

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

**Einfluss von Risikofaktoren der Alzheimer-Erkrankung auf
mittels Positronen-Emissions-Tomographie erfasste
Amyloid-Pathologie und neurodegenerative Biomarker**

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

vorgelegt von

Sebastian Nikolas Kotz

aus

München

Jahr

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Axel Rominger

Mitberichterstatter: PD Dr. Sebastian Lehner
PD Dr. Christopher Übleis

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Matthias Brendel

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 09.12.2021

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Kotz, Sebastian Nikolas

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Einfluss von Risikofaktoren der Alzheimer-Erkrankung auf mittels Positronen-Emissions-Tomographie erfasste Amyloid-Pathologie und neurodegenerative Biomarker

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.

München 31.01.2022

Ort, Datum

Sebastian Kotz

Unterschrift Doktorand

Inhaltsverzeichnis

Affidavit	3
Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Publikationsliste	6
1. Beitrag zu den Veröffentlichungen	7
1.1 Beitrag zu Veröffentlichung I	7
1.2 Beitrag zu Veröffentlichung II	8
2. Einleitung	10
2.1 The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)	11
2.2 Histopathologische Merkmale der Alzheimer-Erkrankung	12
2.3 Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei Morbus Alzheimer	14
2.4 Verwendung der Referenzregion in der PET-Bildgebung	17
2.5 Risikofaktoren der Alzheimer-Erkrankung	18
3. Inhalte der Promotionsarbeit	22
3.1 Einfluss der Auswahl der Referenzregion auf die Quantifizierung der Amyloid-Pathologie in der [¹⁸ F]-AV45 PET-Untersuchung	22
3.2 Interaktion von Risikofaktoren und Auswirkung auf Amyloid-Pathologie und PET-Biomarker bei der Alzheimer-Erkrankung	29
4. Zusammenfassung	38
5. Abstract (English)	42
6. Veröffentlichung I	45
7. Veröffentlichung II	56
8. Literaturverzeichnis	67
Danksagung	74
Lebenslauf	75

Abkürzungsverzeichnis

A β	=	β -Amyloid
AD	=	Alzheimer's Disease
ADAS	=	Alzheimer's Disease Assessment Score
ADNI	=	Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative
ApoE	=	Apolipoprotein E
BMI	=	Body-Mass-Index
BST	=	Hirnstamm
CBF	=	zerebraler Blutfluss
CBL	=	Cerebellum
COMP-VOI	=	kombinierte Volume-Of-Interest
CSF	=	zerebrospinaler Liquor
GM	=	graue Hirnsubstanz
HC	=	gesunde Kontrollpersonen
MCI	=	Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung
MNI	=	Montreal Neurological Institute
MRI/MRT	=	Magnet-Resonanz-Tomographie
PCC	=	posteriorer cingulärer Kortex
PET	=	Positronen-Emissions-Tomographie
SUV	=	Standard-Uptake-Value
SUVR	=	Standard-Uptake-Value-Ratio
VOI	=	Volume-Of-Interest
WM	=	weiße Hirnsubstanz
[¹¹ C]-PiB	=	[¹¹ C]-Pittsburgh compound B
[¹⁸ F]-AV45	=	[¹⁸ F]-Florbetapir
[¹⁸ F]-FDG	=	[¹⁸ F]-Fluorodesoxyglucose

Publikationsliste

Die vorliegende kumulative Dissertation umfasst zwei bereits publizierte Manuskripte:

Blautzik J, Brendel M, Sauerbeck J, **Kotz S**, Scheiwein F, Bartenstein P, Seibyl J, Rominger A; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.
Reference region selection and the association between the rate of amyloid accumulation over time and the baseline amyloid burden.
Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017 Aug;44(8):1364-1374.
doi: 10.1007/s00259-017-3666-8
PMID: 28326436.

Blautzik J*, **Kotz S***, Brendel M, Sauerbeck J, Vettermann F, Winter Y, Bartenstein P, Ishii K, Rominger A; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.
Relationship Between Body Mass Index, ApoE4 Status, and PET-Based Amyloid and Neurodegeneration Markers in Amyloid-Positive Subjects with Normal Cognition or Mild Cognitive Impairment.
J Alzheimers Dis. 2018;65(3):781-791.
doi: 10.3233/JAD-170064.
PMID: 28697560.

* Geteilte Erstautorenschaft

1. Beitrag zu den Veröffentlichungen

1.1 Beitrag zu Veröffentlichung I

Im Rahmen meiner Ko-Autorenschaft bei der Publikation „**Reference region selection and the association between the rate of amyloid accumulation over time and the baseline amyloid burden**“ trug ich vor allem zur Aquirierung des Rohdatenmaterials der zum Baseline- und 2-Jahres Follow-Up-Zeitpunkt erfolgten [^{18}F]-AV45-PET- und MRT-Bilder aus der ADNI-Datenbank bei. Zudem war ich hauptsächlich in die Verarbeitung der Datensätze der [^{18}F]-AV45-PET- und der MRT-Bilder mit PNEURO, in die SUVR-Berechnung, in die Durchführung der Partialvolumeneffektkorrektur und in die visuellen Qualitätskontrollen der prozessierten Bilddaten involviert. Ebenso leistete ich einen Beitrag zur Erfassung und Strukturierung der in der ADNI-Datenbank enthaltenen Patientenangaben (z.B. Alter, Geschlecht, Ausbildungslevel, ApoE4-Allel-Trägerschaft) für die Durchführung der statistischen Analysen mit SPSS. Auch bei der Einteilung der Studienpopulation entsprechend ihres individuellen kognitiven Statuses sowie bei der Stratifizierung der Studienteilnehmer entsprechend ihrer jeweiligen ApoE4-Allel-Trägerschaft war ich beteiligt. Zudem erstellte und aktualisierte ich diverse Excel-Tabellen zur Veranschaulichung der bereits erhobenen und prozessierten Rohdaten der Studienteilnehmer. Ferner war ich unterstützend in die Durchführung der statistischen Datenanalysen mit SPSS sowie in die Erstellung von Diagrammen zur Visualisierung der Ergebnisse der Berechnungen involviert.

1.2. Beitrag zu Veröffentlichung II

Im Rahmen meiner geteilten Erstautorenschaft der Veröffentlichung **„Relationship Between Body Mass Index, ApoE4 Status, and PET-Based Amyloid and Neurodegeneration Markers in Amyloid-Positive Subjects with Normal Cognition or Mild Cognitive Impairment“** widmete ich mich zunächst der Entnahme der in der ADNI-Datenbank bereitgestellten Rohdaten der [18F]-AV45-PET-, [18F]-FDG PET- und T1-gewichtete MRT-Bildgebung. Anschließend prozessierte ich die Datensätze der [¹⁸F]-AV45-PET-, [18F]-FDG PET- und der MRT-Bilder mit dem Programm PNEURO und führte die SUVR-Berechnungen, die Partialvolumeneffektkorrektur sowie die zur Qualitätskontrolle erforderlichen visuellen Überprüfungen der prozessierten Daten durch. Der nächste Arbeitsschritt beinhaltete die Erfassung der in der ADNI-Datenbank verfügbaren, für die statistischen Analysen relevanten Patientenangaben (z.B. Alter, Geschlecht, Ausbildungslevel, Alzheimer's disease Assessment Score, Körpergröße, Körpergewicht, ApoE4-Allel-Trägerschaft). Um die Einteilung der Probanden in die den WHO-Kriterien entsprechenden BMI-Kategorien vornehmen zu können, berechnete ich die individuellen BMI-Werte. Ebenso erfolgte eine Stratifizierung der Studienteilnehmer abhängig von ihrer ApoE4-Allel-Trägerschaft und eine Einteilung in kombinierte BMI/ApoE4-Gruppen. Um die Fragestellung zu untersuchen, ob durch die Gegenwart von ApoE4 ein modifizierender Einfluss auf die Verbindung zwischen Gewichtsveränderungen und in der PET-Bildgebung darstellbaren neurodegenerativen Biomarkern der Alzheimer-Erkrankung ausgeübt wird, führte ich mit der SPSS-Software multiple lineare Regressionsanalysen, multivariate Analysen der Kovarianz (MANCOVA) sowie univariate Kovarianzanalysen (ANCOVA) durch. Die Ergebnisse dieser

statistischen Berechnungen erfasste ich in Tabellen und visualisierte sie anschließend in Graphen und Diagrammen. Anschließend widmete ich mich der Literaturrecherche und dem Verfassen des englischsprachigen Textes der aus den untersuchten Daten entstandenen Veröffentlichung. Da die Assoziation zwischen niedrigem Körpergewicht in höherem Lebensalter und der Entwicklung einer Demenz sowie der Einfluss von ApoE4 kaum erforscht ist, gestaltete sich die Suche nach geeigneter Literatur zunächst schwierig. Gerade die potenziellen Mechanismen der Beeinflussung physiologischer Prozesse durch ApoE4, wie z.B. des Lipidstoffwechsels, konnten bisher noch nicht ausreichend geklärt werden. In der Aufarbeitung dieser hochspezifischen Fragestellung und bei der Formulierung der Publikation, sowie bei der Präsentation der Ergebnisse auf der 54. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin unterstützte mich der zweite Erstautor der Veröffentlichung, PD Dr. med. Janusch Blautzik. So konnte ein hoher wissenschaftlicher Standard bei der Erschließung dieser anspruchsvollen und weiterhin kaum beleuchteten Thematik gewährleistet werden.

2. Einleitung

Die Alzheimer-Erkrankung (AD) stellt weltweit die häufigste Demenzform dar (Vieira, Caixeta et al. 2013). Die der Erkrankung zugrundeliegenden neurodegenerativen Prozesse führen im Krankheitsverlauf zu einer progredienten Verschlechterung der kognitiven Funktionen sowie zu einem zunehmenden Verlust der Selbstständigkeit (Katzman 1986). Mit ansteigendem Lebensalter nimmt die Inzidenz der AD deutlich zu (Jorm and Jolley 1998). Besonders in den Industrienationen erlangen Erkrankungen des höheren Lebensalters zusehend an sozioökonomischer Bedeutung, da die stetig steigende Lebenserwartung im Rahmen des demographischen Wandels zu einer höheren Inzidenz dieser Erkrankungen führen wird (Ziegler-Graham, Brookmeyer et al. 2008). So gilt es nicht nur eine rapide wachsende Zahl an Einzelschicksalen, die mit gravierenden Einschränkungen ihrer Lebensqualität und der drohenden Gefahr der Entwicklung einer Pflegebedürftigkeit zu kämpfen haben, zu unterstützen, sondern es muss infolge der stetig ansteigenden Kosten für Gesundheits- und Sozialversorgung auch eine zunehmende gesamtgesellschaftliche Belastung bewältigt werden (Wimo, Jonsson et al. 2006). Erschwerend kommt hinzu, dass klinische und neuropsychologische Untersuchungen oftmals erst eine Diagnosestellung in weit vorangeschrittenen Stadien der AD erlauben (Atri 2019). Technische Fortschritte und eine breitere Verfügbarkeit der funktionellen Bildgebung mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ermöglichen es, die der AD zugrundeliegenden Pathologien bereits vor dem Auftreten erster kognitiver Symptome zu erfassen, die Erkrankung in früheren Manifestationsstadien zu diagnostizieren und frühzeitige Therapieinterventionen zu beginnen (Nordberg 2011). Allerdings stehen weiterhin kaum potente

Behandlungsmöglichkeiten der AD zur Verfügung (Schneider 2013). Der Einsatz von Acetylcholinesterase-Inhibitoren wie Donepezil oder des NMDA-Rezeptor-Antagonisten Memantin, stellt einen rein symptomatischen Therapieansatz dar, mit dem allenfalls eine geringfügige Verzögerung der Progression der Erkrankung bewirkt werden kann (Yiannopoulou and Papageorgiou 2020). Sollten neue Interventionsmöglichkeiten eine Verzögerung der Manifestation der Erkrankung sowie ihres Voranschreitens erzielen können, würde dies zu einer deutlichen Reduktion der individuellen und sozioökonomischen Belastungen beitragen (Brookmeyer, Johnson et al. 2007). Die funktionelle PET-Bildgebung und Charakterisierung der mit den Vorstufen der Erkrankung verbundenen Symptome, werden für eine verbesserte Diagnostik und einen frühzeitigeren Therapiebeginn zunehmend an Bedeutung erlangen.

2.1 The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)

Die Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI), ein gemeinsames Projekt öffentlicher und privater Institutionen, wurde Anfang 2003 zur Förderung des Verständnisses der AD und Bündelung der zahlreichen auf die Erkrankung abgerichteten Forschungsvorhaben gegründet (Mueller, Weiner et al. 2005). Die ursprüngliche Zielsetzung der ADNI bestand darin, herauszufinden, ob durch eine Kombination aus seriell durchgeführter MRT-Bildgebung, funktioneller PET-Untersuchungen, Erfassung von Biomarkern und der Erhebung klinischer Befunde, das Voranschreiten des Stadiums der leichten kognitiven Einschränkungen (MCI) bzw. früher Stadien der AD gemessen werden kann. Ein weiteres Ziel des Projektes umfasste die Entwicklung optimierter Methoden, um in longitudinalen, multizentrischen

Studien eine einheitliche Erhebung und Verarbeitung von Bilddaten gewährleisten zu können (Mueller, Weiner et al. 2005). Dies sollte zur Identifikation von charakteristischen Zusammenhängen zwischen den Prodromalstadien der Erkrankung, bis hin zum voll ausgeprägten Erscheinungsbild der AD führen und so zu einer Verbesserung der verfügbaren Diagnostik und Erfassung potenzieller Therapieeffekte neuer medikamentöser Behandlungsansätze beitragen (Weiner, Aisen et al. 2010). Um internationale Bemühungen zur Erforschung der AD zu fördern, stellte die Initiative die Ergebnisse der bildgebenden und die klinischen Untersuchungen Wissenschaftlern weltweit in einer frei zugänglichen Datenbank zur Verfügung (Weiner, Veitch et al. 2017).

2.2 Histopathologische Merkmale der Alzheimer-Erkrankung

Die der AD zugrundeliegenden neuropathologischen Veränderungen werden durch intrazerebrale Ablagerung von β -Amyloid ($A\beta$), und Tau-Protein charakterisiert (Braak and Braak 1991). Durch enzymatische Spaltung der Vorläuferstruktur, dem sog. Amyloid-Precursor-Protein (APP) durch β - und γ -Sekretasen wird das $A\beta$ -Peptid freigesetzt. Dieses Peptid weist mehrere Isoformen auf, welche sich in der Anzahl an Aminosäuren unterscheiden (Sisodia and Price 1995). Normalerweise unterliegt der Metabolismus von $A\beta$ einem Gleichgewicht, in diesem physiologischen Zustand geht man davon aus, dass durch $A\beta$ ein modulierender Einfluss auf die Erregbarkeit von Synapsen ausgeübt wird (Selkoe 1993). Ein Ungleichgewicht zwischen Synthese und Abbau von $A\beta$, führt allerdings zu einer Amyloid-Akkumulation (Funato, Yoshimura et al. 1998). In Folge dessen kommt es zur Entstehung von extrazellulären Amyloidablagerungen, den sog. $A\beta$ -Plaques, wobei

besonders das Peptid A β 42 die Bildung von A β -Plaques zu begünstigen und gleichzeitig einen schädigenden Einfluss auf umliegende Nervenzellen auszuüben scheint (Duyckaerts, Delatour et al. 2009). Es konnte außerdem gezeigt werden, dass diese für die AD-charakteristischen Amyloidablagerungen bereits vor der Manifestation erster klinischer Symptome in Erscheinung treten. (Villemagne, Burnham et al. 2013). Die Ansammlung von A β , hauptsächlich dem Peptid A β 40, in den Gefäßwänden der intrazerebralen Blutgefäße, kann zudem die Ausbildung einer zerebralen Amyloid-Angiopathie (CAA) bedingen (Serrano-Pozo, Frosch et al. 2011). Die zweite charakteristische neuropathologische Veränderung im Gehirn von AD-Patienten, wird durch intrazelluläre Aggregate des Tau-Proteins dargestellt, den sog. neurofibrillary tangles (NFT) (Braak, Braak et al. 1994). Physiologisch ist Tau ein lösliches, intrazellulär vorkommendes Protein, welches eine enge Assoziation mit den Mikrotubuli aufweist (Augustinack, Schneider et al. 2002). Durch Stabilisierung der Mikrotubuli scheint es die Transportvorgänge an den Axonen der Nervenzellen zu erleichtern (Wang and Mandelkow 2016). Findet eine abnorme Hyperphosphorylierung des Tau-Proteins statt, resultiert dies in einer verminderten Affinität des Proteins zu den Mikrotubuli und es kommt zu einer intrazellulären Aggregation der Tau-Proteine und Ausbildung von Filamenten (Ko, Ko et al. 1999). Im Rahmen der Amyloidhypothese der AD geht man davon aus, dass die A β -Akkumulation am Anfang einer Kaskade steht, die zu Tau-Aggregation, oxidativem Stress und neuronalen Dysfunktionen führt (Golde 2005). Zudem konnte gezeigt werden, dass die vermehrte A β -Aggregationen auch in einer gesteigerten Bildung von Tau-Neurofibrillen führen kann (Gotz, Chen et al. 2001). Nach neuesten Erkenntnissen führt die Akkumulation von A β sowie Tau-Protein sowohl zu

direkten als auch zu indirekten neurotoxischen Prozessen und zu einer insgesamt gesteigerten Neuroinflammation (Cisternas, Taylor et al. 2019). Diese Entzündungsprozesse sind Bestandteile der gemeinsamen Endstrecke des neuronalen Zellunterganges (Palop and Mucke 2010). Für die Entwicklung zielgerichteter Therapiemöglichkeiten wird der weiteren Erforschung der multifaktoriellen Genese von A β -Plaques und Bildung von Tau-Aggregaten sowie deren Einfluss auf die klinische Manifestation der AD eine entscheidende Rolle zukommen. Außerdem wird es von großer Bedeutung sein, geeignete Biomarker zu etablieren, um die der Erkrankung zugrundeliegenden neurodegenerativen Prozesse möglichst sensitiv abbilden zu können.

2.3 Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei der Alzheimer-Erkrankung

Die im Verlauf der AD auftretenden pathologischen Veränderungen können durch Untersuchungen mittels PET dargestellt werden (Camus, Payoux et al. 2012). Radioaktiv markierte Trägerstoffe, sog. Radiotracer, ermöglichen es, intrazerebrale A β -Ablagerungen und degenerativ veränderte neuronale Aktivitätsmuster *in vivo* abzubilden (Klunk, Engler et al. 2004). Die Ergebnisse der molekularen PET-Bildgebung können, ergänzend zu klinischen Untersuchungsbefunden, sowohl bei der Diagnosefindung als auch bei einer Abschätzung der Prognose neurodegenerativer Erkrankungen einen wichtigen Beitrag leisten (Nasrallah and Wolk 2014). Darüber hinaus erlaubt die Verwendung von spezifischen A β -bindenden Radioliganden die Detektion und Quantifizierung der zerebralen Amyloid-Last, sowohl bei bereits vollausgeprägter AD als auch in Frühstadien der Erkrankung (Wong, Rosenberg et al. 2010). Anfänglich war jedoch die klinische Anwendbarkeit des β -

Amyloid-Radiotracer $[^{11}\text{C}]$ -Pittsburgh Compound B ($[^{11}\text{C}]$ -PiB) durch seine mit ca. 20 Minuten äußerst kurze Halbwertszeit auf Institutionen limitiert, die direkten Zugang zu einem Zyklotron besaßen. So konnte erst die Verwendung von $[^{18}\text{F}]$ radioaktiv markierten Substanzen mit deutlich verlängerter Halbwertszeit von 110 min, wie z.B. $[^{18}\text{F}]$ -Florbetapir ($[^{18}\text{F}]$ -AV45), den klinischen Einsatz der Amyloid-Tracer deutlich erleichtern (Clark, Schneider et al. 2011). Die $[^{18}\text{F}]$ -AV45 Bildgebung wurde durch Studien, die den Nachweis von A β mittels Autopsie und mittels $[^{18}\text{F}]$ -AV45-PET verglichen und darin signifikant übereinstimmende Ergebnisse zeigen konnten, als valides Instrument zur Bestimmung von zerebralen A β -Plaques etabliert (Clark, Pontecorvo et al. 2012). Zudem haben mehrere Untersuchungen mit den Amyloidtracern $[^{11}\text{C}]$ -PiB und $[^{18}\text{F}]$ -AV45 analoge Resultate bestätigt (Wolk, Zhang et al. 2012). Mit Hilfe longitudinaler $[^{11}\text{C}]$ -PiB-PET Bildgebung konnte außerdem gezeigt werden, dass die Dynamik der A β -Akkumulation nach einer Frühphase der schnellen A β -Anreicherung im weiteren Verlauf der Erkrankung zunächst verlangsamt und die absolute A β -Last schließlich ein Plateau erreicht (Jack, Wiste et al. 2013). Durch die Möglichkeit der Erfassung dieser AD-charakteristischen Pathologie Jahre vor dem Auftreten erster klinischer Symptome und ausgeprägter Veränderungen der Hirnvolumina, können antiamyloide Therapieversuche frühzeitig eingeleitet werden (Villemagne, Burnham et al. 2013). Der Einsatz des Biomarkers $[^{18}\text{F}]$ -Fluorodesoxyglucose ($[^{18}\text{F}]$ -FDG) erlaubt zudem die Abbildung synaptischer Aktivitätsmuster des Gehirns (Segobin, La Joie et al. 2015). Unter Verwendung der $[^{18}\text{F}]$ -FDG Bildgebung lässt sich so die im Rahmen der AD auftretende Abnahme des zerebralen Glukose-Metabolismus darstellen (Jagust, Gitcho et al. 2006). Der Nachweis einer reduzierten zerebralen

Stoffwechselaktivität allein kann allerdings nicht als spezifisches Merkmal der AD gewertet werden. Vielmehr konnte gezeigt werden, dass im Verlauf der AD ein charakteristisches regionales Muster des verringerten zerebralen Glukose-Metabolismus entsteht (Johnson, Fox et al. 2012). So sind zunächst spezifische Gehirnregionen wie posteriorer cingulärer Cortex (PCC), Precuneus, Hippocampus, sowie Teile des Parietal- und Temporallappens und in weiter vorangeschrittenen Erkrankungsstadien auch Anteile des präfrontalen Cortex besonders von einer Zunahme der metabolischen Defizite betroffen (Mosconi, Mistur et al. 2009). Ferner besteht eine direkte Assoziation zwischen dem Ausmaß des verringerten zerebralen Glukose-Metabolismus und dem Schweregrad der AD (Mosconi 2005). Eine Reduktion des Glukose-Stoffwechsels in diesen charakteristischen Regionen lässt sich auch bei Patienten mit MCI, die sich an der Schwelle des Voranschreitens zur Manifestation der AD befinden, feststellen (Drzezga, Lautenschlager et al. 2003). Zudem weist der abnehmende zerebrale Glukosestoffwechsel eine signifikante Korrelation zu den im Laufe der Erkrankung progredienten kognitiven Einschränkungen auf, während die Amyloid-Last bei bereits bestehender AD auf einem hohen Niveau relativ stabil zu bleiben scheint (Engler, Forsberg et al. 2006). Die erweiterte klinische Verfügbarkeit der *in vivo* PET-Diagnostik leistet einen entscheidenden Beitrag, um neue Erkenntnisse über den Verlauf der AD sammeln zu können und um geeignete Patientenkohorten für antiamyloide Therapie-Studien selektieren zu können. Daher ist davon auszugehen, dass die Anforderungen an die PET-Bildgebung kontinuierlich wachsen werden, um auch post-interventionelle Veränderungen in bestimmten Gehirnregionen und deren Assoziation mit Veränderungen der klinischen Symptomatik der AD darstellen zu können (Nordberg 2011).

2.4 Verwendung der Referenzregion in der PET-Bildgebung

Die Verwendung einer Referenzregion ermöglicht es, die in molekularen PET-Untersuchungen ermittelten Standard-Uptake-Values (SUVs) zu normalisieren. Dadurch kann eine Verringerung der Varianzen der ermittelten Werte erreicht werden (Minoshima, Frey et al. 1995). Durch die Normalisierung der SUVs können sowohl die bei wiederholten Untersuchungen eines einzelnen Probanden erfassten Messwerte als auch die bei verschiedenen Studienteilnehmern individuell erfassten Werte besser miteinander verglichen werden (Yakushev, Landvogt et al. 2008). Dabei spielt die Auswahl einer geeigneten Referenzregion eine entscheidende Rolle um geeignete Standard-Uptake-Value-Ratios (SUVRs) für die relative Quantifizierung der bei der AD auftretenden zerebralen A β -Last mittels PET-Untersuchungen berechnen zu können. Daher wurden in vorangegangenen Studien diverse Kriterien definiert, die ein ideales Referenzgewebe erfüllen sollte. Zum einen sollte es eine möglichst genaue Differenzierung zwischen den verschiedenen Diagnosegruppen der AD erlauben (Dukart, Mueller et al. 2010). Zum anderen sollte die Referenzregion zuverlässig ermittelbar sein, durch neurodegenerativen Prozessen allenfalls minimal beeinträchtigt werden, durch externe physiologische Einflüsse wenig betroffen sein und sich in ihr bei gesunden Kontrollpersonen (HC) keine signifikanten Abweichungen bezüglich der Aufnahme eines Radiotracers ergeben (Yakushev, Landvogt et al. 2008). Im Rahmen mehrerer Untersuchungen konnten Cerebellum (CBL), Pons/Hirnstamm (BST), Global Mean und Reference Cluster als geeignete Referenzregionen für die Erfassung des zerebralen Glukosemetabolismus mittels [^{18}F]-FDG Bildgebung festgelegt werden (Dukart, Perneczky et al. 2013). Dahingegen erfolgte die Auswertung der intrazerebralen A β -Last mit

[¹⁸F]-AV45- und [¹¹C]-PiB-PET zunächst unter Verwendung der grauen Hirnsubstanz (GM) des CBL oder des kompletten CBL als Referenzgewebe (Weiner, Veitch et al. 2013). Für die mit der GM des CBL normalisierten SUV-Werte konnte jedoch in longitudinalen [¹¹C]-PiB Untersuchungen eine starke interindividuelle Abweichung der Messwerte festgestellt werden (van Berckel, Ossenkuppele et al. 2013). Die Erkenntnisse aktueller Studien legen zudem die Vermutung nahe, dass die subkortikale weiße Hirnsubstanz (WM) als Referenzregion für die SUV-Normalisierung in der funktionellen PET-Bildgebung mit dem Amyloid-Tracer [¹⁸F]-AV45 von Vorteil ist (Brendel, Hogenauer et al. 2015). Gerade in longitudinalen Untersuchungen konnte durch Normalisierung der PET-Messwerte mit WM eine geringere Variabilität und höhere Genauigkeit der Ergebnisse erreicht werden (Chen, Roontiva et al. 2015). Diese Eigenschaften ermöglichen zudem eine verbesserte Trennschärfe zwischen den Diagnosegruppen HC, MCI und AD (Brendel, Hogenauer et al. 2015). Die Identifikation einer idealen Referenzregion spielt weiterhin eine entscheidende Rolle um die Quantifizierung der zerebralen Aβ-Last bei AD-Patienten mittels molekularer PET-Bildgebung verbessern zu können.

