



LUDWIG-  
MAXIMILIANS-  
UNIVERSITÄT  
MÜNCHEN

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN  
KLINIK UND POLIKLINIK FÜR NUKLEARMEDIZIN  
CAMPUS GROBHADERN



Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin  
Klinikum der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Peter Bartenstein

---

# **Darstellung molekularer Biomarker neurodegenerativer Erkrankungen mittels Positronen-Emissions-Tomographie**

**Habilitationsschrift**  
zur Erlangung der Venia Legendi  
für das Fach Experimentelle Nuklearmedizin

---

**vorgelegt von**

Dr. med. Leonie Beyer (geb. Wagner)

(München 2021)

Für meine (auch  
angeheiratete) Familie,  
aber vor allem für meinen  
größten Unterstützer,  
Befürworter und Kritiker

# Inhaltsverzeichnis

---

<b>INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	<b>2</b>
<b>1. VORWORT</b> .....	<b>3</b>
<b>2. EINLEITUNG</b> .....	<b>4</b>
2.1. SPEKTRUM NEURODEGENERATIVER ERKRANKUNGEN .....	4
2.2. BILDGEBUNG BEI NEURODEGENERATIVEN ERKRANKUNGEN UND STELLENWERT DER POSITRONEN-EMISSIONS- TOMOGRAPHIE.....	6
<b>3. WISSENSCHAFTLICHE ARBEITEN ZUR PET BILDGEBUNG BEI NEURODEGENERATIVEN ERKRANKUNGEN</b> .....	<b>10</b>
3.1. FDG-PET ALS BIOMARKER DES NEURONALEN SCHADENS ZUR DARSTELLUNG DER INDIVIDUELLEN KOGNITIVEN RESERVE BEI PATIENTEN MIT VERDACHT AUF ALZHEIMER-ERKRANKUNG .....	10
3.2. FDG-PET ZUR DARSTELLUNG EINES ASYMMETRISCHEN NEURONALEN SCHADENS IN DER DIAGNOSTIK DER ALZHEIMER-ERKRANKUNG .....	11
3.3. FDG-PET UND DOPAMINERGES DEFIZIT BEI DEMENZ MIT LEWY-KÖRPERN .....	12
3.4. FDG-PET ZUR DARSTELLUNG DER KOGNITIVEN RESERVE BEI PATIENTEN MIT FRONTOTEMPORALER DEMENZ 13	
3.5. FDG-PET BEI VERDACHT AUF PROGRESSIVE SUPRANUKLEÄRE BLICKPARESE UND KORTIKOBASALE DEGENERATION.....	14
3.6. AMYLOID-PET ZUR PRÄDIKTION EINER KONVERSION ZU EINER ALZHEIMER-ERKRANKUNG BEI PATIENTEN MIT LEICHTER KOGNITIVER STÖRUNG .....	15
3.7. TAU-PET ZUR DARSTELLUNG DES NEURONALEN SCHADENS DURCH DIE PERFUSIONSPHASE .....	17
<b>4. ZUSAMMENFASSUNG &amp; AUSBLICK</b> .....	<b>19</b>
<b>5. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>21</b>
<b>6. VERZEICHNIS DER ORIGINALARBEITEN</b> .....	<b>22</b>
<b>7. LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>23</b>

## 1. Vorwort

Im Rahmen dieser kumulativen Habilitation wird der Einsatz der Positronen-Emissions-Tomographie zur diagnostischen Bildgebung bei neurodegenerativen Erkrankungen dargestellt. Auf Grundlage der zu diesem Thema bisher publizierten Daten wird das mittlerweile breite Spektrum verfügbarer bildmorphologischer Biomarker und deren Bedeutung in der klinischen Diagnostik beschrieben.

Die Einleitung gibt einen Überblick über die häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen, sowie zu bestehenden Limitationen und Unsicherheiten. In diesem Kontext wird insbesondere auf den besonderen Stellenwert der molekularen Bildgebung mit verschiedenen, teils in der Entwicklung befindlichen, Radiotracern eingegangen.

Im folgenden Kapitel werden diagnostische Einsatzmöglichkeiten der Positronen-Emissions-Tomographie mit molekularen Biomarkern auf Grundlage ausgewählter eigener wissenschaftlicher Arbeiten zu diesem Thema erläutert.

Abschließend werden die Erkenntnisse der eigenen Publikationen zusammengefasst und ein Ausblick auf zukünftige Entwicklungen gegeben.

## 2. Einleitung

Neurodegenerative Erkrankungen und damit einhergehende kognitive Einschränkungen bis hin zur Demenz nehmen aufgrund der insgesamt steigenden Lebenserwartung weltweit stetig zu [3, 18]. Im Jahr 2019 litten bereits über 50 Millionen Menschen an dementiellen Erkrankungen und für das Jahr 2050 gehen aktuelle Schätzungen von über 150 Millionen Demenz-Patienten weltweit aus [3]. Die Behandlung von Demenzerkrankungen ist sehr kostenintensiv und nicht nur medizinisch, sondern auch sozioökonomisch von höchster Relevanz. Für das Jahr 2018 wurden die weltweit durch Demenzerkrankungen verursachten Kosten auf 1 Billion US-Dollar geschätzt [14, 28]. Für kausale Therapieansätze sind sowohl die Erforschung pathophysiologischer Ursachen als auch verlässliche Biomarker zur Früherkennung essentiell.

### 2.1. Spektrum neurodegenerativer Erkrankungen

Neurodegenerative Erkrankungen umfassen eine Vielzahl verschiedener Entitäten mit unterschiedlichen Pathophysiologien und teils heterogenem klinischen Erscheinungsbild [18]. Entweder bereits zu Beginn der Erkrankung oder erst in späteren Stadien treten bei nahezu allen neurodegenerativen Erkrankungen kognitive Einschränkungen bis zur Entwicklung einer klinisch manifesten Demenz auf. Weitere Symptome wie Wesensveränderungen, Bewegungseinschränkungen oder Sprachstörungen können in verschiedenem Ausmaß auftreten und zeigen häufig Überlappungen zwischen den verschiedenen Erkrankungen [18].

#### Alzheimer-Erkrankung

Die Alzheimer-Erkrankung zählt mit 60-80% zur häufigsten Form der Demenzerkrankungen und tritt in der Regel zwischen dem 65. und 85. Lebensjahr auf [42, 55, 59]. Pathophysiologisch zeigen sich extrazelluläre Amyloid- $\beta$  sowie intrazelluläre neurofibrilläre Ablagerungen des Tau-Proteins [7]. Die typische Verlaufsform der Erkrankung ist durch eine langsam voranschreitende Verschlechterung der Gedächtnisleistung sowie weiterer kognitiver Einschränkungen (v.a. visuell-räumliche Orientierungsfähigkeit und exekutive Funktionen) charakterisiert [45]. In bis zu 10% der Fälle treten atypische Verlaufsformen auf [22, 23, 34], die

aufgrund der klinisch heterogenen Symptomatik vermutlich noch unterschätzt werden. Im Gegensatz zur typischen Verlaufsform mit führender Affektion des mesialen Temporallappens, sind bei den atypischen Verlaufsformen andere Hirnareale vordergründig durch die Alzheimer-Pathologie betroffen. Je nach Ausmaß der kortikalen Beteiligung treten Verhaltensauffälligkeiten, Sprachstörungen, motorische Einschränkungen oder visuelle Defizite auf [17, 53].

### Demenz mit Lewy-Körpern

Als zweithäufigste Demenzform betrifft die Demenz mit Lewy-Körpern (DLB) bis zu 7% aller Demenzerkrankten mit zunehmender Prävalenz mit steigendem Lebensalter und einem mittleren Symptombeginn zwischen dem 59.-78. Lebensjahr [26, 64, 66]. Die Erkrankung zählt zu den atypischen Parkinson-Syndromen und ist klinisch durch fluktuierende kognitive Leistungsfähigkeit und Aufmerksamkeit, Parkinson-Symptomatik, visuelle Halluzinationen und REM (*Rapid Eye Movement*) Schlafstörungen charakterisiert, wobei die Demenz vor oder innerhalb eines Jahres nach Auftreten der Parkinson-Symptomatik nachweisbar sein sollte [44]. Benannt ist die Erkrankung nach der zugrundeliegenden Pathologie, bei der fehlgefaltete  $\alpha$ -Synuclein und Ubiquitin Proteine Lewy-Körper bilden, die vor allem im Neocortex, dem limbischen System und dem Hirnstamm nachweisbar sind [44]. Eine Alzheimer-typische Kopathologie ist häufig und beeinflusst dabei die Ausprägung des klinischen Phänotyps [15]. Auch klinisch ist die Differentialdiagnose zwischen der Alzheimer-Erkrankung und der Demenz mit Lewy-Körpern oft schwierig, bis zur Hälfte der klinisch als Alzheimer-Demenz diagnostizierten Fälle weisen *post mortem* eine Lewy-Körper Pathologie auf [63].

