

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin  
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Peter Bartenstein

**Differentialdiagnostik und Prädiktion des individuellen  
Krankheitsverlaufs mittels PET-Bildgebung bei Patienten  
mit dementiellen Syndromen**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Jonas Schnabel  
aus  
Basel

Jahr

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Axel Rominger

Mitberichterstatter: P.D. Dr. Christian Thieke  
apl. Prof. Dr. med. Johannes Levin

Mitbearbeitung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Matthias Brendel

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 11.02.2021

Die vorliegende kumulative Dissertation umfasst zwei bereits publizierte Manuskripte:

1. Brendel, M.\*, **J. Schnabel\***, S. Schönecker, L. Wagner, E. Brendel, J. Meyer-Wilmes, M. Unterrainer, A. Schildan, M. Patt, C. Prix, N. Ackl, C. Catak, O. Pogarell, J. Levin, A. Danek, K. Bürger, P. Bartenstein, H. Barthel, O. Sabri, A. Rominger. **Additive value of amyloid-PET in routine cases of clinical dementia work-up after FDG-PET.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017, 44(13): 2239-2248.

\* Geteilte Erstautorenschaft

2. Beyer, L.\*, **J. Schnabel\***, P. Kazmierczak, M. Ewers, S. Schonecker, C. Prix, J. Meyer-Wilmes, M. Unterrainer, C. Catak, O. Pogarell, R. Perneczky, N.L. Albert, P. Bartenstein, A. Danek, K. Buerger, J. Levin, A. Rominger, M. Brendel. **Neuronal injury biomarkers for assessment of the individual cognitive reserve in clinically suspected Alzheimer's disease.** *Neuroimage Clin.* 2019, 24: 101949.

\* Geteilte Erstautorenschaft

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einführung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Dementielle Syndrome.....	2
1.2 Alzheimer-Pathologie.....	4
1.3 Klinische Routine-Diagnostik .....	5
1.4 Nuklearmedizinische Verfahren .....	7
1.4.1 FDG-PET .....	8
1.4.2 Amyloid-PET .....	9
1.4.3 Tau-PET .....	11
1.4.4 Bedeutung der PET-Bildgebung als Biomarker für die Alzheimer-Krankheit..	12
<b>2 Inhalte der Promotionsarbeit</b> .....	<b>15</b>
2.1 Zusätzlicher Nutzen der Amyloid-PET bei Demenzpatienten nach klinischer Routine-Diagnostik und FDG-PET-Bildgebung.....	15
2.2 Objektivierung der individuellen kognitiven Reserve bei Patienten mit klinischer Alzheimer-Krankheit durch Biomarker für Neurodegeneration .....	20
<b>3 Zusammenfassung</b> .....	<b>25</b>
<b>4 Summary</b> .....	<b>29</b>
<b>5 Literaturverzeichnis</b> .....	<b>33</b>
<b>6 Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>38</b>
<b>7 Danksagung</b> .....	<b>40</b>



# 1 Einführung

Die Alzheimer-Krankheit stellt ein globales und immer größer werdendes Problem dar. Besonders in den zunehmend alternden Gesellschaften der Industrienationen lässt sich eine stetig steigende Inzidenz der Alzheimer-Krankheit und der daraus resultierenden Demenz beobachten, einhergehend mit enormen Belastungen für das Gesundheitssystem (Ziegler-Graham, Brookmeyer et al. 2008). Längst ist die Demenz bei Alzheimer-Krankheit jedoch zur globalen Epidemie geworden, laut der Weltgesundheitsorganisation WHO kommen aktuell fast zwei Drittel aller mit Demenz lebenden Menschen aus Ländern mit mittlerem und niedrigem Einkommen (Prince, Guerchet et al. 2015). Weltweit wird die Zahl der Demenzkranken im Jahre 2050 auf ca. 135 Millionen geschätzt, eine Verdreifachung im Vergleich zu 2015 (Prince, Guerchet et al. 2013). Hinzu kommen die trotz jahrzehntelanger Forschungsbemühungen weiterhin fehlenden Heilungsmöglichkeiten (Schneider 2013).

Gleichzeitig ist das Verständnis für die Pathologie dieser Erkrankung stetig gestiegen. Eine sichere Diagnose der Alzheimer-Krankheit ist jedoch weiterhin nur post-mortem möglich, die klinische Diagnosestellung erfolgt auf Grund der klinischen Symptomatik sowie des Ausschlusses anderer möglicher Erkrankungen. Innerhalb der letzten Jahre wurden daher Biomarker, welche die entsprechende Alzheimer-Pathologie bereits *in vivo* nachweisen können, zu einem essenziellen Bestandteil der Demenz-Diagnostik (Jack, Bennett et al. 2018). Diese Biomarker ermöglichen zum einen eine höhere diagnostische Sicherheit im Spektrum der neurodegenerativen Erkrankungen, zum anderen eine Erkennung der Erkrankung im präklinischen Stadium und ermöglichen daher im Prinzip eine rechtzeitige Zuführung zu möglichen neuen Therapieformen. Alle verfügbaren Biomarker sind in der Lage, einen spezifischen Teil der zugrundeliegenden Pathologie zu erfassen. Die etablierten und neu entwickelten Biomarker in ihrer Gesamtheit zu interpretieren und in ein Klassifikationssystem für die Alzheimer-Krankheit zu integrieren ist Gegenstand aktueller Forschung (Jack, Bennett et al. 2016, Jack, Bennett et al. 2018).

## 1.1 Dementielle Syndrome

Neben der Alzheimer-Krankheit, welche die häufigste Demenzform darstellt, existieren weitere Demenz-Syndrome. Unabhängig von der Ätiologie liegt dabei allen Demenzen die gleiche klinische Syndromdefinition zugrunde. Nach ICD-10 bezeichnet die Demenz eine über mindestens sechs Monate fortschreitende Erkrankung des Gehirns, welche mit Ausnahme des Bewusstseins viele höhere kortikale Funktionen beeinträchtigt (Dilling, Mombour et al. 2008). Ätiologisch lassen sich die verschiedenen Demenzformen anhand der charakteristischen klinischen Symptomatik sowie zunehmend spezifischen Diagnosekriterien einordnen. Gemäß den aktuellen Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie existieren dabei sechs ätiologische Kategorien: Die Alzheimer-Krankheit (AD), vaskuläre Demenz, gemischte Demenz, frontotemporale Demenz (FTLD), Demenz bei Morbus Parkinson (Parkinson disease dementia, PDD) sowie die Lewy-Körperchen Demenz (Lewy-Body-Demenz, LBD).

Die Alzheimer-Krankheit macht sich klinisch meist durch mnestic Defizite, vordergründig in Form eines beeinträchtigten Kurzzeitgedächtnisses sowie verminderter Aufnahmefähigkeit und Konzentration, bemerkbar. Häufig geht der AD dabei ein Übergangsstadium mit milden Symptomen, die leichte kognitive Störung (MCI, mild cognitive impairment) voraus (Petersen, Smith et al. 1999). Im weiteren Verlauf zeigen sich weitere kognitive Funktionen beeinträchtigt, beispielsweise die Sprachfunktion, Visuokonstruktion, exekutive Funktionen und die Entscheidungsfindung. Hinzu kommen im weiteren Verlauf schwerwiegende räumliche und zeitliche Orientierungsstörungen. Die Alltagskompetenz und -Bewältigung ist bei Patienten mit manifester Alzheimer-Krankheit schließlich stark eingeschränkt und ohne fremde Hilfe oft nicht mehr möglich. Begleitet wird die Progression der Erkrankung durch Stimmungsschwankungen und Affektstörungen (Ownby, Crocco et al. 2006). Ein früher Beginn der Alzheimer-Erkrankung (vor dem 65. Lebensjahr) ist selten, hier besteht teilweise eine genetische Prädisposition in Form der Präsenilin-Gene. Diese präsenile Form steht mit einer atypischen klinischen Präsentation sowie einer schnellen Krankheitsprogression in Verbindung (Galton, Patterson et al. 2000).

Die Lewy-Körperchen-Demenz (LBD) gehört zu den atypischen Parkinson-Syndromen und ist charakterisiert durch Lewy-Körperchen, welche durch Aggregate des Proteins alpha-Synuklein entstehen (McKeith, Dickson et al. 2005). Das episodische Gedächtnis ist im Vergleich zur AD weniger beeinträchtigt, Kernelemente der LBD beinhalten neben Anderen frühe psychotische Symptome, exekutive Dysfunktion, fluktuierende kognitive Defizite sowie Parkinsonismus (McKeith, Boeve et al. 2017). Zur Unterscheidung zwischen LBD und Demenz bei Morbus Parkinson wird die zeitliche Entwicklung herangezogen. Entwickeln sich die kognitiven Defizite mindestens ein Jahr nach etablierter Parkinson-Diagnose, wird eine PDD diagnostiziert. Bei Manifestation der typischen Demenz-Symptome vor oder nur kurz nach der Entwicklung des Parkinsonismus ist die LBD wahrscheinlicher. Schätzungen zufolge könnte die LBD etwa ein Fünftel aller Demenz-Syndrome ausmachen (Berger 2014).

Dementielle Syndrome, welche auf makro- oder mikrovaskuläre Erkrankungen zurückzuführen sind, werden als vaskuläre Demenz bezeichnet. Je nach zugrundeliegender vaskulärer Erkrankung wird die vaskuläre Demenz noch weiter spezifiziert, beispielsweise die vaskuläre Demenz nach Schlaganfall oder die Multiinfarktdemenz (O'Brien 2006). Neben der wegweisenden bildgebenden Diagnostik können diese Patienten auch eine typische Klinik aufweisen. Während kognitive Defizite kein typisches Frühsymptom der vaskulären Demenz darstellen und die Sprachfunktion weitgehend unbeeinträchtigt bleibt, sind exekutive Funktionsstörungen, psychomotorische Störungen sowie Gangstörungen dominant (O'Brien 2006). Liegt eine Alzheimer-Pathologie zusammen mit einer vaskulären Pathologie vor, wird der Begriff der gemischten Demenz verwendet. Zur gemischten Demenz wird nach neuen Forschungskriterien jedoch auch die Kombination aus AD und LBD gezählt (Dubois, Feldman et al. 2014). Wie die AD und die LBD ist die vaskuläre Demenz eine Erkrankung des höheren Lebensalters.

Für die frontotemporale Demenz ist ein präseniler Krankheitsbeginn bei progressiver Hirnatrophie des Frontal- sowie Temporallappens typisch. Entsprechend weisen Patienten mit FTLD Verhaltensstörungen, Sprachstörungen sowie exekutive Funktionsstörungen auf.

Auffällig werden diese Patienten durch Wesensänderungen und ein gestörtes Sozialverhalten. Die FTLD ist die dritthäufigste Demenzform nach der AD und der LBD und eine der führenden präsenilen Demenzformen (Vieira, Caixeta et al. 2013). Nach klinisch dominierender Symptomatik wird die FTLD in zwei Hauptgruppen unterteilt, bestehend aus der behavioralen Variante (bvFTLD) und der primär progressiven Aphasie (PPA) (Neary, Snowden et al. 1998). Letztere lässt sich in drei Varianten unterteilen: die nicht-flüssige Variante (nfv-PPA) die semantische Variante (sv-PPA) sowie die logopenische Variante (lv-PPA) (Gorno-Tempini, Hillis et al. 2011). Bei Fortschreiten der Erkrankung treten globale kognitive Störungen und motorische Defizite auf. Eine schnelle Krankheitsprogression ist typisch, im Durchschnitt versterben die Patienten nach acht Jahren (Bang, Spina et al. 2015).

Fehl- und Unterdiagnosen der nicht oder nicht ausschließlich durch Alzheimer-Pathologie verursachten Demenzen sind ein zentrales Problem. Trotz spezifischer klinischer Symptomatik können sich alle dementiellen Syndrome, speziell in fortgeschrittenen Krankheitsstadien, klinisch sehr ähnlich präsentieren und bei kombiniertem Vorliegen den klinischen Verlauf modifizieren. Dies trifft vor Allem für die Kombinationen AD/LBD und AD/vaskuläre Demenz zu. Neuropathologische Studien konnten zeigen, dass die Demenzen des höheren Alters meist nicht nur eine, sondern mehrere neuropathologische Charakteristika aufweisen (Kovacs, Alafuzoff et al. 2008). Neue Forschungskriterien beziehen deshalb zunehmend spezifische bildgebende Untersuchungen mit ein.

## 1.2 Alzheimer-Pathologie

Die Pathogenese der Alzheimer-Krankheit ist noch nicht vollständig verstanden. In der am weitesten akzeptierten Hypothese der Amyloid-Kaskade (Hardy and Higgins 1992) sind Amyloid-Plaques und neurofibrilläre Bündel die Kernfaktoren der Alzheimer-Pathogenese. Amyloid-Plaques entstehen durch fehlerhafte Prozessierung des Amyloid Precursor Proteins (APP) in die verschiedenen Isoformen des  $\beta$ -Amyloid-Proteins ( $A\beta_{1-40}$  und  $A\beta_{1-42}$ ) durch  $\alpha$ -,  $\beta$ -, und  $\gamma$ -Sekretasen. Akkumuliertes  $\beta$ -Amyloid führt dabei zu einer extrazellulären Aggregation

von Amyloid-Plaques, welche Neuroinflammation, synaptische Dysfunktion und neuronalen Zelltod hervorrufen. Solche immunoreaktiven Plaques konnten im Cortex sowie in der subcorticalen grauen Substanz nachgewiesen werden (Ikeda, Allsop et al. 1989).

Es wird davon ausgegangen, dass die durch Amyloid-Plaques hervorgerufene Inflammation das Entstehen von intrazellulären neurofibrillären Bündeln, dem zweiten zentralen pathologischen Prozess, triggert. Hauptbestandteil dieser Bündel sind unlösliche Aggregate des Tau-Proteins, einem Mikrotubuli-assoziierten Protein, welches die Struktur und Funktion des betroffenen Neurons verändert und schließlich zum Absterben des Neurons führt.

Diese irreversiblen, neuropathologischen Veränderungen führen zum Zelluntergang im Sinne einer zerebralen Atrophie und somit zum Volumenverlust bestimmter Hirnregionen. In Autopsiestudien wurde das Vorhandensein und Verteilungsmuster der Amyloid-Plaques sowie der intrazellulären neurofibrillären Bündel untersucht und neuropathologische Stadien der Alzheimer-Krankheit etabliert (Braak and Braak 1991). Eine klinisch voll ausgeprägte Demenz stellt dabei bereits ein spätes Stadium der neuropathologischen Veränderungen dar (Braak and Braak 1997). Es konnte gezeigt werden, dass zwischen ersten neuropathologischen Veränderungen in Form von detektierbaren Plaques und klinischer Manifestation der Demenz viele Jahre bis Jahrzehnte liegen können (Grady, Haxby et al. 1988, Villemagne, Burnham et al. 2013).

### 1.3 Klinische Routine-Diagnostik

Die sichere Diagnose der Alzheimer-Krankheit ist ausschließlich post-mortem zu stellen. Anhand der klinischen Routine-Diagnostik sowie durch teils hoch entwickelte bildgebende Verfahren kann mit zunehmender diagnostischer Sicherheit die Diagnose der wahrscheinlichen Alzheimer-Krankheit bereits *in vivo* gestellt werden. Hierzu gehört zunächst der klinische und laborchemische Ausschluss potentiell behandelbarer Ursachen einer kognitiven Störung, wie zum Beispiel Depression, Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel oder Hypothyreoidismus.

Zu Beginn der klinischen Aufarbeitung eines Patienten mit kognitiver Störung stehen kognitive Kurztests, welche der groben Quantifizierung und Schweregradeinteilung kognitiver Defizite dienen. Hierzu gehören zum Beispiel der Mini-Mental-Status-Test (MMST) und der Montreal-Cognitive-Assessment-Test (MoCA). Diese Verfahren sind über die grobe Orientierung und Schweregradeinteilung hinaus in ihrer diagnostischen Wertigkeit jedoch begrenzt (Mitchell 2009). Ergänzend werden deshalb neuropsychologische Testverfahren eingesetzt, in welchen deutlich mehr Patientenattribute und kognitive Domänen mit einbezogen werden. Ein Beispiel hierfür ist die CERAD-Batterie (Consortium to establish a registry for Alzheimer's Disease), welche zusätzlich Domänen wie Sprachproduktion und -Flüssigkeit sowie das Bildungsniveau erfasst (Morris, Mohs et al. 1988).

Fester Bestandteil der klinischen Routinediagnostik ist die Liquordiagnostik. Neben dem Ausschluss potentiell behandelbarer Ursachen lassen sich im Liquor Korrelate der neuropathologischen Veränderungen, welche bei neurodegenerativen Erkrankungen auftreten, nachweisen. Zu den frühesten nachweisbaren Veränderungen gehören die Amyloidpathologie, in Form einer Verringerung des Wertes für Amyloid- $\beta_{1-42}$  ( $A\beta_{42}$ ) im Liquor. Diese Liquorveränderungen können, analog zu dem bereits beschriebenen Pathomechanismus, bereits weit im Voraus im Liquor nachweisbar sein (Buchhave, Minthon et al. 2012). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die diagnostische Genauigkeit bei der Bildung eines Quotienten zwischen  $A\beta_{42}$  und eines weiteren Isotypen,  $A\beta_{40}$  ( $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  ratio), im Vergleich zu einer isolierten  $A\beta_{42}$ -Bestimmung weiter erhöht werden kann (Lewczuk, Esselmann et al. 2004, Hansson, Zetterberg et al. 2007). Weitere im Liquor nachweisbare Werte sind das Gesamt-Tau (t-Tau) und das phosphorylierte Tau (p-Tau). Diese Parameter spiegeln die Intensität der globalen Neurodegeneration (t-Tau) sowie die Tau-Pathologie im Gehirn (p-Tau) wider und sind in der Lage, bei Erhöhung eine schnellere Krankheitsprogression bei Alzheimer-Krankheit vorherzusagen (Wallin, Blennow et al. 2010). Die Biomarker im Liquor (erniedrigtes  $A\beta_{42}$ , erhöhtes t-Tau und/oder p-Tau) sind wichtiger Bestandteil der klinischen Demenzdiagnostik und finden Anwendung in aktuellen Diagnosekriterien.

Bildgebende Verfahren, wie die Magnetresonanztomographie (MRT) und in geringerem Maße die Computertomographie (CT), dienen zum einen dem Ausschluss möglicher Verursacher einer Demenz. Wichtig hierbei ist beispielsweise die Detektion vaskulärer Läsionen zur Unterscheidung zwischen vaskulärer und neurodegenerativer Demenz sowie die Feststellung eines Normaldruckhydrozephalus oder Raumforderungen. Als Biomarker für Neurodegeneration ist die MRT darüber hinaus in der Lage, Alzheimer-typische Neurodegenerationsmuster nachzuweisen. Aus diesen Gründen wird die MRT, falls möglich, bei jeder diagnostischen Aufarbeitung einer Demenz durchgeführt. Das früheste und am deutlichsten in der MRT nachweisbare Alzheimer-typische Atrophiemuster manifestiert sich im medialen Temporallappen (entorhinaler Kortex und Hippocampus) (Du, Schuff et al. 2001). Zur Quantifizierung der Atrophie im medialen Temporallappen (Verminderung des Hippocampusvolumens) stehen semiquantitative Analyseverfahren sowie visuelle Ratingskalen zur Verfügung (Scheltens, Launer et al. 1995). Die mit solchen Methoden in der MRT gemessene Atrophie im medialen Temporallappen kann den Progress einer leichten kognitiven Störung hin zu einer Alzheimer-Krankheit vorhersagen (Jack, Petersen et al. 1999). Sie kann jedoch Korrelat vieler Erkrankungen sein und ist daher als alleiniges diagnostisches Kriterium für die Diagnose einer Alzheimer-Krankheit nicht ausreichend. Mit neueren Verfahren, wie zum Beispiel dem dreidimensionalen Mapping des Hippocampus sowie der Vermessung der kortikalen Dicke, werden weitere potentielle AD-Marker untersucht (Querbes, Aubry et al. 2009).

## 1.4 Nuklearmedizinische Verfahren

Die diagnostische Aufarbeitung eines Patienten mit Hilfe der beschriebenen Routinediagnostik kann bereits wichtige und eindeutige Hinweise auf das Vorliegen einer bestimmten Demenzform liefern. In vielen Fällen jedoch ist eine weiterführende Diagnostik notwendig, um eine möglichst sichere differentialdiagnostische Aussage treffen zu können. Dies ist insbesondere bei uneindeutiger Klinik sowie inkonklusiven Biomarker-Ergebnissen der Fall. Eine sichere Diagnose, auch bereits in sehr frühen Krankheitsstadien, ist zudem für

kranheitsspezifische Therapiestudien von großer Bedeutung. Nuklearmedizinische Verfahren in Form der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bieten hier einen entscheidenden Vorteil, indem sie nicht nur das topographische Ausmaß der Krankheit erfassen, sondern auch Aussagen über die aktuelle Funktion der Hirnregionen treffen können und somit wichtige und frühzeitige differentialdiagnostische Informationen liefern.

#### 1.4.1 FDG-PET

Die [ $^{18}\text{F}$ ]-markierte Fluordesoxyglucose-PET (FDG-PET) ist in der Lage, durch funktionelle Messung des Glukosemetabolismus Regionen mit verminderter Stoffwechselaktivität nachzuweisen. In der FDG-PET des Hirns kommen Regionen mit durch Schädigung kortikaler Neuronen verursachter synaptischer Dysfunktion zur Darstellung, weshalb diese Modalität in internationalen Diagnosekriterien als Biomarker für Neurodegeneration herangezogen wird (McKhann, Knopman et al. 2011).

Für die FDG-PET besteht die Möglichkeit sowohl der quantitativen, als auch der visuellen Auswertung. Aufgrund typischer Hypometabolismus-Muster lassen sich mit Hilfe der FDG-PET hauptsächlich die Alzheimer-Krankheit, die FTLD sowie die Lewy-Body-Demenz differenzieren (Kato, Inui et al. 2016). Bei der Alzheimer-Erkrankung finden sich dabei typische Hypometabolismus-Muster am frühesten im medialen parietalen -sowie im lateralen temporoparietalen Isocortex (Jagust, Landau et al. 2009). Mit einer Sensitivität von 90% (95% CI, 84-94%) und einer Spezifität von 89% (95% CI, 81-94%) lassen sich mit Hilfe der FDG-PET an Alzheimer Erkrankte von gesunden Personen differenzieren (Bloudek, Spackman et al. 2011).

Auch in der Differentialdiagnostik zwischen AD und bestimmten nicht-AD Demenzformen hat die FDG-PET ihren Nutzen. Typische Hypometabolismus-Muster beispielsweise der FTLD finden sich in frühen Stadien im Frontallappen sowie im anterioren Temporallappen (Kanda, Ishii et al. 2008). Hier ist die FDG-PET gut geeignet, eine AD von einer FTLD zu differenzieren, mit einer Sensitivität von 73% und einer Spezifität von 98% (Foster, Heidebrink et al. 2007).



Jedoch können sich die hypometabolen Regionen bei der FTLD auf weitere Hirnregionen ausweiten und das Hypometabolismus-Muster einer Alzheimer-Krankheit imitieren (Jeong, Cho et al. 2005). Darüber hinaus finden sich AD-typische Muster auch bei einigen nicht-AD Demenzformen, wie beispielsweise der corticobasalen Degeneration, primär progressiver Aphasie oder der vaskulären Demenz (Wirth, Villeneuve et al. 2013). In der Unterscheidung zwischen einer Demenz bei Alzheimer-Krankheit und nicht-AD Demenzformen weist die FDG-PET daher eine niedrige Spezifität auf (Bloudek, Spackman et al. 2011). Bei zusätzlich uneindeutiger klinischer Symptomatik beziehungsweise widersprüchlichen Biomarker-Ergebnissen kann daher auch nach der FDG-PET-Untersuchung nicht immer eine eindeutige differentialdiagnostische Aussage getroffen werden.

#### 1.4.2 Amyloid-PET

Mit der Etablierung der Amyloid-PET bot sich erstmals die Gelegenheit, mit kortikalen  $\beta$ -Amyloid-Ablagerungen ein direktes Korrelat der Alzheimer-Pathologie *in vivo* nachzuweisen. Post-mortem Studien konnten zeigen, dass Amyloid-Radioliganden die tatsächliche Amyloid-Last und -verteilung spezifisch nachweisen können (Ikonomovic, Klunk et al. 2008). Der erste validierte und intensiv am Patienten erforschte Radioligand war der [ $^{11}\text{C}$ ]-markierte Pittsburgh compound B (Klunk, Engler et al. 2004). Pittsburgh compound B (PiB) wies mit seiner kurzen Halbwertszeit von ca. 20 Minuten allerdings eine entscheidende Limitation in seiner klinischen Anwendung auf. Neuere, [ $^{18}\text{F}$ ]-markierte Radioliganden bieten mit einer Halbwertszeit von ca. 110 Minuten eine deutlich bessere klinische Verfügbarkeit und Anwendbarkeit. Derzeit in Deutschland zugelassen sind die Radioliganden [ $^{18}\text{F}$ ]-Flutemetamol, [ $^{18}\text{F}$ ]-Florbetaben (FBB) sowie [ $^{18}\text{F}$ ]-Florbetapir (Vandenberghe, Van Laere et al. 2010, Barthel and Sabri 2011, Clark, Schneider et al. 2011).