2.5 Risikofaktoren der Alzheimer-Erkrankung

Neben ansteigendem Lebensalter konnten mehrere genetische Faktoren identifiziert werden, die das Risiko für das Auftreten der AD erhöhen (Hickman, Faustin et al. 2016). So sind Mutationen der Gene für das transmembranäre APP oder Presenilin 1 (PS1) und 2 (PS2), mit der selteneren, autosomal-dominant vererbbaeren, familiären Form der AD assoziiert, die durch Manifestation klinischer Symptome vor dem 65.

Lebensjahr gekennzeichnet ist (Selkoe and Hardy 2016). Auch konnte gezeigt werden, dass das Apolipoprotein E (ApoE) Gen sowohl mit der wesentlich häufigeren, sporadischen Form der AD, charakterisiert durch Symptommanifestation nach dem 65. Lebensjahr, als auch mit der familiären Form der AD verbunden ist (Verghese, Castellano et al. 2011). ApoE ist ein mit dem Cholesterintransport assoziiertes polymorphes Protein (Mahley and Rall 2000). Im Vergleich zu anderen Plasma-Lipoproteinen besitzt ApoE eine besondere Relevanz für das Nervensystem, da es durch die Mobilisierung und Umverteilung von Cholesterin zu Wachstum und Reparatur der Myelinscheiden und neuronalen Zellmembranen beiträgt (LeBlanc and Poduslo 1990). ApoE wird durch ein Gen auf dem langen Arm des Chromosoms 19 kodiert, welches unterschiedliche Allele, hauptsächlich $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ und $\epsilon 4$ aufweist und so mehrere Isoformen determiniert (Mahley 1988). Das Vorhandensein des $\epsilon 2$ Allels des ApoE Gens übt einen protektiven Einfluss auf die Entwicklung der AD aus (Corder, Saunders et al. 1994). Im Gegensatz dazu konnte gezeigt werden, dass die Ausprägung von einem oder mehreren ApoE $\epsilon 4$ (ApoE4) Allelen einen der genetischen Hauptrisikofaktoren für das Auftreten der AD darstellt (Leduc, Domenger et al. 2011). Zusätzlich konnte bei bis zu 60% der AD-Patienten das Vorhandensein von ApoE4 nachgewiesen werden (Ward, Crean et al. 2012). In den Prodromalstadien der Erkrankung ist die Gegenwart von ApoE4 mit stärkeren Einschränkungen der kognitiven Funktionen, der alltäglichen Aktivitäten und des Erinnerungsvermögens assoziiert (Farlow, He et al. 2004). Außerdem ist ApoE4 mit einem erhöhten Risiko verbunden, dass die Vorläuferstadien der Erkrankung zur vollen Manifestation der AD voranschreiten (Elias-Sonnenschein, Viechtbauer et al. 2011). Bei Trägern von ApoE4 Allelen

konnte sowohl eine gesteigerte Akkumulation als auch Aggregation von intrazerebralem A β nachgewiesen werden, was wahrscheinlich auf einen verringerten A β -Abbau zurückzuführen ist (Poirier, Davignon et al. 1993). Auch scheint A β in Gegenwart von ApoE4 eine erhöhte Neurotoxizität aufzuweisen (Winblad, Amouyel et al. 2016). Zusätzlich ist ApoE4 mit einer Verminderung des zerebralen Glukosemetabolismus assoziiert, einem weiteren pathophysiologischen Merkmal der AD (Strittmatter, Saunders et al. 1993). Ferner spielt das ApoE4 bei der Regulation des Lipidstoffwechsels eine wichtige Rolle, wobei die genauen Mechanismen wie es hierbei die physiologischen Prozesse beeinflusst weiterhin unklar sind (Villeneuve, Brisson et al. 2014). Verschiedenen Studien haben zudem gezeigt, dass ein Gewichtsverlust in höherem Lebensalter mit frühen Stadien der AD sowie anderer Demenzformen verbunden ist (Buchman, Wilson et al. 2005). Die Abnahme des Körpergewichtes kann dabei schon Jahre bevor die ersten klinischen Symptome der Demenz in Erscheinung treten beginnen (Johnson, Wilkins et al. 2006). Außerdem konnte eine Assoziation des in höherem Lebensalter auftretenden Gewichtsverlustes mit einem gesteigerten Risiko von MCI, einer wichtigen Prodromalstufe der AD, nachgewiesen werden (Alhurani, Vassilaki et al. 2016). Ein niedriger Ausgangs Body-Mass-Index (BMI) in hohem Lebensalter sowie ein neu aufgetretener Gewichtsverlust stellen zudem zwei Faktoren dar, die das Risiko der Progression von den Prodromalstadien zur vollen Ausprägung der AD signifikant erhöhen (Sobow, Fendler et al. 2014). Trotz intensiver wissenschaftlicher Bemühungen konnte die ursächliche Verbindung zwischen niedrigem Körpergewicht in höherem Lebensalter und der Entwicklung einer Demenz, bzw. den Vorläuferstadien dementieller Erkrankungen, bisher nicht ausreichend geklärt werden. Auch die

Interaktionen zwischen den verschiedenen Risikofaktoren der AD sind aktuell noch nicht vollständig verstanden.

3. Inhalte der Promotionsarbeit

3.1 Einfluss der Auswahl der Referenzregion auf die Quantifizierung der Amyloid-Pathologie in der [¹⁸F]-AV45 PET-Untersuchung

Blautzik J, Brendel M, Sauerbeck J, **Kotz S**, Scheiwein F, Bartenstein P, Seibyl J, Rominger A; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.

Reference region selection and the association between the rate of amyloid accumulation over time and the baseline amyloid burden. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017 Aug;44(8):1364-1374.

Um das Ansprechen neuer antiamyloider Therapieansätze untersuchen zu können, ist eine möglichst genaue Abbildung der zerebralen A β -Last und eine sensitive Erfassung von Veränderungen der A β -Akkumulation im Verlauf der AD erforderlich. Jedoch besteht bisher kein eindeutiger Konsens, welche Referenzregion bei Amyloid-PET-Untersuchungen am besten geeignet ist, um mittels SUVR-Bestimmung die A β -Deposition zu quantifizieren. Ob die in longitudinalen [¹¹C]-PiB-PET Studien mit den Referenzgeweben CBL, BST oder Pons, gezeigte invertierte U-förmige Assoziation der A β -Akkumulation im zeitlichen Verlauf zur anfänglichen A β -Last sich auch bezogen auf andere Referenzregionen reproduzieren lässt, ist Gegenstand aktueller Untersuchungen (Villain, Chetelat et al. 2012). Daher beschäftigten wir uns im Rahmen meiner Ko-Autorenschaft „**Reference region selection and the association between the rate of amyloid accumulation over time and the baseline amyloid burden**“ mit der Fragestellung, ob die subkortikale WM als Referenzgewebe eine verbesserte Berechnung der SUVR des Amyloid-Tracers [¹⁸F]-AV45 ermöglicht und wie sich die Assoziation der longitudinale A β -Akkumulation zur initialen A β -Last bezogen auf WM darstellen lässt (Blautzik, Brendel et al. 2017).

Wir analysierten hierfür die Daten von 404 Probanden, die im Rahmen der Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) zum Baseline (BL)- und 2-Jahres Follow-Up (FU)- Zeitpunkt eine [^{18}F]-AV45 PET- und T1-gewichtete MRT-Bildgebung erhalten hatten. Die Studienpopulation setzte sich aus 144 HC Probanden, 225 Teilnehmern mit MCI und 35 AD-Patienten zusammen. Aus der ADNI-Datenbank verwendeten wir außerdem Angaben zu Alter, Geschlecht, Bildungslevel (gemessen in Ausbildungsjahren) und Vorhandensein von ApoE4-Allelen. Die aus ADNI entnommenen Datensätze der [^{18}F]-AV45-PET- und der T1-gewichteten MRT-Bilder wurden automatisch mit PNEURO (Version 3.5., PMOD Technologies, Zürich, Switzerland) prozessiert. Zunächst wurden die T1-gewichteten MRT-Bilddatensätze in den standardisierten Montreal Neurological Institute (MNI) Raum überführt. Dann erfolgte die Segmentierung der MRT-Daten in GM, WM und Cerebrospinalflüssigkeit (CSF). In Anlehnung an den Atlas nach Hammers wurde die GM jedes Probanden in 83 individuelle supra- und infratentorielle volumes-of-interest (VOI) unterteilt (Hammers, Allom et al. 2003). Die jeweiligen GM VOIs des frontalen, parietalen und temporalen Cortex sowie des precunealen/posterioren cingulären Gyrus wurden zusammengefasst, um eine kombinierte (COMP)-VOI zu bilden. Die individuellen WM VOIs wurden mit Hilfe der von Brendel et al. detailliert beschriebenen Segmentierungsprozesse gebildet (Brendel, Hogenauer et al. 2015). Um die VOIs der MRT-Daten aus dem MNI-Standardraum auf die korrespondierenden PET-Bilddaten überführen zu können, nutzten wir inverse lineare und nichtlineare Transformationsprozesse. Die Normalisierung der SUVs erfolgte anhand von drei unterschiedlichen Referenzregionen. Hierzu wählten wir das GM-segmentierte CBL, BST und die subkortikale WM. Um individuelle SUVRs

zu determinieren, wurde das Verhältnis der gemittelten SUVs der COMP-VOI zu den gemittelten SUVs der jeweiligen Referenzregionen gebildet. Für alle Studienteilnehmer berechneten wir für beide Untersuchungszeitpunkte (BL und FU) je drei individuelle SUVs (COMP/CBL, COMP/BST, COMP/WM). Neben Maßnahmen zur Qualitätskontrolle beinhaltete die Verarbeitung der Bilddaten auch eine VOI-basierte Partialvolumeneffektkorrektur (PVEC), um den möglichen Einfluss einer progressiven kortikalen Atrophie auf die longitudinale Erfassung der zerebralen Amyloid-Last entsprechend berücksichtigen zu können (Rullmann, Dukart et al. 2016). Diese PVEC wurde analog der Veröffentlichung von Brendel et al. durchgeführt (Brendel, Hogenauer et al. 2015). Für die statistischen Datenanalysen verwendeten wir SPSS (Version 23.0, IBM, Chicago, IL). Die Berechnungen wurden nach den Kovariablen Alter, Geschlecht, Ausbildungslevel und ApoE4-Status kontrolliert. Ergebnisse mit $p < 0,05$ werteten wir als signifikant. Für den Fall, dass sich in verschiedenen Berechnungsmethoden Signifikanzen zeigten, nutzten wir des Akaike-Informationskriteriums (AIC), um die am besten zutreffende Berechnungsmethode zu identifizierten (Akaike 1973).

Um die individuelle Assoziation der absoluten Veränderung (Δ) der SUVR zwischen der zum Zeitpunkt des 2-Jahres FU und der bei der BL-Untersuchung gemessenen SUVR zu ermitteln, verwendeten wir lineare, logarithmische und quadratischen Regressionsanalysen.

Für Analysen mit COMP/BST ($p < 0,0001$; Abbildung 1B) und COMP/WM ($p < 0,05$; Abbildung 1C) zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen Δ SUVR und SUVR am BL-Zeitpunkt während bei COMP/CBL keine Signifikanz bestand ($p > 0,05$; Abbildung 1A). Die Ergebnisse der quadratischen Regressionsanalysen ließen sich als invertierter U-förmiger Kurvenverlauf

abbilden, was bestätigte, dass die Rate der longitudinalen Amyloid-Akkumulation auch bei Verwendung von WM als Funktion der Amyloid-Last zum Zeitpunkt der BL-Untersuchung abgebildet werden kann.

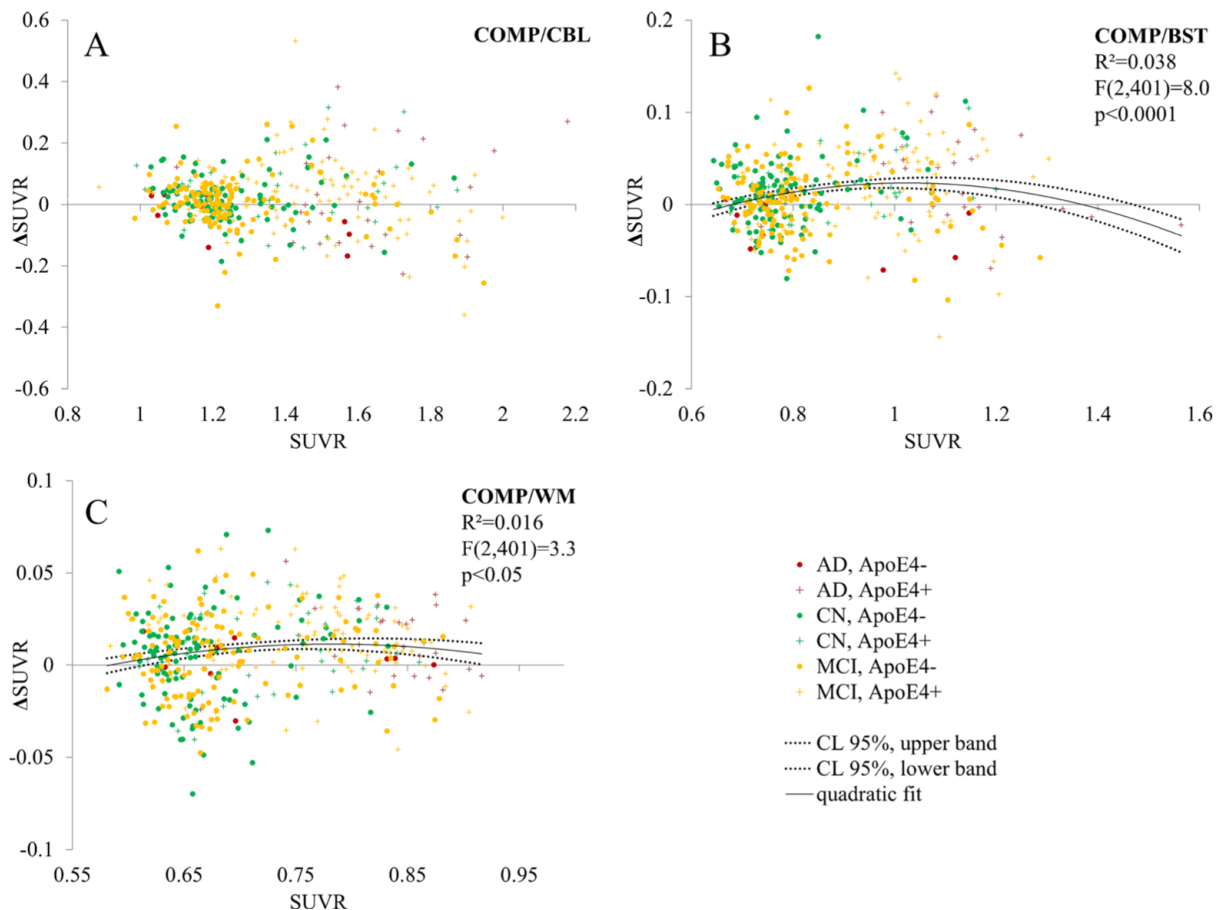


Abbildung 1: Absolute Veränderung (Δ) der SUVR über einen Zeitraum von 2 Jahren (Ordinate) als Funktion der individuellen Baseline-SUVR (Abszisse), berechnet für eine kombinierte (COMP) VOI der Grauen Substanz in Relation zu GM-segmentiertem Cerebellum (CBL, A), Hirnstamm (BST, B) und Weißer Substanz (WM, C). Die durchgezogene Linie repräsentiert das am besten passende Berechnungsmodell für COMP/BST und COMP/WM. Die gepunkteten Linien umschließen das 95% Konfidenzintervall der Ergebnisse der Regressionsanalysen.

Mit dem Ziel eine optimierte Methode für die SUVR-basierte Quantifizierung von longitudinalen Veränderungen der Aufnahme des Amyloid-Tracers [^{18}F]-AV45 zu definieren, befassten wir uns außerdem mit der Untersuchung charakteristischer SUV-Merkmale. Dafür wurden zunächst zu beiden

Untersuchungszeitpunkten SUV-Werte für die Referenzregionen sowie die COMP-VOI bestimmt, die prozentualen Veränderungen ($\% \Delta$) der SUVs im longitudinalen Verlauf erfasst und die jeweiligen Standardabweichungen (SD) berechnet. Anschließend korrelierten wir mit Hilfe der Pearsons-Korrelation die BL- und FU-COMP-SUVs mit den SUVs der Referenzregionen zu BL- und FU-Zeitpunkt und analysierten die Assoziation der $\% \Delta$ SUVs der COMP-VOI mit den $\% \Delta$ SUVs der Referenzregionen.

Die SUVs der Referenzregionen BST und WM waren sowohl zum BL- als auch zum FU-Zeitpunkt signifikant ($p < 0,001$) höher als die SUV der COMP-VOI, während sich für die Normalisierung der SUV mit CBL deutlich niedrigere Ergebnisse zeigten ($p < 0,001$). Die für COMP-VOI errechneten SUVs wiesen außerdem eine größere SD ($SD-BL(\%) = 19\%$ & $SD-FU(\%) = 20\%$) als die SUV-Werte der drei Referenzregionen auf. Der unterschiedlich stark ausgeprägte Einfluss der verschiedenen

Referenzregionen auf die SUVR-Berechnung, schwach ausgeprägt bei Verwendung von CBL und wesentlich stärker ausgeprägt bei Verwendung von BST und WM, wird in Abbildung 2 veranschaulicht. Passend zu den in Abbildung 2 dargestellten Ergebnissen konnte zudem eine deutliche, hoch signifikante Korrelation zwischen der COMP-VOI SUV und der WM SUV zu BL- und FU-Zeitpunkt ($r-BL = 0,78$, $r-FU = 0,79$; $p < 0,001$) nachgewiesen werden. Diese Assoziation war bezogen auf CBL und BST zwar signifikant, aber wesentlich geringer ausgeprägt.

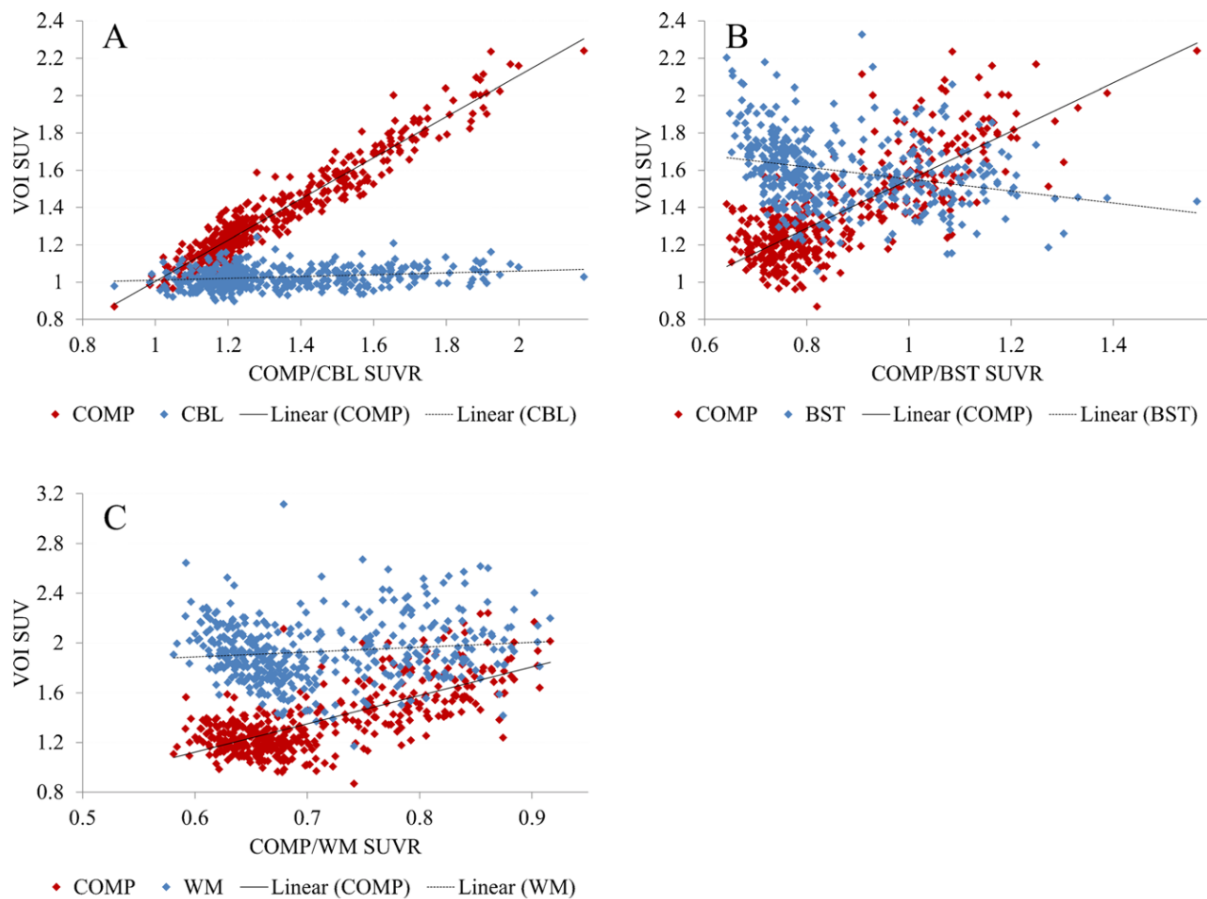


Abbildung 2: Die Graphen A-C zeigen die Verteilung der COMP-VOI SUVs und der korrespondierenden SUVs der Referenzregionen (Ordinate) als Funktion der zugehörigen SUVR-Berechnungen zum BL-Zeitpunkt (Abszisse). Die durchgezogenen und gepunkteten Linien dienen zur Veranschaulichung der signifikanten ($p < 0,05$) Assoziationen zwischen den SUV-Werten der COMP-VOI und der jeweiligen Referenzregionen. Zu erkennen ist der variable Einfluss der verschiedenen SUVs auf die SUVR-Berechnung. Der geringste Einfluss einer Referenzregion und somit stärkste Einfluss der COMP-VOI zeigte sich bei COMP/CBL (A). Für COMP/BST zeigten sich divergente Ergebnisse der SUVs von COMP und BST, hohe SUVR-Werte ergaben sich dabei aus hohen Werten der COMP SUVs und niedrigen Werten der BST SUVs und umgekehrt (B). Bei der Verwendung von WM zur SUV-Normalisierung waren hohe Werte der COMP SUVs mit hohen WM SUVs assoziiert, suggerierend, dass WM einen abschwächenden Einfluss auf die SUVR-Berechnung ausübt (C).

Die longitudinalen Veränderungen der SUV waren für die COMP-VOI (2,03% \pm 8,40%) am stärksten ausgeprägt, was darauf schließen lässt, dass der größte Einfluss auf longitudinale SUVR-Veränderungen von Veränderungen der SUV innerhalb der COMP-VOI ausgeübt wurde. Der Beitrag der

verschiedenen Referenzregionen zu den Δ SUVRs variierte deutlich, wobei für BST und WM ein relevanter Einfluss auf die Δ SUVR gezeigt werden konnte. Longitudinale Veränderungen der SUV innerhalb der COMP-VOI wiesen eine unterschiedlich stark ausgeprägte Korrelation zu den longitudinalen SUV-Veränderungen innerhalb der Referenzregionen auf ($p < 0,001$). Die höchste Korrelation zeigte sich hierbei zwischen COMP-VOI und WM ($r = 0,94$). Anhand dieser Ergebnisse ließ sich der Rückschluss ziehen, dass die Δ SUVs der WM Referenzregion im Vergleich zu BST und CBL, am ehesten die Δ SUVs der COMP-Region widerspiegeln.

Zusammenfassend konnten wir bestätigen, dass die Assoziation zwischen Amyloid-Akkumulation im zeitlichen Verlauf und der anfänglichen Amyloid-Last auch unter Verwendung von WM als Referenzregion im Sinne einer invertierten U-förmigen Funktion der Amyloid-Last zum Baseline-Zeitpunkt dargestellt werden kann. Zudem zeigten unsere Ergebnisse, dass die Auswahl der Referenzregion großen Einfluss auf die SUV-Berechnung bei PET-Untersuchungen mit dem Amyloid-Tracer [^{18}F]-AV45 hat. Darin spiegelt sich das Ausmaß der Kovarianz zwischen den SUVs der COMP-VOI und den SUVs der unterschiedlichen Referenzgewebe wider. Die signifikante Übereinstimmung zwischen den SUVs von COMP-VOI und WM in unseren Korrelationsanalysen, deutet auf eine funktionelle Verbindung dieser beiden Gehirnregionen hin. Allerdings ist die physiologische Grundlage für diese Assoziation weiterhin unklar. Wir vermuten, dass der Einfluss von Veränderungen des zerebralen Blutflusses (CBF) auf die regionale Verteilung der Radioliganden dabei eine wichtige Rolle spielen könnte.

3.2 Interaktion von Risikofaktoren und Auswirkung auf Amyloid-Pathologie und PET-Biomarker bei der Alzheimer-Erkrankung

Blautzik J*, **Kotz S***, Brendel M, Sauerbeck J, Vettermann F, Winter Y, Bartenstein P, Ishii K, Rominger A; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.

Relationship Between Body Mass Index, ApoE4 Status, and PET-Based Amyloid and Neurodegeneration Markers in Amyloid-Positive Subjects with Normal Cognition or Mild Cognitive Impairment.

J Alzheimers Dis. 2018;65(3):781-791.