### Erkrankungen aus dem frontotemporalen Formenkreis

Zu diesem Erkrankungsspektrum zählen diverse Krankheitsentitäten, bei denen es zu einer neuronalen Schädigung des frontalen und/ oder temporalen Kortex sowie subkortikaler Strukturen in unterschiedlich starker Ausprägung kommt [4]. Die frontotemporale Demenz (FTD) stellt mit einer Prävalenz von 1-22/ 100.000 Fällen die zweithäufigste Demenzform vor dem 65. Lebensjahr dar [33, 36, 65].

Die klinische Symptomatik kann je nach Subtyp sehr unterschiedlich sein: bei der Verhaltensvariante der FTD (bvFTD) treten, bedingt durch eine Schädigung des Frontallappens, Persönlichkeitsveränderungen, psychische Enthemmung und später apathische Zustände auf [54]; die primäre progressive Aphasie (PPA) führt zu Einschränkungen der Sprache oder des Sprechens und wird weiter unterteilt in die semantische PPA (svPPA) sowie die nicht-flüssige PPA (nfvPPA) [25]; zuletzt können motorische Einschränkungen auftreten, die daraus resultierenden klinischen Syndrome zählen hierbei zu den atypischen Parkinson-Syndromen (PSP = progressive supranukleäre Blickparese, CBS = kortikobasales Syndrom).

Neuropathologisch werden nahezu alle Subtypen frontotemporaler Demenzen entweder durch zelluläre Einschlüssen des Tau- oder TDP-43 Proteins charakterisiert. Bei 10-15% der Fälle treten weitere seltener, häufig mit nachgewiesenen Mutationen vergesellschaftete, Proteine auf [40].

## **2.2. Bildgebung bei neurodegenerativen Erkrankungen und Stellenwert der Positronen-Emissions-Tomographie**

Die Verdachtsdiagnosen neurodegenerativer Erkrankungen werden aufgrund klinischer Charakteristika gestellt, eine Diagnosesicherung ist jedoch erst postmortal anhand der zugrundeliegenden neuropathologischen Charakteristika möglich [30]. Um kausale Therapien entwickeln und klinisch erproben zu können, müssen die neuropathologischen Ursachen der Erkrankungen bekannt sein und verlässliche Biomarker zur Darstellung zur Verfügung stehen, um bereits zu Lebzeiten eine valide Diagnose stellen zu können.

### Morphologische Bildgebung

In der klinischen Abklärung neurodegenerativer Erkrankungen ist zur Darstellung eines spezifischen Atrophiemusters sowie zum Ausschluss vaskulärer Ursachen der kognitiven Einschränkungen eine morphologische Bildgebung anzustreben. Sofern keine Kontraindikationen vorliegen, erfolgt diese in der Regel mittels zerebraler Kernspintomographie.

Für die verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen sind spezifische, teils überlappende, Atrophiemuster beschrieben [24]. Bei der Alzheimer-Erkrankung sind

insbesondere der Hippocampus sowie der mesiale Temporallappen und im weiteren Verlauf der temporo-parietale sowie der posteriore cinguläre Kortex betroffen [67]. In Abgrenzung hierzu ist bei der DLB der mesiale Temporallappen intakt, kortikale Hirnvolumenminderungen zeigen sich allerdings im temporo-okzipitalen und lateralen orbitofrontalen Kortex sowie subkortikal im Putamen und Mittelhirn [68]. Bei der zu den atypischen Parkinson-Syndromen zählenden PSP und kortikobasalen Degeneration (CBD) ist kortikal insbesondere der frontale Kortex betroffen (bei der CBD meist asymmetrisch der zentrale Kortex), zusätzlich zeigt die PSP eine Atrophie des Hirnstamms [37]. Erkrankungen des frontotemporalen Formenkreises zeigen in unterschiedlichem Ausmaß eine Atrophie des frontalen- und/oder temporalen Kortex [4].

### Molekulare Bildgebung

Mithilfe der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) können Stoffwechselfvorgänge sowie molekulare Biomarker *in vivo* dargestellt und quantifiziert werden. Für die häufigste Demenzerkrankung, die Alzheimer-Erkrankung, wurde aufgrund der überzeugenden Datenlage ein Biomarker-basiertes Diagnoseschema (A/T/N-Schema) postuliert, in dem alle Charakteristika der Erkrankung unter anderem durch PET-Untersuchungen abgebildet werden können: extrazelluläre Proteinablagerungen von Amyloid- $\beta$  (A), intrazelluläre Neurofibrillen des Tau-Proteins (T) und der bereits vorliegende neuronale Schaden (N) [29]. Gleichermaßen wird für weitere neurodegenerative Erkrankungen, auch in Hinblick auf zukünftige Therapiestudien, eine Biomarker-basierte Diagnostik angestrebt.

Um den Eingang der molekularen Bildgebung in die klinische Diagnostik zu ermöglichen, müssen die Ergebnisse der Untersuchungen valide und genau verstanden sein. Hierzu sind ausführliche präklinische sowie klinische Studien notwendig.

Bei onkologischen Erkrankungen wird radioaktiv markierte Glucose (Fluordesoxyglucose, FDG) seit vielen Jahren zur Darstellung stoffwechselaktiver Tumore angewendet [32]. Da das Gehirn fast ausschließlich Glucose verstoffwechselt, kann ein Funktionsausfall von Nervenzellen oder ein Nervenzellverlust ebenfalls durch die FDG-PET-Bildgebung dargestellt werden. In der Abklärung neurodegenerativer Erkrankungen können bestimmte Muster der vorliegenden

Stoffwechseleinschränkungen die klinische Verdachtsdiagnose stützen [31, 48]. Vor allem die Differenzierung zwischen Erkrankungen mit klinisch ähnlichem Erscheinungsbild wird durch die FDG-PET-Bildgebung ermöglicht [50].

Durch die Entwicklung neuer, spezifischer Radiotracer können darüber hinaus bestimmte Proteine als Ursache des entstehenden neuronalen Schadens dargestellt werden. Für die häufigste Demenzerkrankung, die Alzheimer-Erkrankung, stehen bereits Radiotracer für beide neuropathologisch zugrundeliegenden Proteine (Amyloid- $\beta$  und Tau) zur Verfügung. Für das Amyloid- $\beta$  Protein wurden bislang drei Substanzen durch die Europäische Arzneimittel-Agentur zugelassen, die klinisch eingesetzt werden können und einen diagnostischen Zusatznutzen zeigen konnten [10, 56]. Indiziert ist die Untersuchung bei Patienten mit jungem Erkrankungsalter, untypischer klinischer Symptomatik sowie als Differentialdiagnostik zu anderen neurodegenerativen Erkrankungen [12]. Auch für den Einschluss in anti-Amyloid Therapiestudien wird die Untersuchung aufgrund des weniger invasiven Charakters im Vergleich zur Liquorentnahme eingesetzt [12].

Zur Darstellung des Tau-Proteins befinden sich aktuell Radiotracer der zweiten Generation in klinischer Erprobung. Während Tau-Radioliganden der ersten Generation noch eine fehlende Selektivität und eine damit verbundene deutliche Bindung an andere Nicht-Zielstrukturen zeigten [38, 51], wurden bereits vielversprechende Ergebnisse für die Tau-Radioliganden der zweiten Generation berichtet. Für den Tau-Radioliganden der zweiten Generation, [ $^{18}\text{F}$ ]PI2620, konnte sowohl *in vitro* als auch *in vivo* eine selektive Bindung an verschiedene Tau-Isoformen bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung (3-/4-Repeat-Tau), aber auch bei 4-Repeat Tauopathien dargestellt werden [9, 35, 49]. Aufgrund der ersten vielversprechenden klinischen Ergebnisse wird der Indikationsbereich der Tau-PET stetig erweitert und auf die differentialdiagnostische Abklärung weiterer Tauopathien ausgedehnt [6].

Das Ziel der vorliegenden, kumulativen Habilitationsschrift ist es, verschiedene molekulare Biomarker für neurodegenerative Erkrankungen für den Einsatz in der PET-Bildgebung zu untersuchen und ihre Einsatzmöglichkeiten im Kontext klinischer Fragestellungen zu evaluieren. Vor dem beschriebenen Hintergrund stellen sich die wichtigsten Ziele des Habilitationsprojektes wie folgt dar:

1. Einsatzmöglichkeiten der klinisch etablierten FDG-PET-Bildgebung für verschiedene neurodegenerative Erkrankungen, insbesondere in Hinblick auf nachfolgende, spezifische Radiotracer (Arbeit 3.1 – 3.5).
2. Optimierung der standardisierten Auswertung der Amyloid-PET für klinisch besonders relevante Fragestellungen (Arbeit 3.6).
3. Validierung und Evaluation der diagnostischen Anwendbarkeit der Tau-PET mit neu entwickelten Radioliganden der zweiten Generation (Arbeit 3.7).

In den folgenden Abschnitten werden die einschlägigen Originalarbeiten, als Grundlage dieser kumulativen Habilitationsschrift, inhaltlich zusammengefasst und in den entsprechenden wissenschaftlichen Kontext eingeordnet.