Aufgrund der gesteigerten klinischen Verfügbarkeit galt es, nicht zuletzt um hohe Kosten sowie zusätzliche Strahlenbelastung für den Patienten zu vermeiden, die Frage nach der angemessenen klinischen Anwendung zu klären und mögliche Anwendungsgebiete sorgfältig zu definieren. Für den angemessenen Einsatz dieser Untersuchung wurden daher mit den „Appropriate Use Criteria“ klinische Szenarien von der internationalen Alzheimer-Assoziation

und der internationalen nuklearmedizinischen Gesellschaft definiert, in welchen von der Amyloid-PET der größte zusätzliche Nutzen angenommen wird (Johnson, Minoshima et al. 2013). Diese beinhalten Fälle von verbleibender diagnostischer Ungewissheit bei fortschreitender kognitiver Störung, Fälle von kognitiver Störung mit frühem Beginn (vor dem 65. Lebensjahr) sowie Fälle von atypischer Präsentation oder erwarteter gemischter Ätiologie. Demnach dient die Amyloid-PET aktuell hauptsächlich der Diagnosesicherung sowie dem Ausschluss einer Alzheimer-Erkrankung bei bereits symptomatischen Patienten mit unklaren zuvor erhobenen Befunden.

In Kombination mit weiteren diagnostischen Maßnahmen kann die Amyloid-PET wichtige differentialdiagnostische Informationen liefern. Für ein positives Amyloid-PET konnte ein hoher positiv-prädiktiver Wert für eine Progression zur AD bei Patienten mit leichter kognitiver Störung nachgewiesen werden (Koivunen, Scheinin et al. 2011). Gleichzeitig wird die Diagnose AD bei negativem Amyloid-PET sehr unwahrscheinlich (Nordberg, Carter et al. 2013).

Es gilt jedoch zu erwähnen, dass bei wenigen anderen Erkrankungen ebenfalls Amyloid-Ablagerungen nachweisbar sind, wie beispielsweise bei der LBD oder vaskulärer Demenz der Fall (Lee, Kim et al. 2011, Donaghy, Thomas et al. 2015). Hinzu kommt, dass der klinische Nutzen der Amyloid-PET bei fortgeschrittenem Patientenalter sinkt. So steigt die Prävalenz einer Amyloid-Pathologie bei kognitiv gesunden Menschen im Alter von 90 Jahren auf über 40%, gegenüber 10% bei Patienten mit 50 Jahren (Jansen, Ossenkoppele et al. 2015).

Ein positives Amyloid-PET-Ergebnis ist daher nicht mit der Diagnose der Alzheimer-Krankheit gleichzusetzen. Um bei derzeit noch fehlender Refinanzierung durch die Krankenkassen zunehmende Evidenz für den klinischen Nutzen sowie für einen kosteneffektiven Einsatz zu schaffen und somit eine breitflächige Verfügbarkeit im klinischen Alltag zu ermöglichen, wird seit einigen Jahren intensiv der Einfluss der Amyloid-PET in verschiedenen klinischen Szenarien erforscht.

### 1.4.3 Tau-PET

Nach der Etablierung der Amyloid-PET vor einigen Jahren wurde auch die Erforschung der Tau-PET intensiviert. Tau-PET-Radioliganden bieten das Potenzial, mit kortikalen Tau-Aggregaten beziehungsweise neurofibrillären Bündeln ein weiteres direktes Korrelat der neuropathologischen Veränderungen bei der AD *in vivo* nachzuweisen. Die Tau-PET bietet möglicherweise Einblick in Vorkommen und Verteilung nicht nur der Alzheimer-Krankheit, sondern auch weiterer sogenannter Tauopathien. Hierzu gehören unter Anderem die progressive supranukleäre Blickparese (PSP), die corticobasale Degeneration (CBD) oder bestimmte Varianten der FTLD.

Je nach Isoform des Phosphoproteins Tau wird zwischen 3R (3-repeat)- und 4R (4-repeat)-Tauopathien unterschieden, welche zu unterschiedlicher phänotypischer Ausprägung führen können (Buee, Bussiere et al. 2000). Während bei der AD 3R- und 4R-Isoformen in gleicher Anzahl vorkommen, sind beispielsweise bei der PSP und CBD die 4R-Isoformen vorherrschend (Spillantini and Goedert 2013). Diese Tatsache sowie die komplexe, unvorhersehbare Struktur der Tau-Aggregate, welche wie die Amyloid-Plaques ebenfalls in  $\beta$ -Faltstruktur vorliegen, macht die Entwicklung selektiver Tau-Radioliganden sehr anspruchsvoll. Zusätzlich erschwerend kommt hinzu, dass die Zielstruktur intrazellulär und im Vergleich zu den Amyloid-Plaques in deutlich geringeren Mengen vorliegt (Shah and Catafau 2014).

Der erste entwickelte, [ $^{18}\text{F}$ ]-markierte Radioligand, [ $^{18}\text{F}$ ]FDDNP (Barrio, Huang et al. 1999), war nicht selektiv für Tau und zeigte Affinität sowohl zu intrazellulären Tau-Aggregaten als auch zu Amyloid-Plaques (Smid, Kepe et al. 2013). Es folgten selektivere Radioliganden, wie [ $^{18}\text{F}$ ]THK523 und weitere THK-Verbindungen (Okamura, Suemoto et al. 2005, Okamura, Furumoto et al. 2013). Jedoch konnten diese Liganden lediglich die Tau-Pathologie bei AD-Patienten nachweisen und zeigten keine Affinität für Tau-Aggregate bei nicht-AD-Tauopathien (Fodero-Tavoletti, Furumoto et al. 2014). Außerdem zeigte der Ligand auch eine starke Affinität zum Monoaminoxidase-B-Enzym und somit Anreicherung in der weißen Substanz, was auf Grund des dadurch hervorgerufenen signifikanten Signals außerhalb des Zielbereichs eine

visuelle Beurteilung des Verteilungsmusters der Tau-Pathologie verhinderte (Villemagne, Furumoto et al. 2014, Ng, Pascoal et al. 2017).

In der Folge wurden viele weitere Radioliganden entwickelt, mit zunehmender Selektivität für Tau-Aggregate, spezifischem Verteilungsmuster, starker Korrelation mit der kognitiven Beeinträchtigung und verbesserter, stabiler Pharmakokinetik. Der Ligand [<sup>18</sup>F]AV1451 (Xia, Arteaga et al. 2013), heute [<sup>18</sup>F]Flortaucipir (FTP) genannt, weist diese Attribute bei AD-Patienten in hohem Maße auf und wurde daher in vielen aktuellen Studien verwendet (Marquie, Normandin et al. 2015, Pontecorvo, Devous et al. 2019).

Intrazelluläre Tau-Ablagerungen können somit entsprechend den Braak-Stadien (Braak and Braak 1991) *in vivo* nachgewiesen werden. Gute diskriminative Fähigkeiten zwischen AD- und nicht-AD Erkrankungen dieses Radioliganden konnten bereits belegt werden, was einen zusätzlichen Nutzen im klinischen Alltag nahelegt (Ossenkoppele, Rabinovici et al. 2018). Für das Ausmaß der kortikalen Anreicherung in der Tau-PET konnte in mehreren Studien eine signifikante negative Korrelation mit der kognitiven Leistung bei AD-Patienten nachgewiesen werden (Okamura, Harada et al. 2014, Cho, Choi et al. 2016). Aber nicht nur als diagnostischer, sondern auch als prognostischer Biomarker in frühen Phasen der Erkrankung bietet die Tau-PET großes Potenzial, weshalb diese aktuell einen großen Stellenwert in der Alzheimer-Forschung einnimmt. Tau-PET-Liganden der zweiten Generation befinden sich derzeit in Entwicklung und Validierung (Aguero, Dhaynaut et al. 2019, Kroth, Oden et al. 2019, Sanabria Bohorquez, Marik et al. 2019).

#### 1.4.4 Bedeutung der PET-Bildgebung als Biomarker für die Alzheimer-Krankheit

Alle genannten Biomarker für die Alzheimer-Pathologie sind alleinstehend in unterschiedlich hohem Maße sensitiv, die Alzheimer-Pathologie nachzuweisen. Hierbei gilt es zu beachten, dass, entsprechend der beschriebenen neuropathologischen Vorgänge, die Biomarker wahrscheinlich in bestimmter Reihenfolge nachweisbar werden. Es wird angenommen, dass die  $\beta$ -Amyloidose den Startpunkt der neuropathologischen Kaskade darstellt, indem sie die Tau-

Last potenziert, welche schlussendlich Neurodegeneration und klinische Symptome zur Folge hat (Jack, Knopman et al. 2010).

Somit ist es mit den vorhandenen Biomarkern theoretisch möglich, die Krankheit sowohl früh zu erkennen als auch deren Progression nachzuweisen. Widersprüchliche Ergebnisse sind jedoch möglich; so konnte gezeigt werden, dass die verschiedenen Biomarker für Neurodegeneration bei binärer Auswertung besonders in frühen klinischen Stadien der Erkrankung eine mangelnde Übereinstimmung aufweisen (Alexopoulos, Kriett et al. 2014). Es ist daher wichtig, Biomarker nicht isoliert zu betrachten, sondern in Kombination mit allen zur Verfügung stehenden Biomarkern.

Neueste Diagnosekriterien sehen die Alzheimer-Krankheit als Erkrankung, welche primär durch Biomarker identifiziert wird, während klinische Symptome hauptsächlich für die Stadieneinteilung im Verlauf herangezogen werden (Jack, Bennett et al. 2018). In diesem Rahmen wird die unlängst publizierte A/T/N-Klassifikation verwendet, welche die verschiedenen Biomarker anhand der zugrundeliegenden Neuropathologie in drei Hauptgruppen einteilt (Jack, Bennett et al. 2016). Entsprechend der drei Hauptpfeiler der AD-Pathologie wird zwischen Biomarkern für Amyloid-Last (A; Amyloid-PET, A $\beta$ <sub>42</sub> im Liquor), für Tau-Pathologie (T; Tau-PET, p-Tau im Liquor) sowie für Neurodegeneration (N; FDG-PET, MRT, t-Tau im Liquor) unterschieden. Somit werden die Biomarker zu einem Gesamtbild über die Neuropathologie vereinigt. Potenziell neu verfügbare Biomarker, wie zuletzt die Tau-PET, können diesem deskriptiven System einfach zugeführt werden. Dementsprechend ist die Verfügbarkeit und Genauigkeit solcher Biomarker von großer Bedeutung.

In der Demenzforschung werden außerdem intensiv diejenigen Faktoren untersucht, welche Einfluss auf das heterogene Manifestationsmuster sowie das Fortschreiten der Erkrankung haben. Faktoren, welche die Erstmanifestation der Demenzerkrankung verzögern, also zu einer kognitiven Resilienz beitragen, spielen dabei eine große Rolle. In diesem Zusammenhang kommt dem Begriff der kognitiven Reserve eine wachsende Bedeutung zu. Kognitive Reserve beschreibt dabei die Fähigkeit des Gehirns, der Neuropathologie bei Demenz im Sinne

fehlender klinischer Manifestation standzuhalten (Stern 2009). Patienten mit hoher kognitiver Reserve weisen demnach zum Zeitpunkt der klinischen Manifestation eine im Vergleich zu Patienten mit niedriger kognitiver Reserve deutlich fortgeschrittene Neuropathologie auf. So konnte für die FDG-PET beziehungsweise die Amyloid-PET gezeigt werden, dass bei ähnlicher kognitiver Leistung Patienten mit einer hohen Anzahl an Bildungsjahren eine signifikant höhere Neurodegeneration beziehungsweise höhere Amyloidlast aufweisen als weniger gebildete Patienten (Kemppainen, Aalto et al. 2008). Der bei Weitem wichtigste Faktor beziehungsweise Prädiktor für eine hohe kognitive Reserve sind die Bildungsjahre (Yoon, Shim et al. 2016). Zusätzlich haben Faktoren wie Diabetes, Nikotin- und Alkoholkonsum, Hypertonie oder sportliche Aktivität Einfluss auf die kognitive Leistung (Livingston, Sommerlad et al. 2017). Eine akkurate Diagnostik beziehungsweise Erfassung der kognitiven Reserve bietet Potenzial im Hinblick auf Evaluierung des individuellen Krankheits- und Progressionsrisikos.

---

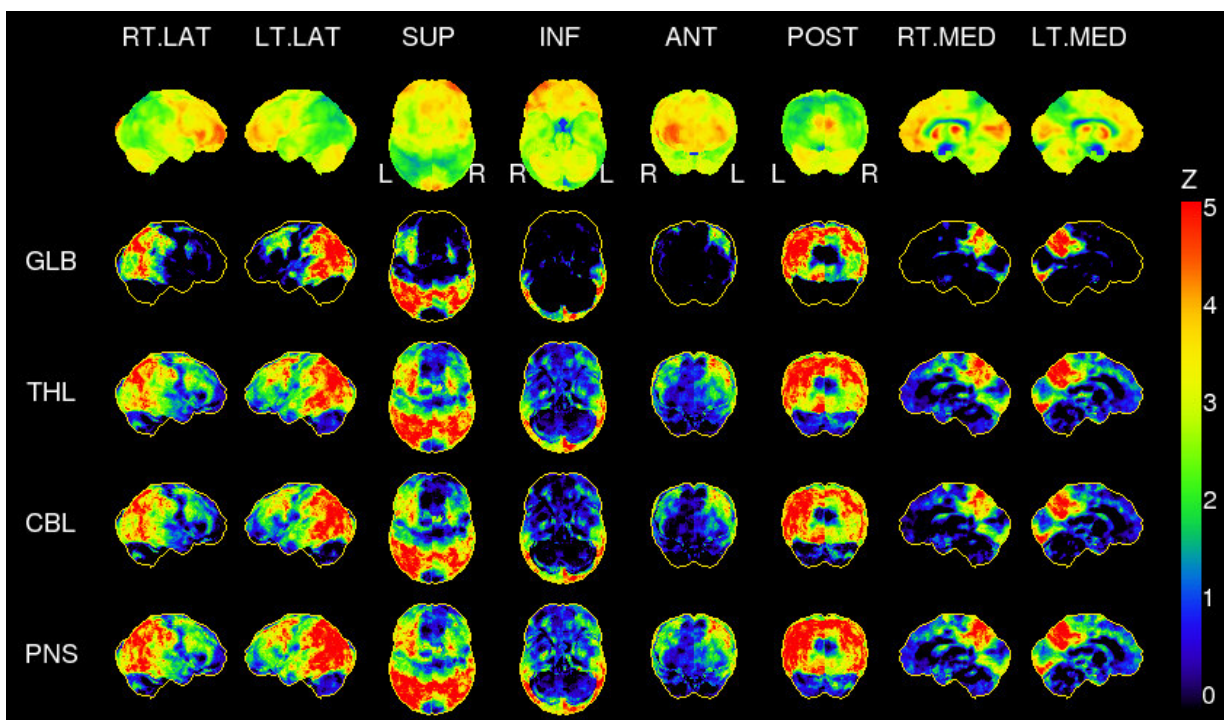
## 2 Inhalte der Promotionsarbeit

### 2.1 Zusätzlicher Nutzen der Amyloid-PET bei Demenzpatienten nach klinischer Routine-Diagnostik und FDG-PET-Bildgebung

In dieser Studie wurde der zusätzliche Nutzen der Amyloid-PET (Florbetaben, FBB-PET) in einem klinischen Setting der Demenz-Abklärung erforscht. Hierfür wurden retrospektiv Fälle von Demenz oder leichter kognitiver Störung untersucht, in welchen zusätzlich zur routinemäßigen klinischen Diagnostik (neuropsychologische Testung, MRT, Liquordiagnostik, FDG-PET) durch ein interdisziplinäres Demenzboard eine weiterführende Bildgebung mittels Amyloid-PET empfohlen wurde. Das Patientenkollektiv setzte sich ausschließlich aus Patienten des Klinikums der Universität München zusammen. Zuweisende Abteilungen waren die Neurologie, Psychiatrie und das Institut für Schlaganfall- und Demenzforschung. Gesamt konnte ein Kollektiv von 107 Patienten untersucht werden, in welchem nach Routine-Diagnostik und FDG-PET eine unklare Diagnose verblieb und die Empfehlung zur FBB-PET ausgesprochen wurde. Um den Effekt der Amyloid-PET auf die endgültige Diagnosefindung bei primär unklaren Fällen zu evaluieren, wurden die wahrscheinlichsten Diagnosen vor und nach FBB-PET verglichen. Anschließend wurden zum einen die Fälle erfasst, in welchen eine finale Diagnose gestellt beziehungsweise die wahrscheinlichste Diagnose vor FBB-PET gefestigt werden konnte. Zum anderen wurde die Anzahl der Diagnosen, die durch die Amyloid-Bildgebung auf eine andere wahrscheinlichere Diagnose geändert wurden, erhoben.

Alle Patienten wurden kognitiv mittels Mini-Mental-Status-Test (MMST) getestet. Ebenfalls Bestandteil der neuropsychologischen Testung war in vielen Fällen die CERAD-Batterie. Metabolische Ursachen für dementielle Syndrome, wie beispielsweise Vitamin B12-Mangel, Thiamin-Mangel oder Hypothyreoidismus, wurden laborchemisch untersucht. Des Weiteren standen Liquorwerte für p-Tau, t-Tau und Amyloid-Beta ( $A\beta_{42}$ ), sowie MRT-Bildmaterial zur Verfügung.

Die Befundung der FDG-PET Bilder erfolgte visuell durch erfahrene Nuklearmediziner. Hierfür wurden dreidimensionale stereotaktische Oberflächen-Projektionen (3D-SSP) (Minoshima, Frey et al. 1995) generiert, welche mit Hilfe von Z-Score Auswertungen die Radioliganden-Aufnahme im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe darstellen können (**Abbildung 1**). Die wahrscheinlichsten Diagnosen nach FDG-PET wurden zusammengefasst in Demenz bei Alzheimer-Erkrankung (AD), frontotemporale Demenz (FTLD) und nicht-AD/nicht-FTLD. FBB-Bilder wurden visuell als Amyloid-positiv ( $A\beta$  +) oder Amyloid-negativ ( $A\beta$  -) klassifiziert.



**Abbildung 1: FDG-PET Befundung mittels 3D-SSP-Bildern.** Darstellung der Radioliganden-Aufnahme in der obersten Zeile. Darstellung mit Hilfe von Z-Score-Überlagerungen mit dem Gesamthirn (GLB), dem Thalamus (THL), dem Cerebellum (CBL) oder der Pons (PNS) als Referenzregion. Projektionen: RT.LAT: rechts lateral, LT.LAT: links lateral, SUP: superior, INF: inferior, ANT: anterior, POST: posterior, RT.MED: rechts medial, LT.MED: links medial. Es zeigt sich ein Alzheimer-typisches Muster mit stark ausgeprägter synaptischer Dysfunktion betont parietotemporal und im posterioren cingulären Cortex.

Patienten wurden nach Fragestellung beziehungsweise klinischer Konstellation kategorisiert, welche zum Zeitpunkt der Indikationsstellung zur Amyloid-PET bestand. In 27% der Fälle erwies sich die Differentialdiagnose zwischen Alzheimer-Krankheit und frontotemporaler Demenz als unklar. Nach FDG-PET zeigte sich in 28% der Fälle eine prodromale synaptische Dysfunktion und somit der Verdacht auf Alzheimer-Krankheit, dieser sollte durch eine FBB-PET bestätigt

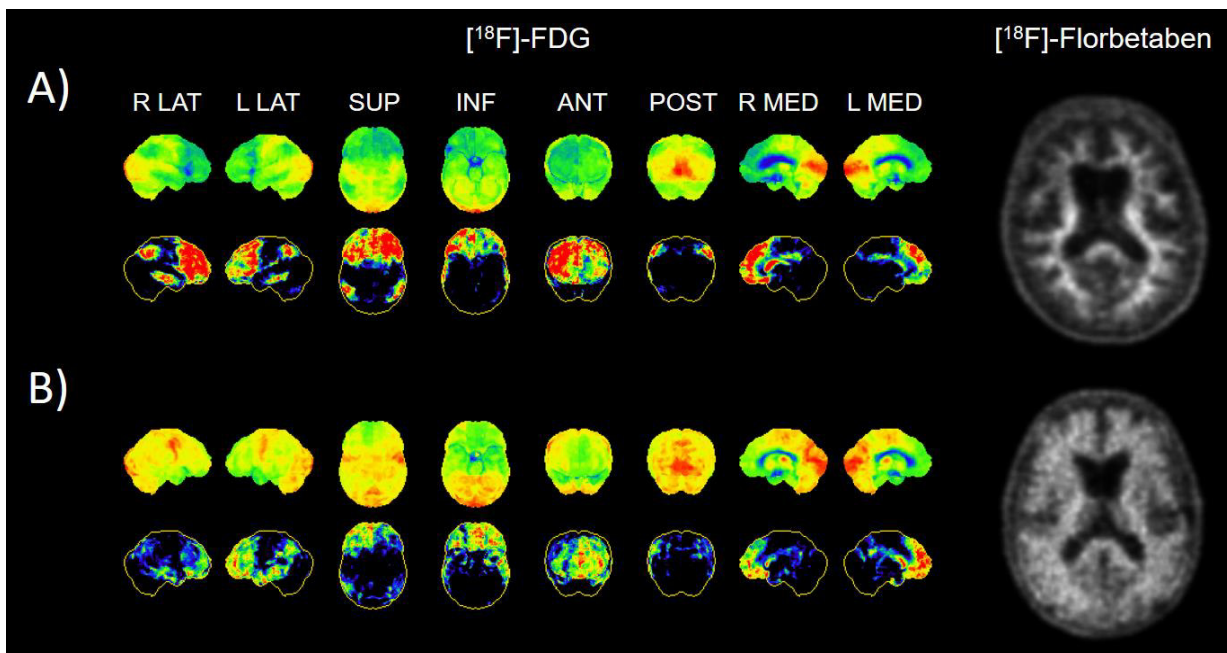


werden. Die dritte Patientengruppe setzte sich aus Fällen zusammen, welche in der FDG-PET ein Alzheimer-atypisches Muster bei unklarer Klinik zeigten. Hier wurde die FBB-PET zum Ausschluss einer Amyloid-Pathologie empfohlen. In 7% der Fälle zeigten sich diskrepante Ergebnisse zwischen Liquorbefund (normale  $A\beta_{42}$ -Werte) und FDG-PET (Alzheimer-typisches Muster), woraufhin die Amyloid-Bildgebung Klarheit verschaffen sollte. Als letzte Gruppe wurden Patienten eingeschlossen, welche sich klinisch nicht Alzheimer-typisch zeigten, in der FDG-PET jedoch auf Grund des Neurodegenerations-Musters eine Alzheimer-Krankheit vermutet werden musste (16%). Auch hier wurde die FBB-PET zur Sicherung der Diagnose Alzheimer-Krankheit herangezogen.

- 1) Ausgeprägte synaptische Dysfunktion in der FDG-PET mit Beteiligung im frontalen Cortex → Differentialdiagnose zwischen AD und FTLD
- 2) Prodromale synaptische Dysfunktion in der FDG-PET → Bestätigung der vermuteten Alzheimer-Diagnose
- 3) Geringe oder atypische synaptische Dysfunktion in der FDG-PET, klinisch fragliche Alzheimer-Pathologie → Ausschluss einer Amyloid-Pathologie
- 4) Alzheimer-typische Muster in der FDG-PET, negativer Liquorbefund für  $A\beta_{42}$  → Aufklärung diskrepanter Biomarker Ergebnisse
- 5) Alzheimer-verdächtiges Muster in der FDG-PET, atypische Klinik → Bestätigung der Verdachtsdiagnose Alzheimer-Krankheit

Es konnte gezeigt werden, dass in 83% der Fälle (89/107) eine endgültige Diagnose nach FBB-PET gestellt werden konnte. Dabei war die diagnostische Sicherheit besonders bei positiver FBB-PET hoch, hier wurden in 94% der Fälle finale Diagnosen gestellt. Im Gegensatz dazu war bei Amyloid-negativen Patienten die Rate an finalen Diagnosen signifikant geringer (67%,  $p < 0,001$ ).

Unter Betrachtung einzelner Subgruppen wie oben aufgeführt, wies die Gruppe, in welcher zwischen Alzheimer-Krankheit und frontotemporaler Demenz differenziert werden sollte, den größten Einfluss der Amyloid-Bildgebung auf. In 97% (28/29) der Fälle konnte sich der Kliniker nach FBB-PET auf entweder die Diagnose AD oder FTLD festlegen (**Abbildung 2**). Diese Rate an finalen Diagnosen war im Vergleich zu der Gesamtheit der restlichen Gruppen signifikant höher ( $p = 0,018$ ). Bei Patienten mit negativen Liquorwerten für  $A\beta_{42}$  (Gruppe 4) brachte die Amyloid-PET in allen Fällen (7/7) Aufklärung ( $p = 0,650$ ). Eine finale Diagnose konnte bei 77% der Fälle mit prodromaler synaptischer Dysfunktion (Gruppe 2, 23/30), sowie bei atypischer klinischer Präsentation (Gruppe 5, 13/17) gestellt werden ( $p = 0,199$  bzw.  $p = 0,264$ ). Wenn die FBB-PET zum Ausschluss einer Alzheimer-Krankheit diente (Gruppe 3), konnte in 75% (18/24) der Fälle eine endgültige Diagnose gestellt werden ( $p = 0,180$ ).