Anhand der in 2.1. beschriebenen Publikation konnten wir zeigen, dass unter Verwendung der WM als Referenzregion die in der [¹⁸F]-AV45-PET-Bildgebung darstellbare kortikale A β -Last im Gehirn von AD-Patienten äußerst sensitiv quantifiziert werden kann. In Folge dessen war es von großem Interesse für uns, ob die Anwendung dieser optimierten Methode zur Erfassung AD-charakteristischer Pathologien ein besseres Verständnis der komplexen Zusammenhänge zwischen den der Erkrankung zugrundeliegenden neurodegenerativen Prozessen, den für AD typischen Risikofaktoren und den verschiedenen klinischen sowie präklinischen Manifestationsformen der AD ermöglichen könnte. Daher befassten wir uns im Rahmen meiner geteilten Erstautorenschaft „**Relationship Between Body Mass Index, ApoE4 Status, and PET-Based Amyloid and Neurodegeneration Markers in Amyloid-Positive Subjects with Normal Cognition or Mild Cognitive Impairment**“ mit der Fragestellung, ob durch das Vorhandensein von ApoE4, einem der genetischen Hauptrisikofaktoren für die Entstehung von AD, ein modifizierender Einfluss auf die Assoziation zwischen Gewichtsveränderungen und der mittels PET-Bildgebung darstellbaren A β -Pathologie bzw. neurodegenerativen PET-Biomarkern der AD ausgeübt wird (Blautzik, Kotz et al. 2018)

Dafür analysierten wir die Daten von 368 A β -positiven, als HC und MCI klassifizierten Probanden, die im Rahmen von ADNI eine [^{18}F]-AV45-PET-, [^{18}F]-FDG PET- und T1-gewichtete MRT-Bildgebung erhalten hatten. Die A β -Positivität der Studienteilnehmer wurde durch den in der ADNI-Datenbank enthaltenen SUVR-Schwellenwert von $\geq 1,10$ definiert, der als objektives Kriterium für die quantitative Klassifizierung von A β -positiven und A β -negativen Fällen mittels [^{18}F]-AV45 PET gilt (Joshi, Pontecorvo et al. 2012). In mehreren histopathologischen Untersuchungen konnten zudem validiert werden, dass die Verwendung dieses Schwellenwertes die Detektion von zerebralen A β -Plaques mit hoher Sensitivität (97%) und Spezifität (100%) erlaubt (Clark, Pontecorvo et al. 2012). Zusätzlich nutzten wir die in der ADNI-Datenbank enthaltenen Angaben zu Alter, Geschlecht, Bildungslevel (gemessen in Ausbildungsjahren), ApoE4-Allel-Trägerschaft, Körpergewicht, Körpergröße und den Alzheimer's disease Assessment Score (ADAS; score 0–70), als klinischen Messparameter der kognitiven Funktion der Probanden. Der individuelle BMI wurde aus dem Quotienten des Körpergewichts in Kilogramm (kg) und der Körpergröße in Metern zum Quadrat (m^2) berechnet. Zur Erfassung von longitudinalen Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit der Probanden ($\% \Delta \text{ADAS}$ pro Jahr), verwendeten wir jeweils den ersten und letzten verfügbaren ADAS-Score der Studienteilnehmer, die einen zeitlichen Mindestabstand von zwei Jahren zwischen den Score-Erhebungen aufwiesen ($n = 259$).

Analog der Vorgehensweise der vorangegangenen Publikation wurden die aus der ADNI-Datenbank entnommenen Datensätze der [^{18}F]-AV45-PET-, [^{18}F]-FDG-PET- und korrespondierenden T1-gewichteten-MRT-Bildgebung mit dem Programm PNEURO (Version 3.5., PMOD Technologies, Zürich, Switzerland) prozessiert. Die Daten wurden einer Qualitätskontrolle und einer VOI-basierten PVEC unterzogen, wie bereits ausführlich durch Brendel et al. beschrieben (Brendel,

Pogarell et al. 2015). Zunächst wurden die T1-gewichteten MRT-Bilder sowohl zu den jeweils korrespondierenden PET-Datensätzen (lineare Co-Registrierung) als auch zu dem MNI-Raum (nicht lineare Co-Registrierung) co-registriert. Dann erfolgte die Segmentierung der Bilddaten in die Kompartimente GM, WM und CSF. Für die PVEC wurden die MRT-Segmentierungen mit den korrespondierenden PET-Bildern co-registriert (Brendel, Hogenauer et al. 2015). Anschließend wurden die PVE-korrigierten PET-Datensätze räumlich in den MNI-Raum transferiert. In diesem erfolgten die VOI-basierten Analysen unter Verwendung des Atlas nach Hammers (Hammers, Allom et al. 2003). Für die [¹⁸F]-AV45 PET-Daten berechneten wir individuelle SUVs bezogen auf eine zusammengesetzte (COMP)-VOI, bestehend aus frontalem, parietalem, temporalem Kortex und PCC. Um die entsprechenden SUVRs zu erhalten, bildeten wir analog der vorangegangenen Publikation das Verhältnis der individuellen SUVs der COMP-VOI zu den SUVs der subkortikalen WM. Bezogen auf die [¹⁸F]-FDG-PET-Bilddaten, wurden aus dem Verhältnis der VOI SUVs des PCC zu den jeweiligen SUVs des gesamten CBL die individuellen SUVRs ermittelt. Der PCC wurde hierbei ausgewählt, da er eine durch die Alzheimer-Pathologie metabolisch äußerst stark kompromittierte Gehirnregion darstellt. Somit verwendeten wir zwei PET-Biomarker, um die im Rahmen der AD auftretenden neurodegenerativen Prozesse erfassen zu können. Für die Quantifizierung der kortikalen Aβ-Ablagerungen wurde die COMP/WM [¹⁸F]-AV45 SUVR und zur Abbildung des zerebralen Glukosemetabolismus die PCC/CBL [¹⁸F]-FDG SUVR herangezogen. Die statistischen Berechnungen wurden mit der SPSS-Software (Version 23.0, IBM, Chicago, IL) durchgeführt und nach den Kovariablen Alter, Geschlecht und Ausbildungsstand (gemessen in Jahren) kontrolliert. Wir werteten Ergebnisse mit $p < 0,05$ als statistisch signifikant. Für die systematischen Analysen wurden die Studienteilnehmer einerseits entsprechend ihres individuellen ApoE4-Status und andererseits in aus ApoE4-Status und BMI-Kategorie

zusammengesetzten Gruppen (ApoE4/BMI) stratifiziert. Hierzu wurden Träger von mindestens einem ApoE4-Allel als ApoE4 positiv (ApoE4(+)) und Studienteilnehmer ohne ApoE4-Allel als ApoE4 negativ (ApoE4(-)) klassifiziert. Den Kriterien der World Health Organization (WHO) entsprechend wurden Probanden mit einem BMI < 25 kg/m² als normalgewichtig, Teilnehmer mit einem BMI von 25-30 kg/m² als übergewichtig und solche mit BMI > 30 kg/m² als fettleibig eingestuft. Anschließend generierten wir für die ApoE4/BMI Stratifizierung sechs aus ApoE4-Status und BMI-Kategorie zusammengesetzte Gruppen ((1) ApoE4(-) & BMI < 25, (2) ApoE4(+) & BMI < 25, (3) ApoE4(-) & BMI 25–30, (4) ApoE4(+) & BMI 25–30, (5) ApoE4(-) & BMI > 30, (6) ApoE4(+) & BMI > 30).

Um den Zusammenhang zwischen BMI, neurodegenerativen Biomarkern in der PET-Bildgebung, initialer kognitiver Funktion und Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit im zeitlichen Verlauf (% Δ ADAS pro Jahr) in Abhängigkeit des ApoE4-Status zu untersuchen, wurden multiple lineare Regressionsanalysen verwendet.

Bei ApoE4(+) Probanden zeigte sich eine inverse Assoziation des BMI mit der kortikalen A β -Belastung ($\beta = -0,193$; $p < 0,005$) und eine positive Assoziation mit dem Glukose-Metabolismus im PCC ($\beta = 0,145$; $p < 0,05$). Dies legt die Vermutung nahe, dass durch einen höheren Ausgangs-BMI ein moderierender Einfluss auf die in Gegenwart des ApoE4-Allels normalerweise vermehrt vorhandenen neurodegenerativen PET-Biomarker ausgeübt wird. Zusätzlich ließ sich bei den ApoE4(+) Probanden mit niedrigerem BMI eine Tendenz zu größeren initialen kognitiven Defiziten beobachten ($\beta = -0,126$; $p = 0,068$). Analysen der longitudinalen Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit zeigten, dass bei ApoE4(+) Studienteilnehmern ein niedrigerer Ausgangs-BMI mit im zeitlichen Verlauf deutlich

stärker ausgeprägten kognitiven Einschränkungen verbunden war ($\beta = -0,209$; $p < 0,05$). Diese Zusammenhänge werden in Abbildung 3 veranschaulicht.

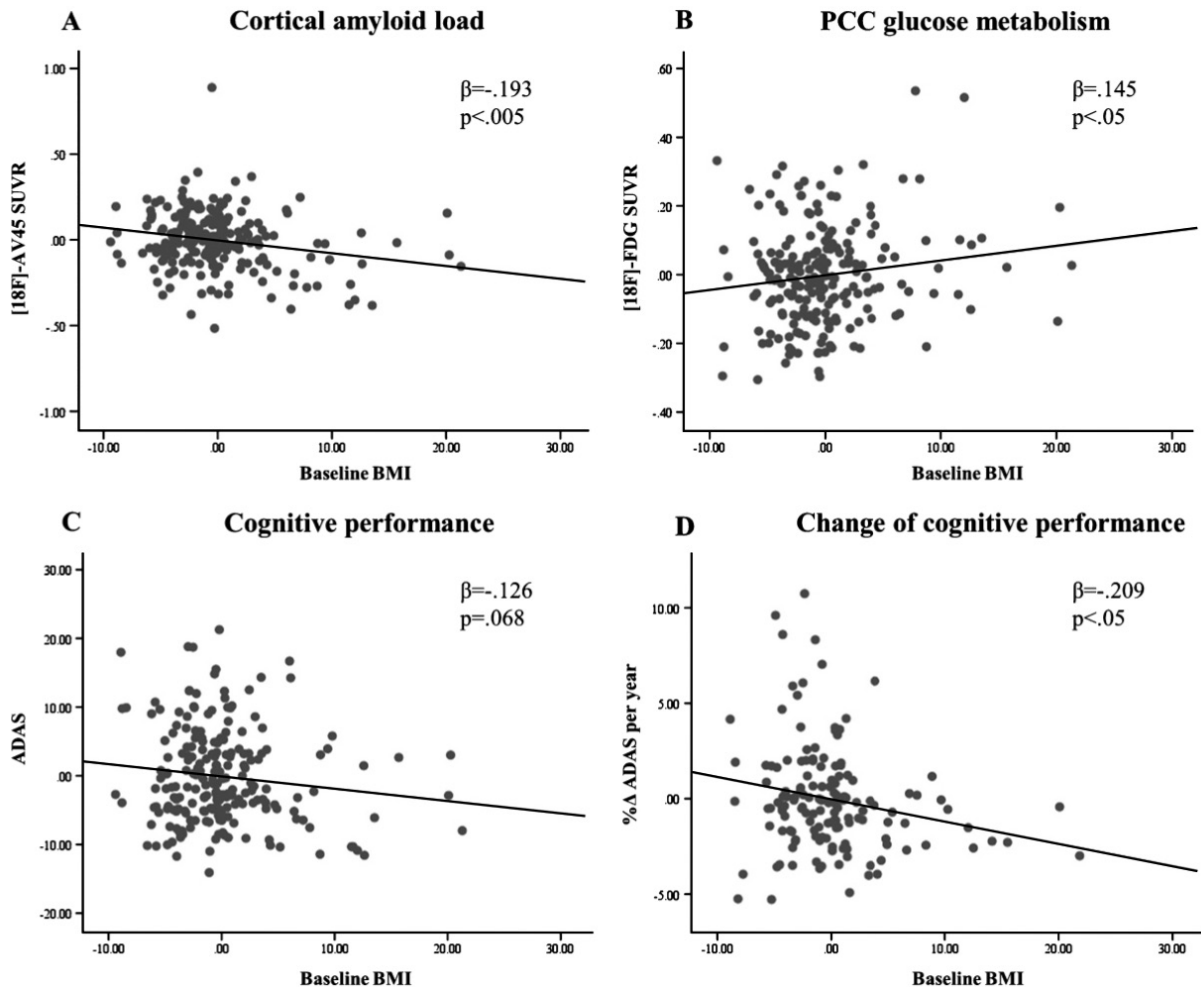


Abbildung 3: Regressionsanalysen für die Assoziation zwischen BMI und kortikaler Amyloid-Last (A), Glukosemetabolismus im PCC (B), initialer kognitiver Funktion (C) und longitudinalen Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit (D) bei ApoE4(+) Studienteilnehmern.

Bei ApoE4(-) Probanden konnten keine signifikanten Assoziationen zwischen BMI, PET-Biomarkern der Alzheimer-Erkrankung, kognitiver Funktion oder longitudinalen Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit festgestellt werden ($p > 0,05$).

In einem weiteren statistischen Modell führten wir eine multivariate Analyse der Kovarianz (MANCOVA) durch, um zu ermitteln, ob sich zwischen den sechs

kombinierten ApoE4/BMI Kategorien bezüglich der PET-Biomarker sowie der initialen kognitiven Funktion (ADAS) signifikante Unterschiede zeigen würden. Um den Einfluss der kombinierten ApoE4/BMI Kategorien auf die longitudinalen Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit zu untersuchen, nutzten wir zusätzlich eine univariate Kovarianzanalyse (ANCOVA).

Wir konnten bei den ApoE4(+) Studienteilnehmern zeigen, dass die als fettleibig eingestuftten Probanden ($[^{18}\text{F}]\text{-AV45 SUVR} = 0,87 \pm 0,20$) verglichen mit den Normalgewichtigen ($[^{18}\text{F}]\text{-AV45 SUVR} = 1,03 \pm 0,20$; $p < 0,005$) oder den Übergewichtigen ($[^{18}\text{F}]\text{-AV45 SUVR} = 1,00 \pm 0,16$; $p < 0,05$) eine deutlich niedrigere kortikale A β -Belastung aufwiesen. Auch der zerebrale Glukose-Metabolismus war in der Gruppe der Fettleibigen ApoE4(+) Teilnehmer ($[^{18}\text{F}]\text{-FDG SUVR} = 1,38 \pm 0,18$) im Vergleich zu den als normalgewichtig ($[^{18}\text{F}]\text{-FDG SUVR} = 1,30 \pm 0,15$; $p < 0,01$) oder übergewichtig ($[^{18}\text{F}]\text{-FDG SUVR} = 1,32 \pm 0,13$; $p < 0,05$) klassifizierten ApoE4(+) Probanden signifikant erhöht. Die initialen kognitiven Einschränkungen waren in der Gruppe der als fettleibig klassifizierten ApoE4(+) Probanden (ADAS = $12,97 \pm 7,52$) verglichen mit den übergewichtigen ApoE4(+) Probanden wesentlich geringer ausgeprägt (ADAS = $16,84 \pm 6,84$; $p < 0,05$) und zeigten im Vergleich mit den normalgewichtigen ApoE4(+) Teilnehmern eine Tendenz zu weniger betonten kognitiven Defiziten (ADAS = $16,07 \pm 7,31$; $p = 0,065$). Die longitudinale Untersuchung zeigte ein deutlich langsames Voranschreiten der Einschränkungen der kognitiven Leistungsfähigkeit im zeitlichen Verlauf bei den fettleibigen ApoE4(+) Studienteilnehmern ($\% \Delta \text{ADAS}/y = 0,54 \pm 2,16$) verglichen mit den normalgewichtigen ($\% \Delta \text{ADAS}/y = 2,18 \pm 2,91$; $p < 0,05$) oder übergewichtigen Probanden ($\% \Delta \text{ADAS}/y = 1,94 \pm 2,87$; $p < 0,05$). Diese Ergebnisse werden in Abbildung 4 veranschaulicht.

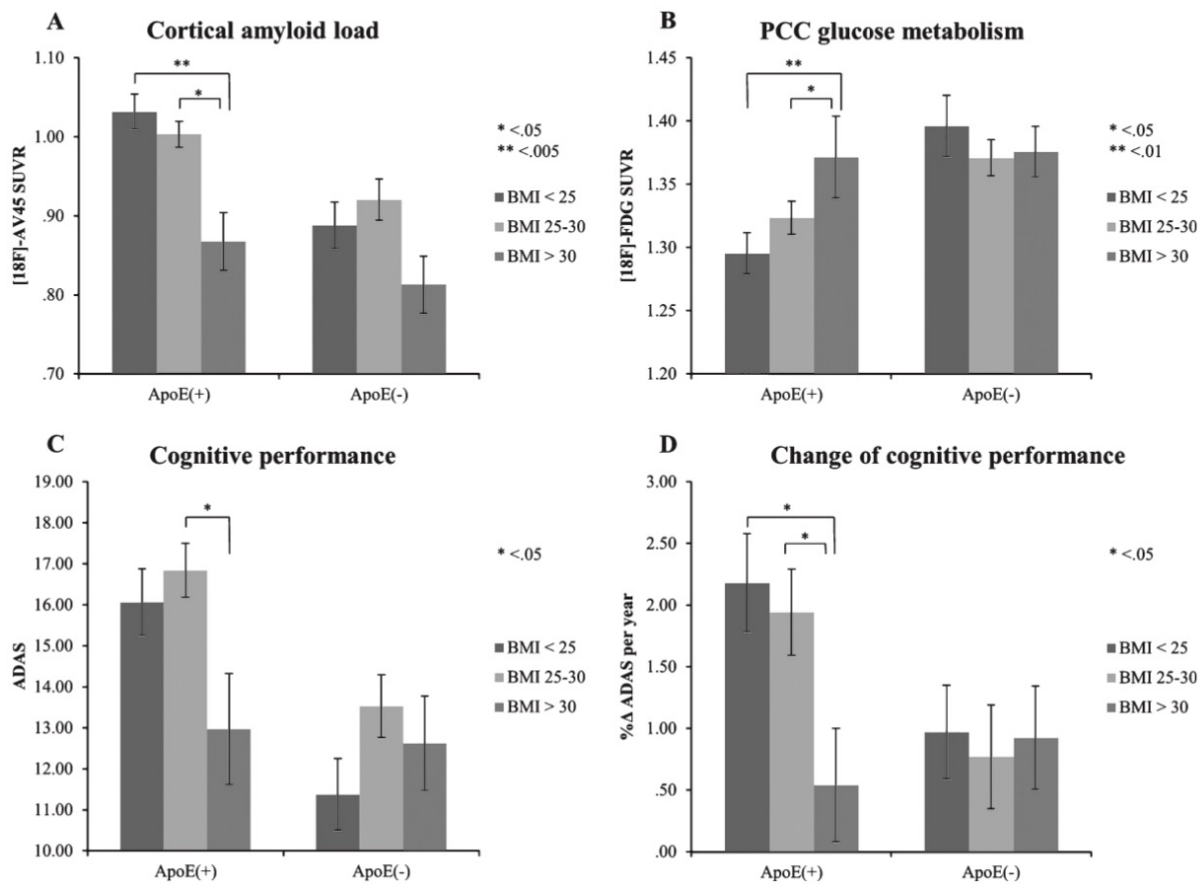


Abbildung 4: Effekte der zusammengesetzten ApoE4/BMI-Gruppen auf die kortikale Amyloid-Last (A), den Glukosemetabolismus im PCC (B), die initiale kognitive Funktion(C) und die longitudinalen Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit (D). Die Balken zeigen die \pm Standardabweichung der Ergebnisse an.

Bei ApoE4(-) Studienteilnehmern, ergaben sich innerhalb der unterschiedlichen BMI-Kategorien keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Ausprägung der PET-Biomarker, der klinisch erhobenen Werte zur Erfassung der initialen kognitiven Funktion oder der longitudinalen Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit ($p > 0,05$).

Zusammenfassend konnte im Rahmen dieser Publikation festgestellt werden, dass in Gegenwart von ApoE4 eine signifikante Assoziation zwischen Körpergewicht in höherem Lebensalter und PET-Biomarkern der AD zu bestehen scheint. Insbesondere konnten wir zeigen, dass fettleibige, ApoE4(+) Studienteilnehmer (BMI > 30) im Vergleich zu normalgewichtigen (BMI < 25) oder übergewichtigen (BMI 25-30)

ApoE4(+) Probanden eine niedrigere kortikale A β -Last und einen höheren zerebralen Glukosemetabolismus aufwiesen. Ebenso hatte die Gruppe der fettleibigen ApoE4-Träger eine bessere initiale kognitive Leistungsfähigkeit und deutlich geringer ausgeprägte Einschränkungen der kognitiven Leistungsfähigkeit im zeitlichen Verlauf. Im Gegensatz dazu zeigten sich bei den ApoE4(-) Studienteilnehmern keine signifikanten Assoziationen zwischen BMI und neurodegenerativen PET-Biomarkern. Der Einfluss von ApoE4 auf die Assoziation zwischen Veränderungen des Körpergewichtes und der charakteristischen AD-Pathologie wurde bisher kaum untersucht. Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen hat eine kürzlich von Hsu et al. durchgeführte Studie gezeigt, dass durch den ApoE4-Status die Verbindung zwischen Körpergewicht und A β -Last modifiziert wird (Hsu, Mormino et al. 2016). Wir gehen davon aus, dass die Assoziation zwischen ApoE4, Gewichtsveränderungen und AD-Pathologie multifaktoriell bedingt ist. In Gegenwart von ApoE4 kommt es, wahrscheinlich aufgrund eines verringerten zerebralen A β -Abbaus, zu einer gesteigerten kortikalen A β -Akkumulation (Castellano, Kim et al. 2011). Einerseits könnten durch die erhöhte A β -Last unspezifische Effekte auf das metabolische Gleichgewicht des Körpers ausgeübt werden und so zu einer im Verlauf der AD progredienten Gewichtsabnahme führen (Sergi, De Rui et al. 2013). Andererseits könnte die in Gegenwart von ApoE4 gesteigerte zerebrale A β -Deposition durch eine spezifische Beeinträchtigung der zentralen Signalwege des Appetit-regulierenden Adipokins Leptin einen voranschreitenden Gewichtsverlust verursachen. Leptin wird hauptsächlich von Zellen des weißen Fettgewebes produziert und freigesetzt, so dass seine physiologische Plasmakonzentration in der Regel proportional zur Masse des Fettgewebes ist. Über spezifische Rezeptoren im Hypothalamus entfaltet Leptin seine entscheidende Rolle in der zentralen Regulation von Nahrungsaufnahme und Energiehaushalt (Gautron and Elmquist 2011). In einem transgenen Mausmodell

konnte gezeigt werden, dass A β die Funktion dieser Rezeptoren im Hypothalamus beeinträchtigen kann und so Veränderungen im zentralen Leptin-Signalweg bewirkt, die zum Auftreten einer verringerten Leptin-Plasmakonzentration und eines Gewichtsverlusts führen (Ishii, Wang et al. 2014). Außerdem scheint Leptin diverse neuroprotektive Eigenschaften zu besitzen, indem es einerseits einen moderierenden Einfluss auf die A β -Akkumulation und Tau-Phosphorylierung ausübt und andererseits den zerebralen A β -Abbau fördert. (Marwarha and Ghribi 2012).

Wir vermuten daher, dass der modifizierende Einfluss von ApoE4 auf die Assoziation zwischen Körpergewicht und AD-Pathologie durch die in Gegenwart von ApoE4 gesteigerte kortikale A β -Akkumulation bedingt wird. Die erhöhte A β -Last wiederum führt, entweder über unspezifische Effekte oder über eine spezifische Beeinträchtigung der zentralen Leptin-Signalwege, zu einem progredienten Gewichtsverlust. Zusätzlich könnten der Gewichtsverlust selbst, durch daraus resultierende niedrigere Leptin-Plasmaspiegel, die neuroprotektive Wirkung des Hormons verringern und so das Voranschreiten neurodegenerativer Prozesse begünstigen.

4. Zusammenfassung

Um die im Rahmen der Alzheimer-Erkrankung (AD) auftretenden zerebralen Amyloid-Ablagerungen (A β) mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zu quantifizieren, kann die Standard-Uptake-Value-Ratio (SUVR) eines Radiotracers herangezogen werden. Ziel der ersten Arbeit war es, den Einfluss unterschiedlicher Referenzregionen auf die Berechnung der SUVR des Amyloid-Tracers [^{18}F]-AV45 zu untersuchen und der Fragen nachzugehen, wie sich die Assoziation der longitudinalen A β -Akkumulation zur Baseline-SUVR unter Verwendung der Weißen Substanz (WM) als Referenzregion, darstellen lassen würde (Blautzik, Brendel et al. 2017).

Wir führten eine Analyse der Bilddaten von 404 Probanden durch, die im Rahmen der Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) zum Baseline-Zeitpunkt (BL) und beim zweijährigen Follow-Up (FU) eine [^{18}F]-AV45 PET- und MRT-Bildgebung erhalten hatten. Die Studienpopulation setzte sich aus 144 Teilnehmern mit normalem kognitiven Status (HC), 225 Probanden mit leichtgradig eingeschränkter kognitiver Funktion (MCI) und 35 AD-Patienten zusammen. Aus dem frontal-, parietal-, temporal- und precunealem/posteriorem cingulärem Kortex (PCC) wurde eine kombinierte (COMP)-VOI generiert. Standard-uptake-values (SUVs) wurden für die COMP-VOI, Cerebellum (CBL), Hirnstamm (BST) und subkortikale WM berechnet. Aus dem Verhältnis der COMP-VOI SUV zu den SUVs der Referenzregionen (COMP/CBL, COMP/BST, COMP/WM) wurden individuelle SUVRs ermittelt. Um die Assoziation longitudinaler SUVR-Veränderung (ΔSUVR) zur BL-SUVR zu erfassen, verwendeten wir lineare, quadratische und logarithmische Regressionsmodelle. Zusätzlich wurden die SUVs der verschiedenen VOIs zu BL- und FU-Zeitpunkt miteinander und die

individuellen SUVs innerhalb der einzelnen VOIs im longitudinalen Verlauf korreliert.

Die Assoziation zwischen Δ SUVr und BL-SUVr bezogen auf WM, zeigte einen invertierten U-förmigen Kurvenverlauf. In den Korrelationsanalysen ergab sich ein hohes Ausmaß an Übereinstimmungen zwischen den SUVs der Regionen COMP und WM.