### 3. Wissenschaftliche Arbeiten zur PET Bildgebung bei neurodegenerativen Erkrankungen

#### 3.1. FDG-PET als Biomarker des neuronalen Schadens zur Darstellung der individuellen kognitiven Reserve bei Patienten mit Verdacht auf Alzheimer-Erkrankung

*Beyer L, Schnabel J, Kazmierczak P, et al. Neuronal injury biomarkers for assessment of the individual cognitive reserve in clinically suspected Alzheimer's disease. NeuroImage Clinical 2019;24:101949. doi: 10.1016/j.nicl.2019.101949 [published Online First: 2019/08/10]*

Die FDG-PET Untersuchung ist ein etabliertes Verfahren zur Darstellung des vorhandenen neuronalen Schadens und wird neben der Atrophie in der Kernspintomographie und dem *total-Tau* im Liquor in der für die Alzheimer-Erkrankung entwickelten A/T/N-Klassifikation aufgeführt [29]. Es konnte allerdings gezeigt werden, dass der vorhandene neuronale Schaden nicht immer mit dem klinisch bestimmten Ausmaß der kognitiven Funktionseinschränkung korreliert. Für diese Diskrepanz wird das Prinzip der kognitiven Reserve verantwortlich gemacht [60]. Die Theorie der kognitiven Reserve postuliert, dass eine höhere Bildung sowie weitere Einflussfaktoren während des Lebens (sportliche Betätigung, geistige Beschäftigung) dazu führen, dass bestimmte Menschen ein höheres Ausmaß an neuronalem Schaden tolerieren können, bevor kognitive Funktionseinschränkungen eintreten [61]. Ebenso führt eine geringe kognitive Reserve dazu, dass bereits ein geringer neuronaler Schaden ausreicht, um kognitive Einschränkungen zu bewirken.

Basierend auf diesen Erkenntnissen wurde in der vorliegenden Arbeit die kognitive Reserve bei Patienten mit Verdacht auf eine Alzheimer-Erkrankung (n = 110, mittleres Alter  $71 \pm 8$  Jahre) anhand der Unterschiede zwischen der bestehenden kognitiven Funktionseinschränkung und des neuronalen Schadens untersucht. Bei allen Patienten wurde, anhand einer neuropsychologischen Untersuchung, das Maß kognitiver Einschränkungen erhoben. Zusätzlich war eine Kernspintomographie des Gehirns, eine zerebrale FDG-PET-Untersuchung sowie eine Liquoruntersuchung erfolgt. Alle drei Biomarker für den neuronalen Schaden wurden jeweils mit der kognitiven Funktion (*mini-mental-state-examination* = MMSE) korreliert und die bestehenden Diskrepanzen mit den Bildungsjahren als Surrogat für die kognitive Reserve verglichen.

Einzig die Stoffwechseleinschränkungen in der FDG-PET zeigten hierbei eine signifikante Korrelation mit den bestehenden kognitiven Einschränkungen ( $R = -0.49$ ,  $p < 0.01$ ), wohingegen die hippocampale Atrophie in der Kernspintomographie sowie das *total-Tau* im Liquor keine signifikante Korrelation zeigten ( $R = -0.15$ ,  $p = 0.14$ /  $R = -0.12$ ,  $p = 0.22$ ). Die Diskrepanzen dieser Korrelationen, ausgedrückt durch die errechneten Residuen, zeigten jedoch alle eine signifikante Korrelation mit den Bildungsjahren (alle  $R > 0.35$ ,  $p < 0.01$ ). Darüber hinaus waren die Residuen zwischen der Kognition und der FDG-PET mit fortschreitenden Kognitionseinschränkungen im weiteren Verlauf negativ korreliert ( $R = -0.36$ ,  $p = 0.01$ ).

Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass die kognitive Reserve (durch eine höhere Anzahl an Bildungsjahren) Unterschiede zwischen der bestehenden Kognition und dem neuronalen Schaden erklärt und eine größere kognitive Reserve zu einem langsameren Fortschreiten der kognitiven Einschränkungen führt.

### **3.2. FDG-PET zur Darstellung eines asymmetrischen neuronalen Schadens in der Diagnostik der Alzheimer-Erkrankung**

Kreuzer, A.; Sauerbeck, J.; Scheifele, M.; Stockbauer, A.; Schönecker, S.; Prix, C.; Wlasich, E.; Lossli, S.V.; Kazmierczak, P.M.; Unterrainer, M.; Catak, C.; Janowitz, D.; Pogarell, O.; Palleis, C.; Perneczky, R.; Albert, N.L.; Bartenstein, P.; Danek, A.; Buerger, K.; Levin, J.; Zwergal, A.; Rominger, A.; Brendel, M.; **Beyer, L.** *Front Aging Neurosci.* 2021 Feb 2;13:611595. doi: 10.3389/fnagi.2021.611595. eCollection 2021.

Bei der Alzheimer-Erkrankung sind mehrere Verlaufsformen zu unterscheiden, die aufgrund der Verteilungsmuster der vorhandenen Alzheimer-Pathologie klinisch zu verschiedenen Symptomausprägungen führen [22, 53]. Bildmorphologisch zeigen sich in der klinischen Routine regelmäßig asymmetrische Verteilungsmuster in der FDG-PET [21]. Die vorliegende Arbeit untersucht den Einfluss eines asymmetrischen neuronalen Schadens für die klinische Diagnosefindung der betroffenen Patienten mittels der *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD) Testserie.

Hierzu wurden  $n = 146$  Patienten mit der klinischen Diagnose einer Alzheimer-Erkrankung (mittleres Alter  $71 \pm 8$  Jahre) mittels FDG-PET untersucht und der dargestellte neuronale Schaden seitengetreunt für alle Alzheimer-typischen kortikalen Regionen sowohl visuell als auch semiquantitativ erfasst. Zusätzlich wurde in der Kernspintomographie die hippocampale Atrophie visuell durch die Schelten Skala quantifiziert. Basierend auf den Ergebnissen erfolgte die Errechnung von Asymmetrie-Indizes separat für jede Kortexregion, zwischen den

Hemisphären insgesamt und für die hippocampale Atrophie. Diese Asymmetrie-Indizes wurden anschließend mit verschiedenen Testparametern der CERAD Testserie korreliert.

Ein im FDG-PET dargestellter links-asymmetrischer neuronaler Schaden war signifikant mit der kognitiven Funktionseinschränkung assoziiert (visuell:  $\beta = -0.288$ ,  $p < 0.001$ , semiquantitativ:  $\beta = -0.451$ ,  $p < 0.001$ ), unabhängig vom Alter, Geschlecht, den Bildungsjahren oder dem gesamten Ausmaß des neuronalen Schadens. Eine Asymmetrie der hippocampalen Atrophie zeigte dagegen keine Assoziation zu den kognitiven Einschränkungen ( $\beta = -0.034$ ,  $p = 0.731$ ). Der Vergleich von links-asymmetrischen zu rechts-asymmetrischen Fällen konnte zeigen, dass rechts-asymmetrische Fälle im Schnitt 2,7 Jahre später diagnostiziert wurden als links-asymmetrische Fälle. Als mögliche Erklärung hierfür waren nur zwei CERAD Tests mit einem rechts-asymmetrischen neuronalen Schaden assoziiert (MMSE:  $\beta = 0.419$ ,  $p < 0.001$ , konstruktive Praxis:  $\beta = 0.292$ ,  $p = 0.008$ ), wohingegen nahezu alle CERAD Tests einen links-asymmetrischen Schaden widerspiegeln. Dementsprechend ist ein rechts-asymmetrischer neuronaler Schaden mit der klinisch etablierten CERAD Testserie nur verzögert zu detektieren. Patienten mit einem Verdacht auf einen rechtshemisphärischen neuronalen Schaden sollten daher zusätzlich mit spezifischen neuropsychologischen Tests für rechtshemisphärische Domänen untersucht werden.

### 3.3. FDG-PET und dopaminerges Defizit bei Demenz mit Lewy-Körpern

*Huber M, Beyer L, Prix C, et al. Metabolic Correlates of Dopaminergic Loss in Dementia with Lewy Bodies. Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society 2020;35(4):595-605. doi: 10.1002/mds.27945 [published Online First: 2019/12/17]*

Die DLB ist nach der Alzheimer-Erkrankung die zweithäufigste Demenzform bei älteren Patienten [5, 66]. Bei den atypischen Parkinson-Syndromen erfolgt aufgrund der Komplexität der Erkrankungen häufig eine mehrstufige, multimodale Bildgebung, um die klinische Verdachtsdiagnose zu sichern. Ein verbindendes pathophysiologisches Merkmal der Parkinson-Syndrome ist die Degeneration der dopaminergen Signalwege, die mittels Dopamin-Transporter-Szintigraphie ( $^{123}\text{I}$ -Ioflupane *brain single-photon emission computed tomography*, DaT-SPECT) dargestellt werden kann [43]. Eine kortikale Beteiligung atypischer Parkinson-Syndrome kann darüber hinaus durch ein FDG-PET sichtbar gemacht werden. Im Rahmen eines europäischen Konsortiums wurden die klinischen, laborchemischen und bildmorphologischen Daten von Patienten mit DLB an insgesamt 40 Zentren gesammelt und ausgewertet.