**Abbildung 2: Differentialdiagnose zwischen frontotemporaler Demenz und Alzheimer-Krankheit (frontale Variante).** Darstellung der FDG-PET mittels 3D-SSP Bildern (siehe Abbildung 1), sowie der FBB-PET mit Hilfe eines repräsentativen axialen Schnittbildes. Dargestellt sind Bilder einer 63-jährigen Patientin (**A**), sowie eines 66-jährigen Patienten (**B**). Beide wiesen eine frontal betonte synaptische Dysfunktion bei nur geringer Dysfunktion im parietotemporalen Kortex und somit ein eher FTLD-typisches Neurodegenerations-Muster auf. **Fall A** erhielt aufgrund einer negativen FBB-PET die finale Diagnose einer frontotemporalen Demenz. Bei **Fall B** zeigte sich eine positive FBB-PET, was zur finalen Diagnose einer Demenz bei Alzheimer-Krankheit führte.

Des Weiteren wurde der Einfluss der FBB-PET auf die Änderung der wahrscheinlichsten Diagnose untersucht. Hier zeigte sich, dass in 28% der Fälle (30/107) die wahrscheinlichste Diagnose nach FDG-PET auf Grund der weiterführenden Diagnostik mittels FBB-PET in eine andere, wahrscheinlichere Diagnose geändert werden konnte. Unter Betrachtung der einzelnen Subgruppen, ergab sich in der Gruppe der Differentialdiagnose zwischen AD und FTLD (Gruppe 1) mit 41% die höchste Rate an Diagnoseänderungen nach Amyloid-Bildgebung (12/29). Im Vergleich zur Gesamtheit der restlichen Subgruppen zeigte sich ein Trend zur signifikant höheren Rate ( $p = 0,054$ ). Der Einfluss der FBB-PET in den anderen Subgruppen variierte, wobei für Gruppe 4 und 5 ein Trend hin zu niedrigeren Raten für Diagnoseänderungen im Vergleich zur Gesamtheit zu beobachten war.

Zusammenfassend konnte ein relevanter zusätzlicher Nutzen der Amyloid-PET in einem klinischen Setting nachweisen werden. Eine finale Diagnose wurde in über 80% der Fälle durch die FBB-PET ermöglicht. Bei fast einem Drittel der Fälle wurde die zuvor wahrscheinlichste Diagnose nach FBB-PET geändert. Den größten Einfluss hatte die FBB-PET in der Subgruppe der komplexen Differentialdiagnose zwischen AD und FTLD. Speziell diese Gruppe könnte somit von dieser Herangehensweise profitieren. Die Ergebnisse zeigen außerdem, dass die Einschätzung des zusätzlichen Nutzens der FBB-PET innerhalb verschiedener Subgruppen, bestehend aus unterschiedlichen klinischen und diagnostischen Szenarien, von großer Wichtigkeit ist. Nicht zuletzt die hohen Kosten, der größere Aufwand für Klinik und Patient sowie die limitierten Therapieoptionen machen eine Selektion der Patienten, welche von einer zusätzlichen Diagnostik mittels Amyloid-Bildgebung profitieren könnten, essenziell.

Diese Ergebnisse wurden im Rahmen meiner geteilten Erstautorschaft „*Additive value of amyloid-PET in routine cases of clinical dementia work-up after FDG-PET*“ im September 2017 im European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging veröffentlicht.

## 2.2 Objektivierung der individuellen kognitiven Reserve bei Patienten mit klinischer Alzheimer-Krankheit durch Biomarker für Neurodegeneration

Wie eingangs beschrieben, hat die Amyloid-PET in ihrer Rolle als Biomarker einen festen Bestandteil in der Demenz-Diagnostik. Dennoch ist das diagnostische Einsatzgebiet der Amyloid-PET begrenzt. Aufgrund der binären Interpretation ist eine Schweregradeinteilung mittels Amyloid-Bildgebung nicht möglich. Limitierungen gibt es des Weiteren in Bezug auf das Konzept der kognitiven Reserve, welches zunehmend an Bedeutung gewinnt (Stern 2009). Im zweiten Projekt dieser Dissertation wurde daher versucht, mit Fokus auf die FDG-PET sowie die weiteren Biomarker für Neurodegeneration, ein Modell aufzustellen, welches die individuelle kognitive Reserve bei Alzheimer-Patienten objektivieren und als Folge den weiteren klinischen Verlauf vorhersagen kann.

Hierfür wurde ein Kollektiv von 110 Patienten mit leichter kognitiver Störung oder dementieller Störung bei Alzheimer-Krankheit untersucht. Während bei der ersten Studie eine Amyloid-PET-Bildgebung bei dementieller Störung Bedingung für den Einschluss war, wurden in dieser Studie Patienten mit der Diagnose Demenz bei Alzheimer-Krankheit und vollständiger Diagnostik für den Hauptpfeiler der Neurodegeneration, analog zu der eingangs beschriebenen A/T/N Klassifikation, inkludiert. Das Kollektiv, welches den selben zuweisenden Abteilungen wie im ersten Projekt entstammt, durchlief dabei die klinische Routinediagnostik bei dementiellen Syndromen, bestehend aus neuropsychologischen Tests (MMST, CERAD-Batterie), Liquoruntersuchung sowie Bildgebung mittels MRT und FDG-PET. Aufgrund der breiteren und einfacheren klinischen Anwendbarkeit des MMST im Vergleich zur CERAD-Batterie wurde dieser für alle Analysen herangezogen. Analysen mit der sensitiveren CERAD-Batterie dienten der Unterstützung der Ergebnisse. Zur Bestimmung der individuellen Neurodegeneration wurden die hierfür verfügbaren Biomarker erhoben, bestehend aus erhöhtem t-Tau im Liquor, hippocampaler Atrophie in der MRT sowie synaptischer Dysfunktion in der FDG-PET. Die Interpretation der MRT erfolgte visuell mit Hilfe des Schelten-Score für die hippocampale Atrophie beziehungsweise mit Hilfe des Fazekas-Score zur Detektion einer

Leukenzephalopathie (Fazekas, Chawluk et al. 1987). FDG-PET-Bilder wurden visuell mit Hilfe von 3D-SS-Projektionen (s. Abbildung 1) sowie semiquantitativ ausgewertet.

Zunächst wurde die Korrelation jedes einzelnen Biomarkers für Neurodegeneration mit der kognitiven Leistung (MMST) des Patienten untersucht, korrigiert für relevante Kovariablen für Alzheimer-Krankheit (Leukenzephalopathie, Alter und Geschlecht). Anschließend wurde in einer multiplen Regressionsanalyse die Korrelation aller Biomarker inklusive Kovariablen im Gesamtmodell mit dem MMST getestet. Anhand der Regressionsgleichung dieses Modells errechnete sich ein auf der Neurodegeneration basierter MMST. Die somit entstandene Diskrepanz zwischen tatsächlicher kognitiver Leistungsfähigkeit und errechneter Leistungsfähigkeit stellt dabei die individuell zu errechnende kognitive Reserve dar. Eine hohe Korrelation der Residuen der einzelnen Biomarker mit den Bildungsjahren als Stellvertreter in Bezug auf die kognitive Reserve legt dabei den Rückschluss auf die kognitive Reserve auch durch die Biomarker für Neurodegeneration nahe.

Anschließend wurde eine weitere Regressionsanalyse durchgeführt, um die Korrelation der individuell errechneten kognitiven Reserve mit dem klinischen Verlauf (MMST im follow-up von mindestens 12 Monaten) zu untersuchen. Die klinische Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit wurde hierfür, korrigiert für die Kovariablen Alter und Geschlecht, mit jeweils einem der Biomarker sowie mit der errechneten kognitiven Reserve korreliert.

Aufgrund der hohen Übereinstimmung zwischen visuellen und semiquantitativen FDG-PET-Analysen ( $R = 0,70$ ,  $p < 0,01$ ) wurde die visuelle Auswertung für alle weiteren Tests herangezogen. Eine hohe Übereinstimmung wiesen auch der MMST und die CERAD-Batterie als neuropsychologische Tests auf ( $R = 0,69$ ,  $p < 0,001$ ). Verglichen mit der hippocampalen Atrophie in der MRT ( $R = -0,15$ ,  $p = 0,14$ ) sowie t-Tau im Liquor ( $R = -0,12$ ,  $p = 0,22$ ), korrelierte die FDG-PET am Besten mit der Kognition ( $-0,49$ ,  $p < 0,001$ ).

Das multiple Regressionsmodell enthielt acht Variablen, bestehend aus visueller FDG-PET-Auswertung, Temporallappenatrophie in der MRT, t-Tau im Liquor, Leukenzephalopathie, Bildungsjahren, Geschlecht, Alter und dem MMST-Wert als abhängige Variable. Hierbei ergab

sich ein signifikanter Einfluss für die FDG-PET sowie für die Bildungsjahre ( $p < 0,001$ ). Diese beiden Werte erklärten dabei 35,4% der Varianz des Regressionsmodells, während die Gesamtanalyse einen Wert von 35,8% erreichte. Mit Hilfe der Regressionskoeffizienten wurde eine Formel zur Berechnung der auf Neurodegeneration basierenden kognitiven Leistung erstellt:

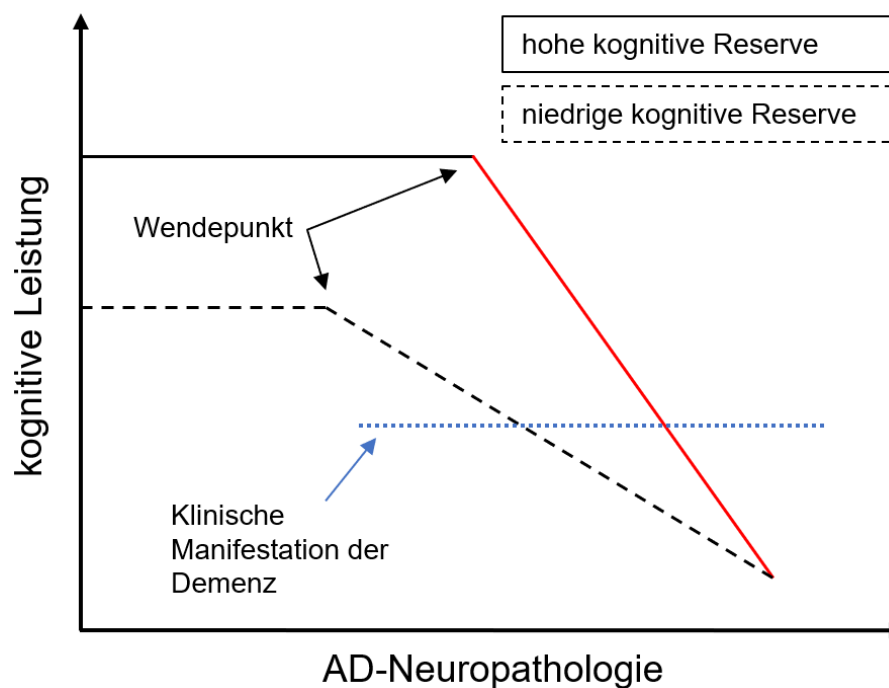
$$\begin{aligned} \mathbf{MMSE} = & 20.810 - (0,592 \cdot \mathit{FDG - PET}) + (0,046 \cdot \mathit{Atrophie}) + (0,0004 \cdot \mathit{t - tau}) \\ & - (0,028 \cdot \mathit{vaskulär}) + (0,483 \cdot \mathit{Bildung}) - (0,499 \cdot \mathit{Geschlecht}) \\ & + (0,002 \cdot \mathit{Alter}) \end{aligned}$$

Die Differenz zwischen klinischem und mittels Formel errechnetem MMST-Wert ermöglicht dabei eine Quantifizierung der Diskrepanz zwischen klinischem Erscheinungsbild und aufgrund der Neurodegeneration zu erwartender kognitiver Leistungsfähigkeit. Folglich kann dieser Wert zur Einschätzung der individuellen kognitiven Reserve herangezogen werden.

In einer weiteren Analyse wurde untersucht, inwieweit die Ergebnisse des Modells die klinische Entwicklung eines Patienten vorhersagen können. MMST-Folgeuntersuchungen, welche mit mindestens 12-monatigem Abstand zur Initialtestung durchgeführt wurden, dienten zur Evaluierung des tatsächlichen klinischen Verlaufs. Der somit errechnete kognitive Leistungsabfall wurde daraufhin mit der errechneten kognitiven Reserve korreliert, mit dem Ergebnis einer signifikanten negativen Korrelation zwischen diesen beiden Variablen ( $R = -0,35$ ,  $p = 0,02$ ). Für die Korrelation zwischen klinischem Verlauf und FDG-PET-Auswertung ergab sich ebenfalls eine signifikante negative Korrelation ( $R = -0,36$ ,  $p = 0,01$ ), während MRT-Atrophie und t-Tau im Liquor keinen signifikanten Einfluss aufwiesen.

Schlussfolgernd kann Patienten mit hoher Diskrepanz zwischen klinischem und errechnetem MMST-Wert eine hohe kognitive Reserve zugesprochen werden. Solche Patienten weisen zum Zeitpunkt der Initialtestung eine für den jeweiligen Grad der Neurodegeneration relativ zu hohe kognitive Leistungsfähigkeit auf. Laut der von Stern beschriebenen kognitiven Reserve, leiden

solche Patienten an einem rascheren kognitiven Abbau beziehungsweise einer Anpassung der kognitiven Leistung an die messbare Neurodegeneration im Vergleich zu Patienten mit niedriger kognitiver Reserve, welche schon eher eine zur Neurodegeneration passende kognitive Leistung zeigen (Stern 2009). Passend dazu unterstützen die aktuellen Ergebnisse dieser Arbeit die Theorie des biphasischen Verlaufs, mit einer initialen Protektionsphase durch kognitive Reserve, gefolgt von raschem kognitivem Abbau nach Ausschöpfung dieser Reserve.



**Abbildung 3: Kognitive Reserve.** Die Abbildung zeigt den Verlauf eines Patienten mit hoher sowie mit niedriger kognitiver Reserve. Die Demenz manifestiert sich bei hoher kognitiver Reserve später, wobei diese im Verlauf rascher voranschreitet und sich die kognitive Leistungsfähigkeit der beiden Patientengruppen schlussendlich anpasst.

In Anlehnung an:  
Stern, Y. (2009).  
"Cognitive reserve."  
*Neuropsychologia*  
47(10): 2015-2028.

Die Ergebnisse zeigen, dass mit Hilfe der Biomarker für Neurodegeneration in Relation zur kognitiven Leistung die individuelle kognitive Reserve bestimmt werden kann.

Das berechnete Modell erklärte 35,8% der Varianz der aktuellen Kognition und verdeutlicht daher das Vorhandensein und den Einfluss weiterer Faktoren, neben denen der Neurodegeneration und der Bildungsjahre, auf die kognitive Leistung beziehungsweise kognitive Reserve. Wie eingangs beschrieben, können Faktoren wie Noxen, Diabetes, körperliche Aktivität, Bluthochdruck, aber auch soziale Unterstützung eine Rolle spielen (Livingston, Sommerlad et al. 2017).

Darüberhinaus konnte gezeigt werden, dass die mit Hilfe des Modells berechnete kognitive Reserve den klinischen Verlauf unabhängig von der kognitiven Leistung bei Erstdiagnostik

vorhersagen kann. Eine Objektivierung der individuellen kognitiven Reserve ermöglicht somit die Evaluierung des individuellen Risikos der Krankheitsprogression. Die Bestimmung der kognitiven Reserve auf individueller Ebene wird außerdem der heterogenen klinischen Krankheitsprogression einer Alzheimer-Krankheit gerecht, was besonders in Betracht auf etwaige Therapiestudien von großer Bedeutung ist.

Diese Ergebnisse wurden im Rahmen meiner geteilten Erstautorschaft „*Neuronal injury biomarkers for assessment of the individual cognitive reserve in clinically suspected Alzheimer’s disease*“ im August 2019 in *Neuroimage: Clinical* veröffentlicht.



### 3 Zusammenfassung

In dieser Promotionsarbeit wurde ein Kollektiv aus Patienten mit leichter kognitiver Störung oder dementiellen Syndromen und PET-Bildgebung in der nuklearmedizinischen Klinik der Universität München retrospektiv untersucht. Hierfür wurde eine Datenbank erstellt, welche alle Patienten der Klinik mit durchgeführter FDG- oder Amyloid-PET zwischen den Jahren 2010 und 2017 enthält. Ziel der hier vorgestellten Studien war es einerseits, den zusätzlichen diagnostischen Nutzen neuer, hochspezifischer Radioliganden zu evaluieren und andererseits, mit Hilfe etablierter und weitläufig angewandter Diagnostik ein klinisch leicht anwendbares Modell zur Objektivierung des individuellen Krankheitsfortschritts zu schaffen.

Nach wie vor lässt sich die Alzheimer-Krankheit nur post-mortem sicher nachweisen. Mit der Amyloid-PET lassen sich jedoch spezifisch kortikale  $\beta$ -Amyloid-Ablagerungen, ein direktes Korrelat der Neuropathologie einer Alzheimer-Krankheit, bereits *in vivo* nachweisen. Der Einsatz der Amyloid-PET als spezifische Nachweismethode für Alzheimer-Pathologie beschränkt sich aktuell auf Grund hoher Kosten sowie Patientenbelastung auf dafür spezialisierte Zentren und besondere Patientengruppen. Hierfür wurden Kriterien veröffentlicht, welche den Einsatz der Amyloid-PET rechtfertigen. Hauptsächlich beinhalten diese eine frühe klinische Manifestation (vor dem 65. Lebensjahr), eine verbleibende diagnostische Ungewissheit bei klinischer Progression sowie eine atypische Präsentation einer Demenzform. Unser Patientenkollektiv setzte sich aus 107 Patienten zusammen, welche nach initialer Routine-Diagnostik (neuropsychologische Testung, Liquordiagnostik, strukturelle Bildgebung), FDG-PET und anschließender Beurteilung durch ein Demenzboard aufgrund verbleibender diagnostischer Unsicherheit eine zusätzliche Amyloid-PET erhielten.

Erfasst und verglichen wurden die Diagnosen nach klinischer Routine-Diagnostik sowie nach zusätzlicher Amyloid-PET. So konnte eine finale Diagnosestellung nach Amyloid-PET in 83% der Fälle beobachtet werden. Eine positive Amyloid-PET bewirkte mit einer finalen Diagnose in 94% der Fälle eine signifikant höhere diagnostische Sicherheit im Vergleich zu einer negativen

Amyloid-PET (finale Diagnose in 67%,  $p < 0,001$ ). In 28% der Fälle führte die zusätzliche Amyloid-Bildgebung zu einer Änderung der wahrscheinlichsten Diagnose durch den Kliniker. Nach Einteilung der Patienten in fünf Subgruppen, je nach klinischer Fragestellung, konnte im Vergleich zu den restlichen Subgruppen ein signifikant höherer Nutzen der Amyloid-PET für die Differentialdiagnose zwischen einer Alzheimer-Krankheit und der frontotemporalen Demenz festgestellt werden. Hier konnte in 97% der Fälle eine finale Diagnose gestellt werden ( $p = 0,018$ ). Mit 41% wies diese Gruppe auch die höchste Rate an Diagnoseänderungen auf ( $p = 0,054$ ). Verglichen wurde mit den Subgruppen prodromale synaptische Dysfunktion (finale Diagnose in 77%,  $p = 0,199$ ), Ausschluss einer Alzheimer Demenz (75%,  $p = 0,180$ ), negative Liquorwerte für  $A\beta_{42}$  (100%,  $p = 0,650$ ) und atypische klinische Präsentation (77%,  $p = 0,264$ ). Mit diesen Ergebnissen konnte ein großer zusätzlicher Nutzen der Amyloid-PET nach klinischer Routine-Diagnostik bei unklaren Fällen von dementiellen Syndromen nachgewiesen werden. Dies ist vorwiegend bei der Differenzierung zwischen Alzheimer-Krankheit und frontotemporaler Demenz der Fall, insbesondere im Hinblick auf zukünftige spezifische Therapieformen könnte diese Gruppe demnach am meisten von der zusätzlichen Amyloid-Bildgebung profitieren.

Während die Amyloid-PET in der Differentialdiagnostik dementieller Syndrome von Nutzen und eine Alzheimer-Krankheit sensitiv nachweisen kann, liegen ihre Limitationen durch die binäre Auswertung vor allem bei der Schweregradeinteilung einer Demenz.

Diese Limitation der Amyloid-PET lässt sich mit anderen quantitativ auswertbaren Biomarkern erreichen, weshalb sich das zweite Projekt den Biomarkern für Neurodegeneration in einem Kollektiv aus 110 Alzheimer-Patienten widmete. Neurodegeneration beziehungsweise synaptische Dysfunktion stellt den Endpunkt der neuropathologischen Kaskade bei Alzheimer-Krankheit dar und wird mit dem Tau-Nachweis in der Liquorflüssigkeit (total-TAU), der hippocampalen Atrophie in der MRT sowie dem Hypometabolismus in der FDG-PET nachgewiesen. Für die binäre Auswertung dieser Biomarker konnte insbesondere in frühen Krankheitsstadien eine limitierte Übereinstimmung nachgewiesen werden. Vor diesem Hintergrund untersuchte das Projekt die Korrelation der quantitativ ausgewerteten Biomarker für Neurodegeneration mit der klinisch gemessenen Kognition und versuchte auf dieser Basis,

den Grad der Neurodegeneration in einem alle Biomarker einschließenden Modell zu objektivieren. Die Analysen konzentrierten sich dabei auf die visuelle Auswertung der FDG-PET sowie den MMST für die Kognition mit dem Ziel, das Modell ohne zusätzliche Hilfsmittel reproduzierbar und somit klinisch leicht anwendbar zu machen. Ergänzende Analysen mit semiquantitativer FDG-PET-Auswertung sowie mit der sensitiveren CERAD-Batterie für die Kognition lieferten ähnliche Ergebnisse. Unter den verschiedenen Biomarkern korrelierte die FDG-PET am besten mit der kognitiven Leistungsfähigkeit in Form des klinisch gemessenen MMST ( $R = -0,49$ ,  $p < 0,001$ ). T-Tau im Liquor ( $R = -0,12$ ) und die visuell ausgewertete MRT ( $R = -0,15$ ) ergaben alleinstehend eine deutlich schlechtere Korrelation mit dem MMST.

In einer anschließend durchgeführten multiplen Regressionsanalyse mit allen Biomarkern und relevanten Kovariablen (Alter, Bildungsjahre, Leukenzephalopathie) zeigte sich ein signifikanter Einfluss auf die kognitive Leistung für die FDG-PET und die Bildungsjahre ( $p < 0,001$ ). Die im Modell enthaltenen Variablen konnten in ihrer Gesamtheit 35,8% der Varianz der aktuellen kognitiven Leistung erklären, was das Vorhandensein weiterer wichtiger Einflussfaktoren auf die kognitive Leistung nahelegt.

Ziel dieser Studie war es außerdem, mit Hilfe eines Modells Rückschlüsse auf die individuelle kognitive Reserve zu ziehen, welche zunehmend an Bedeutung gewinnt. Kognitive Reserve beschreibt die Kompensationsfähigkeit des Gehirns gegenüber der bei Alzheimer-Krankheit auftretenden Neuropathologie. Es werden viele Einflussfaktoren auf die individuelle kognitive Reserve vermutet, wobei die Bildungsjahre den wichtigsten Einflussfaktor und somit den Stellvertreter der kognitiven Reserve darstellen. Eine ausgezeichnete Korrelation der Neurodegenerations-Biomarker mit den Bildungsjahren erlaubte den Rückschluss auf die individuelle kognitive Reserve auch anhand des Regressionsmodells. Die berechnete, anhand des Grades der Neurodegeneration zu erwartende kognitive Leistung, wurde hierfür mit der tatsächlichen kognitiven Leistung verglichen, wobei in 15,5% der Fälle Diskrepanzen von mehr als zwei Standardabweichungen zu beobachten waren. Patienten mit hoher Diskrepanz dieser beiden Werte boten demnach eine deutlich bessere kognitive Leistung, als man dies auf Grund ihrer Neurodegeneration erwarten würde, weshalb dieser Wert als Surrogat der individuellen

kognitiven Reserve diene. Das Konzept der kognitiven Reserve beschreibt außerdem einen charakteristischen Verlauf, in welchem Patienten mit hoher kognitiver Reserve bis zum Punkt der maximalen Kompensationsfähigkeit des Gehirns nur geringe Symptome zeigen, nach Überschreiten dieses Punktes jedoch ein schneller Ausgleich dieses Defizits erfolgt, mit einhergehender rascher Manifestation und Progression der Demenz. Im Gegensatz dazu geht eine niedrige kognitive Reserve mit einer früheren Manifestation und dafür konstanter Progression der Demenz, dem Grad der Neurodegeneration entsprechend, einher. Mit Hilfe von MMST-Folgeuntersuchungen in einem Zeitintervall von mindestens 12 Monaten konnte dieser charakteristische biphasische Verlauf auch anhand des Regressionsmodells gezeigt werden. So konnte eine signifikante Korrelation der errechneten kognitiven Reserve mit der klinischen Entwicklung der Patienten im Verlauf nachgewiesen werden ( $R = -0,35$ ,  $p = 0,02$ ). Folglich ist eine Prädiktion der kognitiven Reserve und des individuellen Krankheitsverlaufs mit Hilfe unseres Modells möglich. Von großem Nutzen könnte diese Tatsache bei zukünftigen Therapiestudien sein, wo durch die individuelle Einschätzung der klinischen Progression eine bessere Patientenselektion sowie die Definition von kognitiven Endpunkten möglich wird.