In dieser Veröffentlichung konnten wir bestätigen, dass sich die longitudinale A β -Akkumulation auch bezogen auf die Referenzregion WM als invertierte U-förmigen Funktion der A β -Last zum BL-Zeitpunkt darstellen lässt. Zudem zeigte sich ein erheblicher Einfluss verschiedener Referenzregionen auf die SUVr-Berechnung. Wir vermuten, dass die Quantifizierung von A β -Ablagerungen mittels PET durch Veränderungen des zerebralen Blutflusses (CBF) und den resultierenden Effekten auf die Radiotracer-Anreicherung beeinträchtigt wird. Daraus schließen wir, dass die SUVr-Berechnung unter Verwendung von WM einer geringeren Beeinträchtigung durch Veränderungen des CBF unterliegt und eine sensitivere Methode darstellt um die longitudinale A β -Akkumulation zu erfassen.

In einer Folgearbeit war es für uns von großem Interesse, ob mit dieser optimierten Methode der Quantifizierung von A β -Ablagerungen ein besseres Verständnis der Interaktionen zwischen neurodegenerativen Prozessen und klinischen Manifestationsformen der AD erlangt werden kann. Daher beschäftigten wir uns im Rahmen der zweiten Arbeit mit der Frage, ob das Vorhandensein von Apolipoprotein E4 (ApoE4) einen modifizierenden Einfluss auf die Assoziation zwischen Veränderungen des Körpergewichts und der charakteristischen A β -Pathologie sowie weiteren neurodegenerativen PET-Biomarkern ausübt (Blautzik, Kotz et al. 2018).

Das Studienkollektiv umfasste 368 A β -positive, als HC oder MCI klassifizierte Probanden, die im Rahmen von ADNI eine [^{18}F]-AV45-PET-, [^{18}F]-FDG-PET- und MRT-Bildgebung erhalten hatten. Die Studienteilnehmer wurden sowohl nach ApoE4-Status stratifiziert und zusätzlich abhängig von ApoE4-Status und der den WHO-Kriterien entsprechenden BMI-Kategorie in sechs kombinierte ApoE4/BMI-Gruppen aufgeteilt. Für die Quantifizierung der kortikalen A β -Last verwendeten wir analog der vorangegangenen Publikation die WM zur Normalisierung der [^{18}F]-AV45-PET Messwerte. Die Anreicherung von [^{18}F]-FDG im PCC wurde als Marker des zerebralen Glukosemetabolismus herangezogen. Zur Darstellung longitudinaler Veränderungen der Kognition analysierten wir die Alzheimer's disease Assessment Scores (ADAS) der Probanden, bei denen zwischen erster und letzter Score-Erhebung mindestens zwei Jahren lagen (n=259). Wir führten multiple lineare Regressionsanalysen durch um die Verbindung zwischen PET-Biomarkern, aktueller kognitiver Leistungsfähigkeit sowie longitudinalen Veränderungen der Kognition und Gewichtsveränderungen darzustellen. Um Unterschiede der PET-Biomarker und kognitiven Leistungsfähigkeit zwischen den ApoE4/BMI-Kategorien zu erfassen, verwendeten wir multivariate und univariate Analysen der Kovarianz

Nur in Gegenwart des ApoE4-Alleles bestand eine inverse Assoziation des BMI mit der kortikalen A β -Last ($\beta = -0,193$; $p < 0,005$) und der Verminderung der kognitiven Leistungsfähigkeit ($\beta = -0,209$; $p < 0,05$) sowie eine positive Assoziation mit dem Glukosestoffwechsel des PCC ($\beta = 0,145$; $p < 0,05$). In den Analysen der ApoE4/BMI Kategorien zeigte sich bei den als fettleibig (BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$) eingestuften ApoE4-Trägern eine niedrigere A β -Belastung, ein

gesteigerter Glukosemetabolismus, eine bessere initiale kognitive Leistungsfähigkeit und ein langsamerer Progress kognitiver Einschränkungen. Wir vermuten, dass die in Gegenwart von ApoE4 gesteigerte zerebrale A β -Akkumulation durch Beeinträchtigung des zentralen Leptin-Signalwegs im Hypothalamus einen Gewichtsverlust herbeiführen könnte. Der Gewichtsverlust selbst, könnte durch verringerte Leptin-Plasmaspiegel die neuroprotektiven Effekte des Hormons einschränken und so das Voranschreiten neurodegenerativer Prozesse begünstigen.

5. Abstract (English)

The standardized uptake value ratio (SUVR) of a radiotracer can be used to quantify cortical amyloid load (A β) in patients with Alzheimer's disease (AD) undergoing positron emission tomography imaging (PET). The aim of the first study was to investigate the impact of selecting different reference regions on SUVR determination of the radiotracer [^{18}F]-AV45 and to investigate the association between the rate of A β -accumulation over time with baseline A β -burden relative to white matter (WM) (Blautzik, Brendel et al. 2017).

We conducted an analysis of 404 subjects, who had undergone [^{18}F]-AV45 PET- and MRI-imaging in the framework of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) at baseline (BL) and 2-year follow-up (FU) sessions. The pooled study group was composed of 144 cognitively normal controls (HC), 225 subjects with mild cognitive impairment (MCI), and 35 AD patients. In order to form a composite (COMP)-VOI, individual gray matter (GM) VOIs of frontal, parietal, and temporal cortices as well as the precuneal/posterior cingulate gyrus (PCC) were combined. Standardized uptake values (SUVs) were calculated for COMP-VOI, GM-segmented cerebellum (CBL), brainstem (BST), and WM. Individual SUVRs were determined by dividing the mean COMP-VOI SUV by mean SUVs of the reference regions (COMP/CBL, COMP/BST, and COMP/WM). Linear, logarithmic and quadratic regression analyses were used to test for associations between the inter-session change of SUVR (ΔSUVR) and BL SUVR for each subject. We also correlated SUVs between VOIs at BL and FU, and within individual VOIs in the longitudinal run.

The regression analyses demonstrated an inverted U-shaped relationship between Δ SUVR and BL-SUVR relative to WM. The correlation analyses showed substantial correlations between the SUVs of the COMP-VOI and WM. These results confirm, that the rate of longitudinal A β -accumulation follows an inverted U-shaped function of A β -burden at BL for WM normalization. Moreover, selection of different reference regions had a significant impact on SUVR determination. We speculate, that detection of A β -deposition using PET-imaging might be influenced by changes of cerebral blood flow (CBF) and its effects on tracer delivery. We suggest that SUVR calculation relative to WM may be less susceptible to the impact of changes in CBF and represent a more sensitive method for PET-based quantification of A β -accumulation in longitudinal studies.

Following these results, we hoped that this optimized method for quantification of AD-characteristic pathology might lead to an improved understanding of the interactions between neurodegenerative processes and clinical manifestations of AD. In the second study, we aimed to evaluate whether the presence of Apolipoprotein E4 (ApoE4) modifies the association between body mass index (BMI), A β -pathology and PET-biomarkers of AD (Blautzik, Kotz et al. 2018).

The study group consisted of 368 A β -positive subjects, classified as HC or MCI, that had undergone [18 F]-AV45-PET, [18 F]-FDG-PET, and MRI examinations within the framework of ADNI. All subjects were stratified according to their individual ApoE4 status and additionally assigned to six combined ApoE4/BMI groups according to their ApoE4 status and BMI-category, as defined by WHO criteria. According to the previous publication, WM normalization for [18 F]-AV45-PET data was used to quantify cortical A β -

load. Uptake of [¹⁸F]-FDG in the PCC was calculated as marker for cerebral glucose metabolism. Alzheimer's disease Assessment Scores (ADAS) of subjects who had a time interval of at least 2 years between sessions were used to measure longitudinal changes of cognitive performance (n=259). We performed multiple linear regression analyses to assess the association between PET biomarkers, present cognitive performance and longitudinal changes of cognitive performance with BMI. To test for statistical differences of PET markers and cognitive scores between the different ApoE4/BMI categories, multivariate and univariate analysis of covariance were conducted. Only in carriers of the ApoE4 allele, BMI showed an inverse relationship with cortical A β -load ($\beta = -0.193$, $p < 0.005$) and cognitive decline ($\beta = -0.209$, $p < 0.05$) and a positive association with cerebral glucose metabolism ($\beta = 0.145$, $p < 0.05$). Analyses of the combined ApoE4/BMI categories showed a lower A β -load, increased cortical glucose metabolism, superior present cognitive performance and slower progression of cognitive decline over time in ApoE4 carriers classified as obese (BMI > 30 kg/m²). We speculate that an increased cortical A β -accumulation in the presence of ApoE4 may lead to weight loss by altering leptin signalling pathways in the hypothalamus. Furthermore, weight loss itself may undermine the neuroprotective effects of leptin by decreasing its plasma levels and thus facilitate ongoing neurodegenerative processes.

6. Veröffentlichung I

Eur J Nucl Med Mol Imaging (2017) 44:1364–1374
DOI 10.1007/s00259-017-3666-8



ORIGINAL ARTICLE

Reference region selection and the association between the rate of amyloid accumulation over time and the baseline amyloid burden

Janusch Blautzik¹ · Matthias Brendel¹ · Julia Sauerbeck¹ · Sebastian Kotz¹ · Franziska Scheiwein¹ · Peter Bartenstein¹ · John Seibyl² · Axel Rominger¹ · for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative

Received: 25 October 2016 / Accepted: 24 February 2017 / Published online: 22 March 2017
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2017

Abstract Relative quantitative analysis of amyloid plaque burden in Alzheimer's disease (AD) patients can be reported as standardized uptake value ratio (SUVR) from positron emission tomography (PET). Here, the SUVR is the ratio of the mean amyloid radioligand retention in a composite (COMP) neocortical volume of interest (VOI) to that in a reference VOI, such as the cerebellum, brainstem (BST)/pons, or white matter (WM). Some longitudinal PET investigations show that the rate of amyloid accumulation to follow-up has an inverted U relationship with baseline amyloid SUVR relative to cerebellar or brainstem/pons reference VOIs. The corresponding association with SUVR relative to WM is unknown. To test the possible benefits of WM normalization, we analyzed [¹⁸F]-AV45 PET data from 404 subjects in the AD Neuroimaging Initiative (ADNI) database at baseline and 2-year follow-up (144 cognitively normal controls, 225 patients with mild cognitive impairment, and 35 AD patients). Reference regions included subcortical WM as well as

conventional cerebellar gray matter (CBL), and BST. We tested associations between each subject's inter-session change (Δ) of SUVR and their baseline SUVR by applying linear, logarithmic, and quadratic regression analyses. Unscaled standardized uptake values (SUVs) were correlated between VOIs at baseline and follow-up, and within VOIs in the longitudinal run. The association between Δ SUVR and baseline SUVR relative to WM reference was best described by an inverted U-shaped function. Correlation analyses demonstrated a high regional and temporal correlation between COMP and WM VOI SUVs. For WM normalization, we confirm that the rate of amyloid accumulation over time follows an inverted U-shaped function of baseline amyloid burden. Reference region selection, however, has substantial effects on SUVR results. This reflects the extent of covariance between SUVs in the COMP VOI and those in the various reference VOIs. We speculate that PET labeling of amyloid deposition within target regions is partially confounded by effects of longitudinal changes of cerebral blood flow (CBF) on tracer delivery. Indeed, CBF may be the leading factor influencing longitudinal SUV changes. We suggest that SUVR relative to WM may be more robust to changes in CBF, and thus fitter for sensitive detection of amyloid accumulation in intervention studies.

Data used in preparation of this article were obtained from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) database (adni.loni.usc.edu). As such, the investigators within the ADNI contributed to the design and implementation of ADNI and/or provided data but did not participate in analysis or writing of this report. A complete listing of ADNI investigators can be found at: http://adni.loni.usc.edu/wp-content/uploads/how_to_apply/ADNI_Acknowledgement_List.pdf

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s00259-017-3666-8) contains supplementary material, which is available to authorized users.

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

¹ Department of Nuclear Medicine, University of Munich, Munich, Germany

² MNI, New Haven, USA

Keywords Alzheimer's disease · Amyloid-PET · SUVR · Reference region · Quantification

Introduction

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder that accounts for the majority of dementia cases worldwide; it is associated with the accumulation of neurofibrillary tangles and β -amyloid plaques in the

brain together representing the core histopathological hallmarks of AD [1]. The β -amyloid load of individuals with amnesic mild cognitive impairment (aMCI) and AD patients can now be selectively detected and quantified in vivo by positron emission tomography (PET) with specific amyloid binding radioligands such as [^{18}F]-AV45 [2–4]. Both their specificity for AD pathophysiology and their sensitivity for detection of amyloidosis early in the course of the disease, and even prior to onset of overt clinical manifestations, have contributed to the burgeoning role of amyloid PET as an AD biomarker for the diagnostic work-up in clinical routine, and also in new disease-modifying intervention studies [5].

Longitudinal PET imaging of AD patients with the prototype tracer [^{11}C]-PiB has revealed that the apparent rate of amyloid accumulation over time follows an inverted U-shaped function of the amyloid burden measured at baseline. This implies that there is an early phase of rapid amyloid deposition, which decelerates later in the course of the disease, as absolute amyloid load approaches a plateau [6, 7]. Absolute quantitation of amyloid by PET requires prolonged dynamic recordings in conjunction with arterial blood sampling. Most clinical studies assess the amyloid plaque burden in a relative quantitative approach; at some established time after tracer administration, i.e., after achieving secular equilibrium, a standardized uptake value ratio (SUVR) is determined, defined as the ratio of PET ligand retention within a cerebral gray matter volume of interest (VOI) relative to that in a reference tissue assumed to be relatively spared of amyloid plaque accumulation, so as to avoid bias. There being as yet no clear consensus, SUVR has been calculated relative to a reference VOI encompassing the whole cerebellum, as described for [^{18}F]-florbetapir [8, 9], a CBL template for the case of [^{11}C]-PiB [6, 7], [^{18}F]-flutemetamol [10], and [^{18}F]-florbetaben [11], or the brainstem (BST)/pons as reported for [^{11}C]-PiB [12]. Recent work has suggested that the subcortical white matter (WM) presents advantages as a reference VOI for calculating SUVR in amyloid PET studies using [^{18}F]-AV45, as WM normalization gives less variable and more accurate measurements in the longitudinal run [13, 14] with relatively low group variability [15]. Together, these properties give improved discrimination between healthy elderly, clinically ambiguous cases of aMCI, and genuine AD [15].

The inverted U-shaped association between the rate of amyloid accumulation over time and the amyloid burden at baseline examination has been documented in [^{11}C]-PiB PET studies with SUVR calculation relative to cerebellar cortex [6, 7] and pons [12]. Since a predictable time course of amyloid accumulation is a precondition for longitudinal studies with disease-modifying treatments, it is important to establish if the inverted U-shaped time course is a general phenomenon. Therefore, we have undertaken an exploratory longitudinal study of [^{18}F]-AV45 data with SUVR calculation relative to several reference regions, including WM.

Methods

Alzheimer's disease neuroimaging initiative

Data used in the preparation of this article were obtained from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) database (adni.loni.usc.edu). The ADNI was launched in 2003 as a public-private partnership, led by principal investigator Michael W. Weiner, MD. The primary goal of ADNI has been to test whether serial magnetic resonance imaging (MRI), PET, other biological markers, and clinical and neuropsychological assessment can be combined to measure the progression of mild cognitive impairment (MCI) and early AD. Data from ADNI-GO/-2 were included in this work. Pre-processed brain [^{18}F]-AV45-PET images and temporally corresponding T1-weighted magnetization prepared rapid gradient echo (MPRAGE) images were downloaded from the ADNI database as available on Jan 16th, 2015. Further details are provided in the [Supplemental Information \(SI\)](#) section.

Subjects

Molecular and structural longitudinal imaging data was obtained from 404 subjects from ADNI-GO and ADNI-2, as available on Jan 16th, 2015. All had undergone [^{18}F]-AV45-PET and structural (T1-weighted MPRAGE) MRI of the brain at baseline and at a follow-up session 2 years later. The pooled study group was composed of 144 cognitively normal controls, 225 patients with aMCI, and 35 patients with AD (see [Table 1](#) for detailed demographic data).

Statistical analysis of demographic data

A multivariate analysis of variance (MANOVA) was performed in order to test the variables ADAS score at baseline, age, APOE4 status, length of education, and the time interval between sessions for statistical between-group comparisons; APOE4 status was scored as 1 or 2 copies of the APOE ϵ 4 allele, or 0 (no APOE ϵ 4 allele). Post-hoc analyses were performed with the Tukey's honest significant difference test. Fisher's exact test was applied to test between-group gender differences.

Processing of image data

ADNI-specific [^{18}F]-AV45-PET and MRI acquisition parameters and pre-processing steps are described in the SI section. The processing of the ADNI MRI and PET data including quality control procedures was performed as previously described in detail by Brendel et al. [15]. In brief, T1-weighted MRI data were transferred into the Montreal Neurological Institute (MNI) standard space and, after skull stripping, segmented into gray matter, WM, and cerebrospinal fluid (CSF). The segmented gray matter of each subject was subdivided

Table 1 Demographic data of participants enrolled in the current study as stated by the ADNI database

Group	CN	MCI	AD
N (female)	144 (68)	225 (105)	35 (17)
Mean age \pm SD in years	75.5 \pm 6.6	71.4 \pm 8.0	76.4 \pm 7.4
N of APOE ϵ 4 carriers (%)	38 (26%)	98 (44%)	26 (74%)
Follow-up duration \pm SD in days	727 \pm 62	739 \pm 82	733 \pm 84
Mean ADAS \pm SD at baseline	9.0 \pm 4.4	13.5 \pm 5.4	30.1 \pm 10.8
Mean education \pm SD in years	16.5 \pm 2.8	16.2 \pm 2.7	15.7 \pm 2.8

CN: cognitively normal controls; MCI: patients with mild cognitive impairment; AD: patients with Alzheimer's disease; APOE ϵ 4: carriers of at least one copy of the ϵ 4 allele of the apolipoprotein gene. ADAS: Alzheimer's Disease Assessment Scale

into 83 individual supra- and infratentorial VOIs according to the atlas of Hammers [16]; individual gray matter VOIs of frontal, parietal, and temporal cortices as well as the precuneal/posterior cingulate gyrus were conjoined to form a composite (COMP) VOI, which was used for the calculation of individual standard uptake values (SUVs). Individual WM VOIs were generated by the automatic segmentation process mentioned above [15]. Each MRI-derived VOI was transferred from the MNI standard space into the native PET space of each subject by applying inverse linear and nonlinear transformations. We tested three reference regions for SUV determination, i.e., the gray matter-segmented cerebellum (CBL), the BST, and the cerebral WM. SUVs were determined by dividing the mean COMP SUV by the mean reference SUVs, thus yielding three different SUVs for each subject and session (i.e., COMP/CBL, COMP/BST, and COMP/WM). Since progressive atrophy is a potential confounder in longitudinal analyses, we implemented a partial volume effect (PVE)-corrected COMP configuration to calculate COMP_PVEC/WM SUVs in order to adjust for possible cortical atrophy which was manifest to volumetric MRI (see SI section for further details).

Association between Δ SUV and baseline SUV

The relationship between each subject's absolute inter-session change (Δ) of SUV at 2-year follow-up and their own baseline SUV was investigated by applying linear, logarithmic, and quadratic regression analyses as implemented in SPSS (SPSS Version 23, IBM SPSS Software, IBM, Armonk, NY, USA); regression analyses were applied to the SUV data of all (404) subjects calculated with each of the three quantification methods. To normalize for minor individual deviations from the mean 730-day interval between scanning, individual changes in SUV were scaled by the formula:

$$\Delta SUV = \frac{(SUV \text{ follow up} - SUV \text{ baseline})}{(\text{days between baseline and follow-up})} * 730$$

In cases giving several statistically significant fits ($p < 0.05$), the best fitting model was identified by applying the Akaike information criterion (AIC) [17]. Age, gender, years of education, and APOE4 status was included as covariates in the regression analyses.

In addition, we characterized the association between Δ SUVs and SUVs at baseline across all quantification methods by grouping Δ SUVs into quartiles according to the corresponding SUV at baseline; in so doing, we calculated the number of decliners, i.e., subjects in whom SUV decreased from baseline to follow-up (= negative Δ SUVs), per baseline SUV quartile for each quantification method. We also calculated the absolute number of negative Δ SUVs per method.

SUV characteristics

A major objective of this study was to define optimal standard methods for SUV-based quantitation of longitudinal changes in uptake of the amyloid tracer [18 F]-AV45. This necessarily entails identifying the sources of bias for SUV determination using different quantitation methods. For this purpose, we investigated the characteristics of the underlying SUVs by the following methods: First, we determined mean SUVs and the dispersion of SUV data by means of standard deviation (SD) for each VOI and session; this analysis was also performed for longitudinal %changes (% Δ) of SUVs. Next, we correlated the baseline and follow-up COMP SUVs with those derived from the reference VOIs. In addition, we tested the relationship between % Δ SUVs derived from the COMP VOI with those derived from the reference VOIs. For all correlation analyses, we used the Pearson correlation.

Volume analyses

Potential differences in VOI volumes of COMP, CBL, and WM across sessions were examined by applying a pairwise t test. BST volumes were not tested due to a mask-based approach for SUV extraction in this case.

Correlations with the ADAS-Cog13

Clinical ratings included the 13-item version of the AD Assessment Scale Cognitive Subscale (ADAS-Cog13), and were downloaded from the ADNI database. Pearson correlations were calculated between ADAS-Cog13 and imaging parameters at baseline as well as in the longitudinal run.

Results

Demographic data

ADAS and APOE4 status significantly differed between groups ($F[2401] = 172.20$ and $F[2401] = 19.80$; $p < 0.001$); age was significantly lower in MCI patients (71.4 ± 8.0 years) than in CNs (75.5 ± 6.6 years) and AD patients (76.4 ± 7.4 years; $p < 0.001$). There were no statistically significant between-group differences in years of education, gender, or the inter-session time interval ($p > 0.05$).

Association between Δ SUVR and baseline SUVR

There was no significant ($p > 0.05$) association between Δ SUVR and baseline SUVR for data calculated with COMP/CBL (Fig. 1a). In the case of COMP/BST, the AIC calculation suggested that a quadratic regression was the best of the tested models for describing this association (Fig. 1b). The fitting line of the quadratic regression had an inverted U shape, meaning that Δ SUVR (our index of amyloid deposition) accelerated in those cases with low baseline SUVR, but that this function reached a maximum, and thereafter decreased for those with baseline SUVR exceeding a certain threshold; note that the fitting line, including the 95% confidence interval (CI), was negative for cases of very high baseline SUVs, suggesting a longitudinal decrease in the amyloid burden in such individuals. Baseline SUVR level and the APOE4 status were both independent risk factors predicting SUVR changes to follow-up ($p < 0.001$). The AIC also favored a quadratic fit with an inverted U shape for COMP/WM (Fig. 1c); in this case, however, the fitting line did not indicate any declines in Δ SUVR below zero (fitting line and CI > 0); here, only the APOE4 status was an independent risk factor for future SUVR increases ($p < 0.001$).

There were no statistically significant associations between Δ SUVR and gender or years of education for any of the quantitation methods ($p > 0.05$).

We also found that the distribution of data as visualized in Fig. 1 substantially varied across quantitation methods. Data points for Δ SUVR were more clustered within the 1st and 2nd quartiles of the corresponding baseline SUVR levels in the cases of COMP/CBL and COMP/BST (in the range of 80–91%) compared with COMP/WM (67%, Table 2). Moreover, the SUVs were more likely to show decreases over time when calculated with the combinations COMP/CBL and COMP/BST compared to COMP/WM. More specifically, there were 170 decliners for the combination COMP/CBL, 144 for COMP/BST, and 131 for COMP/WM. Relatively high numbers of decliners (>50%) were found for the 4th quartile of baseline SUVs in the cases of COMP/CBL (11/17) and COMP/BST (2/2). Note in that context, that an asymmetric data set

with clustering of Δ SUVs towards lower baseline SUVR levels in combination with a relatively high percentage of SUVR decliners at high baseline SUVs will generally favor an inverted U-shaped curve, as observed for COMP/BST. The portion of 4th quartile SUVR decliners was generally lower when WM was used for normalization (14/44, Table 2), a finding that is consistent with the observation that the fitting line in this case did not indicate any longitudinal decline of amyloid load in those subjects with initially high SUVR levels.

SUV characteristics at baseline and follow-up

To further understand the reasons for the differences in fittings across quantitation methods, we additionally examined the underlying SUVs in more detail. We found that VOI SUVs were significantly higher for BST and WM compared to COMP both at baseline and follow-up; significantly lower results were obtained for CBL ($p < 0.001$ each, Table 3). Dispersion of SUVs was highest for the COMP VOIs both at baseline and follow-up (19% & 20%, respectively; Table 3). Lower SUV dispersion was generally obtained for the reference VOIs, in particular for CBL (5% as opposed to 12–14% for BST and WM; Table 3). From these data, it is inferred that the impact on SUVR determination substantially differed across reference VOIs with a low impact of CBL and a substantially higher impact of BST and WM. This context is visualized in Fig. 2.

In line with the findings observed in Fig. 2, we found highly significant correlations between COMP and WM SUVs at baseline and follow-up ($r = 0.78$, $r = 0.79$; $p < 0.001$), suggesting the presence of a coupling between these regions; correlations were also statistically highly significant ($p < 0.001$) but substantially lower between COMP and CBL ($r = 0.46$, $r = 0.47$) and between COMP and BST ($r = 0.36$, $r = 0.37$).

SUV characteristics in the longitudinal run

Longitudinal SUV changes were highest for the COMP VOI ($2.03\% \pm 8.40\%$). For the reference VOIs, SUV changes—and, thus, the impact on Δ SUVR—ranged from $0.48\% \pm 2.72\%$ for CBL to $0.66\% \pm 8.41\%$ for BST and $1.07\% \pm 9.44\%$ for WM. Thus, the main impact on SUVR changes over time resulted from SUV changes within the COMP VOI. However, contribution of reference VOIs on Δ SUVs substantially varied across quantitation methods and, in case of BST and WM, influenced Δ SUVs to a relevant extent, as illustrated in Fig. 3.