Das dargestellte Subprojekt beschreibt die pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen dem dopaminergen Defizit und dem kortikalen Stoffwechsel in diesem Patientenkollektiv. Es konnten 84 Patienten mit verfügbaren DaT-SPECT und FDG-PET Daten analysiert werden. Das

Ausmaß des dopaminergen Defizits wurde mit dem Stoffwechsel in verschiedenen Hirnregionen korreliert. Nach Einteilung der Patienten anhand des dopaminergen Defizits (geringgradig, mittelgradig, hochgradig) in drei Gruppen zu je 28 Patienten wurde die metabolische Konnektivität innerhalb der Gruppen zwischen verschiedenen Hirnregionen dargestellt und untereinander sowie mit einem gesunden Normkollektiv verglichen.

Ein zunehmendes dopaminerges Defizit führte zu einem Anstieg der putaminalen Stoffwechselaktivität als post-synaptische Zielregion des dopaminergen Signalwegs ( $R = -0,269$ ,  $p = 0.016$ ). Darüber hinaus konnten weitere mit einem dopaminergen Defizit verbundene Stoffwechselveränderungen nachgewiesen werden. Wie bereits für die DLB beschrieben, zeigten sich Stoffwechseleinschränkungen im parietalen und okzipitalen Kortex und Stoffwechselsteigerungen vor allem im Bereich der Basalganglien und im limbischen System [47].

In den beschriebenen Bereichen fand sich in frühen Krankheitsstadien eine Zunahme der metabolischen Konnektivität, mutmaßlich als Kompensationsmechanismus der zunehmenden neuronalen Einschränkungen. Insbesondere in den Regionen, die eine besonders starke Korrelation mit dem dopaminergen Defizit aufwiesen (limbisches System, Basalganglien, okzipitaler Kortex), waren die Veränderungen der metabolischen Konnektivität besonders ausgeprägt.

Insgesamt unterstreicht diese Arbeit die Einsetzbarkeit der FDG-PET nicht nur als Diagnostikum, sondern auch zur pathophysiologischen Evaluation neurodegenerativer Erkrankungen. Die metabolische Konnektivität hat hierbei das Potenzial, als zusätzlicher Biomarker insbesondere in frühen Krankheitsstadien zu fungieren.

### **3.4. FDG-PET zur Darstellung der kognitiven Reserve bei Patienten mit frontotemporaler Demenz**

*Beyer, L.; Meyer-Wilmes, J.; Schönecker, S.; Schnabel, J.; Sauerbeck, J.; Scheifele, M.; Prix, C.; Unterrainer, M.; Catak, C.; Pogarell, O.; Palleis, C.; Perneczky, R.; Danek, A.; Buerger, K.; Bartenstein, P.; Levin, Johannes.; Rominger, A.; Ewers, M.; Brendel, M. Neuroimage Clin. 2021;29:102535. doi: 10.1016/j.nicl.2020.102535. Epub 2020 Dec 16.*

Bei Patienten mit einer Alzheimer-Erkrankung haben bereits viele vorangegangene Studien das Vorhandensein einer kognitiven Reserve untersucht und bestätigt [1, 2, 19]. Bei weiteren neurodegenerativen Erkrankungen, wie der FTD, war eine vorhandene kognitive Reserve bis dato nur in wenigen Studien mit geringer Fallzahl untersucht worden [8, 41, 52]. Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand daher darin, eine mögliche kognitive Reserve bei Patienten mit FTD zu analysieren.

Hierzu wurden die FDG-PET Daten von  $n = 66$  Patienten mit FTD (mittleres Alter  $67 \pm 8$  Jahre) mit  $n = 24$  gesunden Kontrollen verglichen. Die Residuen zwischen der ermittelten kognitiven Leistungsfähigkeit und den Metabolismus-Einschränkungen in der FDG-PET wurden mit der Anzahl der Bildungsjahre als Surrogat für eine kognitive Reserve korreliert und zwischen den verschiedenen Subtypen der FTD (bvFTD, nfvPPA, svPPA) verglichen.

Im Einklang mit vorherigen Studien [16], waren die Einschränkungen des Metabolismus auf den frontalen und temporalen Kortex begrenzt. Eine Assoziation zwischen einer nachlassenden kognitiven Leistungsfähigkeit und einem eingeschränkten Metabolismus war allerdings nur im linkstemporalen Kortex nachzuweisen. Die Anzahl der Bildungsjahre als Surrogat für die kognitive Reserve war sowohl negativ mit dem absoluten Metabolismus in diesem Areal ( $R = -0.229$ ,  $p = 0.015$ ), als auch positiv mit den Residuen aus Metabolismus und Kognition korreliert ( $R = 0.282$ ,  $p = 0.022$ ). Aufgeteilt nach Subgruppen konnten diese Zusammenhänge nur für Patienten mit PPA bestätigt werden, was aufgrund der überwiegend frontalen Affektion bei Patienten mit bvFTD nachvollziehbar erscheint.

Insgesamt sprechen die vorliegenden Analysen für das Vorliegen einer kognitiven Reserve auch bei Patienten mit FTD, welche sich insbesondere auf temporale Funktionsbereiche auswirkt. Ein möglicher Einfluss einer kognitiven Reserve sollte klinisch in die Bewertung des neuronalen Schadens in der FDG-PET einbezogen werden.

### **3.5. FDG-PET bei Verdacht auf Progressive Supranukleäre Blickparese und Kortikobasale Degeneration**

*Beyer L, Meyer-Wilmes J, Schönecker S, et al. Clinical Routine FDG-PET Imaging of Suspected Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Degeneration: A Gatekeeper for Subsequent Tau-PET Imaging? Frontiers in neurology 2018;9:483. doi: 10.3389/fneur.2018.00483 [published Online First: 2018/07/06]*

Das Indikationsspektrum der FDG-PET hat sich mittlerweile neben der Alzheimer-Erkrankung auf weitere neurodegenerative Erkrankungen ausgedehnt. Die Diagnostik der atypischen Parkinson-Syndrome ist hierbei aufgrund der ausgeprägten kortikalen Beteiligung der Erkrankungen im Vergleich zum Morbus Parkinson von besonderem Interesse [39]. Für alle atypischen Parkinson-Syndrome konnten spezifische Stoffwechseleinschränkungen im FDG-PET identifiziert werden [69]. Die PSP und das CBS werden zu den Tauopathien gezählt, wohingegen der DLB und der Multisystematrophie (MSA) Ablagerungen des  $\alpha$ -Synucleins zugrunde liegen.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit lag darin, die diagnostische Aussagekraft der FDG-PET bei Patienten mit Verdacht auf PSP und CBS zu untersuchen und darzulegen, bei wie vielen Patienten eine weitere Diagnostik, zum Beispiel die Tau-PET als spezifischere Untersuchung, zur korrekten Diagnosestellung notwendig ist.

Es wurden 117 Patienten (n = 53 PSP, n = 64 CBS) retrospektiv eingeschlossen, die mit Verdacht auf PSP oder CBS eine FDG-PET-Untersuchung erhalten hatten. Anhand der visuellen Analyse von kortikalen Oberflächenprojektionen im Vergleich zu einem altersentsprechenden Normkollektiv wurden alle Untersuchungsergebnisse hinsichtlich ihrer Wahrscheinlichkeit für PSP/ CBS und ihrer Wahrscheinlichkeit für eine andere neurodegenerative Erkrankung als niedrig/ moderat/ hoch eingestuft. Anhand der klinischen Verlaufskontrolle und der Bestätigung oder dem Ausschluss der Verdachtsdiagnose im weiteren Krankheitsverlauf wurden unter anderem der positiv und negativ prädiktive Wert der FDG-PET-Untersuchung errechnet.

Für Patienten mit einer bildmorphologisch höheren Wahrscheinlichkeit für PSP gegenüber anderen neurodegenerativen Erkrankungen zeigte sich ein positiv prädiktiver Wert von 93% sowie ein negativ prädiktiver Wert von 80%, bei Patienten mit einer bildmorphologisch höheren Wahrscheinlichkeit für CBS lagen die Werte mit 73% bzw. 74% niedriger. Bei insgesamt zwei Dritteln der Patienten konnte entweder durch eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine PSP/ CBS und eine niedrige Wahrscheinlichkeit für eine andere Erkrankung die Diagnose gestellt, oder bei nicht passendem Muster im FDG-PET die Diagnose ausgeschlossen werden. Bei einem Drittel der Patienten ist jedoch davon auszugehen, dass eine weitere Abklärung mit dem spezifischen Tau-PET angeraten wäre.