In diesem Promotionsprojekt wird verdeutlicht, dass sich die diagnostischen Mittel bei dementiellen Syndromen rasch weiterentwickeln. Zunehmend spezifische Radioliganden (Amyloid-PET, Tau-PET) ermöglichen eine akkurate Differentialdiagnostik und bieten Potenzial im Hinblick auf Früherkennung. Bei eingeschränkter Verfügbarkeit der neuen Radioliganden gilt es, diese in einem klinischen Umfeld zu prüfen und gleichzeitig die diagnostischen Mittel, die breitflächig zur Verfügung stehen, bestmöglich zu nutzen. Insbesondere die Kombination der verfügbaren Biomarker ist von großer Bedeutung. Verdeutlicht wurde dies zuletzt im kürzlich publizierten A/T/N-System, in welchem die PET-Bildgebung den Hauptpfeiler darstellt. Diese bietet darüber hinaus großes Potenzial, auf dem Weg hin zu krankheitsspezifischen Therapien einen wichtigen Beitrag zu leisten.

## 4 Summary

In this doctoral thesis, a collective of patients who presented with mild cognitive impairment or dementia and underwent PET-imaging in the department of nuclear medicine of the University of Munich was examined retrospectively. For this purpose, a database was created, containing all cases of FDG-PET or amyloid-PET conducted in our department due to dementia disorders between 2010 and 2017. The aim of the studies was, on the one hand, to evaluate the additional diagnostic value of novel, highly specific radioligands and, at the same time, to establish an easily applicable model for the objectification of individual disease progression by means of established and widely used diagnostics.

Alzheimer's dementia is still a post-mortem diagnosis. With amyloid-PET, however, it is possible to specifically detect cortical  $\beta$ -Amyloid deposits, a direct correlate of the neuropathology of Alzheimer's dementia, *in vivo*. The use of amyloid-PET as a specific detection method for Alzheimer's pathology is currently limited on specialized clinics and special patient groups due to high costs and higher patient burden. For this purpose, criteria which justify the use of amyloid-PET have been published. These include cases of early clinical onset (before age of 65), remaining diagnostic uncertainty along with clinical progression, and atypical presentation of dementia.

Our collective consisted of 107 patients who received additional amyloid-PET after initial routine dementia-workup (neuropsychological testing, CSF measurement, structural imaging), FDG-PET and introduction to a dementia board due to remaining diagnostic uncertainty. In order to evaluate the influence of additional amyloid-PET on the diagnostic accuracy, diagnoses prior to and after amyloid-PET were compared. Thus, it was possible to observe a final diagnosis after amyloid-PET in 83% of the cases. Positive amyloid-PET led to a final diagnosis in 94%, resulting in a significantly higher diagnostic confidence compared to a negative amyloid-PET (final diagnosis in 67%,  $p < 0.001$ ). In 28% of cases, the most likely diagnosis was changed by the clinician after implementation of additional amyloid-PET. Afterwards, patients were divided into

five subgroups depending on medical indication. In comparison to the pooled remaining subgroups, a significantly higher benefit of additional amyloid-PET for correct differential diagnosis between Alzheimer's dementia and frontotemporal dementia was detected. Within this subgroup, a final diagnosis could be reached in 97% ( $p = 0.018$ ). The diagnosis prior to amyloid-PET was changed in 41% of the cases in this subgroup, which also was the highest rate compared to pooled remaining subgroups ( $p = 0.054$ ). Considering the other subgroups, containing prodromal synaptic dysfunction (final diagnosis in 77%,  $p = 0.199$ ), exclusion of Alzheimer's disease (75%,  $p = 0.180$ ), negative CSF-A $\beta_{42}$ -values (100%,  $p = 0.650$ ) and atypical clinical presentation (77%,  $p = 0.264$ ), significance was not reached in terms of providing a final diagnosis.

These results demonstrate an incremental value of additional amyloid-PET after routine dementia workup with remaining diagnostic uncertainty. This is mainly the case for the differentiation between Alzheimer's dementia and frontotemporal dementia, thus, this group could benefit most from amyloid imaging, especially with regard to upcoming disease-modifying therapies.

While amyloid-PET allows a sensitive detection of Alzheimer's dementia and proves to be of great value in differentiating dementia syndromes, there are still some limitations remaining. Due to its binary interpretation, grading of dementia-severity is precluded. This can be achieved with other quantifiable biomarkers, wherefore, in a second project, the focus was laid on the biomarkers for neurodegeneration in a group of 110 Alzheimer's patients. Neurodegeneration or synaptic dysfunction is the endpoint of the neuropathological cascade in Alzheimer's dementia and is measured with Tau in the cerebrospinal fluid (total-Tau), atrophy of the medial temporal lobe measured by MRI, and hypometabolism measured by FDG-PET. When read-out binarily, these biomarkers show a limited agreement especially in early disease stages. Therefore, the correlation of the particular biomarkers for neurodegeneration, with the clinically measured cognition was investigated. A subsequent analysis served the attempt to objectify the degree of neurodegeneration in a model including all biomarkers. In order to keep this model clinically applicable, main focus was put on visual FDG-PET interpretation and Mini-Mental-

State-Examination-scores (MMSE) for cognitive impairment. Complementary analyses with semiquantitative FDG-PET-analysis and the CERAD plus battery as a more sensitive score for cognitive impairment revealed highly conformable results. Among all biomarkers for neurodegeneration, FDG-PET correlated best with cognitive performance measured by MMSE ( $R = -0.49$ ,  $p < 0.001$ ). Correlation between MMSE and stand-alone total-Tau ( $R = -0.12$ ) or visually analyzed MRI ( $R = -0.15$ ) was distinctly lower. Subsequent multiple regression analysis containing all biomarkers was performed, adjusted for relevant covariates, such as age, years of education and leucencephalopathy. Our results showed a significant impact for FDG-PET and years of education on cognitive performance ( $p < 0.001$ ). Importantly, our model explained 35.8% of the variance, which implicates that there are some more factors to impact cognitive performance.

A further aim of this study was to calculate residualized memory function by means of our model and therefore draw conclusions about the individual cognitive reserve, which is becoming increasingly important in dementia research. Cognitive reserve describes the ability of the brain to compensate for the neuropathology that occurs in Alzheimer's dementia. Many influencing factors on the individual cognitive reserve are presumed, whereas the educational years serve as a proxy for cognitive reserve. Excellent correlation between biomarkers for neurodegeneration and years of education could be observed, which suggested the utilization of the results from our model-based calculation as a surrogate score for cognitive reserve. Expected individual cognitive performance based on neurodegeneration was calculated by means of our model and subsequently compared with the clinically assessed MMSE. Discrepancies of more than two standard deviations between the calculated memory function based on neurodegeneration and clinically assessed MMSE could be observed in 15.5% of all cases. Thus, patients with a high discrepancy between these two scores offered much better cognitive performance than one would expect based on their neurodegeneration, which fits with the definition of cognitive reserve.

The concept of cognitive reserve also describes a characteristic course in which patients with a high degree of cognitive reserve present with preserved cognition until reaching the point of

maximum compensation-capacity of the brain, followed by rapid correction of this deficit after crossing, with concomitant rapid manifestation and progression of dementia symptoms. In contrast, along with earlier manifestation, dementia progresses more slowly in patients with low cognitive reserve, corresponding to the degree of neurodegeneration. Further analyses, using MMSE follow-up data performed at least 12 months after initial testing, support the hypothesis of this characteristic biphasic course. As a result, the surrogate score for cognitive reserve showed a significant correlation with the disease progression, individually measured by MMSE-change over the time ( $R = -0.35$ ,  $p = 0.02$ ). Consequently, a prediction of cognitive reserve with the help of our model and thus the biomarkers for neurodegeneration is possible. This fact could be of great use in future therapeutic trials, where individual assessment of clinical progression will allow more accurate patient selection and more sensitive definition of cognitive endpoints.

This doctoral thesis demonstrates the rapid advancement of diagnostic tools for dementia syndromes. Increasingly specific tracers (amyloid-PET, tau-PET) allow for accurate differential diagnosis and provide potential for early disease-detection. Because of limited availability of novel tracers, it is important to verify their usability and benefit in a clinical setting and, at the same time, to make the best possible use of the diagnostic resources that are available to a larger extent. In particular, combining all available biomarkers to one picture is of great importance, as illustrated in the recently published A/T/N system, in which nuclear imaging is a mainstay. Moreover, PET-imaging has the potential to make a substantial contribution on the way to disease-modifying therapies.



## 5 Literaturverzeichnis

- Aguero, C., M. Dhaynaut, et al. (2019). "Autoradiography validation of novel tau PET tracer [F-18]-MK-6240 on human postmortem brain tissue." Acta Neuropathol Commun **7**(1): 37.
- Alexopoulos, P., L. Kriett, et al. (2014). "Limited agreement between biomarkers of neuronal injury at different stages of Alzheimer's disease." Alzheimers Dement **10**(6): 684-689.
- Bang, J., S. Spina, et al. (2015). "Frontotemporal dementia." Lancet **386**(10004): 1672-1682.
- Barrio, J., S. Huang, et al. (1999). "PET imaging of tangles and plaques in Alzheimer disease with a highly hydrophobic probe." Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals **42**: S194-S195.
- Barthel, H. and O. Sabri (2011). "Florbetaben to trace amyloid-beta in the Alzheimer brain by means of PET." J Alzheimers Dis **26 Suppl 3**: 117-121.
- Berger, M. (2014). *"Psychische Erkrankungen."* 5. Aufl., Urban & Fischer.
- Bloudek, L. M., D. E. Spackman, et al. (2011). "Review and meta-analysis of biomarkers and diagnostic imaging in Alzheimer's disease." J Alzheimers Dis **26**(4): 627-645.
- Braak, H. and E. Braak (1991). "Neuropathological staging of Alzheimer-related changes." Acta Neuropathol **82**(4): 239-259.
- Braak, H. and E. Braak (1997). "Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories." Neurobiol Aging **18**(4): 351-357.
- Buchhave, P., L. Minthon, et al. (2012). "Cerebrospinal fluid levels of beta-amyloid 1-42, but not of tau, are fully changed already 5 to 10 years before the onset of Alzheimer dementia." Arch Gen Psychiatry **69**(1): 98-106.
- Buee, L., T. Bussiere, et al. (2000). "Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders." Brain Res Brain Res Rev **33**(1): 95-130.
- Cho, H., J. Y. Choi, et al. (2016). "In vivo cortical spreading pattern of tau and amyloid in the Alzheimer disease spectrum." Ann Neurol **80**(2): 247-258.
- Clark, C. M., J. A. Schneider, et al. (2011). "Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology." JAMA **305**(3): 275-283.
- Dilling, H., W. Mombour, et al. (2008). *"Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10, Kapitel V (F), Klinisch-diagnostische Leitlinien."* 6. Aufl. Bern, Huber.
- Donaghy, P., A. J. Thomas, et al. (2015). "Amyloid PET Imaging in Lewy body disorders." Am J Geriatr Psychiatry **23**(1): 23-37.
- Du, A. T., N. Schuff, et al. (2001). "Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **71**(4): 441-447.
- Dubois, B., H. H. Feldman, et al. (2014). "Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria." Lancet Neurol **13**(6): 614-629.

- Fazekas, F., J. B. Chawluk, et al. (1987). "MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging." AJR Am J Roentgenol **149**(2): 351-356.
- Fodero-Tavoletti, M. T., S. Furumoto, et al. (2014). "Assessing THK523 selectivity for tau deposits in Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease tauopathies." Alzheimers Res Ther **6**(1): 11.
- Foster, N. L., J. L. Heidebrink, et al. (2007). "FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease." Brain **130**(Pt 10): 2616-2635.
- Galton, C. J., K. Patterson, et al. (2000). "Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases." Brain **123 Pt 3**: 484-498.
- Gorno-Tempini, M. L., A. E. Hillis, et al. (2011). "Classification of primary progressive aphasia and its variants." Neurology **76**(11): 1006-1014.
- Grady, C. L., J. V. Haxby, et al. (1988). "Longitudinal study of the early neuropsychological and cerebral metabolic changes in dementia of the Alzheimer type." J Clin Exp Neuropsychol **10**(5): 576-596.
- Hansson, O., H. Zetterberg, et al. (2007). "Prediction of Alzheimer's disease using the CSF Abeta42/Abeta40 ratio in patients with mild cognitive impairment." Dement Geriatr Cogn Disord **23**(5): 316-320.
- Hardy, J. A. and G. A. Higgins (1992). "Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis." Science **256**(5054): 184-185.
- Ikeda, S., D. Allsop, et al. (1989). "Morphology and distribution of plaque and related deposits in the brains of Alzheimer's disease and control cases. An immunohistochemical study using amyloid beta-protein antibody." Lab Invest **60**(1): 113-122.
- Ikonomovic, M. D., W. E. Klunk, et al. (2008). "Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease." Brain **131**(Pt 6): 1630-1645.
- Jack, C. R., Jr., D. A. Bennett, et al. (2018). "NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease." Alzheimers Dement **14**(4): 535-562.
- Jack, C. R., Jr., D. A. Bennett, et al. (2016). "A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers." Neurology **87**(5): 539-547.
- Jack, C. R., Jr., D. S. Knopman, et al. (2010). "Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade." Lancet Neurol **9**(1): 119-128.
- Jack, C. R., Jr., R. C. Petersen, et al. (1999). "Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment." Neurology **52**(7): 1397-1403.
- Jagust, W. J., S. M. Landau, et al. (2009). "Relationships between biomarkers in aging and dementia." Neurology **73**(15): 1193-1199.
- Jansen, W. J., R. Ossenkoppele, et al. (2015). "Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis." JAMA **313**(19): 1924-1938.
- Jeong, Y., S. S. Cho, et al. (2005). "18F-FDG PET findings in frontotemporal dementia: an SPM analysis of 29 patients." J Nucl Med **46**(2): 233-239.

- Johnson, K. A., S. Minoshima, et al. (2013). "Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association." *Alzheimer's & Dementia* **9**(1): E1-E16.
- Kanda, T., K. Ishii, et al. (2008). "Comparison of grey matter and metabolic reductions in frontotemporal dementia using FDG-PET and voxel-based morphometric MR studies." *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **35**(12): 2227-2234.
- Kato, T., Y. Inui, et al. (2016). "Brain fluorodeoxyglucose (FDG) PET in dementia." *Ageing Res Rev* **30**: 73-84.
- Kemppainen, N. M., S. Aalto, et al. (2008). "Cognitive reserve hypothesis: Pittsburgh Compound B and fluorodeoxyglucose positron emission tomography in relation to education in mild Alzheimer's disease." *Ann Neurol* **63**(1): 112-118.
- Klunk, W. E., H. Engler, et al. (2004). "Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B." *Ann Neurol* **55**(3): 306-319.
- Koivunen, J., N. Scheinin, et al. (2011). "Amyloid PET imaging in patients with mild cognitive impairment: a 2-year follow-up study." *Neurology* **76**(12): 1085-1090.
- Kovacs, G. G., I. Alafuzoff, et al. (2008). "Mixed brain pathologies in dementia: the BrainNet Europe consortium experience." *Dement Geriatr Cogn Disord* **26**(4): 343-350.
- Kroth, H., F. Oden, et al. (2019). "Discovery and preclinical characterization of [(18)F]PI-2620, a next-generation tau PET tracer for the assessment of tau pathology in Alzheimer's disease and other tauopathies." *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **46**(10): 2178-2189.
- Lee, J. H., S. H. Kim, et al. (2011). "Identification of pure subcortical vascular dementia using 11C-Pittsburgh compound B." *Neurology* **77**(1): 18-25.
- Lewczuk, P., H. Esselmann, et al. (2004). "Neurochemical diagnosis of Alzheimer's dementia by CSF Abeta42, Abeta42/Abeta40 ratio and total tau." *Neurobiol Aging* **25**(3): 273-281.
- Livingston, G., A. Sommerlad, et al. (2017). "Dementia prevention, intervention, and care." *Lancet* **390**(10113): 2673-2734.
- Marquie, M., M. D. Normandin, et al. (2015). "Validating novel tau positron emission tomography tracer [F-18]-AV-1451 (T807) on postmortem brain tissue." *Ann Neurol* **78**(5): 787-800.
- McKeith, I. G., B. F. Boeve, et al. (2017). "Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium." *Neurology* **89**(1): 88-100.
- McKeith, I. G., D. W. Dickson, et al. (2005). "Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium." *Neurology* **65**(12): 1863-1872.
- McKhann, G. M., D. S. Knopman, et al. (2011). "The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease." *Alzheimers Dement* **7**(3): 263-269.
- Minoshima, S., K. A. Frey, et al. (1995). "A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET." *J Nucl Med* **36**(7): 1238-1248.

- Mitchell, A. J. (2009). "A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment." J Psychiatr Res **43**(4): 411-431.
- Morris, J. C., R. C. Mohs, et al. (1988). "Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD) clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease." Psychopharmacol Bull **24**(4): 641-652.
- Neary, D., J. S. Snowden, et al. (1998). "Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria." Neurology **51**(6): 1546-1554.
- Ng, K. P., T. A. Pascoal, et al. (2017). "Monoamine oxidase B inhibitor, selegiline, reduces (18)F-THK5351 uptake in the human brain." Alzheimers Res Ther **9**(1): 25.
- Nordberg, A., S. F. Carter, et al. (2013). "A European multicentre PET study of fibrillar amyloid in Alzheimer's disease." Eur J Nucl Med Mol Imaging **40**(1): 104-114.
- O'Brien, J. T. (2006). "Vascular cognitive impairment." Am J Geriatr Psychiatry **14**(9): 724-733.
- Okamura, N., S. Furumoto, et al. (2013). "Novel 18F-labeled arylquinoline derivatives for noninvasive imaging of tau pathology in Alzheimer disease." J Nucl Med **54**(8): 1420-1427.
- Okamura, N., R. Harada, et al. (2014). "Tau PET imaging in Alzheimer's disease." Curr Neurol Neurosci Rep **14**(11): 500.
- Okamura, N., T. Suemoto, et al. (2005). "Quinoline and benzimidazole derivatives: candidate probes for in vivo imaging of tau pathology in Alzheimer's disease." J Neurosci **25**(47): 10857-10862.
- Ossenkoppele, R., G. D. Rabinovici, et al. (2018). "Discriminative Accuracy of [18F]flortaucipir Positron Emission Tomography for Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders." JAMA **320**(11): 1151-1162.
- Ownby, R. L., E. Crocco, et al. (2006). "Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis." Arch Gen Psychiatry **63**(5): 530-538.
- Petersen, R. C., G. E. Smith, et al. (1999). "Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome." Arch Neurol **56**(3): 303-308.
- Pontecorvo, M. J., M. D. Devous, et al. (2019). "A multicentre longitudinal study of flortaucipir (18F) in normal ageing, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease dementia." Brain **142**(6): 1723-1735.
- Prince, M., M. Guerchet, et al. (2013). "Policy Brief for Heads of Government: The Global Impact of Dementia 2013–2050." Alzheimer's Disease International (ADI).
- Prince, M., M. Guerchet, et al. (2015). "The Epidemiology and Impact of Dementia: Current State and Future Trends." Geneva: World Health Organization.
- Querbes, O., F. Aubry, et al. (2009). "Early diagnosis of Alzheimer's disease using cortical thickness: impact of cognitive reserve." Brain **132**(Pt 8): 2036-2047.
- Sanabria Bohorquez, S., J. Marik, et al. (2019). "[18F]GTP1 (Genentech Tau Probe 1), a radioligand for detecting neurofibrillary tangle tau pathology in Alzheimer's disease." Eur J Nucl Med Mol Imaging **46**(10): 2077-2089.

- Scheltens, P., L. J. Launer, et al. (1995). "Visual assessment of medial temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging: interobserver reliability." J Neurol **242**(9): 557-560.
- Schneider, L. S. (2013). "Alzheimer disease pharmacologic treatment and treatment research." Continuum (Minneap Minn) **19**(2 Dementia): 339-357.
- Shah, M. and A. M. Catafau (2014). "Molecular Imaging Insights into Neurodegeneration: Focus on Tau PET Radiotracers." J Nucl Med **55**(6): 871-874.
- Smid, L. M., V. Kepe, et al. (2013). "Postmortem 3-D brain hemisphere cortical tau and amyloid-beta pathology mapping and quantification as a validation method of neuropathology imaging." J Alzheimers Dis **36**(2): 261-274.
- Spillantini, M. G. and M. Goedert (2013). "Tau pathology and neurodegeneration." Lancet Neurol **12**(6): 609-622.
- Stern, Y. (2009). "Cognitive reserve." Neuropsychologia **47**(10): 2015-2028.
- Vandenberghe, R., K. Van Laere, et al. (2010). "18F-flutemetamol amyloid imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: a phase 2 trial." Ann Neurol **68**(3): 319-329.
- Vieira, R. T., L. Caixeta, et al. (2013). "Epidemiology of early-onset dementia: a review of the literature." Clin Pract Epidemiol Ment Health **9**: 88-95.
- Villemagne, V. L., S. Burnham, et al. (2013). "Amyloid beta deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study." Lancet Neurol **12**(4): 357-367.
- Villemagne, V. L., S. Furumoto, et al. (2014). "In vivo evaluation of a novel tau imaging tracer for Alzheimer's disease." Eur J Nucl Med Mol Imaging **41**(5): 816-826.
- Wallin, A. K., K. Blennow, et al. (2010). "CSF biomarkers predict a more malignant outcome in Alzheimer disease." Neurology **74**(19): 1531-1537.
- Wirth, M., S. Villeneuve, et al. (2013). "Associations between Alzheimer disease biomarkers, neurodegeneration, and cognition in cognitively normal older people." JAMA Neurol **70**(12): 1512-1519.
- Xia, C. F., J. Arteaga, et al. (2013). "[<sup>18</sup>F]T807, a novel tau positron emission tomography imaging agent for Alzheimer's disease." Alzheimers Dement **9**(6): 666-676.
- Yoon, B., Y. S. Shim, et al. (2016). "Predictive factors for disease progression in patients with early-onset Alzheimer's disease." J Alzheimers Dis **49**(1): 85-91.
- Ziegler-Graham, K., R. Brookmeyer, et al. (2008). "Worldwide variation in the doubling time of Alzheimer's disease incidence rates." Alzheimers Dement **4**(5): 316-323.

## 6 Abkürzungsverzeichnis

3D-SSP	three-dimensional stereotactic surface-projections
3R/4R	Isoform des Tau-Proteins (3-/4-repeat)
AD	Alzheimer-Krankheit
APP	Amyloid Precursor Protein
A $\beta$	$\beta$ - Amyloid-Protein
bvFTLD	behaviorale Variante der frontotemporalen Demenz
CBD	corticobasale Degeneration
CERAD	Consortium to establish a registry for Alzheimer's Disease
CI	Konfidenzintervall
CSF	cerebrospinal fluid
FBB-PET	[ <sup>18</sup> F]-markierte Florbetaben-PET (Amyloid-PET)
FDG-PET	[ <sup>18</sup> F]-markierte Fluordesoxyglucose-PET
FTLD	frontotemporale Demenz (frontotemporale Lobärdegeneration)
FTP	[ <sup>18</sup> F]-markierte Flortaucipir-PET (Tau-PET)
LBD	Lewy-Körperchen-Demenz (Lewy-Body-Demenz)
MCI	leichte kognitive Störung (mild cognitive impairment)
MMST/MMSE	Mini-Mental-State-Test/Mini-Mental-State-Examination
MoCA	Montreal-Cognitive-Assessment-Test
PDD	Demenz bei Morbus Parkinson (Parkinson's disease dementia)
PiB	[ <sup>11</sup> C]-markiertes Pittsburgh compound B (Radioligand)

---

PPA	primär progressive Aphasie
lv-	logopenische Variante
nfv-	nicht flüssige Variante
sv-	semantische Variante
PSP	progressive supranukleäre Blickparese
p-Tau	phosphoryliertes Tau-Protein in der Liquorflüssigkeit (phospho-Tau)
t-Tau	Gesamtlast des Tau-Proteins in der Liquorflüssigkeit (total-Tau)

## 7 Danksagung

Mein Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Axel Rominger, für die Überlassung und Betreuung dieses interessanten und spannenden Projekts, die professionelle und gleichzeitig freundschaftliche Zusammenarbeit sowie das mir entgegengebrachte Vertrauen. Für die Initiierung danke ich Herrn Prof. Dr. med. Peter Bartenstein, Direktor der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität München.

Außerdem möchte ich mich besonders bei meinem Mitbetreuer, Dr. med. Matthias Brendel, bedanken. Zuallererst für die Motivation zu einer kumulativen Dissertation und die damit verbundene hervorragende Unterstützung bei der Umsetzung. Die Intensität und Qualität der Betreuung empfand ich als einmalig und sehr angenehm. Wichtiger noch möchte ich mich für den herzlichen und freundschaftlichen Umgang bedanken, der in eine produktive Zusammenarbeit mündete, die gleichzeitig viel Spaß machte. Auch bei Dr. med. Leonie Beyer möchte ich mich bedanken, welche ebenfalls an meinem Projekt beteiligt war und mich dabei ebenso gut unterstützte. Auf viele interessante und unterhaltsame Stunden mit Ärzten und Mitdoktoranden werde ich gerne zurückblicken.