Longitudinal SUV changes within the COMP VOI in general demonstrated moderate to high correlations with those within the reference VOIs ($p < 0.001$). The highest correlations were found between COMP and WM ($r = 0.94$); lower correlations existed between COMP and BST ($r = 0.85$), and between COMP and CBL ($r = 0.66$). These data show that Δ SUVs from the COMP VOI were

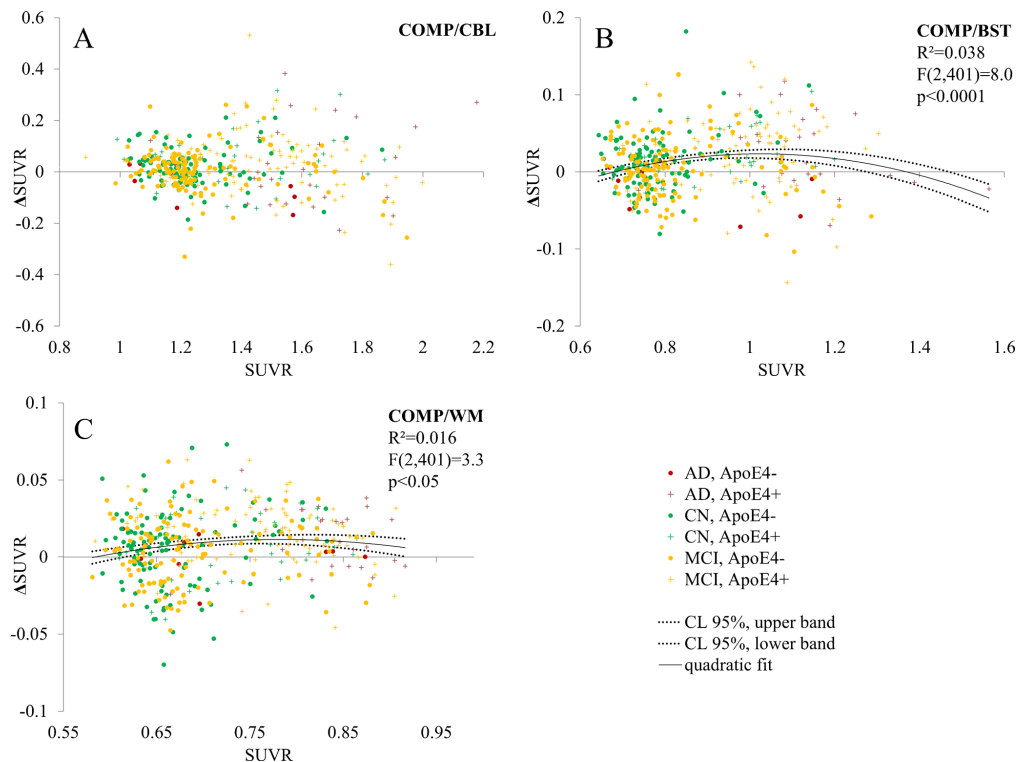


Fig. 1 Absolute change (Δ) of SUVR over a 2-year period (ordinate) plotted as a function of individual baseline SUVR (abscissa) for all subjects, calculated for a composite (COMP) cerebral gray matter VOI scaled by cerebellar gray matter (CBL, a), brainstem (BST, b), and white matter segmentations (WM, c) as reference regions. The *solid line* represents the

best of the several fittings for COMP/BST and COMP/WM. There was no significant association between Δ SUVR and baseline SUVR for COMP/CBL. The *dotted lines* represent the 95% confidence intervals (CI) of the regression lines

more likely to be paralleled by similar Δ SUVs within the WM VOI compared to that within BST and CBL.

44 cm³) significantly decreased between sessions by an average of 1.66%, 1.22%, and 2.28%, respectively ($p < 0.001$).

Volume analyses

Volumes of COMP (baseline: 482 ± 41 cm³; follow-up: 474 ± 44 cm³), CBL (baseline: 127 ± 9 cm³; follow-up: 126 ± 9 cm³), and WM (baseline: 394 ± 42 cm³; follow-up: $385 \pm$

Correlations with ADAS-Cog13

The ADAS-Cog13 data were present for all 404 subjects at baseline and for 391 subjects both at baseline and follow-up. There were highly significant correlations ($p < 0.001$) between ADAS-Cog13 scores and SUVRs across all quantification

Table 2 Distribution of Δ SUVRs across baseline SUVR quartiles

	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1–Q4
N (%) of Δ SUVRs [N of negative Δ SUVRs]					
COMP/CBL	150 (37%) [53]	174 (43%) [82]	63 (16%) [24]	17 (4%) [11]	404 [170, 42%]
COMP/BST	254 (63%) [102]	112 (28%) [23]	36 (9%) [17]	2 (1%) [2]	404 [144, 36%]
COMP/WM	161 (40%) [61]	108 (27%) [41]	91 (23%) [15]	44 (11%) [14]	404 [131, 32%]

Table 3 Mean COMP and reference VOI SUVs ± SD at baseline and follow-up

Quantitation method	Session			
	Baseline SUV		Follow-up SUV	
	COMP VOI	REF VOI	COMP VOI	REF VOI
COMP/CBL	1.37 ± 0.26 (19%)	1.03 ± 0.05 (5%)	1.40 ± 0.28 (20%)	1.03 ± 0.05 (5%)
COMP/BST		1.60 ± 0.19 (12%)		1.60 ± 0.20 (12%)
COMP/WM		1.93 ± 0.25 (13%)		1.94 ± 0.27 (14%)

SD is given in absolute numbers and in % for the purpose of normalization across VOIs (in parentheses)

methods at baseline; the highest correlations were obtained for COMP/WM ($r=0.46$) and COMP/BST ($r=0.47$), the lowest for COMP/CBL ($r=0.41$).

In the longitudinal run, the association between imaging parameters and clinical data substantially dropped: correlations between changes (Δ) of ADAS-Cog13 scores and SUVs were

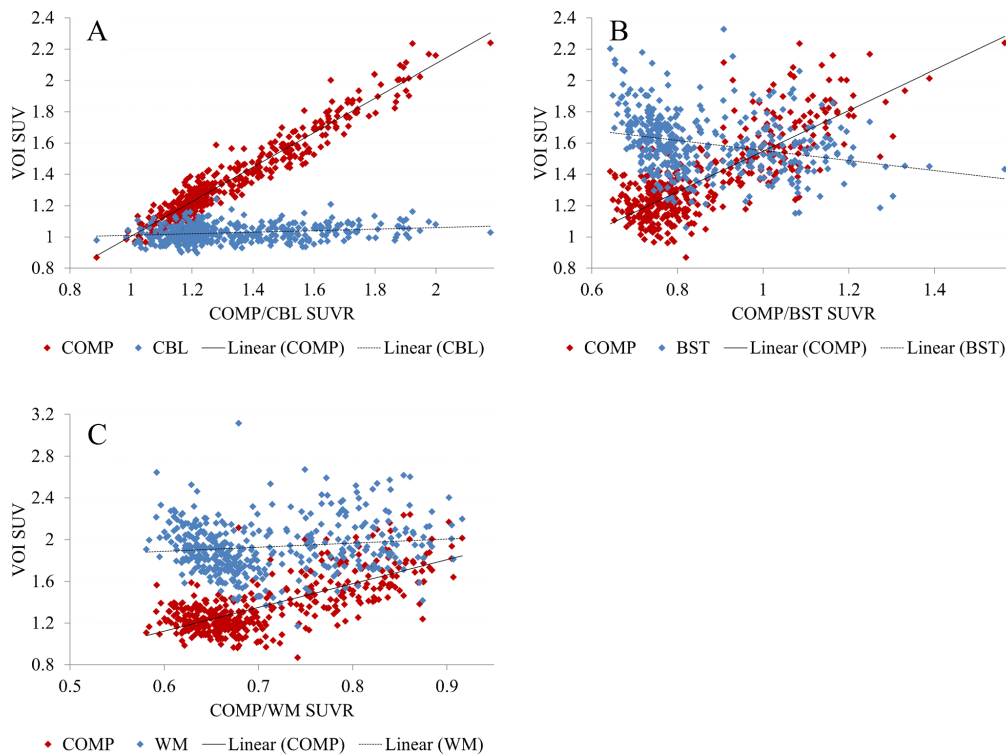


Fig. 2 The graphs A–C demonstrate the distribution of COMP VOI SUVs and the corresponding reference VOI SUVs (ordinate) as a function of SUVR (abscissa) for each quantitation method. Data are shown for the baseline session; similar findings were obtained at 2-year follow-up (not shown here). The *solid and dotted lines* represent linear fits ($p < 0.05$) of the SUV data for a simplified illustration of the association between COMP and reference VOIs. Note the differences in the impact of SUVs on SUVR determination across quantitation methods. The lowest

impact of a reference VOI (and thus the highest of the COMP VOI) was given for COMP/CBL (a). In the case of COMP/BST, there was a divergence between COMP and BST SUVs in the sense that high SUVRs were produced by high COMP SUVs and low BST VOI SUVs and vice versa (b). Higher COMP SUVs were accompanied by higher reference VOI SUVs when WM was used for normalization suggesting that WM had an attenuating effect on SUVR (c)

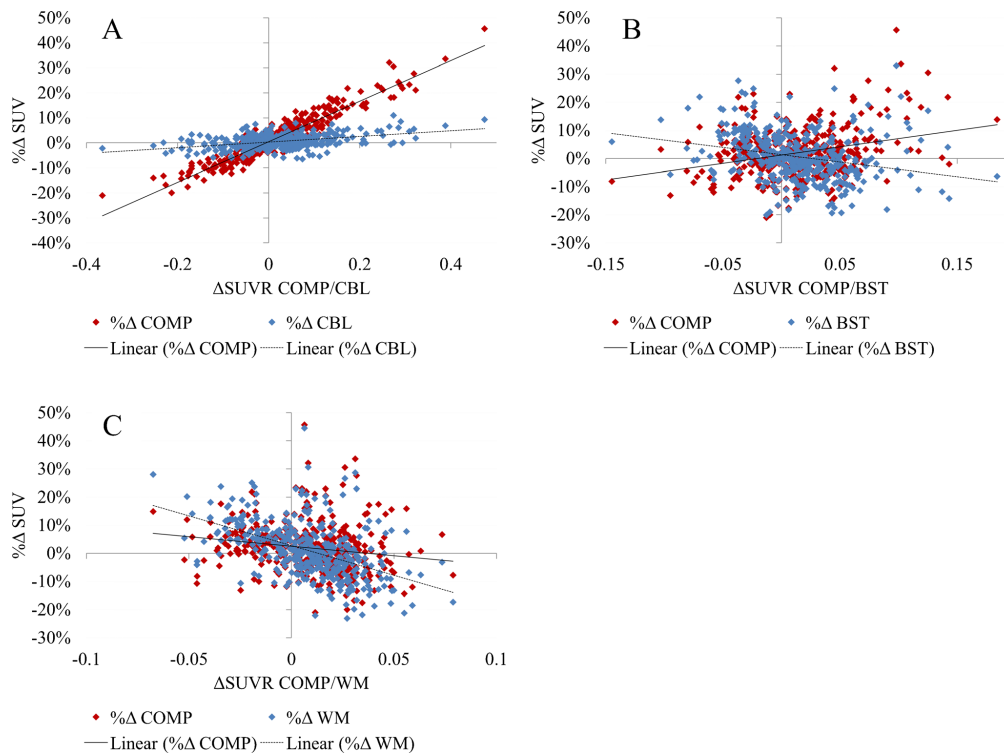


Fig. 3 The graphs A–C illustrate the associations between %Δ COMP VOI SUVs and the corresponding %Δ reference VOI SUVs (ordinate) as a function of ΔSUVR (abscissa) for each quantitation method. Values <0 on the abscissa indicate SUVR decline between sessions, those >0 SUVR incliner. The *solid and dotted lines* represent linear fits ($p < 0.05$) of the %Δ SUV data and indicate the trend of SUV changes over time. Given the relative stability of CBL SUVs over time, the lowest

impact of a reference VOI (and thus the highest of the COMP VOI) on ΔSUVR is present for COMP/CBL (a). For COMP/BST, SUVR changes result from divergent SUV changes within the COMP and the reference VOI (b). In case of COMP/WM, longitudinal SUVR increases predominantly result from SUV declines within the COMP VOI that are paralleled by even stronger SUV declines within the reference VOI; the opposite is true for SUVR declines (c)

statistically significant for COMP/WM ($r = 0.11$; $p < 0.05$), but not for COMP/CBL or COMP/BST ($r = 0.04$ each, $p > 0.05$).

Results for the COMP_PVEC/WM method are described in the SI section.

Discussion

Recent studies have demonstrated that WM may constitute an advantageous reference region for longitudinal analyses with the amyloid PET ligand [^{18}F]-AV45, as it gives longitudinally more stable results in the normalized tracer uptake (SUVR) compared to commonly applied infratentorial VOIs such as whole cerebellum or BST/pons [13–15]. Based on these reports, we availed ourselves of the multi-center ADNI database

to investigate the association between the apparent rate of amyloid accumulation over a 2-year period and the baseline amyloid burden. Earlier PET studies with [^{11}C]-PiB, the prototypic amyloid tracer, reported that this relationship follows an inverted U-shaped function when infratentorial brain structures are used for tracer uptake normalization [6, 7, 12]. For the current study, we scaled uptake of [^{18}F]-AV45 to WM, and—for the purpose of comparison—to CBL and BST. Analyses were conducted using ADNI data from 144 cognitively normal controls, 225 aMCI patients, and 35 patients with AD.

Association between ΔSUVR and baseline SUVR

Our findings confirm an inverted U-shaped relationship between apparent amyloid accumulation rate over time

and baseline amyloid load in case of WM normalization. An inverted U-shaped relationship was also found for the quantification method COMP/BST; however, here, the fitting line implied a washout of amyloid in the longitudinal run at an advanced disease stage, which contradicts the hypothesis that brain amyloid load eventually reaches a plateau [6]. No statistically significant association between amyloid accumulation rate over time and baseline amyloid load was present for COMP/CBL.

The differences in association between apparent amyloid changes over time and amyloid burden at baseline were based on different distributions of Δ SUVRs and baseline SUVs across quantitation methods; this includes the observation that the number of—physiologically less plausible—decliners, i.e., cases in whom the apparent [^{18}F]-AV45 binding declined to follow-up, varied across methods, especially with regard to the distribution across baseline SUVR quartiles. The fewest decliners (in total) were seen for WM, which confirms previous reports of fewer decliners with WM scaling as opposed to cerebellum or pons reference regions [13, 14]. It follows that reference region selection can substantially influence the association between apparent amyloid accumulation rate over time and baseline amyloid burden, at least in the case of [^{18}F]-AV45 (and probably also for other amyloid PET tracers).

Association between SUVs at baseline and follow-up

But, what may be the factors accounting for the differences in association between longitudinal SUVR changes and SUVs at baseline across quantification methods? Our results demonstrate that at baseline and follow-up, there are specific differences in the relative contribution of COMP and reference VOI SUVs to SUVRs. In detail, we found that the magnitude of SUVRs was almost completely determined by the COMP SUV when CBL was used for normalization; in comparison, there was a substantially lower contribution of the COMP SUVs (and thus a higher contribution of the reference VOI SUVs) on SUVRs when normalization was performed with BST and especially WM reference regions, a finding that can be linked to the well-known fact that binding of [^{18}F]-AV45 to myelin is high. Our results also show a high degree of association between COMP and WM VOI SUVs—which is higher than that between COMP and the remaining reference VOI SUVs—implying some *functional* coupling between these regions that persists from baseline to follow-up scanning; this inter-regional coupling may explain the more uniform distribution of Δ SUVRs as a function of baseline SUVs when WM VOI was used for normalization (Fig. 1) as at any given time outlier cortical SUVs are more likely to be paralleled by outlier SUVs in the WM VOI (and vice versa).

We can only speculate about the physiological basis for this coupling between COMP and WM VOIs. Spill-over of the PET

signal between both regions may have substantially accounted for it. However, some (lower) associations also existed between COMP and infratentorial VOI SUVs, which, due to their distance, are unlikely to be caused by spill-over effects. Thus, additional factors may also play an important role, too. One of these factors is the global CBF, which underlies radioligand delivery to the brain. We have earlier shown that a surrogate marker for CBF biased estimation of the specific binding of the dopamine receptor ligand [^{18}F]-fallypride [18]. More pertinently, a study reported highly correlated regional relationships between the relative delivery of the amyloid tracer [^{11}C]-PiB and the relative ^{15}O -water delivery, a direct surrogate for CBF [19]. Thus, the exceptionally high coupling between COMP and WM SUVs may be additionally caused by CBF effects given that the neocortex and its subjacent WM have a common vascular supply, thus increasing the correlation between COMP and WM tracer delivery. A distinct perfusion of CBL and BST, on the other hand, may explain the lower association between COMP and infratentorial VOI SUVs.

Association between VOI SUV changes in the longitudinal run

We found substantial differences in the relative contribution of reference VOI SUV changes to Δ SUVRs across quantitation methods: Δ SUVRs were mainly determined by SUV changes within the COMP VOI in the case of COMP/CBL; in contrast, there was a substantially higher impact of reference regions on Δ SUVRs when BST and WM were applied. Moreover, longitudinal SUV changes within the WM reference tissue showed the highest correlations with those within the COMP VOI suggesting the existence of a *functional* coupling between the neocortex and the subjacent WM also in the longitudinal run. Again, we can only speculate about the physiological basis for this finding. Given that CBF changes are known to occur in aMCI and AD patients with disease progression [20–22], CBF effects—beside PET signal spill-over—may again constitute a relevant confounder. In this regard, van Berckel et al. demonstrated in a [^{11}C]-PiB study that SUVR in AD patients, when determined with the cerebellum for normalization, is sensitive to longitudinal changes of CBF, resulting in increased between-subject variability, especially at follow-up examinations; they link their observation to a longitudinal decrease in tracer delivery to cortical structures relative to the cerebellum due to a reduction in cortical perfusion during the progression of AD [23]. Their explanation is generally plausible as the cerebral cortex is the initial and most affected locus of amyloid pathology, whereas the cerebellum (following the BST) is the last to develop A β plaques in the course of AD [10]. From this point of view, the temporal coupling in [^{18}F]-AV45 SUV between COMP and WM may—given the common vascular supply—be in part driven by similarities in perfusion-dependent changes in tracer delivery across these two regions; in contrast,

the reduced association of SUV changes between COMP and infratentorial VOIs may reflect differing changes of relative tracer delivery across these compartments between sessions.

A high degree of temporal CBF and, therefore, SUV coupling between COMP and WM would explain the lower number of negative Δ SUVRs for COMP/WM as decreasing COMP SUVs due to a reduction in perfusion are more likely to be counterbalanced by decreasing SUVs in the subjacent WM. Although we have no surrogate marker for CBF changes in the present follow-up amyloid PET study, we think it is plausible that longitudinal CBF decreases in the cortex enhance the creation of spurious SUVR decreases over time when infratentorial regions are applied for normalization, as perfusion decreases in the cortex are imperfectly matched by corresponding changes in the brainstem and especially in the cerebellum. From this it would follow that the increased percentage of SUVR decliners for the 4th quartile of baseline SUVRs in the cases of COMP/CBL and COMP/BST does not represent true changes in the specific tracer binding within the cortex and thus a washout of cortical amyloid burden but rather perfusion decreases.

Correlations with ADAS-Cog13

In the longitudinal run, changes of ADAS-Cog13 scores and SUVRs were statistically significant only for COMP/WM. This finding is comparable with a prior work of Chen et al. who reported significant correlations between SUVR increases and clinical declines for WM referencing only, but not for the cerebellum or the pons [14]. The improved association between clinical data and imaging parameters suggests that PET signal normalization based on WM may represent a more realistic image of the progression of brain amyloidosis. This finding corroborates the theory that compensating for cortical flow changes in the longitudinal run is of particular importance for SUVR determination. Moreover, it weakens the support for inter-regional PET signal spill-over as the predominant factor for the observed COMP/WM coupling given that substantial spill-over effects should tend to decrease the validity of the SUVR and thus of the association between SUVR and clinical data.

The use of a PVE-corrected COMP VOI scaled by WM

The PVE-corrected data showed some important differences in comparison with the PVEC-free COMP/WM method. First, we observed that the already low total number of SUVR decliners for COMP/WM (131 or 32%) further decreased for COMP_PVEC/WM (101 or 25%); there was also a relatively lower proportion of SUVR decliners for the 4th quartile of the corresponding baseline SUVR levels (4/18). The decreased number of SUVR decliners was associated with greater increases for COMP_PVEC SUVs over time, which propagated to a higher impact of the COMP_PVEC configuration on the corresponding Δ SUVRs. Accordingly, the association

between Δ SUVR and baseline SUVR was best characterized by a logarithmically increasing function in this case, a finding that does not necessarily conflict with a U-shaped association, but may rather indicate that increasing cortical amyloid burden persists for a longer period before it eventually stops. We attribute this difference in association between Δ SUVR and baseline SUVR as a consequence of the correction for progression of cortical atrophy [24], which was indeed found to be significant between sessions in the current study population. Second, in comparison with COMP/WM, the coupling between COMP_PVEC and WM SUVs decreased within each session (baseline: $r = 0.78$ to $r = 0.56$; follow-up: $r = 0.79$ to $r = 0.57$), and also over time ($r = 0.94$ to $r = 0.67$). This is consistent with the expectation that signal spill-over between the cortex and subjacent WM indeed influenced the PVEC-free analysis. Nonetheless, the degree of inter-regional coupling remained relatively high after the correction (correlations between COMP_PVEC and CBL/BST decreased to $r < 0.20$, data not shown here), further supporting the notion that inter-regional changes in perfusion and tracer delivery effects may be of substantial importance. Third, correlations with ADAS-Cog13 increased for COMP_PVEC/WM, especially in the longitudinal run, demonstrating that correction of COMP SUVs for progressive atrophy may substantially improve the association between SUVR-based quantification of amyloid burden and cognitive performance.

Limitations

We used a standard PET imaging protocol with acquisition during 50–70 min after [¹⁸F]-AV45 application. Our hypothesis that CBF changes have a substantial effect on the measured SUVs and thus on the association between Δ SUVR and SUVR at baseline could be tested through complete dynamic PET acquisitions, with initial tracer uptake/delivery serving as a surrogate for CBF. The realization of such an approach, however, is hardly feasible in case of large-scale multi-center studies.

The progression of atrophy of brain structures observed in all tested VOIs in the current study emerges as a significant factor in semi-quantitative analyses of amyloid burden. We show that PVEC of the COMP VOI, which accommodates the cortical atrophy, has a substantial effect on the results. In this context, it will be of great importance for future research to extend the use of atrophy correction also to reference regions including WM, which should afford a better understanding of the definitive association between longitudinal SUVR changes and SUVR at baseline.

We note that cerebral binding of the moderately lipophilic [¹⁸F]-AV45 in WM has been reported to be a predominantly non-specific process [2, 4, 13]. However, there may also be a specific binding component, possibly to amyloid, in lipid-rich WM regions [25]; when present, this component would additionally bias the apparent association between COMP and

WM SUVs. However, the presently available data analysis methods do not support a rigorous examination of the consequences of this possible factor for the quantitation of amyloid burden in the cortex. Finally, present PET results with [¹⁸F]-AV45 may not be directly comparable to earlier reports with [¹¹C]-PiB, especially given the differing proclivities of that tracer for non-specific binding in WM.

Conclusion

The current work shows that the association between the rate of amyloid accumulation over time and the baseline amyloid burden follows an inverted U-shaped time course for WM normalization with [¹⁸F]-AV45. However, reference region selection is of paramount importance on this association, which is a key issue in designing longitudinal intervention studies. We find regional and temporal correlations in [¹⁸F]-AV45 SUVs, which are more pronounced between COMP and WM than between COMP and CBL/BST VOIs. We attribute this coupling mainly to tracer delivery effects mediated by perfusion, especially in the longitudinal run. Due to the plausible covariance of CBF in the cortical mantle and underlying WM, we suggest that SUVR relative to WM may be more robust to changes in CBF and thus fitter for sensitive detection of amyloid accumulation in intervention PET studies with [¹⁸F]-AV45. This hypothesis seems to be corroborated by an improved association between imaging and clinical data. Our results for the PVE-corrected data do not contradict the inverted U-shaped association, but rather imply that adjustment of SUV measurements for atrophy is beneficial for quantitation, and should certainly be further elucidated in future studies.

Acknowledgements Language editing was provided by Inglewood Biomedical Editing. Data collection and sharing for this project was funded by the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI; National Institutes of Health grant U01 AG024904) and DOD ADNI (Department of Defense award number W81XWH-12-2-0012). ADNI is funded by the National Institute on Aging, the National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering, and through generous contributions from the following: AbbVie, Alzheimer's Association; Alzheimer's Drug Discovery Foundation; Araclon Biotech; BioClinica, Inc.; Biogen; Bristol-Myers Squibb Company; CereSpir, Inc.; Cogstate; Eisai Inc.; Elan Pharmaceuticals, Inc.; Eli Lilly and Company; EuroImmun; F. Hoffmann-La Roche Ltd and its affiliated company Genentech, Inc.; Fujirebio; GE Healthcare; IXICO Ltd.; Janssen Alzheimer Immunotherapy Research & Development, LLC.; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development LLC.; Lumosity; Lundbeck; Merck & Co., Inc.; Meso Scale Diagnostics, LLC.; NeuroRx Research; Neurotrack Technologies; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Pfizer Inc.; Piramal Imaging; Servier; Takeda Pharmaceutical Company; and Transition Therapeutics. The Canadian Institutes of Health Research is providing funds to support ADNI clinical sites in Canada. Private sector contributions are facilitated by the Foundation for the National Institutes of Health (www.fnih.org). The grantee organization is the Northern California Institute for Research and Education, and the study is coordinated by the Alzheimer's

Therapeutic Research Institute at the University of Southern California. ADNI data are disseminated by the Laboratory for Neuro Imaging at the University of Southern California.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval All procedures described in the study were approved by the institutional review boards of each participating institution and were in accordance with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments.