### **3.6. Amyloid-PET zur Prädiktion einer Konversion zu einer Alzheimer-Erkrankung bei Patienten mit leichter kognitiver Störung**

*Beyer L, Brendel M, Scheiwein F, et al. Improved Risk Stratification for Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease with a Multi-Analytical Evaluation of Amyloid- $\beta$  Positron Emission Tomography. Journal of Alzheimer's disease: JAD 2020;74(1):101-12. doi: 10.3233/jad-190818 [published Online First: 2020/01/28]*

Die Amyloid-PET wird bereits in der klinischen Diagnostik eingesetzt und konnte bei Patienten mit nicht eindeutigem Verteilungsmuster in der FDG-PET einen Zusatznutzen zeigen [10]. Für den breiteren klinischen Einsatz ist eine Erstattungsfähigkeit der Untersuchung durch die Krankenkassen anzustreben. Um diesen Prozess zu

unterstützen, müssen eindeutige Kriterien für die standardisierte Auswertung der Untersuchung geschaffen werden, die zu einer evidenzbasierten Bewertung der Ergebnisse führen.

In der aktuellen klinischen Routine wird das Amyloid-PET in der Regel ausschließlich visuell ausgewertet. Bei grenzwertigen Befunden kann dies mitunter Schwierigkeiten bereiten. Die vorliegende Arbeit untersucht daher den Zusatznutzen einer semiquantitativen Auswertung der Amyloid-PET bei Patienten mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen und Verdacht auf eine Alzheimer-Erkrankung. Bei diesen Patienten werden besonders häufig gering ausgeprägte, grenzwertige Befunde erhoben. Insbesondere sollte gezeigt werden, inwieweit die verschiedenen Auswertungsmodalitäten jene Patienten abbilden können, die im weiteren klinischen Verlauf eine manifeste Alzheimer-Demenz entwickeln.

Die Amyloid-PET Daten von 396 Patienten aus der „*Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)*“ wurden sowohl visuell als auch semiquantitativ mit drei verschiedenen Referenzregionen (zerebellärer Kortex, Hirnstamm, weiße Substanz) ausgewertet. Durch Berechnung von Grenzoptimierungskurven (*receiver operating characteristics*) wurden die Patienten anhand der bestmöglichen Grenzwerte (höchste Summe aus Sensitivität und Spezifität) in zwei Gruppen eingeteilt. Auf deren Grundlage wurden die zusätzlichen Wahrscheinlichkeiten (*hazard ratio*) für eine Konversion zu einer Alzheimer-Demenz bei Vorliegen einer positiven Bewertung für jede der Methoden berechnet.

Innerhalb von knapp vier Jahren ( $45.6 \pm 13.0$  Monaten) entwickelten 110 Patienten eine Alzheimer-Demenz. Im Vergleich der Auswertungsmethoden zeigte die semiquantitative Auswertung mit der weißen Substanz als Referenzregion die beste Trennschärfe und Einschätzung des Progressionsrisikos mit einem 4.4-fach erhöhten Risiko einer Konversion zwischen Amyloid-negativen und Amyloid-positiven Patienten. Im Vergleich zur rein visuellen Auswertung ist eine semiquantitative Auswertung zwar aufwendiger, kann aber vor allem für den Einschluss in Studien diskutiert werden, bei denen eine besonders hohe diagnostische Genauigkeit gefordert ist.

### 3.7. Tau-PET zur Darstellung des neuronalen Schadens durch die Perfusionsphase

*Beyer L, Nitschmann A, Barthel H, et al. Early-phase [(18)F]PI-2620 tau-PET imaging as a surrogate marker of neuronal injury. European journal of nuclear medicine and molecular imaging 2020 doi: 10.1007/s00259-020-04788-w [published Online First: 2020/04/23]*

Durch die Entwicklung spezifischer Radioliganden kann neben dem Amyloid- $\beta$  Protein auch das Tau-Protein dargestellt werden, was die Anwendbarkeit auf weitere Tauopathien über die Alzheimer-Erkrankung hinaus erweitert. Während Tau-Radioliganden der ersten Generation noch viele unspezifische Bindungen aufwiesen [51], wurde für den Radioliganden der zweiten Generation, [ $^{18}\text{F}$ ]PI-2620, bereits *in vivo* sowie *in vitro* eine spezifische Bindungsfähigkeit sowohl für Alzheimer Patienten als auch weitere Tauopathien nachgewiesen [9, 35, 49].

In Hinblick auf den Strahlenschutz der Patienten ist jede nuklearmedizinische Untersuchung einer fundierten Risiken-Nutzen-Bewertung zu unterziehen und jede zusätzliche Untersuchung sollte einen klaren Zusatznutzen erbringen. Für mehrere Amyloid-Radioliganden und Tau-Radioliganden der ersten Generation konnte gezeigt werden, dass die Perfusionsphase zu Beginn der Untersuchung zur FDG-PET vergleichbare kortikale Abweichungen zeigt [11, 13, 20, 27, 46, 57, 58, 62] und somit potenziell anstelle der FDG-PET Untersuchung ohne zusätzliche Strahlenbelastung den neuronalen Schaden wiedergeben könnte.

Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse der spezifischen Bindung von [ $^{18}\text{F}$ ]PI-2620 wurde in der vorliegenden Arbeit die Frühphase der Tau-PET Untersuchung mit der FDG-PET verglichen. Hierzu konnten die PET-Daten von 26 Patienten mit verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen ausgewertet werden, bei denen vor der Tau-PET Untersuchung im Rahmen der klinischen Routine bereits eine FDG-PET Untersuchung erfolgt war. Die frühen Abschnitte der dynamischen Tau-PET wurden auf Übereinstimmung mit der FDG-PET getestet, um den optimalen Zeitpunkt für die Auswertung der Frühphase zu bestimmen. Anschließend wurden kortikale Summationsbilder sowohl visuell als auch semiquantitativ zwischen beiden Untersuchungsmodalitäten verglichen.

Im Zeitraum zwischen 0.5-2.5 Minuten nach Injektion des Radioliganden zeigte sich semiquantitativ die höchste Übereinstimmung mit der FDG-PET für alle kortikalen Regionen ( $R = 0.76$ ). Die visuelle Auswertung durch erfahrene und unerfahrene

nuklearmedizinische Befunder ergab ebenfalls hohe Übereinstimmungswerte mit allenfalls gering abweichenden Bewertungen in 73/ 83 % der Fälle (unerfahren/ erfahren). Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Bewertungen der erfahrenen und unerfahrenen Befunder festgestellt werden, was die Einsatzfähigkeit in der klinischen Routine unterstützt. Somit kann die Frühphase dieses Tau-Radioliganden als Surrogat für den neuronalen Schaden eingesetzt werden, wodurch diese Untersuchung zwei Biomarker abbildet und eine zusätzliche Untersuchung mittels FDG-PET vermieden werden kann.

## 4. Zusammenfassung & Ausblick

Im Rahmen dieses Habilitationsprojektes konnten folgende Ziele erreicht werden:

1. Für die bereits etablierte FDG-PET konnte gezeigt werden, dass das Indikationsspektrum über die klinische Diagnose der Alzheimer-Erkrankung hinaus erweitert werden kann:

Für die Alzheimer-Erkrankung und weitere neurodegenerative Erkrankungen wurde postuliert, dass eine kognitive Reserve, z.B. durch eine höhere Anzahl an Bildungsjahren, dazu führt, dass Patienten ein höheres Ausmaß an neuronalem Schaden tolerieren können, bevor kognitive Einschränkungen eintreten. Die Analyse der FDG-PET Ergebnisse sowie weiterer Untersuchungen des neuronalen Schadens von Alzheimer-Patienten konnte diese Theorie unterstützen, da Diskrepanzen zwischen dem dargestellten neuronalen Schaden und der kognitiven Leistungsfähigkeit mit den Bildungsjahren als Ausdruck der kognitiven Reserve korrelieren.

Für die Differentialdiagnostik atypischer Parkinson-Syndrome mit kortikaler Beteiligung kann die FDG-PET als zusätzlicher Biomarker eingesetzt werden. Bei der DLB konnten weiterführende Erkenntnisse über die pathophysiologischen Grundlagen der Erkrankung gewonnen werden. Da für das zugrundeliegende Protein, das  $\alpha$ -Synuclein, noch keine spezifischen Biomarker entwickelt werden konnten, dient die Darstellung der metabolischen Konnektivität mittels FDG-PET darüber hinaus als ergänzendes Erkennungsmerkmal zur klinischen Diagnosestellung. In der Mehrheit der Patienten mit PSP und CBS kann die FDG-PET eingesetzt werden, um zwischen beiden Entitäten zu differenzieren. Für die Anwendung weiterführender spezifischer Radioliganden können hierbei diejenigen Fälle selektiert werden, für deren sichere Diagnose eine Folgeuntersuchung notwendig ist. Durch diesen Prozess wird der gezielte Einsatz (beispielsweise der Tau-PET) gefördert und unnötige Untersuchungen mit einer zusätzlichen Strahlenbelastung und entsprechenden Kosten werden vermieden.