Von Herzen danke ich meiner Freundin Isabelle, die stets Verständnis für lange Nachmittage in der Nuklearmedizin hatte, mich bei meinem Projekt voll unterstützte und mir dabei stets Mut zusprach.

Mein größter und herzlichster Dank gilt meinen Eltern, Karl und Christine Schnabel. Die bedingungslose Unterstützung während des Studiums und darüber hinaus gab mir stets Kraft und machte dies erst möglich. Außerdem möchte ich meinem Bruder Florian danken, der mir wie meine Eltern über die gesamte Zeit mit Rat und Tat zur Seite stand.





## Additive value of amyloid-PET in routine cases of clinical dementia work-up after FDG-PET

Matthias Brendel<sup>1</sup> · Jonas Schnabel<sup>1</sup> · Sonja Schönecker<sup>2</sup> · Leonie Wagner<sup>1</sup> · Eva Brendel<sup>1</sup> · Johanna Meyer-Wilmes<sup>1</sup> · Marcus Unterrainer<sup>1</sup> · Andreas Schildan<sup>3</sup> · Marianne Patt<sup>3</sup> · Catharina Prix<sup>2</sup> · Nibal Ack<sup>2</sup> · Cihan Catak<sup>4</sup> · Oliver Pogarell<sup>5</sup> · Johannes Levin<sup>2,6</sup> · Adrian Danek<sup>2,6</sup> · Katharina Buerger<sup>4,6</sup> · Peter Bartenstein<sup>1,7</sup> · Henryk Barthel<sup>3</sup> · Osama Sabri<sup>3</sup> · Axel Rominger<sup>1,7</sup>

Received: 12 June 2017 / Accepted: 6 September 2017 / Published online: 20 September 2017  
© Springer-Verlag GmbH Germany 2017

### Abstract

**Purpose** In recent years, several [<sup>18</sup>F]-labeled amyloid-PET tracers have been developed and have obtained clinical approval. Despite their widespread scientific use, studies in routine clinical settings are limited. We therefore investigated the impact of [<sup>18</sup>F]-florbetaben (FBB)-PET on the diagnostic management of patients with suspected dementia that was still unclarified after [<sup>18</sup>F]-fluorodeoxyglucose (FDG)-PET.

**Methods** All subjects were referred in-house with a suspected dementia syndrome due to neurodegenerative disease. After undergoing an FDG-PET exam, the cases were discussed by the interdisciplinary dementia board, where the most likely diagnosis as well as potential differential diagnoses were documented. Because of persistent diagnostic uncertainty, the

patients received an additional FBB-PET exam. Results were interpreted visually and classified as amyloid-positive or amyloid-negative, and we then compared the individual clinical diagnoses before and after additional FBB-PET.

**Results** A total of 107 patients (mean age 69.4 ± 9.7y) were included in the study. The FBB-PET was rated as amyloid-positive in 65/107. In 83% of the formerly unclear cases, a final diagnosis was reached through FBB-PET, and the most likely prior diagnosis was changed in 28% of cases. The highest impact was observed for distinguishing Alzheimer's dementia (AD) from fronto-temporal dementia (FTLD), where FBB-PET altered the most likely diagnosis in 41% of cases.

**Conclusions** FBB-PET has a high additive value in establishing a final diagnosis in suspected dementia cases when prior investigations such as FDG-PET are inconclusive. The differentiation between AD and FTLD was particularly facilitated by amyloid-PET, predicting a considerable impact on patient management, especially in the light of upcoming disease-modifying therapies.

Matthias Brendel and Jonas Schnabel contributed equally to this work.

✉ Axel Rominger  
axel.rominger@med.uni-muenchen.de

- <sup>1</sup> Department of Nuclear Medicine, University Hospital, LMU Munich, Munich, Germany
- <sup>2</sup> Department of Neurology, University Hospital, LMU Munich, Munich, Germany
- <sup>3</sup> Department of Nuclear Medicine, University of Leipzig, Leipzig, Germany
- <sup>4</sup> Institute for Stroke and Dementia Research, Klinikum der Universität München, Munich, Germany
- <sup>5</sup> Department of Psychiatry, University Hospital, LMU Munich, Munich, Germany
- <sup>6</sup> DZNE – German Center for Neurodegenerative Diseases, Munich, Germany
- <sup>7</sup> Munich Cluster for Systems Neurology (SyNergy), Munich, Germany

**Keywords** Alzheimer's disease ·  $\beta$ -amyloid · [<sup>18</sup>F]-florbetaben PET · FDG PET · Clinical routine

### Introduction

Alzheimer's disease (AD) is the most prevalent form of neurodegenerative dementia, and is consequently imposing an onerous burden on health care systems in societies with aging populations [1]. Intracellular neurofibrillary tangles and extracellular amyloid plaques comprise the hallmark neuropathologies of AD [2]. Recently developed amyloid-PET radiotracers such as [<sup>18</sup>F]-florbetaben (FBB) possess proven sensitivity to detect brain amyloid pathology in vivo [3], as confirmed by subsequent autopsy studies [4]. Current

considerations recommend biomarker-based classification schemes for AD, with amyloid-PET being an integral component [5].

Criteria for appropriate use of amyloid imaging have been defined to include three groups of patients in whom the biomarker evidence should be most relevant [6]: (1) early (below 65 years of age) onset of progressive dementia; (2) atypical or mixed presentation of AD; and (3) persistent or progressive unexplained mild cognitive impairment. Importantly, the results of amyloid-PET imaging bring added value in clinical management of *individual* patients [7]. In this regard, advanced age hampers the value of amyloid-PET, as positivity is present in more than 40% of cognitively healthy subjects older than 90 years [8].

Despite widespread use in scientific investigations, the application of amyloid-PET in clinical routine settings has remained limited [7]. However, amyloid-PET is poised to complement more established AD biomarkers, such as structural magnetic resonance imaging (MRI) [9], [ $^{18}\text{F}$ ]-fluorodeoxyglucose (FDG)-PET [10], and protein concentrations of cerebrospinal fluid (CSF) [11].

The aim of this study was to assess the additive diagnostic value of FBB-PET in a clinical setting. To this end, we extended the hitherto established algorithm of differential diagnosis of dementia at our center to include the option of amyloid-PET when the battery of prior multi-modal assessments had proven insufficient for differential diagnosis. We intended to evaluate the impact of additional amyloid-PET on the diagnosis in previously ambiguous cases.

## Methods

### Study design and patient enrollment

All subjects were recruited at the University of Munich, Department of Neurology, Department of Psychiatry, and Institute for Stroke and Dementia Research, respectively, and were scanned in a clinical routine setting at the Department of Nuclear Medicine between 2012 and 2015. After undergoing cognitive testing, MRI, CSF sampling and FDG-PET examinations, the cases were discussed by the interdisciplinary dementia board, which recommended an additional amyloid-PET for cases with remaining uncertainty in the final diagnosis. We selected 107 patients with mild cognitive impairment or dementia for additional amyloid-PET, and recorded their most likely diagnosis according to ICD-10 and common diagnostic criteria [12–15] as well as potential differential diagnoses prior to FBB-PET. The FBB-PET recordings were interpreted visually and classified as amyloid-positive or -negative, and diagnoses were compared before and after FBB-PET.

### Clinical assessments, MRI and CSF

All patients received a clinical neurological examination and neuropsychological testing consisting of the Mini-Mental-State Examination (MMSE) and optional CERAD plus battery that includes Trail Making Test A and B as well as verbal fluency tests. Years of education were recorded, and laboratory parameters for metabolic causes of dementia (vitamin B12, thiamine and folate levels, and thyroid, and liver function) were assessed. MRI was performed with 1.5 and 3.0 Tesla magnets, using at least a T1w sequence for atrophy assessment and a T2w-FLAIR sequence for screening of leukoencephalopathy. Lumbar CSF was collected for assessment of phosphorylated tau (threshold: p-tau, <61 pg/ml), total tau (threshold: <450 pg/ml) and  $\text{A}\beta_{42}$  (threshold: >450 pg/ml).

### PET imaging

#### *Radiosynthesis*

Radiosynthesis of FBB was performed as described previously [16], employing an automated synthesis module (Modular-Lab Standard, Eckert & Ziegler, Berlin, Germany). Averaged radiochemical purity was >99% and specific activity was  $7.3 \times 10^5 \pm 3.4 \times 10^5$  GBq mmol $^{-1}$ . FDG was purchased commercially.

#### *FDG PET acquisition*

FDG-PET images were acquired on a GE Discovery 690 PET/CT scanner or a Siemens ECAT EXACT HR+ PET scanner. All patients had fasted for at least 6 h, and had a maximum plasma glucose level of 150 mg/dl at the time of scanning. A dose of  $140 \pm 7$  MBq FDG was injected intravenously as the patients rested in a room with dimmed light and low noise level. Static emission frames of 5 min each were acquired from 30 to 45 min p.i. on the GE Discovery 690 PET/CT, or from 30 to 60 min p.i. on the Siemens ECAT EXACT HR+ PET scanner. A low-dose CT scan or a transmission scan with external  $^{68}\text{Ge}$ -source performed prior to the static acquisition was used for attenuation correction. PET data were reconstructed iteratively (GE Discovery 690 PET/CT) or with filtered-back-projection (Siemens ECAT EXACT HR+ PET).

#### *FBB-PET acquisition*

FBB-PET images were acquired in 3-D mode exclusively on a GE Discovery 690 PET/CT scanner. After intravenous injection of  $300 \pm 5$  MBq FBB static emission recordings were generated as four frames of 5 min each extending from 90 to 110 min p.i. [17]. After inspection for movement, the frames were summed. A low-dose CT scan was performed prior to the

static acquisition for attenuation correction of the PET recordings. PET data were reconstructed iteratively.

### Image analysis

#### *Visual analysis of FDG-PET*

For image interpretation of the FDG-PET images, three-dimensional stereotactic surface projections (3D-SSP) [18] were generated using the software Neurostat (Department of Radiology, University of Washington, Seattle, WA, USA). A senior expert visually assessed the 3-D-SSP images depicted as tracer uptake and Z-score maps against reference images from age-matched healthy controls. The reader had access to clinical information (available in all cases) and MRI imaging. FDG-PET was rated for either the presence of a neurodegenerative metabolism pattern, an intermediate likelihood group of probable synaptic dysfunction, or the absence of a neurodegenerative metabolism pattern (+ / o / -). Based on an anatomic pattern of hypometabolism, the evaluation of FDG-PET was categorized as the most likely of the following diagnoses: AD, FTLD or non-AD/non-FTLD.

#### *Visual analysis of FBB-PET*

The FBB images were visually assessed by three independent experts, who were aware of the ongoing study. Patients with significantly increased cortical FBB uptake in at least one target region were judged as amyloid-positive according to common diagnostic criteria [19]. Conflicting results between readers were resolved by consensus. Scans were definitively interpreted immediately after imaging and the final read was provided to the clinician at that time.

### Statistical analysis

Normality of data distribution was assessed by the Kolmogorov-Smirnov test. The nonparametric  $\chi^2$  test was used to test for significantly differing probability of categorical dichotomous (amyloid-PET read-out, final clinical diagnosis, diagnosis change, gender), trichotomous (neurodegeneration likelihood of FDG-PET) and four item (clinical categorization after FDG-PET) variates among subgroups. MMSE as an ordinal variate was compared by the Mann-Whitney test between subgroups, and age as the only metric variate was compared by a Student's t-test. A significance level of  $p < 0.05$  for rejection of the null hypothesis was applied in all analyses, whereas  $p < 0.1$  was defined as a trend. All statistical tests were performed using SPSS (version 23.0, IBM, Chicago, IL).

## Results

### Demographics

A total of 107 subjects (48% male) were included in the study (Table 1). The mean age was 69.4 years (SD 9.7). MRI was available from 84 patients and revealed moderate to severe leukoencephalopathy in 40/84 (48%) cases and significant brain atrophy in 47/84 (56%) cases. CSF was obtained from 65 patients with pathological alterations of total tau (34/65, 52%), p-tau (37/65, 57%), and  $A\beta_{42}$  (21/65, 32%). Patients who were not evaluated by MRI or CSF had contraindications or refused the examination. All patients underwent FDG-PET.

Initially suspected diagnoses before FDG-PET in the 47 subjects with mild cognitive impairment (MCI) were AD ( $N = 22$ ), depression ( $N = 3$ ), vascular dementia ( $N = 2$ ), and MCI not specified ( $N = 20$ ). In the 60 demented subjects, the diagnoses were AD ( $N = 23$ ), FTLD ( $N = 12$ ), vascular dementia ( $N = 1$ ), depression ( $N = 2$ ), Parkinsonian syndrome ( $N = 1$ ), multiple system atrophy type C ( $N = 1$ ), thiamine-deficient encephalopathy ( $N = 1$ ), and dementia not specified ( $N = 19$ ).

### FDG-PET findings

The rate of neurodegeneration-typical patterns in FDG-PET was higher in demented subjects when compared to MCI ( $\chi^2 = 11.2$ ,  $p = 0.004$ ; Table 2), but the proportion of neurodegenerative FDG-PET patterns did not differ between the AD and non-AD subgroups of MCI patients ( $\chi^2 = 0.5$ ,  $p = 0.772$ ). Among the subgroups of demented patients, we observed a trend towards higher frequency of neurodegenerative FDG-PET patterns in suspected FTLD patients (11/12 cases;  $\chi^2 = 9.5$ ,  $p = 0.051$ ).

### Reasons for recommending Amyloid-PET by the dementia board

Patient groups were categorized according to the rationale which led to an additional amyloid-PET, as judged by the interdisciplinary dementia board after FDG-PET. Five constellations were observed in this regard: (1) In 29/107 (27%) cases with manifest synaptic dysfunction to FDG-PET, the differential diagnosis between AD and FTLD was unclear; (2) Prodromal synaptic dysfunction, especially in the posterior cingulate cortex, was observed in 30/107 (28%) cases and FBB-PET was intended to confirm suspected AD; and (3) 24/107 (22%) cases mostly presented with low or AD-atypical synaptic dysfunction, but with clinical uncertainty regarding the underlying AD-pathology. In these subjects, FBB-PET was recommended to exclude amyloid pathology; (4) AD-like patterns of hypometabolism together with negative CSF levels for  $A\beta_{1-42}$  were observed in 7/107 (7%)



**Table 1** Demographics and composition of the study collective

	N	Age	Gender	Education	MMSE
MCI	47	71.7 ± 8.3	18 ♂ 29 ♀	14.3 ± 4.6	25.6 ± 2.3
AD	22	68.9 ± 7.3	7 ♂ 15 ♀	14.6 ± 3.6	25.4 ± 2.6
non-AD/non-FTLD / not specified	25	74.2 ± 8.5	11 ♂ 14 ♀	14.2 ± 5.3	25.7 ± 2.1
Dementia	60	67.5 ± 10.3	33 ♂ 27 ♀	12.7 ± 3.5	21.7 ± 5.9
AD	23	70.0 ± 8.8	13 ♂ 10 ♀	12.7 ± 4.7	22.6 ± 5.4
FTLD	12	64.2 ± 5.9	6 ♂ 6 ♀	12.3 ± 2.2	23.3 ± 5.5
non-AD/non-FTLD / not specified	25	66.7 ± 12.8	14 ♂ 11 ♀	12.9 ± 3.2	20.4 ± 6.3

patients, for whom FBB was recommended to elucidate a possible amyloid pathology biomarker mismatch; and (5) Possible AD-like synaptic dysfunction but atypical clinical presentation for AD was found in 17/107 (16%) patients, for whom FBB-PET was intended to confirm suspected AD. As expected, the proportions of severity of hypometabolism within the neurodegenerative metabolism patterns differed significantly between recommendation subgroups ( $\chi^2 = 59.2$ ,  $p < 0.001$ , Fig. 1a), as did the most likely diagnostic classification after FDG-PET ( $\chi^2 = 64.4$ ,  $p < 0.001$ , Fig. 1b).

#### Amyloid-PET findings and consecutive diagnoses

The mean ( $\pm$  SD) time period between FBB and FDG-PET was 2.7 ( $\pm$  3.4) months. Of all subjects, 65/107 (61%) were visually classified as amyloid-positive (40% male; mean age 69.2  $\pm$  9.5 y), 42/107 (39%) as amyloid-negative (59% male; mean age 69.6  $\pm$  10.1 y, Table 3). Cognitive performance was lower in amyloid-positive patients ( $\Delta$ : -2.1 MMSE points, Mann-Whitney:  $p = 0.011$ ), who had a higher frequency of female gender when compared to amyloid-negative patients ( $\chi^2 = 3.9$ ,  $p = 0.038$ ). Amyloid positivity was present in all cases with recommendation due to negative CSF levels for  $A\beta_{1-42}$  (100%,  $\chi^2 = 4.8$ ,  $p = 0.027$  versus remaining cases), and significantly lower in the sub-group for whom amyloid-PET was intended to rule out AD pathology (21%,  $\chi^2 = 20.7$ ,  $p < 0.001$  versus remaining cases).

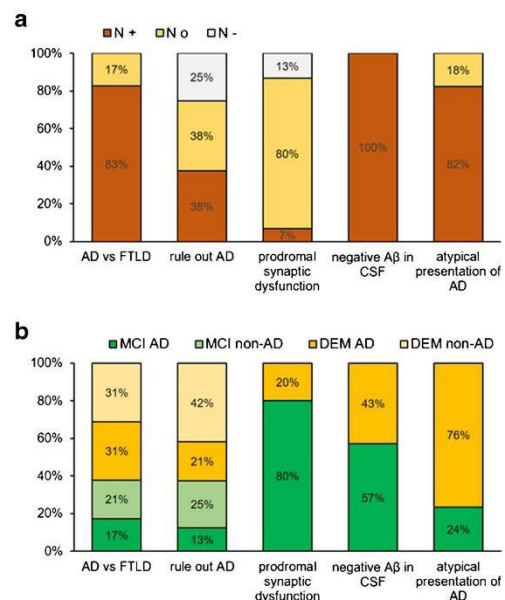
In 89/107 (83%) cases, a final diagnosis was reached after FBB-PET. A positive amyloid read led to a final diagnosis in

**Table 2** Likelihood of neurodegeneration (+ high; o intermediate; - low) as assessed by synaptic dysfunction patterns of FDG-PET

	N	+	o	-
MCI	47	16 (34%)	25 (53%)	6 (13%)
AD	22	8 (36%)	12 (55%)	2 (9%)
non-AD/non-FTLD / not specified	25	8 (32%)	13 (52%)	4 (16%)
Dementia	60	40 (67%)	16 (26%)	4 (7%)
AD	23	16 (70%)	7 (30%)	0 (0%)
FTLD	12	11 (92%)	1 (8%)	0 (0%)
non-AD/non-FTLD / not specified	25	13 (52%)	8 (32%)	4 (16%)

61/65 (94%) patients. In contrast, a negative amyloid read resulted in a final diagnosis in only 28/42 (67%) of the cases ( $\chi^2 = 13.5$ ,  $p < 0.001$ , Table 3). Low and intermediate likelihood of neurodegeneration in FDG-PET tended to be associated with persistently lacking a diagnosis even after FBB-PET when compared against high likelihood of neurodegeneration ( $\chi^2 = 4.6$ ,  $p = 0.101$ ).

FBB-PET proved to be efficient in providing a final diagnosis, especially in cases in which it was desired to distinguish AD from FTLD (final diagnosis in 28/29; 97%; see Figs. 2 and 3 for illustrative cases), a rate which was significantly

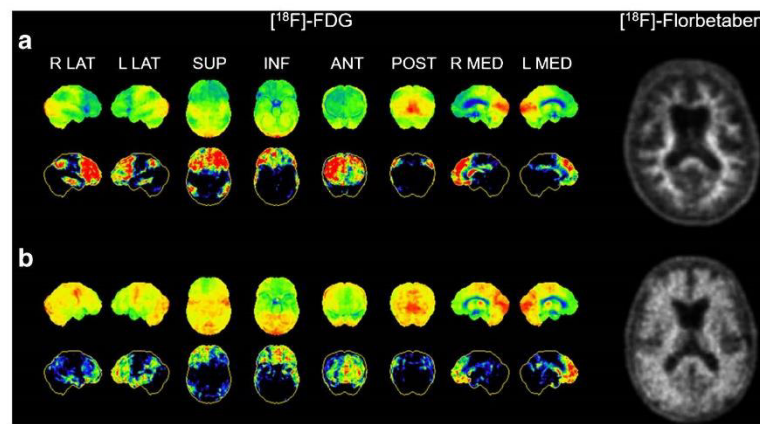
**Fig. 1** Synaptic dysfunction and diagnostic categorization in different categories with recommendation of additional amyloid-PET. **a** Bar graph showing the proportions of likelihood of neurodegeneration (N+ = present; N o = intermediate; N- = absent) within subgroups in which additional amyloid-PET was recommended by the interdisciplinary dementia board. **b** Bar graph indicating the proportions of clinical severity (MCI = mild cognitive impaired; DEM = demented) divided for favored AD and pooled non-AD diagnosis

**Table 3** Amyloid-PET findings and resulting diagnosis together with changes in prior favored diagnosis after FBB-PET. Results for the entire cohort, amyloid-positive, and amyloid-negative subjects, as well as for subgroups with different recommendations for additional amyloid-PET. \*\* indicates statistical significance ( $p < 0.05$ ) between positive and negative amyloid status. ## indicates statistical significance ( $p < 0.05$ ) of the subgroup versus pooled other subjects and # indicates a trend ( $p < 0.1$ ) in the same contrast

Study Groups	N	Age ( $\bar{y} \pm$ SD)	Female Gender (%)	MMSE (0–30 $\pm$ SD)	Positive A $\beta$ -PET read (N)	Final clinical diagnosis after FBB-PET (%)	Change of diagnosis after FBB-PET (%)
All subjects	107	69.4 $\pm$ 9.7	52	23.5 $\pm$ 5.0	65 (61%)	83	28
Amyloid positive	65	69.2 $\pm$ 9.5	60**	22.7 $\pm$ 5.1**		94**	22**
Amyloid negative	42	69.6 $\pm$ 10.1	41	24.8 $\pm$ 4.6		67	38
Subgroups							
AD vs. FTLN	29	65.4 $\pm$ 9.3	48	23.3 $\pm$ 4.7	19 (66%)	97##	41#
Rule out AD	24	68.8 $\pm$ 11.2	33##	24.7 $\pm$ 4.8	5 (21%)##	75	29
Prodromal synaptic dysfunction	30	75.3 $\pm$ 6.4##	63	23.0 $\pm$ 4.3	21 (70%)	77	30
A $\beta_{1-42}$ CSF negative	7	69.7 $\pm$ 12.1	57	22.7 $\pm$ 5.3	7 (100%)##	100	0#
Atypical presentation	17	66.2 $\pm$ 7.4	65	20.4 $\pm$ 6.6	13 (76%)	77	12#

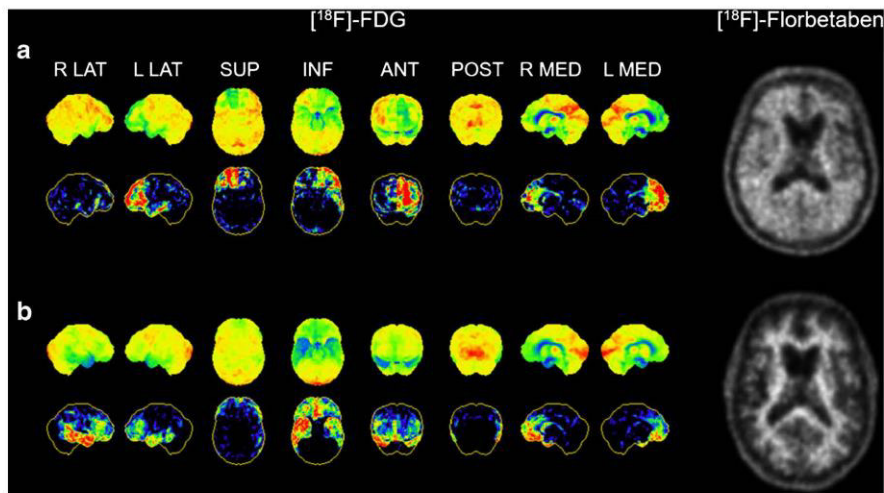
higher when compared to the pooled remaining subjects ( $\chi^2 = 5.1, p = 0.018$ ). The small group of patients with negative A $\beta_{1-42}$  values in CSF received a final diagnosis in 7/7 (100%) of cases ( $\chi^2 = 0.7, p = 0.650$ ). Subjects with prodromal synaptic dysfunction to FDG-PET ( $\chi^2 = 1.3, p = 0.199$ ; see Fig. 4 for illustrative cases) obtained a final diagnosis after

FBB-PET in 23/30 (77%) of cases, and those with atypical clinical presentation ( $\chi^2 = 1.5, p = 0.264$ ) obtained a final diagnosis in 13/17 (77%) cases. The lowest rate of established final diagnosis was observed in cases with intention to exclude AD (18/24, 75%;  $\chi^2 = 1.5, p = 0.180$ ; see Fig. 5 for illustrative cases).



