risiko- oder auch Frühstadium, der Alzheimer Erkrankung angesehen¹⁰. Die Betroffenen zeigen eine schwächere kognitive Leistung in neuropsychologischen Tests, gemessen am alters-, geschlechts- und bildungsadjustierten Normbereich¹¹ (s. Abbildung 1). Diese Einschränkungen sind allerdings im Gegensatz zum Alzheimer Stadium nicht schwerwiegend genug, um den Alltag einzuschränken¹¹. Das Problem liegt hauptsächlich beim Lernen neuer oder Rekapitulieren gespeicherter Informationen¹¹. Während bei einigen Betroffenen der Abfall der kognitiven Leistung in diesem Stadium stagniert, gehen etwa 6-15% aller MCI Erkrankten jährlich ins Alzheimer Stadium über^{12,13}. Daher ist die frühzeitige Identifikation der Personen gerade im Hinblick auf einen zeitigen Therapiebeginn besonders wichtig¹².

Noch vor dem Stadium des MCI gibt es eine weitere Gruppe im Kontinuum der kognitiven Einschränkungen. Hier werden Personen mit subjektiver kognitiver Verschlechterung (engl. subjective cognitive decline, SCD) eingeordnet. Die Betroffenen geben Gedächtnisbeschwerden an, die in neuropsychologischen Tests jedoch nicht objektiviert werden können¹⁴ (s. Abbildung 1). Etwa 5,4% aller Personen mit SCD gehen jährlich ins MCI und 1,12% ins AD Stadium über¹⁵. Aus diesem Grund kommt der Risikogruppe in der Forschung zunehmend Bedeutung zu.

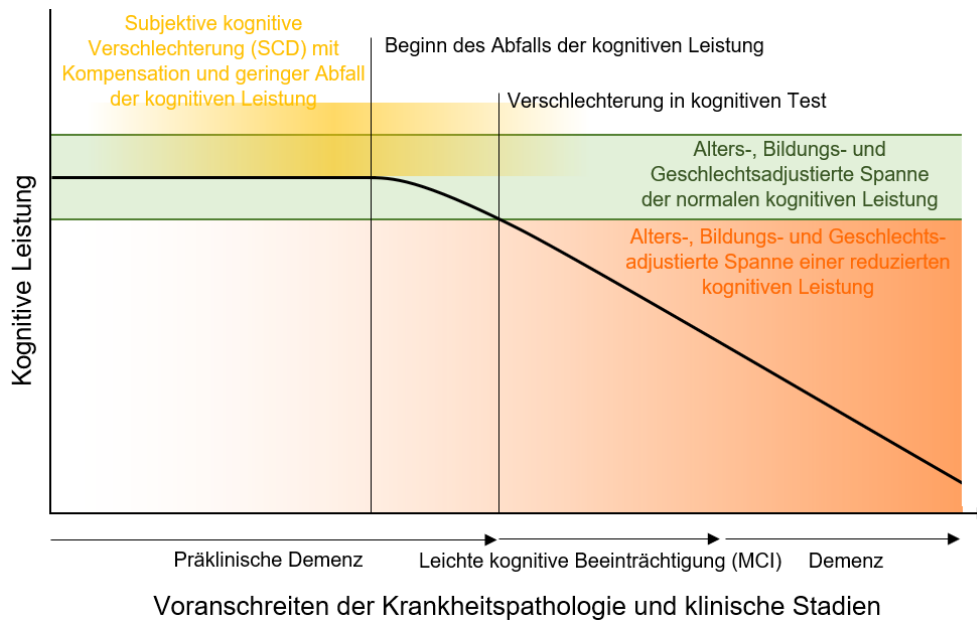


Abbildung 1: Entwicklung der kognitiven Leistung bei voranschreitender Krankheitspathologie der Alzheimer Demenz

Anfänglich zeigt sich eine stabile objektiv gemessene kognitive Funktion trotz beginnender Krankheitspathologie. Dies zeigt sich auch dann noch, wenn die betroffene Person subjektiv schon Symptome beklagt. Hier beginnt das Stadium der subjektiven kognitiven Verschlechterung (engl. Subjective Cognitive Decline, SCD) als Teil des präklinischen Alzheimers. Mit voranschreitender Pathologie kommt es auch objektiv gemessen zu einem subtilen Abfall der kognitiven Funktion (Bereich zwischen beiden vertikalen Linien), jedoch bewegt sich die kognitive Leistung der Personen durch kompensatorische Bemühungen immer noch im alters-, geschlechts- und bildungsadjustierten Normbereich (grün dargestellt). Wird dieser unterschritten, beginnt das Stadium der leichten kognitiven Beeinträchtigungen (engl. Mild Cognitive Impairment, MCI) als Prodromalstadium. Im Verlauf des weiteren Abfalls der kognitiven Funktion entwickelt die betroffene Person Schwierigkeiten, sich im Alltag zurecht zu finden. Ab diesem Zeitpunkt ist das Alzheimer Stadium erreicht. Abbildung und Legende basieren auf Jessen et al.¹⁶.

1.2. Entstehung der Alzheimer Demenz

Alois Alzheimer entdeckte die neurodegenerative Erkrankung im Jahr 1906 bei der Hirnsektion einer Patientin, die er seit fünf Jahren mit den Symptomen Verwirrtheit, Gedächtnisverlust, Paranoia und Aggression betreute¹⁷. Das Gehirn der Frau zeigte makroskopisch einen deutlichen Volumenverlust sowie mikroskopisch abnormale Ablagerungen¹⁷. Damit machte er schon Anfang des 20. Jahrhunderts einen entscheidenden Schritt zur Entdeckung der Pathophysiologie der nach ihm benannten Alzheimer Demenz.

1.2.1. Biomarker β -Amyloid und Tau

Auf molekularer Ebene lassen sich pathophysiologisch zwei charakteristische Veränderungen feststellen, welche in der Amyloid-Hypothese zusammengefasst werden. Zum einen kommt es zu einer Ansammlung von Proteinplaques zwischen den Nervenzellen des Gehirns. Diese Plaques bestehen aus dem Polypeptid β -Amyloid ($A\beta$), welches bei normalen Stoffwechselprozessen der Zellen durch Spaltung des Amyloid-Precursor-Proteins durch die β -

Sekretase entsteht. Bei Alzheimer Erkrankten kommt es zu einer vermehrten Bildung dieser Spaltprodukte, wodurch sie aggregieren und sich als Plaques zwischen den Nervenzellen zusammenlagern können (Abbildung 2).^{3,7,18}

Als zweites Charakteristikum lassen sich in den Zellen pathologische Veränderungen in Form von Neurofibrillären Bündeln aus Tau nachweisen. Tau ist ein Protein, das in den Nervenzellen den Auf- und Abbau von Mikrotubuli, also dem Strukturgerüst der Zelle, reguliert. Bei der Alzheimer Demenz kommt es zu einer erhöhten Falschfaltung dieser Proteine, wodurch sich diese zu Fibrillen im Zytoplasma der Nervenzellen zusammenlagern können (Abbildung 2).^{3,7,18}

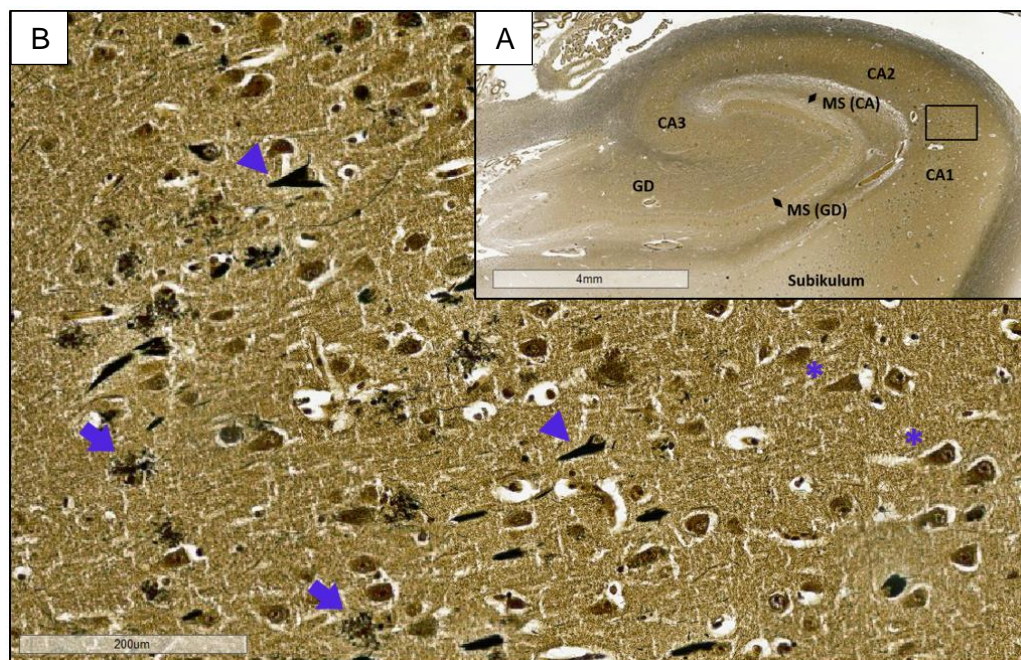


Abbildung 2: Mikroskopie des Hippocampus bei Alzheimer Demenz

Anfärbung mit Bielschowsky Färbung (Silberimprägnation). Vergrößerung: 2-fach (A) und 20-fach (B). A: Darstellung des Hippocampus mit den Unterregionen Cornu ammonis (CA) Region 1-3, Gyrus Dentatus (GD) und Subiculum. Die Molekularschicht (MS) entspricht von Lage und Breite etwa der Schicht, die durch die Raute markiert ist. Der schwarze Rahmen markiert den Ausschnitt, der in Abbildung B gezeigt wird. B: Ausschnitt des Hippocampus in der Region CA1/CA2. In dieser Färbung sind sowohl gesunde Neuronen (Sternchen), A β -Plaques (Pfeil) und auch Neuronen mit starken Tau Ablagerungen in Form von Neurofibrillären Bündeln (Pfeilspitze) nebeneinander darstellbar. Das Präparat stammt aus der Sammlung der Neuropathologie Charité – Universitätsmedizin Berlin.

Neben den beiden Hauptmerkmalen, der Amyloid-Aggregation und der Bildung Neurofibrillärer Bündel aus Tau, sind auch Entzündungsprozesse, mitochondriale Dysfunktionen kombiniert mit einem erhöhten Aufkommen an reaktiven Sauerstoffspezies sowie genetische Defekte und der Einfluss von Risikofaktoren an der Entstehung der Krankheit beteiligt^{19,20}. Als Konsequenz dieser Veränderungen kommt es zu einem Verlust der Synapsen³, wodurch den Zellen die Fähigkeit zur Kommunikation untereinander verlorengeht.

1.2.2. Hirnatrophie

Es zeigen sich im Gehirn nicht nur Veränderungen auf mikroskopischer Ebene, sondern ebenso in der Makroskopie. Bei Alzheimer Erkrankten findet sich bei der Sektion nach dem Tod (post mortem) ein stark atrophiertes Gehirn (Abbildung 3). Das heißt, bedingt durch die Veränderungen auf mikroskopischer Ebene kommt es zu einem Absterben von Nervenzellen und Synapsen und das Gehirn schrumpft regelrecht zusammen²¹. Ein mögliches Maß für das gesamte Hirnvolumen ist der Kortex (Hirnrinde). Das Volumen des Großhirnkortex ist zum Zeitpunkt der MCI-Diagnose im Vergleich zu gesunden Kontrollteilnehmenden (engl. Healthy Control, HC) bereits etwa 6% reduziert^{22,23}. Im Alzheimer Stadium reduziert sich das Volumen weiter um 7-12%^{22,23}.

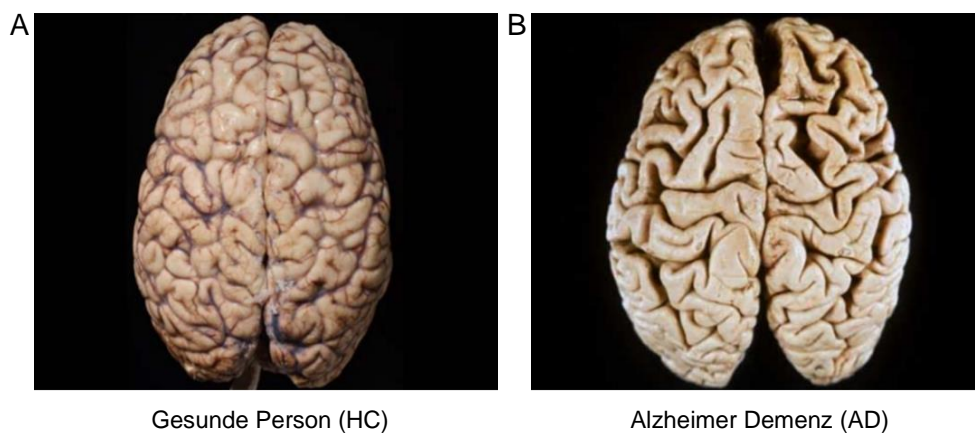


Abbildung 3: Makroskopie eines gesunden und eines von Alzheimer Demenz betroffenen Gehirns

Pathologisch-anatomische Feuchtpräparate des Gehirns eines gesunden Kontrollteilnehmenden (engl. Healthy Control, HC) und einer an Alzheimer Demenz (AD) erkrankten Person. Das Gehirn der AD erkrankten Person zeigt eine starke kortikale Atrophie mit vertieften und verbreiterten Furchen (Sulci) und schmalen Hirnwindungen (Gyri). Es kommt zu einer generellen Verkleinerung des Gehirns. Die Fotografien stammen aus der Sammlung der Neuropathologie Charité – Universitätsmedizin Berlin.

Wie mittlerweile in vielen Studien gezeigt werden konnte, ist nicht jeder der fünf Lappen des Gehirns gleich stark von der Atrophie betroffen und zudem verändert sich das Bild in den verschiedenen Stadien der Erkrankung. Die Atrophie beginnt bei der Alzheimer Form der Demenz in der Regel im Temporallappen. Atrophische Veränderungen dort lassen sich schon etwa drei Jahre vor der Diagnosestellung beziehungsweise innerhalb des präklinischen oder MCI Stadiums nachweisen. Von dort breitet sich die Atrophie in den Parietallappen und mit voranschreitender Erkrankung in den Frontallappen aus. Schlussendlich kann in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium bei schwerer Demenz auch der sensomotorische Kortex betroffen sein.^{24,25} Werden die Lappen im Alzheimer Stadium volumetrisch vermessen, dominiert die Atrophie im Temporal- und Parietallappen (über 15% Volumenverlust im Vergleich zu HC) und ist im Frontallappen eher gering ausgeprägt (unter 5% Volumenverlust im Vergleich zu HC)²⁶.

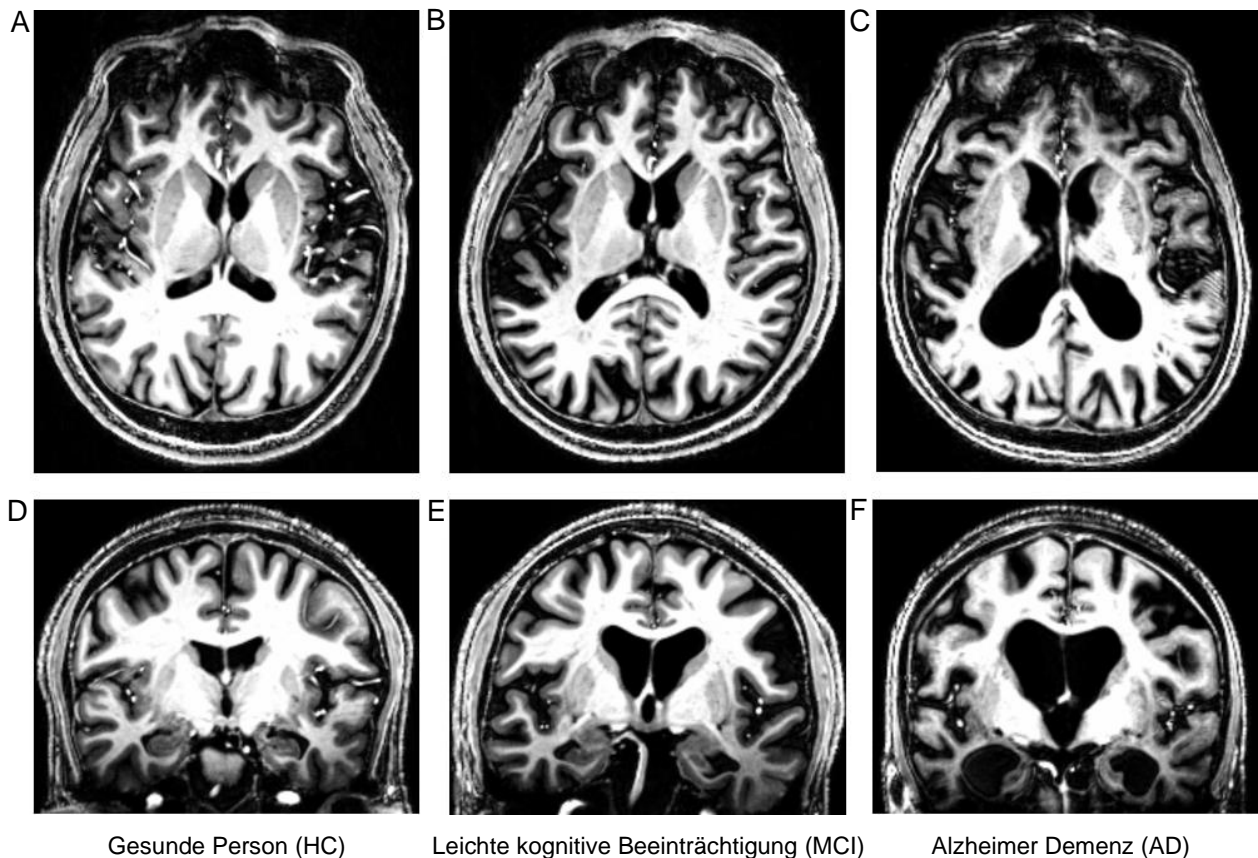


Abbildung 4: Großhirnatrophie in der Magnetresonanztomographie mit voranschreitendem Krankheitsstadium

Die Magnetresonanztomographie (MRT) Aufnahmen in transversal (A-C) und koronal (D-F) zeigen den voranschreitenden Volumenverlust des Gehirns bei Personen mit leichter kognitiver Beeinträchtigung (engl. Mild Cognitive Impairment, MCI, B und E) und Alzheimer Demenz (AD, C und F) im Vergleich zu einem gesunden Kontrollteilnehmenden (engl. Healthy Control, HC, A und D). Charakteristisch ist die abnehmende Menge an weißem Mark, die vertieften und verbreiterten Furchen (Sulci) und die schmalen Hirnwindungen (Gyri) sowie die Ausweitung der Liquorräume. Die Bilder stammen von Teilnehmenden der NeuroMET Studien.

Werden Veränderungen im Gehirn von Alzheimer Erkrankten untersucht, sollte stets der Hippocampus gesondert betrachtet werden. Dieser bildet das funktionelle Zentrum unseres Lernens und Gedächtnisses. Er ist durch die Lage im Temporallappen sehr zeitig betroffen und einer der Hauptangriffspunkte für pathologische Veränderungen und den Verlust von Neuronen²⁷ (s. Abbildung 5). Das Gesamtvolumen des Hippocampus ist zum Zeitpunkt des MCI Stadiums um etwa 12% und des Alzheimer Stadiums um etwa 24% im Vergleich zu HC reduziert^{28,29}. Über die Verteilung des Hippocampusvolumens bei den SCD Teilnehmenden im Vergleich zu HC gibt es in der Forschung aktuell noch keine Einigkeit³⁰. Einige Studien konnten keinen Volumenunterschied feststellen³¹⁻³⁵, während es bei anderen eine Reduktion zwischen 6-12% im Vergleich zu HC gab³⁶⁻³⁹. Die große Varianz der Ergebnisse in dieser Gruppe ist wahrscheinlich auf die vielfältigen Ursachen dieses unspezifischen Risikostadiums zurückzuführen¹⁶.

Der Hippocampus kann in Subiculum, Gyrus dentatus und Cornu ammonis (CA) mit Region 1 bis 4 (CA1-4) unterteilt werden. Bevor der gesamte Hippocampus vom Volumenverlust betroffen ist,

scheint zuerst in einem frühen Stadium nur die CA1 Region zu atrophieren²⁷. Und auch später scheint der Volumenverlust in der Region CA1 zu prädominieren, was sowohl in post mortem seziierten Gehirnen^{40,41}, als auch als bei in vivo durchgeführten MRT Studien^{29,42} gezeigt werden konnte. Das Volumen dieser Region ist im Vergleich zu HC etwa 20% im MCI Stadium^{29,42} und mindestens 25% im Alzheimer Stadium^{29,40,42} vermindert. Bei Erkrankten mit schwerer Alzheimer Demenz wurde sogar ein 38% kleineres Volumen gefunden⁴⁰. Und auch bei SCD Teilnehmenden wurde die CA1 Region in einigen Studien als besonders betroffen evaluiert^{37,38}. Die CA1 Region kann nochmals in cytologische Schichten unterteilt werden. Vor allem die Atrophie der Molekularschicht konnte als frühe Manifestation der Alzheimer Demenz post mortem^{43,44} und im MRT⁴⁵ nachgewiesen werden.

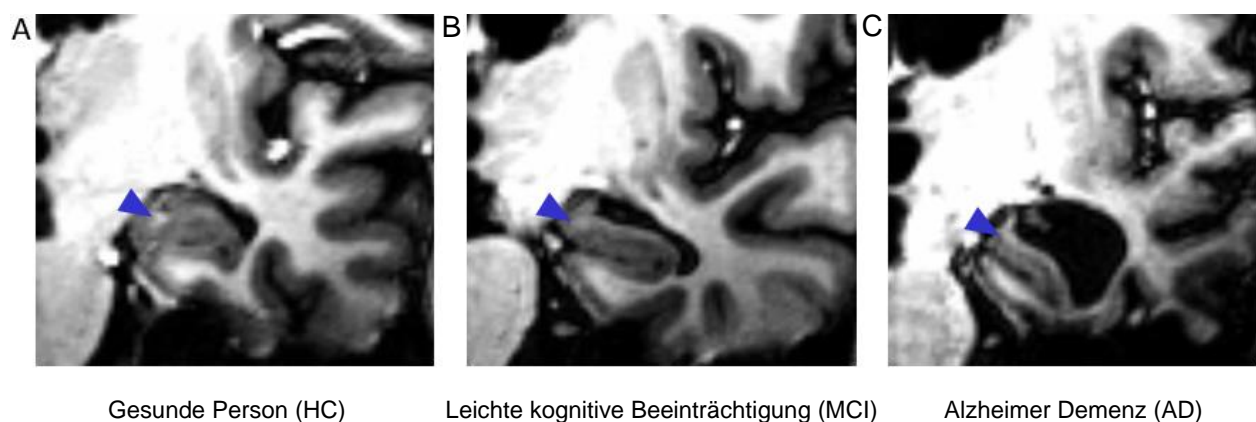


Abbildung 5: Hippocampusatrophie in der Magnetresonanztomographie mit voranschreitendem Krankheitsstadium

Die Magnetresonanztomographie (MRT) Aufnahmen (koronal) zeigen den voranschreitenden Volumenverlust des Hippocampus (Pfeil). A: gesunde Person (engl. Healthy Control, HC), B: Personen mit leichter kognitiver Beeinträchtigung (engl. Mild Cognitive Impairment, MCI), C: Person mit Alzheimer Demenz (AD). Durch die Abnahme des Hippocampusvolumens stellt sich ein deutlich größerer umliegender Liquorraum mit voranschreitendem Krankheitsstadium dar. Bilder stammen von Teilnehmenden der NeuroMET Studien.

Angrenzend an den Hippocampus liegt im Temporallappen die Amygdala. Diese ist, wie auch der Hippocampus, Teil des limbischen Systems und damit an der Emotionsverarbeitung, Triebverhalten und intellektuellen Leistungen wie Lernen beteiligt⁴⁶. Beide Strukturen stehen in enger Verbindung miteinander⁴⁶. Auch in der Amygdala konnten zeitig im Krankheitsprozess pathologische Veränderungen auch auf makroskopischer Ebene festgestellt werden. Dies wurde bereits in den 1990er Jahren herausgefunden⁴⁷⁻⁴⁹, bis heute gibt es allerdings deutlich weniger Forschung zur Amygdala als zum Hippocampus. Schon bei MCI Erkrankten zeigt sich ein 12-17% geringeres Volumen als bei HC⁵⁰⁻⁵². Die Volumenreduktion bei Alzheimer Erkrankten wird mit circa 25% MRT Studien^{50,53}, wie auch post mortem⁴⁷ (hier bis zu 35%⁴⁸) angegeben. In der SCD Gruppe wurde eine Reduktion des Volumens von bis zu 9% festgestellt^{33,36,51,54}, während andere Studien keinen Unterschied fanden^{39,52,55}. Auch bei der Amygdala ist die Atrophie in den Subregionen (Kernen) unterschiedlich stark ausgeprägt. Sie war je nach Studie dominierend in

der basolateralen, medialen oder kortikalen Region, wie in post mortem Studien^{47,48} und Form-Analysen evaluiert wurde⁵⁶⁻⁵⁹. MRT Messungen und damit genaue Volumenbestimmungen der Kerne in einer Alzheimerpopulation wurden bisher nicht veröffentlicht.

1.2.3. Zusammenhang von Biomarkern, Atrophie und klinischem Erscheinungsbild

Mikroskopische Veränderungen, makroskopische Veränderungen und Klinik sind eng miteinander verstrickt und bilden einen dynamischen Prozess, der in Abbildung 6 visualisiert ist. Erste Anzeichen für den Erkrankungsbeginn auf zellulärer Ebene sind abnormale A β -Ablagerungen im Gehirn²¹. Dies ist sehr zeitig im Leben der Betroffenen der Fall und es wird davon ausgegangen, dass die Plaques ihr Plateau bereits erreicht haben, wenn die Neurodegeneration und die klinische Symptomatik einsetzen²¹. Sobald die Betroffenen das MCI oder AD Stadium erreicht haben, ändert sich die Menge der Plaques nur noch geringfügig⁶⁰. Durch das abgelagerte A β zwischen den Nervenzellen wird die Kommunikation von Neuronen über Synapsen gestört und sie werden nachhaltig geschädigt⁶¹. Ab dem Zeitpunkt der Schädigung von Neuronen sind Neurofibrilläre Bündel aus Tau nachweisbar^{21,62}. Daraufhin kommt es zu einem Volumenverlust in ersten Hirnregionen. Die Verbreitungsmuster der Bündel stimmen mit dem Atrophiemuster des Gehirns überein, weshalb vermutet wird, dass die Tau-Pathologie stark mit dem Grad an Hirnatrophie zusammenhängt und die Schädigung der Zellen widerspiegelt^{63,64}. Wenig später ist ein Abfall der kognitiven Funktion objektivierbar²¹.

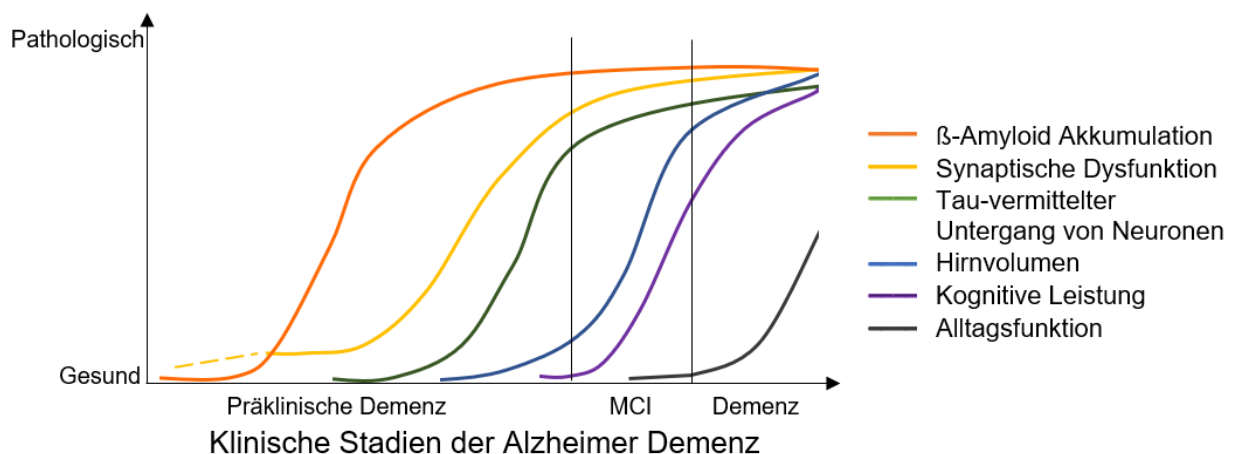


Abbildung 6: Dynamische Veränderungen in der Alzheimer Pathologie

Es sind für die Alzheimer Demenz charakteristische Vorgänge dargestellt. β -Amyloid wird als erster Marker auffällig und bedingt nach einiger Zeit eine synaptische Dysfunktion. Darauf folgt das Tau, welches eng mit neurodegenerativen Veränderungen verflochten ist. Ab einem bestimmten Grad der Pathologie im Gehirn kommt es zu Verschlechterung der kognitiven Funktion. Das markiert den Beginn des MCI (engl. Mild Cognitive Impairment, MCI) Stadiums. Mit weiterem Voranschreiten der Pathologie wird der Alltag der Betroffenen zunehmend eingeschränkt und sie schreiten in das Alzheimer Stadium voran. Abbildung und Legende basieren auf Sperling et al⁶² und Jack et al²¹

Die pathophysiologischen Veränderungen spiegeln sich in der klinischen Präsentation des Betroffenen wider. Nach und nach werden neue Bereiche des Gehirnes erfasst. Ist eine Region durch ein Mindestmaß an Pathologie befallen, kann sie ihre Funktion nicht mehr vollständig ausführen und es lassen sich dementsprechende kognitive Defizite nachweisen⁶⁵. So beginnt die Atrophie, wie in Punkt 1.2.2 beschrieben, im Temporallappen mit Schwerpunkt auf dem Hippocampus. Da dieser an Lernvorgängen beteiligt ist, ist das erste Symptom einer beginnenden Demenz folglich eine Verschlechterung des Gedächtnisses mit Problemen beim Lernen und schnellem Vergessen^{7,65}. Bei Erkrankten mit Beteiligung des Parietallappens kommt es zu einem verschlechterten episodischen Gedächtnis und verminderter räumlicher Vorstellungskraft^{66,67}. Mit Voranschreiten in den Frontallappen lassen sich vor allem Defizite in der exekutiven Funktion erklären⁶⁵. Die Manifestation dieser Einschränkungen ist häufig auch der Punkt, an dem die Erkrankten sich zunehmend schlechter im Alltag zurechtfinden können⁶⁵. Ist die Pathologie bis hierher fortgeschritten und diese Defizite aufgetreten, wird häufig die Diagnose der Alzheimer Demenz gestellt.

1.3. Diagnostik der Alzheimer Demenz

„Die Diagnose der Alzheimer-Krankheit zu Lebzeiten einer erkrankten Person ist immer eine Verdachts- und Ausschlussdiagnose“⁶⁸, da die abschließende Diagnose erst in einer post-mortem Sektion des Gehirnes bestätigt werden kann⁶⁸. Ausgeschlossen werden müssen andere Ursachen für eine amnestische Symptomatik. Dazu gehören potentiell reversible Ursachen wie beispielsweise Medikamente, Substanzmissbrauch, Umweltfaktoren und Komorbiditäten⁷. Mittels Computertomographie (CT) oder MRT können strukturelle Läsionen wie Neoplasien, subdurale Hämatome oder Normaldruckhydrozephalus als Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden⁶⁹. Des Weiteren spricht ein akuter oder subakuter Beginn der Symptomatik eher gegen eine langsam einsetzende und voranschreitende neurodegenerative Erkrankung wie Alzheimer⁷. Die Differenzierung zwischen den verschiedenen Formen der Demenz gestaltet sich oft schwierig⁷.

Im klinischen Alltag werden zwei Klassifikationen zur Diagnosestellung der Alzheimer Demenz genutzt – das amerikanische DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases, 5. Edition, American Psychiatric Association, Arlington, USA, 2013) und das ICD10/ICD11 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Elfte Revision (ICD-11), World Health Organization (WHO)/deutsche Version des Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), 2019/2021 (05.09.2022), <https://icd.who.int/browse11>). In beiden Klassifikationssystemen wird die Diagnose rein klinisch gestellt⁶⁸. Voraussetzung ist eine nachweisbare kognitive Beeinträchtigung in mindestens einer kognitiven Domäne (Gedächtnis, Aufmerksamkeit, exekutive Funktion, Visuokonstruktion, Empfindung und Sprache⁹), welche das

tägliche Leben oder die soziale Funktion wesentlich beeinflusst⁶⁸. Zur Erfassung dieser Beeinträchtigung werden neuropsychologische Tests durchgeführt.