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

References

1. Ikonomic MD, Klunk WE, Abrahamson EE, Mathis CA, Price JC, Tsopelas ND, et al. Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain*. 2008;131:1630–45. doi:10.1093/brain/awn016.
2. Camus V, Payoux P, Barre L, Desgranges B, Voisin T, Tauber C, et al. Using PET with 18F-AV-45 (florbetapir) to quantify brain amyloid load in a clinical environment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39:621–31. doi:10.1007/s00259-011-2021-8.
3. Joshi AD, Pontecorvo MJ, Clark CM, Carpenter AP, Jennings DL, Sadowsky CH, et al. Performance characteristics of amyloid PET with florbetapir F 18 in patients with Alzheimer's disease and cognitively normal subjects. *J Nucl Med*. 2012;53:378–84. doi:10.2967/jnumed.111.090340.
4. Wong DF, Rosenberg PB, Zhou Y, Kumar A, Raymond V, Ravert HT, et al. In vivo imaging of amyloid deposition in Alzheimer disease using the radioligand 18F-AV-45 (florbetapir [corrected] F 18). *J Nucl Med*. 2010;51:913–20. doi:10.2967/jnumed.109.069088.
5. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. 2007;6:734–46. doi:10.1016/S1474-4422(07)70178-3.
6. Jack Jr CR, Wiste HJ, Lesnick TG, Weigand SD, Knopman DS, Vemuri P, et al. Brain beta-amyloid load approaches a plateau. *Neurology*. 2013;80:890–6. doi:10.1212/WNL.0b013e3182840bbe.
7. Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, Brown B, Ellis KA, Salvado O, et al. Amyloid beta deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2013;12:357–67. doi:10.1016/S1474-4422(13)70044-9.
8. Fleisher AS, Chen K, Liu X, Ayutyanont N, Roontiva A, Thiyyagura P, et al. Apolipoprotein E epsilon4 and age effects on florbetapir positron emission tomography in healthy aging and Alzheimer disease. *Neurobiol Aging*. 2013;34:1–12. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2012.04.017.
9. Doraiswamy PM, Sperling RA, Coleman RE, Johnson KA, Reiman EM, Davis MD, et al. Amyloid-beta assessed by florbetapir F 18 PET and 18-month cognitive decline: a multicenter study. *Neurology*. 2012;79:1636–44. doi:10.1212/WNL.0b013e3182661f74.
10. Thal DR, Beach TG, Zantette M, Heurling K, Chakrabarty A, Smail A. [(18F)]flutemetamol amyloid positron emission tomography in

- preclinical and symptomatic Alzheimer's disease: specific detection of advanced phases of amyloid-beta pathology. *Alzheimers Dement*. 2015;11:975–85. doi:10.1016/j.jalz.2015.05.018.
11. Barthel H, Gertz HJ, Dresel S, Peters O, Bartenstein P, Bueger 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. doi:10.1016/S1474-4422(11)70077-1.
 12. Villain N, Chetelat G, Grassiot B, Bourgeat P, Jones G, Ellis KA, et al. Regional dynamics of amyloid-beta deposition in healthy elderly, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a voxelwise PiB-PET longitudinal study. *Brain*. 2012;135:2126–39. doi:10.1093/brain/aws125.
 13. Landau SM, Fero A, Baker SL, Koeppe R, Mintun M, Chen K, et al. Measurement of longitudinal beta-amyloid change with 18F-florbetapir PET and standardized uptake value ratios. *J Nucl Med*. 2015;56:567–74. doi:10.2967/jnumed.114.148981.
 14. Chen K, Rontiva A, Thiyyagura P, Lee W, Liu X, Ayutyanont N, et al. Improved power for characterizing longitudinal amyloid-beta PET changes and evaluating amyloid-modifying treatments with a cerebral white matter reference region. *J Nucl Med*. 2015;56:560–6. doi:10.2967/jnumed.114.149732.
 15. Brendel M, Hogenauer M, Delker A, Sauerbeck J, Bartenstein P, Seibyl J, et al. Improved longitudinal [(18F)]-AV45 amyloid PET by white matter reference and VOI-based partial volume effect correction. *NeuroImage*. 2015;108:450–9. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.11.055.
 16. Hammers A, Allom R, Koeppe MJ, Free SL, Myers R, Lemieux L, et al. Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe. *Hum Brain Mapp*. 2003;19:224–47. doi:10.1002/hbm.10123.
 17. Akaike H. Information theory and an extension of the maximum likelihood principle. In: Petrov BN, Csaki F, editors *Second International Symposium on Information Theory*; Budapest Akademiai Kiado. 1973;pp. 267–81.
 18. Cumming P, Xiong G, la Fougere C, Rominger A, Bartenstein P, Buchholz HG, et al. Surrogate markers for cerebral blood flow correlate with [(1)(8)F]-fallypride binding potential at dopamine D(2/3) receptors in human striatum. *Synapse*. 2013;67:199–203. doi:10.1002/syn.21630.
 19. Chen YJ, Rosario BL, Mowrey W, Laymon CM, Lu X, Lopez OL, et al. Relative 11C-PiB delivery as a proxy of relative CBF: quantitative evaluation using single-session 15O-water and 11C-PiB PET. *J Nucl Med*. 2015;56:199–205. doi:10.2967/jnumed.114.152405.
 20. Sojkova J, Beason-Held L, Zhou Y, An Y, Kraut MA, Ye W, et al. Longitudinal cerebral blood flow and amyloid deposition: an emerging pattern? *J Nucl Med*. 2008;49:1465–71. doi:10.2967/jnumed.108.051946.
 21. Alegret M, Cuberas-Borros G, Vinyes-Junque G, Espinosa A, Valero S, Hernandez I, et al. A two-year follow-up of cognitive deficits and brain perfusion in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis : JAD*. 2012;30:109–20. doi:10.3233/JAD-2012-111850.
 22. Nishimura T, Hashikawa K, Fukuyama H, Kubota T, Kitamura S, Matsuda H, et al. Decreased cerebral blood flow and prognosis of Alzheimer's disease: a multicenter HMPAO-SPECT study. *Ann Nucl Med*. 2007;21:15–23.
 23. van Berckel BN, Ossenkuppe R, Tolboom N, Yaqub M, Foster-Dingley JC, Windhorst AD, et al. Longitudinal amyloid imaging using 11C-PiB: methodologic considerations. *J Nucl Med*. 2013;54:1570–6. doi:10.2967/jnumed.112.113654.
 24. Rullmann M, Dukart J, Hoffmann KT, Luthardt J, Tiepolt S, Patt M, et al. Partial-volume effect correction improves quantitative analysis of 18F-Florbetaben beta-Amyloid PET Scans. *J Nucl Med*. 2016;57:198–203. doi:10.2967/jnumed.115.161893.
 25. Nemmi F, Saint-Aubert L, Adel D, Salabert AS, Pariente J, Barbeau EJ, et al. Insight on AV-45 binding in white and grey matter from histogram analysis: a study on early Alzheimer's disease patients and healthy subjects. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:1408–18. doi:10.1007/s00259-014-2728-4.

7. Veröffentlichung II

Journal of Alzheimer's Disease 65 (2018) 781–791
DOI 10.3233/JAD-170064
IOS Press

781

Relationship Between Body Mass Index, ApoE4 Status, and PET-Based Amyloid and Neurodegeneration Markers in Amyloid-Positive Subjects with Normal Cognition or Mild Cognitive Impairment

Janusch Blautzik^{a,1}, Sebastian Kotz^{a,1}, Matthias Brendel^a, Julia Sauerbeck^a, Franziska Vettermann^a, Yaroslav Winter^b, Peter Bartenstein^a, Kazunari Ishii^c and Axel Rominger^{a,*} for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative²

^aDepartment of Nuclear Medicine, Ludwig-Maximilians-University Munich, Munich, Germany

^bDepartment of Neurology, University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, Mainz, Germany

^cDepartment of Radiology, Kindai University Hospital, Osaka, Japan

Accepted 20 April 2017

Abstract. Body weight loss in late-life is known to occur at a very early stage of Alzheimer's disease (AD). Apolipoprotein E4 (ApoE4) represents a major genetic risk factor for AD and is linked to an increased cortical amyloid- β (A β) accumulation. Since the relationship between body weight, ApoE4, and AD pathology is poorly investigated, we aimed to evaluate whether ApoE4 allelic status modifies the association of body mass index (BMI) with markers of AD pathology. A total of 368 A β -positive cognitively healthy or mild cognitive impaired subjects had undergone [¹⁸F]-AV45-PET, [¹⁸F]-FDG-PET, and T1w-MRI examinations. Composite cortical [¹⁸F]-AV45 uptake and [¹⁸F]-FDG uptake in posterior cingulate cortex were calculated as surrogates of cortical A β load and glucose metabolism, respectively. Multiple linear regressions were performed to assess the relationships between these PET biomarkers with BMI, present cognitive performance, and cognitive changes over time. Multivariate analysis of covariance was conducted to test for statistical differences between ApoE4/BMI categories on the PET markers and cognitive scores. In carriers of the ApoE4 allele only, BMI was inversely associated with cortical amyloid load ($\beta = -0.193, p < 0.005$) and recent cognitive decline ($\beta = -0.209, p < 0.05$), and positively associated with cortical glucose metabolism in an AD-vulnerable region ($\beta = 0.145, p < 0.05$). ApoE4/BMI category analyses demonstrated lower A β load, higher posterior cingulate glucose metabolism, improved cognitive performance, and lower progression of cognitive decline in obese ApoE4 carriers. The effect of ApoE4 in promoting the accumulation of cortical amyloid, which may itself be a driver for weight loss, may be moderated by altering leptin signaling in the hypothalamus.

Keywords: Alzheimer's disease, amyloid- β PET, ApoE4, body mass index, FDG-PET, markers of AD pathology

¹These authors contributed equally to this work.

²Data used in preparation of this article were obtained from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) database (<http://adni.loni.usc.edu>). As such, the investigators within the ADNI contributed to the design and implementation of ADNI and/or provided data but did not participate in analysis or writing of this report. A complete listing of ADNI investigators can

be found at: http://adni.loni.usc.edu/wp-content/uploads/how_to_apply/ADNIAcknowledgementList.pdf

*Correspondence to: Prof. Dr. Axel Rominger, MD, Department of Nuclear Medicine, University of Munich, Munich, Germany. Tel.: +49 89 4400 74650; Fax: +49 89 4400 77646; E-mail: axel.rominger@med.uni-muenchen.de.

INTRODUCTION

Declining body weight in late-life is known to be associated with early stages of Alzheimer's disease (AD) and other dementias, occurring several years prior to the onset of overt cognitive symptoms [1–7]. Later-life weight loss has been also associated with mild cognitive impairment (MCI) [8], which is considered a prodromal stage of AD [9], having an annual conversion rate as high as 10% [10]. Low initial body mass index (BMI) in late life and recent weight loss are two factors that significantly increase the risk of progressing from MCI to dementia [11]. The reasons for the association between MCI/dementia and low body weight in late life are not fully understood.

The neurodegenerative process underlying AD is characterized by intracerebral accumulation of amyloid- β (A β) plaques and neurofibrillary tangles, which together represent the core histopathological hallmarks of the disease [12]. One of the major genetic risk factors for the disease is possession of one or more E4 alleles of the apolipoprotein, i.e., ApoE4 [13, 14], which occurs in up to 60% of AD-patients [15]. In MCI subjects, the presence of ApoE4 is associated with greater impairments in memory and functional activities [16] and an increased risk of progression to AD [17]. The presence of ApoE4 is also linked to an increased A β accumulation and aggregation in the brain and is associated with cerebral glucose hypometabolism, which together constitute core pathologies of AD [18]. The causative mechanism is unknown, but ApoE4 plays an important role in physiological processes relevant to lipid metabolism, suggesting complex pathways by which the ApoE4-allele may contribute to the development of AD-pathology (reviewed in [19]).

The A β burden in brain of AD patients and subjects with MCI can be detected and quantified *in vivo* by positron emission tomography (PET) using specific A β binding radioligands such as [¹⁸F]-AV45 [20–22]. Moreover, PET imaging with 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) enables the detection of an AD-specific pattern of reduced cerebral metabolic rate of glucose; impaired energy metabolism, which is indicative of reduced neuronal activity, typically encompasses the parietotemporal, posterior cingulate, and medial temporal and/or frontal cortices of AD patients [23]; the extent of glucose hypometabolism bears a direct relationship with disease severity [24]. Reduced glucose metabolism in AD-typical regions also occurs in MCI patients who are at the cusp of conversion to AD [25].

Given the role of ApoE4 in the regulation of lipid metabolism, one might predict some relationship between ApoE4 status and adiposity. However, little is known about the relationship between BMI, ApoE4, and AD pathology. Previously published data has suggested an association between lower BMI and markers of increased AD burden in cognitively normal elderly and MCI individuals [26]. A more recent study by Hsu et al. conducted in clinically normal older individuals reported that lower baseline BMI in late-life is associated with greater cortical A β burden, and that this relationship is modified by ApoE4 carrier status [27]. Considering the significance of ApoE4 as a major genetic risk factor for AD, we aimed to investigate in the current study the extent to which ApoE4 modifies the relationship between BMI and AD pathology in late life. To this end, we availed ourselves of data from a large cohort of A β positive, but cognitively healthy individuals and also MCI cases in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) database. The rationale for including A β positive cases only was based on the considerable risk of these individuals for progression to clinically manifest AD. Biomarkers of AD pathology included the degree of brain amyloidosis and brain glucose metabolism, as well as cognitive performance at baseline and cognitive changes over a period of three years.

METHODS

Alzheimer's disease neuroimaging initiative

Data used in the preparation of this article were obtained from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) database (<http://adni.loni.usc.edu>). The ADNI was launched in 2003 as a public-private partnership, led by Principal Investigator Michael W. Weiner, MD. The primary goal of ADNI has been to test whether serial magnetic resonance imaging (MRI), PET, other biological markers, and clinical and neuropsychological assessment can be combined to measure the progression of MCI and early AD. Data from ADNI-1, ADNI-GO, and ADNI-2 were included in this work as available on March 31, 2015.

Subjects and study data

The study group consisted of 368 A β positive cognitively normal or MCI subjects who had undergone standard [¹⁸F]-AV45-PET, [¹⁸F]-FDG-PET,

and T1w-MRI within the framework of ADNI. Subjects' Aβ positivity was defined according to the SUVR threshold of ≥ 1.10 , a score deriving from the ADNI database. This cut-off represents the upper 95% confidence interval of the cortical mean in a sample of young, healthy subjects and was thus proposed as an objective criterion for quantitative classification of Aβ positive and negative cases using [¹⁸F]-AV45-PET [21]; this threshold has been further validated in histopathology studies, which confirm its fitness to detect moderate to dense neuritic plaque deposition with an excellent degree of sensitivity (97%), specificity (100%), and accuracy (98%) [28]. Further subject data obtained from ADNI included age, gender, education level (y), ApoE4 status as well as body weight and height as recorded at the time of imaging. We also obtained the Alzheimer's disease Assessment Score (ADAS; score 0–70), a measure of cognitive function, as evaluated at the time of imaging and at follow-up. The BMI was calculated as each subject's weight in kilograms divided by height in meters squared.

For the purpose of statistical analyses, subjects were stratified according to their ApoE4 status or as well as to their joint ApoE4 status and BMI. Subjects carrying one or two ApoE4-alleles were deemed ApoE4 positive (ApoE4(+)), and those without an ApoE4-allele were classified as ApoE4 negative (ApoE4(-)). In accordance with the World Health Organization (WHO) criteria, subjects with a BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ were classified as having low or normal weight, those with a BMI $25\text{--}30 \text{ kg/m}^2$ as being overweight, and those with a BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ as being obese. Following this initial assignment, we created six combined categories for the ApoE4/BMI

stratification: (1) ApoE4(-) & BMI < 25 , (2) ApoE4(+) & BMI < 25 , (3) ApoE4(-) & BMI $25\text{--}30$, (4) ApoE4(+) & BMI $25\text{--}30$, (5) ApoE4(-) & BMI > 30 , and (6) ApoE4(+) & BMI > 30 (see Table 1 for demographics).

Image data

Pre-processed brain [¹⁸F]-AV45-PET, [¹⁸F]-FDG, and temporally corresponding T1-weighted MPRAGE images were downloaded from the ADNI database.

ADNI [¹⁸F]-AV45 [¹⁸F]-FDG PET acquisition and pre-processing

PET data had been acquired using Siemens, GE, and Philips PET scanners according to standard dynamic protocols following the intravenous injection of $370 \pm 37 \text{ MBq}$ of [¹⁸F]-AV45 (50–70 min p.i.) and $185 \pm 18.5 \text{ MBq}$ of [¹⁸F]-FDG (30–60 min p.i.), respectively. Correction was performed for both scatter and measured attenuation, which was determined using the CT scan for PET/CT scanners or a transmission scan with [⁶⁸Ge] or [¹³⁷Cs] rotating rod sources for PET-only scanners. Images were reconstructed using scanner-specific algorithms and sent to the University of Michigan, where they were reviewed for artifacts and, upon approval, transmitted to the Laboratory of NeuroImaging (LONI) for storage.

Downloaded [¹⁸F]-AV45 and [¹⁸F]-FDG PET images in DICOM format had been preprocessed in four steps: 1) motion correction by co-registration of single 5 min frames; 2) time frame averaging; 3) reorientation in a standardized $160 \times 160 \times 96$

Table 1
Demographics of the Aβ positive study group

	Number (n)	Age (y ± SD)	Gender n male/female	Education (y ± SD)	ADAS ± SD
ApoE4(+)					
BMI <25	81 (38.4%)	74.2 ± 6.7	34/47	16.0 ± 3.2	16.1 ± 7.3
BMI 25–30	99 (46.9%)	73.4 ± 6.8	60/39	15.5 ± 2.7	16.8 ± 6.5
BMI >30	31 (14.7%)	70.8 ± 7.7	12/19	16.3 ± 2.4	13.0 ± 7.5
ApoE4(+) total	211	73.3 ± 7.0	106/105	15.8 ± 2.9	16.0 ± 7.1
ApoE4(-)					
BMI <25	45 (28.7%)	76.6 ± 7.4	19/26	16.8 ± 2.5	11.4 ± 5.9
BMI 25–30	72 (45.9%)	76.4 ± 6.3	44/28	16.3 ± 2.4	13.5 ± 6.5
BMI >30	40 (25.5%)	73.1 ± 6.4	16/24	15.3 ± 2.9	12.6 ± 7.3
ApoE4(-) total	157	75.6 ± 6.8	79/78	16.2 ± 2.6	12.7 ± 6.6
ApoE4(+) total versus ApoE4(-) total		$p < 0.005$	n.s.	n.s.	$p < 0.001$

The bottom row gives the statistical significance of differences in age, gender, education, and cognitive performance (ADAS) in the contrast between ApoE4(+) and ApoE4(-) study participants, with correction of the the *p*-value for ADAS for age. n.s., non-significant.

matrix with 1.5 mm cubic voxels; 4) smoothing with a scanner-specific filter function to an isotropic resolution of 8 mm.

ADNI MRI acquisition and pre-processing

T1-weighted MRI scans had been acquired using Siemens, GE, or Philips MRI scanners according to a standard protocol [29] involving acquisitions of two 3D MPRAGE imaging sequences per subject. Of the two sequences acquired per subject and time-point, the ADNI quality assurance team selected the better data set for preprocessing, based on the presence and severity of commonly occurring image artifacts. MRI pre-processing involved: 1) application of a scanner-specific correction for gradient nonlinearity distortion (Gradwar) [30]; 2) correction for image intensity non-uniformity (B1) [29]; 3) histogram peak sharpening algorithm for bias field correction (N3) [31]; 4) application of spatial scaling factors obtained by phantom measurements. For MRI data acquired on Philips scanners, B1 correction was already implemented, and the gradient systems with this instrument tended to be linear [29].

Image processing and analysis

The processing of the ADNI MRI and both PET data sets, including quality control procedures as well as a volume-of-interest (VOI)-based partial volume effect correction (PVEC), was performed automatically in PNEURO (V3.5, PMOD technologies, Basel, Switzerland) as previously described in detail by Brendel et al. [32, 33]. In brief, T1-weighted MRI data were co-registered to the corresponding PET images (linear co-registration) and to the Montreal Neurology Institute (MNI) standard space (nonlinear co-registration), and also segmented in native space into gray matter, white matter (WM), and cerebrospinal fluid. MRI derived segmentations were co-registered to the corresponding PET images for PVEC, and the PVE-corrected PET images were then spatially normalized to the MNI space, in which VOI-based analyses were performed using the atlas of Hammers [34]. For [¹⁸F]-AV45 PET analyses, an individual standard uptake value (SUV) was determined for a composite (COMP) VOI consisting of frontal, parietal, temporal, and posterior cingulate cortices; the COMP VOI SUV was then scaled relative to the SUV in subcortical WM to calculate an individual SUV ratio (SUVR). For [¹⁸F]-FDG PET analyses, an individual SUVR was calculated by scaling the posterior cingulate cortex

(PCC) VOI SUV relative to the whole cerebellum (CBL) SUV. Thus, our two PET biomarkers were COMP/WM [¹⁸F]-AV45 SUVR for cortical A β deposition and PCC/CBL [¹⁸F]-FDG SUVR for glucose metabolism in PCC, which is the metabolically most-compromised region in AD. The subjects (N = 18) for whom automatic PET processing failed were excluded prior to the study based on earlier experience with the dataset [32].

Statistical data analysis

In a first statistical model using multiple linear regression, we investigated the relationships between BMI and PET biomarkers, cognitive performance, and changes of cognitive performance over time (% Δ ADAS per year) as a function of ApoE4 status. In a second model, we conducted a multivariate analysis of covariance (MANCOVA) to test for statistical differences between the six combined ApoE4/BMI categories with respect to PET biomarkers and cognitive performance (ADAS). In order to test for category effects on change of cognitive performance in the longitudinal run, we performed an additional ANCOVA. For analyses of cognitive change over time, we used the first and last ADAS evaluation of each participant, including only those subjects with at least two years between baseline testing and the last available ADAS-score. This yielded a total of 259 subjects, with mean time to follow-up of 3.30 ± 0.84 years.

All statistical analyses were controlled for age, gender, and education level (y) as covariates. Statistical data was computed with SPSS, version 23.0 (IBM, Chicago, IL). We considered results statistically significant for $p < 0.05$.

In order to also obtain a possible timecourse of BMI changes in our study population, participants were grouped according to their ApoE4 status, neurodegeneration status (as measured by PCC/CBL [¹⁸F]-FDG SUVR), and cognitive performance; please see Supplementary Material for further details.

RESULTS

ApoE4 carriers versus non-carriers

There were no statistically significant differences in gender or education level between ApoE4 carriers and non-carriers ($p > 0.05$), but ApoE4 carriers were significantly younger ($p < 0.005$, Table 1). After

adjustment for age, the ApoE4(+) subjects had in comparison to ApoE4(-) participants a significantly increased cortical A β burden ($[^{18}\text{F}]\text{-AV45}$ SUVR: +12.5%, 0.99 ± 0.19 versus 0.88 ± 0.22 , $p < 0.001$), a decreased PCC glucose metabolism ($[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ SUVR: -4.35%, 1.32 ± 0.15 versus 1.38 ± 0.13 , $p < 0.001$), a higher baseline ADAS-score (+26%, $p < 0.001$, Table 1), increased ADAS-score changes over time ($1.82 \pm 2.83\%$ versus $0.86 \pm 2.68\%$ per year, $p < 0.01$), and a lower baseline BMI (-6.55%, 26.54 ± 4.99 versus 28.40 ± 5.79 kg/m², $p < 0.001$).

Relationship between BMI and Markers of AD Pathology according to ApoE4 Status

In ApoE4(+) subjects, BMI was inversely associated with cortical amyloid load ($\beta = -0.193$,

$p < 0.005$) and positively associated with glucose metabolism in the PCC ($\beta = 0.145$, $p < 0.05$), suggesting that higher BMI moderates against pathologically altered biomarkers of AD otherwise attributable to ApoE4-positivity. A trend towards greater cognitive deficits was observed among ApoE4(+) subjects with lower BMI ($\beta = -0.126$, $p = 0.068$). In the longitudinal run, lower baseline BMI was associated with more substantial cognitive decline in the ApoE4(+) subjects ($\beta = -0.209$, $p < 0.05$). There were no significant relationships between BMI and PET biomarkers or cognitive performance in the ApoE4(-) group ($p > 0.05$). Figure 1 illustrates the associations of BMI with cortical amyloid load (A), PCC glucose metabolism (B), cognitive performance (C), and changes of cognitive performance (D) in ApoE4 carriers by means of partial regression plots.

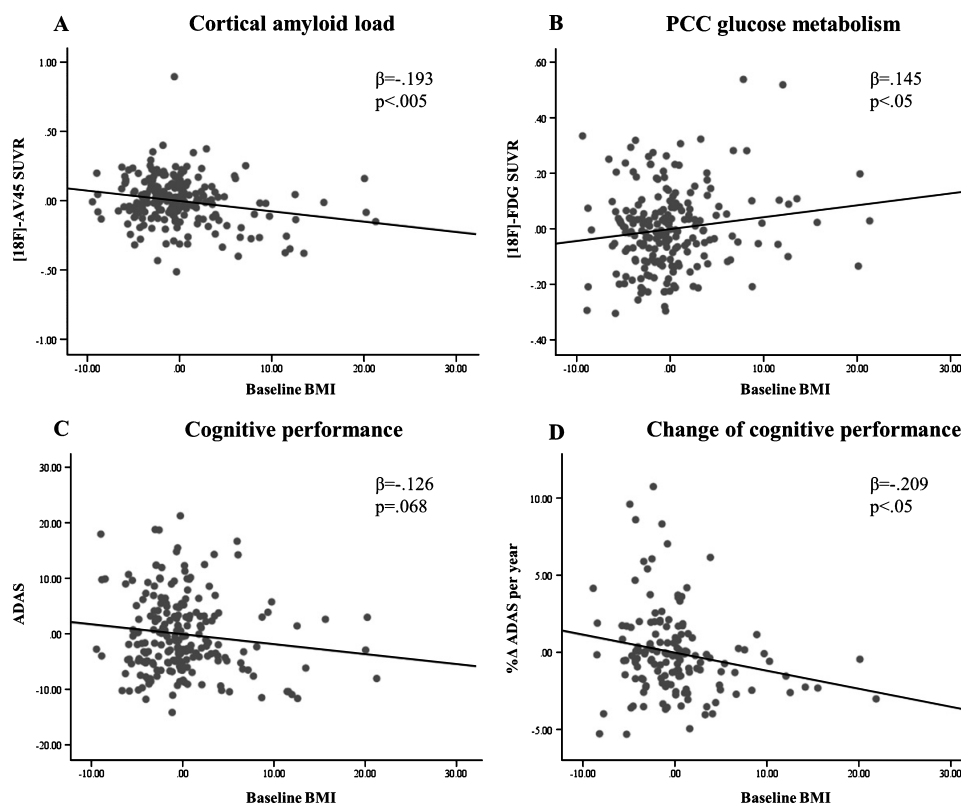


Fig. 1. Partial regression analyses for BMI and PET biomarkers, cognitive performance as well as change of cognitive performance over time in ApoE4(+) subjects (controlled for age, gender, and education).