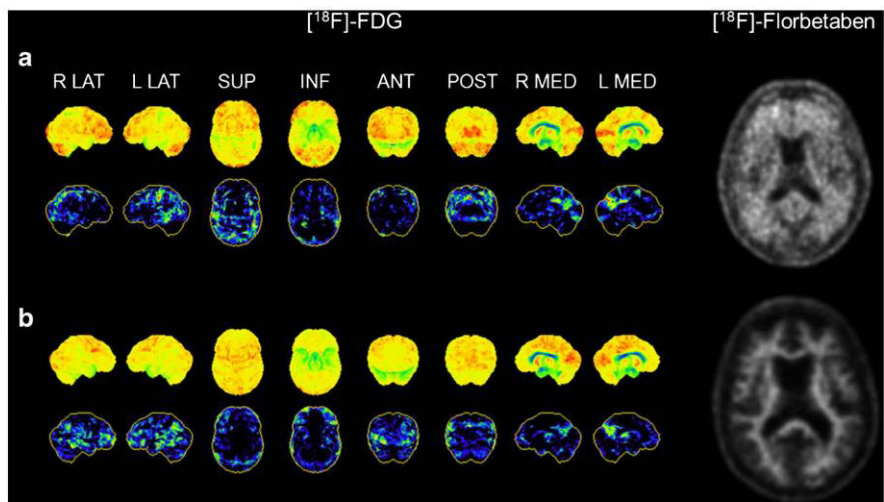
**Fig. 2** Differential diagnosis of FTLN vs. frontal variant of AD: 3-dimensional stereotactic surface projection (3DSSP) FDG images and axial gray-scale FBB-PET images of a 63-year-old female patient (a) and a 66-year-old male patient (b). Both patients presented with FTLN-like hypometabolic patterns in FDG-PET, but with minor involvement of parietal cortex. In patient a, a final diagnosis of FTLN was established

based on the negative FBB-PET. In patient b, the positive FBB-PET led to an AD diagnosis. Normalized count rates (upper rows, max: Z-score 5) and Z-maps for FDG (lower rows, max: Z-score 5). Projections: R LAT: right lateral, L LAT: left lateral, SUP: superior, INF: inferior, ANT: anterior, POST: posterior, R MED: right medial, L MED: left medial



**Fig. 3** Differential diagnosis of PPA: 3-D stereotactic surface projection (3DSSP) FDG images and axial gray-scale FBB-PET images of a 59-year-old female patient (a) and a 59-year-old male patient (b), both clinically presenting with PPA (unclassified). Both patients showed FTLD-like hypometabolic patterns in FDG-PET. Patient a received a final diagnosis of lvPPA due to AD, based on amyloid-positive FBB-

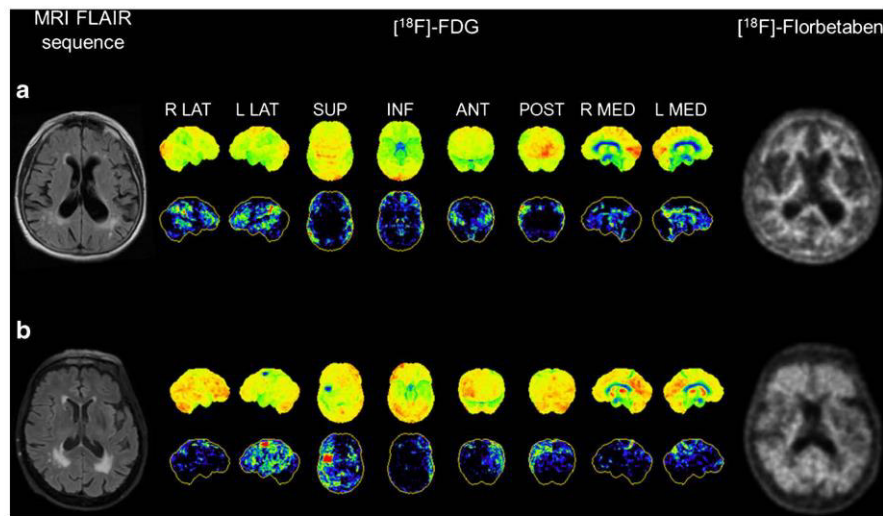
PET. Patient b received a final diagnosis of svPPA due to FTLD, based on amyloid-negative FBB-PET. Normalized count (upper rows, max: Z-score 5) and Z-maps for FDG (lower rows, max: Z-score 5). Projections: R LAT: right lateral, L LAT: left lateral, SUP: superior, INF: inferior, ANT: anterior, POST: posterior, R MED: right medial, L MED: left medial



**Fig. 4** Clarification of prodromal synaptic dysfunction in MCI: 3-D stereotactic surface projection (3DSSP) FDG-PET images and axial gray-scale FBB-PET images of a 73-year-old female subject (a) and a 77-year-old female subject (b). Both patients presented with moderate hypometabolism in the posterior cingulate cortex (PCC) to FDG-PET, leading to the most likely diagnosis of AD. In subject a, the positive

FBB-PET led to the final diagnosis of AD, while in subject b no final diagnosis could be reached after the negative FBB-PET. Normalized count (upper rows, max: Z-score 5) and Z-maps for FDG (lower rows, max: Z-score 5). Projections: R LAT: right lateral, L LAT: left lateral, SUP: superior, INF: inferior, ANT: anterior, POST: posterior, R MED: right medial, L MED: left medial





**Fig. 5** Differential diagnosis of vascular dementia vs. mixed dementia: Axial MRI T2 FLAIR sequence images, 3-D stereotactic surface projection (3DSSP) FDG-PET images and axial gray-scale FBB-PET images of a 78-year-old female subject (a) and a 77-year-old female subject (b), both presented with MCI, leukoencephalopathy in MRI and diffuse hypometabolic patterns in FDG-PET. For both patients, the most likely diagnosis of vascular dementia was favored after FDG-PET. Patient

a received a final diagnosis of vascular dementia after the negative FBB-PET. Patient b received a final diagnosis of mixed dementia (AD + vascular dementia) after the positive FBB-PET. Normalized count (upper rows, max: Z-score 5) and Z-maps for FDG (lower rows, max: Z-score 5). Projections: R LAT: right lateral, L LAT: left lateral, SUP: superior, INF: inferior, ANT: anterior, POST: posterior, R MED: right medial, L MED: left medial

#### Change of prior diagnosis after FBB-PET

In 30/107 (28%) of all cases, the most likely prior diagnosis after FDG-PET was changed due to the FBB-PET results. A negative amyloid status tended to be associated with a higher rate of diagnosis change (16/42, 38%;  $\chi^2 = 3.5$ ,  $p = 0.051$ ) when compared to amyloid-positive subjects (14/65, 22%). Considering the rationale for additional amyloid-PET recommendation subgroups described above, the impact of FBB-PET on altering the most likely prior diagnosis varied, with the highest rate of change for the AD vs. FTLD differential diagnosis subgroup (12/29, 41% change of diagnosis, Table 3), which tended towards significance in contrast with pooled other cases ( $\chi^2 = 3.5$ ,  $p = 0.054$ ). Atypical clinical presentation and negative  $A\beta_{1-42}$  values in CSF had trends towards lower rate of changes in diagnosis when compared to the remaining subjects. The likelihood of neurodegeneration in FDG-PET did not predict changes in diagnosis due to additional FBB-PET ( $\chi^2 = 1.3$ ,  $p = 0.513$ ).

#### Discussion

In this observational study using FBB in a clinical routine setting, we found a relevant additive value of amyloid imaging for resolving diagnoses in unclear dementia cases. These

tertiary dementia care cases were selected by an interdisciplinary board informed by results of clinical examination, cognitive testing, MRI imaging, CSF analysis and FDG-PET. Amyloid-PET enabled a final diagnosis in >80% of the formerly unclear cases, and the initially favored differential diagnoses changed in nearly a third of the patients. Highest diagnostic impact was observed in the subgroup requiring differential diagnosis between AD and FTLD, in whom amyloid-PET changed >40% of the previously favored diagnoses.

Our data indicated that addition of amyloid PET changed the prior favored diagnosis in 28% of all subjects. This is in line with findings of another single-center study in 57 patients in which the authors found a percentage of 23% diagnosis reclassifications with  $[^{11}\text{C}]\text{-PiB}$  amyloid PET [20]. Our findings of significantly higher rate of revised diagnoses among amyloid-negative, as compared to amyloid-positive subjects, are in congruence with data of a recent multi-center investigation evaluating amyloid deposition with  $[^{18}\text{F}]\text{-florbetapir}$  in 228 patients [21]. One multi-center investigation found even higher rates of revised diagnoses (55%) when investigating 229 patients with progressive cognitive decline by  $[^{18}\text{F}]\text{-florbetapir}$  [22]. However, others observed that additional  $[^{11}\text{C}]\text{-PiB}$  PET brought an overall change of baseline diagnosis of only 9% when examining 140 patients with dual FDG- and amyloid-PET in an academic dementia center [23]. The

considerable variability of the rates of revised diagnoses between the different studies is most likely related to the comprehensiveness of clinical evaluation prior to amyloid-PET. This is such as it is known that the added biomarker value increases diametrically with the clinical experience [7]. Also, our preselection of complex patients with inconclusive assessments including FDG-PET probably favored a higher percentage of diagnosis changes. The current study design emphasizes the added value of amyloid imaging for clinical diagnosis even after assessment of synaptic dysfunction by FDG-PET, which is itself known to have considerable influence on clinical diagnosis of AD [24]. Of interest, we have recently argued that early-phase amyloid-PET, as a surrogate marker of perfusion, has the potential to substitute for FDG-PET insofar as two channels of information (amyloid and neurodegeneration) can be obtained from one examination [25, 26]. In light of the current data, it is likely that patients with complex differential diagnosis of AD versus FTLD would potentially benefit most from this approach.

Subgroup findings in this study allowed conclusions about the particular value of amyloid-PET in different clinical conditions. This is of key importance, as limited tracer availability, high costs, and continuing absence of any curative treatment option currently make it necessary to triage patients for amyloid-PET. Here, we found the highest impact for differential diagnosis between AD and FTLD, where a final diagnosis was established in 28/29 (97%) of the cases. Most significantly, the diagnosis favored prior to addition of amyloid-PET changed in 12/29 (41%) of all patients in that subgroup. In contrast, an earlier study found high sensitivity and specificity for differentiation between AD and FTLD by sole FDG-PET when using stereotactic surface projections for visual interpretation, as in the present study [27]. In this context, selection by the interdisciplinary dementia board biased the present study towards complex or ambiguous patients, such that patients enrolled for amyloid-PET likely do not represent a population-based composition of straightforward AD and FTLD patients. However, this group composition consolidates the current findings in this subgroup, as amyloid-PET enabled a clinical diagnosis in nearly all of those challenging cases. This was especially relevant in frontal variants of AD and in FTLD with coexisting parietal hypometabolism (Fig. 2).

Our sample included nine patients with a post-amyloid PET diagnosis of primary progressive aphasia (PPA; “AD vs. FTLD” and “Rule out AD” subgroups). Of these, three were amyloid-positive and six were amyloid-negative. It has been proposed that different proportions of underlying neuropathology can support the clinical classification of PPA subtypes [15], and findings of a recent review indicated amyloid positivity of 13% for semantic variant PPA (svPPA) and 85% for logopenic variant PPA (lvPPA) [28]. In line with that distribution, all amyloid-positive PPA cases of the current study were clinically diagnosed as lvPPA whereas all amyloid-

negative cases were clinically diagnosed as svPPA [29]. Two PPA cases were initially difficult to classify, but primarily suspected to be svPPA with underlying FTLD neuropathology. In both of these cases, diagnosis was revised through positive amyloid-PET (one case illustrated in Fig. 3). These case observations clearly substantiate the impact of amyloid imaging on differential dementia diagnosis such as that of PPA variants.

In a clinical routine setting, borderline findings of prodromal synaptic dysfunction in FDG-PET are inadequate as biomarker information and do not support a life-changing dementia disease diagnosis. Although there is population group-based evidence predicting conversion from MCI to AD when synaptic dysfunction is present in the posterior cingulate cortex [30], the diagnosis of AD in individual cases is often uncertain, especially when other causes (e.g., leukoencephalopathy) for cognitive decline co-exist with cerebrometabolic changes. Our data fully reflect this dilemma, as 9/30 cases with AD-typical distribution of synaptic dysfunction were amyloid-negative, even though their synaptic dysfunction pattern did not differ from that of the amyloid-positive subjects of the same subgroup (Fig. 4).

Convincing evidence that amyloid-negative PET rules out progressive AD pathology *in vivo* has already been presented for FBB [4]. The high negative predictive value of amyloid-PET scans primarily result from the cortical A $\beta$  deposition buildup already early in the disease course, which makes AD very unlikely in case of amyloid-negativity. Indeed, a negative amyloid scan was present in 77% of our AD exclusion group. Four patients in this subgroup were still lacking a final diagnosis after negative amyloid-PET, as their mild cognitive impairment could not be definitively attributed, given the absent amyloid pathology. These four patients had contraindication for MRI, which might well have revealed a microvascular component (or leukoencephalopathy) of their cognitive impairment, given that they all presented with cardiovascular risk factors. Two cases illustrated in Fig. 5 presented with leukoencephalopathy in MRI and moderate synaptic dysfunction to FDG-PET, but only one was identified as suffering from mixed dementia with additional underlying AD pathology.

Seven patients who had moderate-to-high likelihood for AD after FDG-PET but with negative CSF findings (normal A $\beta$ <sub>42</sub>) were without exception rated as amyloid-positive. Similar discrepancies between molecular imaging and CSF biomarkers of amyloid pathology have been reported elsewhere [31, 32]. As an example, a recent study found a discordance of 25% between the two biomarkers [33], which fits well with our present data. It must be considered that CSF results may differ between laboratories, and a proportion of patients refuse CSF collection or have contraindication such as anticoagulation treatment.



Most of the patients in the subgroup with atypical clinical presentation of AD had a distinct hypometabolism in temporal or occipital cortices that exceeded the metabolic effect in classical AD regions like the posterior cingulate cortex or the parietal cortex. These results are in line with previous findings of congruence between FDG-PET and the phenotype [34]. A high frequency of amyloid-positive scans was observed in this subgroup, with confirmed AD pathology in most cases (85%). Although two out of eight cases with suspected PCA were amyloid-negative, this did not impact the final diagnosis. In contrast, two previous investigations found amyloid-positivity without exception in PCA samples [35, 36]. However, another study that focused on amyloid imaging with [<sup>11</sup>C]-PiB in patients with atypical clinical AD presentation likewise identified two out of five PCA cases as amyloid-negative [34]. In summary, amyloid-PET did not bring a change in diagnosis in this entire subgroup. However, we consider the use of amyloid PET as relevant for future anti-amyloid treatment options also in case of PCA.

We note a limitation of this study in that we did not attain scores for confidence in pre- and post-amyloid-PET diagnosis, but rather focused on the establishment of a final diagnosis after amyloid imaging. Thus, more detailed analyses of diagnostic certainty could not be performed. However, establishment of a final diagnosis via FBB-PET in cases which remain unclear after FDG-PET is a rather strong indicator of the added value of amyloid-PET.

## Conclusion

FBB-PET has a high additive value in establishing a final diagnosis in cases with suspected dementia disorders when FDG-PET remains inconclusive. Differential diagnosis between AD and FTLD most prominently profited from additional amyloid-PET. Future work should address the question of whether this incremental value of FBB-PET translates into improved patient management, especially in light of upcoming disease-modifying therapies.

**Acknowledgements** Parts of this paper originated from the doctoral thesis of Jonas Schnabel and Eva Brendel. Florbetaben precursor was kindly provided by Piramal Imaging and partial financial support rested on philanthropic donations to the Department of Neurology (Adrian Danek). We note editing of the manuscript by Inglewood Biomedical Editing.

## Compliance with ethical standards

**Conflict of interest** MB, JS, SS, LW, EB, JMW, MU, AS, MP, CP, NA, CC, OP, JL, KB have nothing to disclose. AD received speaker honoraria from GE Healthcare. PB received speaker honoraria from Siemens and GE Healthcare. HB and OS received speaker honoraria and travel expenses from Piramal Imaging. AR received speaker honoraria from Piramal Imaging and GE Healthcare.

**Ethical approval** All procedures described in the study were in accordance with the ethical standards of the Institutional Review Board and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments.

**Informed consent** Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

## References

- Ziegler-Graham K, Brookmeyer R, Johnson E, Arrighi HM. Worldwide variation in the doubling time of Alzheimer's disease incidence rates. *Alzheimers Dement*. 2008;4:316–23. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2008.05.2479>.
- Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*. 1991;82:239–59.
- Barthel H, Sabri O. Florbetaben to trace amyloid-beta in the Alzheimer brain by means of PET. *J Alzheimers Dis*. 2011;26(Suppl 3):117–21. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-0068>.
- Sabri O, Sabbagh MN, Seibyl J, Barthel H, Akatsu H, Ouchi Y, et al. Florbetaben PET imaging to detect amyloid beta plaques in Alzheimer's disease: phase 3 study. *Alzheimers Dement*. 2015;11:964–74. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.02.004>.
- Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Feldman HH, Frisoni GB, et al. A/T/N: an unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology*. 2016;87:539–47. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002923>.
- Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, Donohoe KJ, Foster NL, Herscovitch P, et al. Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid imaging task force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. *Alzheimers Dement*. 2013;9:e-1–16. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.01.002>.
- Vandenbergh R, Adamczuk K, Dupont P, Laere KV, Chetelat G. Amyloid PET in clinical practice: its place in the multidimensional space of Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin*. 2013;2:497–511. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.03.014>.
- Jansen WJ, Ossenkuppe R, Knol DL, Tijms BM, Scheltens P, Verhey FR, et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *JAMA*. 2015;313:1924–38. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.4668>.
- Dickerson BC, Bakkour A, Salat DH, Feczko E, Pacheco J, Greve DN, et al. The cortical signature of Alzheimer's disease: regionally specific cortical thinning relates to symptom severity in very mild to mild AD dementia and is detectable in asymptomatic amyloid-positive individuals. *Cereb Cortex*. 2009;19:497–510. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn113>.
- Mosconi L, Tsui WH, Herholz K, Pupi A, Drzezga A, Lucignani G, et al. Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias. *J Nucl Med*. 2008;49:390–8. <https://doi.org/10.2967/jnumed.107.045385>.
- Bartlett JW, Frost C, Mattsson N, Skillback T, Blennow K, Zetterberg H, et al. Determining cut-points for Alzheimer's disease biomarkers: statistical issues, methods and challenges. *Biomark Med*. 2012;6:391–400. <https://doi.org/10.2217/bmm.12.49>.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol*. 2010;9:1118–27. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70223-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70223-4).
- Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004;256:183–94. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>.

14. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134:2456–77. <https://doi.org/10.1093/brain/awr179>.
15. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011;76:1006–14. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821103e6>.
16. Patt M, Schildan A, Barthel H, Schultze-Mosgau MH, Rohde B, Reininger C, et al. Metabolite analysis of [18F]Florbetaben (BAY 94-9172) in human subjects: a substudy within a proof of mechanism clinical trial. *J Radioanal Nucl Chem*. 2010;284:557–62.
17. Barthel H, Gertz HJ, Dresel S, Peters O, Bartenstein P, Buerger K, et al. Cerebral amyloid-beta PET with florbetaben (18F) in patients with Alzheimer's disease and healthy controls: a multicentre phase 2 diagnostic study. *Lancet Neurol*. 2011;10:424–35. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70077-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70077-1).
18. Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, Foster NL, Kuhl DE. A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med: Off Publ Soc Nucl Med*. 1995;36:1238–48.
19. Minoshima S, Drzezga AE, Barthel H, Bohnen N, Djekidel M, Lewis DH, et al. SNMMI procedure standard/EANM practice guideline for Amyloid PET imaging of the brain 1.0. *J Nucl Med*. 2016;57:1316–22. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.174615>.
20. Frederiksen KS, Hasselbalch SG, Hejl AM, Law I, Hojgaard L, Waldemar G. Added diagnostic value of (11)C-PiB-PET in memory clinic patients with uncertain diagnosis. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2012;2:610–21. <https://doi.org/10.1159/000345783>.
21. Boccardi M, Altomare D, Ferrari C, Festari C, Guerra UP, Paghera B, et al. Assessment of the incremental diagnostic value of Florbetapir F 18 imaging in patients with cognitive impairment: the incremental diagnostic value of Amyloid PET with [18F]-Florbetapir (INDIA-FBP) study. *JAMA Neurol*. 2016; <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.3751>.
22. Grundman M, Pontecorvo MJ, Salloway SP, Doraiswamy PM, Fleisher AS, Sadowsky CH, et al. Potential impact of amyloid imaging on diagnosis and intended management in patients with progressive cognitive decline. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2013;27:4–15. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e318279d02a>.
23. Sanchez-Juan P, Ghosh PM, Hagen J, Gesierich B, Henry M, Grimberg LT, et al. Practical utility of amyloid and FDG-PET in an academic dementia center. *Neurology*. 2014;82:230–8. <https://doi.org/10.1212/WNL.000000000000032>.
24. Mosconi L, Berti V, Glodzik L, Pupi A, De Santi S, de Leon MJ. Pre-clinical detection of Alzheimer's disease using FDG-PET, with or without amyloid imaging. *J Alzheimers Dis*. 2010;20:843–54. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-091504>.
25. Daerr S, Brendel M, Zach C, Mille E, Schilling D, Zacherl MJ, et al. Evaluation of early-phase [18F]-florbetaben PET acquisition in clinical routine cases. *NeuroImage Clin*. 2017;14:77–86. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.10.005>.
26. Tiepolt S, Hesse S, Patt M, Luthardt J, Schroeter ML, Hoffmann KT, et al. Early [(18)F]florbetaben and [(11)C]PiB PET images are a surrogate biomarker of neuronal injury in Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:1700–9. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3353-1>.
27. Foster NL, Heidebrink JL, Clark CM, Jagust WJ, Arnold SE, Barbas NR, et al. FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain : J Neurol*. 2007;130:2616–35. <https://doi.org/10.1093/brain/awm177>.
28. Villarejo-Galende A, Llamas-Velasco S, Gomez-Grande A, Puertas-Martin V, Contador I, Sarandeses P, et al. Amyloid pet in primary progressive aphasia: case series and systematic review of the literature. *J Neurol*. 2016; <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8324-8>.
29. Krishnan K, Machulda MM, Whitwell JL, Butts AM, Duffy JR, Strand EA, et al. Varying degrees of Temporoparietal Hypometabolism on FDG-PET reveal Amyloid-positive Logopenic primary progressive aphasia is not a homogeneous clinical entity. *J Alzheimers Dis*. 2016; <https://doi.org/10.3233/JAD-160614>.
30. Drzezga A, Lautenschlager N, Siebner H, Riemenschneider M, Willech F, Minoshima S, et al. Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30:1104–13. <https://doi.org/10.1007/s00259-003-1194-1>.
31. Alexopoulos P, Kriett L, Haller B, Klupp E, Gray K, Grimmer T, et al. Limited agreement between biomarkers of neuronal injury at different stages of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014;10:684–9. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.03.006>.
32. Schonecker S, Brendel M, Huber M, Vollmar C, Huppertz HJ, Teipel S, et al. Applied multimodal diagnostics in a case of presenile dementia. *BMC Neurol*. 2016;16:131. <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0647-7>.
33. Lewczuk P, Matzen A, Blennow K, Parnetti L, Molinuevo JL, Eusebi P, et al. Cerebrospinal fluid Abeta42/40 corresponds better than Abeta42 to Amyloid PET in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2016;55:813–22. <https://doi.org/10.3233/JAD-160722>.
34. Wolk DA, Price JC, Madeira C, Saxton JA, Snitz BE, Lopez OL, et al. Amyloid imaging in dementias with atypical presentation. *Alzheimers Dement*. 2012;8:389–98. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.07.003>.
35. Singh TD, Josephs KA, Machulda MM, Drubach DA, Apostolova LG, Lowe VJ, et al. Clinical, FDG and amyloid PET imaging in posterior cortical atrophy. *J Neurol*. 2015;262:1483–92. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7732-5>.
36. Whitwell J, Graff-Radford J, Singh T, Drubach D, Senjem M, Sychalla A, et al. 18F-FDG PET in posterior cortical atrophy and dementia with Lewy bodies. *J Nucl Med: Off Publ Soc Nucl Med*. 2016; <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.179903>.