2. Anhand von Patienten mit leichter kognitiver Einschränkung wurden die möglichen Auswertungsszenarien der Amyloid-PET hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit untersucht. Die visuelle Auswertung zur Anwendung in der klinischen Routine konnte im Vergleich zur semiquantitativen Auswertung valide Ergebnisse erzielen, wohingegen die semiquantitative Auswertung für den Einsatz in Therapiestudien besser geeignet scheint. Perspektivisch kann durch eine standardisierte Auswertung die diagnostische Aussagekraft der Amyloid-PET gesteigert werden, um zu einer Erstattungsfähigkeit in der klinischen Anwendung beizutragen.
3. Um den weiteren Einsatz spezifischer Radioliganden zu fördern, muss der Zusatznutzen der Untersuchungen klar belegt sein. Der klinische Einsatz der Untersuchung ist umso attraktiver, wenn zusätzlich zur Tau-Darstellung der neuronale Schaden anhand von Perfusionsmessungen abgebildet werden kann. Da die in der Tau-PET dargestellten Perfusionseinschränkungen vergleichbare Ergebnisse mit den Stoffwechseleinschränkungen in der FDG-PET liefern, können durch eine Untersuchung zwei Biomarker (Tau-Bindung und neuronaler Schaden) dargestellt werden. Hierdurch wird der diagnostische Ablauf insgesamt vereinfacht und die weitere Verbreitung der Tau-PET gefördert.

Zusammenfassend konnten die klinischen Einsatzmöglichkeiten der Darstellung molekularer Biomarker neurodegenerativer Erkrankung mittels PET-Untersuchungen durch gezielte Fragestellungen erweitert werden. Durch die stetig voranschreitende Entwicklung neuer Radiotracer ist zukünftig damit zu rechnen, dass weitere neuropathologisch relevante Biomarker (z.B.  $\alpha$ -Synuclein) für die klinische Anwendung verfügbar werden, um das Ziel einer Biomarker-basierten prä-mortalen Diagnosesicherung nach dem Vorbild der Alzheimer-Erkrankung auf weitere neurodegenerative Erkrankungen auszudehnen. Die Bindungseigenschaften der eingesetzten und insbesondere neuen Radiotracer müssen für den sicheren klinischen Einsatz genau verstanden und validiert werden. Hierzu sind in der Zukunft weiterführende Arbeiten erforderlich.

## 5. Abkürzungsverzeichnis

<b>ADNI</b>	<i>Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative</i>
<b>CBD</b>	Kortikobasale Degeneration
<b>CBS</b>	Kortikobasales Syndrom
<b>CERAD</b>	<i>Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease</i>
<b>DaT-SPECT</b>	<i><sup>123</sup>I-Ioflupane brain single-photon emission computed tomography</i>
<b>DLB</b>	Demenz mit Lewy-Körpern
<b>FDG</b>	Fluordesoxyglucose
<b>FTD</b>	Frontotemporale Demenz
<b>bvFTD</b>	<i>behavioural-variant</i> FTD
<b>MMSE</b>	<i>mini-mental-state-examination</i>
<b>PET</b>	Positronen-Emissions-Tomographie
<b>PPA</b>	Primäre progressive Aphasie
<b>svPPA</b>	semantische PPA
<b>svPPA</b>	nicht-flüssige PPA
<b>PSP</b>	Progressive supranukleäre Blickparese
<b>REM</b>	<i>Rapid Eye Movement</i>

## 6. Verzeichnis der Originalarbeiten

*Neuronal Injury Biomarkers for Assessment of the Individual Cognitive Reserve in Clinically Suspected Alzheimer's Disease.*

**Beyer, L.\*;** Schnabel, J.\*; Kazmierczak, P.; Ewers, M.; Schönecker, S.; Prix, C.; Meyer-Wilmes, J.; Unterrainer, M.; Catak, C.; Pogarell, O.; Perneczky, P.; Albert, N.L.; Bartenstein, P.; Danek, A.; Buerger, K.; Levin, J.; Rominger, A.\*; Brendel, M.\*  
Neuroimage Clin. 2019; 24: 101949.

\*Geteilte Erstautorenschaft

*Detection Gap of Right-Asymmetric Neuronal Degeneration by CERAD Test Battery in Alzheimer's Disease.*

Kreuzer, A.; Sauerbeck, J.; Scheifele, M.; Stockbauer, A.; Schönecker, S.; Prix, C.; Wlasich, E.; Lossli, S.V.; Kazmierczak, P.M.; Unterrainer, M.; Catak, C.; Janowitz, D.; Pogarell, O.; Palleis, C.; Perneczky, R.; Albert, N.L.; Bartenstein, P.; Danek, A.; Buerger, K.; Levin, J.; Zwergal, A.; Rominger, A.; Brendel, M.; **Beyer, L.**

Front Aging Neurosci. 2021 Feb 2;13:611595. doi: 10.3389/fnagi.2021.611595. eCollection 2021.

*Metabolic Correlates of Dopaminergic Loss in Dementia with Lewy bodies.*

Huber, M.\*; **Beyer, L.\*;** Prix, C.; Schoenecker, S.; Palleis, C.; Rauchmann, B.S.; Morbelli, S.; Chincarini, A.; Bruffaerts, R.; Vandenberghe, R.; Van Laere, K.; Kramberger, M.G.; Trost, M.; Grmek, M.; Garibotto, V.; Nicastro, N.; Frisoni, G.B.; Lemstra, A.W.; van der Zande, J.; Pilotto, A.; Padovani, A.; Garcia-Ptacek, S.; Savitcheva, I.; Ochoa-Figueroa, M.A.; Davidsson, A.; Camacho, V.; Peira, E.; Arnaldi, D.; Bauckneht, M.; Pardini, M.; Sambuceti, G.; Voeglein, J.; Schnabel, J.; Unterrainer, M.; Perneczky, R.; Pogarell, O.; Buerger, K.; Catak, C.; Bartenstein, P.; Cumming, P.; Ewers, M.; Danek, A.; Levin, J.; Aarsland, D.; Nobili, F.; Rominger, A.; Brendel, M.

Movement Disorders, 35.4 (2020): 595-605.

\*Geteilte Erstautorenschaft

*Cognitive Reserve Hypothesis in Frontotemporal Dementia: A FDG-PET study.*

**Beyer, L.;** Meyer-Wilmes, J.; Schönecker, S.; Schnabel, J.; Sauerbeck, J.; Scheifele, M.; Prix, C.; Unterrainer, M.; Catak, C.; Pogarell, O.; Palleis, C.; Perneczky, R.; Danek, A.; Buerger, K.; Bartenstein, P.; Levin, Johannes.; Rominger, A.; Ewers, M.; Brendel, M.

Neuroimage Clin. 2021;29:102535. doi: 10.1016/j.nicl.2020.102535. Epub 2020 Dec 16.

*Clinical Routine FDG-PET Imaging of Suspected Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Degeneration: A Gatekeeper for Subsequent Tau-PET Imaging?*

**Beyer, L.\*;** Meyer-Wilmes, J.\*; Schoenecker, S.; Schnabel, J.; Brendel, E.; Prix, C.; Nübling, G.; Unterrainer, M.; Albert, N.L.; Pogarell, O.; Perneczky, R.; Catak, C.; Bürger, K.; Bartenstein, P.; Bötzel, K.; Levin, J.; Rominger, A.; Brendel, M.

Front Neurol. 2018; 9: 483.

\*Geteilte Erstautorenschaft

*Improved Risk Stratification for Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease with a Multi-Analytical Evaluation of Amyloid-Positron Emission Tomography.*

**Beyer, L.;** Brendel, M.; Scheiwein, F.; Sauerbeck, J.; Hosakawa, C.; Alberts, I.; Shi, K.; Bartenstein, P.; Ishii, K.; Seibyl, J.; Cumming, P.; Rominger, A.

Journal of Alzheimer's Disease, 74.1 (2020): 101-112.

*Early-Phase [18F]PI-2620 Tau-PET Imaging as a Surrogate Marker of Neuronal Injury.*

**Beyer, L.;** Nitschmann, A.; Barthel, H.; van Eimeren, T.; Unterrainer, M.; Sauerbeck, J.; Marek, K.; Song, M.; Palleis, C.; Respondek, G.; Hammes, J.; Barbe, M.T.; Onur, O.; Jessen, F.; Saur, D.; Schroeter, M.L.; Rumpf, J.; Rullmann, M.; Schildan, A.; Patt, M.; Neumaier, B.; Barret, O.; Madonia, J.; Russell, D.S.; Stephens, A.W.; Roeber, S.; Herms, J.; Bötzel, K.; Levin, J.; Classen, J.; Höglinger, G.U.; Bartenstein, P.; Villemagne, V.L.; Drzezga, A.; Seibyl, J.; Sabri, O.; Brendel, M.

Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020 Apr 21. [Ahead of Print]

## 7. Literaturverzeichnis

- 1 Andel R, Vigen C, Mack WJ, Clark LJ, Gatz M (2006) The effect of education and occupational complexity on rate of cognitive decline in Alzheimer's patients. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS* 12: 147-152 Doi 10.1017/s1355617706060206
- 2 Arenaza-Urquijo EM, Wirth M, Chetelat G (2015) Cognitive reserve and lifestyle: moving towards preclinical Alzheimer's disease. *Frontiers in aging neuroscience* 7: 134 Doi 10.3389/fnagi.2015.00134
- 3 AsD I (2019) Attitudes to dementia. *World Alzheimer Report*: Doi <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2019.pdf>
- 4 Bang J, Spina S, Miller BL (2015) Frontotemporal dementia. *Lancet (London, England)* 386: 1672-1682 Doi 10.1016/s0140-6736(15)00461-4
- 5 Barker WW, Luis CA, Kashuba A, Luis M, Harwood DG, Loewenstein D, Waters C, Jimison P, Shepherd E, Sevush Set al (2002) Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 16: 203-212 Doi 10.1097/00002093-200210000-00001
- 6 Beyer L, Brendel M (2020) Imaging of Tau Pathology in Neurodegenerative Diseases: An Update. *Seminars in nuclear medicine*: Doi 10.1053/j.semnuclmed.2020.12.004
- 7 Bloom GS (2014) Amyloid-beta and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. *JAMA neurology* 71: 505-508 Doi 10.1001/jamaneurol.2013.5847
- 8 Borroni B, Premi E, Agosti C, Alberici A, Garibotto V, Bellelli G, Paghera B, Lucchini S, Giubbini R, Perani Det al (2009) Revisiting brain reserve hypothesis in frontotemporal dementia: evidence from a brain perfusion study. *Dementia and geriatric cognitive disorders* 28: 130-135 Doi 10.1159/000235575
- 9 Brendel M, Barthel H, van Eimeren T, Marek K, Beyer L, Song M, Palleis C, Gehmeyr M, Fietzek U, Respondek Get al (2020) Assessment of 18F-PI-2620 as a Biomarker in Progressive Supranuclear Palsy. *JAMA Neurology*: Doi 10.1001/jamaneurol.2020.2526
- 10 Brendel M, Schnabel J, Schonecker S, Wagner L, Brendel E, Meyer-Wilmes J, Unterrainer M, Schildan A, Patt M, Prix Cet al (2017) Additive value of amyloid-PET in routine cases of clinical dementia work-up after FDG-PET. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 44: 2239-2248 Doi 10.1007/s00259-017-3832-z
- 11 Brendel M, Wagner L, Levin J, Zach C, Lindner S, Bartenstein P, Okamura N, Rominger A (2017) Perfusion-Phase [(18)F]THK5351 Tau-PET Imaging as a Surrogate Marker for Neurodegeneration. *Journal of Alzheimer's disease reports* 1: 109-113 Doi 10.3233/adr-170023
- 12 Camacho V, Gómez-Grande A, Sopena P, García-Solís D, Gómez Río M, Lorenzo C, Rubí S, Arbizu J (2018) Amyloid PET in neurodegenerative diseases with dementia. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 37: 397-406 Doi 10.1016/j.remn.2018.03.004
- 13 Daerr S, Brendel M, Zach C, Mille E, Schilling D, Zacherl MJ, Burger K, Danek A, Pogarell O, Schildan Aet al (2017) Evaluation of early-phase [(18)F]-florbetaben PET acquisition in clinical routine cases. *NeuroImage Clinical* 14: 77-86 Doi 10.1016/j.nicl.2016.10.005
- 14 Deb A, Thornton JD, Sambamoorthi U, Innes K (2017) Direct and indirect cost of managing alzheimer's disease and related dementias in the United States. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 17: 189-202 Doi 10.1080/14737167.2017.1313118
- 15 Dickson DW, Fujishiro H (2008) In dementia with Lewy bodies, Braak stage determines phenotype, not Lewy body distribution. *Neurology* 70: 2087-2088; author reply 2088-2089 Doi 10.1212/01.wnl.0000315887.53460.29
- 16 Diehl J, Grimmer T, Drzezga A, Riemenschneider M, Forstl H, Kurz A (2004) Cerebral metabolic patterns at early stages of frontotemporal dementia and semantic dementia. A PET study. *Neurobiology of aging* 25: 1051-1056 Doi 10.1016/j.neurobiolaging.2003.10.007
- 17 Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, DeKosky ST, Gauthier S, Selkoe D, Bateman Ret al (2014) Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *The Lancet Neurology* 13: 614-629 Doi 10.1016/s1474-4422(14)70090-0
- 18 Erkkinen MG, Kim MO, Geschwind MD (2018) Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harbor perspectives in biology* 10: Doi 10.1101/cshperspect.a033118

- 19 Ewers M, Insel PS, Stern Y, Weiner MW (2013) Cognitive reserve associated with FDG-PET in preclinical Alzheimer disease. *Neurology* 80: 1194-1201 Doi 10.1212/WNL.0b013e31828970c2
- 20 Florek L, Tiepolt S, Schroeter ML, Berrouschot J, Saur D, Hesse S, Jochimsen T, Luthardt J, Sattler B, Patt Met al (2018) Dual Time-Point [18F]Florbetaben PET Delivers Dual Biomarker Information in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease* : JAD 66: 1105-1116 Doi 10.3233/jad-180522
- 21 Frings L, Hellwig S, Spehl TS, Bormann T, Buchert R, Vach W, Minkova L, Heimbach B, Klöppel S, Meyer PT (2015) Asymmetries of amyloid- $\beta$  burden and neuronal dysfunction are positively correlated in Alzheimer's disease. *Brain : a journal of neurology* 138: 3089-3099 Doi 10.1093/brain/awv229
- 22 Galton CJ, Patterson K, Xuereb JH, Hodges JR (2000) Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain : a journal of neurology* 123 Pt 3: 484-498 Doi 10.1093/brain/123.3.484
- 23 Graff-Radford J, Yong KXX, Apostolova LG, Bouwman FH, Carrillo M, Dickerson BC, Rabinovici GD, Schott JM, Jones DT, Murray ME (2021) New insights into atypical Alzheimer's disease in the era of biomarkers. *The Lancet Neurology* 20: 222-234 Doi 10.1016/s1474-4422(20)30440-3
- 24 Harper L, Bouwman F, Burton EJ, Barkhof F, Scheltens P, O'Brien JT, Fox NC, Ridgway GR, Schott JM (2017) Patterns of atrophy in pathologically confirmed dementias: a voxelwise analysis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 88: 908-916 Doi 10.1136/jnnp-2016-314978
- 25 Harris JM, Gall C, Thompson JC, Richardson AM, Neary D, du Plessis D, Pal P, Mann DM, Snowden JS, Jones M (2013) Classification and pathology of primary progressive aphasia. *Neurology* 81: 1832-1839 Doi 10.1212/01.wnl.0000436070.28137.7b
- 26 Hogan DB, Fiest KM, Roberts JI, Maxwell CJ, Dykeman J, Pringsheim T, Steeves T, Smith EE, Pearson D, Jetté N (2016) The Prevalence and Incidence of Dementia with Lewy Bodies: a Systematic Review. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques* 43 Suppl 1: S83-95 Doi 10.1017/cjn.2016.2
- 27 Hsiao IT, Huang CC, Hsieh CJ, Hsu WC, Wey SP, Yen TC, Kung MP, Lin KJ (2012) Correlation of early-phase 18F-florbetapir (AV-45/Amyvid) PET images to FDG images: preliminary studies. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 39: 613-620 Doi 10.1007/s00259-011-2051-2
- 28 International AsD (2015) The Global Impact of Dementia. An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. *World Alzheimer Report 2015*: Doi <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2015.pdf>
- 29 Jack CR, Jr., Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Feldman HH, Frisoni GB, Hampel H, Jagust WJ, Johnson KA, Knopman DSet al (2016) A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology* 87: 539-547 Doi 10.1212/wnl.0000000000002923
- 30 Jellinger KA, Kovacs GG (2011) Clinico-pathological correlations in neurodegeneration. *Acta Neuropathol* 122: 115-116 Doi 10.1007/s00401-011-0853-8
- 31 Kato T, Inui Y, Nakamura A, Ito K (2016) Brain fluorodeoxyglucose (FDG) PET in dementia. *Ageing Res Rev* 30: 73-84 Doi 10.1016/j.arr.2016.02.003
- 32 Kayani I, Groves AM (2006) 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT in cancer imaging. *Clin Med (Lond)* 6: 240-244 Doi 10.7861/clinmedicine.6-3-240
- 33 Knopman DS, Roberts RO (2011) Estimating the number of persons with frontotemporal lobar degeneration in the US population. *Journal of molecular neuroscience* : MN 45: 330-335 Doi 10.1007/s12031-011-9538-y
- 34 Koedam EL, Lauffer V, van der Vlies AE, van der Flier WM, Scheltens P, Pijnenburg YA (2010) Early-versus late-onset Alzheimer's disease: more than age alone. *Journal of Alzheimer's disease* : JAD 19: 1401-1408 Doi 10.3233/jad-2010-1337
- 35 Kroth H, Oden F, Molette J, Schieferstein H, Capotosti F, Mueller A, Berndt M, Schmitt-Willich H, Darmency V, Gabellieri Eet 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. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 46: 2178-2189 Doi 10.1007/s00259-019-04397-2
- 36 Lambert MA, Bickel H, Prince M, Fratiglioni L, Von Strauss E, Frydecka D, Kiejna A, Georges J, Reynish EL (2014) Estimating the burden of early onset dementia; systematic review of disease prevalence. *European journal of neurology* 21: 563-569 Doi 10.1111/ene.12325

- 37 Lee SE, Rabinovici GD, Mayo MC, Wilson SM, Seeley WW, DeArmond SJ, Huang EJ, Trojanowski JQ, Growdon ME, Jang JY et al (2011) Clinicopathological correlations in corticobasal degeneration. *Annals of neurology* 70: 327-340 Doi 10.1002/ana.22424
- 38 Leuzy A, Chiotis K, Lemoine L, Gillberg PG, Almkvist O, Rodriguez-Vieitez E, Nordberg A (2019) Tau PET imaging in neurodegenerative tauopathies-still a challenge. *Molecular psychiatry*: Doi 10.1038/s41380-018-0342-8
- 39 Levin J, Kurz A, Arzberger T, Giese A, Hoglinger GU (2016) The Differential Diagnosis and Treatment of Atypical Parkinsonism. *Deutsches Arzteblatt international* 113: 61-69 Doi 10.3238/arztebl.2016.0061
- 40 Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, Cairns NJ, Alafuzoff I, Kril J, Kovacs GG, Ghetti B, Halliday G, Holm IE et al (2010) Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta neuropathologica* 119: 1-4 Doi 10.1007/s00401-009-0612-2
- 41 Maiovis P, Ioannidis P, Gerasimou G, Gotzamani-Psarrakou A, Karacostas D (2018) Cognitive Reserve Hypothesis in Frontotemporal Dementia: Evidence from a Brain SPECT Study in a Series of Greek Frontotemporal Dementia Patients. *Neuro-degenerative diseases* 18: 69-73 Doi 10.1159/000486621
- 42 Mayeux R, Stern Y (2012) Epidemiology of Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 2: Doi 10.1101/cshperspect.a006239
- 43 McKeith I, O'Brien J, Walker Z, Tatsch K, Booi J, Darcourt J, Padovani A, Giubbini R, Bonuccelli U, Volterrani Det al (2007) Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. *The Lancet Neurology* 6: 305-313 Doi 10.1016/s1474-4422(07)70057-1
- 44 McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, Aarsland D, Galvin J, Attems J, Ballard CGet al (2017) Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* 89: 88-100 Doi 10.1212/wnl.0000000000004058
- 45 McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Jr., Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux Ret 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. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* 7: 263-269 Doi 10.1016/j.jalz.2011.03.005
- 46 Meyer PT, Hellwig S, Amtage F, Rottenburger C, Sahm U, Reuland P, Weber WA, Hull M (2011) Dual-biomarker imaging of regional cerebral amyloid load and neuronal activity in dementia with PET and 11C-labeled Pittsburgh compound B. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 52: 393-400 Doi 10.2967/jnumed.110.083683
- 47 Morbelli S, Chincarini A, Brendel M, Rominger A, Bruffaerts R, Vandenberghe R, Kramberger MG, Trost M, Garibotto V, Nicastro Net al (2019) Metabolic patterns across core features in dementia with lewy bodies. *Annals of neurology* 85: 715-725 Doi 10.1002/ana.25453
- 48 Mosconi L, Tsui WH, Herholz K, Pupi A, Drzezga A, Lucignani G, Reiman EM, Holthoff V, Kalbe E, Sorbi Set al (2008) Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 49: 390-398 Doi 10.2967/jnumed.107.045385
- 49 Mueller A, Bullich S, Barret O, Madonia J, Berndt M, Papin C, Perrotin A, Koglin N, Kroth H, Pfeifer Aet al (2019) Tau PET imaging with (18)F-PI-2620 in patients with Alzheimer's disease and healthy controls: a first-in-human study. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*: Doi 10.2967/jnumed.119.236224
- 50 Nestor PJ, Altomare D, Festari C, Drzezga A, Rivolta J, Walker Z, Bouwman F, Orini S, Law I, Agosta Fet al (2018) Clinical utility of FDG-PET for the differential diagnosis among the main forms of dementia. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 45: 1509-1525 Doi 10.1007/s00259-018-4035-y
- 51 Ng KP, Pascoal TA, Mathotaarachchi S, Therriault J, Kang MS, Shin M, Guiot MC, Guo Q, Harada R, Comley RAet al (2017) Monoamine oxidase B inhibitor, selegiline, reduces (18)F-THK5351 uptake in the human brain. *Alzheimers Res Ther* 9: 25 Doi 10.1186/s13195-017-0253-y

- 52 Perneckzy R, Diehl-Schmid J, Drzezga A, Kurz A (2007) Brain reserve capacity in frontotemporal dementia: a voxel-based 18F-FDG PET study. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 34: 1082-1087 Doi 10.1007/s00259-006-0323-z
- 53 Petersen C, Nolan AL, de Paula Franca Resende E, Miller Z, Ehrenberg AJ, Gorno-Tempini ML, Rosen HJ, Kramer JH, Spina S, Rabinovici GD et al (2019) Alzheimer's disease clinical variants show distinct regional patterns of neurofibrillary tangle accumulation. *Acta neuropathologica*: Doi 10.1007/s00401-019-02036-6
- 54 Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, van Swieten JC, Seelaar H, Dopper EG, Onyike CU et al (2011) Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain : a journal of neurology* 134: 2456-2477 Doi 10.1093/brain/awr179
- 55 Reitz C, Brayne C, Mayeux R (2011) Epidemiology of Alzheimer disease. *Nature reviews Neurology* 7: 137-152 Doi 10.1038/nrneuro.2011.2
- 56 Rice L, Bisdas S (2017) The diagnostic value of FDG and amyloid PET in Alzheimer's disease-A systematic review. *European journal of radiology* 94: 16-24 Doi 10.1016/j.ejrad.2017.07.014
- 57 Rodriguez-Vieitez E, Leuzy A, Chiotis K, Saint-Aubert L, Wall A, Nordberg A (2017) Comparability of [(18)F]THK5317 and [(11)C]PIB blood flow proxy images with [(18)F]FDG positron emission tomography in Alzheimer's disease. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 37: 740-749 Doi 10.1177/0271678x16645593
- 58 Rostomian AH, Madison C, Rabinovici GD, Jagust WJ (2011) Early 11C-PIB frames and 18F-FDG PET measures are comparable: a study validated in a cohort of AD and FTD patients. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 52: 173-179 Doi 10.2967/jnumed.110.082057
- 59 Sosa-Ortiz AL, Acosta-Castillo I, Prince MJ (2012) Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease. *Archives of medical research* 43: 600-608 Doi 10.1016/j.arcmed.2012.11.003
- 60 Stern Y (2012) Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology* 11: 1006-1012 Doi 10.1016/s1474-4422(12)70191-6
- 61 Stern Y (2002) What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS* 8: 448-460
- 62 Tiepolt S, Hesse S, Patt M, Luthardt J, Schroeter ML, Hoffmann KT, Weise D, Gertz HJ, Sabri O, Barthel H (2016) Early [(18)F]florbetaben and [(11)C]PiB PET images are a surrogate biomarker of neuronal injury in Alzheimer's disease. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 43: 1700-1709 Doi 10.1007/s00259-016-3353-1
- 63 Toledo JB, Cairns NJ, Da X, Chen K, Carter D, Fleisher A, Householder E, Ayutyanont N, Roontiva A, Bauer R et al (2013) Clinical and multimodal biomarker correlates of ADNI neuropathological findings. *Acta neuropathologica communications* 1: 65 Doi 10.1186/2051-5960-1-65
- 64 Vann Jones SA, O'Brien JT (2014) The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: a systematic review of population and clinical studies. *Psychological medicine* 44: 673-683 Doi 10.1017/s0033291713000494
- 65 Vieira RT, Caixeta L, Machado S, Silva AC, Nardi AE, Arias-Carrion O, Carta MG (2013) Epidemiology of early-onset dementia: a review of the literature. *Clinical practice and epidemiology in mental health : CP & EMH* 9: 88-95 Doi 10.2174/1745017901309010088
- 66 Walker Z, Possin KL, Boeve BF, Aarsland D (2015) Lewy body dementias. *Lancet (London, England)* 386: 1683-1697 Doi 10.1016/s0140-6736(15)00462-6
- 67 Whitwell JL, Dickson DW, Murray ME, Weigand SD, Tosakulwong N, Senjem ML, Knopman DS, Boeve BF, Parisi JE, Petersen RC et al (2012) Neuroimaging correlates of pathologically defined subtypes of Alzheimer's disease: a case-control study. *The Lancet Neurology* 11: 868-877 Doi 10.1016/s1474-4422(12)70200-4
- 68 Whitwell JL, Weigand SD, Shiung MM, Boeve BF, Ferman TJ, Smith GE, Knopman DS, Petersen RC, Benarroch EE, Josephs KA et al (2007) Focal atrophy in dementia with Lewy bodies on MRI: a distinct pattern from Alzheimer's disease. *Brain : a journal of neurology* 130: 708-719 Doi 10.1093/brain/awl388
- 69 Zhao P, Zhang B, Gao S (2012) 18F-FDG PET study on the idiopathic Parkinson's disease from several parkinsonian-plus syndromes. *Parkinsonism Relat Disord* 18 Suppl 1: S60-62 Doi 10.1016/s1353-8020(11)70020-7