ApoE4/BMI category effects on markers of AD pathology

The ApoE4/BMI categories had a statistically significant effect on COMP/WM SUVR ($F(5, 359) = 12.52$; $p < 0.001$; partial $\eta^2 = 0.15$), PCC/CBL SUVR ($F(5, 359) = 4.62$; $p < 0.001$; partial $\eta^2 = 0.06$), and the ADAS score at baseline ($F(5, 359) = 6.0$; $p < 0.001$; partial $\eta^2 = 0.08$). Among ApoE4 carriers, those classified as obese had lower A β -load when compared to those with a normal weight ($p < 0.005$) or the overweight group ($p < 0.05$), respectively (Fig. 2A, Table 2). Similarly, glucose

metabolism within the PCC was increased in obese ApoE4(+) subjects in comparison with normal weight ($p < 0.01$) and overweight participants ($p < 0.05$) (Fig. 2B, Table 2). Cognitive impairment as measured by ADAS was less pronounced in the obese ApoE4(+) subjects when compared to the overweight ApoE4(+) group ($p < 0.05$), as tended to be lower than in normal weight participants ($p = 0.065$) (Fig. 2C, Table 2). In the longitudinal run, obese ApoE4 carriers had slower progression of cognitive deficits when compared to the normal and overweight groups ($p < 0.05$ each, Fig. 2D). There were no statistically significant differences between ApoE4(-)

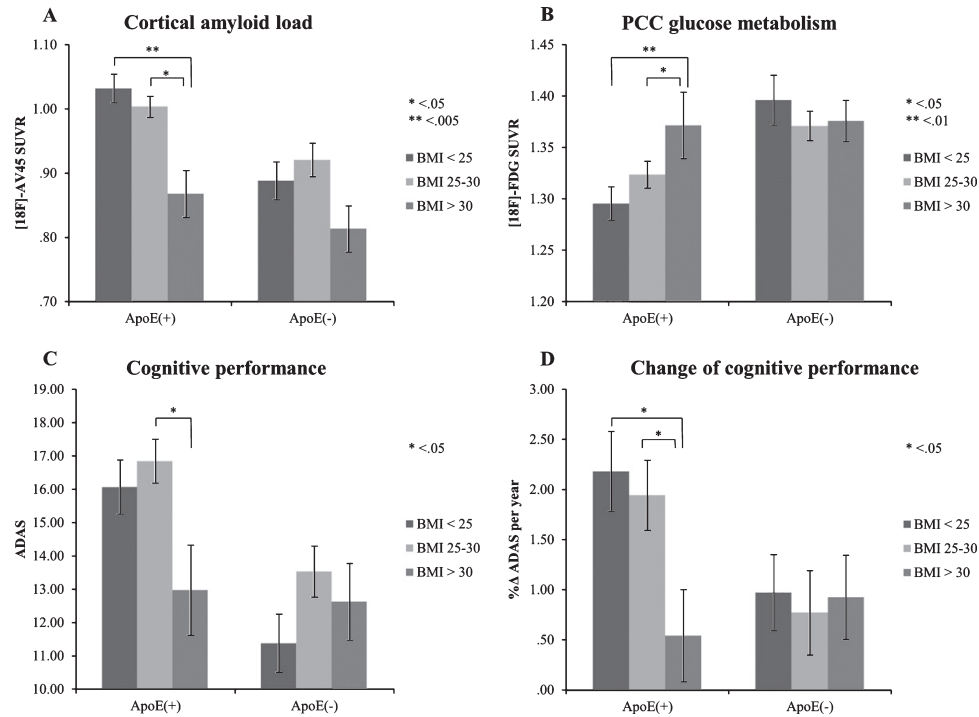


Fig. 2. Effects of ApoE4/BMI categories on PET biomarkers, cognitive performance, and changes of cognitive performance over time (controlled for age, gender, and education). Bars depict mean \pm standard error of mean.

Table 2
Mean values \pm standard deviation of AD pathology markers for ApoE4/BMI categories

	ApoE4(-) & BMI <25	ApoE4(+) & BMI <25	ApoE4(-) & BMI 25-30	ApoE4(+) & BMI 25-30	ApoE4(-) & BMI >30	ApoE4(+) & BMI >30
[¹⁸ F]-AV45 SUVR	0.89 \pm 0.20	1.03 \pm 0.20	0.92 \pm 0.22	1.00 \pm 0.16	0.81 \pm 0.23	0.87 \pm 0.20
[¹⁸ F]-FDG SUVR	1.40 \pm 0.16	1.30 \pm 0.15	1.37 \pm 0.12	1.32 \pm 0.13	1.37 \pm 0.13	1.38 \pm 0.18
ADAS	11.38 \pm 5.85	16.07 \pm 7.31	13.53 \pm 6.50	16.84 \pm 6.54	12.62 \pm 7.40	12.97 \pm 7.52
% Δ ADAS/y	0.97 \pm 2.09	2.18 \pm 2.91	0.77 \pm 3.16	1.94 \pm 2.87	0.92 \pm 2.25	0.54 \pm 2.16

BMI groups in imaging parameters and ADAS scores ($p > 0.05$, Table 2). In the obese ApoE4(+) group, none of the four markers of AD pathology differed significantly from those in obese, over-weight, and normal-weight ApoE4(-) group ($p > 0.05$).

DISCUSSION

We selected to study an ADNI cohort consisting of 368 cognitively normal and MCI subjects who were positive for A β PET, and thus at considerable risk for progression to clinically manifest AD. In this group, we found that late-life BMI is associated with biomarkers of AD pathology in ApoE4 carriers, but not in ApoE4 non-carriers. In particular, we found that obese ApoE4(+) subjects (BMI >30) had less cortical A β load and higher PCC glucose metabolism in comparison with those ApoE4(+) subjects who were simply overweight (BMI 25–30) or of normal weight (BMI <25). Likewise, the obese ApoE4 carriers also had superior cognitive performance at baseline and less cognitive decline over time. In contrast, there were no significant differences between BMI categories on markers of AD pathology in the ApoE4-negative group.

Modifying effect of ApoE4 on the relationship between BMI and AD pathology

The effect of ApoE4 status on the association between BMI and AD has not hitherto been investigated in detail. Among the few such studies, we note the work of Rajan et al. [35] and Hsu et al. [27]. Rajan and co-workers' study, which was based on a cohort of older subjects including AD patients, showed that cognitive decline over time was more pronounced among ApoE4 carriers in comparison with ApoE4(-) subjects, irrespective of body weight category; however, the association between rate of cognitive decline and ApoE4 status was less pronounced in obese participants compared to those with a normal BMI, and the rate of cognitive decline in the obese ApoE4 carriers did not differ significantly from that in ApoE4(-) subjects of normal weight [35]. This is in line with the finding of our current work that the degree of cognitive decline, and the results of other markers of AD pathology, did not statistically differ between obese ApoE4 carriers and normal-weight ApoE4 non-carriers. Our findings also match the results from Hsu et al. who reported a modifying effect of the ApoE4 status on the relationship between BMI and the brain A β burden in late-life [27]. Extending upon

both previous studies, we now show that ApoE4 carrier status modifies the relationship between BMI and markers of AD to a greater extent than previously indicated; the present markers include not only cognitive decline over time and the cortical A β load, but also current cognitive performance and impaired cortical glucose metabolism in the brain region typically most affected in AD.

Possible Explanations for the Relation between AD Pathology and ApoE4 with BMI

In general, the relationship between AD and body weight in late-life is likely to be influenced by several factors. Depending on the stage of disease, the relevant factors include a hypermetabolic state, increased physical activity due to agitation typical of early AD, and (later in the disease progression) declining food consumption due either to depressive mood secondary to AD, or in relation to morphological and functional changes in brain structures that contribute to the regulation of appetite (reviewed in [36]). The net effect of these factors could plausibly be progressive weight loss in AD patients. Thus, one might speculate that our finding of an association between BMI and AD markers in ApoE4 carriers reflects mainly the severity of the (preclinical) disease in this group, i.e., subjects with advanced AD pathology, without having yet undergone cognitive decompensation, may already have experienced weight loss. Such individuals would naturally have a lower BMI at the time of measurement, whereas individuals at an earlier disease stage might be apt to have maintained their normal body weight, or indeed have remained obese. This brings us to a possible timecourse of BMI changes in ApoE4 carriers: here, our data indicate that in relation to non-carriers a slight BMI decrease is already present—although not at a significant level—in ApoE4 carriers classified as neurodegeneration-negative and cognitively normal; it further advances in those classified as neurodegeneration-positive and cognitively normal and eventually accelerates in subjects exhibiting both neurodegeneration and cognitive dysfunction, i.e., with advanced AD pathology (details in the Supplementary Material).

It still remains a question how ApoE4 status might contribute to this association. In this context, it has been previously established that the ApoE4 allele in particular promotes cerebral amyloidosis, which is one of the hallmarks of AD pathology, by somehow impairing the brain's capacity to eliminate soluble

A β [37]. In keeping with this scenario, we found a significantly increased A β burden in ApoE4-carriers compared to non-carriers in the ADNI population. Given the lack of association in ApoE4 non-carriers, this suggests that potential forcing of BMI changes by A β may only become manifest after exceeding a specific threshold of cortical A β aggregation. Increasing A β burden in association with the transition to AD may lead to progressive BMI reductions due to non-specific effects on metabolic state, as speculated above. On the other hand, brain amyloidosis may also lead to weight loss by more specific pathways, for example, through effects on central signaling of the appetite-regulating adipokine leptin. This hormone is predominantly produced and secreted by adipose tissue, such that its plasma concentration is usually proportional to fat mass; the key central nervous system effect of leptin signaling lies in the control of food intake and energy-balance by inducing the sensation of satiety via action at leptin receptors on specific hypothalamic neurons [38]. Data from a transgenic mouse model show that A β has an inherent capacity to inhibit the function of these hypothalamic neurons, thus disabling the leptin signalling pathway with the consequence of promoting weight loss and a pathologically low leptin state [39]. In the present context, it is notable that leptin additionally exhibits a variety of neuroprotective effects, which include the promoting neurogenesis and synaptogenesis in the hippocampus, as well as attenuating of A β production and tau phosphorylation, while potentiating A β clearance (reviewed in [40]). Accordingly, an inverse relation for the risk of developing AD and other dementias with circulating leptin levels has been described [41]. Given this background and the present observations, we speculate that ApoE4 carriers may be subject to a process in which the accumulation of cortical A β promotes loss of body weight (via general AD pathology, or due to specific effects mediated by leptin signaling dysfunction). This speculation is corroborated by the finding that BMI was also significantly reduced in ApoE4 non-carriers with the largest cortical A β load (defined as COMP/WM SUVR > mean COMP/WM SUVR + 1.0 std) compared to those with the lowest cortical A β load (defined as COMP/WM SUVR < mean COMP/WM SUVR - 1.0 std; $p < 0.05$; data not shown here). Additively, the resultant decline in plasma leptin levels may undermine the neuroprotective effects of leptin, thus exacerbating the progression of AD pathology in a feed-forward mechanism of disease propagation.

Limitations

We note some limitations of the present study. First, by pooling all ApoE4 carriers, we cannot discern a possible gene dose effect. We elected to pool because there were only 39 ApoE4 homozygotes in the present ADNI dataset, which did not impart sufficient statistical power. We have therefore elected to compile results for all carriers that had one or two copies of the ApoE4 allele. Our analysis of the homo- and heterozygotic subgroups (not presented) indicated a non-significant trend towards an effect of ApoE4 allelic dose on the association between BMI and AD markers, which seems consistent with our supposition. Also, due to insufficient power, we could not add underweight (BMI < 18.5 kg/m² according to the WHO classification) as an additional stratification for the MANCOVA analysis. Nonetheless, addition of this BMI category also tended to support our general finding that ApoE4 status modulates the relationship between BMI and markers of AD pathology and progression.

We note that BMI is an imperfect parameter for the quantification of adiposity, as it does not differentiate between fat tissue and lean muscle mass; moreover, BMI is gender, age, and race specific [44], which limits its applicability in comparison with direct measurements of body fat through CT or MRI. Nevertheless, BMI is the most widely-used and available biometric index of adiposity, based on its robust correlation with percentage body fat and due to its accessibility in studies of retrospective design [44].

For our needs, the ADNI dataset allows an explorative analysis only but not the clarification of a causal relationship. Given this inherent limitation, we can only speculate about the reasons underlying the observed association between BMI, AD pathology, and ApoE4. The exact underlying pathophysiological mechanisms remain to be elucidated, perhaps through a better understanding of the role of ApoE4 on lipid homeostasis and the mechanisms by which lipid metabolism may participate in AD pathology.

Conclusion

Our results suggest that late-life BMI in subjects at increased risk of developing clinically manifest AD, as revealed by increased cerebral A β deposition, is associated with several markers of AD pathology in ApoE4 carriers but not in ApoE4 non-carriers. We

speculate that the modifying effect of ApoE4 is based on its property to promote the accumulation of cortical A β , which in turn has the potential to reduce body weight, in particular via altering leptin signaling in the hypothalamus; reduced body weight may itself facilitate ongoing neurodegenerative processes by lowering plasma levels of the neuroprotective adipokine leptin.

ACKNOWLEDGMENTS

Language editing was provided by Inglewood Biomedical Editing. This paper originated from the doctoral thesis of Sebastian Kotz.

Data collection and sharing for this project was funded by the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) (National Institutes of Health Grant U01 AG024904) and DOD ADNI (Department of Defense award number W81XWH-12-2-0012). ADNI is funded by the National Institute on Aging, the National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering, and through generous contributions from the following: AbbVie, Alzheimer's Association; Alzheimer's Drug Discovery Foundation; Araclon Biotech; BioClinica, Inc.; Biogen; Bristol-Myers Squibb Company; CereSpir, Inc.; Cogstate; Eisai Inc.; Elan Pharmaceuticals, Inc.; Eli Lilly and Company; EuroImmun; F. Hoffmann-La Roche Ltd and its affiliated company Genentech, Inc.; Fujirebio; GE Healthcare; IXICO Ltd.; Janssen Alzheimer Immunotherapy Research & Development, LLC.; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development LLC.; Lumosity; Lundbeck; Merck & Co., Inc.; Meso Scale Diagnostics, LLC.; NeuroRx Research; Neurotrack Technologies; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Pfizer Inc.; Piramal Imaging; Servier; Takeda Pharmaceutical Company; and Transition Therapeutics. The Canadian Institutes of Health Research is providing funds to support ADNI clinical sites in Canada. Private sector contributions are facilitated by the Foundation for the National Institutes of Health (<http://www.fnih.org>). The grantee organization is the Northern California Institute for Research and Education, and the study is coordinated by the Alzheimer's Therapeutic Research Institute at the University of Southern California. ADNI data are disseminated by the Laboratory for Neuro Imaging at the University of Southern California.

Authors' disclosures available online (<http://j-alz.com/manuscript-disclosures/17-0064r2>).

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The supplementary material is available in the electronic version of this article: <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-170064>.

REFERENCES

- [1] Atti AR, Palmer K, Volpato S, Winblad B, De Ronchi D, Fratiglioni L (2008) Late-life body mass index and dementia incidence: Nine-year follow-up data from the Kungsholmen Project. *J Am Geriatr Soc* **56**, 111-116.
- [2] Hughes TF, Borenstein AR, Schofield E, Wu Y, Larson EB (2009) Association between late-life body mass index and dementia: The Kame Project. *Neurology* **72**, 1741-1746.
- [3] Buchman AS, Wilson RS, Bienias JL, Shah RC, Evans DA, Bennett DA (2005) Change in body mass index and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology* **65**, 892-897.
- [4] Stewart R, Masaki K, Xue QL, Peila R, Petrovitch H, White LR, Launer LJ (2005) A 32-year prospective study of change in body weight and incident dementia: The Honolulu-Asia Aging Study. *Arch Neurol* **62**, 55-60.
- [5] Nourhashémi F, Deschamps V, Larrieu S, Letenneur L, Dartigues JF, Barberger-Gateau P, study. Personnes Agées Quid (2003) Body mass index and incidence of dementia: The PAQUID study. *Neurology* **60**, 117-119.
- [6] Johnson DK, Wilkins CH, Morris JC (2006) Accelerated weight loss may precede diagnosis in Alzheimer disease. *Arch Neurol* **63**, 1312-1317.
- [7] Knopman DS, Edland SD, Cha RH, Petersen RC, Rocca WA (2007) Incident dementia in women is preceded by weight loss by at least a decade. *Neurology* **69**, 739-746.
- [8] Alhurani RE, Vassilaki M, Aakre JA, Mielke MM, Kremers WK, Machulda MM, Geda YE, Knopman DS, Peterson RC, Roberts RO (2016) Decline in weight and incident mild cognitive impairment: Mayo Clinic Study of Aging. *JAMA Neurol* **73**, 439-446.
- [9] Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, Ritchie K, Rossor M, Thal L, Winblad B (2001) Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* **58**, 1985-1992.
- [10] Mitchell AJ, Shiri-Feshki M (2009) Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia—meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand* **119**, 252-265.
- [11] Sobów T, Fendler W, Magierski R (2014) Body mass index and mild cognitive impairment-to-dementia progression in 24 months: A prospective study. *Eur J Clin Nutr* **68**, 1216-1219.
- [12] Ikonomic MD, Klunk WE, Abrahamson EE, Mathis CA, Price JC, Tsopelas ND, Lopresti BJ, Ziolk S, Bi W, Paljug WR, Debnath ML, Hope CE, Isanski BA, Hamilton RL, DeKosky ST (2008) Post-mortem correlates of *in vivo* PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain* **131**, 1630-1645.
- [13] Leduc V, Domenger D, De Beaumont L, Lalonde D, Bélanger-Jasmin S, Poirier J (2011) Function and comorbidities of apolipoprotein E in Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis* **2011**, 974361.
- [14] Vergheze PB, Castellano JM, Holtzman DM (2011) Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders. *Lancet Neurol* **10**, 241-252.

- [15] Ward A, Crean S, Mercaldi CJ, Collins JM, Boyd D, Cook MN, Arrighi HM (2012) Prevalence of apolipoprotein E4 genotype and homozygotes (APOE $\epsilon 4/4$) among patients diagnosed with Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* **38**, 1-17.
- [16] Farlow MR, He Y, Tekin S, Xu J, Lane R, Charles HC (2004) Impact of APOE in mild cognitive impairment. *Neurology* **63**, 1898-1901.
- [17] Elias-Sonnenschein LS, Viechtbauer W, Ramakers IH, Verhey FR, Visser PJ (2011) Predictive value of APOE- $\epsilon 4$ allele for progression from MCI to AD-type dementia: A meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **82**, 1149-1156.
- [18] Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, Salvesen GS, Roses AD (1993) Apolipoprotein E: High-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* **90**, 1977-1981.
- [19] Villeneuve S, Brissos D, Marchant NL, Gaudet D (2014) The potential applications of Apolipoprotein E in personalized medicine. *Front Aging Neurosci* **6**, 154.
- [20] Camus V, Payoux P, Barré L, Desgranges B, Voisin T, Tauber C, La Joie R, Tafani M, Hommet C, Chételat G, Mondon K, de La Sayette V, Cottier JP, Beauvilliers E, Ribeiro MJ, Gissot V, Vierron E, Vercouillie J, Vellas B, Eustache F, Guilloteau D (2012) Using PET with 18F-AV-45 (florbetapir) to quantify brain amyloid load in a clinical environment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **39**, 621-631.
- [21] Joshi AD, Pontecorvo MJ, Clark CM, Carpenter AP, Jennings DL, Sadowsky CH, Adler LP, Kovnat KD, Seibyl JP, Arora A, Saha K, Burns JD, Lowrey MJ, Mintun MA, Skovronsky DM; Florbetapir F 18 Study Investigators (2012) Performance characteristics of amyloid PET with florbetapir F 18 in patients with Alzheimer's disease and cognitively normal subjects. *J Nucl Med* **53**, 378-384.
- [22] Wong DF, Rosenberg PB, Zhou Y, Kumar A, Raymond V, Ravert HT, Dannals RF, Nandi A, Brasici JR, Ye W, Hilton J, Lyketsos C, Kung HF, Joshi AD, Skovronsky DM, Pontecorvo MJ (2010) In vivo imaging of amyloid deposition in Alzheimer disease using the radioligand 18F-AV-45 (florbetapir [corrected] F 18). *J Nucl Med* **51**, 913-920.
- [23] Mosconi L, Mistur R, Switalski R, Tsui WH, Glodzik L, Li Y, Pirraglia E, De Santi S, Reisberg B, Wisniewski T, de Leon MJ (2009) FDG-PET changes in brain glucose metabolism from normal cognition to pathologically verified Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **36**, 811-822.
- [24] Mosconi L (2005) Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer's disease. FDG-PET studies in MCI and AD. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **32**, 486-510.
- [25] Drzezga A, Lautenschlager N, Siebner H, Riemenschneider M, Willoch F, Minoshima S, Schwaiger M, Kurz A (2003) Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: A PET follow-up study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **30**, 1104-1113.
- [26] Vidoni ED, Townley RA, Honea RA, Burns JM, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2011) Alzheimer disease biomarkers are associated with body mass index. *Neurology* **77**, 1913-1920.
- [27] Hsu DC, Mormino EC, Schultz AP, Amariglio RE, Donovan NJ, Rentz DM, Johnson KA, Sperling RA, Marshall GA, Harvard Aging Brain Study (2016) Lower late-life body-mass index is associated with higher cortical amyloid burden in clinically normal elderly. *J Alzheimers Dis* **53**, 1097-1105.
- [28] Clark CM, Pontecorvo MJ, Beach TG, Bedell BJ, Coleman RE, Doraiswamy PM, Fleisher AS, Reiman EM, Sabbagh MN, Sadowsky CH, Schneider JA, Arora A, Carpenter AP, Flitter ML, Joshi AD, Krautkramer MJ, Lu M, Mintun MA, Skovronsky DM; AV-45-A16 Study Group (2012) Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid- β plaques: A prospective cohort study. *Lancet Neurol* **11**, 669-678.
- [29] Jack CR Jr, Bernstein MA, Fox NC, Thompson P, Alexander G, Harvey D, Borowski B, Britson PJ, L. Whitwell J, Ward C, Dale AM, Felmlee JP, Gunter JL, Hill DL, Killiany R, Schuff N, Fox-Bosetti S, Lin C, Studholme C, DeCarli CS, Krueger G, Ward HA, Metzger GJ, Scott KT, Mallozzi R, Blezek D, Levy J, Debbins JP, Fleisher AS, Albert M, Green R, Bartzokis G, Glover G, Mugler J, Weiner MW (2008) The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): MRI methods. *J Magn Reson Imaging* **27**, 685-691.
- [30] Jovicich J, Czanner S, Greve D, Haley E, van der Kouwe A, Gollub R, Kennedy D, Schmitt F, Brown G, Macfall J, Fischl B, Dale A (2006) Reliability in multi-site structural MRI studies: Effects of gradient non-linearity correction on phantom and human data. *Neuroimage* **30**, 436-443.
- [31] Sled JG, Zijdenbos AP, Evans AC (1998) A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. *IEEE Trans Med Imaging* **17**, 87-97.
- [32] Brendel M, Högenauer M, Delker A, Sauerbeck J, Bartenstein P, Seibyl J, Rominger A; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2015) Improved longitudinal [(18)F]-AV45 amyloid PET by white matter reference and VOI-based partial volume effect correction. *Neuroimage* **108**, 450-459.
- [33] Brendel M, Pogarell O, Xiong G, Delker A, Bartenstein P, Rominger A; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2015) Depressive symptoms accelerate cognitive decline in amyloid-positive MCI patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **42**, 716-724.
- [34] Hammers A, Allom R, Koepp MJ, Free SL, Myers R, Lemieux L, Mitchell TN, Brooks DJ, Duncan JS (2003) Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe. *Hum Brain Mapp* **19**, 224-247.
- [35] Rajan KB, Skarupski KA, Rasmussen HE, Evans DA (2014) Gene-environment interaction of body mass index and apolipoprotein E $\epsilon 4$ allele on cognitive decline. *Alzheimer Dis Assoc Disord* **28**, 134-140.
- [36] Sergi G, De Rui M, Coin A, Inelmen EM, Manzato E (2013) Weight loss and Alzheimer's disease: Temporal and aetiological connections. *Proc Nutr Soc* **72**, 160-165.
- [37] Castellano JM, Kim J, Stewart FR, Jiang H, DeMattos RB, Patterson BW, Fagan AM, Morris JC, Mawuenyega KG, Cruchaga C, Goate AM, Bales KR, Paul SM, Bateman RJ, Holtzman DM (2011) Human apoE isoforms differentially regulate brain amyloid- β peptide clearance. *Sci Transl Med* **3**, 89ra57.
- [38] Gautron L, Elmquist JK (2011) Sixteen years and counting: An update on leptin in energy balance. *J Clin Invest* **121**, 2087-2093.
- [39] Ishii M, Wang G, Racchumi G, Dyke JP, Iadecola C (2014) Transgenic mice overexpressing amyloid precursor protein exhibit early metabolic deficits and a pathologically

- low leptin state associated with hypothalamic dysfunction in arcuate neuropeptide Y neurons. *J Neurosci* **34**, 9096-9106.
- [40] Marwarha G, Ghribi O (2012) Leptin signaling and Alzheimer's disease. *Am J Neurodegener Dis* **1**, 245-265.
- [41] Lieb W, Beiser AS, Vasan RS, Tan ZS, Au R, Harris TB, Roubenoff R, Auerbach S, DeCarli C, Wolf PA, Seshadri S (2009) Association of plasma leptin levels with incident Alzheimer disease and MRI measures of brain aging. *JAMA* **302**, 2565-2572.
- [42] London ED, Berman SM, Chakrapani S, Delibasi T, Monterosso J, Erol HK, Paz-Filho G, Wong ML, Licinio J (2011) Short-term plasticity of gray matter associated with leptin deficiency and replacement. *J Clin Endocrinol Metab* **96**, E1212-E1220.
- [43] Paz-Filho GJ, Babikian T, Asarnow R, Delibasi T, Esposito K, Erol HK, Wong ML, Licinio J (2008) Leptin replacement improves cognitive development. *PLoS One* **3**, e3098.
- [44] García-Ptacek S, Faxén-Irving G, Cermáková P, Eriksson M, Religa D (2014) Body mass index in dementia. *Eur J Clin Nutr* **68**, 1204-1209.

8. Literaturverzeichnis

Akaike, H. (1973). Information theory and an extension of the maximum likelihood principle. Petrov BN, Csaki F, editors Second International Symposium on Information Theory. Budapest Akademiai Kiado.: pp. 267–281.

Alhurani, R. E., M. Vassilaki, J. A. Aakre, M. M. Mielke, W. K. Kremers, M. M. Machulda, Y. E. Geda, D. S. Knopman, R. C. Petersen and R. O. Roberts (2016). "Decline in Weight and Incident Mild Cognitive Impairment: Mayo Clinic Study of Aging." JAMA Neurol **73**(4): 439-446.

Atri, A. (2019). "The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management." Med Clin North Am **103**(2): 263-293.

Augustinack, J. C., A. Schneider, E. M. Mandelkow and B. T. Hyman (2002). "Specific tau phosphorylation sites correlate with severity of neuronal cytopathology in Alzheimer's disease." Acta Neuropathol **103**(1): 26-35.

Blautzik, J., M. Brendel, J. Sauerbeck, S. Kotz, F. Scheiwein, P. Bartenstein, J. Seibyl, A. Rominger and I. Alzheimer's Disease Neuroimaging (2017). "Reference region selection and the association between the rate of amyloid accumulation over time and the baseline amyloid burden." Eur J Nucl Med Mol Imaging **44**(8): 1364-1374.

Blautzik, J., S. Kotz, M. Brendel, J. Sauerbeck, F. Vettermann, Y. Winter, P. Bartenstein, K. Ishii, A. Rominger and I. Alzheimer's Disease Neuroimaging (2018). "Relationship Between Body Mass Index, ApoE4 Status, and PET-Based Amyloid and Neurodegeneration Markers in Amyloid-Positive Subjects with Normal Cognition or Mild Cognitive Impairment." J Alzheimers Dis **65**(3): 781-791.

Braak, H. and E. Braak (1991). "Neuropathological staging of Alzheimer-related changes." Acta Neuropathol **82**(4): 239-259.

Braak, H., E. Braak and M. Strothjohann (1994). "Abnormally phosphorylated tau protein related to the formation of neurofibrillary tangles and neuropil threads in the cerebral cortex of sheep and goat." Neurosci Lett **171**(1-2): 1-4.

Brendel, M., M. Hogenauer, A. Delker, J. Sauerbeck, P. Bartenstein, J. Seibyl, A. Rominger and I. Alzheimer's Disease Neuroimaging (2015). "Improved longitudinal [(18)F]-AV45 amyloid PET by white matter reference and VOI-based partial volume effect correction." Neuroimage **108**: 450-459.

Brendel, M., O. Pogarell, G. Xiong, A. Delker, P. Bartenstein, A. Rominger and I. Alzheimer's Disease Neuroimaging (2015). "Depressive symptoms accelerate cognitive decline in amyloid-positive MCI patients." Eur J Nucl Med Mol Imaging **42**(5): 716-724.

Brookmeyer, R., E. Johnson, K. Ziegler-Graham and H. M. Arrighi (2007). "Forecasting the global burden of Alzheimer's disease." Alzheimers Dement **3**(3): 186-191.

Buchman, A. S., R. S. Wilson, J. L. Bienias, R. C. Shah, D. A. Evans and D. A. Bennett (2005). "Change in body mass index and risk of incident Alzheimer disease." Neurology **65**(6): 892-897.

Camus, V., P. Payoux, L. Barre, B. Desgranges, T. Voisin, C. Tauber, R. La Joie, M. Tafani, C. Hommet, G. Chetelat, K. Mondon, V. de La Sayette, J. P. Cottier, E. Beaufils, M. J. Ribeiro, V. Gissot, E. Vierron, J. Vercoillie, B. Vellas, F. Eustache and D. Guilloteau (2012). "Using PET with 18F-AV-45 (florbetapir) to quantify brain amyloid load in a clinical environment." Eur J Nucl Med Mol Imaging **39**(4): 621-631.

Castellano, J. M., J. Kim, F. R. Stewart, H. Jiang, R. B. DeMattos, B. W. Patterson, A. M. Fagan, J. C. Morris, K. G. Mawuenyega, C. Cruchaga, A. M. Goate, K. R. Bales, S. M. Paul, R. J. Bateman and D. M. Holtzman (2011). "Human apoE isoforms differentially regulate brain amyloid-beta peptide clearance." Sci Transl Med **3**(89): 89ra57.

Chen, K., A. Roontiva, P. Thiyyagura, W. Lee, X. Liu, N. Ayutyanont, H. Protas, J. L. Luo, R. Bauer, C. Reschke, D. Bandy, R. A. Koeppe, A. S. Fleisher, R. J. Caselli, S. Landau, W. J. Jagust, M. W. Weiner, E. M. Reiman and I. Alzheimer's Disease Neuroimaging (2015). "Improved power for characterizing longitudinal amyloid-beta PET changes and evaluating amyloid-modifying treatments with a cerebral white matter reference region." J Nucl Med **56**(4): 560-566.

Cisternas, P., X. Taylor and C. A. Lasagna-Reeves (2019). "The Amyloid-Tau-Neuroinflammation Axis in the Context of Cerebral Amyloid Angiopathy." Int J Mol Sci **20**(24).

Clark, C. M., M. J. Pontecorvo, T. G. Beach, B. J. Bedell, R. E. Coleman, P. M. Doraiswamy, A. S. Fleisher, E. M. Reiman, M. N. Sabbagh, C. H. Sadowsky, J. A. Schneider, A. Arora, A. P. Carpenter, M. L. Flitter, A. D. Joshi, M. J. Krautkramer, M. Lu, M. A. Mintun, D. M. Skovronsky and A.-A. S. Group (2012). "Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid-beta plaques: a prospective cohort study." Lancet Neurol **11**(8): 669-678.

Clark, C. M., J. A. Schneider, B. J. Bedell, T. G. Beach, W. B. Bilker, M. A. Mintun, M. J. Pontecorvo, F. Hefti, A. P. Carpenter, M. L. Flitter, M. J. Krautkramer, H. F. Kung, R. E. Coleman, P. M. Doraiswamy, A. S. Fleisher, M. N. Sabbagh, C. H. Sadowsky, E. P. Reiman, S. P. Zehntner and D. M. Skovronsky (2011). "Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology." JAMA **305**(3): 275-283.

Corder, E. H., A. M. Saunders, N. J. Risch, W. J. Strittmatter, D. E. Schmechel, P. C. Gaskell, Jr., J. B. Rimmler, P. A. Locke, P. M. Conneally, K. E. Schmader and et al. (1994). "Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease." Nat Genet **7**(2): 180-184.

Drzezga, A., N. Lautenschlager, H. Siebner, M. Riemenschneider, F. Willoch, S. Minoshima, M. Schwaiger and A. Kurz (2003). "Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study." Eur J Nucl Med Mol Imaging **30**(8): 1104-1113.

Dukart, J., K. Mueller, A. Horstmann, B. Vogt, S. Frisch, H. Barthel, G. Becker, H. E. Moller, A. Villringer, O. Sabri and M. L. Schroeter (2010). "Differential effects of global and cerebellar normalization on detection and differentiation of dementia in FDG-PET studies." Neuroimage **49**(2): 1490-1495.

Dukart, J., R. Perneczky, S. Forster, H. Barthel, J. Diehl-Schmid, B. Draganski, H. Obrig, E. Santarnecchi, A. Drzezga, A. Fellgiebel, R. Frackowiak, A. Kurz, K. Muller, O. Sabri, M. L. Schroeter and I. Yakushev (2013). "Reference cluster normalization improves detection of frontotemporal lobar degeneration by means of FDG-PET." PLoS One **8**(2): e55415.

Duyckaerts, C., B. Delatour and M. C. Potier (2009). "Classification and basic pathology of Alzheimer disease." Acta Neuropathol **118**(1): 5-36.

Elias-Sonnenschein, L. S., W. Viechtbauer, I. H. Ramakers, F. R. Verhey and P. J. Visser (2011). "Predictive value of APOE-epsilon4 allele for progression from MCI to AD-type dementia: a meta-analysis." J Neurol Neurosurg Psychiatry **82**(10): 1149-1156.

- Engler, H., A. Forsberg, O. Almkvist, G. Blomquist, E. Larsson, I. Savitcheva, A. Wall, A. Ringheim, B. Langstrom and A. Nordberg (2006). "Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease." Brain **129**(Pt 11): 2856-2866.
- Farlow, M. R., Y. He, S. Tekin, J. Xu, R. Lane and H. C. Charles (2004). "Impact of APOE in mild cognitive impairment." Neurology **63**(10): 1898-1901.
- Funato, H., M. Yoshimura, K. Kusui, A. Tamaoka, K. Ishikawa, N. Ohkoshi, K. Namekata, R. Okeda and Y. Ihara (1998). "Quantitation of amyloid beta-protein (A beta) in the cortex during aging and in Alzheimer's disease." Am J Pathol **152**(6): 1633-1640.
- Gautron, L. and J. K. Elmquist (2011). "Sixteen years and counting: an update on leptin in energy balance." J Clin Invest **121**(6): 2087-2093.
- Golde, T. E. (2005). "The Abeta hypothesis: leading us to rationally-designed therapeutic strategies for the treatment or prevention of Alzheimer disease." Brain Pathol **15**(1): 84-87.
- Gotz, J., F. Chen, J. van Dorpe and R. M. Nitsch (2001). "Formation of neurofibrillary tangles in P301l tau transgenic mice induced by Abeta 42 fibrils." Science **293**(5534): 1491-1495.
- Hammers, A., R. Allom, M. J. Koeppe, S. L. Free, R. Myers, L. Lemieux, T. N. Mitchell, D. J. Brooks and J. S. Duncan (2003). "Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe." Hum Brain Mapp **19**(4): 224-247.
- Hickman, R. A., A. Faustin and T. Wisniewski (2016). "Alzheimer Disease and Its Growing Epidemic: Risk Factors, Biomarkers, and the Urgent Need for Therapeutics." Neurol Clin **34**(4): 941-953.
- Hsu, D. C., E. C. Mormino, A. P. Schultz, R. E. Amariglio, N. J. Donovan, D. M. Rentz, K. A. Johnson, R. A. Sperling, G. A. Marshall and S. Harvard Aging Brain (2016). "Lower Late-Life Body-Mass Index is Associated with Higher Cortical Amyloid Burden in Clinically Normal Elderly." J Alzheimers Dis **53**(3): 1097-1105.
- Ishii, M., G. Wang, G. Racchumi, J. P. Dyke and C. Iadecola (2014). "Transgenic mice overexpressing amyloid precursor protein exhibit early metabolic deficits and a pathologically low leptin state associated with hypothalamic dysfunction in arcuate neuro peptide Y neurons." J Neurosci **34**(27): 9096-9106.
- Jack, C. R., Jr., H. J. Wiste, T. G. Lesnick, S. D. Weigand, D. S. Knopman, P. Vemuri, V. S. Pankratz, M. L. Senjem, J. L. Gunter, M. M. Mielke, V. J. Lowe, B. F. Boeve and R. C. Petersen (2013). "Brain beta-amyloid load approaches a plateau." Neurology **80**(10): 890-896.
- Jagust, W., A. Gitcho, F. Sun, B. Kuczynski, D. Mungas and M. Haan (2006). "Brain imaging evidence of preclinical Alzheimer's disease in normal aging." Ann Neurol **59**(4): 673-681.
- Johnson, D. K., C. H. Wilkins and J. C. Morris (2006). "Accelerated weight loss may precede diagnosis in Alzheimer disease." Arch Neurol **63**(9): 1312-1317.
- Jorm, A. F. and D. Jolley (1998). "The incidence of dementia: a meta-analysis." Neurology **51**(3): 728-733.

Joshi, A. D., M. J. Pontecorvo, C. M. Clark, A. P. Carpenter, D. L. Jennings, C. H. Sadowsky, L. P. Adler, K. D. Kovnat, J. P. Seibyl, A. Arora, K. Saha, J. D. Burns, M. J. Lowrey, M. A. Mintun, D. M. Skovronsky and F. S. I. Florbetapir (2012). "Performance characteristics of amyloid PET with florbetapir F 18 in patients with alzheimer's disease and cognitively normal subjects." J Nucl Med **53**(3): 378-384.

Katzman, R. (1986). "Alzheimer's disease." N Engl J Med **314**(15): 964-973.

Klunk, W. E., H. Engler, A. Nordberg, Y. Wang, G. Blomqvist, D. P. Holt, M. Bergstrom, I. Savitcheva, G. F. Huang, S. Estrada, B. Ausen, M. L. Debnath, J. Barletta, J. C. Price, J. Sandell, B. J. Lopresti, A. Wall, P. Koivisto, G. Antoni, C. A. Mathis and B. Langstrom (2004). "Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B." Ann Neurol **55**(3): 306-319.

Ko, L. W., E. C. Ko, P. Nacharaju, W. K. Liu, E. Chang, A. Kenessey and S. H. Yen (1999). "An immunochemical study on tau glycation in paired helical filaments." Brain Res **830**(2): 301-313.

LeBlanc, A. C. and J. F. Poduslo (1990). "Regulation of apolipoprotein E gene expression after injury of the rat sciatic nerve." J Neurosci Res **25**(2): 162-171.

Leduc, V., D. Domenger, L. De Beaumont, D. Lalonde, S. Belanger-Jasmin and J. Poirier (2011). "Function and comorbidities of apolipoprotein e in Alzheimer's disease." Int J Alzheimers Dis **2011**: 974361.

Mahley, R. W. (1988). "Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology." Science **240**(4852): 622-630.

Mahley, R. W. and S. C. Rall, Jr. (2000). "Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein." Annu Rev Genomics Hum Genet **1**: 507-537.

Marwarha, G. and O. Ghribi (2012). "Leptin signaling and Alzheimer's disease." Am J Neurodegener Dis **1**(3): 245-265.

Minoshima, S., K. A. Frey, N. L. Foster and D. E. Kuhl (1995). "Preserved pontine glucose metabolism in Alzheimer disease: a reference region for functional brain image (PET) analysis." J Comput Assist Tomogr **19**(4): 541-547.

Mosconi, L. (2005). "Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer's disease. FDG-PET studies in MCI and AD." Eur J Nucl Med Mol Imaging **32**(4): 486-510.

Mosconi, L., R. Mistur, R. Switalski, W. H. Tsui, L. Glodzik, Y. Li, E. Pirraglia, S. De Santi, B. Reisberg, T. Wisniewski and M. J. de Leon (2009). "FDG-PET changes in brain glucose metabolism from normal cognition to pathologically verified Alzheimer's disease." Eur J Nucl Med Mol Imaging **36**(5): 811-822.

Mueller, S. G., M. W. Weiner, L. J. Thal, R. C. Petersen, C. Jack, W. Jagust, J. Q. Trojanowski, A. W. Toga and L. Beckett (2005). "The Alzheimer's disease neuroimaging initiative." Neuroimaging Clin N Am **15**(4): 869-877, xi-xii.

Mueller, S. G., M. W. Weiner, L. J. Thal, R. C. Petersen, C. R. Jack, W. Jagust, J. Q. Trojanowski, A. W. Toga and L. Beckett (2005). "Ways toward an early diagnosis in Alzheimer's disease: the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)." Alzheimers Dement **1**(1): 55-66.

Nasrallah, I. M. and D. A. Wolk (2014). "Multimodality imaging of Alzheimer disease and other neurodegenerative dementias." J Nucl Med **55**(12): 2003-2011.

Nordberg, A. (2011). "Molecular imaging in Alzheimer's disease: new perspectives on biomarkers for early diagnosis and drug development." Alzheimers Res Ther **3**(6): 34.

Palop, J. J. and L. Mucke (2010). "Amyloid-beta-induced neuronal dysfunction in Alzheimer's disease: from synapses toward neural networks." Nat Neurosci **13**(7): 812-818.

Poirier, J., J. Davignon, D. Bouthillier, S. Kogan, P. Bertrand and S. Gauthier (1993). "Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease." Lancet **342**(8873): 697-699.

Rullmann, M., J. Dukart, K. T. Hoffmann, J. Luthardt, S. Tjepolt, M. Patt, H. J. Gertz, M. L. Schroeter, J. Seibyl, W. J. Schulz-Schaeffer, O. Sabri and H. Barthel (2016). "Partial-Volume Effect Correction Improves Quantitative Analysis of 18F-Florbetaben beta-Amyloid PET Scans." J Nucl Med **57**(2): 198-203.

Schneider, L. S. (2013). "Alzheimer disease pharmacologic treatment and treatment research." Continuum (Minneapolis) **19**(2 Dementia): 339-357.

Segobin, S., R. La Joie, L. Ritz, H. Beaunieux, B. Desgranges, G. Chetelat, A. L. Pitel and F. Eustache (2015). "FDG-PET Contributions to the Pathophysiology of Memory Impairment." Neuropsychol Rev **25**(3): 326-355.

Selkoe, D. J. (1993). "Physiological production of the beta-amyloid protein and the mechanism of Alzheimer's disease." Trends Neurosci **16**(10): 403-409.

Selkoe, D. J. and J. Hardy (2016). "The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years." EMBO Mol Med **8**(6): 595-608.

Sergi, G., M. De Rui, A. Coin, E. M. Inelmen and E. Manzato (2013). "Weight loss and Alzheimer's disease: temporal and aetiologic connections." Proc Nutr Soc **72**(1): 160-165.

Serrano-Pozo, A., M. P. Frosch, E. Masliah and B. T. Hyman (2011). "Neuropathological alterations in Alzheimer disease." Cold Spring Harb Perspect Med **1**(1): a006189.

Sisodia, S. S. and D. L. Price (1995). "Role of the beta-amyloid protein in Alzheimer's disease." FASEB J **9**(5): 366-370.

Sobow, T., W. Fendler and R. Magierski (2014). "Body mass index and mild cognitive impairment-to-dementia progression in 24 months: a prospective study." Eur J Clin Nutr **68**(11): 1216-1219.

Strittmatter, W. J., A. M. Saunders, D. Schmechel, M. Pericak-Vance, J. Enghild, G. S. Salvesen and A. D. Roses (1993). "Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease." Proc Natl Acad Sci U S A **90**(5): 1977-1981.

van Berckel, B. N., R. Ossenkoppele, N. Tolboom, M. Yaqub, J. C. Foster-Dingley, A. D. Windhorst, P. Scheltens, A. A. Lammertsma and R. Boellaard (2013). "Longitudinal amyloid imaging using 11C-PiB: methodologic considerations." J Nucl Med **54**(9): 1570-1576.

Vergheese, P. B., J. M. Castellano and D. M. Holtzman (2011). "Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders." Lancet Neurol **10**(3): 241-252.

Vieira, R. T., L. Caixeta, S. Machado, A. C. Silva, A. E. Nardi, O. Arias-Carrion and M. G. Carta (2013). "Epidemiology of early-onset dementia: a review of the literature." Clin Pract Epidemiol Ment Health **9**: 88-95.

Villain, N., G. Chetelat, B. Grassiot, P. Bourgeat, G. Jones, K. A. Ellis, D. Ames, R. N. Martins, F. Eustache, O. Salvado, C. L. Masters, C. C. Rowe, V. L. Villemagne and A. R. Group (2012). "Regional dynamics of amyloid-beta deposition in healthy elderly, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a voxelwise PiB-PET longitudinal study." Brain **135**(Pt 7): 2126-2139.

Villemagne, V. L., S. Burnham, P. Bourgeat, B. Brown, K. A. Ellis, O. Salvado, C. Szoeki, S. L. Macaulay, R. Martins, P. Maruff, D. Ames, C. C. Rowe, C. L. Masters, B. Australian Imaging and G. Lifestyle Research (2013). "Amyloid beta deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study." Lancet Neurol **12**(4): 357-367.

Villeneuve, S., D. Brisson, N. L. Marchant and D. Gaudet (2014). "The potential applications of Apolipoprotein E in personalized medicine." Front Aging Neurosci **6**: 154.

Wang, Y. and E. Mandelkow (2016). "Tau in physiology and pathology." Nat Rev Neurosci **17**(1): 5-21.

Ward, A., S. Crean, C. J. Mercaldi, J. M. Collins, D. Boyd, M. N. Cook and H. M. Arrighi (2012). "Prevalence of apolipoprotein E4 genotype and homozygotes (APOE e4/4) among patients diagnosed with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis." Neuroepidemiology **38**(1): 1-17.

Weiner, M. W., P. S. Aisen, C. R. Jack, Jr., W. J. Jagust, J. Q. Trojanowski, L. Shaw, A. J. Saykin, J. C. Morris, N. Cairns, L. A. Beckett, A. Toga, R. Green, S. Walter, H. Soares, P. Snyder, E. Siemers, W. Potter, P. E. Cole, M. Schmidt and I. Alzheimer's Disease Neuroimaging (2010). "The Alzheimer's disease neuroimaging initiative: progress report and future plans." Alzheimers Dement **6**(3): 202-211 e207.

Weiner, M. W., D. P. Veitch, P. S. Aisen, L. A. Beckett, N. J. Cairns, R. C. Green, D. Harvey, C. R. Jack, W. Jagust, E. Liu, J. C. Morris, R. C. Petersen, A. J. Saykin, M. E. Schmidt, L. Shaw, L. Shen, J. A. Siuciak, H. Soares, A. W. Toga, J. Q. Trojanowski and I. Alzheimer's Disease Neuroimaging (2013). "The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: a review of papers published since its inception." Alzheimers Dement **9**(5): e111-194.

Weiner, M. W., D. P. Veitch, P. S. Aisen, L. A. Beckett, N. J. Cairns, R. C. Green, D. Harvey, C. R. Jack, Jr., W. Jagust, J. C. Morris, R. C. Petersen, A. J. Saykin, L. M. Shaw, A. W. Toga, J. Q. Trojanowski and I. Alzheimer's Disease Neuroimaging (2017). "Recent publications from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: Reviewing progress toward improved AD clinical trials." Alzheimers Dement **13**(4): e1-e85.

Wimo, A., L. Jonsson and B. Winblad (2006). "An estimate of the worldwide prevalence and direct costs of dementia in 2003." Dement Geriatr Cogn Disord **21**(3): 175-181.

Winblad, B., P. Amouyel, S. Andrieu, C. Ballard, C. Brayne, H. Brodaty, A. Cedazo-Minguez, B. Dubois, D. Edvardsson, H. Feldman, L. Fratiglioni, G. B. Frisoni, S. Gauthier, J. Georges, C. Graff, K. Iqbal, F. Jessen, G. Johansson, L. Jonsson, M. Kivipelto, M. Knapp, F. Mangialasche, R. Melis, A. Nordberg, M. O. Rikkert, C. Qiu, T. P. Sakmar, P. Scheltens, L. S. Schneider, R. Sperling, L. O. Tjernberg, G. Waldemar, A. Wimo and H. Zetterberg (2016). "Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society." Lancet Neurol **15**(5): 455-532.

Wolk, D. A., Z. Zhang, S. Boudhar, C. M. Clark, M. J. Pontecorvo and S. E. Arnold (2012). "Amyloid imaging in Alzheimer's disease: comparison of florbetapir and Pittsburgh compound-B positron emission tomography." J Neurol Neurosurg Psychiatry **83**(9): 923-926.

Wong, D. F., P. B. Rosenberg, Y. Zhou, A. Kumar, V. Raymont, H. T. Ravert, R. F. Dannals, A. Nandi, J. R. Brasic, W. Ye, J. Hilton, C. Lyketsos, H. F. Kung, A. D. Joshi, D. M. Skovronsky and M. J. Pontecorvo (2010). "In vivo imaging of amyloid deposition in Alzheimer disease using the radioligand 18F-AV-45 (florbetapir [corrected] F 18)." J Nucl Med **51**(6): 913-920.

Yakushev, I., C. Landvogt, H. G. Buchholz, A. Fellgiebel, A. Hammers, A. Scheurich, I. Schmidtman, A. Gerhard, M. Schreckenberger and P. Bartenstein (2008). "Choice of reference area in studies of Alzheimer's disease using positron emission tomography with fluorodeoxyglucose-F18." Psychiatry Res **164**(2): 143-153.

Yiannopoulou, K. G. and S. G. Papageorgiou (2020). "Current and Future Treatments in Alzheimer Disease: An Update." J Cent Nerv Syst Dis **12**: 1179573520907397.

Ziegler-Graham, K., R. Brookmeyer, E. Johnson and H. M. Arrighi (2008). "Worldwide variation in the doubling time of Alzheimer's disease incidence rates." Alzheimers Dement **4**(5): 316-323.

Danksagung

Zuallererst gilt mein tiefer Dank meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Axel Rominger für die Vermittlung dieser spannenden und hochrelevanten Thematik sowie für die exzellente und äußerst engagierte Betreuung. Ich möchte meinen besonderen Dank für die konstruktiven Impulse, hervorragende Arbeitsatmosphäre und die freundschaftliche Unterstützung bis zur Fertigstellung dieser Arbeit, aussprechen.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Matthias Brendel für die erstklassige Einführung in das Themengebiet und in die Programme PMOD und SPSS bedanken. Seine konstruktiven Ratschläge und die ausgesprochen angenehme Zusammenarbeit haben mich bei der Durchführung dieser Dissertation sehr unterstützt.

Weiterhin möchte ich Herrn PD Dr. med. Janusch Blautzik hervorheben, der durch seine anhaltende Unterstützung und anregenden Diskussionen sehr zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen hat.

Ich möchte mich auch sehr bei Herrn Prof. Dr. med. Peter Bartenstein, Direktor der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität München, bedanken, der es mir ermöglichte, diese Thematik in seiner Abteilung zu bearbeiten.

Ebenso gebührt ein großer Dank der gesamten Arbeitsgruppe für die äußerst kollegiale Arbeitsatmosphäre und außerordentliche Hilfsbereitschaft.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinen Mitdoktoranden für die zahlreichen interessanten Diskussionen bedanken, die mir in guter Erinnerung bleiben werden.

Abschließend möchte ich meine Eltern erwähnen, denen ich für die Ermöglichung des Studiums für immer äußerst dankbar sein werde und die mir bei der Durchführung dieser Dissertation immer unterstützend zur Seite standen.