Contents lists available at ScienceDirect

NeuroImage: Clinical

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ynicl](http://www.elsevier.com/locate/ynicl)

## Neuronal injury biomarkers for assessment of the individual cognitive reserve in clinically suspected Alzheimer's disease



Leonie Beyer<sup>a,1</sup>, Jonas Schnabel<sup>a,1</sup>, Philipp Kazmierczak<sup>b</sup>, Michael Ewers<sup>c</sup>, Sonja Schönecker<sup>d</sup>, Catharina Prix<sup>d</sup>, Johanna Meyer-Wilmes<sup>b</sup>, Marcus Unterrainer<sup>a</sup>, Cihan Catak<sup>e</sup>, Oliver Pogarell<sup>f</sup>, Robert Perneczky<sup>c,f,h,i</sup>, Nathalie L. Albert<sup>a</sup>, Peter Bartenstein<sup>a,j</sup>, Adrian Danek<sup>d</sup>, Katharina Buerger<sup>c,e</sup>, Johannes Levin<sup>d</sup>, Axel Rominger<sup>a,b,j,\*</sup>, Matthias Brendel<sup>a,j,\*</sup>

<sup>a</sup> Dept. of Nuclear Medicine, University Hospital of Munich, LMU Munich, Marchioninstraße 15, 81377 Munich, Germany

<sup>b</sup> Institute for Radiology, University Hospital of Munich, LMU Munich, Marchioninstraße 15, 81377 Munich, Germany

<sup>c</sup> DZNE – German Center for Neurodegenerative Diseases, Feodor-Lynen-Straße 17, 81377 Munich, Germany

<sup>d</sup> Dept. of Neurology, University Hospital of Munich, LMU Munich, Marchioninstraße 15, 81377 Munich, Germany

<sup>e</sup> Institute for Stroke and Dementia Research, University Hospital of Munich, LMU Munich, Feodor-Lynen-Straße 17, 81377 Munich, Germany

<sup>f</sup> Dept. of Psychiatry, University Hospital of Munich, LMU Munich, Nußbaumstraße 7, 80336 Munich, Germany

<sup>g</sup> Dept. of Nuclear Medicine, University of Bern, Inselspital, Freiburgrstraße 18, 3010 Bern, Switzerland

<sup>h</sup> Neuroepidemiology and Ageing Research Unit, School of Public Health, Imperial College, Charing Cross Hospital, St Dunstan's Road, London W6 8RP, United Kingdom

<sup>i</sup> West London Mental Health NHS Trust, 1 Armstrong Way, Southall UB2 4SD, United Kingdom

<sup>j</sup> Munich Cluster for Systems Neurology (SyNergy), Feodor-Lynen-Straße 17, 81377 Munich, Germany

### ARTICLE INFO

#### Keywords:

Cognitive performance  
Neuronal injury biomarkers  
Alzheimer's disease  
FDG-PET  
Cognitive reserve

### ABSTRACT

**Objectives:** Many predictive or influencing factors have emerged in investigations of the cognitive reserve model of patients with Alzheimer's disease (AD). For example, neuronal injury, which correlates with cognitive decline in AD, can be assessed by [<sup>18</sup>F]-fluorodeoxyglucose positron-emission-tomography (FDG-PET), structural magnetic resonance imaging (MRI) and total tau in cerebrospinal fluid (CSF<sub>τ-tau</sub>), all according to the A/T/N-classification. The aim of this study was to calculate residual cognitive performance based on neuronal injury biomarkers as a surrogate of cognitive reserve, and to test the predictive value of this index for the individual clinical course.

**Methods:** 110 initially mild cognitive impaired and demented subjects (age  $71 \pm 8$  years) with a final diagnosis of AD dementia were assessed at baseline by clinical mini-mental-state-examination (MMSE), FDG-PET, MRI and CSF<sub>τ-tau</sub>. All neuronal injury markers were tested for an association with clinical MMSE and the resulting residuals were correlated with years of education. We used multiple regression analysis to calculate the expected MMSE score based on neuronal injury biomarkers and covariates. The residuals of the partial correlation for each biomarker and the predicted residualized memory function were correlated with individual cognitive changes measured during clinical follow-up ( $27 \pm 13$  months).

**Results:** FDG-PET correlated highly with clinical MMSE ( $R = -0.49, p < .01$ ), whereas hippocampal atrophy by MRI ( $R = -0.15, p = .14$ ) and CSF<sub>τ-tau</sub> ( $R = -0.12, p = .22$ ) showed only weak correlations. Residuals of all neuronal injury biomarker regressions correlated significantly with education level, indicating them to be surrogates of cognitive reserve. A positive residual was associated with faster cognitive deterioration at follow-up for the residuals of stand-alone FDG-PET ( $R = -0.36, p = .01$ ) and the combined residualized memory function model ( $R = -0.35, p = .02$ ).

**Conclusions:** These findings suggest that subjects with higher cognitive reserve had accumulated more pathology, which subsequently caused a faster cognitive decline over time. Together with previous findings suggesting that higher reserve is associated with slower cognitive decline, we propose a biphasic reserve effect, with an initially protective phase followed by more rapid decompensation once the protection is overwhelmed.

\* Corresponding author at: Department of Nuclear Medicine, University of Munich, LMU Munich, Marchioninstraße 15, 81377 Munich, Germany.

E-mail address: [matthias.brendel@med.uni-muenchen.de](mailto:matthias.brendel@med.uni-muenchen.de) (M. Brendel).

<sup>1</sup> Contributed equally.

<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101949>

Received 4 July 2018; Received in revised form 18 June 2019; Accepted 19 July 2019

Available online 22 July 2019

2213-1582/© 2019 Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introduction

Alzheimer's disease (AD), being the most common form of neurodegenerative dementia, is having an enormous impact on health care systems in societies with aging populations (Ziegler-Graham et al., 2008). In the majority of clinical routine settings, the diagnosis of AD is still based on clinical and behavioural changes and exclusion of other medical causes. Classically, a firm diagnosis of AD required *post mortem* neuropathological findings of intracellular neurofibrillary tangles and extracellular amyloid plaques (Braak and Braak, 1991) but in recent years, *in vivo* biomarkers are emerging as sufficient diagnostic criteria for AD (Dubois et al., 2014; McKhann et al., 2011; Jack Jr et al., 2018). This diagnosis derives from the non-invasive detection of the hallmark pathologies of  $\beta$ -amyloid ( $A\beta$ ) and tau-positivity, plus neurodegeneration/neuronal injury, which are together known as the A/T/N classification scheme (Jack Jr et al., 2016).

In the A/T/N scheme, positron emission tomography (PET) with specific ligands for  $A\beta$  or tau and/or cerebrospinal fluid (CSF) measurements give readouts for abnormal protein aggregates in living brain. Neurodegeneration/neuronal injury is detected by T1-weighted magnetic resonance imaging (MRI), providing a measure of grey matter atrophy in key regions such as the hippocampus, ventricular dilation, or sulcal widening (Jack et al., 2010). Alternately, measurement of total soluble tau proteins in the CSF serves as an indicator of global neuronal injury (Bartlett et al., 2012). Finally, PET with [ $^{18}$ F]-fluorodeoxyglucose (FDG) can reveal reduced cortical glucose utilization, which is indicative of the impaired synaptic dysfunction in AD subjects compared to age-matched healthy controls (Mosconi et al., 2008). In general, scores for the several biomarkers of neurodegeneration/neuronal injury all correlate with the severity of AD pathology *post mortem* (Landau et al., 2010), supporting their use in diagnostics. Nonetheless, results of a recent investigation underlined the limited agreement between binarized read-outs of neuronal injury biomarkers (Alexopoulos et al., 2014).

The contemporary concept of cognitive reserve as a moderating factor between the extent of neurodegeneration and clinical deterioration entails a complex model wherein many different protective environmental factors contribute to cognitive reserve, in particular the number of years of education (YoE) (Yoon et al., 2016), but also occupational complexity (Andel et al., 2006; Potter et al., 2008), extent of intellectual activities during leisure time (Wilson et al., 2002; Verghese et al., 2003), or higher physical fitness (Okonkwo et al., 2014; Tolppanen et al., 2015; Duzel et al., 2016). Different imaging findings suggest that both structural and functional brain differences may underlie cognitive reserve, e.g. a larger pre-morbid brain volume (Perneczky et al., 2010) or greater left frontal cortex connectivity (Franzmeier et al., 2018).

How exactly to quantify cognitive reserve is another matter. Cognitive reserve is conceptualized as the extent to which cognitive performance exceeds what might be expected from the level of brain pathology. Residualized cognitive performance (after regression of pathology markers) has been previously suggested as an objective marker of reserve predictive for future cognitive changes in aging and AD (Reed et al., 2010). However, it remains uncertain which marker(s) of brain pathology should be used to estimate the expected level of cognitive performance. Here, we propose to use the neurodegeneration biomarkers that were recently introduced for the purely biomarker-based A/T/N staging system of AD (Jack Jr et al., 2016), where "A" stands for PET assessment of amyloidosis, "T" for CSF assessment of total tau pathology (CSF<sub>T-tau</sub>), and "N" stands for neurodegeneration illustrated by structural MRI.

Thus, we first correlated biomarkers for neuronal injury in a series of patients with their individual cognitive status measured by MMSE and tested for an association of individual residuals with YoE as a predictor of cognitive reserve. We then created a model based on biomarkers of neuronal injury along with relevant covariates for AD to

calculate the expected individual cognitive performance. Finally, we tested if the discrepancy between measured and model-derived cognitive performance, as a surrogate of cognitive reserve, could predict cognitive deterioration in later follow-up at the single patient level.

## 2. Methods

### 2.1. Study design and patient enrollment

The study included patients with mild cognitive impairment (MCI) or mild to moderate AD dementia, all confirmed as having AD dementia in clinical follow-up ( $27 \pm 13$  months). The subjects were recruited and scanned in a clinical setting at the University of Munich Department of Nuclear Medicine between 2010 and 2016. Patients had been referred by the Departments of Neurology, Psychiatry and Institute for Stroke and Dementia Research. The local ethics committee approved analysis of the anonymized data (application 399–09). All subjects underwent clinical dementia workup, including detailed cognitive testing, structural MRI, CSF-examination, and FDG-PET. Requirements for inclusion were clinically suspected AD, an available structural MRI, and a CSF-examination. Confirmation of AD during a clinical follow-up of  $\geq 12$  months was obligatory for inclusion. Patients with insufficient clinical data (e.g. no clinical follow-up confirming the suspected diagnosis) were excluded. Further exclusion criteria were stroke, major depression, cerebral manifestation of malignancies, and other severe neurological or psychiatric disorders.

### 2.2. Clinical assessment and cognitive testing

We first conducted a clinical neurological examination and neuropsychological testing consisting of the CERAD plus battery which includes the Mini-Mental-State Examination (MMSE) (Folstein et al., 1975), Trail-Making Test A and B, as well as verbal fluency tests (Morris et al., 1989; Chandler et al., 2005). A summed CERAD score was assembled according to (Chandler et al., 2005). YoE was recorded, and laboratory parameters for metabolic causes of cognitive impairment (vitamin B<sub>12</sub>, thiamine and folate levels, thyroid and liver function) were assessed.

### 2.3. MRI

MRI was performed (1.5/3.0 Tesla magnets) using a T1w sequence for atrophy assessment and a T2w-FLAIR sequence for screening of leukoencephalopathy. The hippocampal atrophy as a biomarker for neuronal injury was rated visually by an expert in Radiology, using the Scheltens-Scale for medial temporal lobe atrophy, which ranges from 0 to 4 (for representative T1 MRI images see Fig. 1) (Scheltens et al., 1992). A summed score was assembled for both hemispheres. In addition, white matter lesions visible on T2 MRI images were assessed using the Fazekas-Score (ranging from 0 to 3) by the same expert (Fazekas et al., 1987; Kim et al., 2008).

### 2.4. CSF

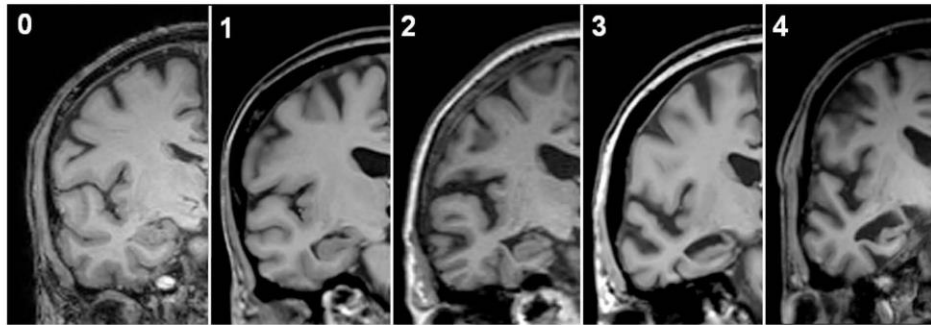
Lumbar CSF was collected for measurement of phosphorylated tau (previously established threshold for abnormal p-tau: 61 pg/ml) and total tau by radioimmunoassay (previously established threshold: 450 pg/ml) (Meredith Jr et al., 2013).

### 2.5. FDG-PET imaging

#### 2.5.1. FDG PET acquisition

FDG was purchased commercially. FDG-PET images were acquired using a 3-dimensional GE Discovery 690 PET/CT scanner or a Siemens ECAT EXACT HR+ PET scanner. All patients fasted for at least six hours, and had a plasma glucose level  $< 120$  mg/dl (6.7 mM) at time of





**Fig. 1.** Evaluation scheme for magnetic resonance imaging. Representative T1 structural MR images for a Scheltens-Score 0 (no atrophy), 1 (only widening of choroid fissure), 2 (also widening of temporal horn of lateral ventricle), 3 (moderate loss of hippocampal volume, decrease in height) to 4 (severe volume loss of hippocampus).

tracer administration, when a dose of  $140 \pm 7$  MBq [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG was injected as a slow intravenous bolus while the subject sat quietly in a room with dimmed light and low noise level. A static emission frame was acquired from 30 min to 45 min p.i. for the GE Discovery 690 PET/CT, or from 30 min to 60 min p.i. for the Siemens ECAT EXACT HR + PET scanner. A low-dose CT scan (GE) or a transmission scan with external  $^{68}\text{Ge}$ -sources (Siemens) was performed prior to the static acquisition for attenuation correction. PET data were reconstructed iteratively (GE) or with filtered back-projection (Siemens).

#### 2.5.2. Visual analysis of FDG PET

For visual image interpretation of FDG-PET images, three-dimensional stereotactic surface projections (3D-SSP) (Minoshima et al., 1995) were generated using the software Neurostat (Department of Radiology, University of Washington, Seattle, WA, U.S.A.). An expert in Nuclear Medicine visually assessed the 3D-SSP images using tracer uptake and Z-score maps (with global mean scaling). Voxel-wise Z-scores were calculated in Neurostat by comparing the individual tracer uptake to historical FDG-PET images from a healthy age-matched cohort ( $n = 18$ ). The reader had access to clinical information and structural imaging, which was conducted in all cases. To allow a visual based quantification, we applied a simplified approach of the t-sum method published by Herholz and coworkers (Herholz et al., 2002). Preselected AD-typical regions in FDG-PET (bilateral parietal lobe, temporal lobe and posterior cingulate cortex) were rated based on the

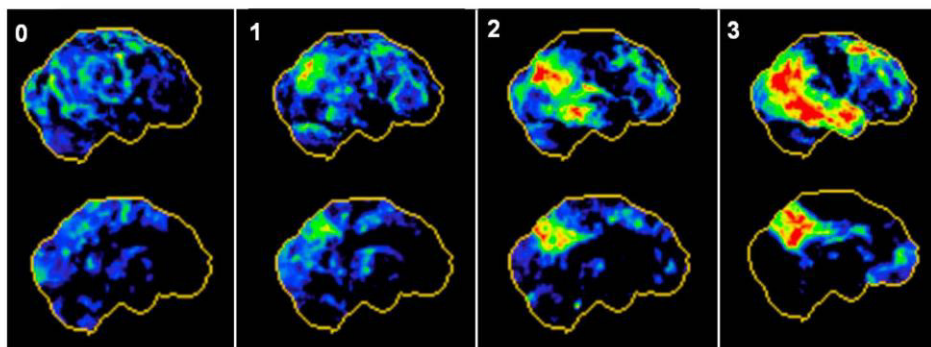
surface projections into four grades of neuronal injury ranging from 0 (no neuronal injury) to 3 (severe neuronal injury), with representative images shown in Fig. 2. A combined FDG-PET Score (0–18) was calculated by summing the values for all six regions.

#### 2.5.3. Semiquantitative analysis of FDG PET

Semiquantitative analysis of FDG uptake was performed to validate the visual findings. All individual FDG-PET image volumes were registered to an in-house FDG-PET template within the MNI space (Daerr et al., 2017) using PMOD software (version 3.5, PMOD Technologies Ltd., Zürich, Switzerland). We measured the mean activity within bilateral parietal and temporal volumes of interest (VOIs: posterior cingulate gyrus, superior parietal gyrus, remaining parietal lobe, posterior temporal lobe, middle temporal gyrus) of the Hammers atlas (Hammers et al., 2003), corresponding to the affected regions seen in Fig. 2. Measured regional activities were scaled to standardized uptake value ratios relative to a cerebellum reference region.

#### 2.6. Calculations and statistical analysis

Scheltens-Scale scores,  $\text{CSF}_{\text{tau}}$  concentrations and FDG-PET readouts were correlated with clinical MMSE-Scores ( $\text{MMSE}_{\text{OBSERVED}}$ ), corrected for age, gender and the severity of white matter lesions (Fazekas-Score) and the residuals ( $\text{RES}_{\text{PET}}$ ,  $\text{RES}_{\text{MRI}}$ ,  $\text{RES}_{\text{CSF}}$ ) were archived. The residuals of all regression analyses were correlated with YoE.



**Fig. 2.** Evaluation scheme for positron emission tomography. Representative three-dimensional stereotactic surface projections (3D-SSP) of normalized tracer uptake from right lateral (upper row) and left medial (bottom row) views for no (0), mild (1), moderate (2) and severe neuronal injury (3) in all six Alzheimer's disease typical regions.

**Table 1**  
Demographics of the study population. Demographics, covariates, baseline cognitive testing and findings of neuronal injury biomarkers of the study population.

	All subjects	MCI	AD
<i>N</i>	110	32	78
Age (y ± SD)	70.5 ± 7.7	71.7 ± 6.4	70.0 ± 8.2
Gender (♂/male/♀/female)	♂48/♀62	♂15/♀17	♂33/♀45
Education (y ± SD)	12.6 ± 3.2	14.9 ± 3.9	12.0 ± 2.6
Fazekas-score (0–3)	1.22 ± 0.53	1.34 ± 0.48	1.17 ± 0.54
Baseline MMSE ± SD	22.9 ± 4.3	25.8 ± 2.2	21.7 ± 4.4
CERAD ( <i>n</i> = 97)	55.5 ± 13.0	62.1 ± 9.2	52.7 ± 13.4
Verbal fluency (Animals)	12.9 ± 5.2	15.3 ± 4.4	11.9 ± 5.2
Modified BNT	12.4 ± 2.6	13.1 ± 1.9	12.1 ± 2.8
Word list learning	11.6 ± 4.6	13.9 ± 4.2	10.6 ± 4.5
Constructional praxis	9.3 ± 2.1	10.2 ± 1.3	8.9 ± 2.3
Word list recall	2.3 ± 1.9	2.6 ± 1.9	2.1 ± 1.9
Word list recognition-discriminability (%)	84.6 ± 12.0	85.2 ± 10.9	84.4 ± 12.4
Verbal fluency (S-Words)	9.4 ± 5.2	11.4 ± 5.2	8.6 ± 4.9
TMT-A (sec)	85.4 ± 41.6	72.6 ± 36.0	91.5 ± 42.9
TMT-B (sec)	191.5 ± 73.6	180.8 ± 73.8	202.8 ± 73.5
Clinical follow-up in months ( <i>n</i> = 46; ± SD)	27.0 ± 12.5	25.5 ± 11.6	28.2 ± 13.3
Schellens-score (0–8)	4.07 ± 1.94	3.94 ± 1.91	4.13 ± 1.96
CSF <sub>total-tau</sub> (pg/ml)	545.7 ± 309.0	462.9 ± 203.1	580.0 ± 338.5
CSF <sub>total-tau</sub> (% positive > 450)	55%	47%	58%
CSF <sub>tau</sub> (pg/ml)	79.1 ± 33.9	78.0 ± 31.5	79.6 ± 35.0
CSF <sub>tau</sub> (% positive ≥ 61)	71%	66%	73%
Visual FDG-PET (0–18)	7.31 ± 3.66	5.00 ± 2.57	8.26 ± 3.63

A regression analysis was performed by a model including the three A/T/N biomarkers of neuronal injury, YoE, and covariates (age, gender, leukoencephalopathy) as predictors to anticipate the MMSE score and calculate a MMSE score based on the biomarkers of neuronal injury ( $MMSE_{PREDICTED} = MMSE_{NEURONAL\ INJURY}$ ). A surrogate score for the individual cognitive reserve was calculated by  $\Delta MMSE = MMSE_{OBSERVED} - MMSE_{PREDICTED}$ .  $\Delta MMSE$  was compared to the natural variance of the MMSE methods using standard deviations

$$MMSE_{PREDICTED} = 20.810 - (0.592 * FDG_{visual}) + (0.046 * Schellens) + (0.0004 * CSF_{total-tau}) - (0.028 * Fazekas) + (0.483 * YoE) - (0.499 * Gender) + (0.002 * Age)$$

(SD) of historical test-retest analyses (Tombaugh, 2005).

Clinical deterioration was measured by clinical follow-up assessment of at least 12 months. Each subject's annual rate of decline in MMSE-score was correlated with the residuals using only a single neuronal injury marker ( $RES_{PET}$ ,  $RES_{MRI}$ ,  $RES_{CSF}$ ) or with  $\Delta MMSE$ , together with age and gender serving as covariates. A significance level of  $p < .05$  was applied in all analyses. All statistical tests were performed using SPSS (version 24.0, IBM, Chicago, IL).

### 3. Results

#### 3.1. Demographics and neuronal injury biomarkers

The study population consisted of 110 subjects (56.4% female) presenting with cognitive impairment, of whom 32 (29.1%) were initially classified as MCI and 78 (70.9%) as AD. For details of the study population see Table 1.

#### 3.2. Correlation of neuronal injury biomarkers with cognitive performance

In subjects who had baseline MMSE and CERAD plus battery scores ( $n = 97$ ), the two test results had a strong positive correlation ( $r = 0.699$ ;  $p < .001$ ). We present below the correlations between  $MMSE_{OBSERVED}$  scores and neuronal injury marker (the corresponding

correlations for CERAD plus battery scores are presented in Supplement Figure 1). Visual and semiquantitative FDG-PET read-outs likewise showed highly congruent results ( $R = 0.70$ ,  $p < .01$ , see Supplement Figure 2), so we elected to use the clinically common visual read-out of surface projections in the regions known to be affected in AD for further analyses.

FDG-PET grading showed the highest association with the  $MMSE_{OBSERVED}$  score ( $\beta = -0.49$ ,  $p < .001$ ) than did grading of the hippocampal volume in MRI ( $\beta = -0.15$ ,  $p = .14$ ) and the  $CSF_{total-tau}$  levels ( $\beta = -0.12$ ,  $p = .22$ ; see Fig. 3A–C); FDG-PET, age, gender, and leukoencephalopathy accounted for 21% of the variance in  $MMSE_{OBSERVED}$  ( $F_{(4,106)} = 8.2$ ,  $p < .01$ ,  $R^2 = 0.24$ ,  $R^2_{adjusted} = 0.21$ ). The hippocampal volume in MRT together with age, gender, and leukoencephalopathy accounted for 1% of the variance in  $MMSE_{OBSERVED}$  ( $F_{(4,106)} = 1.4$ ,  $p = .24$ ,  $R^2 = 0.05$ ,  $R^2_{adjusted} = 0.01$ ). The  $CSF_{total-tau}$  levels, age, gender, and leukoencephalopathy together accounted for 1% of the variance in  $MMSE_{OBSERVED}$  ( $F_{(4,106)} = 1.2$ ,  $p = .31$ ,  $R^2 = 0.04$ ,  $R^2_{adjusted} = 0.01$ ).

The correlation of regression residuals ( $RES_{PET}$ ,  $RES_{MRI}$ ,  $RES_{CSF}$ ) with the YoE revealed significant positive associations for all three biomarkers (MRI:  $R = 0.35$ ,  $p < .01$ ); CSF:  $R = 0.35$ ,  $p < .01$ ; PET:  $R = 0.39$ ,  $p < .01$ ) (see Fig. 3D–F), indicating that the discrepancies between biomarker results and clinically assessed MMSE may also serve as a proxy of cognitive reserve.

Leukoencephalopathy, as assessed with the Fazekas-Score, did not have a significant correlation with baseline cognitive performance ( $R = 0.08$ ,  $p = .42$ ).

#### 3.3. Regression model of neuronal injury based cognitive performance

##### 3.3.1. Multiple regression model

Next, we computed a regression model to assess the factors influencing the current cognitive performance. FDG-PET and YoE significantly explained some of the variance in the calculation of  $MMSE_{PREDICTED}$  score predicted by the model of neuronal injury biomarkers and covariates (for details see Table 2).

Using the calculated weighting factors, the individually predicted  $MMSE_{PREDICTED}$  score was generated using the following formula:

The multiple regression analysis indicated that 36% of the variance in cognitive impairment was explained by the included parameters, whereas the two significant parameters (FDG-PET + YoE) accounted together for 35% of the variance in a separately calculated regression.