Da kognitive Symptome laut Jack et al.⁷⁰ „nicht der Ursprung, sondern eine klinische Konsequenz von einer oder mehreren Erkrankungen“ (Übersetzung des Originaltextes durch die Autorin) sind, wird die Diagnosestellung anhand klinischer Symptomatik in Forschungskreisen nicht als ideal angesehen, um die Alzheimer Erkrankung zu definieren⁷⁰. Daher entstanden in den letzten Jahren zusätzliche Forschungskriterien, welche Biomarker mit in die Klassifikation der Erkrankung einbezogen. Als Biomarker werden spezielle, im Individuum messbare Schlüsselparameter bezeichnet, die für eine Krankheit, in diesem Fall die Alzheimer Demenz, charakteristisch sind⁷¹. Durch die Pathophysiologie der Erkrankung sind die aktuell bedeutendsten Biomarker das A β und das Tau. Während A β stark mit der Pathogenese des Morbus Alzheimer zusammenhängt, spiegelt Tau die Schädigung sowie den Untergang von Neuronen wider und korreliert mit dem Auftreten kognitiver Verschlechterung^{21,71,72}. Nach dem IWG-2⁷³ (International Working Group – 2) Klassifikationssystem spricht man von einer Alzheimer Erkrankung, wenn die Biomarker A β und Tau in pathologischem Ausmaß nachweisbar sind und die untersuchte Person Gedächtnisdefizite aufweist. Ist nur einer der beiden Marker nachweisbar, befinden sich die Betroffenen in einem Risikostadium⁷³. Sind keine kognitiven Defizite bei pathologischem A β und Tau nachweisbar, befinden sich die Betroffenen in einem präklinischen Stadium⁷³. Die Konzentrationen der Proteine kann im Liquor (Nervenwasser) nachgewiesen und quantifiziert werden. Da sich das A β im Gehirn zwischen den Nervenzellen ansammelt, ist es im Liquor in geringeren Mengen als bei Gesunden nachweisbar. Das Tau oder das phosphorylierte Tau zeigt sich bei Alzheimer Erkrankten hingegen erhöht. Ein erniedrigtes A β ist schon etwa 10-15 Jahre vor Symptombeginn detektierbar^{74,75}, während Tau ein verhältnismäßig später Marker ist⁷⁴. Eine Alternative zur Liquordiagnostik ist die Positronenemissionstomographie (PET), ein nuklearmedizinisches Verfahren, bei dem radioaktiv markierte Metabolite sich mehr oder weniger in bestimmten Geweben anreichern. Hier kann die Glukoseaufnahme in die Neuronen oder die Ausbreitung von A β und Tau im Gehirn gemessen werden^{3,71}. Die PET kann im klinischen Kontext zusätzlich zur reinen Quantifizierung helfen, die Alzheimer Demenz von anderen Demenzarten zu differenzieren⁷¹, da diese andere charakteristische Veränderungen aufweisen.

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein mit Magnetfeldern arbeitendes Schnittbildverfahren. Sie ermöglicht eine Quantifizierung des Volumenverlustes, der essentieller Bestandteil der Alzheimer Demenz ist (s. Abschnitt 1.2.2). Gupta et al.⁷⁶ zeigten in einer Analyse mehrerer Studien, dass mittels Volumetrie zwischen HC und AD mit einer Genauigkeit von 80-99% unterschieden werden kann. Des Weiteren konnten Teilnehmende mit MCI, welche ins Alzheimer Stadium fortschritten, mit 70-90% Sicherheit von MCI Teilnehmenden abgegrenzt

werden, die in diesem Stadium stagnierten. Damit war anhand von Volumenmessung eine sensitivere Unterscheidung von HC und AD möglich als durch PET oder Liquor^{71,77}. Als besonders vielversprechend stellten sich dabei die Strukturen des medialen Temporallappens wie Hippocampus, entorhinaler Kortex, Gyrus parahippocampalis und Amygdala heraus⁷⁶. Außerdem sind MRT Geräte in den Kliniken weit verbreitet, was ein Vorteil gegenüber der PET Messung ist. Im Vergleich zu PET und Liquorpunktion wird des Weiteren weder mit Strahlung gearbeitet, noch wird die Integrität des Körpers verletzt. Damit ist die MRT ein vergleichsweise alltagstaugliches Diagnoseverfahren. Bis dato wird die MRT allerdings eher zur differentialdiagnostischen Abklärung genutzt^{68,71}. In der Forschung kommt dem Verfahren aufgrund der genannten Vorteile jedoch wachsende Relevanz zu⁷⁸. Vor allem in Kombination mit den Biomarkern A β und Tau zeigt sich eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität bei der Diagnosestellung⁷⁷. Da das Erheben der Biomarker im Liquor oder PET nicht immer praktikabel, sehr aufwendig und invasiv ist, fokussierten sich viele Studien in den letzten Jahren auf die Messung der Atrophie im MRT als alleinigen Biomarker. Durch die Entwicklung von automatisierten Mess- und Auswertungsverfahren wird die MRT Diagnostik zunehmend praktikabler für den klinischen Alltag. Es besteht allerdings weiterhin Forschungsbedarf um das Verfahren zu standardisieren und auf Genauigkeit zu prüfen. Des Weiteren sollte die prognostische Aussagekraft auf die Entwicklung der Gedächtnisleistung im Alzheimer Kontinuum von HC, SCD, MCI und AD evaluiert werden.

1.4. Therapeutische Möglichkeiten der Alzheimer Demenz

Keine der bisher verfügbaren Therapieoptionen ist in der Lage den Krankheitsprozess zur Stagnation zu bringen oder die Alzheimer Demenz zu heilen⁶. Cholesterinesterase-Hemmer verbessern für den Moment die kognitiven Defizite, halten jedoch das Voranschreiten der pathologischen Prozesse nicht auf^{3,6}. N-Methyl-D-Asparaginsäure (NMDA)-Antagonisten als zweite Therapieoption verringern ebenfalls zeitweise die Defizite und verzögern zusätzlich die Progression geringgradig^{3,6}. Viele neue Therapiestudien mit beispielsweise Antikörpertherapien mussten wegen fehlender Wirksamkeit der Medikamente abgebrochen werden⁷⁹.

Falls die momentan noch in der Erprobung befindlichen Medikamente eine bessere Wirksamkeit versprechen, wäre ein zeitiger Therapiebeginn von Vorteil. Wird die Therapie erst begonnen, nachdem die Krankheit durch klinische Auffälligkeiten diagnostiziert wurde, sind die pathologischen Prozesse der Erkrankung schon fortgeschritten (s. Abschnitt 1.2.3). Es haben sich bereits Plaques zwischen den Zellen ausgebreitet, Synapsen sind verloren gegangen und Nervenzellen sind abgestorben. Letzterer Prozess kann nicht mehr rückgängig gemacht werden.

1.5. Zielsetzung der Arbeit

Um zukünftige, potentiell erfolgreiche Therapien in einem möglichst zeitigen präklinischen Stadium beginnen zu können, bedarf es weiterer Grundlagenforschung zur neurodegenerativen Erkrankung Alzheimer Demenz. Unter anderem eine sichere Identifikation der Personen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Demenz vom Alzheimer Typ entwickeln werden, ist Voraussetzung für den zeitigen Start der Therapie. Mit dieser Arbeit soll ein Teil zu jener Grundlagenforschung beigetragen werden.

Im Fokus dieser Dissertationsarbeit stand daher die Prüfung der nicht-invasiven, hochauflösenden 7Tesla (T) MRT Volumetrie als Diagnoseverfahren von Risikostadien (SCD und MCI) der Alzheimer Erkrankung. Die bisherige Forschung zur Diagnostik mittels Volumetrie bezog sich vorrangig auf den Hippocampus mit seinen Subregionen, den entorhinalen Kortex und den Großhirnkortex. Die Forschung zu weiteren Hirnregionen, von denen ebenfalls eine Beteiligung im Krankheitsverlauf der Alzheimer Demenz bekannt ist, ist bis dato allerdings lückenhaft.

Die Molekularschicht des Hippocampus wird als eine der ersten Subregionen des Hippocampus von der pathologischen Atrophie erfasst⁴³⁻⁴⁵. Bis vor wenigen Jahren war eine Analyse dieser Struktur aufgrund zu geringer Auflösung der MRT Bilder allerdings nicht möglich und ein Volumen konnte nur post mortem gemessen werden. Die automatische atlas-basierte Segmentierung ermöglicht nun trotz zu geringer Auflösung vieler MRT Bilder die Analyse, weshalb diese Ergebnisse allerdings mit Vorsicht betrachtet werden sollten⁸⁰. MRT-Studien mit höherer Auflösung, in denen die Schicht erkannt und vermessen werden kann, wurden bisher nur in Alzheimerpopulationen mit HC, MCI und AD, jedoch ohne SCD Teilnehmende durchgeführt.

Bisher noch gar nicht in einer Alzheimerpopulation untersucht wurden die Subregionen, also Kerne, der Amygdala, obwohl bereits ähnlich lange wie beim Hippocampus bekannt ist, dass die pathologischen Prozesse der Alzheimer Erkrankung auch in der Amygdala ablaufen.

Für diese Dissertationsarbeit wurden die hippocampale Molekularschicht und die Amygdala Kerne in hochauflösenden 7T MRT Bildern vermessen. Diese Analyse wird die erste sein, die sich in einer Alzheimerpopulation von HC, SCD, MCI und AD mit den Querschnitts- und longitudinalen Zusammenhängen von hippocampaler Molekularschicht und Amygdala Kernen mit der Gedächtnisleistung beschäftigt. Es wird demnach eine vorrangig explorative empirische Analyse durchgeführt.

Aus dem Mangel an Daten in der volumetrischen Diagnostik ergeben sich die Hypothesen dieser Dissertationsarbeit:

Die hippocampale Molekularschicht, die Amygdala und Amygdala Kerne zeigen Vorteile als Biomarker bei der Differenzierung von Stadien im Alzheimer Kontinuum, verglichen mit dem Standardmarker Hippocampus und kortikalen Regionen.

Ein geringes Hirnvolumen steht im Zusammenhang mit einer schwächeren Gedächtnisleistung, prädominierend in vulnerablen Hirnregionen der Alzheimer Demenz.

Unabhängig von den Stadien des Alzheimer Kontinuums stellen die hippocampale Molekularschicht, die Amygdala und Amygdala Kerne eine aussagekräftige, volumetrisch basierte Prognose zur Entwicklung der Gedächtnisleistung in den nächsten drei Jahren. Sie sind den Standardmakern Hippocampus und kortikalen Regionen bei der Prognosestellung überlegen.

2. Methodik

2.1. Studiendesign

Die Studie „NeuroMET: Innovative Messmethoden für eine verbesserte Diagnostik und Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen“⁸¹ ist eine Beobachtungsstudie, welche als internationales Projekt verschiedener klinischer und metrologischer Institute durchgeführt wurde. Die Datenerhebung erfolgte am NeuroCure Clinical Research Center der Charité – Universitätsmedizin Berlin vom 01.07.2016 bis zum 30.06.2019. Ziel der Studie war die Verbesserung der Diagnostik und Diagnosegenauigkeit der Alzheimer Demenz in frühen Stadien. Hierfür stand im Vordergrund, aus MRT und Biomarkern die vielversprechendsten Parameter für die Frühdiagnostik zu evaluieren. Sie wurden auf einen Zusammenhang mit der kognitiven Funktion untersucht, die in einer umfangreichen kognitiven Testung zu Studienbeginn und nach etwa zwölf Monaten erhoben wurde.

Basierend auf der NeuroMET-Studie, wurde vom 01.11.2019 bis 30.06.2022 die Beobachtungsstudie „NeuroMET2: Metrologie und Innovation zur Frühdiagnostik und genauen Stratifizierung von Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen“⁸² durchgeführt. In dieser Studie ging es vorrangig darum, die minimalinvasiven Methoden zur Frühdiagnostik, welche sich bei NeuroMET als am vielversprechendsten herausstellten, fortzuführen und in klinischer Umgebung zu prüfen. Eine Verfeinerung der Methoden sowie die Evaluation von Sicherheit und Genauigkeit wurden angestrebt, um eine Eignung und Anwendbarkeit zu gewährleisten. Über die Dauer beider Studien wurde eine longitudinale klinische und neurophysiologische Verlaufsbeobachtung der Teilnehmenden durchgeführt, sodass Daten von der Ersttestung am Visitenzeitpunkt eins (V1), einer Folgetestung nach etwa einem Jahr am Visitenzeitpunkt zwei (V2) und einer weiteren Folgetestung nach etwa drei Jahren am Visitenzeitpunkt drei (V3) vorhanden waren.

Sowohl NeuroMET als auch NeuroMET2 waren durch EURAMET (Europäische Vereinigung nationaler Metrologieinstitute; <https://www.euramet.org> (05.09.2022)) geförderte Projekte. Diese Organisation will die europäische Zusammenarbeit in der Metrologie stärken. Daher beteiligten sich an den NeuroMET Studien klinische und metrologische Institute aus Deutschland, Großbritannien, Frankreich, Italien und Schweden.

Beide Studien wurden von der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin genehmigt und sind mit der Deklaration von Helsinki im Einklang. Sie wurden unter Beachtung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis erstellt.

2.2. Studienpopulation

Für die Studie NeuroMET wurden insgesamt 90, für NeuroMET2 insgesamt 129 Teilnehmende im Alter zwischen 55 und 90 Jahren rekrutiert. Die Rekrutierung fand über die Präsentation auf Internetseiten für Betroffene und Angehörige, die Präsenz auf Kongressen und die Zusammenarbeit mit der Gedächtnissprechstunde und der neurologischen Station des Charité Campus Mitte sowie mit niedergelassenen Neurologen statt. Außerdem sollten möglichst viele Teilnehmende aus NeuroMET in NeuroMET2 eingeschlossen werden, um die longitudinale Beobachtungsdauer zu verlängern. Die Datensammlung für diese Dissertation wurde am 01.07.2021 nach 119 rekrutierten und getesteten Teilnehmenden aus beiden Studien gestoppt.

Teil der Rekrutierung war ein Erstinterview, in dem die Ausschlusskriterien überprüft wurden. Zum Ausschluss von potentiellen Teilnehmenden führten neurologische Erkrankungen wie Morbus Parkinson und Schlaganfälle in der Vorgeschichte sowie aktuelle schwere internistische (zum Beispiel (z.B.) fortgeschrittene Herz-, Lungen-, Leber-, Nierenerkrankungen sowie unbehandelte Stoffwechselerkrankungen) und psychiatrische Erkrankungen (z.B. schwere Depression und Psychosen). Weiterhin ausgeschlossen wurden Personen mit einer vor weniger als drei Monaten begonnenen Medikamententherapie und Personen mit Einnahme von Medikamenten, welche die Kognition beeinflussen (außer medikamentöse Therapie der Alzheimer Demenz und Depression). Auch die MRT-Tauglichkeit musste gewährleistet sein, weshalb Personen mit festen elektronischen Geräten (z.B. Schrittmacher, Insulinpumpen), ferromagnetischen Implantaten (z.B. intrakranielle metallische Klips, Zahnimplantate), permanent MakeUp, Tattoos und Klaustrophobie nicht zur Studienteilnahme zugelassen wurden.

Von den 119 Datensätzen wurden sieben nicht in die Analyse aufgenommen, da die Teilnehmenden eines der oben genannten Kriterien zum Ausschluss erfüllten oder im Verlauf entwickelten. Eine Person war jünger als das Mindestalter von 55 Jahren, drei erhielten im Verlauf der Studie die Diagnose Parkinson und eine die Diagnose Schizophrenie, was zu einem nachträglichen Ausschluss führte. Zwei Teilnehmende präsentierten sich mit einer schweren Depression (>10 Punkte in der Geriatric Depression Scale nach Sheikh und Yesavage⁸³).

Die V1 konnte demnach mit 112 Teilnehmenden ausgewertet werden. Zur V2 reduzierte sich die Anzahl um 44, zur V3 um 72 Teilnehmende. Die Gründe sind in Tabelle 1 aufgeführt. Ein Großteil hatte bei Beendigung der Datensammlung für diese Arbeit noch keine Folgeuntersuchung. Viele Teilnehmende der Alzheimer und einer der MCI Gruppe mussten ausgeschlossen werden, da durch eine fortgeschrittene Demenz die eigenständige Einwilligung zur Studienteilnahme nicht mehr möglich war. Die übrigen Teilnehmenden hatten kein Interesse mehr an einer weiteren Studienteilnahme, waren verstorben oder litten an einer schweren internistischen Erkrankung.

Tabelle 1: Ursachen für fehlende Folgeuntersuchungen der Teilnehmenden

Ursache für fehlende Folgeuntersuchung	V2	V3
Derzeit noch keine Folgeuntersuchung erhalten N	29	31
Fortgeschrittene Demenz N (MCI/AD)	4 (0/4)	11 (1/10)
Kein Interesse mehr an Studienteilnahme N	7	23
Internistische Erkrankung N	3	5
Verstorben N	1	2
Gesamt N	44	72

Anzahl (N) von 112 Teilnehmenden bei V1, die keine Folgeuntersuchung am Visitenzeitpunkt zwei (V2) und drei (V3) erhalten hatten. Abkürzungen: MCI = Mild Cognitive Impairment, AD = Alzheimer Demenz

Nach Prüfung aller Ein- und Ausschlusskriterien sowie Durchführung aller Testungen wurden die Teilnehmenden in eine der vier Studiengruppen eingeteilt. Das führte zu einer Gruppenverteilung von 27 HC, 33 SCD, 26 MCI und 26 AD Teilnehmenden. Der Diagnose-Gruppe blieb die Person über die gesamte Studiendauer zugeordnet, auch wenn sie im Verlauf die Kriterien einer anderen Gruppe erfüllte, also beispielsweise vom MCI zum Alzheimer Stadium voranschritt.

Als Kontrollgruppe, also HC, diente eine Gruppe von kognitiv gesunden Teilnehmenden. Diese zeigten unauffällige Testergebnisse in der neuropsychologischen Testung, erzielten Normwerte in der neuropsychologischen Testbatterie CERAD (Consortium to establish a Registry for Alzheimers´ Disease, nach Welsh et al.^{84,85}) und erhielten einen Wert von null im CDR (Clinical Dementia Rating, nach Hughes et al.⁸⁶), wobei null Punkte keinen demenzspezifischen Symptomen entspricht und drei Punkte einem schwer ausgeprägten demenziellen Syndrom.⁶²

Teilnehmende mit SCD bildeten eine Gruppe im Alzheimer Kontinuum, da sie als Risikogruppe für die Entwicklung einer Alzheimer Demenz gilt¹⁵. Nach den Kriterien nach Molinuevo et al.⁸⁷ mussten die Ergebnisse der Teilnehmenden in der neuropsychologischen Untersuchung unauffällig sein. Der CDR musste null ergeben und im CERAD schnitten die Teilnehmenden maximal 1,5 Standardabweichungen schlechter als die alters-, bildungs- und geschlechtsadjustierten Normen ab. Trotz der normwertigen Testergebnisse gaben die Teilnehmenden eine kognitive Verschlechterung seit mindestens sechs Monaten an, welche ihnen Sorgen bereitet. Wegen dieser Sorge würden einige Betroffene auch den Arzt aufsuchen.⁸⁷

Teilnehmende mit MCI bildeten die dritte Studiengruppe. Sie wurden dieser Gruppe durch die Erfüllung klinischer Kriterien nach Sperling et al.⁶² zugeordnet. Die Betroffenen litten an Gedächtnisverschlechterungen, was sie selbst, Angehörige oder ein Arzt feststellten. Ihre Ergebnisse im CERAD lagen mehr als eine Standardabweichung unter den alters-, bildungs- und geschlechtsadjustierten Normwerten und sie erhielten im CDR weniger oder gleich 0,5 Punkte.

Die vierte Studiengruppe wurde von Teilnehmenden gebildet, die an Demenz erkrankt waren. Wie unter Punkt 1.3 bereits beschrieben, ist derzeit in Forschungskreisen die anerkannteste Variante zur Diagnosestellung der Alzheimer Demenz zu Lebzeiten der Betroffenen der Nachweis von Biomarkern im Liquor oder PET. Beide Verfahren waren nicht Teil des Studiendesigns. Einem Großteil der Teilnehmenden dieser Gruppe wurde allerdings zu diagnostischen Zwecken in der Gedächtnissprechstunde der Charité, mit der über die gesamte Studiendauer eine enge Zusammenarbeit stattfand, Liquor zur Diagnosesicherung entnommen. Bei einigen Teilnehmenden wurde die Diagnose allerdings rein klinisch anhand der Ergebnisse in der neuropsychologischen Testung gestellt. Aus diesem Grund wird die Formulierung – Demenz mit Verdacht auf Alzheimer Erkrankung – für die Teilnehmenden dieser Gruppe genutzt. In der folgenden Arbeit werden allerdings alle Teilnehmenden dieser Gruppe als AD oder Teilnehmende der Alzheimer Gruppe bezeichnet, was diese Variable beinhaltet. Insgesamt wurden nur Erkrankte mit einem milden bis moderaten Ausprägungsgrad der Alzheimer Erkrankung eingeschlossen, da bei einer stärkeren Ausprägung die selbstständige Einwilligungsfähigkeit zur Studienteilnahme nicht mehr gewährleistet war.

2.3. Studienablauf

Die Datenerhebung fand an der Charité – Universitätsmedizin Berlin auf zwei Tage verteilt statt. Zu Beginn der Testung wurde eine medizinische Untersuchung durchgeführt. Sie diente der ausführlichen Überprüfung der neurologischen und internistischen Gesundheit und beinhaltete neben der Anamnese eine allgemeine und neurologische körperliche Untersuchung. Außerdem wurden biometrische Daten wie Größe, Gewicht, Blutdruck und Puls erhoben. Es folgte die Entnahme von Speichel- und Blutproben. Im Anschluss fand die neuropsychologische Testung zur Erfassung der verschiedenen kognitiven Domänen Gedächtnis, exekutiver Funktion, Visuokonstruktion, Aufmerksamkeit und Sprache statt. Hierfür wurde eine Testbatterie zusammengestellt, welche auf beide Visitentage verteilt bearbeitet wurde. Die Teilnehmenden füllten außerdem Fragebögen zu Schlafverhalten, Lebensstil und allgemeinem Befinden aus. Auch biographische Daten und Informationen zum Bildungsstand wurden erhoben. Am zweiten Tag fand außerdem die MRT Bildgebung des Kopfes statt.

Eine Folgeuntersuchung wurde nach etwa zwölf Monaten durchgeführt (V2). An diesem Termin wurde die medizinische und neuropsychologische Untersuchung wiederholt. In NeuroMET fand keine erneute MRT Untersuchung sowie Entnahme von Blut oder Speichel statt. Bei NeuroMET2 war auch an den Folgeuntersuchungen eine MRT- und Blutuntersuchung integriert. Nach durchschnittlich 24 weiteren Monaten fand eine erneute Folgeuntersuchung mit Blutentnahme und MRT statt (V3).

2.4. Neuropsychologische Testung

Im Rahmen der neuropsychologischen Testung wurde eine Vielzahl verschiedenster Tests durchgeführt. Einige von Ihnen galten als Goldstandard in der Alzheimerdiagnostik, andere waren weniger validiert und wurden im Rahmen der Studie eingesetzt, um deren Aussagekraft zu testen. Jeder Test war spezialisiert auf das Abprüfen einer bestimmten kognitiven Domäne (Gedächtnis, Aufmerksamkeit, exekutive Funktion, Visuokonstruktion, Empfindung und Sprache⁹). Außerdem wurden einige generalisierte Screeninginstrumente wie der Mini-Mental-Status-Test (MMST) nach Folstein et al.⁸⁸, der CDR⁸⁶ oder der CERAD⁸⁵ erhoben, die einen Überblick über alle Domänen gaben und bei der Einordnung der Teilnehmenden in die Diagnose-Gruppen halfen. Nachfolgend werden die für diese Arbeit relevanten Tests erklärt:

- Der Digit Span Test (DST) nach Wechsler⁸⁹ ist Teil der Wechsler Adult Intelligence Scale. Mit diesem Instrument kann das Arbeits- und Kurzzeitgedächtnis sowie die Aufmerksamkeit geprüft werden. Das Studienpersonal liest langsam (etwa eine Zahl pro Sekunde) Zahlenreihen vor (s. Anhang I), welche die Teilnehmenden direkt im Anschluss wiedergeben. Im ersten Abschnitt dieses Tests wiederholen die Teilnehmenden die Zahlenreihe in der gleichen Reihenfolge. Im zweiten Abschnitt sollen weitere Zahlenreihen in umgekehrter Reihenfolge, also rückwärts aufgezählt werden. Die Vorwärtsreihen beginnen bei drei Zahlen und steigern sich alle zwei Reihen um eine auf bis zu acht Zahlen. Die Rückwärtsreihen beginnen bei zwei Zahlen und steigern sich auf bis zu sieben Zahlen. Beendet wird der Test, wenn die Teilnehmenden beide Zahlenreihen einer Länge nicht richtig wiedergeben oder die letzte Zahlenreihe erfolgreich absolviert wurde. Für jede korrekt aufgezählte Zahlenreihe wird ein Punkt vergeben, alle Punkte werden am Ende jeweils für vorwärts und rückwärts summiert.
- Der Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT – deutsche Version des Auditory verbal learning Test (AVLT); s. Anhang II) nach Helmstaedter et al.⁹⁰ prüft das Gedächtnis in verschiedenen Zeitabständen ab. Das Studienpersonal verliest in fünf Durchgängen langsam eine 15-teilige Wortliste – die Lernliste. Nach jedem Durchgang wiederholen die Teilnehmenden so viele Wörter wie möglich, wodurch die Lernfähigkeit getestet wird (VLMT-Lernen). Sofort im Anschluss an die fünf Durchgänge wird eine zweite 15-wörtige Interferenzliste einmalig verlesen und die Teilnehmenden geben so viele Wörter wie möglich davon wieder. Diese Liste dient ausschließlich der Ablenkung. Im Anschluss soll die ursprüngliche Lernliste erneut abgerufen werden. Nun wird der Test für die Teilnehmenden glaubwürdig beendet. Nach 20-30 Minuten mit anderen Aufgaben werden die Teilnehmenden jedoch gebeten, die Lernliste ein siebtes Mal abzurufen (VLMT-Verzögertes Abrufen). In einem letzten Schritt wird eine Wiedererkennungsliste mit 50

Wörtern verlesen. Diese besteht aus den 15 Wörtern der Lernliste, 15 der Interferenzliste, und 20 neuen Wörtern. Von diesen 20 neuen Wörtern sind 10 semantisch und 10 phonematisch ähnlich zu denen der Lern- und Interferenzliste. Die Teilnehmenden haben die Aufgabe, alle Wörter der ursprünglichen Lernliste zu erkennen (VLMT-Wiedererkennung).

Bei der Auswertung erhalten die Teilnehmenden für jedes richtig abgerufene Wort einen Punkt. Die Summe aller Punkte der Durchgänge 1-5 bildet das Ergebnis für das „VLMT-Lernen“. Es können maximal 75 Punkte erreicht werden. Das „VLMT-Verzögertes Abrufen“ entspricht den maximal 15 Punkten des Durchgang 7. Bei der Wiedererkennungsliste wird die Differenz aus richtig wiederkannten und falsch wiedererkannten Wörtern gebildet. Im Idealfall können also 15 Punkte für die „VLMT-Wiedererkennung“ erreicht werden. Es ist aber auch eine negative Punktzahl möglich.

Mit dem VLMT werden demnach drei für das deklarative Gedächtnis entscheidende Domänen geprüft: Lernen, verzögertes Abrufen und Wiedererkennung. Es geht hierbei nur um das verbale Gedächtnis.⁹⁰

Der Gedächtnisscore sollte möglichst viele Komponenten der kognitiven Domäne Gedächtnis enthalten. Mit den drei Elementen aus dem VLMT konnten das Lernen neuer Inhalte, das sofortige Abrufen, das verzögerte Abrufen und das Wiedererkennen abgedeckt werden. Hinzu genommen wurde das Ergebnis der Rückwärtseinheit des Digit Span Test. Hiermit konnte ein weiteres Mal das sofortige Abrufen hinzugefügt werden, wie auch die Komponente des Arbeitsgedächtnisses. Außerdem wurden so nicht nur Wörter einbezogen, sondern auch Zahlen. Um alle Komponenten zu einem Score zusammenzufassen, erfolgte eine Z-Standardisierung der Testergebnisse. Hierfür wurden für jeden Test die Mittelwerte und Standardabweichungen der HC Gruppe berechnet, sodass die Werte immer im Vergleich mit HC zu betrachten sind. Die vier Z-Werte wurden addiert und anschließend durch vier geteilt. Dieser Gedächtnisscore wurde entwickelt von Van de Rest⁹¹. Es ergab sich die folgende Formel:

$$\frac{Z_{VLMT-Lernen} + Z_{VLMT-Verzögertes Abrufen} + Z_{VLMT-Wiedererkennung} + Z_{Digit Span Rückwärts}}{4}$$

Formel I: Gedächtnisscore

Z-standardisierte Ergebnisse von drei Komponenten des VLMT und einer Komponente des Digit Span Tests werden addiert und das Ergebnis anschließend durch die Anzahl der Tests geteilt. Nach der Vorlage von Van de Rest⁹¹

Insgesamt entstand so der Gedächtnisscore mit Werten, die um die Null lagen. Null entsprach dabei dem Gruppenschnitt der HC-Gruppe. Ein positiver Wert implizierte ein Ergebnis besser als der Durchschnitt von HC und ein negativer Wert ein unterdurchschnittliches Ergebnis.

Um die longitudinale Entwicklung der Teilnehmenden richtig detektieren zu können, wurden die Ergebnisse der Folgeuntersuchungen zu den Mittelwerten und Standardabweichungen von HC bei V1 standardisiert. Der Score wurde anschließend gleichermaßen berechnet.

2.5. Cerebrale Magnetresonanztomographie

2.5.1. Funktionsweise der Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie ist ein Verfahren zur Schnittbildgebung des Körpers. Im Gegensatz zum Röntgen oder zur CT funktioniert die MRT nicht auf Basis von Röntgenstrahlung, sondern arbeitet mit Magnetfeldern und ungefährlichen elektromagnetischen Wellen im Radiofrequenzbereich. Es wird sich zu Nutzen gemacht, dass der menschliche Körper zu einem hohen Anteil aus Wasser beziehungsweise Wasserstoff besteht, jedoch jedes Gewebe unterschiedlich viel davon beinhaltet. Wasserstoff hat ein Proton im Atomkern und ist daher besonders gut für dieses Verfahren geeignet. Atomkerne unterliegen einem sogenannten Kernspin, das heißt sie drehen sich um ihre eigene Achse. Dadurch wird ein sehr kleines Magnetfeld erzeugt. Diese Magnetfelder sind im Gewebe zufällig ausgerichtet. Legt man im MRT ein größeres Magnetfeld von außen an, richten sich die Kernspins entlang dieses Magnetfeldes parallel oder antiparallel aus. Während die Atomkerne ausgerichtet sind, werden vom Tomographen Impulse in Form von Radiowellen abgegeben. Dadurch werden die Wasserstoffkerne angeregt und nehmen Energie auf, wodurch die parallele Ausrichtung verloren geht. Nach kurzer Zeit wird die Energie in Form von Radiowellen wieder abgegeben und die Kerne fallen in die vom Magnetfeld vorgegebene Ausgangsposition zurück. Die Radiowellen können von einem Detektor erfasst werden. Je nach Wassergehalt des Gewebes sind die Resonanzen und damit die Signalintensität unterschiedlich. Der Computer verrechnet die Signale zu einem hell-dunkel kontrastierten Gesamtbild. Die Resonanz wird an Relaxationszeit eins (T1) und Relaxationszeit zwei (T2) gemessen, was zur Entstehung von einer T1- und einer T2-gewichteten Sequenz führt, in der fettreiche beziehungsweise wasserreiche Gewebe besser dargestellt werden.

Die MRT wird in der Klinik seit vielen Jahrzehnten in unterschiedlichen medizinischen Bereichen, unter anderem auch in der Neurologie, genutzt und ist ein etabliertes Verfahren. Die standardmäßige Magnetfeldstärke der Geräte beträgt 1,5T oder 3T. In den letzten Jahren haben MRT Daten auch in der Forschung zur klinischen Diagnostik von Alzheimer und dessen Vorstufen sehr an Bedeutung zugenommen⁷⁸. Auch hier werden häufig Geräte mit einer Feldstärke von 3T verwendet. Im Forschungsrahmen gibt es allerdings auch wenige Geräte, die mit 7T arbeiten. Mit steigender Feldstärke wird ein stärkeres Signal-zu-Rausch- und auch Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis produziert, wodurch die räumliche Auflösung erhöht wird^{92,93} (s. Abbildung 7).

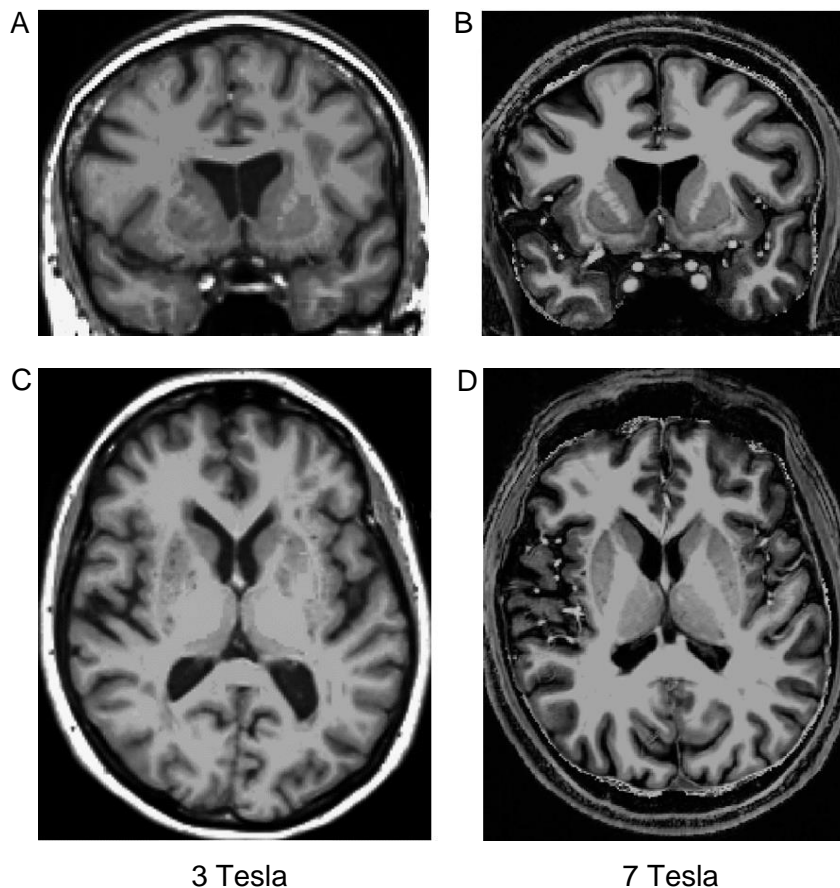


Abbildung 7: Magnetresonanztomographie Bilder erhoben mit einer Feldstärke von 3 und 7 Tesla

Magnetresonanztomographie (MRT) Bilder des Gehirns in koronal (A,B) und transversal (C,D). A,C: Erhebung mit einer Feldstärke von 3 Tesla (T), B, D: Erhebung mit einer hochauflösenden Feldstärke von 7T. Die 3T Bilder stammen von einem Teilnehmenden der SmartAge Studie und die 7T Bilder von einem Teilnehmenden der NeuroMET Studien.

2.5.2. Magnetresonanztomographie Datenakquirierung

In NeuroMET und NeuroMET2 wurden die Daten an einem Tomographen mit einer Feldstärke von 7Tesla erhoben. Der MR-Tomograph vom Modell Siemens Magnetom 7T (Siemens AG, Healthcare Division, Erlangen, Deutschland) mit einer 1TX/32RX Spule (NOVA Medical, Wilmington, USA) steht im Max-Delbrück-Zentrum für Molekulare Medizin in Berlin. Die MRT-Messungen fanden dort in Kooperation mit der Physikalisch Technischen Bundesanstalt statt. Für die dreidimensionale T1-gewichtete Sequenz wurde eine „Magnetization Prepared Rapid Acquisition and Multiple Gradient Echoes“ (MPRAGE)⁹⁴ Sequenz mit einer hohen räumlichen Auflösung von $0,75 \times 0,75 \times 0,75 \text{ mm}^3$ erhoben (Orientierung: sagittal, Repetitionszeit = 5000ms, Echozeit = 2,51 ms, T1 = 900ms, T2 = 2700ms, Bandbreite = 250 Hz/Pixel, Anzahl der Schnitte = 240, Schnittdicke = 0,75mm, Kippwinkel 1 = 7°, Kippwinkel 2 = 5°). Dort war die Bestimmung von Volumina gewünschter Hirnregionen möglich.

2.5.3. Prozessierung der Magnetresonanztomographie Daten

Aus den Bildern der strukturellen MRT sollten anschließend die Volumina einzelner Hirnregionen extrahiert werden. Dazu wurde das Programm FreeSurfer (Martinos Center for Biomedical Imaging, Massachusetts General Hospital, Boston, USA, <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>⁹⁵ (05.09.2022)) genutzt. FreeSurfer ist ein automatisches, atlas-basiertes Segmentierungsprogramm⁹⁶. Es funktioniert auf der Grundlage, Daten von einer repräsentativen Vorlage, dem sogenannten Atlas, auf ein Bild zu transferieren⁹⁶. Durch den Vergleich der beiden Bilder können einzelne Hirnregionen im Teilnehmenden-MRT definiert und gleichzeitig ausgemessen werden. Manuelle Segmentierung gilt zwar immer noch als Goldstandard^{97,98}, erfordert jedoch viel Erfahrung und Zeit⁹⁷. Des Weiteren ist das Verfahren abhängig von der durchführenden Person und auch bei derselben Person ist es schwer, über die Zeit Konstanz zu gewährleisten⁹⁷. Ebenfalls ein Problem für die manuelle Segmentierung ist die wachsende Größe der einzelnen Datensätze, welcher die automatische Segmentierung besser gewachsen ist^{96,97}. Aufgrund der Rahmenbedingungen der NeuroMET Studien mit einer großen Anzahl von MRT-Datensätzen sowie auch in Bezug auf die Praktikabilität im klinischen Alltag wurde die automatische Segmentierung zur Datengenerierung genutzt. Verschiedenste Studien belegen, dass FreeSurfer das Gehirn, Hippocampus und Amygdala verlässlich segmentiert und Werte vermisst, die mit denen der manuellen Segmentierung vergleichbar sind⁹⁷⁻⁹⁹. Einige Studien untersuchten auch den Einfluss der FreeSurfer Version auf die Genauigkeit der Segmentierung in gesunden und Alzheimer-erkrankten Gehirnen. Sie fanden heraus, dass mit steigender Aktualität der Version die Sensitivität zum Erkennen von Gruppenunterschieden anstieg und die Ergebnisse dem Goldstandard – der manuellen Segmentierung immer näher kamen^{98,99}. Die Verarbeitung der NeuroMET Daten erfolgte mit der im Mai 2020 erschienenen Version 7.1.

Vor der Bildverarbeitung mussten die MRT Bilder zunächst prozessiert werden. Aus der MP2RAGE Sequenz entstand ein T1-gewichtetes Bild im „Digital Imaging and Communications in Medicine“ (DICOM) Format. Um die Analysen zu ermöglichen, musste das DICOM in ein „Neuroimaging Informatics Technology Initiative“ (NIFTI) Format umgewandelt werden. Anschließend wurden die Bilder reorientiert. Die vorverarbeiteten, nativen, reorientierten T1-gewichteten Bilder wurden mit FreeSurfers standardmäßigem Skript recon-all, bestehend aus recon-1 und recon-2, segmentiert. In recon-1 wurde eine Gehirnmaske erstellt. Um die Funktionsweise von FreeSurfer zu verbessern, wurde mit dem Matlab (The MathWorks Inc., Natick, Massachusetts, USA, <https://de.mathworks.com/products/matlab.html> (05.09.2022)) Programm „Statistical Parametric Mapping software 12“ (SPM12, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, Institute of Neurology at University College London, London, Vereinigtes Königreich, <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/> (05.09.2022)) ebenfalls eine Gehirnmaske aus

einem kombinierten Bild erstellt, welches einen optimierten Kontrast aufwies. Als Basis diente das T1 Bild (UNI), aus dem das Hirngewebe extrahiert wurde und eine entrauschte Version (Denoised¹⁰⁰) eben dessen, aus dem Schädelknochen und Hintergrund stammen. Die hierbei erstellte Gehirnmaske wurde für recon-2 genutzt und ersetzte die standardmäßig in recon-1 erstellte Maske. Final entstand ein vollständig kortikal und subkortikal segmentiertes Gehirn. Die Areale wurden auf dem MRT Bild visualisiert (s. Abbildung 8) und automatisch vermessen.

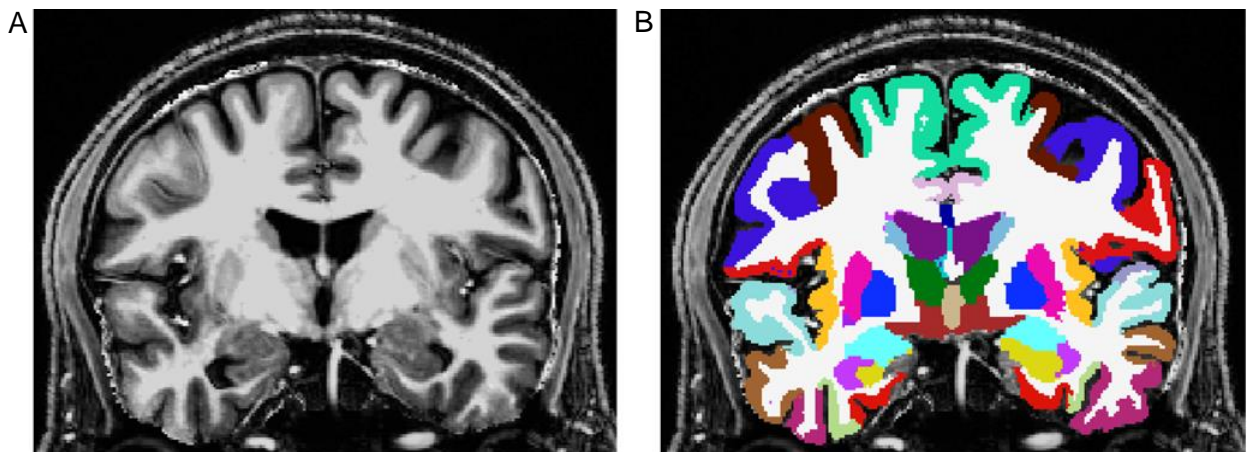


Abbildung 8: Magnetresonanztomographie Bild mit kortikal und subkortikal segmentiertem Großhirn

Magnetresonanztomographie (MRT) Aufnahmen in koronal. A: Schnittebene ohne Segmentierung. B: Kortikale und Subkortikale Segmentierung einer Schnittebene („recon-all“ nach dem Atlas von Desikan et al.¹⁰¹), zum Beispiel Gyrus precentralis (Motorkortex) in blau. Die Bilder stammen von einem Teilnehmenden der NeuroMET Studien.

Mit dem visualisierten, segmentierten MRT-Bild wurde ein erneuter Qualitätscheck durchgeführt. Es musste kontrolliert werden, dass einzelne Hirnregionen richtig vom Programm erfasst wurden, um keine falschen Werte einzubeziehen. Für die Analysen wurde der Durchschnittswert des Areals aus beiden Hemisphären gebildet. Musste eines der beiden Areale ausgeschlossen werden, wurde nicht wie sonst der Durchschnittswert gebildet, sondern nur die Daten des gut segmentieren Areals genutzt.

2.5.4. Volumenanalyse

Das kortikale Volumen der Hirnlappen wurde mit der durch FreeSurfer bereitgestellten Sequenz zur kortikalen Segmentierung („aparc“) bestimmt, welche jede Hemisphäre anhand des Desikan-Killiany Atlas von Desikan et al.¹⁰¹ nach anatomischen Gesichtspunkten in 34 Regionen einteilt (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/CorticalParcellation> (05.09.2022)). Einzelne Regionen wurden zu den fünf Hirnlappen zusammengefasst. Nach Braak und Braak⁴⁹ ist bei der Alzheimer Demenz zuerst und am stärksten der Temporallappen betroffen. Da in den MRT Bildern der NeuroMET Studienpopulation häufig Artefakte in dieser Region auftraten, wurde die Analyse jedoch stellvertretend auf die im Temporallappen liegenden hippocampalen und amygdaloiden

Regionen beschränkt. Anschließend betroffen und daher in die Analyse einbezogen sind der Parietal- und der Frontallappen⁴⁹. Der Parietallappen wird definiert durch die Zusammenfassung vom oberen und unteren parietalen Kortex, Gyrus postcentralis, Gyrus supramarginalis und Prekuneus¹⁰¹. Der Frontallappen setzt sich aus dem oberen, mittleren und unteren frontalen Gyrus, orbitofrontalem Kortex, frontalem Pol, Gyrus praecentrales und Lobus paracentralis zusammen¹⁰¹. Der Occipitallappen und der cinguläre Kortex wurden für die Analysen in dieser Arbeit nicht verwendet, da dort weniger pathologische Prozesse nachgewiesen wurden⁴⁹.

FreeSurfers subcortikale Segmentierung („aseg“) prozessiert das Gehirn nach Fischl et al.¹⁰² in 40 subcortikale Regionen (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/SubcorticalSegmentation> (05.09.2022)). Neben der Analyse der weißen Substanz und den Liquorräumen wurden hier auch subcortikale Strukturen wie Thalamus, Basalganglien, Hippocampus und Amygdala abgegrenzt. Auch das Gesamtvolumen des Kortex wird aus dieser Sequenz berechnet.

Weitere Interessensregionen waren der Hippocampus und die Amygdala. Um hier detaillierte Daten nicht nur von den Gesamtvolumina, sondern auch von deren Subregionen zu erhalten, wurde eine spezielle durch FreeSurfer bereitgestellte Sequenz (recon-all-hip) zur Segmentierung von Hippocampus und Amygdala in Subregionen genutzt (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/HippocampalSubfieldsAndNucleiOfAmygdala> (05.09.2022)). Diese basiert im Fall des Hippocampus auf dem Atlas von Iglesias et al.¹⁰³ und im Fall der Amygdala auf Einteilungen von Saygin und Kliemann et al.¹⁰⁴. Es entstanden für den Hippocampus Messwerte des Cornu ammonis (CA) mit den Unterregionen CA1 bis CA4, des Gyrus Dentatus (GD) und des Subiculum. Die Region CA2 und CA3 sowie CA4 und der GD wurden durch das Programm zusammengefasst, da die Regionen im MRT Bild nur unsicher voneinander unterscheidbar sind. Zusätzlich wurde eine Zellschicht im Hippocampus segmentiert – die Molekularschicht. Diese umfasst die Molekularschicht der CA Regionen und des Subiculum¹⁰³. Die Amygdala wurde in neun Kerne segmentiert. Die Segmentierung ist in Abbildung 9 dargestellt. Die Gesamtvolumina von Hippocampus und Amygdala wurden als Summe der Volumina aller Subregionen bestimmt und nicht aus der subcortikalen Segmentierung („aseg“) genutzt.

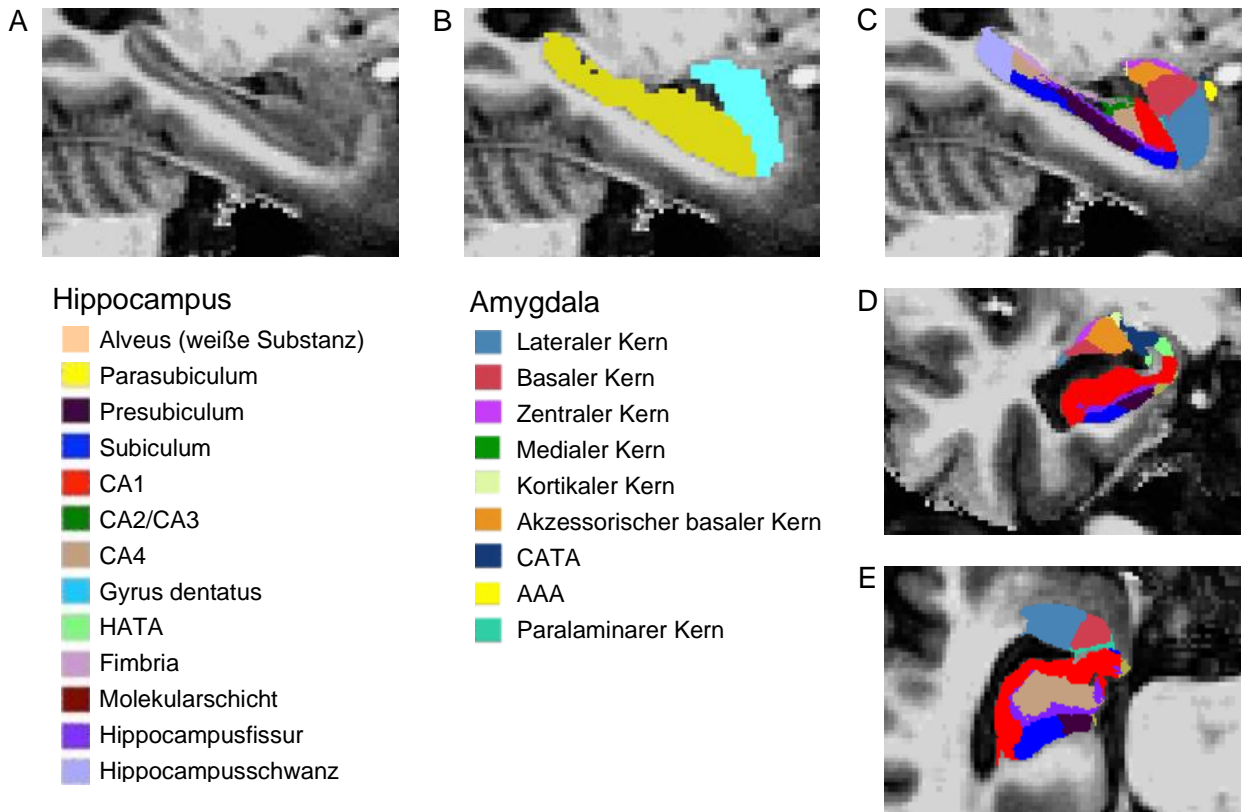


Abbildung 9: Magnetresonanztomographie Bilder des segmentierten Hippocampus und der Amygdala

Magnetresonanztomographie (MRT) Aufnahmen von Hippocampus und Amygdala. A: Ohne Segmentierung in sagittal. B: Segmentierung des gesamten Hippocampus (gelb) und der Amygdala (blau) mit der allgemeinen Sequenz („recon-all-aseg“ nach dem Atlas von Desikan et al.¹⁰¹) in sagittal. C-E: Segmentierung der Hippocampus und Amygdala Subregionen mit der speziellen Sequenz („recon-all-hip“ nach dem Atlas von Iglesias et al.¹⁰³ und Saygin und Kliemann et al.¹⁰⁴) in sagittal (C), koronal (D) und transversal (E). Abkürzungen: CA = Cornu Ammonis, HATA = Hippocampal-amygdaloid Transition Area, AAA = Anterior Amygdaloid Area, CATA = Cortico-amygdaloid Transition Area. Die Bilder stammen von Teilnehmenden der NeuroMET Studien.

Die Messwerte wurden aus FreeSurfer extrahiert auf das durchschnittliche totale intrakranielle Volumen (TIV) der HC Gruppe nach Formel II adjustiert, um interindividuelle Größenunterschiede zu relativieren. Die Herleitung dieser Formel kann in der Veröffentlichung von Voevodskaya et al.¹⁰⁵ nachgelesen werden.

$$V_{ROI-adjustiert} = V_{ROI} - \beta (TIV_{Teilnehmender} - TIV_{HC})$$

Formel II: Adjustierung der Volumina auf das totale intrakranielle Volumen

In dieser Methode wird eine lineare Regression zwischen dem Volumen der Interessensregion (V_{ROI}) und dem totalen intrakraniellen Volumen (TIV) durchgeführt, um ein auf das TIV adjustiertes Volumen zu erhalten ($V_{ROI-adjustiert}$). Das TIV_{HC} ist der Mittelwert aller gesunden Kontrollteilnehmenden (engl. Healthy Control, HC) der Studie. Dieses wird vom $TIV_{Teilnehmender}$ abgezogen, sodass ein negativer Wert entsteht, wenn Teilnehmende ein unterdurchschnittliches TIV haben und ein positiver Wert, wenn es überdurchschnittlich ist. Die Abweichung wird durch die Steigung der Regressionsgeraden (β) ausgeglichen, die einen linearen Zusammenhang der Werte darstellen kann, obwohl die Messwerte zum Beispiel mit steigender Pathologie auch von einer Geraden abweichen können.¹⁰⁵

2.6. Statistische Analyse

Die gesamte statistische Analyse wurde mit dem Statistikprogramm R durchgeführt (R: A language and environment for statistical computing, R Core Team, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2021, <https://www.R-project.org/> (05.09.2022)). Folgende Pakete wurden für die Analyse verwendet: lme4¹⁰⁶, emmeans¹⁰⁷, ggplot2¹⁰⁸ und r2glmm¹⁰⁹.

Die Verteilung der kontinuierlichen Daten wurde anhand von visuellen Kriterien (Q-Q-Plots, Histogrammen), Schiefe und Kurtosis sowie Prüfung der Residuen evaluiert.

Die kontinuierlichen Variablen Alter, Bildung und Zeitabstände zwischen Terminen wurden als Mittelwert und Standardabweichung (SD) berichtet und mit einer ANOVA auf Unterschiede zwischen den Gruppen HC, SCD, MCI und AD getestet. Der Post Hoc Test nach Tukey wurde bei signifikanten Gruppenunterschieden resultierend aus den ANOVA Ergebnissen angewendet, um zu evaluieren, zwischen welchen Gruppen der Unterschied bestand. Die kategorialen Charakteristika Geschlecht und Status der Person in Bezug auf das Gen von Apolipoprotein E mit dem Allel E4 (ApoE4) wurden als absolute und relative Häufigkeiten angegeben und mittels Chi²-Test auf Gruppenunterschiede geprüft.

2.6.1. Querschnittsanalysen

Mit linearen Modellen wurde eine Regression durchgeführt, um die Assoziation zwischen Gedächtnisleistung und Diagnose beziehungsweise Volumen und Diagnose zu berechnen. Dafür wurden die Gedächtnisleistung und die jeweiligen Volumina in separaten Analysen als abhängige Variable definiert. Die Diagnose bildete die unabhängige Variable. Die Analysen wurden für Alter, Bildung und Geschlecht adjustiert. Bei einem signifikanten Ergebnis in der Regression zeigten Post Hoc Analysen nach Tukey, zwischen welchen Gruppen die Gedächtnis- und Volumenunterschiede auftraten. Die Ergebnisse wurden als adjustierter Mittelwert (M_a) oder Mittlere adjustierte Differenz (MAD) mit 95%-Konfidenzintervall (CI) und p-Wert (p) berichtet.

Um eine bessere Einordnung der Volumenunterschiede zwischen den Gruppen zu gewährleisten, wurden nicht absolute Volumenwerte, sondern prozentuale Werte berichtet. Diese gaben an, um wie viel Prozent das Durchschnittsvolumen einer Gruppe im Vergleich zur HC Gruppe vermindert war. Im Text berichtet wurden beispielhaft die drei Volumina mit den größten Gruppenunterschieden.

Ob und wie stark zwischen der Gedächtnisleistung (abhängige Variable) und den Volumina (unabhängige Variable) ein Zusammenhang bestand, wurde mit einem linearen Modell evaluiert.

Dieses wurde für Alter, Bildung und Geschlecht adjustiert. Die diagnostische Gruppe wurde an dieser Stelle bewusst nicht berücksichtigt, um den Zusammenhang beider Variablen unabhängig davon zu prüfen und Kolinearitäten zu vermeiden. Es wurde der β -Koeffizient (β) mit CI und p-Wert angegeben. Zur Vergleichbarkeit der Stärke des Zusammenhanges der unterschiedlichen Volumina wurde die Effektstärke partielles Eta-Quadrat (η^2_{part}) genutzt.

2.6.2. Longitudinale Analysen

Für die longitudinale Gedächtnisanalyse wurde ein lineares gemischtes Modell¹¹⁰ (auch mixed model, multilevel models, hierachical models, random effects models, nested models) genutzt (random intercept model). Diese Art von Modellen bietet sich vor allem für die Auswertung von Datenclustern an, also bei einer Mischung aus abhängigen und unabhängigen Daten. Für diese Studie wurden alle Gedächtnistestergebnisse einer Person (Gedächtnisscore bei V1, V2 und V3) als abhängig voneinander, aber gleichzeitig auch unabhängig von den Ergebnissen der anderen Teilnehmenden gewertet. Als Level 1 Variable wurde demnach der Messzeitpunkt in Jahren definiert, als Level 2 Variable die Teilnehmenden-Nummer (T.N.). Zusätzlich wurden die Parameter Alter, Bildung und Geschlecht hinzugefügt, um eine Adjustierung dafür zu erhalten. Außerdem sollte untersucht werden, ob sich die Gedächtnisleistung der Teilnehmenden der Diagnose-Gruppen über die Zeit veränderte. Daher wurde die Interaktion Diagnosegruppe * Messzeitpunkt hinzugefügt (Modell 1 in Formel III).

Der entsprechende Befehl in R lautet:

```
(Modell 1) lmer (Gedächtnisleistung ~ Diagnosegruppe * Messzeitpunkt +  
              Alter + Bildung + Geschlecht + (1|T.N.))
```

Formel III: Modell 1

Lineares gemischtes Modell (random intercept model) zur longitudinalen Untersuchung der Entwicklung der Gedächtnisleistung abhängig von der Diagnose der Teilnehmenden unter Adjustierung für Alter, Bildung und Geschlecht.

Zusätzliche Interaktionen zwischen den festen Effekten sowie ein Einfluss des ApoE4 Status wurden im finalen Modell nicht berücksichtigt, da deren Einschluss in das Modell zu keinem verbesserten Likelihood-Quotienten und Bayesian-Information-Criterion (BIC) führten.

Lineare gemischte Modelle schätzen zeitgleich feste und zufällige Effekte. Die festen Effekte beschreiben die untersuchten Zusammenhänge und sollen quantifiziert werden. In diesem Fall der Zusammenhang von Gedächtnis mit dem zeitlichen Verlauf. Zufällige Effekte schätzen in den hier betrachteten Modellen die Variabilität im Outcome zwischen den einzelnen Teilnehmenden.

Nach demselben Prinzip wie für das longitudinale Modell 1 wurden auch die potentiell prädiktiven Modelle entwickelt. Im Zentrum der Betrachtung stand hier die Assoziation der Hirnvolumina bei Ersttestung mit der Gedächtnisentwicklung in den folgenden Jahren. Daher wurde die Interaktion von Volumen * Messzeitpunkt eingefügt, adjustiert für Alter, Bildung und Geschlecht. Auch hier hatte der ApoE4 Status oder andere Interaktionen zwischen den festen Effekten keinen verbesserten Likelihood-Quotienten und BIC zur Folge, weshalb diese nicht in das finale Modell integriert wurden. So entstand das finale Modell (Modell 2 in Formel IV). Wie die Diagnose mit der Vorhersage der Gedächtnisleistung durch Volumina assoziiert war, wurde in einem weiteren Modell geprüft (Modell 3 in Formel V).

(Modell 2) `lmer (Gedächtnisleistung ~ Volumen * Messzeitpunkt + Alter + Bildung + Geschlecht + (1|T.N.))`

Formel IV: Modell 2

Lineares gemischtes Modell (random intercept model) zur longitudinalen Untersuchung der Entwicklung der Gedächtnisleistung abhängig vom Hirnvolumen der Teilnehmenden unter Adjustierung für Alter, Bildung und Geschlecht.

(Modell 3) `lmer (Gedächtnisleistung ~ Volumen * Messzeitpunkt + Diagnose + Alter + Bildung + Geschlecht + (1|T.N.))`

Formel V: Modell 3

Lineares gemischtes Modell (random intercept model) zur longitudinalen Untersuchung der Entwicklung der Gedächtnisleistung abhängig vom Hirnvolumen der Teilnehmenden unter Adjustierung für Diagnose, Alter, Bildung und Geschlecht.

Die Modelle 2 und 3 wurden für alle in Punkt 2.5.4 beschriebenen Hirnregionen getrennt durchgeführt. Um zu evaluieren, welche Volumina die beste Prognose zur Entwicklung des Gedächtnisses treffen konnten, wurden zwei Vergleiche angewandt. Zum einen wurde die Effektstärke der Volumina beziehungsweise der Determinationskoeffizient als Semi-partielles $R^{2111,112}$ berechnet und verglichen. Zum anderen wurde das R^2 aller festen Effekte eines Modells berechnet (marginale R^2), wodurch das insgesamt beste Modell (höchstes R^2) bestimmt werden konnte. Die Ergebnisse der Modelle wurden als β , CI, p-Wert und R^2 , die Trends der Modelle mit β , CI und p-Wert berichtet.

Das Signifikanzlevel wurde zweiseitig auf $\alpha = 0,05$ festgelegt und das Konfidenzintervall auf 95%. Die Interpretation der Ergebnisse stützte sich hauptsächlich auf Effektstärken, adjustierte Regressionskoeffizienten sowie Konfidenzintervalle und nachrangig auf p-Werte. Die Interpretation der p-Werte sollte vorsichtig erfolgen, da nicht für multiples Testen adjustiert wurde, außer für die nachgeordneten post hoc Tests (Tukey). Ausreißer in den Daten wurden auf Sinnhaftigkeit geprüft, sind aber in allen Analysen im Datensatz verblieben.

3. Ergebnisse

3.1. Querschnittsanalyse der Gedächtnisleistung und Volumina im Alzheimer Kontinuum

In diesem Abschnitt wird die Studienpopulation an V1 analysiert. Begonnen wird mit der Auswertung der demografischen Charakteristika der gesamten Population. Im Anschluss werden die beiden Schwerpunkte der Arbeit – Gedächtnisleistung und Hirnvolumina – unabhängig voneinander auf Unterschiede in den Diagnose-Gruppen geprüft. Ziel ist die Evaluation, auf welchem Ausgangsniveau sich die Diagnose-Gruppen zu Beginn der Studie befinden. Weiterhin werden die Gedächtnisleistung und die Hirnvolumina auf einen Zusammenhang geprüft.

3.1.1. Studienpopulation

Die demografischen Charakteristika der Studienpopulation werden in Tabelle 2 berichtet. Die insgesamt 112 Teilnehmenden verteilten sich auf die vier Studiengruppen HC, SCD, MCI und AD. Der Anteil von Teilnehmerinnen schwankte zwischen 30,8% in der MCI und 60,6% in der SCD Gruppe ($p = 0,099$). Mit einem mittleren Alter von 69 Jahren ($SD = 7$ Jahre) waren die SCD Teilnehmenden am jüngsten und mit einem mittleren Alter von 76 Jahren ($SD = 6$ Jahre) die AD Teilnehmenden die älteste Gruppe ($p = 0,008$). Die mittleren Bildungsjahre lagen zwischen 14,0 Jahren ($SD = 2,6$ Jahre) bei den AD und 15,5 Jahren ($SD = 2,6$ Jahre) bei den SCD Teilnehmenden ($p = 0,078$). Der Anteil von Teilnehmenden mit ApoE4 Allel stieg mit fortschreitender Pathologie der Gruppe an ($p = 0,011$).

Tabelle 2: Demografische Charakteristika der Studienpopulation an Visitenzeitpunkt eins (V1)

Parameter	Total (N = 112)	HC (N = 27)	SCD (N = 33)	MCI (N = 26)	AD (N = 26)	p-Wert
Geschlecht Nweiblich (%)	58 (51,8%)	16 (49,3%)	20 (60,6%)	8 (30,8%)	14 (53,8%)	0,099 ^a
Alter [Jahre]	72 ± 7	71 ± 8	69 ± 7	72 ± 7	76 ± 6	0,008 ^b
Bildung [Jahre]	14,7 ± 2,6	14,3 ± 2,9	15,5 ± 2,6	15,0 ± 2,4	14,0 ± 2,6	0,078 ^b
ApoE4 NG/Nicht G (%G)	41 / 48 (46,1%)	5 / 19 (20,8%)	8 / 12 (40,0%)	13 / 8 (61,9%)	15 / 9 (62,5%)	0,011 ^a

Die Daten wurden als Mittelwerte ± Standardabweichung oder als Anzahl N (Prozent einer Gruppe) berichtet. Gruppenunterschiede in kategorialen Variablen wurden mit Chi² Test (^a), in kontinuierlichen Variablen mit ANOVA (^b) geprüft und deren p-Wert berichtet. Abkürzungen: HC = Healthy Control, SCD = Subjective Cognitive Decline, MCI = Mild Cognitive Impairment, AD = Alzheimer Demenz, G = Genträger

3.1.2. Gedächtnisleistung

Die Gedächtnisleistung war assoziiert mit der Diagnose-Gruppe und nahm mit fortschreitender Diagnose substantiell ab. Der Zusammenhang ohne Adjustierung für Alter, Bildung und Geschlecht ist in Abbildung 10 dargestellt. Mit einem adjustierten Mittelwert (M_a) von -2,25 (CI: -2,51 – -2,00) erzielten Alzheimer Teilnehmende das niedrigste Ergebnis im Vergleich zu den drei anderen Gruppen HC ($M_a = -0,01$; CI: -0,25 – 0,28), SCD ($M_a = -0,22$; CI: -0,25 – 0,20) und MCI ($M_a = -1,28$; CI: -1,53 – -1,03) ($p < 0,001$). Dabei unterschieden sich alle adjustierten Mittelwerte deutlich zwischen den Gruppen ($p < 0,001$) außer zwischen den Teilnehmenden der HC und SCD Gruppe ($p = 1,000$).

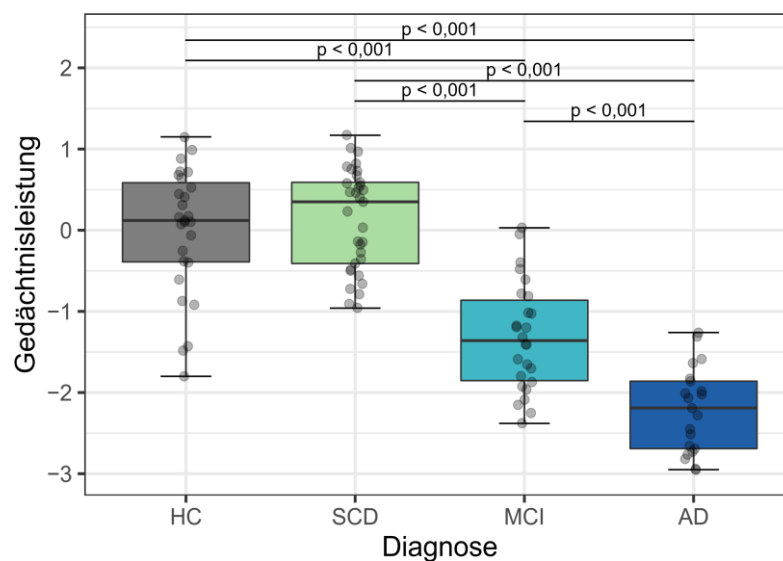


Abbildung 10: Unadjustierte Gedächtnisleistung an Visitenzeitpunkt eins (V1) nach Diagnose

Die Punkte entsprechen den Rohwerten der Teilnehmenden ($N = 111$). Die ANOVA prüfte mit signifikantem Ergebnis (p -Wert ($p < 0,001$) auf Unterschiede der Ergebnisse zwischen den Diagnose-Gruppen. Daher wurde ein Post-Hoc Vergleich (nach Tukey) durchgeführt und falls $p < 0,05$ der p -Wert als Linie zwischen den Gruppen gekennzeichnet. Abkürzungen: HC = Healthy Control, SCD = Subjective Cognitive Decline, MCI = Mild Cognitive Impairment, AD = Alzheimer Demenz

3.1.3. Volumetrie

Die Rohwerte der Volumina sind in Tabelle 3 zu finden. Nach der Adjustierung für Alter, Bildung und Geschlecht unterschieden sich alle Hippocampus und Amygdala Gesamt- und Subregionenvolumina in den Diagnose-Gruppen (Prozentwerte in Tabelle 4). Alzheimer Teilnehmende zeigten bei allen Hippocampusvolumina ein um 16-26% reduziertes und damit deutlich kleineres Volumen als HC (z.B. Subiculum (-25,7%; CI: -35,8% – -15,6%; $p < 0,001$), Hippocampus (-23,2%; CI: -31,8% – -14,6%; $p < 0,001$) und CA2/3 (-21,0%; CI: -31,7% – -10,3%; $p < 0,001$)). Ebenso hatten MCI Teilnehmende ein 10-20% kleineres Volumen als HC in allen Hippocampusregionen (wie bei CA4/GD (-19,7%; CI: -33,0% – -6,6%; $p = 0,001$), der

Molekularschicht (-16,2%; CI: -27,8% – -4,6%; $p = 0,002$), CA2/3 (-15,5%; CI: -26,4% – -4,6%; $p = 0,002$). Die SCD Teilnehmenden zeigten mit maximal 2,6% geringerem Durchschnittsvolumen keine deutliche Reduktion im Vergleich zu HC. Von den MCI unterschieden sich die Alzheimer Teilnehmenden deutlich im Fall des Subiculus (-17,0%; CI: -28,7% – -5,3%; $p = 0,002$) und des gesamten Hippocampus (-10,7%; CI: -21,1% – -0,4%; $p = 0,040$) sowie von SCD durch alle Volumina außer CA4/GD (beispielsweise Subiculum (-25,2%; CI: -36,0% – -14,5%; $p < 0,001$), Hippocampus (-21,4%; CI: -30,7% – -2,8%; $p < 0,001$), CA2/CA3 (-19,5%; CI: -31,0% – -7,9%; $p < 0,001$)). MCI Teilnehmende konnten durch alle Hippocampusvolumina, außer dem Subiculum, substantiell von SCD abgegrenzt werden (wie CA4/GD (-17,5%; CI: -31,5% – -3,5%; $p = 0,008$), Molekularschicht (-15,5%; CI: -27,5 – -3,5; $p = 0,006$), CA2/CA3 (-13,9%; CI: -25,3 – -2,5; $p = 0,010$)).

Alle Amygdalaregionen waren bei Alzheimer Teilnehmenden um 18-32% vermindert im Vergleich zu HC (z.B. zentraler Kern (-32,3%, CI: -43,7% – -20,9%; $p < 0,001$), medialer Kern (-33,4%, CI: -47,4% – -15,1%, $p < 0,001$) und akzessorischer basaler Kern (-28,5%; CI: -38,2% – -18,8%, $p < 0,001$)). Eine 11-20%ige Volumenreduktion wurde bei MCI Teilnehmenden im Vergleich zu HC gemessen (wie beim zentralen Kern (-19,8%; CI: -31,4% – -8,2%; $p < 0,001$), akzessorischen basalen Kern (-18,7%, CI: -28,6% – -8,9%; $p < 0,001$) und basalen Kern (-18,5%, CI: -27,4% – -9,5%; $p < 0,001$)). Die gesamte Amygdala (-8,6%; CI: -16,9% – -0,3%; $p = 0,041$), der laterale (10,1%; CI: -19,3% – -0,9%; $p = 0,025$), der basale (-8,6%; CI: -17,0% – -0,1%; $p = 0,047$) und der paralaminare Kern (-9,6%; CI: -18,5% – -0,6%; $p = 0,032$) wiesen außerdem einen deutlichen Unterschied zwischen HC und SCD mit einer Volumenminderung um etwa 9-10% auf. Beim medialen Kern zeigte sich das Durchschnittsvolumen in der SCD Gruppe sogar um 12,1% (CI: -27,6% – -3,4%; $p = 0,181$) vermindert, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Trotz der starken Reduktion einiger Volumina bereits im SCD Stadium war das Volumen der AD Gruppe im Vergleich zu SCD bei allen Kernen wesentlich vermindert (beispielsweise zentraler Kern (-28,6%; CI: -41,3% – -15,8%; $p < 0,001$), akzessorischer basaler Kern (-23,8%; CI: -34,8% – -12,8%; $p < 0,001$), kortikaler Kern (-23,1%; CI: 36,8% – 10,6%; $p < 0,001$)). Eine deutliche Differenz des Volumens von SCD zu MCI ergab sich beim zentralen Kern (-15,4%; CI: -27,9% – -2,9%; $p = 0,009$), akzessorischen basalen Kern (-13,4%; CI: -24,1% – -2,6%; $p = 0,008$) und beim basalen Kern (-10,8%; CI: -20,8% – -0,9%; $p = 0,028$). Einzig das Volumen des zentralen Kerns wies eine wesentliche Reduktion vom MCI zum AD Stadium auf (-15,6%; CI: -30,5% – -0,7%; $p = 0,036$)).

Auch bei der Analyse der Volumina des Kortex von Parietallappen, Frontallappen und Großhirn ergaben sich Gruppenunterschiede. Anhand der adjustierten Mittelwerte nahmen deren Volumenwerte mit Fortschreiten des Erkrankungsstadiums ab. Im Post Hoc Test ergab sich ein

deutlicher Volumenunterschied des Großhirn Kortex, wobei das Volumen bei AD kleiner als bei HC war (-8,1%, CI: -16% – -0%; $p = 0,038$) sowie des Kortex des Frontallappens, der bei MCI Teilnehmenden kleiner als bei HC war (-9,2%; -18% – -1%; $p = 0,026$). Lediglich der Motorkortex zeigte keine deutliche Volumendifferenz zwischen den diagnostischen Gruppen.

Tabelle 3: Rohwerte der Volumina in den Diagnose-Gruppen

Volumina	HC (N = 26)	SCD (N = 26)	MCI (N = 21)	AD (N = 24)	p-Wert
Hippocampus Volumina (N = 97)					
Hippocampus	2986 ^{MCI, AD} (2850 – 3123)	2949 ^{MCI, AD} (2812 – 3086)	2524 ^{HC, SCD} (2372 – 2676)	2197 ^{HC, SCD} (2055 – 2340)	< 0,001
CA1	660 ^{MCI, AD} (626 – 693)	652 ^{MCI, AD} (619 – 686)	557 ^{SDC, MCI} (530 – 604)	503 ^{HC, SCD} (468 – 537)	< 0,001
CA2/CA3	109,7 ^{MCI, AD} (103,7 – 115,7)	108,0 ^{MCI, AD} (102,0 – 114,1)	90,0 ^{HC, SCD} (84,6 – 98)	84,1 ^{HC, SCD} (77,8 – 90,4)	< 0,001
CA4/GD	202 (170 – 235)	158 (125 – 190)	149 (114 – 186)	154 (120 – 188)	0,099
Subiculum	396 ^{MCI, AD} (374 – 417)	397 ^{MCI, AD} (376 – 418)	342 ^{HC, SCD, AD} (323 – 370)	280 ^{HC, SCD, MCI} (258 – 302)	< 0,001
Molekularschicht	255 ^{MCI, AD} (240 – 270)	255 ^{MCI, AD} (240 – 270)	210 ^{HC, SCD} (193 – 226)	198 ^{HC, SCD} (183 – 213)	< 0,001
Amygdala Volumina (N = 97)					
Amygdala	1604 ^{MCI, AD} (1507 – 1662)	1479 ^{MCI, AD} (1402 – 1557)	1306 ^{HC, SCD, AD} (1220 – 1392)	1137 ^{HC, SCD, MCI} (1220 – 1392)	< 0,001
Lateraler Kern	609 ^{MCI, AD} (577 – 641)	561 ^{AD} (529 – 593)	501 ^{HC} (466 – 537)	442 ^{HC, SCD} (409 – 476)	< 0,001
Basaler Kern	395 ^{MCI, AD} (376 – 415)	369 ^{MCI, AD} (349 – 388)	321 ^{HC, SCD, AD} (300 – 343)	282 ^{HC, SCD, MCI} (262 – 302)	< 0,001
Akzessorischer basaler Kern	233 ^{MCI, AD} (220 – 245)	223 ^{MCI, AD} (210 – 236)	189 ^{HC, SCD, AD} (174 – 203)	156 ^{HC, SCD, MCI} (143 – 169)	< 0,001
AAA	47,0 ^{AD} (44,3 – 49,7)	45,7 ^{AD} (43,0 – 48,4)	41,7 ^{AD} (38,7 – 44,8)	36,2 ^{HC, SCD, MCI} (33,4 – 39,1)	< 0,001
Zentraler Kern	41,3 ^{MCI, AD} (38,6 – 43,9)	40,0 ^{MCI, AD} (37,4 – 42,7)	32,7 ^{HC, SCD, AD} (29,7 – 35,6)	25,7 ^{HC, SCD, MCI} (23,0 – 28,5)	< 0,001
Medialer Kern	22,7 ^{MCI, AD} (20,7 – 24,7)	20,9 ^{AD} (18,9 – 22,8)	18,2 ^{HC, AD} (16,0 – 20,4)	14,0 ^{HC, SCD, MCI} (11,9 – 16,0)	< 0,001

Volumina	HC (N = 26)	SCD (N = 26)	MCI (N = 21)	AD (N = 24)	p-Wert
Kortikaler Kern	22,7 ^{MCI, AD} (21,2 – 24,3)	22,8 ^{MCI, AD} (21,2 – 24,3)	19,3 ^{HC, SCD} ± (17,6 – 21)	15,6 ^{HC, SCD, MCI} (14 – 17,2)	< 0,001
CATA	168 ^{MCI, AD} (159 – 176)	155 ^{AD} (147 – 163)	144 ^{HC} (135 – 153)	129 ^{HC, SCD} (121 – 138)	< 0,001
Paralaminarer Kern	46,3 ^{MCI, AD} (44,1 – 48,6)	42,6 ^{AD} (40,3 – 44,9)	39,0 ^{HC} (36,4 – 41,5)	35,2 ^{HC, SCD} (32,9 – 37,6)	< 0,001
Großhirn Volumina					
Parietallappen Kortex (N = 97)	52486 (50540 – 54430)	52787 ^{AD} (50800 – 54770)	49614 (47550 – 51680)	47868 ^{SCD} (45800 – 49940)	0,002
Frontallappen Kortex (N = 88)	79331 (75960 – 82700)	78022 (74510 – 81530)	72817 (69140 – 76490)	72560 (68700 – 76420)	0,014
Großhirn Kortex (N = 70)	211954 ^{AD} (204300 – 219600)	212033 ^{AD} (204700 – 219300)	198120 (189600 – 206600)	188932 ^{HC, SCD} (177300 – 200600)	0,002
Motorkortex (N = 97)	12772 (12140 – 13400)	12461 (11830 – 13090)	12124 (11450 – 12790)	11897 (11210 – 12580)	0,262

Rohwerte der mittleren Volumina in mm³ in den Diagnose-Gruppen (95%-Konfidenzintervall). Zu jedem Volumen ist die Anzahl (N) der eingeschlossenen Teilnehmenden angegeben. Die ANOVA prüfte auf Volumenunterschiede zwischen den diagnostischen Gruppen. Bei einem p-Wert < 0,05 in der ANOVA wurden Post-Hoc Vergleiche durchgeführt und falls dabei der p-Wert < 0,05, deren Ergebnisse als hochgestellte Abkürzung im Vergleich mit der Gruppe gekennzeichnet. Abkürzungen: HC = Healthy Control, SCD = Subjective Cognitive Decline, MCI = Mild Cognitive Impairment, AD = Alzheimer Demenz, CA = Cornu Ammonis, GD = Gyrus Dentatus, AAA = Anterior Amygdaloid Area, CATA = Cortico-amygdaloid Transition Area

Tabelle 4: Prozentualer Volumenverlust der adjustierten Volumina in den Diagnose-Gruppen im Vergleich zu gesunden Kontrollteilnehmenden (HC)

Volumina	SCD (N = 26)	p HC-SCD	MCI (N = 21)	p HC-MCI	AD (N = 24)	p HC-AD
Hippocampus Volumina (N = 97)						
Hippocampus	-2,4% (-10,6% – 5,8%)	0,873	-14,0% (-22,7% – -5,3%)	< 0,001	-23,2% (-31,8% – -14,6%)	< 0,001
CA1	-2,3% (-11,5% – 6,9%)	0,914	-13,5% (-23,2% – -3,7%)	0,003	-20,8% (-30,4% – -11,2%)	< 0,001
CA2/CA3	-1,9% (-12,2% – 8,4%)	0,964	-15,5% (-26,4% – -4,6%)	0,002	-21,0% (-31,7% – -10,3%)	< 0,001
CA4/GD	-2,6% (-15,2% – 9,9%)	0,946	-19,7% (-33,0% – -6,4%)	0,001	-16,4% (-29,5% – -3,3%)	0,008
Subiculum	-0,6% (-10,3% – 9,0%)	0,998	-10,5% (-20,7% – -0,2%)	0,043	-25,7% (-35,8% – -15,6%)	< 0,001
Molekular- schicht	-0,8% (-11,8% – 10,2%)	0,997	-16,2% (-27,8% – -4,6%)	0,002	-19,8% (-31,3% – -8,3%)	< 0,001

Volumina	SCD (N = 26)	p HC-SCD	MCI (N = 21)	p HC-MCI	AD (N = 24)	p HC-AD
Amygdala Volumina (N = 97)						
Amygdala	-8,6% (-16,9% – -0,3%)	0,041	-17,2% (-26,1% – -8,4%)	< 0,001	-24,1% (-32,8% – -15,4%)	< 0,001
Lateraler Kern	-10,1% (-19,3% – -0,9%)	0,025	-17,1% (-26,8% – -7,4%)	< 0,001	-22,9% (-32,5% – -13,3%)	< 0,001
Basaler Kern	-8,6% (-17,0% – -0,1%)	0,047	-18,5% (-27,4% – -9,5%)	< 0,001	-24,8% (-33,7% – -16,0%)	< 0,001
Akzessorischer basaler Kern	-6,2% (-15,5% – 3,1%)	0,308	-18,7% (-28,6% – -8,9%)	< 0,001	-28,5% (-38,2% – -18,8%)	< 0,001
AAA	-5,0% (-14,9% – 4,8%)	0,543	-11,0% (-21,4% – -0,6%)	0,034	-17,9% (-28,2% – -7,7%)	< 0,001
Zentraler Kern	-5,2% (-16,1% – 5,8%)	0,606	-19,8% (-31,4% – -8,2%)	< 0,001	-32,3% (-43,7% – -20,9%)	< 0,001
Medialer Kern	-12,1% (-27,6% – 3,4%)	0,181	-16,7% (-33,1% – -0,3%)	0,044	-31,3% (-47,4% – -15,1%)	< 0,001
Kortikaler Kern	-2,4% (-14,0% – 9,2%)	0,95	-14,1% (-26,3% – -1,8%)	0,018	-25,5% (-37,6% – -13,4%)	< 0,001
CATA	-8,4% (-17,1% – 0,2%)	0,058	-14,9% (-24,1% – -5,8%)	< 0,001	-20,2% (-29,2% – -11,1%)	< 0,001
Paralaminarer Kern	-9,5% (-18,5% – -0,6%)	0,032	-16,1% (-25,5% – -6,6%)	< 0,001	-21,2% (-31,5% – -11,9%)	< 0,001
Großhirn Volumina						
Parietallappen Kortex (N = 97)	-0,8% (-7,2% – 5,6%)	0,988	-6,3% (-12,9% – 0,3%)	0,064	-6,6% (-13,3% – 0,1%)	0,054
Frontallappen Kortex (N = 88)	-2,4% (-10,5% – 5,7%)	0,861	-9,2% (-17,6% – -0,8%)	0,026	-7,6% (-16,2% – 1,0%)	0,102
Großhirn Kortex (N = 70)	-1,4% (-7,2% – 4,3%)	0,913	-6,2% (-12,5% – 0,1%)	0,057	-8,1% (-15,8% – -0,3%)	0,038
Motorkortex (N = 97)	-4,0% (-12,8% – 4,8%)	0,635	-4,8% (-13,9% – 4,3%)	0,515	-3,7% (-13,0% – 5,7%)	0,734

Der prozentuale Volumenverlust mit 95%-Konfidenzintervall, wenn die Volumina der gesunden Kontrollteilnehmenden (HC Gruppe) als 100% angenommen werden. Ausgehend von den für Alter, Bildung und Geschlecht adjustierten mittleren Volumina. Zu jedem Volumen ist die Anzahl (N) der eingeschlossenen Teilnehmenden angegeben. Die p-Werte (p) geben an, ob der Volumenverlust der Gruppe im Vergleich zu HC signifikant war. Abkürzungen: HC = Healthy Control, SCD = Subjective Cognitive Decline, MCI = Mild Cognitive Impairment, AD = Alzheimer Demenz, CA = Cornu Ammonis, GD = Gyrus Dentatus, AAA = Anterior Amygdaloid Area, CATA = Cortico-amygdaloid Transition Area

3.1.4. Zusammenhang von Volumen und Gedächtnisleistung

Die Gedächtnisleistung zeigte einen deutlichen positiven Zusammenhang mit allen Hippocampus und Amygdala Volumina (Tabelle 5). Demnach war ein geringeres Volumen assoziiert mit einem schlechteren Ergebnis im Gedächtnisscore. Dieser Zusammenhang stellte sich, gemessen an der Effektstärke (partielltes Eta-Quadrat, η^2_{part}), am stärksten beim Hippocampus ($\beta = 1,57 \cdot 10^{-3}$; CI: $(1,13 - 2,01) \cdot 10^{-3}$; $p < 0,001$; $\eta^2_{\text{part}} = 0,357$) und beim akzessorischen basalen Kern der Amygdala ($\beta = 1,73 \cdot 10^{-3}$; CI: $(1,24 - 2,22) \cdot 10^{-3}$; $p < 0,001$; $\eta^2_{\text{part}} = 0,350$) dar. Auch die übrigen Volumina von Hippocampus und Amygdala sowie auch des Kortex von Parietallappen und Großhirn ergaben hohe Effektstärken ($\eta^2_{\text{part}} > 0,150$) und sind damit in gleicher Weise mit dem Gedächtnis assoziiert. In der Region CA4/GD ($\beta = 0,28 \cdot 10^{-1}$; CI: $(0,12 - 0,43) \cdot 10^{-1}$; $p < 0,001$; $\eta^2_{\text{part}} = 0,124$), beim medialen Kern ($\beta = 0,77 \cdot 10^{-1}$; CI $(0,35 - 1,14) \cdot 10^{-1}$; $p < 0,001$; $\eta^2_{\text{part}} = 0,130$), beim Frontallappen Kortex ($\beta = 0,36 \cdot 10^{-4}$; CI: $(0,08 - 0,63) \cdot 10^{-4}$; $p = 0,011$; $\eta^2_{\text{part}} = 0,076$) und beim Motorkortex ($\beta = 1,28 \cdot 10^{-4}$; CI: $(-0,21 - 2,76) \cdot 10^{-4}$; $p = 0,063$; $\eta^2_{\text{part}} = 0,091$) zeigte sich ein geringerer Zusammenhang ($\eta^2_{\text{part}} < 0,150$) mit dem Ergebnis im Gedächtnisscore. Repräsentativ für die Zusammenhänge der Volumina mit der Gedächtnisleistung ist in Abbildung 11 der Zusammenhang von Hippocampus und Gedächtnisscore dargestellt.

Tabelle 5: Zusammenhang der Hirnvolumina und der Gedächtnisleistung

Volumina	β	CI	p-Wert	η^2_{part}
Hippocampus Volumina (N = 96)				
Hippocampus	$1,57 \cdot 10^{-3}$	$(1,13 - 2,01) \cdot 10^{-3}$	$< 0,001$	0,357
CA1	$0,57 \cdot 10^{-2}$	$(0,38 - 0,77) \cdot 10^{-2}$	$< 0,001$	0,272
CA2/CA3	$2,86 \cdot 10^{-2}$	$(1,73 - 3,99) \cdot 10^{-2}$	$< 0,001$	0,217
CA4/GD	$0,28 \cdot 10^{-1}$	$(0,12 - 0,43) \cdot 10^{-1}$	$< 0,001$	0,124
Subiculum	$0,98 \cdot 10^{-2}$	$(0,68 - 1,27) \cdot 10^{-2}$	$< 0,001$	0,326
Molekularschicht	$1,21 \cdot 10^{-2}$	$(0,74 - 1,68) \cdot 10^{-2}$	$< 0,001$	0,221
Amygdala Volumina (N = 96)				
Amygdala	$2,65 \cdot 10^{-3}$	$(1,78 - 3,51) \cdot 10^{-3}$	$< 0,001$	0,289
Lateraler Kern	$0,55 \cdot 10^{-2}$	$(0,32 - 0,78) \cdot 10^{-2}$	$< 0,001$	0,202
Basaler Kern	$1,07 \cdot 10^{-2}$	$(0,74 - 1,41) \cdot 10^{-2}$	$< 0,001$	0,311
Akzessorischer basaler Kern	$1,73 \cdot 10^{-2}$	$(1,24 - 2,22) \cdot 10^{-2}$	$< 0,001$	0,350
AAA	$0,69 \cdot 10^{-1}$	$(0,38 - 1,00) \cdot 10^{-1}$	$< 0,001$	0,181
Zentraler Kern	$0,80 \cdot 10^{-1}$	$(0,55 - 1,04) \cdot 10^{-1}$	$< 0,001$	0,310
Medialer Kern	$0,77 \cdot 10^{-1}$	$(0,35 - 1,19) \cdot 10^{-1}$	$< 0,001$	0,130

Volumina	β	CI	p-Wert	η^2 part
Kortikaler Kern	$1,29 \cdot 10^{-1}$	$(0,80 - 1,78) \cdot 10^{-1}$	< 0,001	0,232
CATA	$2,40 \cdot 10^{-2}$	$(1,53 - 3,27) \cdot 10^{-2}$	< 0,001	0,247
Paralaminarer Kern	$0,83 \cdot 10^{-1}$	$(0,53 - 1,14) \cdot 10^{-1}$	< 0,001	0,245
Großhirn Volumina				
Parietallappen Kortex (N = 96)	$0,95 \cdot 10^{-4}$	$(0,51 - 1,39) \cdot 10^{-4}$	< 0,001	0,168
Frontallappen Kortex (N = 87)	$0,36 \cdot 10^{-4}$	$(0,08 - 0,63) \cdot 10^{-4}$	0,011	0,076
Großhirn Kortex (N = 70)	$2,55 \cdot 10^{-5}$	$(1,05 - 4,06) \cdot 10^{-5}$	0,001	0,150
Motorkortex (N = 96)	$1,28 \cdot 10^{-4}$	$(-0,21 - 2,76) \cdot 10^{-4}$	0,063	0,091

Ergebnisse der linearen Modelle mit Gedächtnisleistung (abhängige Variable) und Volumen (unabhängige Variable), adjustiert für Alter, Bildung und Geschlecht. Die Ergebnisse wurden angegeben mit β -Koeffizient (β), 95% Konfidenzintervall (CI), p-Wert und der Effektstärke partielles η^2 (η^2 part). Zu jedem Volumen ist die Anzahl (N) der eingeschlossenen Teilnehmenden angegeben. Abkürzungen: CA = Cornu Ammonis, GD = Gyrus Dentatus, AAA = Anterior Amygdaloid Area, CATA = Cortico-amygdaloid Transition Area

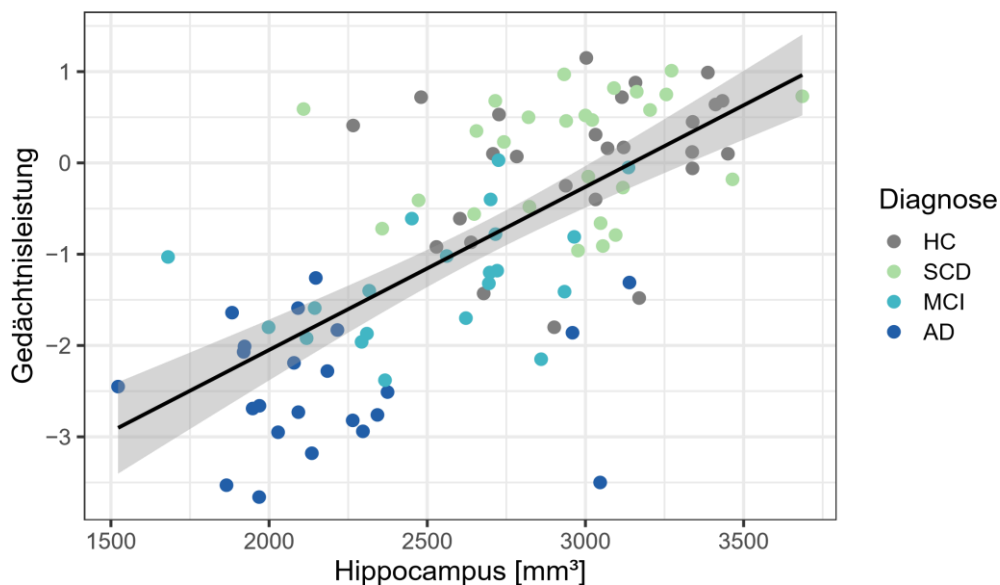


Abbildung 11: Zusammenhang von Hippocampusvolumen und Gedächtnisleistung

Unadjustierte Ergebnisse des Zusammenhanges vom Hippocampusvolumen [mm^3] und der Gedächtnisleistung an Visitenzeitpunkt eins (V1). Die Punkte entsprechen den einzelnen Teilnehmenden (N = 96) zum Zeitpunkt V1 und sind nach diagnostischen Gruppen eingefärbt. Die Regressionsgerade ist mit 95% Konfidenzintervall aufgetragen. Abkürzungen: HC = Healthy Control, SCD = Subjective Cognitive Decline, MCI = Mild Cognitive Impairment, AD = Alzheimer Demenz

3.2. Longitudinale Analyse der Gedächtnisleistung und prognostische Aussagekraft der Volumina

Im Laufe der Visitertermine verkleinerte sich die Studienpopulation (Gründe in Punkt 2.2.), weshalb die demografischen Charakteristika erneut analysiert wurden. Es folgte die Analyse der Kognition an V2 und V3. Hierbei sollte vor allem evaluiert werden, ob sich das Gedächtnis der einzelnen Teilnehmenden im untersuchten Zeitraum veränderte, ob dies gehäuft in bestimmten Diagnose-Gruppen vorkam und sich die Gruppen durchschnittlich unterschiedlich entwickelten.

Da in der Querschnittsanalyse ein Zusammenhang zwischen Gedächtnisleistung und einigen Hirnvolumina festgestellt wurde, sollte untersucht werden, ob bestimmte Volumina eine Vorhersage treffen konnten, wie sich die Gedächtnisleistung in den nächsten Jahren entwickelt hat. Zunächst wurden die Ergebnisse beispielhaft anhand des Hippocampus dargestellt und anschließend mit den übrigen Hirnvolumina verglichen.

3.2.1. Studienpopulation

Die demographischen Charakteristika der longitudinalen Analysen werden in Tabelle 6 berichtet. Die V2 fand mit 61% der Teilnehmenden der V1 im Mittel 379 Tage (SD = 54 Tage) später statt. Der mittlere Zeitabstand lag zwischen 369 Tagen (SD = 13 Tage) Tagen bei den HC und 393 Tagen (SD = 99 Tage) bei den AD Teilnehmenden und unterschied sich damit nicht wesentlich zwischen den Diagnose-Gruppen ($p = 0,565$). Eine Person der Alzheimer Gruppe wurde verzögert nach 791 Tagen getestet. Der Anteil von Teilnehmerinnen schwankte zwischen 29% in der MCI Gruppe und 57% in der SCD Gruppe ($p = 0,341$). Durch das vornehmliche Ausscheiden von älteren Alzheimerteilnehmenden lag der Altersdurchschnitt der AD nun bei 74 Jahren (SD = 6 Jahre). Damit waren sie weiterhin die älteste Gruppe und die SCD mit durchschnittlich 70 Jahren (SD = 6 Jahre) weiterhin am jüngsten ($p = 0,263$). Die mittleren Bildungsjahre lagen zwischen 14,1 Jahren (SD = 2,5 Jahre) bei den AD bis zu 15,6 Jahren (SD = 2,1 Jahre) bei den SCD Teilnehmenden ($p = 0,344$). Die Verteilung der ApoE4 Allel tragenden Teilnehmenden war wie bei V1 mit zunehmender Pathologie der Gruppe ansteigend ($p = 0,010$).

Die V3 fand mit 36% der ursprünglichen Teilnehmenden im Schnitt nach 1101 Tagen (SD = 87 Tage) statt. Eine Person der Alzheimer Gruppe hatte bereits nach 730 Tagen die V3. Insgesamt unterschied sich der Zeitabstand mit im Mittel 1107 Tagen (SD = 46 Tage) bei HC bis 1129 Tagen (SD = 71 Tage) bei SCD zu V1 nicht wesentlich zwischen den Gruppen ($p = 0,081$). Es nahmen 17% Teilnehmerinnen in der AD und 59% bei den HC Gruppe teil ($p = 0,300$). Die Altersverteilung änderte sich durch das Ausscheiden von vor allem älteren Teilnehmenden. Die

jüngste Gruppe bildeten nun MCI mit 69 Jahren (SD = 5 Jahre) und die älteste Gruppe HC mit 72 Jahren (SD = 8 Jahre) ($p = 0,837$). Die mittleren Bildungsjahre lagen zwischen 14,1 Jahren (SD = 2,5 Jahre) bei den AD und 15,5 Jahren (SD = 2,4 Jahre) bei den SCD ($p = 0,573$). Der Anteil an Teilnehmenden mit ApoE4 Allel war höher in der MCI und AD Gruppe ($p = 0,042$).

Tabelle 6: Demographische Charakteristika der Studienpopulation an den Visitenzeitpunkten zwei (V2) und drei (V3)

Parameter	Total	HC	SCD	MCI	AD	p-Wert
V2						
Anzahl N	69	23	14	14	18	
Messzeitpunkt [Tage]	379 ± 54	369 ± 13	383 ± 33	377 ± 25	393 ± 99	0,565 ^b
Geschlecht N_{weiblich} (%)	33 (47,8%)	13 (56,5%)	8 (57,1%)	4 (28,6%)	8 (47,8%)	0,341 ^a
Alter bei V1 [Jahre]	72 ± 7	71 ± 8	70 ± 6	71 ± 6	74 ± 6	0,263 ^b
Bildung [Jahre]	14,7 ± 2,6	14,4 ± 3	15,6 ± 2,1	15 ± 2,2	14,1 ± 2,5	0,344 ^b
ApoE4 N_G/N_{Nicht G} (%_G)	32 / 35 (47,8%)	5 / 18 (21,7%)	6 / 7 (46,2%)	9 / 5 (64,3%)	12 / 5 (70,6%)	0,010 ^a
V3						
Anzahl N	40	17	11	6	6	
Messzeitpunkt [Tage]	1101 ± 87	1107 ± 46	1129 ± 71	1112 ± 54	1019 ± 177	0,081 ^b
Geschlecht N_{weiblich} (%)	18 (45%)	10 (58,8%)	5 (45,5%)	2 (33,3%)	1 (16,7%)	0,309 ^a
Alter bei V1 [Jahre]	71 ± 7	72 ± 8	71 ± 6	69 ± 5	70 ± 7	0,837 ^b
Bildung [Jahre]	14,9 ± 2,6	15 ± 3,1	15,5 ± 2,4	14,5 ± 1,6	13,7 ± 2,6	0,573 ^b
ApoE4 N_G/N_{Nicht G} (%_G)	21 / 19 (51,2%)	5 / 12 (29,4%)	6 / 6 (50,0%)	5 / 1 (83,3%)	5 / 1 (83,3%)	0,042 ^a

Die Daten wurden als Mittelwerte ± Standardabweichung oder als Anzahl N (gegebenenfalls Prozent einer Gruppe) berichtet. Gruppenunterschiede in kategorialen Variablen wurden mit Chi² Test (^a), in kontinuierlichen Variablen mit ANOVA (^b) geprüft und deren p-Wert berichtet. Abkürzungen: HC = Healthy Control, SCD = Subjective Cognitive Decline, MCI = Mild Cognitive Impairment, AD = Alzheimer Demenz, V = Visitenzeitpunkt, G = Genträger

3.2.2. Gedächtnisleistung über drei Jahre

Wie schon bei V1 unterschied sich die auf Alter, Bildung und Geschlecht adjustierte Gedächtnisleistung der Diagnose-Gruppen auch an V2. Alzheimer Teilnehmende erbrachten die geringste Gedächtnisleistung im Vergleich zu HC (Mittlere adjustierte Differenz (MAD) = -2,57; CI: -3,05 – -2,08; $p < 0,001$), SCD (MAD = -2,46; CI: -3,03 – -1,90; $p < 0,001$) und MCI (MAD = -1,18; CI: -1,73 – -0,64; $p < 0,001$). Die MCI Teilnehmenden schnitten schlechter als HC (MAD = -1,38; CI: -1,90 – -0,87; $p < 0,001$) und SCD (MAD = -1,28; CI: -1,86 – -0,70; $p < 0,001$) ab. Die SCD und HC Gruppe unterschieden sich kaum (MAD = -0,11; CI: -0,62 – 0,41; $p = 0,949$).

Ähnlich zeigten sich die Zahlen nach rund drei Jahren an V3. Weiterhin am schlechtesten schnitten die Alzheimer Teilnehmenden im Vergleich zu HC (MAD = -3,16; CI: -4,16 – -2,15; $p < 0,001$), SCD (MAD = -2,85; CI: -3,89 – -1,80; $p < 0,001$) und MCI (MAD = -1,48; CI: -2,62 – -0,35, $p = 0,006$) ab. Auch hier war die durchschnittliche Gedächtnisleistung der MCI Gruppe schlechter als die der HC (MAD = -1,62; CI: -2,62 – -0,72; $p = 0,001$) und SCD Gruppe (MAD = -1,36; CI: -2,36 – -0,36; $p = 0,004$). SCD und HC Teilnehmende unterschieden sich weiterhin nicht wesentlich voneinander ($\beta = -0,31$; CI: -1,07 – 0,44; $p = 0,682$).

Tabelle 7: Adjustierte Gedächtnisleistung an den Visitenzeitpunkten eins (V1), zwei (V2) und drei (V3)

Visite	HC	SCD	MCI	AD	p-Wert
V1	-0,01 (-0,25 – 0,23)	-0,02 (-0,25 – 0,20)	-1,28 (-1,53 – -1,03)	-2,25 (-2,51 – -2,00)	< 0,001
V2	0,09 (-0,15 – 0,33)	-0,01 (-0,32 – 0,30)	-1,29 (-1,60 – -0,99)	-2,48 (-2,76 – -2,20)	< 0,001
V3	0,25 (-0,11 – 0,61)	-0,06 (-0,51 – 0,38)	-1,42 (-2,03 – -0,82)	-2,91 (-3,55 – -2,26)	< 0,001

Für Alter, Bildung und Geschlecht adjustierte mittlere Ergebnisse des Gedächtnisscores (95% Konfidenzintervall). Die ANCOVA prüfte auf Unterschiede der Ergebnisse zwischen den diagnostischen Gruppen. Abkürzungen: HC = Healthy Control, SCD = Subjective Cognitive Decline, MCI = Mild Cognitive Impairment, AD = Alzheimer Demenz, V = Visitenzeitpunkt

In Abbildung 12 wird der Verlauf der Gedächtnisleistung jedes Teilnehmenden über drei Jahre dargestellt. In der HC Gruppe zeigte sich bei nahezu allen Teilnehmenden eine konstante Gedächtnisleistung über drei Jahre. Die SCD Teilnehmenden zeigten zu Beginn eine ähnliche Gedächtnisleistung wie HC und blieben im Mittel ebenfalls konstant. Ebenso durchschnittlich konstant blieb die Leistung der MCI Teilnehmenden, die allerdings bei einer geringeren Ausgangsleistung starteten. In der MCI Gruppe fiel allerdings bei fünf der sechs Teilnehmenden über drei Jahre eine stabile Leistung auf, während sich die Leistung eines Teilnehmenden

verschlechterte. Ebenso zeigte auch ein SCD Teilnehmender eine Verschlechterung der Gedächtnisleistung. Bei den AD Teilnehmenden war schon im ersten Jahr der absteigende Trend sichtbar, der sich über die nächsten Jahre fortsetzte.

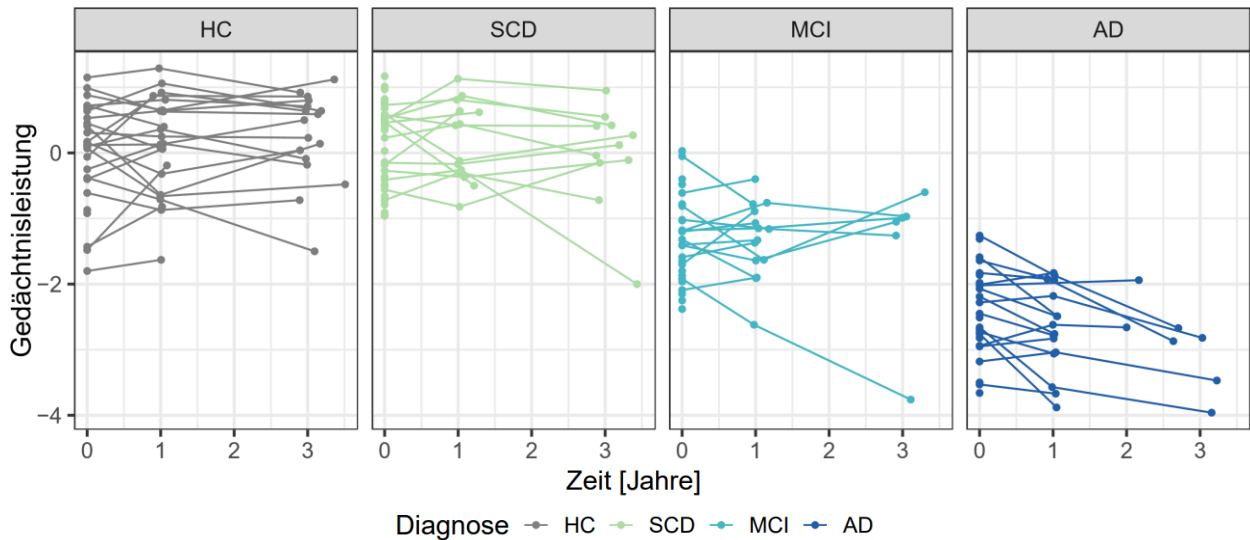


Abbildung 12: Entwicklung der Gedächtnisleistung jedes Teilnehmenden über die Studiendauer

Unadjustierte Ergebnisse des Gedächtnisscores jedes Teilnehmenden zu den exakten Zeitpunkten der Visiten. Die Ergebnisse eines Teilnehmenden sind verbunden durch eine Linie. $N = 111$ (219 Datenpunkte). Abkürzungen: HC = Healthy Control, SCD = Subjective Cognitive Decline, MCI = Mild Cognitive Impairment, AD = Alzheimer Demenz

Das gemischte Modell 1 (Tabelle 8) ergab kaum eine jährliche Veränderung, allenfalls eine minimale Verbesserung der Gedächtnisleistung für HC ($\beta = 0,02$; CI: $-0,06 - 0,09$; $p = 0,708$). Es zeigte sich eine geringe jährliche Verschlechterung von $-0,04$ Punkten im Gedächtnisscore in der SCD (CI: $-0,14 - 0,05$; $p = 0,351$) und von $-0,04$ Punkten in der MCI Gruppe (CI: $-0,16 - 0,08$; $p = 0,531$). Alzheimer Erkrankte verloren pro Jahr $-0,26$ Punkte (CI: $-0,38 - -0,13$; $p < 0,001$) der Gedächtnisleistung. Die Diagnose erklärte zusammen mit Alter, Bildung und Geschlecht 77,3% der Varianz der Gedächtnisleistung dieser Studienpopulation ($R^2 = 0,773$). Der geschätzte Verlauf der Entwicklung abhängig von der Diagnose ist in Abbildung 13 dargestellt.

Tabelle 8: Entwicklung der Gedächtnisleistung im Verlauf von drei Jahren (Modell 1)

Modell 1	β	CI	p-Wert	R ²
Intercept	-1,29	0,02 – 2,57	0,002	
Diagnose SCD	-0,03	-0,33 – 0,28	0,867	0,000
Diagnose MCI	-1,30	-1,62 – -0,98	< 0,001	0,244
Diagnose AD	-2,25	-2,58 – -1,92	< 0,001	0,488
M	0,02	-0,06 – 0,09	0,707	0,000
Alter	-0,04	-0,05 – -0,02	< 0,001	0,131
Bildung	0,08	0,04 – 0,12	< 0,001	0,089
Geschlecht	0,27	0,05 – 0,49	0,023	0,039
Diagnose SCD * M	-0,06	-0,18 – 0,06	0,338	0,002
Diagnose MCI * M	-0,05	-0,20 – 0,09	0,465	0,001
Diagnose AD * M	-0,27	-0,42 – -0,13	< 0,001	0,025
marginales R² für Gesamtmodell				0,773

Regressionskoeffizienten aus dem linearen gemischten Modell 1 (random intercept model) mit Gedächtnisleistung als abhängiger Variable, der Interaktion Diagnose * Messzeitpunkt (M) als feste Faktoren und Adjustierung für Alter, Bildung und Geschlecht. N = 111 Teilnehmende (219 Datenpunkte). Die Ergebnisse sind angegeben mit β -Koeffizient (β), 95% Konfidenzintervall (CI), p-Wert und Effektstärke (R²). Abkürzungen: SCD = Subjective Cognitive Decline, MCI = Mild Cognitive Impairment, AD = Alzheimer Demenz

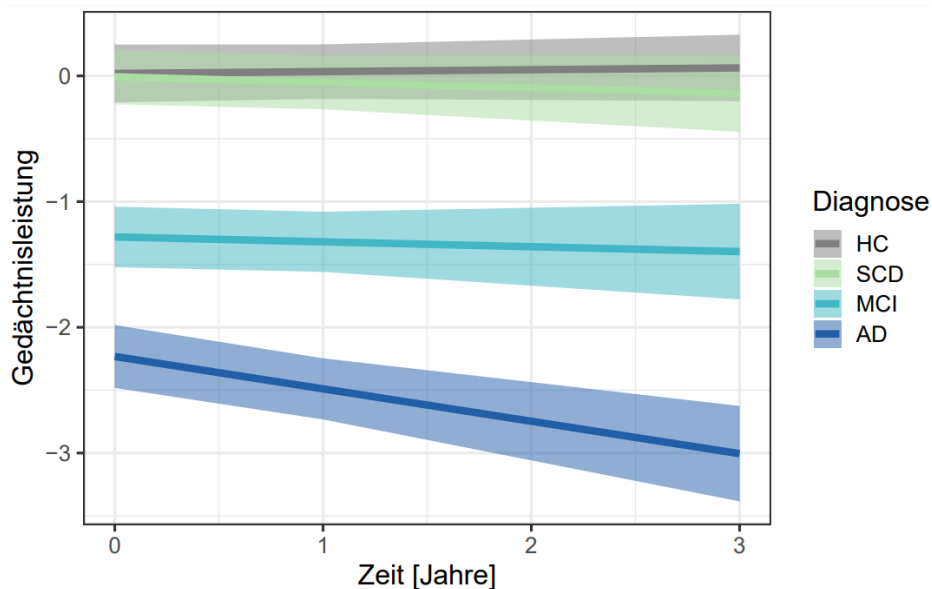


Abbildung 13: Geschätzte Entwicklung der Gedächtnisleistung im Verlauf von drei Jahren nach Diagnose-Gruppe

Für Alter, Bildung und Geschlecht adjustierte mittlere Effekte und 95% Konfidenzintervall aus dem gemischten Modell 1 (random intercept model) mit Gedächtnisleistung als abhängiger Variable, der Interaktion Diagnose * Messzeitpunkt als feste Faktoren und Adjustierung für Alter, Bildung und Geschlecht. N = 111 (219 Datenpunkte). Abkürzungen: HC = Healthy Control, SCD = Subjective Cognitive Decline, MCI = Mild Cognitive Impairment, AD = Alzheimer Demenz

3.2.3. Prognostische Aussagekraft der Hirnvolumina auf die Entwicklung der Gedächtnisleistung in den folgenden drei Jahren

Welche Aussagekraft die verschiedenen Hirnvolumina bei der Aufstellung einer Prognose über die Veränderung der Gedächtnisleistung im Laufe der nächsten drei Jahre hatten, wird exemplarisch und repräsentativ für alle Volumina zunächst für das Hippocampusvolumen dargestellt. Das Ergebnis dieses gemischten Modell 2 ist in Tabelle 9 angegeben.

Tabelle 9: Prognostische Aussagekraft des Hippocampus auf die Entwicklung der Gedächtnisleistung (Modell 2)

Modell 2	β	CI	p-Wert	R ²
Intercept	-5,87	-8,86 – -2,88	< 0,001	
Hippocampus V1	1,63*10 ⁻³	(1,20 – 2,05)*10 ⁻³	< 0,001	0,272
M	-0,71	-1,02 – -0,40	< 0,001	0,021
Alter	-0,02	-0,05 – 0,01	0,286	0,011
Bildung	0,12	0,05 – 0,18	< 0,001	0,098
Geschlecht	0,28	-0,08 – 0,64	0,133	0,022
Hippocampus V1 * M	0,24*10 ⁻³	(0,13 – 0,35)*10 ⁻³	< 0,001	0,018
marginales R² für Gesamtmodell				0,563

Regressionskoeffizienten aus dem linearen gemischten Modell 2 (random intercept model) mit Gedächtnisleistung als abhängiger Variable, der Interaktion Volumen bei Visitenzeitpunkt (V) 1 * Messzeitpunkt (M) als feste Faktoren und Adjustierung für Alter, Bildung und Geschlecht. N = 96 Teilnehmende (198 Datenpunkte). Die Ergebnisse sind angegeben mit β -Koeffizient (β), 95% Konfidenzintervall (CI), p-Wert und Effektstärke (R²).

Die Interaktion Hippocampus * Messzeitpunkt in Tabelle 8 zeigte, dass die Änderungsrate der Gedächtnisleistung deutlich vom Volumen des Hippocampus bei V1 abhing ($\beta = 0,24 \cdot 10^{-3}$; CI: $(0,13 - 0,35) \cdot 10^{-3}$; $p < 0,001$; $R^2 = 0,018$). Bei einem über die ganze Population gerechneten durchschnittlichen Hippocampusvolumen von $2,68 \cdot 10^3 \text{ mm}^3$ (SD = $0,48 \cdot 10^3 \text{ mm}^3$) erreichten Teilnehmende im Gedächtnisscore einen Wert von -0,82 Punkten (CI: -1,08 – -0,56) bei V1 und hatten einen prognostizierten jährlichen Gedächtnisverlust von -0,06 Punkten (CI: -0,11 – -0,01; $p = 0,014$). Teilnehmende, deren Volumen eine Standardabweichung größer war ($3,16 \cdot 10^3 \text{ mm}^3$), hatten bei V1 einen durchschnittlichen Score von -0,04 Punkten (CI: 0,40 – 0,32) und jährlich laut Prognose einen leichten Zuwachs der Gedächtnisleistung von 0,05 Punkten (CI: -0,02 – 0,12; $p = 0,127$). Teilnehmende, deren Hippocampusvolumen eine Standardabweichung unter dem mittleren Volumen ($2,20 \cdot 10^3 \text{ mm}^3$) lag, begannen bei V1 mit einem Gedächtnisscore von -1,60 Punkten (CI: -1,91 – -1,29) und zeigten prognostisch einen jährlichen Abfall um -0,18 Punkte (CI: -0,26 – -0,10; $p < 0,001$). Dieser prognostizierte Verlauf wird in Abbildung 14 dargestellt. Demnach zeigten Teilnehmende mit einem durchschnittlichen und überdurchschnittlichen Hippocampusvolumen eine weitgehend stabile Gedächtnisleistung mit geringer Änderungsrate in

den nächsten Jahren und Teilnehmende mit einem unterdurchschnittlichen Volumen hingegen einen Abfall der Leistung.

Dieses Modell 2 erklärte insgesamt 56,3% der Varianz der Gedächtnisleistung. Allein 29,0% wurden durch das Hippocampusvolumen erklärt. Ebenfalls mit 9,8% Varianzerklärung einen hohen Einfluss auf die Entwicklung hat der Bildungsstatus der Erkrankten.

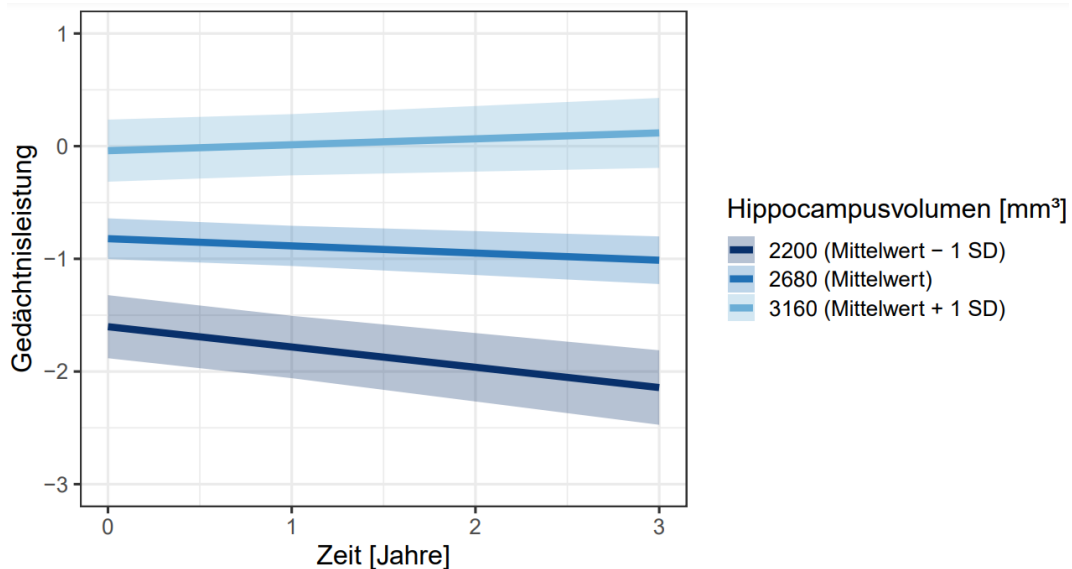


Abbildung 14: Anhand des Hippocampusvolumens prognostizierte Entwicklung der Gedächtnisleistung

Für Alter, Bildung und Geschlecht adjustierte mittlere Effekte aus dem gemischten Modell 2 (random intercept model) und 95% Konfidenzintervall mit Gedächtnisleistung als abhängiger Variable und der Interaktion Volumen * Messzeitpunkt als feste Faktoren exemplarisch für Individuen mit mittlerem Hippocampusvolumen von $2,68 \cdot 10^3$, mittlerem Volumen zuzüglich einer Standardabweichung (SD) ($3,16 \cdot 10^3$) und abzüglich einer Standardabweichung ($2,20 \cdot 10^3$). $N = 96$ (198 Datenpunkte).

Wurde zusätzlich die Diagnose der Teilnehmenden in das Modell eingefügt und somit dafür korrigiert (Modell 3), veränderte sich der Einfluss des Volumens auf die Entwicklung des Gedächtnisses (Tabelle 10). Die Diagnosen erklärten zusammen bereits 70,1% der Varianz der Gedächtnisleistung. Das heißt das Krankheitsstadium kann als starker Einflussfaktor angesehen werden. Damit ersetzen die Diagnosen größtenteils den Einfluss des Hippocampus, der im vorherigen Modell mit seiner unterschiedlichen Durchschnittsgröße in den Gruppen die Pathologie repräsentierte. Der Hippocampus hatte jedoch auch weiterhin eine prognostische Aussagekraft auf die Entwicklung des Gedächtnisses (Hippocampus * Messzeitpunkt). Die Änderungsrate des Gedächtnisses in Abhängigkeit vom Hippocampusvolumen entsprach dabei etwa denen des vorherigen Modells und war bei Teilnehmenden mit mittlerem Hippocampus Volumen -0,07 (CI: -0,12 – -0,02; $p = 0,011$). Bei Teilnehmenden mit einem eine Standardabweichung größerem Hippocampusvolumen war die jährliche Veränderung 0,05 (CI: -0,02 – 0,12; $p = 0,134$) und bei Teilnehmenden mit einem eine Standardabweichung niedrigerem Volumen -0,18 (CI: -0,26 – -0,10; $p < 0,001$). Obwohl die Diagnosen bereits so viel

Varianz der Gedächtnisleistung erklärten, kamen durch die Hippocampusvariablen weitere 5,6% hinzu. Insgesamt wurden durch alle festen Faktoren dieses Modells 78,3% der Varianz des Gedächtnisses zu den Zeitpunkten erklärt.

Tabelle 10: Prognostische Aussagekraft des Hippocampus auf die Entwicklung der Gedächtnisleistung bei bekannter Diagnose (Modell 3)

Modell 3	β	CI	p-Wert	R ²
Intercept	-0,85	-3,04 – 1,36	0,469	
Hippocampus V1	$0,33 \cdot 10^{-3}$	$(-0,04 – 0,70) \cdot 10^{-3}$	0,092	0,019
Diagnose SCD	-0,05	-0,37 – 0,26	0,751	0,001
Diagnose MCI	-1,17	-1,53 – -0,81	< 0,001	0,255
Diagnose AD	-2,15	-2,57 – -1,74	< 0,001	0,445
M	-0,72	-1,02 – -0,41	< 0,001	0,038
Alter	-0,02	-0,04 – -0,00	0,064	0,030
Bildung	0,08	0,04 – 0,13	< 0,001	0,097
Geschlecht	0,18	-0,07 – 0,42	0,175	0,017
Hippocampus V1 * M	$0,24 \cdot 10^{-3}$	$(0,13 – 0,35) \cdot 10^{-3}$	< 0,001	0,037
Marginales R² für Gesamtmodell				0,783

Regressionskoeffizienten aus dem linearen gemischten Modell 3 (random intercept model) mit Gedächtnisleistung als abhängiger Variable, der Interaktion Volumen bei Visitenzeitpunkt (V) 1 * Messzeitpunkt (M) als feste Faktoren und Adjustierung für die Diagnose, Alter, Bildung und Geschlecht. N = 96 Teilnehmende (198 Datenpunkte). Die Ergebnisse sind angegeben mit β -Koeffizient (β), 95% Konfidenzintervall (CI), p-Wert und Effektstärke (R²). Abkürzungen: HC = Healthy Control, SCD = Subjective Cognitive Decline, MCI = Mild Cognitive Impairment, AD = Alzheimer Demenz

Diese Modelle 2 und 3 wurden für jedes Volumen angewendet (Zusammenfassung in Tabelle 11 und Tabelle 12). Ziel war die Ermittlung der Volumina, welche die stärkste prognostische Aussagekraft für die Veränderung der Gedächtnisleistung hatten. Dafür wurden die Effektstärken R²_{Volumen*Messzeitpunkt (Vol*M)}, R²_{Vol*M} + R²_{Vol} und R²_{marginal (marg)} verglichen. Im Modell 2, also ohne berücksichtigte Diagnose, zeigten sich als aussagekräftigste Volumina der gesamte Hippocampus ($\beta_{Vol*M} = 0,24 \cdot 10^{-3}$; CI_{Vol*M}: $(0,13 – 0,35) \cdot 10^{-3}$; p_{Vol*M} < 0,001; R²_{Vol*M} = 1,8%; R²_{Vol*M} + R²_{Vol} = 29,0%; R²_{marg} = 56,3%) sowie der akzessorische basale Kern der Amygdala ($\beta_{Vol*M} = 0,23 \cdot 10^{-2}$; CI_{Vol*M}: $(0,11 – 0,35) \cdot 10^{-2}$; p_{Vol*M} < 0,001; R²_{Vol*M} = 1,4%; R²_{Vol*M} + R²_{Vol} = 28,3%; R²_{marg} = 54,8%) und Subiculum ($\beta_{Vol*M} = 0,11 \cdot 10^{-2}$; CI_{Vol*M}: $(0,08 – 0,24) \cdot 10^{-2}$; p_{Vol*M} < 0,001; R²_{Vol*M} = 1,4%; R²_{Vol*M} + R²_{Vol} = 25,1%; R²_{marg} = 52,3%). Die Modelle insgesamt kamen auf eine Effektstärke von 56,3% für den Hippocampus, 54,8% für den akzessorischen basalen Kern der Amygdala und 52,3% beim Subiculum. Die übrigen Hippocampus und Amygdala Volumina zeigten mit marginalen Effektstärken von 41-51% ebenfalls eine gute Aussagekraft. Die CA4/GD Region, der mediale Kern, sowie die vier Kortexvolumina hatten hingegen unter 37% marginale Effekte, die vor allem durch Alter, Bildung und Geschlecht entstanden.

Tabelle 11: Prognostische Aussagekraft der Volumina auf die Entwicklung der Gedächtnisleistung (Modell 2)

Volumina	β_{Vol*M}	CI_{Vol*M}	p_{Vol*M}	R^2_{Vol*M}	R^2_{Vol+} R^2_{Vol*M}	R^2_{marg}
Hippocampus Volumina (N = 96, D = 198)						
Hippocampus	$0,24*10^{-3}$	$(0,13 - 0,35)*10^{-3}$	$< 0,001$	0,018	0,290	0,563
CA1	$0,10*10^{-2}$	$(0,05 - 0,14)*10^{-2}$	$< 0,001$	0,015	0,211	0,500
CA2/CA3	$0,36*10^{-2}$	$(0,07 - 0,64)*10^{-2}$	$< 0,001$	0,005	0,152	0,427
CA4/GD	$0,06*10^{-1}$	$(0,02 - 0,09)*10^{-1}$	0,004	0,007	0,085	0,359
Subiculum	$0,11*10^{-2}$	$(0,08 - 0,24)*10^{-2}$	$< 0,001$	0,014	0,251	0,523
Molekularschicht	$0,23*10^{-2}$	$(0,12 - 0,34)*10^{-2}$	$< 0,001$	0,014	0,163	0,446
Amygdala Volumina (N = 96, D = 198)						
Amygdala	$0,33*10^{-3}$	$(0,13 - 0,53)*10^{-3}$	0,001	0,010	0,224	0,494
Lateraler Kern	$0,06*10^{-2}$	$(0,01 - 0,11)*10^{-2}$	0,012	0,005	0,149	0,420
Basaler Kern	$0,14*10^{-2}$	$(0,06 - 0,22)*10^{-2}$	$< 0,001$	0,011	0,239	0,512
Akzessorischer basaler Kern	$0,23*10^{-2}$	$(0,11 - 0,35)*10^{-2}$	$< 0,001$	0,014	0,283	0,548
AAA	$0,08*10^{-1}$	$(0,02 - 0,14)*10^{-1}$	0,009	0,006	0,137	0,411
Zentraler Kern	$0,13*10^{-1}$	$(0,07 - 0,19)*10^{-1}$	$< 0,001$	0,015	0,233	0,502
Medialer Kern	$0,22*10^{-1}$	$(0,12 - 0,32)*10^{-1}$	$< 0,001$	0,013	0,091	0,347
Kortikaler Kern	$0,18*10^{-1}$	$(0,06 - 0,29)*10^{-1}$	0,004	0,007	0,174	0,436
CATA	$0,36*10^{-2}$	$(0,14 - 0,70)*10^{-2}$	0,001	0,009	0,178	0,460
Paralaminarer Kern	$0,11*10^{-1}$	$(0,04 - 0,18)*10^{-1}$	0,002	0,008	0,168	0,449
Großhirn Volumina						
Parietallappen Kortex (N = 96, D = 199)	$0,06*10^{-4}$	$(-0,04 - 0,16)*10^{-5}$	0,221	0,001	0,109	0,362
Frontallappen Kortex (N = 87, D = 182)	$0,06*10^{-4}$	$(-0,00 - 0,12)*10^{-5}$	0,053	0,003	0,051	0,290
Großhirn Kortex (N = 70, D = 141)	$0,19*10^{-5}$	$(-0,13 - 0,50)*10^{-5}$	0,252	0,002	0,109	0,347
Motorkortex (N = 96, D = 199)	$-0,10*10^{-4}$	$(-0,48 - 0,28)*10^{-4}$	0,613	0,000	0,018	0,225

Regressionskoeffizienten der Interaktion Volumen * Jahr aus dem linearen gemischten Modell 2 (random intercept model) mit Gedächtnisleistung als abhängiger Variable, der Interaktion Volumen bei Visitenzeitpunkt (V) 1 * Messzeitpunkt (M) als feste Faktoren und Adjustierung für Alter, Bildung und Geschlecht. Die Anzahl (N) der Teilnehmenden und Datenpunkte (D) sind bei den entsprechenden Volumina vermerkt. Die Ergebnisse sind angegeben mit β -Koeffizient der Interaktion Volumen V1 * M (β_{Vol*M}), 95% Konfidenzintervall (CI_{Vol*M}), p-Wert (p_{Vol*M}) und Effektstärke (R^2) der Interaktion Volumen V1 * M (R^2_{Vol*M}), Volumen V1 * M + Volumen ($R^2_{Vol+Vol*M}$) und der festen Effekte ($R^2_{marginal}$). Abkürzungen: CA = Cornu Ammonis, GD = Gyrus Dentatus, AAA = Anterior Amygdaloid Area, CATA = Cortico-amygdaloid Transition Area

War die Diagnose bekannt (Modell 3), stiegen die marginalen Effektstärken aller Modelle auf über 74,7% an und damit auch die erklärte Varianz der Gedächtnisentwicklung. Nur eine geringe Varianz konnte noch durch die Volumina selbst erklärt werden. Ein Großteil wurde durch die ins Modell eingebrachten Diagnosen erklärt. Die Interaktion Volumen * Messzeitpunkt hatte allerdings einen erhaltenen beziehungsweise sogar stärkeren Einfluss verglichen mit dem Modell 2. Gemessen an den Effektstärken mit $R^2_{Vol*M} \geq 3,0\%$ und $R^2_{Vol} + R^2_{Vol*M} \geq 4,5\%$ hatten die Region CA1 ($\beta_{Vol*M} = 0,10*10^{-2}$; $CI_{Vol*M}: (0,05 - 0,14)*10^{-2}$; $p_{Vol*M} < 0,001$; $R^2_{Vol*M} = 3,5\%$; $R^2_{Vol*M} + R^2_{Vol} = 5,6\%$; $R^2_{marg} = 78,5\%$), der Hippocampus ($\beta_{Vol*M} = 0,24*10^{-3}$; $CI_{Vol*M}: (0,13 - 0,35)*10^{-3}$; $p_{Vol*M} < 0,001$; $R^2_{Vol*M} = 3,7\%$; $R^2_{Vol*M} + R^2_{Vol} = 5,6\%$; $R^2_{marg} = 78,3\%$), das Subiculum ($\beta_{Vol*M} = 0,16*10^{-2}$; $CI_{Vol*M}: (0,08 - 0,23)*10^{-2}$; $p_{Vol*M} < 0,001$; $R^2_{Vol*M} = 3,3\%$; $R^2_{Vol*M} + R^2_{Vol} = 5,0\%$; $R^2_{marg} = 77,9\%$) und der akessorische basale Kern ($\beta_{Vol*M} = 0,24*10^{-2}$; $CI_{Vol*M}: (0,12 - 0,36)*10^{-2}$; $p_{Vol*M} < 0,001$; $R^2_{Vol*M} = 3,1\%$; $R^2_{Vol*M} + R^2_{Vol} = 4,7\%$; $R^2_{marg} = 77,8\%$) den größten Anteil an der Varianzerklärung der Gedächtnisentwicklung. Gleichzeitig war auch das marginale R^2 mit rund 78% in den Modellen dieser Volumina am größten. Die Molekularschicht ($\beta_{Vol*M} = 0,23*10^{-2}$; $CI_{Vol*M}: (0,12 - 0,34)*10^{-2}$; $p_{Vol*M} < 0,001$; $R^2_{Vol*M} = 3,2\%$; $R^2_{Vol*M} + R^2_{Vol} = 3,5\%$; $R^2_{marg} = 77,6\%$), der zentrale Kern ($\beta_{Vol*M} = 0,13*10^{-1}$; $CI_{Vol*M}: (0,07 - 0,19)*10^{-1}$; $p_{Vol*M} < 0,001$; $R^2_{Vol*M} = 3,2\%$; $R^2_{Vol*M} + R^2_{Vol} = 3,3\%$; $R^2_{marg} = 76,7\%$) und der mediale Kern ($\beta_{Vol*M} = 0,22*10^{-1}$; $CI_{Vol*M}: (0,11 - 0,32)*10^{-1}$; $p_{Vol*M} < 0,001$; $R^2_{Vol*M} = 3,3\%$; $R^2_{Vol*M} + R^2_{Vol} = 3,8\%$; $R^2_{marg} = 76,3\%$) zeigten eine hohe Effektstärke der Interaktion Volumen * Messzeitpunkt (R^2_{Vol*M}), allerdings eine geringe Effektstärke des Volumens (R^2_{Vol}) selbst. Dem entgegengesetzt war das R^2_{Vol*M} des Parietallappens gering und das R^2_{Vol} höher, sodass mit $R^2_{Vol} + R^2_{Vol*M} = 5,5\%$ ein messbarer Einfluss auf die Gedächtnisentwicklung bestand ($\beta_{Vol*M} = 0,06*10^{-4}$; $CI_{Vol*M}: (-0,04 - 0,15)*10^{-4}$; $p_{Vol*M} = 0,267$; $R^2_{Vol*M} = 0,3\%$; $R^2_{Vol*M} + R^2_{Vol} = 5,5\%$; $R^2_{marg} = 77,0\%$). Die übrigen Variablen zeigten geringere Effekte ($R^2_{Vol*M} < 2,5\%$ und $R^2_{Vol} + R^2_{Vol*M} < 4,0\%$).

Tabelle 12: Prognostische Aussagekraft der Volumina auf die Entwicklung der Gedächtnisleistung bei bekannter Diagnose (Modell 3)

Volumina	β_{Vol*M}	CI_{Vol*M}	p_{Vol*M}	R^2_{Vol*M}	$R^2_{Vol} + R^2_{Vol*M}$	R^2_{marg}
Hippocampus Volumina (N = 96, D = 198)						
Hippocampus	$0,24*10^{-3}$	$(0,13 - 0,35)*10^{-3}$	$< 0,001$	0,037	0,056	0,783
CA1	$0,10*10^{-2}$	$(0,05 - 0,14)*10^{-2}$	$< 0,001$	0,035	0,056	0,785
CA2/CA3	$0,37*10^{-2}$	$(0,09 - 0,65)*10^{-2}$	0,012	0,014	0,017	0,766
CA4/GD	$0,06*10^{-2}$	$(0,02 - 0,09)*10^{-2}$	0,004	0,018	0,020	0,766
Subiculum	$0,16*10^{-2}$	$(0,08 - 0,23)*10^{-2}$	$< 0,001$	0,033	0,050	0,779
Molekularschicht	$0,23*10^{-2}$	$(0,12 - 0,34)*10^{-2}$	$< 0,001$	0,032	0,035	0,776

Volumina	β_{Vol*M}	CI_{Vol*M}	p_{Vol*M}	R^2_{Vol*M}	$R^2_{Vol} + R^2_{Vol*M}$	R^2_{marg}
Amygdala Volumina (N = 96, D = 198)						
Amygdala	$0,34*10^{-3}$	$(0,15 - 0,54)*10^{-3}$	< 0,001	0,023	0,031	0,771
Lateraler Kern	$0,07*10^{-2}$	$(0,02 - 0,11)*10^{-2}$	0,008	0,015	0,016	0,763
Basaler Kern	$0,14*10^{-2}$	$(0,06 - 0,22)*10^{-2}$	< 0,001	0,025	0,038	0,774
Akzessorischer basaler Kern	$0,24*10^{-2}$	$(0,12 - 0,36)*10^{-2}$	< 0,001	0,031	0,047	0,778
AAA	$0,08*10^{-1}$	$(0,02 - 0,14)*10^{-1}$	0,008	0,015	0,027	0,771
Zentraler Kern	$0,13*10^{-1}$	$(0,07 - 0,19)*10^{-1}$	< 0,001	0,032	0,033	0,767
Medialer Kern	$0,22*10^{-1}$	$(0,11 - 0,32)*10^{-1}$	< 0,001	0,033	0,038	0,763
Kortikaler Kern	$0,19*10^{-1}$	$(0,07 - 0,30)*10^{-1}$	0,003	0,020	0,024	0,766
CATA	$0,36*10^{-2}$	$(0,15 - 0,57)*10^{-2}$	0,001	0,022	0,039	0,775
Paralaminarer Kern	$0,11*10^{-1}$	$(0,04 - 0,18)*10^{-1}$	0,003	0,018	0,033	0,771
Großhirn Volumina						
Parietallappen Kortex (N = 96, D = 199)	$0,06*10^{-4}$	$(-0,04 - 0,15)*10^{-4}$	0,267	0,003	0,055	0,770
Frontallappen Kortex (N = 87, D = 182)	$0,06*10^{-4}$	$(0,00 - 0,11)*10^{-4}$	0,069	0,007	0,008	0,768
Großhirn Kortex (N = 70, D = 141)	$0,20*10^{-5}$	$(-0,11 - 0,51)*10^{-5}$	0,219	0,005	0,023	0,747
Motorkortex (N = 96, D = 199)	$-0,06*10^{-4}$	$(-0,43 - 0,31)*10^{-4}$	0,757	0,000	0,019	0,764

Regressionskoeffizienten der Interaktion Volumen * Jahr aus dem linearen gemischten Modell 3 (random intercept model) mit Gedächtnisleistung als abhängiger Variable, der Interaktion Volumen bei Visitenzeitpunkt (V) 1 * Messzeitpunkt (M) als feste Faktoren und Adjustierung für die diagnostische Gruppe, Alter, Bildung und Geschlecht. Die Anzahl (N) der Teilnehmenden und Datenpunkte (D) sind bei den entsprechenden Volumina vermerkt. Die Ergebnisse sind angegeben mit β -Koeffizient der Interaktion Volumen V1 * M (β_{Vol*M}), 95% Konfidenzintervall (CI_{Vol*M}), p-Wert (p_{Vol*M}) und Effektstärke (R^2) der Interaktion Volumen V1 * M (R^2_{Vol*M}), Volumen V1 * M + Volumen ($R^2_{Vol} + R^2_{Vol*M}$) und der festen Effekte ($R^2_{marginal}$). Abkürzungen: CA = Cornu Ammonis, GD = Gyrus Dentatus, AAA = Anterior Amygdaloid Area, CATA = Cortico-amygdaloid Transition Area

4. Diskussion

4.1. Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Die sichere Identifikation von Risikostadien für die Entwicklung einer Alzheimer Demenz könnte eine Schlüsselrolle in der bisher nur eingeschränkt erfolgreichen Therapieforschung der Alzheimer Erkrankung einnehmen. Ein Therapiebeginn in zeitigen präklinischen Stadien könnte möglicherweise einen Krankheitsprogress aufhalten. Da die volumetrischen Standardmarker Hippocampus und Großhirnkortex vor allem das Risikostadium SCD nicht sicher identifizieren können, war das Ziel dieser Arbeit der Vergleich mit den bis dato wenig untersuchten Volumina der hippocampalen Molekularschicht, der Amygdala und der Amygdala Kerne, gemessen im hochauflösenden 7T MRT, im Alzheimer Kontinuum von HC, SCD, MCI und AD. Der Vergleich wurde vorgenommen in Bezug auf die Größenunterschiede der Volumina in den Diagnose-Gruppen, den Zusammenhang der Volumina mit der Gedächtnisleistung und die prognostische Aussagekraft der Volumina auf die Entwicklung der Gedächtnisleistung in den nächsten drei Jahren. Dabei ergaben sich folgende Hauptergebnisse:

Erstens zeigten die Amygdala und ihre Kerne einen wesentlichen Volumenunterschied bereits zwischen dem HC und SCD Stadium, wodurch sie dem Hippocampus, kortikalen Volumina und der hippocampalen Molekularschicht in Bezug auf die Identifikation des Risikostadiums SCD überlegen waren.

Zweitens konnte zwischen Hippocampus, Amygdala sowie den meisten Subregionen und der Gedächtnisleistung ein positiver linearer Zusammenhang festgestellt werden. Dieser war deutlich stärker ausgeprägt als bei kortikalen Volumina.

Drittens konnte für die Volumina von Hippocampus, hippocampaler Molekularschicht sowie Amygdala und deren Subregionen mit guter Aussagekraft eine Prognose zur Entwicklung der Gedächtnisleistung getroffen werden. Die bis dato wenig untersuchte hippocampale Molekularschicht und Amygdala mit ihren Kernen waren dabei dem Standardmarker Hippocampus und seinen Subregionen nicht überlegen.

4.1.1. Querschnittsanalyse der Gedächtnisleistung und Volumina im Alzheimer Kontinuum

Die Gedächtnisleistung wurde in dieser Arbeit anhand eines Scores gemessen, welcher das Lernen neuer Inhalte mit sofortigem und verzögertem Abrufen, das Wiedererkennen von Gelerntem und das Arbeitsgedächtnis prüfte und bereits in einer Studie von Van de Rest et al.⁹¹ genutzt wurde. Wie erwartet erreichten Teilnehmende der Gruppen HC und SCD im Durchschnitt ähnliche Ergebnisse im Gedächtnisscore. MCI Teilnehmende schnitten durchschnittlich deutlich

schlechter als diese beiden Gruppen ab, gefolgt von den Alzheimer Teilnehmenden die ein nochmal wesentlich schlechteres Ergebnis als die MCI Gruppe erzielten. Diese Verteilung wurde in zahlreichen Studien ähnlich beobachtet. MCI und Alzheimer Erkrankte erreichen erfahrungsgemäß geringere Ergebnisse als die gesunden Kontrollteilnehmenden^{31,113,114}, während die kognitive Leistung von SCD und HC Gruppen sich in der Regel nicht unterscheidet^{31,113,114}. Letzteres entspricht der korrekten Stratifizierung der SCD Diagnose, da die Betroffenen definitionsgemäß keine objektiv messbaren kognitiven Einschränkungen aufweisen.

Im Folgenden werden die Gruppenunterschiede der Volumina im Alzheimer Kontinuum diskutiert. Der momentan wahrscheinlich wichtigste volumetrische Marker im Zusammenhang mit der Alzheimer Pathologie ist der Hippocampus²⁷, weshalb er als Vergleichsmarker genutzt werden soll. In dieser Arbeit zeigte der gesamte Hippocampus ein ähnliches Volumen in der HC und SCD Gruppe mit einem 2,4% geringgradig niedrigerem Durchschnittswert bei SCD Teilnehmenden. Die MCI (-14,0% Volumen) und Alzheimer Teilnehmenden (-23,2% Volumen) zeigten wie erwartet eine wesentliche Volumenreduktion im Vergleich zu HC. In zahlreichen anderen Studien wurde die Volumenreduktion mit rund 12% im MCI und 24% im AD Stadium in ähnlichen Dimensionen angegeben^{28,29}. In einem Großteil der Studien konnte, wie in dieser Arbeit, kein Unterschied zwischen den Hippocampusvolumina von HC und SCD evaluiert werden³¹⁻³⁵. Dahingegen zeigten andere Studien ein um 6-12% vermindertes Hippocampusvolumen der SCD im Vergleich zu den HC³⁶⁻³⁹. Diese unterschiedlichen Ergebnisse deuten das Problem an, dass SCD Gruppen sehr heterogen sind. Je nachdem nach welchen Kriterien und wie streng die Gruppe definiert ist, zeigen sich möglicherweise andere Ergebnisse. Eine Studie von Perrotin et al.¹¹⁵ machte darauf aufmerksam. Sie teilten SCD in zwei Untergruppen. SCD, die in der Gedächtnissprechstunde angebunden waren, weil sie sich Sorgen machten (SCD-Klinik) und SCD, die durch Werbung auf die Studie aufmerksam geworden sind (SCD-Allgemeinheit). Während sich die SCD-Allgemeinheit nicht von HC unterschieden, gab es bei der SCD-Klinik Gruppe ein signifikant geringeres Hippocampusvolumen als bei der SCD-Allgemeinheit Gruppe. Pini und Wennberg¹¹⁶ bestätigten in einem Review, dass beide Gruppen ein unterschiedliches Atrophiemuster aufweisen. Die direkte Vergleichbarkeit aller Studien mit SCD Teilnehmenden ist daher gegebenenfalls nicht immer gegeben. Gemein ist allerdings allen Populationen, dass die Teilnehmenden nicht objektivierbare kognitive Beschwerden angaben. Insgesamt lässt sich aus dieser Volumenverteilung vermuten, dass der Hippocampus schon lange vor dem Alzheimer und auch vor dem MCI Stadium atrophiert, jedoch trotz allem keine ausreichend starke Atrophie in vielen SCD Gruppen zeigt, um dieses Risikostadium sicher zu objektivieren. Eine Begründung dafür könnte sein, dass die heterogenen Ursachen für die subjektiven Beschwerden nicht unbedingt alle mit einer Hippocampusatrophie einhergehen und auch nicht zwangsweise Vorstufen einer Alzheimer Erkrankung sind.

Alle Subregionen des Hippocampus zeigten vergleichbare Größenverhältnisse in den Diagnose-Gruppen wie der gesamte Hippocampus. Nur die Volumina der CA2/CA3 und CA4/GD Region waren im MCI Stadium prozentual bereits etwas stärker und das Subiculum etwas schwächer als der gesamte Hippocampus reduziert. Im AD Stadium zeigte das Subiculum ein prozentual geringeres Volumen als der gesamte Hippocampus. Ein reduziertes Volumen der hippocampalen Subregionen im MCI und AD Stadium zeigte sich ebenfalls in früheren Studien^{29,42}. Für die CA1 Region wurde die durchschnittliche Atrophie sogar stärker als die des gesamten Hippocampus angegeben, vor allem im MCI Stadium mit etwa 20%^{29,42}, wohingegen der prozentuale Volumenverlust der CA1 Region in dieser Arbeit dem des gesamten Hippocampus entsprach. Auch der klare Trend den De Flores et al.²⁷ in ihrem Review beschrieben, dass die CA1 Region am stärksten von der Atrophie im Laufe der Alzheimer Demenz betroffen ist, während andere Subregionen deutlich geringer erfasst wurden, konnte in dieser Arbeit nicht bestätigt werden. Weiterhin ergab sich in dieser Arbeit kein wesentlicher Unterschied bei den Volumina der Subregionen zwischen HC und SCD, obwohl in einigen Studien anhand der CA1 Region eine aussagekräftige Differenzierung beider Gruppen möglich war^{37,38}. Auch hier sollte die Heterogenität der SCD Gruppen bei der Interpretation dieser abweichenden Ergebnisse beachtet werden. Insgesamt kann gesagt werden, dass der Atrophievorgang in den Subregionen wie beim gesamten Hippocampus bereits weit vor dem Alzheimer Stadium beginnt. Jedoch scheint auch hier keine ausreichende Atrophie in der SCD Gruppe vorzuliegen, um dieses Risikostadium sicher zu objektivieren.

Die hippocampale Molekularschicht zeigte ähnliche Gruppenunterschiede wie der gesamte Hippocampus. Das prozentuale Volumen der MCI Gruppe war allerdings in dieser Schicht schon stärker reduziert als beim gesamten Hippocampus, ähnlich wie bei der CA2/CA3 und CA4/GD Region. Das entsprach den Erwartungen, da diese Schicht des Hippocampus zeitig von der pathologischen Atrophie der Alzheimer Erkrankung betroffen sein soll, da sie in direkter Verbindung mit dem entorhinalen Kortex steht, in dem die Atrophie zuerst sichtbar wird⁴³. Daher aber auch entgegen der Erwartung war es, dass das Volumen der SCD Teilnehmenden nicht wesentlich zur HC Gruppe vermindert war. Bis dato gibt es nur wenige Veröffentlichungen, die diese Schicht untersucht haben. Eine Atrophie der Molekularschicht konnte bei Alzheimer Teilnehmenden in zwei Studien von Kerchner et al.^{45,117} und bei Boulet et al.¹¹⁸ in 7T MRT Bildern mit manueller oder halbautomatischer Segmentierung der Molekularschicht nachgewiesen werden. Bei MCI Teilnehmenden lag in einer Arbeit von Kerchner et al.¹¹⁷ im 7T MRT mit halbautomatischer Segmentierung keine wesentliche Atrophie vor, bei Carr et al.¹¹⁹ hingegen schon. Su et al.¹²⁰ fanden in hochauflösenden 3T MRT Bildern (vergleichbar mit der Auflösung der 7T Bilder in dieser Studie) mit manueller Segmentierung eine Atrophie der Molekularschicht in der MCI Gruppe, ebenso wie Zeng et al.¹²¹ in 3T Bildern mit geringerer Auflösung als in dieser

Studie und automatischer Segmentierung mit FreeSurfer. Die einzige bisher veröffentlichte Untersuchung der Molekularschicht bei SCD Teilnehmenden zeigte im 3T MRT den Trend einer Verkleinerung dieser Schicht¹¹³ (linke Hemisphäre signifikant, rechte Hemisphäre nicht signifikant). Generell sollten die Untersuchungen der Molekularschicht in 3T MRT Bildern laut Rhindress et al.¹²² mit Vorsicht interpretiert werden, da diese Schicht bei normaler Auflösung im konventionellen 3T MRT nicht sicher differenziert werden kann. Durch Atlas-basierte Segmentierung wird die Vermessung allerdings trotzdem ermöglicht (weiterführende Erläuterung in Punkt 4.2). Eine sichere Aussage über das Volumen dieser Schicht im Alzheimer Kontinuum von SCD, MCI und AD ist also anhand der Literatur bis dato nicht möglich. Allerdings stimmen die wenigen vorhandenen Studien und diese Arbeit überein, dass die hippocampale Molekularschicht eindeutig von der Alzheimer Pathologie betroffen ist. Sie scheint jedoch gegenüber der CA1 Region oder dem Hippocampus, keinen Mehrwert bei der Identifikation von SCD, MCI oder AD zu haben. Hinzu kommt im Allgemeinen, dass die genaue Volumenbestimmung dieser Schicht kompliziert ist und die Ergebnisse aus genannten Gründen möglicherweise ungenau. Ein diagnostischer Vorteil gegenüber dem Standardmarker Hippocampus besteht, laut den Analysen dieser Arbeit, daher nicht.

Die Amygdala sollte in dieser Studie untersucht werden, weil ihre zeitige Betroffenheit vom pathologischen Prozess der Alzheimer Erkrankung schon in den 1990er Jahren bekannt wurde⁴⁷⁻⁴⁹, es aber bis heute deutlich weniger Forschung zur Amygdala als zum Hippocampus gibt. In der untersuchten Studienpopulation zeigte die gesamte Amygdala bei den SCD Teilnehmenden ein um 8,6% und bei den MCI Teilnehmenden um 17,2% vermindertes Volumen im Vergleich zu HC. Bei den Alzheimer Teilnehmenden betrug die durchschnittliche Volumenreduktion 24,1%. In der bisherigen Forschung wurde für die Alzheimer Erkrankten ein Volumenverlust von etwa 25%^{50,53}, bei Personen mit MCI von 12-17%⁵⁰⁻⁵² in der Amygdala evaluiert, was mit den erhobenen Ergebnissen übereinstimmt. In dieser Arbeit zeigte die SCD Gruppe ein wesentlich geringeres Durchschnittsvolumen verglichen mit der HC Gruppe. Über eine wesentliche Volumenreduktion im SCD Stadium gab es in der Forschung bis dato keine Einigkeit. Vier von sieben Studien zu diesem Thema kamen mit unterschiedlichen Segmentierungsmethoden ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die gesamte Amygdala ein vermindertes Volumen bei SCD im Gegensatz zu den HC Teilnehmenden hat (zwischen -4% – -9% Volumenreduktion)^{33,36,51,54}. Keinen deutlichen Unterschied des Amygdala Volumens gab es aber ebenfalls in drei Studien (4% – -5% Volumenunterschied)^{39,52,55}. Von den Gruppenunterschieden ausgehend, welche in diesen hochauflösenden 7T MRT Bildern gemessen wurden, kommt es wahrscheinlich bereits in einem frühen Stadium der Alzheimer Erkrankung zu einer Atrophie, sodass im SCD Stadium schon eine Volumenminderung messbar war. Weder beim gesamten Hippocampus noch den hippocampalen Subregionen war zum gleichen Zeitpunkt eine wesentliche Volumenreduktion erkennbar.

Weiterhin für einen frühen Atrophiebeginn spricht, dass auch im MCI Stadium bei der Amygdala schon prozentual geringere Volumina festgestellt werden konnten als beim Hippocampus und den meisten hippocampalen Subregionen. Im Alzheimer Stadium glichen sich der prozentuale Volumenverlust des gesamten Hippocampus und der Amygdala hingegen. Verglichen mit dem Standardmarker Hippocampus, könnte die Amygdala als Biomarker bei der Identifikation von Risikostadien der Alzheimer Erkrankung daher einen Vorteil bringen. Ausgeschlossen werden sollten jedoch andere Ursachen für eine größengeminderte Amygdala bei SCD Teilnehmenden. Dazu könnte beispielsweise gehören, dass sich Menschen mit einer anatomisch kleineren Amygdala generell mehr Sorgen machen und dadurch eher den SCD Kriterien entsprechen oder dass Sorgen, Depression und Ängste zu einer Atrophie der Amygdala führen.

Erstmals sollten auch die Kerne der Amygdala bei Teilnehmenden im Alzheimer Kontinuum volumetrisch vermessen werden. Da die hippocampalen Subregionen unterschiedlich stark und zu verschiedenen Zeitpunkten von der Pathologie der Alzheimer Erkrankung betroffen sind, lag dies auch für die Kerne der Amygdala nahe. Der basale, laterale und paralaminare Kern zeigten, wie die gesamte Amygdala, eine signifikante Differenz zwischen der SCD und HC Gruppe, mit einem durchschnittlichen Volumenverlust von etwa 9-10%. Im medialen Kern wurde nicht signifikant ein Volumenverlust von 12,1% detektiert. Weiterhin wurde bei allen Kernen eine deutliche Volumenreduktion bei MCI und AD im Vergleich zu HC Teilnehmenden festgestellt, wie auch bei der gesamten Amygdala. Beim zentralen, medialen, kortikalen, akzessorischen basalen und basalen Kern war diese im AD Stadium mit bis zu 32,3% sogar stärker ausgeprägt als bei der gesamten Amygdala, dem Hippocampus und den hippocampalen Subregionen. Aufgrund von fehlender Studienlage können die Ergebnisse zu den Kernen der Amygdala nicht mit anderen MRT Messungen verglichen werden. Zur Einschätzung der Werte können jedoch post mortem volumetrische Messungen an Präparaten von MCI und AD Erkrankten herangezogen werden. Hier zeigte sich vorherrschend eine Atrophie der basolateralen Region (basaler, lateraler und akzessorischer basaler Kern)¹²³, aber ebenso eine Volumenminderung in der kortikalen und medialen Region⁴⁷, womit die Ergebnisse dieser Arbeit unterstützt werden. Ebenfalls ähnlich, aber nicht direkt vergleichbar, sind Form-Analysen („Shape-Analyse“), bei denen durch Veränderungen der äußeren Form der Amygdala auf Atrophie in den Subregionen rückgeschlossen wird. Es zeigte sich, wie in dieser Arbeit, eine Atrophie der Kerne bei MCI und AD im Vergleich zu HC Teilnehmenden, vorherrschend in der basolateralen Kernregion, aber auch in anderen Kernen⁵⁶⁻⁵⁹. Weder post mortem noch Form-Analysen gab es bei SCD Teilnehmenden. In dieser Arbeit wurde erstmalig eine Analyse der Amygdala inklusive aller Kerne in einer Alzheimerpopulation mit SCD, MCI und AD durchgeführt. Die Kerne zeigten ein ähnliches Atrophiemuster wie die gesamte Amygdala und die Volumenreduktion im SCD im Vergleich zum HC Stadium bestätigte sich. Damit bringen auch der basale, laterale und paralaminare Kern

gegenüber dem Hippocampus, hippocampalen Subregionen und der Molekularschicht einen Vorteil bei der Identifikation des SCD Risikostadiums. Ähnlich wie bei der Molekularschicht besteht allerdings das Problem, dass die Segmentierung der kleinen Kerne aufwendiger und wahrscheinlich ungenauer ist als die Segmentierung der gesamten Amygdala oder sogar des Hippocampus. Da die gesamte Amygdala gleichsam den Unterschied zwischen HC und SCD anzeigt, ist die Segmentierung der Kerne für den klinischen Alltag daher wahrscheinlich weniger relevant. Im Forschungskontext gesehen sind die unterschiedlichen Volumenverhältnisse in den Kernregionen allerdings im Sinne der Grundlagenforschung interessant.

Der Motorkortex, der gar nicht oder erst bei schwerer Alzheimer Demenz vom pathologischen Prozess der Erkrankung erfasst wird^{24,25}, diente als Referenzwert und zeigte, wie erwartet, keinen Volumenunterschied in den vier Gruppen. Der Großhirnkortex zeigte eine Volumenreduktion von 8,1% in der AD Gruppe im Vergleich zu HC und weiterhin mit 6,2% einen Trend auch bei den MCI Teilnehmenden. Bei den Volumina des Kortex von Parietallappen und Frontallappen zeigte sich ein Trend der Volumenreduktion im MCI und AD Stadium. Lediglich das Volumen des Frontallappens war in der Gruppe der MCI im Vergleich zu HC deutlich vermindert (9,2%). Der Großhirnkortex zeigte sich auch in anderen Studien in der MCI und AD Gruppe in ähnlichen Dimensionen atrophiert^{22,23,124}, nicht aber bei den SCD Teilnehmenden^{22,124}. Auch in den einzelnen Hirnlappen wurde eine Volumenreduktion beobachtet²⁶. Diese zeigte sich aber im Parietallappen in der Literatur stärker als im Frontallappen²⁶. Dass vor allem im MCI Stadium die Atrophie des Frontallappens so stark ausgeprägt war, könnte auf die Heterogenität der MCI Gruppe hindeuten. Da MCI als Prodromalstadium der Demenz allgemein einzustufen ist, ist nicht auszuschließen, dass auch MCI Teilnehmende im Vorstadium einer frontotemporalen Demenz eingeschlossen wurden, in der die Atrophie im Frontallappen dominiert. Insgesamt lässt die Volumenverteilung darauf schließen, dass auch der Großhirnkortex von der Alzheimer Pathologie betroffen ist. Sie bringt weiterhin die Sicherheit, dass es sich nicht um lokale Atrophievorgänge im Temporallappen handelt, sondern um einen Prozess, der das gesamte Gehirn betrifft. Die Gruppenunterschiede der kortikalen Volumina scheinen allerdings im Vergleich zu hippocampalen und amygdaloiden Volumina weniger eindeutig zu sein, weshalb Hippocampus und Amygdala bei diagnostischen Überlegungen eher berücksichtigt werden sollten.

Die bis hierher diskutierte Querschnittsanalyse betrachtete die Volumina in den Diagnose-Gruppen. Da sich allerdings eine Überlappung der Gedächtnisleistungen der Teilnehmenden in den verschiedenen Diagnose-Gruppen zeigte, sollte zusätzlich auf einen Zusammenhang der Hirnvolumina mit der als Kontinuum betrachteten Gedächtnisleistung geprüft werden. Hierbei zeigte sich ein positives lineares Verhältnis zwischen der Gedächtnisleistung und allen gemessenen Hirnvolumina (bis zu 35,7% Varianzerklärung). Demnach erbrachten die

Teilnehmenden mit einem niedrigeren Volumen auch eine geringere Gedächtnisleistung. Am stärksten zeigte sich dieser Zusammenhang beim gesamten Hippocampus und dem akzessorischen basalen Kern der Amygdala. Auch in der Molekularschicht und in den anderen Hippocampus und Amygdala Subregionen war dieser positive lineare Zusammenhang gegeben. Nur gering ausgeprägt war er allerdings in der Region CA4/GD und dem medialen Kern. Ebenfalls deutlich schwächer war der Zusammenhang bei den kortikalen Volumina und zu vernachlässigen beim Frontallappen- und Motorkortex. Der starke Zusammenhang des Volumens mit dem Gedächtnis konnte auch in anderen Studien für den Hippocampus^{35,125,126} und die Amygdala^{53,127,128} nachgewiesen werden. De Flores bestätigten dies in ihrem Review auch für die Subregionen des Hippocampus²⁷ und Studien von Kerchner et al.^{129,130} und Carr et al.¹¹⁹ zeigten es für die Molekularschicht. Für die Kerne der Amygdala gibt es bis dato keine volumetrische Studie, die eine Verbindung mit der Gedächtnisleistung herstellt. Einzig vergleichbar ist eine Studie von Wei et al.⁵⁹, die mit Hilfe einer Form-Analyse in einer Alzheimerpopulation ohne SCD einen Zusammenhang mit dem Ergebnis im MMST zeigten. Sie evaluierten den stärksten Zusammenhang ebenfalls in basolateralen und basomedialen Regionen. Abschließend kann gesagt werden, dass zwischen den Hippocampus und Amygdala Regionen ein ähnlich starker Zusammenhang zwischen Volumen und Gedächtnisleistung zu finden war. Daher können diese Regionen als gleichsam aussagekräftig und kortikalen Volumina überlegen gewertet werden.

4.1.2. Longitudinale Analyse der Gedächtnisleistung und prognostische Aussagekraft der Volumina

Die Teilnehmenden wurden mit einem Abstand von etwa ein und drei Jahren nach Erstuntersuchung jeweils erneut neuropsychologisch getestet. So wurde eine longitudinale Gedächtnisanalyse erstellt, anhand derer die Aussagekraft der Volumina bei der Prognosestellung der Entwicklung der Gedächtnisleistung evaluiert werden sollte. Teilnehmende der HC Gruppe zeigten über diese Zeit keine relevante Veränderung ihres Ergebnisses im Gedächtnisscore (um 0,02 Punkte pro Jahr). Auch in der SCD und der MCI Gruppe zeigte sich durchschnittlich kein wesentlicher longitudinaler Abfall der Gedächtnisleistung (um jeweils -0,04 Punkte pro Jahr). Die Alzheimer Teilnehmenden erlebten, wie erwartet, longitudinal durchschnittlich einen deutlichen Abfall der Gedächtnisleistung (um -0,26 Punkte pro Jahr). Eine konstante Gedächtnisleistung bei gesunden Kontrollteilnehmenden wurde in zahlreichen Studien ebenfalls beobachtet^{131,132} und bestätigt die korrekte Stratifizierung der Gruppe. Der allenfalls geringgradig angedeutete Trend zur Verbesserung des Gedächtnisses in der HC Gruppe könnte auf einen Lerneffekt bei den Aufgaben zurückzuführen sein oder die Gewöhnung an die räumliche und personelle Umgebung unter Studienbedingungen. Bei SCD Teilnehmenden ist die Studienlage nicht so eindeutig wie in der HC Gruppe. Parfenov et al.¹⁵ betrachteten in ihrem

Review zehn Studien, die sich mit der kognitiven Verschlechterung von SCD Teilnehmenden beschäftigten. Es zeigte sich ein sehr heterogenes Bild mit unterschiedlichen, aber grundsätzlich geringen (3,1% – 8,3%), Raten von Teilnehmenden die sich kognitiv verschlechterten sowie unterschiedliche Zeitspannen (im Durchschnitt 5 Jahre), in denen diese Veränderungen auftraten. Ein Großteil der Teilnehmenden zeigte jedoch eine stabile Gedächtnisleistung. Diese stabile Gedächtnisleistung wurde auch in dieser Arbeit beobachtet. Die minimale durchschnittliche Verschlechterung der Gruppe kam vor allem durch den Abfall Gedächtnisleistung einer Person zustande. Da in der Literatur die kognitive Verschlechterung von einigen Teilnehmenden dieser Gruppe berichtet wird, ist diese Person nicht als statistischer Ausreißer zu deuten, sondern erfuh tendenziell eher einen tatsächlichen Abfall der Gedächtnisleistung. Auch bei MCI Teilnehmenden wird der longitudinale Verlauf in der Literatur sehr heterogen beschrieben. Während ein Großteil der Teilnehmenden longitudinal keine Verschlechterung der Gedächtnisleistung zeigen oder sich diese sogar wieder verbessert, fallen einige progressive Teilnehmende von der Leistung ab^{133,134}. Durchschnittlich ergibt sich somit ein Gedächtnisabfall, der sich je nach Population als signifikant¹³⁵ oder, wie in dieser Arbeit, als nicht signifikant¹²⁵ darstellt. Die Autoren argumentierten damit, dass die Heterogenität der Ergebnisse durch die Heterogenität der MCI Ätiologie zustande käme^{133,136}. Der geringgradig abfallende Trend der Gedächtnisleistung in dieser Arbeit wurde vor allem durch die zunehmend schlechtere Gedächtnisleistung einer Person beeinflusst. Auch dieser Verlauf ist aufgrund der Literatur eher nicht als statistischer Ausreißer, sondern als realer Abfall der Gedächtnisleistung zu werten. Weiterhin kann vermutet werden, dass der geringgradig abfallende Trend unterschätzt wird, da mindestens eine weitere Person der MCI Gruppe vor der V3 ausschied, da sie mittlerweile an zu starker Demenz litt. Bei Alzheimer Erkrankten ist die longitudinale Verschlechterung der Gedächtnisleistung bekannt^{131,132}. Dadurch können innerhalb des Alzheimer Stadiums nochmal verschiedene Schweregrade (milde, mittlere und schwere Demenz) unterschieden werden¹³⁷. Dies zeigte sich auch in der untersuchten Population. Insgesamt zehn Teilnehmende der AD Gruppe konnten nach drei Jahren wegen zu stark fortgeschrittener Demenz nicht mehr an der Studie teilnehmen. Aus diesem Grund lässt sich auch hier vermuten, dass der Abfall der Durchschnittsergebnisse bei den AD Teilnehmenden der untersuchten Population sogar unterschätzt wird. Die ausgeschiedenen Teilnehmenden hätten möglicherweise ein schwächeres Ergebnis im Gedächtnisscore gezeigt, als diejenigen, die weiter teilgenommen hatten. Die evaluierte longitudinale Entwicklung, die vor allem innerhalb der SCD und MCI Gruppe sehr heterogen war, macht es umso wichtiger, Kriterien zur Identifikation der Betroffenen zu etablieren, die ein hohes Risiko haben, im Verlauf eine Demenz zu entwickeln²⁷. Insgesamt konnte die Klassifikation der Teilnehmenden nach Diagnosen über 77,3% der Varianz der Entwicklung der Gedächtnisleistung erklären und kann damit als sehr aussagekräftiges Mittel zur Prognosestellung angesehen werden. Diese hohe Aussagekraft

entsprach den Erwartungen, da eine Diagnose im Alzheimer Kontinuum per Definition bereits mit einer Prognose korreliert ist.

Resultierend daraus war ein wesentlicher Schwerpunkt dieser Arbeit, zu untersuchen, ob eine Prognose zur Gedächtnisleistung auch unabhängig von der Diagnose mit Hilfe von Hirnvolumina getroffen werden kann. Dies könnte beispielsweise bei noch unbekanntem Personen zur Ersteinschätzung der Prognose sowie für Radiologen zur Einordnung der Person von Bedeutung sein. Rund 55% Prozent des Gedächtnisverlaufs konnten jeweils durch die aussagekräftigsten Volumina – den gesamten Hippocampus und den akzessorischen basalen Kern der Amygdala – mit Hilfe von Alter, Geschlecht und Bildung vorhergesagt werden. Um die 50% wurden jeweils durch die Volumina CA1, Subiculum, Amygdala, basalen Kern und zentralen Kern erklärt. Die Molekularschicht hatte mit 44,6% weniger Aussagekraft als andere hippocampale Regionen. Die Modelle kortikaler Volumina erreichten insgesamt 22-37%, die jedoch zu einem großen Teil durch Alter, Bildung und Geschlecht erklärt wurden. Auch Mungas et al.¹²⁵, Wei et al.¹³⁸ und Kovacevic et al.¹³⁹ evaluierten den gesamten Hippocampus als soliden Prädiktor für Gedächtnisveränderung. Mungas et al.¹²⁵ zeigten dies in einer großen Population mit HC, MCI und AD, die sie über fünf Jahre beobachteten. Wei et al.¹³⁸ und Kovacevic et al.¹³⁹ verfolgten für zwei Jahre beziehungsweise sechs Monate eine MCI Population, wobei der Hippocampus nicht nur eine prognostische Aussagekraft für die Veränderung der Gedächtnisleistung zeigte, sondern auch als Prädiktor für das Voranschreiten ins Demenzstadium evaluiert wurde. Diese Studien stimmten also mit dem Ergebnis dieser Arbeit überein, dass der Hippocampus eine gute prognostische Aussagekraft auf die Entwicklung der Gedächtnisleistung hat. Apostolova et al.¹⁴⁰ haben in einer longitudinalen Studie mit mindestens sechs Jahren Nachverfolgung den prädiktiven Wert der Subregionen des Hippocampus untersucht, und konnten diesen insbesondere für die Regionen CA1 und Subiculum bestätigen, die auch in dieser Arbeit als aussagekräftigste hippocampale Subregionen evaluiert wurden. Zur Molekularschicht wurde bis dato wenig berichtet. In der Studie von Li et al.¹⁴¹ (Population von HC, SCD und MCI mit Nachverfolgung über ein Jahr in 3T MRT Bildern mit automatischer, atlasbasierter Segmentierung aus FreeSurfer 6.0) hatte die Molekularschicht im Vergleich zu anderen hippocampalen und amygdaloiden Volumina nur einen geringen Einfluss, was sich mit den Ergebnissen dieser Arbeit deckt. Die Molekularschicht scheint daher weniger für die Prädiktion geeignet zu sein. Die Ergebnisse der Studie von Li et al.¹⁴¹ sollten allerdings aufgrund der geringen Auflösung der MRT Bilder und der Segmentierungsmethode mit Vorsicht interpretiert werden. Die gesamte Amygdala wurde in den MCI Populationen von Wei et al.¹³⁸ und Kovacevic et al.¹³⁹ ebenfalls als solider Prädiktor für Gedächtnisveränderung evaluiert. Die Amygdala zeigte dabei eine vergleichbare prognostische Aussagekraft und in der Studie von Li et al.¹⁴¹ sogar eine größere prognostische Aussagekraft als der Hippocampus. Die Varianzerklärung der gesamten Amygdala war zwar in

dieser Arbeit etwa 6% geringer als beim gesamten Hippocampus, jedoch zeigte der akzessorische basale Kern der Amygdala ein ähnliches Ergebnis wie der Hippocampus. Die Subregionen der Amygdala wurden außer in dieser Arbeit bisher nur von Li et al.¹⁴¹ auf die prädiktive Aussagekraft geprüft. Dabei waren der akzessorische basale, der kortikale und der basale Kern am aussagekräftigsten bei der Vorhersage des MMST und etwa vergleichbar mit dem Hippocampus, jedoch etwas geringer als die Amygdala. Auch in dieser Arbeit konnte vor allem der akzessorische basale Kern als sehr aussagekräftiger Prädiktor für die Entwicklung der Gedächtnisleistung evaluiert werden, gefolgt von anderen Amygdala Kernen wie basalem und zentralem Kern. Mungas et al.¹²⁵ evaluierten neben dem prädiktiven Aussagewert des Hippocampus auch den des Großhirnkortex. Das Großhirnkortex Volumen bei Ersttestung war mit einer Veränderung der Gedächtnisleistung assoziiert, die Aussagekraft war allerdings deutlich geringer als beim Hippocampus. Damit wird das Ergebnis dieser Arbeit bestätigt. Insgesamt kann gesagt werden, dass Volumina kortikaler Regionen im Vergleich zu Volumina von Hippocampus und Amygdala sowie deren Subregionen für die Prognosestellung der Gedächtnisentwicklung weniger geeignet zu sein scheinen. Die Volumina von Hippocampus und Amygdala sowie den Subregionen (geringer von CA4/GD und medialem Kern) können hingegen eine aussagekräftige Prognose zur Entwicklung des Gedächtnisses auch unabhängig von der Diagnose der untersuchten Person stellen. Hervorzuheben sind dabei der gesamte Hippocampus und der akzessorische basale Kern der Amygdala. Dieses Ergebnis ergänzt das der Analyse zum Zusammenhang von Volumen und Gedächtnisleistung, wo diese beiden Volumina ebenfalls den stärksten Zusammenhang zeigten. Sie könnten daher möglicherweise eine Schlüsselrolle in der Alzheimer Pathologie spielen und eine direkte Auswirkung auf die klinische Präsentation der Untersuchten haben. Diese Vermutung teilten auch Mungas et al.¹²⁵ für den Hippocampus: „Ein niedrigerer Hippocampus-Wert zu Beginn der Studie könnte das Ergebnis eines fortschreitenden Krankheitsprozesses sein, der zu einem progressiven Gedächtnisverlust führt“. Der Hippocampus und der akzessorische basale Kern der Amygdala sind funktionell miteinander verbunden. Vom basolateralen Kernkomplex der Amygdala (basaler, lateraler und akzessorischer basaler Kern) ziehen Bahnen in das Gedächtnissystem des medialen Temporallappens und zum Hippocampus¹⁴². Und auch umgekehrt ziehen von Regionen des Langzeitgedächtnisses inklusive Hippocampus stark ausgeprägte Leitungsbahnen zur Amygdala, vorrangig in den basolateralen Kernkomplex¹⁴². Ein ähnlich starker Zusammenhang beider Regionen mit dem Gedächtnis könnte dadurch erklärt werden. Obwohl beide Regionen von der Erklärung der Varianz gleichwertig zu sein scheinen, sollte bedacht werden, dass der Hippocampus aufgrund des größeren Volumens und der besseren Gewebeabgrenzbarkeit im MRT einfacher und wahrscheinlich genauer segmentiert werden kann und daher einen Vorteil gegenüber Amygdala Volumina aufweist. Bei allen Volumina dieser Analyse muss zudem beachtet werden, dass trotz der guten Aussagekraft von bis zu 56,3% mit Hilfe der Diagnosen 77,3% der

Gedächtnisentwicklung erklärt werden konnten. Demnach kann das Volumen zwar genutzt werden, um die Entwicklung einzuschätzen, kann aber nicht die Diagnose im Wert ersetzen.

Da die Modelle zur Prognosestellung durch die Diagnose-Gruppe und die Volumina unabhängig voneinander eine hohe Varianzerklärung aufwiesen, sollte evaluiert werden, ob ein Einschluss beider Parameter in ein statistisches Modell die stärkste Varianzerklärung liefert und damit die beste Aussagekraft geben könnte. Von allen untersuchten Volumina waren die Analysen des Hippocampus und der CA1 Region mit bis zu 78,5% am aussagekräftigsten für die Vorhersage der Gedächtnisentwicklung, gefolgt von 77,6-77,9% bei Subiculum, basalem Kern, akzessorischem basalen Kern und der Corticoamygdaloiden Transitions Area (CATA). Insgesamt zeigte sich ein Ergebnis mit hoher prognostischer Aussagekraft. Wenn man diese Effektstärken allerdings mit denen der longitudinalen Analyse mit ausschließlich der Diagnose vergleicht (77,3%), können maximal 1,2% mehr erklärt werden. Diese Menge an Zuwachs von prognostischer Sicherheit würde wahrscheinlich den zusätzlichen Bestimmungsaufwand der Volumina nicht rechtfertigen. Dass der Effekt der Volumenmessung in Kombination mit der Diagnose nicht so stark ist, zeigte sich auch an den Analysen der übrigen Volumina, die zwischen 74% und 77% der Gedächtnisentwicklung erklärten. Demnach wurde die Varianz von dem, was allein durch die Diagnose erklärt wurde, durch die Kombination mit dem Volumen sogar vermindert. Ein Vergleich dieses Ergebnisses ist aufgrund fehlender Analysen in der Literatur bis dato nicht möglich. Abschließend kann aus den longitudinalen Ergebnissen dieser Studie gesagt werden, dass volumetrische Messungen von Hippocampus, Amygdala und jeweils deren Subregionen bei unbekanntem Diagnosestatus des Patienten ein sinnvolles Mittel zur Prognosestellung der Gedächtnisleistung sind. Bei gesicherter Diagnose bringt die zusätzliche Volumetrie allerdings keine Verbesserung der Prognosestellung.

4.2. Stärken und Limitationen

NeuroMET und NeuroMET2 waren longitudinale Beobachtungsstudien, die sich die Erforschung von Diagnosemarkern der Alzheimer Erkrankung im frühen Stadium zum Ziel gesetzt hatten. Bei der Auswahl der Teilnehmenden für eine der vier Diagnose-Gruppen wurde eingehend darauf geachtet, eine vielseitige und repräsentative Population einzuschließen. Für die Volumetrie wurden hochauflösende 7T MRT Bilder genutzt, segmentiert mit dem neuesten und optimierten FreeSurfer Programm, um bestmögliche Volumenmessungen zu garantieren. Der Gedächtnisscore umfasst alle Komponenten der kognitiven Domäne Gedächtnis (das Lernen neuer Inhalte, das sofortige Abrufen, das verzögerte Abrufen, das Wiedererkennen sowie das Arbeitsgedächtnis). Er wurde aus verschiedenen Tests berechnet, die in Alzheimer Populationen validiert sind und auch einzeln bereits leichtere Störungen des Gedächtnisses detektieren. Eine

Kombination der Tests sollte die tatsächliche Gedächtnisleistung sensitiv und wenig fehleranfällig widerspiegeln. Der Gedächtnisscore zeigte eine gute Differenzierbarkeit aller Diagnose-Gruppen voneinander, außer von HC und SCD. SCD wird die durch die fehlende Objektivierbarkeit der kognitiven Beschwerden allerdings auch definiert. In der longitudinalen Analyse wurde der Verlauf der Gedächtnisleistung in den nächsten drei Jahren mit dem linearen gemischten Modell berechnet. Dieses Modell ist ideal, wenn es nicht für alle Teilnehmenden eine vollständige Datenreihe gibt und die Testzeitpunkte variieren, so wie in dieser Studienpopulation. Trotz der Stärken gibt es einige Punkte in dieser Arbeit, die kritisch betrachtet werden sollten.

Eine Limitation war die Einteilung der Teilnehmenden in eine der vier Gruppen der Studienpopulation. Dies fand in der NeuroMET Studie überwiegend anhand von klinischen Parametern statt. Auch im medizinischen Alltag wird die Diagnose Demenz meist auf diese Weise gestellt. Nach dem aktuellen Forschungsstand als genauer gilt allerdings der Nachweis von pathologischen β -Amyloid Plaques und Tau Proteinen im Liquor oder PET⁷⁰. Auch bei den MCI Teilnehmenden könnte damit konkretisiert werden, dass es sich um eine Vorstufe der Alzheimer Demenz handelt und nicht um eine andere Form der Demenz. Weil in NeuroMET und NeuroMET2 nur ein Teil der AD und wenige MCI Diagnosen unter Einbezug von Liquor Parametern gestellt wurden, können andere Gründe für die Gedächtnisverminderung im Einzelfall nicht definitiv ausgeschlossen werden. Hinweise auf andere Demenzarten, Erkrankungen oder Unfälle sind allerdings häufig im MRT sichtbar, wären in der radiologischen Befundung aufgefallen und hätten zum Ausschluss geführt. Teilnehmende mit einer schweren Depression oder einer die Kognition beeinflussenden Medikation (außer medikamentöse Therapie der Alzheimer Demenz und Depression) wurden aus den Analysen ausgeschlossen. Die Standardparameter im Blut wurden laborchemisch kontrolliert. Das Risiko für eine andere Ursache der Gedächtnisstörung wurde daher minimiert, konnte aber nicht mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden.

Des Weiteren bestand die Studienpopulation aus 26 bis 36 Teilnehmenden pro Diagnose-Gruppe und insgesamt 112 Teilnehmenden. Anhand der demographischen Charakteristika und der Ergebnisse in der kognitiven Testung im Vergleich mit anderen Studien, konnte eine repräsentative Studienpopulation angenommen werden. Die Ergebnisse sollten allerdings in einer deutlich größeren Population validiert werden. Damit würde auch sichergestellt, dass im longitudinalen Verlauf der Studie mehr Personen teilnehmen. Über die drei Jahre gab es eine Reduktion auf 40 Teilnehmende. Dies konnte in der Statistik mit dem gemischten Modell gut kompensiert werden. Allerdings wäre es vor allem auch in Bezug auf SCD und MCI Risikogruppen mit heterogener Entwicklung sinnvoll, eine größere Studienpopulation zu verfolgen. Damit wäre leichter zu bestimmen, wie viele Teilnehmende longitudinal stabil bleiben, während andere sich kognitiv verschlechtern. Außerdem könnte ein Beobachtungszeitraum von drei Jahren zu gering

sein, da gerade SCD als Frühstadium angesehen wird, das mehrere Jahre vor dem Alzheimer Stadium der Erkrankung liegt. Die Validierung der Ergebnisse sollte demnach in einer größeren Population über einen längeren Behandlungszeitraum durchgeführt werden.

Letzterer Punkt deutet eine weitere Limitation an. Die longitudinale Untersuchung wurde mit gemischten Modellen durchgeführt. Der Nachteil des in dieser Arbeit aufgestellten Modells ist allerdings, dass ein linearer Trend berechnet wird. Gerade bei Gedächtnisverschlechterungen könnte es sein, dass diese nicht linear, sondern ab einem bestimmten Punkt abrupt auftreten und gegebenenfalls auch nicht über die gesamte Population hinweg zum gleichen Zeitpunkt. Velayudhan et al.¹⁴³ fanden in ihrer Analyse zwar keine Anzeichen dafür, dass der Verlauf nicht linear sein könnte, jedoch sollte diese Möglichkeit bedacht werden.

Das Ausscheiden von Teilnehmenden während einer Studie ist ein häufiges Phänomen. Gerade wenn man mit älteren und zum Teil auch kranken Teilnehmenden arbeitet, kommt dies häufig vor. Es führt aber gegebenenfalls auch zu einem verschobenen Ergebnis. Wie in Punkt 2.2. bereits gezeigt, sind vor allem in der Alzheimer Gruppe viele Teilnehmende ausgeschieden, weil sie sich kognitiv zu stark verschlechtert hatten. Demnach kann angenommen werden, dass der durchschnittliche Gedächtnisabfall in der AD Gruppe in dieser Arbeit deutlich unterschätzt wurde. Auch bei den MCI Teilnehmenden könnte es möglicherweise so sein. Nur mit einem vollständigen longitudinalen Datensatz wäre es möglich, solch eine Vermutung zu bestätigen oder zu widerlegen. Jedoch würde dies auch voraussetzen, dass alle Teilnehmenden die Gedächtnistests zu allen Zeitpunkten auswertbar erfüllen können. Die Erfahrung im Laufe der Studie zeigte, dass dies ab einer bestimmten Krankheitsprogredienz nicht mehr möglich war.

Weiterhin kritisch hinterfragt werden muss die longitudinal geringgradig positive Entwicklung der Gedächtnisleistung von einigen Teilnehmenden, die in Abbildung 12 mit Darstellung der Gedächtnisentwicklung aller Teilnehmenden der longitudinalen Analyse auffiel. Dies könnte für einen Lerneffekt sprechen. Die Tests waren allerdings so ausgewählt, dass es unwahrscheinlich ist, sich Komponenten vom letzten Untersuchungstermin zu merken. Es war lediglich möglich, sich den Aufbau der Aufgaben zu merken. Beispielsweise wird beim VLMT, nachdem er glaubwürdig beendet wurde, nach 20–30 Minuten nochmals die Lernliste abgefragt. Dies wussten die Teilnehmenden bei der Erstuntersuchung nicht, sie hätten sich aber in den Folgeuntersuchungen daran erinnern können und sich die Lernliste bewusster merken können. Wahrscheinlicher ist allerdings, dass die Teilnehmenden bei den Folgeuntersuchungen die Umgebung und das Studienpersonal kannten, sodass möglicherweise die Aufregung abnahm und die Aufgaben besser absolviert wurden.

Die MRT Bilder wurden mit der Software FreeSurfer Version 7.1 segmentiert. FreeSurfer generiert laut Studien verlässlich gute und mit manueller Segmentierung vergleichbare Ergebnisse^{97,144}. Atlas-basierten Methoden vergleichen den MRT-Datensatz mit einem standardisierten Atlas und dessen Gewebe. Das funktioniert gut in gesunden Gehirnen, lässt das Programm aber auf Probleme stoßen, wenn die Daten signifikant vom Atlas abweichen, wie zum Beispiel bei Alzheimer Erkrankten¹⁴⁴. Die starken morphologischen Veränderungen durch Atrophie und auch Marklagerläsionen können zu Registrierungs-, Bestimmungs- und Klassifikationsfehlern führen¹⁴⁴. Auch in den NeuroMET Studien fiel auf, dass in der Qualitätskontrolle atrophierte Gehirne häufiger als Gehirne von Kontrollteilnehmenden aufgrund schlechter Segmentierung und dadurch falsch generierter Messwerte ausgeschlossen werden mussten. Dadurch entstand zum einen eine geringere MRT Fallzahl in der MCI und AD Gruppe und zum anderen könnte es eine Verzerrung der durchschnittlichen Volumina geben, da von Teilnehmenden mit stärker atrophierten Gehirnen eher die Werte ausgeschlossen werden mussten. Demnach würde auch in diesem Punkt der gefundene Zusammenhang zwischen den neuropsychologischen Testergebnissen und den Atrophieraten unterschätzt werden.

Aus der Atlas-basierten Segmentierung ergibt sich eine weitere Limitation, in diesem Fall bezüglich der Messung der Molekularschicht. Rhindress et al.¹²² beschrieben die zwei Möglichkeiten der Segmentierung dieser Zellschicht. Zum einen die cytoarchitektonische Segmentierung, bei der ab einer Feldstärke größer als 3T Zellmerkmale erkennbar sind, welche die manuelle Differenzierung von anderen Schichten ermöglichen. Auf Basis dieser Messung entstand die zweite Möglichkeit der Segmentierung. Dabei erfolgt die Erstellung eines Atlas anhand von anatomischen Orientierungspunkten, der anschließend auf andere MRT Bilder übertragen werden kann. In der Forschung wird diese Variante auch angewendet, wenn die MRT Bilder eine geringere Auflösung haben und damit die Molekularschicht im eigentlichen Bild nicht sichtbar ist. Auch die FreeSurfer Software nutzt diese Möglichkeit und bietet sie für jegliche Segmentierung unabhängig von der Feldstärke an. Die Ergebnisse von Studien, die diese Variante nutzen, sollten demnach mit Vorsicht interpretiert werden. Allerdings wird auch in dieser Arbeit die Atlas-basierte Segmentierung genutzt, obwohl hochauflösende 7T MRT Bilder vorhanden waren, mit denen auch die cytoarchitektonische Segmentierung möglich gewesen wäre. Unabhängig von der Methode geben De Flores²⁷ und La Joie²⁷ zu bedenken, dass auch in hochauflösenden MRT Bildern die Volumetrie nicht gleichzusetzen ist mit einer histologischen Untersuchung post mortem. Daher können Volumina aus in vivo MRT Studien nur als Annäherung an die wirklichen Volumina betrachtet werden²⁷.

5. Fazit

In dieser Arbeit wurden erstmalig die hippocampale Molekularschicht und die Kerne der Amygdala in einem Kontinuum von HC, SCD, MCI und AD volumetrisch in hochauflösenden 7T MRT Bildern untersucht. In der untersuchten Studienpopulation erbrachten die hippocampale Molekularschicht, die Amygdala und die Amygdala Kerne als Biomarker einen Vorteil gegenüber kortikalen Volumina, jedoch nicht gegenüber dem volumetrischen Standardmarker Hippocampus bei der Identifikation von Risikostadien (SCD und MCI Gruppe) der Alzheimer Demenz. Zwar war in der SCD im Vergleich zur HC Gruppe ein wesentlicher Volumenunterschied der Amygdala und der Amygdala Kerne bei gleichzeitiger Größenpersistenz des Hippocampus nachweisbar und zudem in einigen Subregionen auch eine prozentual deutlich stärkere Atrophie im MCI und AD Stadium als beim Hippocampus, jedoch wurde die Gedächtnisentwicklung in den nächsten Jahren durch diese Volumina nicht aussagekräftiger vorhergesagt. Hippocampus und Amygdala Volumina konnten eine in etwa gleichsam aussagekräftige Prognose zur Entwicklung der Gedächtnisleistung stellen. Diese war der Prognose durch kortikale Volumina überlegen. Für den klinischen Alltag stellte sich die Prognosestellung anhand der bestimmten Volumina allerdings nur als sinnvoll heraus, wenn die Diagnose der untersuchten Person nicht bekannt war. Grund dafür ist, dass die Diagnose eine aussagekräftigere Prognose als die Volumina stellen konnte. Der klinische Nutzen der Volumetrie der hippocampalen Molekularschicht, der Amygdala oder der Amygdala Kerne scheint für die Prognose von Gedächtnisverschlechterungen daher fraglich zu sein. Um diese Ergebnisse zu validieren oder zu widerlegen, sind folgende weitere Untersuchungen notwendig:

Zum einen sollte nach Gründen gesucht werden, die eine Atrophie der Amygdala im SCD Stadium erklären. Auf der einen Seite könnte die Amygdala tatsächlich zeitiger als der Hippocampus von den pathologischen Vorgängen der Alzheimer Demenz erfasst werden, was durch Grundlagenforschung untersucht werden sollte. Auf der anderen Seite könnten aber auch andere Kausalitäten dafür verantwortlich sein. Es sollte ausgeschlossen werden, dass sich Personen mit einer anatomisch kleineren Amygdala eher Sorgen um ihr Gedächtnis machen und daher eher den SCD Kriterien entsprechen. Anderenfalls wäre es auch denkbar, dass langandauernde Sorgen, Depressionen oder Ängste zu einer Reduktion des Amygdala Volumens führen.

Weiterhin sollten die Teilnehmenden für einen längeren Zeitraum nachbeobachtet werden, um die langfristige Entwicklung und damit spätere Gedächtnisveränderungen der Teilnehmenden in den jeweiligen Gruppen zu erfassen und damit eine genauere Prädiktion der Amygdala und Amygdala Kerne als Biomarker ermöglichen. Eine Verschlechterung des Gedächtnisses erst nach vielen Jahren wäre bei SCD und MCI Teilnehmenden durchaus üblich. Das könnte den Wert

der Volumina bei der Prognosestellung verändern und die Amygdala und ihre Kerne als Biomarker für eine potenzielle Objektivierung des Risikostadiums SCD qualifizieren.

Außerdem sollten weitergehende Analysen untersuchen, ob das Volumen innerhalb der Risikogruppen SCD und MCI eine prognostische Aussagekraft besitzt. Diese Arbeit konnte aufgrund der kleinen Fallzahl nur die gesamte Studienpopulation adjustiert auf die Diagnose betrachten. Sollte sich innerhalb dieser beiden Gruppen durch die Volumina ein Vorteil bei der Prognosestellung ergeben, könnten die Volumina künftig beispielsweise bei der Entscheidung über einen Therapiebeginn zu Rate gezogen werden.

Zeigt sich auch dann weiterhin kein Vorteil der hippocampalen Molekularschicht, aber vor allem der Amygdala oder Amygdala Kerne, wären diese Volumina nicht zielbringender als der Standardmarker Hippocampus. Hinzu kommt, dass dieser allgemein bekannt ist, von medizinischem Personal eingeordnet werden kann und die Vermessung unter anderem aufgrund des größeren Volumens einfacher und genauer ist. Daher kann aus Sicht dieser Arbeit, die volumetrische Bestimmung der hippocampalen Molekularschicht, der Amygdala oder der Amygdala Kerne als Biomarker zur Frühdiagnostik von Risikostadien der Alzheimer Demenz (noch) nicht empfohlen werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Cipriani G, Dolciotti C, Picchi L, Bonuccelli U. Alzheimer and his disease: a brief history. *Neurol Sci.* 2011;32(2):275-279.
2. Schäffler A. Demenz. Pschyrembel online. 2018 (letzter Zugriff: 05.09.2022); verfügbar auf: <https://www.pschyrembel.de/Demenz/K05MH>
3. Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, Van der Flier WM. Alzheimer's disease. *Lancet.* 2016;388(10043):505-517.
4. Rizzi L, Rosset I, Roriz-Cruz M. Global epidemiology of dementia: Alzheimer's and vascular types. *Biomed Res Int.* 2014;2014:908915.
5. World Health Organization: The Global Dementia Observatory Reference Guide. World Health Organization. 2018 (letzter Zugriff: 05.09.2022); verfügbar auf: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272669/WHO-MSD-MER-18.1-eng.pdf?ua=1>.
6. Abeysinghe A, Deshapriya R, Udawatte C. Alzheimer's disease; a review of the pathophysiological basis and therapeutic interventions. *Life Sci.* 2020;256:117996.
7. Rabinovici GD. Late-onset Alzheimer Disease. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2019;25(1):14-33.
8. Soria Lopez JA, González HM, Léger GC. Alzheimer's disease. *Handb Clin Neurol.* 2019;167:231-255.
9. Harvey PD. Domains of cognition and their assessment. *Dialogues Clin Neurosci.* 2019;21(3):227-237.
10. Stephan BC, Hunter S, Harris D, Llewellyn DJ, Siervo M, Matthews FE, Brayne C. The neuropathological profile of mild cognitive impairment (MCI): a systematic review. *Mol Psychiatry.* 2012;17(11):1056-1076.
11. Sanford AM. Mild Cognitive Impairment. *Clin Geriatr Med.* 2017;33(3):325-337.
12. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, Smith GE, Jack CR, Jr. Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol.* 2009;66(12):1447-1455.

13. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia--meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2009;119(4):252-265.
14. Lin Y, Shan PY, Jiang WJ, Sheng C, Ma L. Subjective cognitive decline: preclinical manifestation of Alzheimer's disease. *Neurol Sci*. 2019;40(1):41-49.
15. Parfenov VA, Zakharov VV, Kabaeva AR, Vakhnina NV. Subjective cognitive decline as a predictor of future cognitive decline: a systematic review. *Dement Neuropsychol*. 2020;14(3):248-257.
16. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chételat G, Dubois B, Dufouil C, Ellis KA, van der Flier WM, Glodzik L, van Harten AC, de Leon MJ, McHugh P, Mielke MM, Molinuevo JL, Mosconi L, Osorio RS, Perrotin A, Petersen RC, Rabin LA, Rami L, Reisberg B, Rentz DM, Sachdev PS, de la Sayette V, Saykin AJ, Scheltens P, Shulman MB, Slavin MJ, Sperling RA, Stewart R, Uspenskaya O, Vellas B, Visser PJ, Wagner M. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014;10(6):844-852.
17. Alzheimer A, Stelzmann RA, Schnitzlein HN, Murtagh FR. An English translation of Alzheimer's 1907 paper, "Uber eine eigenartige Erkankung der Hirnrinde". *Clin Anat*. 1995;8(6):429-431.
18. Small SA, Duff K. Linking Abeta and tau in late-onset Alzheimer's disease: a dual pathway hypothesis. *Neuron*. 2008;60(4):534-542.
19. Tobore TO. On the Etiopathogenesis and Pathophysiology of Alzheimer's Disease: A Comprehensive Theoretical Review. *J Alzheimers Dis*. 2019;68(2):417-437.
20. Su F, Bai F, Zhang Z. Inflammatory Cytokines and Alzheimer's Disease: A Review from the Perspective of Genetic Polymorphisms. *Neurosci Bull*. 2016;32(5):469-480.
21. Jack CR, Jr., Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, Petersen RC, Trojanowski JQ. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*. 2010;9(1):119-128.
22. Niemantsverdriet E, Ribbens A, Bastin C, Benoit F, Bergmans B, Bier JC, Bladt R, Claes L, De Deyn PP, Deryck O, Hanseeuw B, Ivanoiu A, Lemper JC, Mormont E, Picard G, Salmon E, Segers K, Sieben A, Smeets D, Struyfs H, Thiery E, Tournoy J, Triaux E, Vanbinst AM,

Versijpt J, Bjerke M, Engelborghs S. A Retrospective Belgian Multi-Center MRI Biomarker Study in Alzheimer's Disease (REMEMBER). *J Alzheimers Dis.* 2018;63(4):1509-1522.

23. Karas GB, Scheltens P, Rombouts SA, Visser PJ, van Schijndel RA, Fox NC, Barkhof F. Global and local gray matter loss in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroimage.* 2004;23(2):708-716.

24. McDonald CR, McEvoy LK, Gharapetian L, Fennema-Notestine C, Hagler DJ, Jr., Holland D, Koyama A, Brewer JB, Dale AM. Regional rates of neocortical atrophy from normal aging to early Alzheimer disease. *Neurology.* 2009;73(6):457-465.

25. Whitwell JL, Przybelski SA, Weigand SD, Knopman DS, Boeve BF, Petersen RC, Jack CR, Jr. 3D maps from multiple MRI illustrate changing atrophy patterns as subjects progress from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain.* 2007;130(Pt 7):1777-1786.

26. Thompson PM, Hayashi KM, de Zubicaray G, Janke AL, Rose SE, Semple J, Herman D, Hong MS, Dittmer SS, Doddrell DM, Toga AW. Dynamics of gray matter loss in Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 2003;23(3):994-1005.

27. de Flores R, La Joie R, Chételat G. Structural imaging of hippocampal subfields in healthy aging and Alzheimer's disease. *Neuroscience.* 2015;309:29-50.

28. Shi F, Liu B, Zhou Y, Yu C, Jiang T. Hippocampal volume and asymmetry in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Meta-analyses of MRI studies. *Hippocampus.* 2009;19(11):1055-1064.

29. La Joie R, Perrotin A, de La Sayette V, Egret S, Doeuvre L, Belliard S, Eustache F, Desgranges B, Chételat G. Hippocampal subfield volumetry in mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and semantic dementia. *Neuroimage Clin.* 2013;3:155-162.

30. Wang X, Huang W, Su L, Xing Y, Jessen F, Sun Y, Shu N, Han Y. Neuroimaging advances regarding subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener.* 2020;15(1):55.

31. Jessen F, Feyen L, Freymann K, Tepest R, Maier W, Heun R, Schild HH, Scheef L. Volume reduction of the entorhinal cortex in subjective memory impairment. *Neurobiol Aging.* 2006;27(12):1751-1756.

32. Saykin AJ, Wishart HA, Rabin LA, Santulli RB, Flashman LA, West JD, McHugh TL, Mamourian AC. Older adults with cognitive complaints show brain atrophy similar to that of amnesic MCI. *Neurology*. 2006;67(5):834-842.
33. Schultz SA, Oh JM, Kosciak RL, Dowling NM, Gallagher CL, Carlsson CM, Bendlin BB, LaRue A, Hermann BP, Rowley HA, Asthana S, Sager MA, Johnson SC, Okonkwo OC. Subjective memory complaints, cortical thinning, and cognitive dysfunction in middle-aged adults at risk for AD. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2015;1(1):33-40.
34. Ryu SY, Lim EY, Na S, Shim YS, Cho JH, Yoon B, Hong YJ, Yang DW. Hippocampal and entorhinal structures in subjective memory impairment: a combined MRI volumetric and DTI study. *Int Psychogeriatr*. 2017;29(5):785-792.
35. Caillaud M, Hudon C, Boller B, Brambati S, Duchesne S, Lorrain D, Gagnon JF, Maltezos S, Mellah S, Phillips N, Belleville S. Evidence of a Relation Between Hippocampal Volume, White Matter Hyperintensities, and Cognition in Subjective Cognitive Decline and Mild Cognitive Impairment. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2020;75(7):1382-1392.
36. Striepens N, Scheef L, Wind A, Popp J, Spottke A, Cooper-Mahkorn D, Suliman H, Wagner M, Schild HH, Jessen F. Volume loss of the medial temporal lobe structures in subjective memory impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;29(1):75-81.
37. Perrotin A, de Flores R, Lambertson F, Poinsel G, La Joie R, de la Sayette V, Mézenge F, Tomadesso C, Landeau B, Desgranges B, Chételat G. Hippocampal Subfield Volumetry and 3D Surface Mapping in Subjective Cognitive Decline. *J Alzheimers Dis*. 2015;48 Suppl 1:S141-150.
38. Cantero JL, Iglesias JE, Van Leemput K, Atienza M. Regional Hippocampal Atrophy and Higher Levels of Plasma Amyloid-Beta Are Associated With Subjective Memory Complaints in Nondemented Elderly Subjects. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016;71(9):1210-1215.
39. Hafkemeijer A, Altmann-Schneider I, Oleksik AM, van de Wiel L, Middelkoop HA, van Buchem MA, van der Grond J, Rombouts SA. Increased functional connectivity and brain atrophy in elderly with subjective memory complaints. *Brain Connect*. 2013;3(4):353-362.
40. Price JL, Ko AI, Wade MJ, Tsou SK, McKeel DW, Morris JC. Neuron number in the entorhinal cortex and CA1 in preclinical Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2001;58(9):1395-1402.
41. Padurariu M, Ciobica A, Mavroudis I, Fotiou D, Baloyannis S. Hippocampal neuronal loss in the CA1 and CA3 areas of Alzheimer's disease patients. *Psychiatr Danub*. 2012;24(2):152-158.

42. de Flores R, La Joie R, Landeau B, Perrotin A, Mézence F, de La Sayette V, Eustache F, Desgranges B, Chételat G. Effects of age and Alzheimer's disease on hippocampal subfields: comparison between manual and FreeSurfer volumetry. *Hum Brain Mapp.* 2015;36(2):463-474.
43. Braak E, Braak H. Alzheimer's disease: transiently developing dendritic changes in pyramidal cells of sector CA1 of the Ammon's horn. *Acta Neuropathol.* 1997;93(4):323-325.
44. Thal DR, Holzer M, Rüb U, Waldmann G, Günzel S, Zedlick D, Schober R. Alzheimer-related tau-pathology in the perforant path target zone and in the hippocampal stratum oriens and radiatum correlates with onset and degree of dementia. *Exp Neurol.* 2000;163(1):98-110.
45. Kerchner GA, Hess CP, Hammond-Rosenbluth KE, Xu D, Rabinovici GD, Kelley DA, Vigneron DB, Nelson SJ, Miller BL. Hippocampal CA1 apical neuropil atrophy in mild Alzheimer disease visualized with 7-T MRI. *Neurology.* 2010;75(15):1381-1387.
46. Nikolenko VN, Oganessian MV, Rizaeva NA, Kudryashova VA, Nikitina AT, Pavliv MP, Shchedrina MA, Giller DB, Buligin KV, Sinelnikov MY. Amygdala: Neuroanatomical and Morphophysiological Features in Terms of Neurological and Neurodegenerative Diseases. *Brain Sci.* 2020;10(8).
47. Herzog AG, Kemper TL. Amygdaloid Changes in Aging and Dementia. *Arch Neurol.* 1980;37(10):625-629.
48. Brady DR, Mufson EJ. Amygdaloid pathology in Alzheimer's disease: Qualitative and quantitative analysis. *Dementia.* 1990;1(1):5-17.
49. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 1991;82(4):239-259.
50. Poulin SP, Dautoff R, Morris JC, Barrett LF, Dickerson BC. Amygdala atrophy is prominent in early Alzheimer's disease and relates to symptom severity. *Psychiatry Res.* 2011;194(1):7-13.
51. Yue L, Wang T, Wang J, Li G, Wang J, Li X, Li W, Hu M, Xiao S. Asymmetry of Hippocampus and Amygdala Defect in Subjective Cognitive Decline Among the Community Dwelling Chinese. *Front Psychiatry.* 2018;9:226.
52. Nunes T, Fragata I, Ribeiro F, Palma T, Maroco J, Cannas J, Secca M, Menezes C, Carmo I, Cunha G, Castelo Branco M, Guerreiro M, de Mendonça A. The outcome of elderly

patients with cognitive complaints but normal neuropsychological tests. *J Alzheimers Dis.* 2010;19(1):137-145.

53. Basso M, Yang J, Warren L, MacAvoy MG, Varma P, Bronen RA, van Dyck CH. Volumetry of amygdala and hippocampus and memory performance in Alzheimer's disease. *Psychiatry Res.* 2006;146(3):251-261.

54. Kim MJ, Seo SW, Kim GH, Kim ST, Lee JM, Qiu A, Na DL. Less depressive symptoms are associated with smaller hippocampus in subjective memory impairment. *Arch Gerontol Geriatr.* 2013;57(1):110-115.

55. Rogne S, Vangberg T, Eldevik P, Wikran G, Mathiesen EB, Schirmer H. Magnetic Resonance Volumetry: Prediction of Subjective Memory Complaints and Mild Cognitive Impairment, and Associations with Genetic and Cardiovascular Risk Factors. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2016;6(3):529-540.

56. Tang X, Holland D, Dale AM, Younes L, Miller MI. Shape abnormalities of subcortical and ventricular structures in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: detecting, quantifying, and predicting. *Hum Brain Mapp.* 2014;35(8):3701-3725.

57. Cavado E, Boccardi M, Ganzola R, Canu E, Beltramello A, Caltagirone C, Thompson PM, Frisoni GB. Local amygdala structural differences with 3T MRI in patients with Alzheimer disease. *Neurology.* 2011;76(8):727-733.

58. Qiu A, Fennema-Notestine C, Dale AM, Miller MI. Regional shape abnormalities in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroimage.* 2009;45(3):656-661.

59. Wei Y, Huang N, Liu Y, Zhang X, Wang S, Tang X. Hippocampal and Amygdalar Morphological Abnormalities in Alzheimer's Disease Based on Three Chinese MRI Datasets. *Curr Alzheimer Res.* 2020;17(13):1221-1231.

60. Jack CR, Jr., Lowe VJ, Weigand SD, Wiste HJ, Senjem ML, Knopman DS, Shiung MM, Gunter JL, Boeve BF, Kemp BJ, Weiner M, Petersen RC. Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain.* 2009;132(Pt 5):1355-1365.

61. Marsh J, Alifragis P. Synaptic dysfunction in Alzheimer's disease: the effects of amyloid beta on synaptic vesicle dynamics as a novel target for therapeutic intervention. *Neural Regen Res.* 2018;13(4):616-623.

62. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR, Jr., Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):280-292.
63. Josephs KA, Whitwell JL, Ahmed Z, Shiung MM, Weigand SD, Knopman DS, Boeve BF, Parisi JE, Petersen RC, Dickson DW, Jack CR, Jr. Beta-amyloid burden is not associated with rates of brain atrophy. *Ann Neurol*. 2008;63(2):204-212.
64. Silbert LC, Quinn JF, Moore MM, Corbridge E, Ball MJ, Murdoch G, Sexton G, Kaye JA. Changes in premorbid brain volume predict Alzheimer's disease pathology. *Neurology*. 2003;61(4):487-492.
65. Jahn H. Memory loss in Alzheimer's disease. *Dialogues Clin Neurosci*. 2013;15(4):445-454.
66. Tremblay C, François A, Delay C, Freland L, Vandal M, Bennett DA, Calon F. Association of Neuropathological Markers in the Parietal Cortex With Antemortem Cognitive Function in Persons With Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2017;76(2):70-88.
67. Krumm S, Kivisaari SL, Monsch AU, Reinhardt J, Ulmer S, Stippich C, Kressig RW, Taylor KI. Parietal lobe critically supports successful paired immediate and single-item delayed memory for targets. *Neurobiol Learn Mem*. 2017;141:53-59.
68. Oedkoven C, Dodel R. Diagnostische Kriterien und Diagnose der Demenz vom Alzheimer-Typ. *Neurologie up2date*. 2019;2(1):91-105.
69. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, Small GW, Miller B, Stevens JC. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001;56(9):1143-1153.
70. Jack CR, Jr., Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, Holtzman DM, Jagust W, Jessen F, Karlawish J, Liu E, Molinuevo JL, Montine T, Phelps C, Rankin KP, Rowe CC, Scheltens P, Siemers E, Snyder HM, Sperling R. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14(4):535-562.

71. Hane FT, Robinson M, Lee BY, Bai O, Leonenko Z, Albert MS. Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 3: Diagnosis and Treatment. *J Alzheimers Dis.* 2017;57(3):645-665.
72. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):270-279.
73. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, DeKosky ST, Gauthier S, Selkoe D, Bateman R, Cappa S, Crutch S, Engelborghs S, Frisoni GB, Fox NC, Galasko D, Habert MO, Jicha GA, Nordberg A, Pasquier F, Rabinovici G, Robert P, Rowe C, Salloway S, Sarazin M, Epelbaum S, de Souza LC, Vellas B, Visser PJ, Schneider L, Stern Y, Scheltens P, Cummings JL. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* 2014;13(6):614-629.
74. Buchhave P, Minthon L, Zetterberg H, Wallin AK, Blennow K, Hansson O. Cerebrospinal fluid levels of β -amyloid 1-42, but not of tau, are fully changed already 5 to 10 years before the onset of Alzheimer dementia. *Arch Gen Psychiatry.* 2012;69(1):98-106.
75. Reiman EM, Quiroz YT, Fleisher AS, Chen K, Velez-Pardo C, Jimenez-Del-Rio M, Fagan AM, Shah AR, Alvarez S, Arbelaez A, Giraldo M, Acosta-Baena N, Sperling RA, Dickerson B, Stern CE, Tirado V, Munoz C, Reiman RA, Huentelman MJ, Alexander GE, Langbaum JB, Kosik KS, Tariot PN, Lopera F. Brain imaging and fluid biomarker analysis in young adults at genetic risk for autosomal dominant Alzheimer's disease in the presenilin 1 E280A kindred: a case-control study. *Lancet Neurol.* 2012;11(12):1048-1056.
76. Gupta Y, Lee KH, Choi KY, Lee JJ, Kim BC, Kwon GR. Early diagnosis of Alzheimer's disease using combined features from voxel-based morphometry and cortical, subcortical, and hippocampus regions of MRI T1 brain images. *PLoS One.* 2019;14(10):e0222446.
77. Walhovd KB, Fjell AM, Brewer J, McEvoy LK, Fennema-Notestine C, Hagler DJ, Jr., Jennings RG, Karow D, Dale AM. Combining MR imaging, positron-emission tomography, and CSF biomarkers in the diagnosis and prognosis of Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31(2):347-354.
78. Chandra A, Dervenoulas G, Politis M. Magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Neurol.* 2019;266(6):1293-1302.

79. Panza F, Lozupone M, Logroscino G, Imbimbo BP. A critical appraisal of amyloid- β -targeting therapies for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(2):73-88.
80. Giuliano A, Donatelli G, Cosottini M, Tosetti M, Retico A, Fantacci ME. Hippocampal subfields at ultra high field MRI: An overview of segmentation and measurement methods. *Hippocampus*. 2017;27(5):481-494.
81. NeuroMET. Publishable Report for 15HLT04 NeuroMET; Innovative measurements for improved diagnosis and management of neurodegenerative diseases. 2016 (letzter Zugriff: 05.09.2022); verfügbar auf: https://www.lgcgroup.com/media/2090/15hlt04_final_publishable_report.pdf
82. NeuroMET2. Publishable Summary for 18HLT09 NeuroMET2; Metrology and innovation for early diagnosis and accurate stratification of patients with neurodegenerative diseases. 2019 (letzter Zugriff: 05.09.2022); verfügbar auf: <https://www.lgcgroup.com/our-programmes/empir-neuromet/neuromet2/>
83. Sheikh JI, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development of a shorter version. *Clinical Gerontologist: The Journal of Aging and Mental Health*. 1986;5(1-2):165-173.
84. Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, van Belle G, Fillenbaum G, Mellits ED, Clark C. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1989;39(9):1159-1165.
85. Welsh K, Butters N, Hughes J, Mohs R, Heyman A. Detection of abnormal memory decline in mild cases of Alzheimer's disease using CERAD neuropsychological measures. *Arch Neurol*. 1991;48(3):278-281.
86. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*. 1982;140:566-572.
87. Molinuevo JL, Rabin LA, Amariglio R, Buckley R, Dubois B, Ellis KA, Ewers M, Hampel H, Klöppel S, Rami L, Reisberg B, Saykin AJ, Sikkes S, Smart CM, Snitz BE, Sperling R, van der Flier WM, Wagner M, Jessen F. Implementation of subjective cognitive decline criteria in research studies. *Alzheimers Dement*. 2017;13(3):296-311.
88. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-198.

89. Wechsler D. Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale, Revised (WAIS- R). New York: The Psychological Corporation. 1981.
90. Helmstaedter C, Lendt M, Lux S. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. Goettingen, Hogrefe. 2001.
91. van de Rest O, Geleijnse JM, Kok FJ, van Staveren WA, Dullemeijer C, OldeRikkert MGM, Beekman ATF, de Groot CPGM. Effect of fish oil on cognitive performance in older subjects. A randomized, controlled trial. 2008;71(6):430-438.
92. Steensma BR, Luttje M, Voogt IJ, Klomp DWJ, Luijten PR, van den Berg CAT, Raaijmakers AJE. Comparing signal-to-noise ratio for prostate imaging at 7T and 3T. J Magn Reson Imaging. 2019;49(5):1446-1455.
93. Triantafyllou C, Hoge RD, Krueger G, Wiggins CJ, Potthast A, Wiggins GC, Wald LL. Comparison of physiological noise at 1.5 T, 3 T and 7 T and optimization of fMRI acquisition parameters. Neuroimage. 2005;26(1):243-250.
94. Marques JP, Kober T, Krueger G, van der Zwaag W, Van de Moortele PF, Gruetter R. MP2RAGE, a self bias-field corrected sequence for improved segmentation and T1-mapping at high field. Neuroimage. 2010;49(2):1271-1281.
95. Fischl B. FreeSurfer. Neuroimage. 2012;62(2):774-781.
96. Yaakub SN, Heckemann RA, Keller SS, McGinnity CJ, Weber B, Hammers A. On brain atlas choice and automatic segmentation methods: a comparison of MAPER & FreeSurfer using three atlas databases. Sci Rep. 2020;10(1):2837.
97. Fraser MA, Shaw ME, Anstey KJ, Cherbuin N. Longitudinal Assessment of Hippocampal Atrophy in Midlife and Early Old Age: Contrasting Manual Tracing and Semi-automated Segmentation (FreeSurfer). Brain Topogr. 2018;31(6):949-962.
98. Clerx L, Gronenschild EH, Echavarri C, Verhey F, Aalten P, Jacobs HI. Can FreeSurfer Compete with Manual Volumetric Measurements in Alzheimer's Disease? Curr Alzheimer Res. 2015;12(4):358-367.
99. Aljondi R, Szoeka C, Steward C, Lui E, Alghamdi S, Desmond P. The impact of hippocampal segmentation methods on correlations with clinical data. Acta Radiol. 2020;61(7):953-963.

100. O'Brien KR, Kober T, Hagmann P, Maeder P, Marques J, Lazeyras F, Krueger G, Roche A. Robust T1-weighted structural brain imaging and morphometry at 7T using MP2RAGE. *PLoS One*. 2014;9(6):e99676.
101. Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, Buckner RL, Dale AM, Maguire RP, Hyman BT, Albert MS, Killiany RJ. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*. 2006;31(3):968-980.
102. Fischl B, Salat DH, Busa E, Albert M, Dieterich M, Haselgrove C, van der Kouwe A, Killiany R, Kennedy D, Klaveness S, Montillo A, Makris N, Rosen B, Dale AM. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*. 2002;33(3):341-355.
103. Iglesias JE, Augustinack JC, Nguyen K, Player CM, Player A, Wright M, Roy N, Frosch MP, McKee AC, Wald LL, Fischl B, Van Leemput K. A computational atlas of the hippocampal formation using ex vivo, ultra-high resolution MRI: Application to adaptive segmentation of in vivo MRI. *Neuroimage*. 2015;115:117-137.
104. Saygin ZM, Kliemann D, Iglesias JE, van der Kouwe AJW, Boyd E, Reuter M, Stevens A, Van Leemput K, McKee A, Frosch MP, Fischl B, Augustinack JC. High-resolution magnetic resonance imaging reveals nuclei of the human amygdala: manual segmentation to automatic atlas. *Neuroimage*. 2017;155:370-382.
105. Voevodskaya O, Simmons A, Nordenskjöld R, Kullberg J, Ahlström H, Lind L, Wahlund LO, Larsson EM, Westman E. The effects of intracranial volume adjustment approaches on multiple regional MRI volumes in healthy aging and Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:264.
106. Bates D, Mächler M, Bolker B, Walker S. Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *Journal of Statistical Software*. 2015;67(1):1 - 48.
107. Lenth R. emmeans: Estimated Marginal Means, aka Least-Squares Means. R package version 1.6.0. 2021 (letzter Zugriff: 05.09.2022); verfügbar auf: <https://CRAN.R-project.org/package=emmeans>
108. Wickham H. ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis. Springer-Verlag New York. 2016.

109. Jaeger B. r2glmm: Computes R Squared for Mixed (Multilevel) Models. R package version 0.1.2. 2017 (letzter Zugriff: 05.09.2022); verfügbar auf: <https://CRAN.R-project.org/package=r2glmm>
110. Verbeke G, Molenberghs G. Linear mixed models for longitudinal data. Springer, New York. 1997.
111. Nakagawa S, Schielzeth H. A general and simple method for obtaining R² from generalized linear mixed-effects models. *Methods in Ecology and Evolution*. 2013;4(2):133-142.
112. Johnson PCD. Extension of Nakagawa & Schielzeth's R²GLMM to random slopes models. *Methods in Ecology and Evolution*. 2014;5(9):944-946.
113. Zhao W, Wang X, Yin C, He M, Li S, Han Y. Trajectories of the Hippocampal Subfields Atrophy in the Alzheimer's Disease: A Structural Imaging Study. *Front Neuroinform*. 2019;13:13.
114. Tepest R, Wang L, Csernansky JG, Neubert P, Heun R, Scheef L, Jessen F. Hippocampal surface analysis in subjective memory impairment, mild cognitive impairment and Alzheimer's dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;26(4):323-329.
115. Perrotin A, La Joie R, de La Sayette V, Barré L, Mézenge F, Mutlu J, Guilloteau D, Egret S, Eustache F, Chételat G. Subjective cognitive decline in cognitively normal elders from the community or from a memory clinic: Differential affective and imaging correlates. *Alzheimers Dement*. 2017;13(5):550-560.
116. Pini L, Wennberg AM. Structural imaging outcomes in subjective cognitive decline: Community vs. clinical-based samples. *Exp Gerontol*. 2021;145:111216.
117. Kerchner GA, Bernstein JD, Fenesy MC, Deutsch GK, Saranathan M, Zeineh MM, Rutt BK. Shared vulnerability of two synaptically-connected medial temporal lobe areas to age and cognitive decline: a seven tesla magnetic resonance imaging study. *J Neurosci*. 2013;33(42):16666-16672.
118. Boutet C, Chupin M, Lehericy S, Marrakchi-Kacem L, Epelbaum S, Poupon C, Wiggins C, Vignaud A, Hasboun D, Defontaines B, Hanon O, Dubois B, Sarazin M, Hertz-Pannier L, Colliot O. Detection of volume loss in hippocampal layers in Alzheimer's disease using 7 T MRI: a feasibility study. *Neuroimage Clin*. 2014;5:341-348.

119. Carr VA, Bernstein JD, Favila SE, Rutt BK, Kerchner GA, Wagner AD. Individual differences in associative memory among older adults explained by hippocampal subfield structure and function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(45):12075-12080.
120. Su L, Hayes L, Soteriades S, Williams G, Brain SAE, Firbank MJ, Longoni G, Arnold RJ, Rowe JB, O'Brien JT. Hippocampal Stratum Radiatum, Lacunosum, and Moleculare Sparing in Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis*. 2018;61(1):415-424.
121. Zeng Q, Li K, Luo X, Wang S, Xu X, Li Z, Zhang T, Liu X, Fu Y, Xu X, Wang C, Wang T, Zhou J, Liu Z, Chen Y, Huang P, Zhang M. Distinct Atrophy Pattern of Hippocampal Subfields in Patients with Progressive and Stable Mild Cognitive Impairment: A Longitudinal MRI Study. *J Alzheimers Dis*. 2021;79(1):237-247.
122. Rhindress K, Ikuta T, Wellington R, Malhotra AK, Szeszko PR. Delineation of hippocampal subregions using T1-weighted magnetic resonance images at 3 Tesla. *Brain Struct Funct*. 2015;220(6):3259-3272.
123. Scott SA, DeKosky ST, Sparks DL, Knox CA, Scheff SW. Amygdala cell loss and atrophy in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1992;32(4):555-563.
124. Kiuchi K, Kitamura S, Taoka T, Yasuno F, Tanimura M, Matsuoka K, Ikawa D, Toritsuka M, Hashimoto K, Makinodan M, Kosaka J, Morikawa M, Kichikawa K, Kishimoto T. Gray and white matter changes in subjective cognitive impairment, amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a voxel-based analysis study. *PLoS One*. 2014;9(8):e104007.
125. Mungas D, Harvey D, Reed BR, Jagust WJ, DeCarli C, Beckett L, Mack WJ, Kramer JH, Weiner MW, Schuff N, Chui HC. Longitudinal volumetric MRI change and rate of cognitive decline. *Neurology*. 2005;65(4):565-571.
126. Petersen RC, Jack CR, Jr., Xu YC, Waring SC, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, Tangalos EG, Boeve BF, Kokmen E. Memory and MRI-based hippocampal volumes in aging and AD. *Neurology*. 2000;54(3):581-587.
127. Mori E, Yoneda Y, Yamashita H, Hirono N, Ikeda M, Yamadori A. Medial temporal structures relate to memory impairment in Alzheimer's disease: an MRI volumetric study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;63(2):214-221.
128. Mizuno K, Wakai M, Takeda A, Sobue G. Medial temporal atrophy and memory impairment in early stage of Alzheimer's disease: an MRI volumetric and memory assessment study. *J Neurol Sci*. 2000;173(1):18-24.

129. Kerchner GA, Deutsch GK, Zeineh M, Dougherty RF, Saranathan M, Rutt BK. Hippocampal CA1 apical neuropil atrophy and memory performance in Alzheimer's disease. *Neuroimage*. 2012;63(1):194-202.
130. Kerchner GA, Berdnik D, Shen JC, Bernstein JD, Fenesy MC, Deutsch GK, Wyss-Coray T, Rutt BK. APOE ϵ 4 worsens hippocampal CA1 apical neuropil atrophy and episodic memory. *Neurology*. 2014;82(8):691-697.
131. Botwinick J, Storandt M, Berg L. A longitudinal, behavioral study of senile dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol*. 1986;43(11):1124-1127.
132. Rebok G, Brandt J, Folstein M. Longitudinal cognitive decline in patients with Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1990;3(2):91-97.
133. Ganguli M, Snitz BE, Saxton JA, Chang CC, Lee CW, Vander Bilt J, Hughes TF, Loewenstein DA, Unverzagt FW, Petersen RC. Outcomes of mild cognitive impairment by definition: a population study. *Arch Neurol*. 2011;68(6):761-767.
134. Platero C, Tobar MC. Predicting Alzheimer's conversion in mild cognitive impairment patients using longitudinal neuroimaging and clinical markers. *Brain Imaging Behav*. 2021;15(4):1728-1738.
135. Villemagne VL, Pike KE, Chételat G, Ellis KA, Mulligan RS, Bourgeat P, Ackermann U, Jones G, Szoëke C, Salvado O, Martins R, O'Keefe G, Mathis CA, Klunk WE, Ames D, Masters CL, Rowe CC. Longitudinal assessment of A β and cognition in aging and Alzheimer disease. *Ann Neurol*. 2011;69(1):181-192.
136. Koepsell TD, Monsell SE. Reversion from mild cognitive impairment to normal or near-normal cognition: risk factors and prognosis. *Neurology*. 2012;79(15):1591-1598.
137. Association As. 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2020.
138. Wei H, Kong M, Zhang C, Guan L, Ba M. The structural MRI markers and cognitive decline in prodromal Alzheimer's disease: a 2-year longitudinal study. *Quant Imaging Med Surg*. 2018;8(10):1004-1019.
139. Kovacevic S, Rafii MS, Brewer JB. High-throughput, fully automated volumetry for prediction of MMSE and CDR decline in mild cognitive impairment. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2009;23(2):139-145.

140. Apostolova LG, Mosconi L, Thompson PM, Green AE, Hwang KS, Ramirez A, Mistur R, Tsui WH, de Leon MJ. Subregional hippocampal atrophy predicts Alzheimer's dementia in the cognitively normal. *Neurobiol Aging*. 2010;31(7):1077-1088.
141. Li A, Yue L, Xiao S, Liu M. Cognitive Function Assessment and Prediction for Subjective Cognitive Decline and Mild Cognitive Impairment. *Brain Imaging Behav*. 2022;16(2):645-658.
142. Sah P, Faber ES, Lopez De Armentia M, Power J. The amygdaloid complex: anatomy and physiology. *Physiol Rev*. 2003;83(3):803-834.
143. Velayudhan L, Proitsi P, Westman E, Muehlboeck JS, Mecocci P, Vellas B, Tsolaki M, Kłoszewska I, Soininen H, Spenger C, Hodges A, Powell J, Lovestone S, Simmons A. Entorhinal cortex thickness predicts cognitive decline in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2013;33(3):755-766.
144. Selvaganesan K, Whitehead E, DeAlwis PM, Schindler MK, Inati S, Saad ZS, Ohayon JE, Cortese ICM, Smith B, Steven J, Nath A, Reich DS, Inati S, Nair G. Robust, atlas-free, automatic segmentation of brain MRI in health and disease. *Heliyon*. 2019;5(2):e01226.

Anhang

Anhang I: Digit Span Test

WAIS - Digit Span Test

ZAHLENSPANNE Brechen Sie ab, wenn beide Versuche mißlingen. Führen Sie immer beide Versuche durch, auch wenn der erste gelang.					
ZAHLENSPANNEN VORWÄRTS					2, 1 oder 0 Punkte
Aufgabe	1. Versuch	1 od. 0	2. Versuch	1 od. 0	
1	6-2-9		3-7-5		
2	5-4-1-7		8-3-9-6		
3	3-6-9-2-5		6-9-4-7-1		
4	9-1-8-4-2-7		6-3-5-4-8-2		
5	1-2-8-5-3-4-6		2-8-1-4-9-7-5		
6	3-8-2-9-5-1-7-4		5-9-1-8-2-6-4-7		
Max. = 12 Gesamt vorwärts					
ZAHLENSPANNEN RÜCKWÄRTS Bitte auch durchführen, wenn zuvor 0 Punkte.					2, 1 oder 0 Punkte
Aufgabe	1. Versuch	1 od. 0	2. Versuch	1 od. 0	
1	5-1		3-8		
2	4-9-3		5-2-6		
3	3-8-1-4		1-7-9-5		
4	6-2-9-7-2		4-8-5-2-7		
5	7-1-5-2-8-6		8-3-1-9-6-4		
6	4-7-3-9-1-2-8		8-1-2-9-3-6-5		
Max. = 12 Gesamt rückwärts					
					Max. Gesamt = 24

Abbildung Anhang I: Testbogen des Digit Span Tests⁸⁹

Anhang II: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

Verbaler Lern- u. Merkfähigkeitstest (VLMT)

Form A

Datum:

Name:

Alter:

Station:

Stimulus	Dg. 1	Dg. 2	Dg. 3	Dg. 4	Dg. 5	Interferenz	I	Dg. 6	Dg. 7
Trommel	Trommel	Trommel	Trommel	Trommel	Trommel	Tisch		Trommel	Trommel
Vorhang	Vorhang	Vorhang	Vorhang	Vorhang	Vorhang	Förster		Vorhang	Vorhang
Glocke	Glocke	Glocke	Glocke	Glocke	Glocke	Vogel		Glocke	Glocke
Kaffee	Kaffee	Kaffee	Kaffee	Kaffee	Kaffee	Schuh		Kaffee	Kaffee
Eltern	Eltern	Eltern	Eltern	Eltern	Eltern	Ofen		Eltern	Eltern
Schule	Schule	Schule	Schule	Schule	Schule	Berg		Schule	Schule
Mond	Mond	Mond	Mond	Mond	Mond	Handtuch		Mond	Mond
Garten	Garten	Garten	Garten	Garten	Garten	Brille		Garten	Garten
Hut	Hut	Hut	Hut	Hut	Hut	Wolke		Hut	Hut
Bauer	Bauer	Bauer	Bauer	Bauer	Bauer	Boot		Bauer	Bauer
Nase	Nase	Nase	Nase	Nase	Nase	Lamm		Nase	Nase
Truthahn	Truthahn	Truthahn	Truthahn	Truthahn	Truthahn	Gewehr		Truthahn	Truthahn
Farbe	Farbe	Farbe	Farbe	Farbe	Farbe	Bleistift		Farbe	Farbe
Haus	Haus	Haus	Haus	Haus	Haus	Kirsche		Haus	Haus
Fluß	Fluß	Fluß	Fluß	Fluß	Fluß	Arm		Fluß	Fluß
Summe:						ΣDg. 1-5:			
Persev.:									
Falsch R.:									

Dg. 8 (Recognition)

Wort	Richtige	In	FP	Wort	Richtige	In	FP	Wort	Richtige	In	FP
Vorhang	A			Kuchen			SA	Mauer			PA
Sonne			SA	Lamm		B		Truthahn	A		
Boot		B		Nase	A			Vogel		B	
Vase			PA	Garbe			PA	Bein			SB
Farbe	A			Bleistift		B		Brille		B	
Glocke	A			Maus			PA	Schaf			SB
Ofen		B		Wolke		B		Garten	A		
Lehrer			SA	Kaffee	A			Warten			PA
Kuh			PB	Locke			PA	Eltern	A		
Hut	A			Jäger			SB	Pauke			SA
Schuh		B		Fluß	A			Berg		B	
Schule	A			Gewehr		B		Trommel	A		
Fenster			SA	Stille			PB	Kinder			SA
Förster		B		See			SA	Bauer	A		
Mond	A			Haus	A			Arm		B	
Tisch		B		Handtuch		B		Kirsche		B	
Fisch			PB	Mut			PA				

Σ Richtige A:

Σ Falsch-Positive (FP insgesamt):

Σ Falsch-Positive – semantisch (SA+SB):

Σ Falsch-Positive – phonematisch (PA+PB):

Leistungsscores:

ΣDg1-5:

Dg5-Dg6:

Dg5-Dg7:

W-F:

Fehlerscores:

ΣFP

ΣP

ΣIn

Abbildung Anhang II: Testbogen des Verbales Lern- und Merkfähigkeitstestes⁹⁰

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lea Kurz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Hippocampus und Amygdala Subregionen in der 7Tesla Magnetresonanztomographie als Biomarker der Alzheimer Demenz und zur Prognosestellung der Gedächtnisleistung / Hippocampus and Amygdala subfields in 7Tesla magnetic resonance imaging as biomarkers of Alzheimer's dementia and for memory performance prediction“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

16.09.2022

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Publikationen

Göschel L*, **Kurz L***, Dell'Orco A, Köbe T, Körtvélyessy P, Fillmer A, Aydin S, Riemann LT, Wang H, Ittermann B, Grittner U, Flöel A. 7T amygdala and hippocampus subfields in volumetry-based associations with memory: A 3-year follow-up study of early Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin.* 2023;38:103439.

* geteilte Erstautorenschaft

Abstacts

Göschel L, Fillmer A, Dell'Orco A, Melin J, Aydin S, **Kurz L**, Riemann LT, Wang H, Ittermann B, Rujescu D, Pendrill L, Köbe T, Flöel A. (accepted). Associations between the glial marker Myo-inositol measured by 7T MRS and other AD-relevant measures. Posterpräsentation. Alzheimer's Association International Conference (AAIC), San Diego, USA. 2022.

Danksagung

Ich möchte Herrn Prof. Dr. med. Endres für die Übernahme der Erstbetreuung dieser Arbeit sowie Frau Prof. Dr. med. Agnes Flöel für die Überlassung des Themas danken. Vielen Dank für die Möglichkeit im Rahmen der NeuroMET Projekte promovieren und wissenschaftliche Erfahrungen sammeln zu können.

Weiterhin gebührt Frau PD Dr. phil. Grittner für die Übernahme der Co-Betreuung mein großer Dank. Sie hat mich mit fachkundigen Anregungen bei der Auswertung der Ergebnisse unterstützt und mein Interesse, mein Verständnis und meine Fähigkeiten für Statistik ausgebaut.

Einen besonderen Dank möchte ich an Frau Laura Göschel richten. Als Studienkoordinatorin war sie stets meine erste Ansprechpartnerin. Sie hatte immer ein offenes Ohr und hat mich mit hilfreichen Anregungen und konstruktiver Kritik unterstützt. Vielen Dank für deine investierte Zeit, den regen Austausch, dein Interesse und deine Geduld.

Vielen Dank an all meine Kollegen aus dem NeuroMET Team und der Arbeitsgruppe, die immer für Fragen und Diskussionen offen waren und mir den Alltag in der wissenschaftlichen Forschung nähergebracht haben. Danke für die tolle Teamarbeit und die nette Atmosphäre, die den Alltag und das Projekt bereichert haben. Vor allem möchte ich Almut Dünnebeil hervorheben, mit der die Teilnehmendentestung stets eine Freude war, und Andrea Dell'Orco, der mich engagiert bei der Verarbeitung der MRT Bilder unterstützt hat.

Ein großer Dank geht auch an alle Teilnehmenden der Studie, ohne die die Sammlung der Daten für diese und folgende Arbeiten nicht möglich gewesen wäre.

Von ganzem Herzen möchte ich meine Dankbarkeit an meine Familie aussprechen. Ihr habt mich auf dem intensiven Weg zur Erlangung des Doktorgrades und in meinem Studium bedingungslos und mit viel Vertrauen, Geduld und Kraft unterstützt.



Name, Vorname: Kurz, Lea

Emailadresse: lea.kurz@charite.de

PromotionsbetreuerIn: Prof. Dr. Matthias Endres

Promotionsinstitution / Klinik: Klinik für Neurologie mit
Experimenteller Neurologie

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau *Lea Kurz* innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE) bei mir und bei meinem Kollegen Robert Röhle eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 13.01.2021 (bei Robert Röhle)
- Termin 2: 23.02.2021
- Termin 3: 22.04.2021
- Termin 4: 18.05.2021
- Termin 5: 4.06.2021

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Analyse längsschnittlicher Daten mittels linearer gemischter Regressionsmodelle
- Einbezug von Interaktionstermen in Regressionsanalysen
- Aufbereitung und Interpretation von Ergebnissen aus Regressionsanalysen

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 25.04.2022

Name der Beraterin: Ulrike Grittner

Ulrike Grittner

Digital unterschrieben von Ulrike
Grittner
Datum: 2022.04.25 14:54:57 +02'00'

Unterschrift Beraterin, Institutsstempel