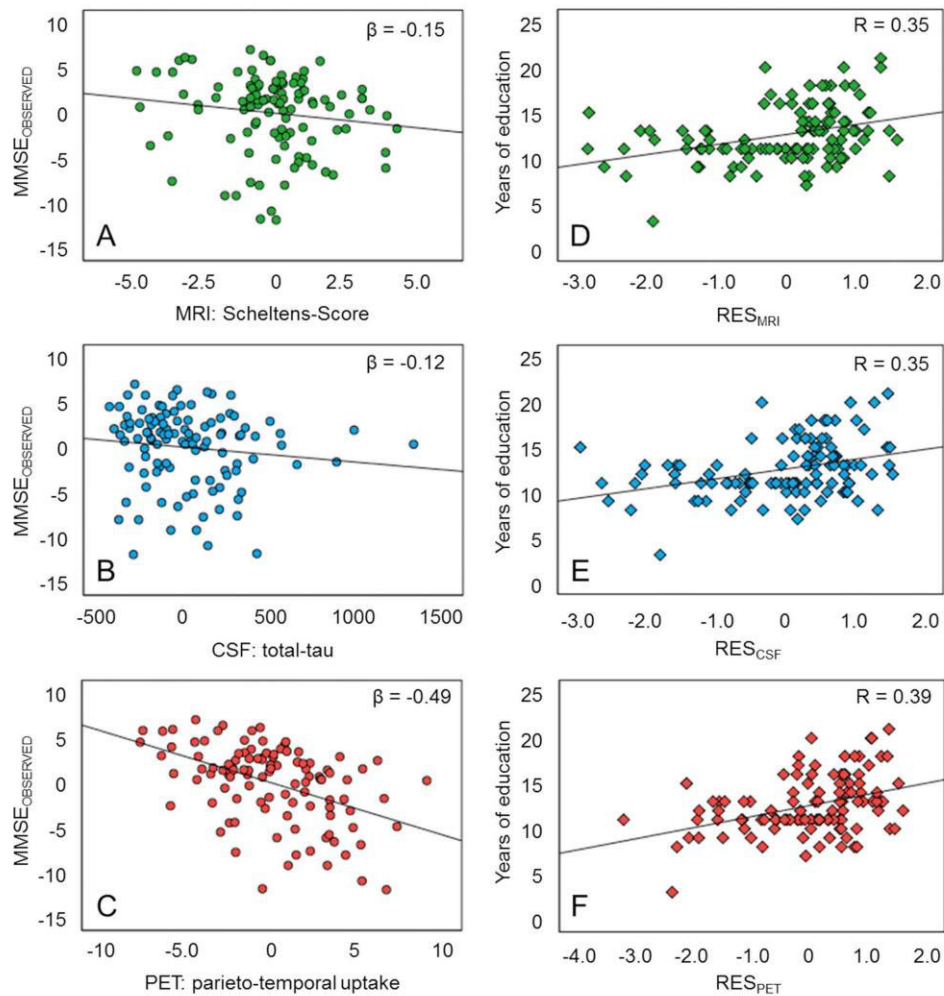
##### 3.3.2. Residualized memory function as a surrogate score of cognitive reserve

We calculated the difference between  $MMSE_{OBSERVED}$  and  $MMSE_{PREDICTED}$  as a surrogate score of the individual cognitive reserve ( $\Delta MMSE$ , see Fig. 4). When comparing the individual surrogate score to the published SD of an MMSE test-retest (Tombaugh, 2005), 49.0% of subjects had surrogate score magnitudes exceeding more than one SD ( $\pm 2.37$ ) and 15.5% more than two SDs ( $\pm 4.74$ ).

Importantly, age had no impact on the observed distribution of surrogate scores of cognitive reserve ( $R = 0.00$ ,  $p = .99$ ; see Supplement Figure 3).

##### 3.4. Prediction of individual cognitive decline by neuronal injury based residualized memory function

Finally, we asked if the calculated surrogate score for cognitive reserve in the single subject has clinical relevance for predicting disease progression. The mean annual MMSE change ( $n = 110$ ) was  $-1.55$  ( $\pm 2.41$ ).  $\Delta MMSE$  ( $\beta = -0.35$ ,  $p = .02$ ) and  $RES_{PET}$  ( $\beta = -0.36$ ,



**Fig. 3.** Association of neuronal injury biomarker findings with cognitive performance and education level. A: Regression analyses of neuronal injury biomarkers with clinical-assessed MMSE scores. B: Correlation of regression residuals ( $RES_{PET}$ ,  $RES_{MRI}$ ,  $RES_{CSF}$ ) with years of education for all neuronal injury biomarkers. Values of the regression analyses are presented as residuals.

**Table 2**

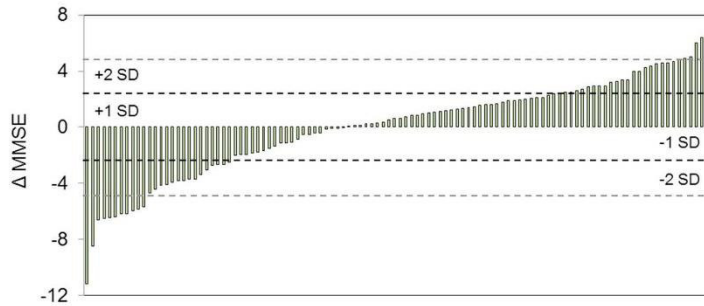
Regression coefficients of the biomarker based model. Regression coefficients,  $\beta$ -values and significance levels of the multiple regression analysis for the calculation of the neuronal injury biomarker based anticipated mini mental status examination.

	Regression coefficient	$\beta$	$p$
Constant	20.810		.000
FDG-PET <sub>visual</sub>	-0.592	-0.505	.000
Scheltens-Score	0.046	0.021	.814
CSF <sub>tau</sub>	0.0004	0.030	.723
Fazekas score	-0.028	-0.003	.967
Years of Education	0.483	0.355	.000
Gender	-0.499	-0.058	.490
Age (y)	0.002	0.004	.968

$p = .01$  indicated a significant negative association with the annual MMSE change upon clinical follow-up (see Fig. 5).  $\Delta$ MMSE, age, and gender together accounted for 16% of the variance in annual MMSE change ( $F_{(3,107)} = 4.0$ ,  $p = .01$ ,  $R^2 = 0.21$ ,  $R^2_{adjusted} = 0.16$ );  $RES_{PET}$ , age and gender likewise accounted for 17% of the variance in annual MMSE change ( $F_{(3,107)} = 4.3$ ,  $p = .01$ ,  $R^2 = 0.23$ ,  $R^2_{adjusted} = 0.17$ ). Single  $RES_{MRI}$  ( $\beta = -0.23$ ,  $p = .11$ ) and  $RES_{CSF}$  ( $\beta = -0.23$ ,  $p = .10$ ) did not show a significant correlation with the annual MMSE change.

Thus, patients whose present cognition seemed at odds with their manifest signs of neuronal injury by biomarker grading showed worse cognitive deterioration in the clinical follow up. Among single neuronal injury markers, the residuals of FDG-PET indicated the strongest predictive value.



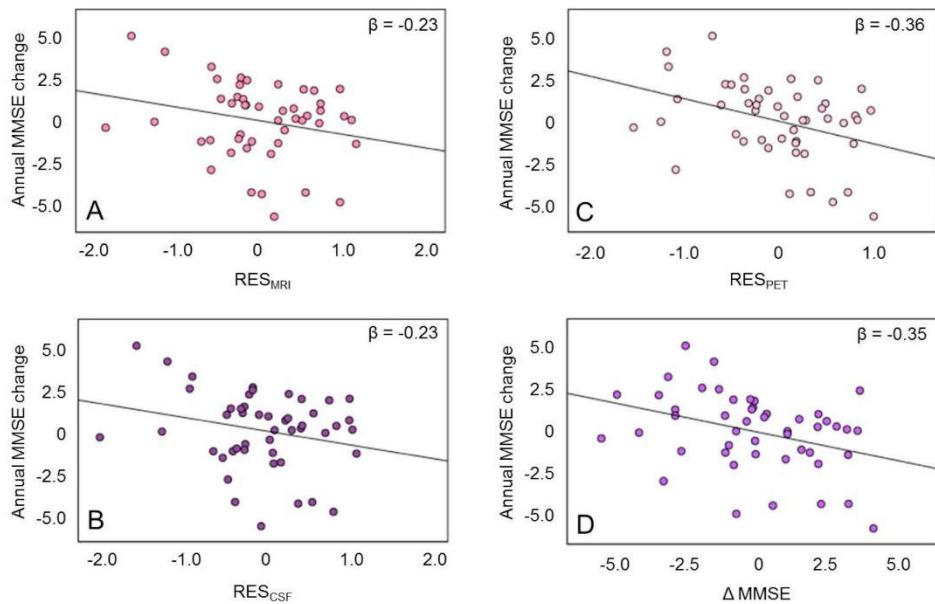


**Fig. 4.** Distribution of individual discrepancies between the clinical and calculated cognitive performance. The discrepancy in mini mental status examination (MMSE) values (AMMSE) is illustrated by a waterfall plot representing the proposed surrogate score for individual cognitive reserve.  $\pm 1$  standard deviation (SD) illustrated by black dashed line, and  $\pm 2$  SD illustrated by grey dashed line are provided as previously published for MMSE test-retest studies.

#### 4. Discussion

We demonstrate that neuronal injury biomarker readouts in relation to clinical scoring of cognition can serve to assess the individual cognitive reserve in MCI and AD subjects, which is predictive of future decline. Among the neuronal injury biomarkers, FDG-PET correlated better with clinical scoring by MMSE than did measures of hippocampal atrophy by structural MRI or total-tau by CSF analysis. By creating a composite model based on neuronal injury biomarkers and relevant covariates for AD, we further investigated the manner in which cognitive performance predicted by modelling of biomarker findings differed from the individual clinical observations in many patients. The difference between the two cognitive scores ( $MMSE_{OBSERVED}$  and  $MMSE_{PREDICTED}$ ) represents a surrogate for the individual cognitive reserve. Importantly, this individual cognitive reserve forecasts the cognitive deterioration to follow-up, independent from the extent of cognitive deterioration at baseline.

A range of neuronal injury biomarkers (FDG-PET, MRI,  $CSF_{\tau-tau}$ ) are currently recommended to substantiate the working hypothesis of an AD diagnosis (Jack Jr et al., 2016). In previous studies, all three of these biomarkers correlated independently with cognitive performance (Nathan et al., 2017; Forster et al., 2010). Nevertheless, their relationship with the extent of neuronal injury is complex, and has poor agreement within the A/T/N triad of biomarkers (Alexopoulos et al., 2014). This may be due to the distinct aspects of neuronal injury captured by PET, MRI and CSF measurements; whereas FDG-PET primary depicts net synaptic dysfunction, the hippocampal atrophy in MRI indicates region specific neuronal and neuropil loss, and elevated total-tau in CSF is a non-specific marker of different forms of neuronal damage (Jack et al., 2010). Furthermore, current thinking holds that tau pathophysiology precedes onset of hypometabolism or hippocampal atrophy in the course of AD (Jack Jr et al., 2013; Bateman et al., 2012). If so, tau levels in CSF may bear only a transient relationship with the extent of neuronal injury and cognitive decompensation. Nonetheless,



**Fig. 5.** Correlation between change in MMSE scores to clinical follow-up and biomarker findings. Presented are the correlations of stand-alone regressions residuals ( $RES_{MRI}$ ,  $RES_{CSF}$ ,  $RES_{PET}$ ) of magnetic resonance imaging (MRI; A), total-tau in cerebrospinal fluid (CSF; B) and FDG positron emission tomography (PET; C) as well as the surrogate score of cognitive reserve (AMMSE; D) with the annual MMSE change during clinical follow-up. Values are presented as residuals (res.) from the regression analysis.



current practice recommends all three biomarkers equally for assessment of neurodegeneration/neuronal injury by current AD classification schemes (Jack Jr et al., 2016). Our present data entails the hitherto first head-to-head comparison of FDG-PET, MRI, and CSF biomarkers as predictors of current and future cognitive function in a mixed population of MCI and AD patients. We find that reduced relative FDG uptake in AD-related cortical regions correlated best with MMSE scores, whereas hippocampal atrophy or total tau in CSF showed only a poor agreement. Thus, freestanding FDG-PET is a good predictor for cognitive function in this population, with little additional benefit derived from considering MRI and CSF results. This finding may prove particularly useful in the diagnosis of AD in aphasic or otherwise unresponsive patients (Rogalski et al., 2016). Furthermore, we were able to show that a simple scoring system, based on neuronal injury as depicted by surface projections of FDG-PET, gave equivalent prediction of cognitive function when compared to a semi-quantitative approach. This enables taking the previously vague concept of cognitive reserve into consideration when FDG-PET is used for evaluation of possible AD in clinical routine at tertiary centers.

Many different factors have been shown to influence the individual cognitive reserve of the individual patient. Above all, higher YoE seems to be the best predictor for a higher cognitive reserve (Yoon et al., 2016). Importantly, residuals deriving from separate regression analyses between neuronal injury biomarker results and the clinically observed MMSE correlated significantly with the YoE, indicating that these residuals are indeed a surrogate for the individual cognitive reserve. By implication, the neuronal injury biomarkers can also serve as a surrogate of cognitive reserve, as has already been shown for a larger premorbid brain volume (Permecky et al., 2010) or greater left frontal cortex connectivity (Franzmeier et al., 2018).

The main objective of this study was to create a model including several established biomarkers for neuronal injury and relevant covariates such as age and YoE to compute the residualized memory function. All of the selected parameters are known to impact independently upon cognitive performance (Nathan et al., 2017; Forster et al., 2010; DeFrancesco et al., 2013; Niu et al., 2017; Stern, 2012). Our regression analysis showed that 35.8% of the  $MMSE_{PREDICTED}$  variance can be explained by these parameters, but that only FDG-PET and educational attainment contributed significantly to the model. Thus, the present A/T/N triad does not capture all factors relevant to cognitive function in the face of neuronal injury. This result further implies that deviations from predicted cognitive state are not simply a matter of deficiency of the model, but rather that individual factors relating to cognitive reserve impart some temporary protection from the cognitive manifestations of ongoing neuronal injury (Ewers et al., 2013). Furthermore, there are numerous additional factors (e.g. depression, hypothyroidism, vitamin-B12 deficiency) having impact on current cognitive performance, which are not sufficiently represented within the established methods of neuronal injury (Jack Jr et al., 2016). BMI, diabetes, smoking status, alcohol intake, hypertension, ApoE4 status and physical activity have all been identified as contributing factors to cognitive status in a large population-based analysis (Livingston et al., 2017). Additionally, environmental factors such as social support and personality differences regarding social engagement may prove to have some weight (Livingston et al., 2017). Vascular comorbidity is another factor likely to have some bearing on cognition in AD, even though the Fazekas rating of leukoencephalopathy had no significant effect in our model. It may be that cognitive effect due to ischemic brain damage is already captured by FDG-PET.

Clinical MMSE assessments, and the corresponding MMSE scores as predicted by our multifactorial model showed considerable discrepancies of 49.0% ( $\pm 1$  SD) and 15.5% ( $\pm 2$  SD) respectively when considered in the light of relative SD reported for MMSE test-retest results in similar populations (Tombaugh, 2005). Thus, the residualized memory function as a proxy of the individual cognitive reserve is subject to a large heterogeneity. In about two thirds of our cases the

residualized memory function was positive (Fig. 4), which is consistent with greater sensitivity of our compiled biomarker assessment to signs of cognitive decompensation at early stages of AD (Jack Jr et al., 2013). However, there were numerous instances in our population of patients whose clinical MMSE scores were worse than the model-based predictions. Interestingly, the distribution of these MMSE deviations showed no correlation with the age at baseline. This is consistent with earlier findings that patients with early onset AD and amnesic presentation show a distinct cerebometabolic pattern, but no difference in global glucose consumption compared to patients with late onset AD (Chiaravalloti et al., 2016; Aziz et al., 2017).

Finally, we tested if the cognitive reserve estimated from neuronal injury biomarkers at the single patient level is predictive of clinical course. To this end, we correlated the residualized memory with the cognitive deterioration to clinical follow-up. Strikingly, we observed a significantly faster cognitive deterioration measured by MMSE when the initial residuum was positive. This finding suggests that subjects with higher reserve had already accumulated a greater burden of pathology, which subsequently lead to faster decline over time (Stern, 2009). Together with previous findings suggesting that higher reserve is associated with slower cognitive decline, we propose a biphasic reserve effect, with an initial phase of greater resilience, followed by accelerated decline upon decompensation (Stern, 2009). The baseline clinical MMSE had no impact on this correlation, consistent with heterogeneity of the population with respect to reliance on cognitive reserve. A negative predictive value for further cognitive deterioration has already been shown in a univariate model of neuronal injury biomarkers among MCI subjects (Landau et al., 2010; Yuan et al., 2009). Our new findings show that a multimodal grading of neuronal injury based on all neuronal injury biomarkers and relevant covariates is a good predictor of cognitive reserve and therefore further cognitive decline in MCI and AD subjects, irrespective of their baseline cognitive performance.

The assessment of cognitive reserve in individuals offers the opportunity to select or adjust for the patient's risk for cognitive decline, which may prove useful in the design of upcoming therapeutic trials by increasing the sensitivity for detection of cognition endpoints. Furthermore, by considering different biomarker stages of neuronal injury at baseline of such studies we can reduce bias arising from unequal allocation to placebo and treatment arms.

Among the limitations of this study, we note that the MMSE is a commonly used instrument for detection of cognitive impairment in patients with suspected AD, but it cannot replace detailed neuropsychological testing, and does not represent all aspects of cognitive decline. For this reason, we also administered the CERAD test in most of our subjects, which showed comparable results (see Supplement Figure 1). For facile implementation in a clinical routine, the present calculated grading of neuronal injury is based rather on the MMSE, aiming to provide a standardized, widely accepted index. We focused on covariates that are recommended in the guidelines for supporting the diagnosis of AD, but we were not able to cover the full range of environmental factors, co-morbidities, and ApoE-status, which might have had impact in this analysis. Current standards for diagnosis of AD in living patients call for evidence of A $\beta$  and tau pathology to either CSF analysis or PET (Jack Jr et al., 2016). While p-tau content of CSF was available and positive in virtually all of our cases, we had no comprehensive assessment of A $\beta$ . However, diagnoses of AD were confirmed by long term clinical follow-up, and only those subjects with a confident clinical diagnosis were included in the analysis. By design, a major strength of the study lies in the clinical setting, such that our results and models should be easily translatable to routine clinical scenarios.

## 5. Conclusion

Biomarkers of neuronal injury can predict the individual cognitive reserve in MCI and AD subjects by assessment of the residualized

memory function. Importantly, this concept can be established by simple visual and laboratory read-outs without use of highly sophisticated quantification methods. The established surrogate score of cognitive reserve by neuronal injury biomarkers predicts future cognitive progression at the single patient level and should therefore serve to adjust for heterogeneous clinical progression independent of treatment arm in therapeutic trials.

#### Acknowledgments

We note professional editing of the manuscript by Inglewood Biomedical Editing.

#### Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

#### Conflict of interest

The authors do not report conflicts of interest.

#### Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101949>.

#### References

- Alexopoulos, P., et al., 2014. Limited agreement between biomarkers of neuronal injury at different stages of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 10 (6), 684–689.
- Andel, R., et al., 2006. The effect of education and occupational complexity on rate of cognitive decline in Alzheimer's patients. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 12 (1), 147–152.
- Aziz, A.L., et al., 2017. Difference in imaging biomarkers of neurodegeneration between early and late-onset amnesic Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 54, 22–30.
- Bartlett, J.W., et al., 2012. Determining cut-points for Alzheimer's disease biomarkers: statistical issues, methods and challenges. *Biomark. Med.* 6 (4), 391–400.
- Bateman, R.J., et al., 2012. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 367 (9), 795–804.
- Braak, H., Braak, E., 1991. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 82 (4), 239–259.
- Chandler, M.J., et al., 2005. A total score for the CERAD neuropsychological battery. *Neurology* 65 (1), 102–106.
- Chiaravalloti, A., et al., 2016. Comparison between early-onset and late-onset Alzheimer's disease patients with amnesic presentation: CSF and (18)F-FDG PET study. *Dement. Geriatr. Cogn. Dis. Extra* 6 (1), 108–119.
- Daerr, S., et al., 2017. Evaluation of early-phase [(18)F]-florbetaben PET acquisition in clinical routine cases. *NeuroImage Clin.* 14, 77–86.
- Defrancesco, M., et al., 2013. Impact of white matter lesions and cognitive deficits on conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 34 (3), 665–672.
- Dubois, B., et al., 2014. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* 13 (6), 614–629.
- Duzel, E., van Praag, H., Sendtner, M., 2016. Can physical exercise in old age improve memory and hippocampal function? *Brain* 139 (Pt 3), 662–673.
- Ewers, M., et al., 2013. Cognitive reserve associated with FDG-PET in preclinical Alzheimer disease. *Neurology* 80 (13), 1194–1201.
- Fazekas, F., et al., 1987. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am. J. Roentgenol.* 149 (2), 351–356.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R., 1975. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 12 (3), 189–198.
- Forster, S., et al., 2010. FDG-PET mapping the brain substrates of visuo-constructive processing in Alzheimer's disease. *J. Psychiatr. Res.* 44 (7), 462–469.
- Franszmeier, N., et al., 2018. Left frontal hub connectivity delays cognitive impairment in autosomal-dominant and sporadic Alzheimer's disease. *Brain* 141 (4), 1186–1200.
- Hammers, A., et al., 2003. Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe. *Hum. Brain Mapp.* 19 (4), 224–247.
- Herholz, K., et al., 2002. Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *Neuroimage* 17 (1), 302–316.
- Jack Jr., C.R., et al., 2013. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol.* 12 (2), 207–216.
- Jack Jr., C.R., et al., 2016. A/T/N: an unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology* 87 (5), 539–547.
- Jack Jr., C.R., et al., 2018. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 14 (4), 535–562.
- Jack Jr., C.R., et al., 2010. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol.* 9 (1), 119–128.
- Kim, K.W., MacFall, J.R., Payne, M.E., 2008. Classification of white matter lesions on magnetic resonance imaging in elderly persons. *Biol. Psychiatry* 64 (4), 273–280.
- Landau, S.M., et al., 2010. Comparing predictors of conversion and decline in mild cognitive impairment. *Neurology* 75 (3), 230–238.
- Livingston, G., et al., 2017. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* 390 (10113), 2673–2734.
- McKhann, G.M., et al., 2011. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 7 (3), 263–269.
- Meredith Jr., J.E., et al., 2013. Characterization of novel CSF Tau and ptau biomarkers for Alzheimer's disease. *PLoS One* 8 (10), e76523.
- Minoshima, S., et al., 1995. A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J. Nucl. Med.* 36 (7), 1238–1248.
- Morris, J.C., et al., 1989. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 39 (9), 1159–1165.
- Mosconi, L., et al., 2008. Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias. *J. Nucl. Med.* 49 (3), 390–398.
- Nathan, P.J., et al., 2017. Association between CSF biomarkers, hippocampal volume and cognitive function in patients with amnesic mild cognitive impairment (MCI). *Neurobiol. Aging* 53, 1–10.
- Niu, H., et al., 2017. Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: a meta-analysis. *Neurologia* 32 (8), 523–532.
- Okonkwo, O.C., et al., 2014. Physical activity attenuates age-related biomarker alterations in preclinical AD. *Neurology* 83 (19), 1753–1760.
- Pernecky, R., et al., 2010. Head circumference, atrophy, and cognition: implications for brain reserve in Alzheimer disease. *Neurology* 75 (2), 137–142.
- Potter, G.G., Helms, M.J., Plassman, B.L., 2008. Associations of job demands and intelligence with cognitive performance among men in late life. *Neurology* 70 (19), 1803–1808 Pt 2.
- Reed, B.R., et al., 2010. Measuring cognitive reserve based on the decomposition of episodic memory variance. *Brain* 133 (Pt 8), 2196–2209.
- Rogalski, E., et al., 2016. Aphasic variant of Alzheimer disease: clinical, anatomic, and genetic features. *Neurology* 87 (13), 1337–1343.
- Scheltens, P., et al., 1992. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 55 (10), 967–972.
- Stern, Y., 2009. Cognitive reserve. *Neuropsychologia* 47 (10), 2015–2028.
- Stern, Y., 2012. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 11 (11), 1006–1012.
- Tolppanen, A.M., et al., 2015. Leisure-time physical activity from mid- to late life, body mass index, and risk of dementia. *Alzheimers Dement.* 11 (4), 434–443.e6.
- Tombaugh, T.N., 2005. Test-retest reliable coefficients and 5-year change scores for the MMSE and 3MS. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 20 (4), 485–503.
- Verghese, J., et al., 2003. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N. Engl. J. Med.* 348 (25), 2508–2516.
- Wilson, R.S., et al., 2002. Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. *Jama* 287 (6), 742–748.
- Yoon, B., et al., 2016. Predictive factors for disease progression in patients with early-onset Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 49 (1), 85–91.
- Yuan, Y., Gu, Z.X., Wei, W.S., 2009. Fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography, single-photon emission tomography, and structural MR imaging for prediction of rapid conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment: a meta-analysis. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 30 (2), 404–410.
- Ziegler-Graham, K., et al., 2008. Worldwide variation in the doubling time of Alzheimer's disease incidence rates. *Alzheimers Dement.* 4 (5), 316–323.





LUDWIG-  
MAXIMILIANS-  
UNIVERSITÄT  
MÜNCHEN

Promotionsbüro  
Medizinische Fakultät



## Eidesstattliche Versicherung

# Schnabel, Jonas

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

**Differentialdiagnostik und Prädiktion des individuellen Krankheitsverlaufs mittels  
PET-Bildgebung bei Patienten mit dementiellen Syndromen**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Mainz, 12.02.2021

Ort, Datum

Jonas Schnabel

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand