

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie

Klinik der Universität München

Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. Jens Ricke

***Assoziation zwischen Kognition und Parametern der
Neurobildgebung am Beispiel von Patienten aus der
Gedächtnissprechstunde***

Dissertation

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

vorgelegt von

Rebecca Sara Henkel

aus

München

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Janusch Peter Blautzik

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Klaus Tatsch
Prof. Dr. med. Johannes Levin

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 12.05.2022

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
Zusammenfassung	5
Abstract.....	8
Abbildungsverzeichnis	11
Tabellenverzeichnis.....	13
Abkürzungsverzeichnis.....	14
1. Einleitung.....	15
1.1 Ursachen kognitiver Symptome	15
1.1.1 Sekundäre Demenzsyndrome	15
1.1.2 Funktionelle kognitive Störungen	16
1.1.3 Depression und Delir.....	16
1.1.4 Mild Cognitive Impairment	17
1.1.5 Demenzen	17
1.2 Diagnostik.....	26
1.2.1 Klinische Untersuchung	26
1.2.2 Labordiagnostik.....	26
1.2.3 Neuropsychologische Diagnostik	26
1.2.4 Bildgebende Verfahren	27
1.2.5 Liquordiagnostik.....	35
1.2.6 Elektroenzephalographie	35
2. Studienziel	36
3. Material und Methoden	37
3.1 Studiendesign	37
3.2 Anamnese, klinische Testung und Labordiagnostik	37
3.3 MRT Bildgebung	38
3.4 CT und ¹⁸ F-FDG PET/CT Bildgebung.....	38
3.5 Berechnung des WMH _{global}	39
3.6 Berechnung des CP _{global}	39
3.7 Berechnung des FDG _{global}	40
3.8 Statistische Analysen.....	41

4. Ergebnisse.....	44
4.1 Diagnosen.....	44
4.2 Bildparameter	46
4.3 Assoziationen zwischen WMH _{global} , CP _{global} , FDG _{global} und MMST	47
4.3.1 Alle Patienten.....	47
4.3.2 Untergruppe der Patienten mit einem MMST < 24	48
5. Diskussion	51
5.1 Patientenkollektiv & Diagnosen	51
5.2 Zusammenhang zwischen Parametern der zerebralen Angiopathie und MMST	52
5.3 Zusammenhang zwischen FDG _{global} und MMST	53
5.4 Beziehung zwischen zerebraler Mikro- und Makroangiopathie.....	54
5.5 Zusammenhang zwischen Parametern der zerebralen Angiopathie und FDG _{global}	55
5.6 Mögliche Ursachen für die starke Assoziation zwischen FDG _{global} und MMST	56
5.7 Statistische Signifikanz der Ergebnisse	57
5.8 Stärken und Limitationen	58
5.9 Schlussfolgerung	59
Literaturverzeichnis	61
Affidavit.....	74
Publikationsliste	75

Zusammenfassung

Hintergrund

Die Ursachen für eine vom Patienten und/oder seiner Umgebung wahrgenommene Abnahme der kognitiven Fähigkeiten können vielfältig sein und reichen von nicht-dementiellen Entwicklungen wie z.B. der Depression bis hin zu einer manifesten Demenz. Häufig ist bei den betroffenen Patienten ein Mischbild aus neurodegenerativen und zerebrovaskulären Prozessen vorzufinden. Die diagnostische Abklärung von Patienten mit kognitiven Beeinträchtigungen beinhaltet typischerweise eine neuropsychologische Untersuchung wie den Mini-Mental-Status-Test (MMST). Darüber hinaus kommt häufig zusätzlich eine bildgebende Diagnostik des Neurokraniums zum Einsatz; diese kann unterteilt werden in morphologische Modalitäten – Magnetresonanztomographie (MRT) und Computertomographie (CT) – und funktionelle Untersuchungen wie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit dem radioaktiv markierten Glukose-Analogen ¹⁸F-Fluordesoxyglukose (FDG). Die MRT erlaubt unter anderem über die Darstellung der White Matter Hyperintensities (WMH) die Visualisierung mikroangiopathischer Veränderungen im Hirnparenchym. Mit der CT lassen sich unter anderem Kalkplaques in den großen zuführenden Hirnarterien als Korrelat einer zerebralen Makroangiopathie detektieren. Die PET mit ¹⁸F-FDG stellt schließlich den kortikalen Glukosestoffwechsel dar; Reduktionen im kortikalen Glukosestoffwechsel werden im Allgemeinen als Ausdruck eines neurodegenerativen Prozesses aufgefasst.

Ziel

Ziel der vorliegenden Dissertation war die Untersuchung der Zusammenhänge von zerebraler Mikroangiopathie, Makroangiopathie und Neurodegeneration – jeweils bestimmt anhand der oben genannten bildgebenden Modalitäten – mit der kognitiven Funktion am Beispiel von Patienten, die zur Abklärung kognitiver Beeinträchtigungen psychiatrisch vorstellig wurden.

Methoden

In die retrospektive Studie wurden n = 430 konsekutive Patienten eingeschlossen, die sich in der Zeit von Januar 2012 bis Februar 2016 zur Abklärung von kognitiven Beeinträchtigungen in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München vorstellten.

Für jeden Patienten wurden anhand der MRT-, CT- und ^{18}F -FDG PET-Untersuchungen individuell die Parameter $\text{WMH}_{\text{global}}$, $\text{CP}_{\text{global}}$ und $\text{FDG}_{\text{global}}$ als Korrelate der zerebralen Mikroangiopathie, Makroangiopathie und der Neurodegeneration erstellt. Nicht-parametrische partielle Korrelationen und ein ordinales Regressionsmodell kamen zur Anwendung um Assoziationen der drei Parameter mit dem MMST als Korrelat der kognitiven Funktion zu ermitteln. Ergänzend wurden nicht-parametrische partielle Korrelationen zwischen $\text{WMH}_{\text{global}}$, $\text{CP}_{\text{global}}$ und $\text{FDG}_{\text{global}}$ bestimmt, um ein tieferes Verständnis für die Interaktion der drei Parameter zu gewinnen. Alter, Geschlecht und Bildungsstatus dienten bei den Analysen jeweils als Kovariablen.

Die Auswertungen erfolgten unter Einschluss des gesamten Patientenkollektivs und separat für eine Sub-Gruppe von Patienten mit einer milden bis schweren kognitiven Beeinträchtigung, definiert als $\text{MMST} < 24$.

Ergebnisse

Für die Analysen notwendige, komplette Daten lagen für $n = 162$ Patienten vor; diese bildeten das gesamte finale Patientenkollektiv (Frauen: 94, Alter: 44 – 92 Jahre, MMST : 6 – 30). Die häufigsten Diagnosen waren eine Alzheimer-Demenz (AD; 17.3%), Depression ohne Demenz (12.3%), eine Kombination aus AD und vaskulärer Demenz (11.1%) und eine prodromale AD (8.0%).

Im gesamten Patientenkollektiv zeigte nur der anhand der ^{18}F -FDG PET ermittelte Parameter $\text{FDG}_{\text{global}}$ eine signifikante Korrelation mit den Ergebnissen im MMST ($r(157) = -0.388$, $p < 0.001$). Anhand des Regressionsmodells hatte $\text{FDG}_{\text{global}}$ einen signifikanten Einfluss auf den MMST ($p < 0.001$). Dabei zeigte sich, dass im Vergleich zu Patienten mit fehlenden oder nur geringen Reduktionen des kortikalen Glukosestoffwechsels das Risiko für ein niedriges Ergebnis im MMST bei Patienten mit moderaten Reduktionen des kortikalen Glukosestoffwechsels verdreifacht (Odds Ratio = 2.945, Wald $\chi^2(1) = 8.404$, $p = 0.004$) und bei Patienten mit starken Reduktionen des kortikalen Glukosestoffwechsels um den Faktor 29 (Odds Ratio = 28.732, Wald $\chi^2(1) = 26.946$, $p < 0.001$) erhöht war. $\text{WMH}_{\text{global}}$ und $\text{CP}_{\text{global}}$ zeigten dagegen keine signifikante Assoziation mit dem MMST ($p > 0.05$). Die Auswertung der Korrelationen zwischen den Bildparametern offenbarte signifikante Assoziationen zwischen $\text{WMH}_{\text{global}}$ und $\text{FDG}_{\text{global}}$ ($r(157) = 0.230$, $p = 0.004$) sowie zwischen $\text{WMH}_{\text{global}}$ und $\text{CP}_{\text{global}}$ ($r(157) = 0.194$, $p = 0.014$).

Der Sub-Gruppe von Patienten mit einer milden bis schweren kognitiven Beeinträchtigung wurden $n = 66$ Personen zugeordnet (Frauen: 36, Alter: 58 – 92, MMST : 6 – 23). Hier zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen $\text{FDG}_{\text{global}}$ und MMST ($r(61)$

= -0.455, $p < 0.001$); zusätzlich wurde ein schwächerer Zusammenhang zwischen WMH_{global} und MMST ($r(61) = -0.263$, $p = 0.038$) beobachtet. Gemäß Regressionsmodell hatte in der Sub-Gruppe lediglich FDG_{global} einen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis im MMST ($p = 0.008$): Im Vergleich zu Patienten mit fehlenden oder nur geringen Reduktionen des kortikalen Glukosestoffwechsels war das Risiko für ein niedriges Ergebnis im MMST bei Patienten mit starken Reduktionen des kortikalen Glukosestoffwechsels um den Faktor 21 erhöht (Odds Ratio = 21.285, Wald $\chi^2(1) = 10.028$, $p = 0.002$). Eine signifikante Assoziation fand sich erneut zwischen WMH_{global} und FDG_{global} [$r(61) = 0.376$, $p = 0.002$].

Diskussion und Schlussfolgerung

Die Ergebnisse demonstrieren, dass die ^{18}F -FDG PET-Bildgebung das Ausmaß der kognitiven Beeinträchtigung der untersuchten Patienten widerspiegelt und die mit dieser Methode erfasste Pathologie die kognitive Leistungsfähigkeit auch beeinflusst. Für Korrelate der Mikro- und Makroangiopathie lässt sich Gleiches dagegen nicht feststellen. Daraus folgt zunächst, dass Neurodegeneration den entscheidenden Faktor für das Ausmaß der kognitiven Beeinträchtigung eines Patienten darstellt. Die Bildgebung mit der ^{18}F -FDG PET bildet jedoch offensichtlich nicht nur die Neurodegeneration ab. Die starke Assoziation zwischen WMH_{global} und FDG_{global} legt nahe, dass mit dieser Modalität auch mikroangiopathische Veränderungen erfasst werden. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass für diese Studie ein sehr heterogenes Patientengut mit unterschiedlichen Ursachen für eine Minderung der kognitiven Leistungsfähigkeit untersucht wurde, stellt die gleichzeitige Erfassung neurodegenerativer und vaskulärer Prozesse – und somit eines breiteren Spektrums an Pathologien – offensichtlich ein überlegenes Verfahren zur Abbildung der Kognition dar. Entsprechend sind Parameter der vaskulären Dysfunktion allein, abgebildet durch konventionelles MRT und CT, in einer solchen Situation nicht ausreichend. Lediglich bei Vorliegen einer milden bis schweren kognitiven Beeinträchtigung scheint die Mikroangiopathie als eigenständiger Faktor einen Zusammenhang mit der kognitiven Leistungsfähigkeit aufzuweisen; dies deutet darauf hin, dass in dieser Untergruppe der Patienten die Komponente der vaskulären Dysfunktion stärker ausgeprägt ist.

Schlussfolgernd implizieren die Ergebnisse, dass die Informationen, die mit der ^{18}F -FDG PET generiert werden, eine bildbasierende, objektive Beurteilung des kognitiven Status von Patienten, die zur Initialabklärung kognitiver Beeinträchtigungen vorstellig werden, ermöglicht.

Abstract

Background

Various reasons may lead to cognitive symptoms in the elderly, including the development of cognitive decline and dementia. Often, mixed pathologies such as neurodegeneration and cerebrovascular disease co-exist in these patients. Diagnostic work-up includes typically neuropsychological examinations such as the Mini-Mental-State-Examination (MMSE). In addition, imaging modalities of the neurocranium are often used. These deliver either morphological – magnetic resonance imaging (MRI) or computed tomography (CT) – or functional – positron emission tomography (PET) – information. White matter hyperintensities (WMH) seen in MRI are signs of small vessel disease. Calcified plaque burden in CT correlates with cerebral large vessel disease. PET with the radioactively labeled glucose analogue ^{18}F -Fluorodesoxyglucose (FDG) represents the cortical glucose metabolism; reductions there are seen as an expression of a neurodegenerative process.

Objective

The objective was to study the informative value of neuroimaging-based data, which is supposed to reflect cerebral small vessel disease (MRI), cerebral large vessel atherosclerosis (CT), and neurodegeneration (^{18}F -FDG PET), with regard to cognitive performance in patients presenting themselves to a memory clinic.

Methods

This retrospective study included $n = 430$ consecutive patients who presented themselves between January 2012 and February 2016 in the Department of Psychiatry and Psychotherapy of the Ludwig-Maximilians-University of Munich due to memory problems. Each patient received on the basis of MRI, CT and ^{18}F -FDG PET an individual score for cerebral small and large vessel disease and neurodegeneration. Non-parametric partial correlations and an ordinal logistic regression model were used to determine relationships between those three parameters and the results from MMSE. In addition, non-parametric partial correlations between the imaging scores themselves were determined to find a deeper understanding of the interactions of these parameters. The analyses were run for all patients and also separately for a sub-group of patients with mild to heavy cognitive impairment, defined as $\text{MMSE} < 24$.

Results

The complete necessary data was found in $n = 162$ patients, who formed the entire final patient collective (women: 94, age: 44 – 92 years, MMSE: 6 – 30). The most common diagnoses were Alzheimer's dementia (AD; 17.3 %), depression without dementia (12.3 %), a combination of AD and vascular dementia (11.1 %), and prodromal AD (8.0 %).

Only FDG_{global} , the parameter determined on the basis of ^{18}F -FDG PET, was linked to and predicted cognitive performance ($r(157) = -0.388$, $p < 0.001$). Moreover, FDG_{global} had a significant impact on the MMSE ($p < 0.001$): Compared to patients with absent or only small reductions of cortical glucose metabolism, the risk of a low result in MMSE tripled in patients with moderate reductions of cortical glucose metabolism (Odds Ratio = 2.945, Wald $\chi^2(1) = 8.404$, $p = 0.004$) and increased by a factor of 29 in patients with strong reductions of cortical glucose metabolism (Odds Ratio = 28.732, Wald $\chi^2(1) = 26.946$, $p < 0.001$). Overall, WMH_{global} und CP_{global} , the parameters linked to cerebral small and large vessel disease on the basis of MRI and CT, showed no significant association with the MMSE ($p > 0.05$). Further findings demonstrated a relationship between WMH_{global} and FDG_{global} ($r(157) = 0.230$, $p = 0.004$) as well as between WMH_{global} and CP_{global} ($r(157) = 0.194$, $p = 0.014$).

A sub-group of patients, defined by mild to heavy cognitive impairment, was built from $n = 66$ persons (women: 36, age: 58 – 92, MMSE: 6 – 23). Again, a significant relationship between FDG_{global} and MMSE ($r(61) = -0.455$, $p < 0.001$) was revealed. In addition, a weaker relationship between WMH_{global} and MMSE ($r(61) = -0.263$, $p = 0.038$) existed. According to the regression model, in this sub-group only FDG_{global} had a significant influence on the result in the MMSE ($p = 0.008$): Compared to patients with absent or only small reductions of cortical glucose metabolism, the risk of a low result in MMSE increased by a factor of 21 in patients with strong reductions of cortical glucose metabolism (Odds Ratio = 21.285, Wald $\chi^2(1) = 10.028$, $p = 0.002$). Again, a relationship between WMH_{global} and FDG_{global} was found ($r(61) = 0.376$, $p = 0.002$).

Discussion and Conclusion

The findings demonstrate that ^{18}F -FDG PET imaging mirrors the cognitive performance of the examined patients and that the pathology captured with this method also influences the cognitive performance. The same could not be determined for correlates of small and large vessel disease. It follows from this that neurodegeneration is the decisive factor for a patient's cognitive status. However, the imaging with ^{18}F -FDG PET does not show neurodegeneration only. The strong relationship between WMH_{global} and FDG_{global} suggests

that ^{18}F -FDG PET also captures changes caused by cerebral small vessel disease. Regarding the different causes of cognitive impairment in this very heterogeneous group of patients, the simultaneous capture of neurodegenerative and vascular processes – and thus a wider spectrum of pathologies – seems to be a superior method of imaging cognition. In this context, parameters of vascular dysfunction alone, imaged by conventional MRI and CT, are not sufficient for this kind of situation. Regarding only mild to heavy cognitive impairment, cerebral small vessel disease seems to have a connection with the cognition as an independent factor. This suggests that vascular dysfunction in this sub-group of patients is more pronounced.

In conclusion, the results imply that the information on the basis of ^{18}F -FDG PET enables an image-based, objective assessment of the cognitive status of patients who present themselves for diagnostic work-up of cognitive impairment.

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Inzidenz der Demenz pro 100 Personenjahre in Abhängigkeit vom Alter anhand verschiedener Studien nach Doblhammer *et al.* [22].19
- Abbildung 2:** 75-jährige Patientin. **a** transversale Schichten einer PET-Untersuchung mit einem Amyloid-spezifischen Tracer, fusioniert mit einem MRT-Bild; beidseits ubiquitär pathologische kortikale Amyloid-Ablagerungen. **b & c** transversale Schichten einer PET-Untersuchung mit einem Tau-spezifischen Tracer, fusioniert mit einem MRT-Bild; pathologische Tau-Ablagerungen v.a. temporal und okzipital auf beiden Seiten. **d** Koronare, T1-gewichtete Schicht im MRT; Bild einer Atrophie, betont im rechten Temporallappen/Hippocampusformation (radiologische Konvention), passend zu Neurodegeneration. Somit liegt gemäss ATN-Klassifikation folgendes Biomarker-Profil vor: A+T+(N)+, passend zu der Kategorie AD. Die Abbildung wurde der Publikation von Jack *et al.* entnommen [26].21
- Abbildung 3:** Für eine Mikroangiopathie typische Läsionen in der MRT und ihre Signalcharakteristika in den einzelnen Sequenzen. Die Abbildung wurde der Publikation von Wardlaw *et al.* entnommen [50].30
- Abbildung 4:** Erkrankungs-spezifische Hypometabolismus-Muster anhand der ¹⁸F-FDG PET wie sie typischerweise bei Patienten mit MCI, AD, Frontotemporaler Demenz (FTD) und Lewy-Körperchen-Demenz (dementia with Lewy bodies, DLB) vorkommen. Die Aufnahmen zeigen anhand von Oberflächenprojektionen (three-dimensional stereotactic surface, 3D-SSP) die Kortexareale, die im Vergleich zu einem gesunden Normkollektiv bei den einzelnen Erkrankungen einen reduzierten Glukosestoffwechsel aufweisen. Die Skala rechts im Bild (schwarz bis rot) quantifiziert das Ausmaß des Hypometabolismus anhand von Standardabweichungen (z-Werten). Die Abbildung wurde der Publikation von Mosconi *et al.* [77] entnommen.....32
- Abbildung 5:** **a** Zerfall eines Positronen-Emitters; **b** Echtes Ereignis („true“) mit dem wahren Zerfallsort auf der Linie (line of response, LOR) zwischen den gegenüberliegenden Detektoren. Scatter-Ereignis mit fehllokalisiertem Zerfallsort. Random-Ereignis bei dem nur ein Photon auf den Detektorring trifft. Die Abbildung wurde der Publikation von Beuthien-Baumann [83] entnommen.....34
- Abbildung 6:** Die 3D-SSP (three-dimensional stereotactic surface) Projektionen der Traceraufnahme zeigen keine (0), eine milde (1), moderate (2) und stark ausgeprägte (3) neuronale Schädigung im Parietal- und Temporallappen sowie im posterioren zingulären

Kortex. Die Topographie der Alterationen wie in Spalte 2 und 3 gezeigt ist typisch für eine AD. Die Abbildung entstammt einer Publikation von Beyer *et al.* [95].**41**

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Biomarker-Profile und Kategorien nach Jack <i>et al.</i> [26].	20
Tabelle 2: Deskriptive Statistik für MMST, Alter und Bildungsstatus. In Klammern: Daten der Untergruppe von Patienten mit einem MMST Ergebnis < 24.	44
Tabelle 3: Endgültige Diagnosen. In Klammern: Daten der Untergruppe von Patienten mit einem MMST-Ergebnis < 24. MMST: Mini Mental Status Test, AD: Alzheimer-Demenz, FTD: frontotemporale Demenz, LBD: Lewy-Body-Demenz, IPS: idiopathisches Parkinson-Syndrom, VaD: vaskuläre Demenz, NPH: Normaldruckhydrozephalus (Abkürzung NPH von englisch „normal pressure hydrocephalus“), MCI: Mild Cognitive Impairment. „+“: zusätzliche Diagnose, die führende Diagnose wird zuerst genannt. “()“: fraglich zusätzliche Diagnose. “/“: eine Unterscheidung zwischen den Diagnosen war nicht möglich.	45
Tabelle 4: Deskriptive Daten für WMH _{global} , CP _{global} und FDG _{global} . In Klammern: Daten der Untergruppe von Patienten mit einem MMST < 24.	47
Tabelle 5: Nicht-parametrische partielle Korrelationen zwischen den Bildparametern und MMST. Die Daten sind für Alter, Geschlecht und Ausbildungsstand korrigiert.	47
Tabelle 6: Wahrscheinlichkeiten niedriger Ergebnisse im MMST in Abhängigkeit vom Bildparameter FDG _{global} . MMST: Mini Mental Status Test. OR: Odds Ratio. KI: Konfidenzintervall. Df: Freiheitsgrade. Die Daten sind für Alter, Geschlecht und Ausbildungsstand korrigiert.	48
Tabelle 7: Nicht-parametrische partielle Korrelationen zwischen FDG _{global} , WMH _{global} & CP _{global} . Die Daten sind für Alter, Geschlecht und Ausbildungsstand korrigiert.	48
Tabelle 8: Nicht-parametrische partielle Korrelationen zwischen den Bildparametern und MMST bei Patienten mit MMST < 24. Die Daten sind für Alter, Geschlecht und Ausbildungsstand korrigiert.	49
Tabelle 9: Wahrscheinlichkeiten niedriger Ergebnisse im MMST in Abhängigkeit von den Bildparametern FDG _{global} und WMH _{global} bei Patienten mit MMST < 24. MMST: Mini Mental Status Test. OR: Odds Ratio. KI: Konfidenzintervall. Df: Freiheitsgrade. Die Daten sind für Alter, Geschlecht und Ausbildungsstand korrigiert.	49
Tabelle 10: Nicht-parametrische partielle Korrelationen zwischen FDG _{global} , WMH _{global} & CP _{global} bei Patienten mit MMST < 24. Die Daten sind für Alter, Geschlecht und Ausbildungsstand korrigiert.	50

Abkürzungsverzeichnis

¹⁸ F	Fluor-18
AD	Alzheimer-Demenz
AIREN	Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CP	calcified plaque
CT	Computertomographie
DLB	Dementia with Lewy Bodies
EFNS-ENS	European Federation of the Neurological Societies/European Neurological Society
FA	flip angle
FDG	Fluordesoxyglukose
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
FOV	field of view
FUS	Fused in sarcoma
HF-Impuls	Hochfrequenzimpuls
IWG	International Working Group
LKS	Leichte Kognitive Störung
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
LYSO	Lutetiumyttriumoxoorthosilicat
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MRT	Magnetresonanztomographie
NIA-AA	National Institute on Aging and the Alzheimer's Association
NINDS	Neuroepidemiology Branch of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
pTau	hyperphosphoryliertes Tau-Protein
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
STRIVE	STandards für Reporting Vascular changes on nEuroimaging
T	Tesla
TE	time of echo
TI	time of inversion
TR	time of repetition
WMH	White Matter Hyperintensities

1. Einleitung

Gewisse kognitive Veränderungen während des Älterwerdens sind normal. Manche Bereiche, wie das Vokabular, bleiben erhalten oder verbessern sich sogar mit dem Alter. Andere Bereiche hingegen, unter anderem konzeptionelles Denken, Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Verarbeitungsgeschwindigkeit, verschlechtern sich langsam [1]. Generell sind altersbedingte kognitive Veränderungen subtil. Besteht ein darüber hinausgehender kognitiver Abbau oder bereits eine Einschränkung der Selbständigkeit könnte eine neurogenerative Erkrankung vorliegen [2].

Das Spektrum zugrundeliegender Ursachen für eine kognitive Beeinträchtigung ist breit und umfasst unter anderem sekundäre Demenzsyndrome, funktionelle kognitive Störungen, die sog. Leichte Kognitive Störung (LKS oder Mild Cognitive Impairment, MCI) und – in der Mehrheit der Fälle – eine Demenz, wie beispielsweise die Alzheimer-Demenz (AD) [3]. Entsprechend ist auch die diagnostische Abklärung der Patienten eine Herausforderung; neben klinischen Untersuchungen, Labordiagnostik, neuropsychologischen Tests und Liquordiagnostik kommen häufig auch bildgebende Verfahren wie die Magnetresonanztomographie (MRT), die Computertomographie (CT) und die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit spezifischen Tracern wie dem Glukose-Analogon 2-deoxy-2-(Fluor-18)fluoro-D-glucose (kurz ^{18}F -Fluordesoxyglukose oder ^{18}F -FDG) zum Einsatz.

Im Rahmen der Einleitung soll zunächst detaillierter auf die einzelnen Ursachen bzw. Differentialdiagnosen kognitiver Symptome und Einbußen einschließlich der zugrundeliegenden Pathologien eingegangen werden. Anschließend werden die diagnostischen Möglichkeiten detaillierter erläutert.

1.1 Ursachen kognitiver Symptome

1.1.1 Sekundäre Demenzsyndrome

Hinter einem sekundären Demenzsyndrom kann eine potentiell reversible Ursache stehen. Es kann unter anderem durch entzündliche, infektiöse, metabolische oder toxische Erkrankungen ausgelöst werden [4]. Zu den entzündlichen Ursachen zählen z.B. Multiple Sklerose, Neurosarkoidose und limbische Enzephalitiden. Infektiöse Ätiologien sind unter anderem HIV-Demenz, Neurolyues, Morbus Whipple und die progressive

multifokale Leukoenzephalopathie. Eine metabolische Enzephalopathie kann z.B. durch Hypo- und Hybernatriämie, Urämie oder Akkumulation von Ammoniak bei einer hepatischen Enzephalopathie verursacht werden. Vitamin-B12-Mangel kann ebenfalls zu einem Demenzsyndrom führen [4]. Alkohol, Drogenabusus und Schwermetallvergiftung können toxische Auslöser sein. Generell finden sich die sekundären Demenzsyndrome häufiger im jüngeren Lebensalter (Beginn vor dem 65. Lebensjahr) mit einem Anteil von 20 % der Fälle [5].

Das amnestische Syndrom ist charakterisiert durch eine isolierte Amnesie. Im Gegensatz zu einer Demenz sind andere neuropsychologische Merkmale nicht betroffen [6]. Schäden an den medial-temporalen Strukturen des Gehirns können das amnestische Syndrom verursachen und entstehen beim Korsakow-Syndrom und dem assoziierten Alkoholmissbrauch und Thiaminmangel, der Herpesenzephalitis und nach Kopfverletzungen [6, 7].

Generell finden sich die sekundären Demenzsyndrome häufiger im jüngeren Lebensalter (Beginn vor dem 65. Lebensjahr) mit einem Anteil von 20 % der Fälle [5].

1.1.2 Funktionelle kognitive Störungen

Bei der funktionellen kognitiven Störung, einem Subtyp der funktionellen neurologischen Störungen, liegen kognitive Symptome vor, welche beeinträchtigend oder beängstigend sind, aber weder durch systemische noch durch zerebrale Prozesse (z.B. Neurodegeneration, strukturelle Läsionen) verursacht werden [3, 8].

Diese Patienten haben typischerweise ein psychologisches Leiden, wie chronische Schmerzen, Streß in der Arbeit oder im sozialen Umfeld. Sie erleben subjektive kognitive Symptome und in der Folge Verzweiflung und funktionelle Einschränkungen. Die Symptome lassen sich nicht durch andere neurologische, neurodegenerative, internistische oder psychiatrische Diagnosen erklären. Außerdem zeigen sich Widersprüche zwischen den geschilderten Beschwerden und den Ergebnissen neuropsychologischer Tests. Im Verlauf kommt es objektiv zu keiner Progression. Die Patienten akzeptieren in der Regel – im Unterschied zu Patienten mit einer Demenzerkrankung – die Diagnose der funktionellen kognitiven Störung [9].

1.1.3 Depression und Delir

Zu den wichtigen Differentialdiagnosen, die sich durch Gedächtnisprobleme oder eine kognitive Beeinträchtigung präsentieren, gehören auch die Depression und das Delir [6]. Insbesondere eine Depression ist häufiger mit einer Gedächtniseinschränkung assoziiert

[10]; anders als bei einer Demenz beschwerten sich Patienten mit einer Depression häufig über den Gedächtnisverlust [11]. Die Unterscheidung von Delir und Demenz kann erschwert sein, ist jedoch von Bedeutung, da sich die Behandlung unterscheidet. Das Delir hat einen abrupten Beginn, die Demenz hingegen zeigt eine langsame Progression auf. Typisch für ein Delir sind fluktuierende Aufmerksamkeits- und Bewusstseinsstörungen, welche bei Demenzen normalerweise erst in sehr fortgeschrittenen Stadien auftreten [12]. Depression, Delir und die Demenz – die drei D's der geriatrischen Psychiatrie – haben überschneidende Symptome, können simultan existieren und ein Risiko füreinander sein [13].

1.1.4 Mild Cognitive Impairment

Kennzeichnend für das MCI ist eine Gedächtnisstörung. Im Vergleich zu Patienten mit einer milden AD ist die Gedächtnisstörung beim MCI ähnlich ausgeprägt, andere kognitive Bereiche sind allerdings weniger stark betroffen [14], und es liegt keine signifikante Beeinträchtigung im beruflichen oder sozialem Leben vor [15]. Im longitudinalen Verlauf befindet sich die Geschwindigkeit des kognitiven Abbaus bei Personen mit MCI zwischen der von Gesunden und der von Patienten mit einer milden AD [14]. Zudem liegt generell ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Demenz vor. In einer Meta-Analyse von Mitchell *et al.* entwickelte sich ein MCI bei 39.2 % der Betroffenen in eine Demenz im Allgemeinen, bei 33.6 % in eine AD und bei 6.2 % in eine vaskuläre Demenz; die jährliche Konversionsrate lag bei schätzungsweise 5-10 % [16]. Der Begriff des MCI ist jedoch nicht einheitlich definiert, sodass Studien teilweise heterogene Ergebnisse bezüglich der weiteren Entwicklung präsentieren [17]. Interessanterweise kam es in der Studie von Mitchell *et al.* bei einem erheblichen Anteil (mehr als der Hälfte) zu keiner Demenzentwicklung [16]; gemäß einer anderen Studie zeigte sich bei ca. 25 % der Fälle 5 Jahre später eine normale Kognition [17].

1.1.5 Demenzen

Der Begriff Demenz beschreibt im Allgemeinen eine Abnahme der Kognition, welche zu Beeinträchtigungen des alltäglichen Lebens führt. Die Demenz ist eher ein Syndrom als eine spezifische Erkrankung, da es viele Ursachen geben kann [18]. Im Jahre 2011 präsentierte eine Arbeitsgruppe des NIA-AA (National Institute on Aging and the Alzheimer's Association) die wesentlichen klinischen Kriterien für die Demenz im Allgemeinen [19]. Entsprechend erfolgt die Diagnosestellung bei kognitiven oder verhaltensbezogenen Symptomen mit:

1. Auswirkungen auf Beruf oder Alltagsaktivitäten,
2. einer Verschlechterung zu einer vorherigen Leistungsfähigkeit und
3. dem Ausschluss von Delir oder einer psychiatrischen Erkrankung als Ursache.
4. Die kognitive Beeinträchtigung wird durch Eigen- und Fremdanamnese erkannt, sowie durch objektive, kognitive Testung bestätigt.
5. Die kognitive oder verhaltensbezogene Einschränkung betrifft mindestens zwei der folgenden Bereiche:
 - a. Merkfähigkeit
 - b. Urteilsfähigkeit und komplexe Handlungen
 - c. Räumlich-visuelle Wahrnehmung
 - d. Sprachfähigkeit (Sprechen, Lesen, Schreiben)
 - e. Persönlichkeit und Verhalten

Eine Studie basierend auf Stichprobendaten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in Deutschland aus dem Jahr 2002 stieg die Prävalenz für eine Demenzerkrankung mit dem Alter stark an [20]. Zwischen 60 bis 64 Jahren waren 0.8 % der Männer und 0.6 % der Frauen von einer Demenz betroffen, zwischen 80 bis 84 Jahren waren es 10 % der Männer und 13 % der Frauen und ab einem Alter über 100 Jahren 30 % der Männer und 43 % der Frauen [20]. Insgesamt wurde die Anzahl der an Demenz erkrankten Personen in Deutschland im Jahr 2007 auf 1.07 Millionen geschätzt [20]. Weltweit geht man von 50 Millionen Personen mit einer Demenzerkrankung aus, und ein Anstieg auf 152 Millionen im Jahr 2050 wird erwartet [21].

In Deutschland erkranken pro Jahr etwa 244 000 Personen an einer Demenz [20]. Daten der größten deutschen Krankenversicherung (Allgemeine Ortskrankenkasse, AOK) zeigten eine Inzidenz von etwa 21.7 pro 1000 gelebten Personenjahren [22]. Weltweit wird die Inzidenz der Demenz-Neuerkrankungen gemäß des World Alzheimer Report 2015 auf 9.9 Millionen pro Jahr geschätzt. Sie nimmt mit dem Alter zu und liegt in der Gruppe der 60-64 Jährigen bei 3.9 pro 1000 gelebten Personenjahren und in der Gruppe der über 90 Jährigen bei 104.8 pro 1000 gelebten Personenjahren [23]. Die Mortalität ist bei Vorliegen einer Demenz erhöht und steigt mit dem Schweregrad der Erkrankung [24].

Abbildung 1 stellt die Ergebnisse mehrerer Studien, die den Zusammenhang zwischen Inzidenz pro 100 gelebten Personenjahren und dem Alter untersuchten, graphisch dar [22].

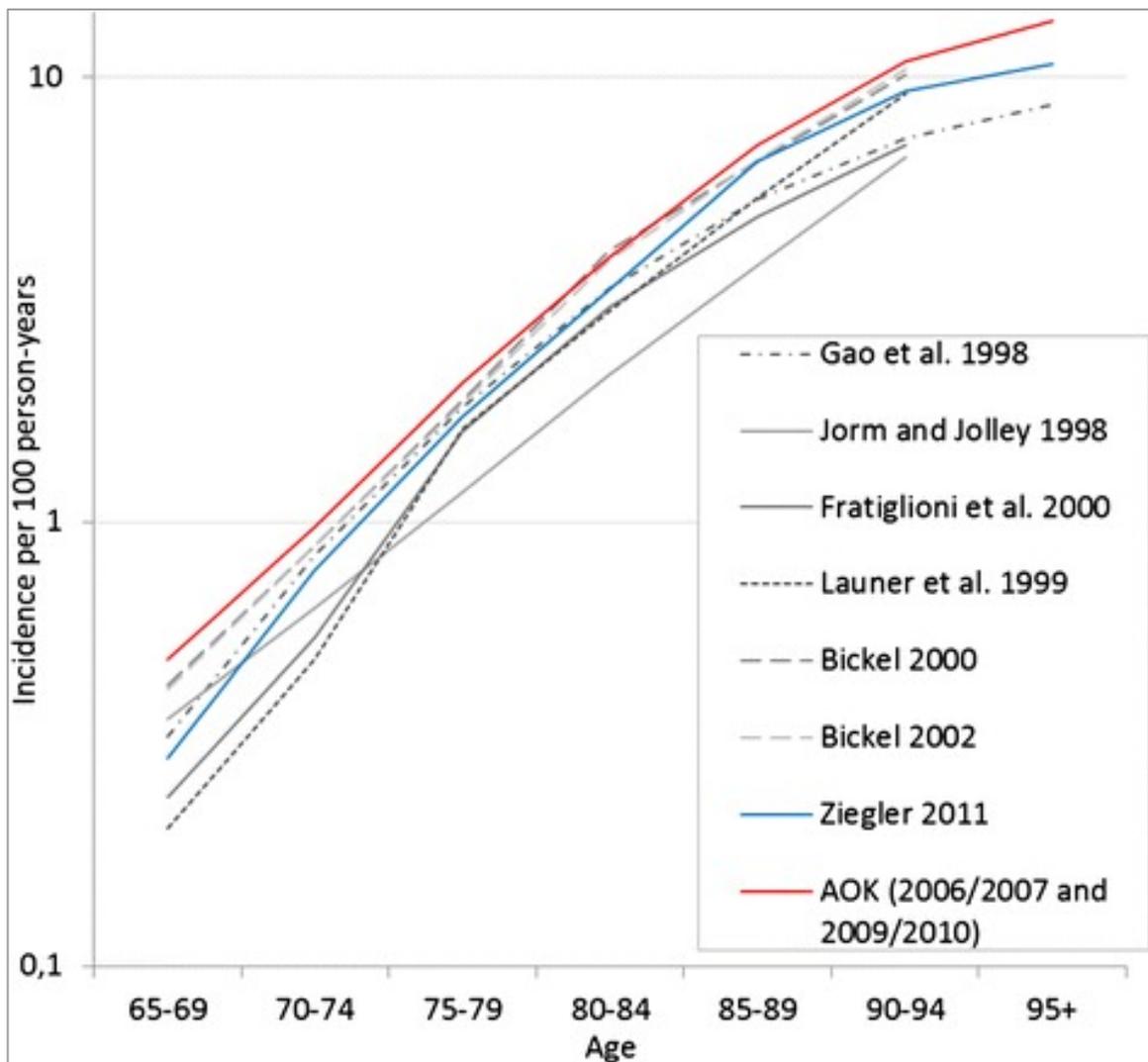


Abbildung 1: Inzidenz der Demenz pro 100 Personenjahre in Abhängigkeit vom Alter anhand verschiedener Studien nach Doblhammer *et al.* [22].

Im Nachfolgenden werden die häufigsten Demenzformen vorgestellt:

1.1.5.1 Alzheimer-Demenz

Alois Alzheimer beschrieb 1907 in dem Aufsatz „Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde“ eine 51-jährige Frau mit Gedächtnisschwäche, Desorientiertheit, Verlust der Merkfähigkeit und Verhaltensauffälligkeiten. Nach ihrem Tod zeigte die Autopsie eine Gehirnatrophie, Arteriosklerose der größeren Hirngefäße, sowie „sehr merkwürdige Veränderungen der Neurofibrillen“, welche den Platz von Ganglienzellen einnahmen. Dies war der erste dokumentierte Fall einer AD [25].

Die AD ist heute die häufigste Demenzform und liegt ursächlich bei etwa 2/3 der heute weltweit 50 Millionen an Demenz erkrankten Personen zugrunde [21].

Gemäß der US-amerikanischen „National Institute on Aging – Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease“ liegt eine AD wahrscheinlich vor, wenn neben den bereits oben beschriebenen Kriterien für die Demenz im Allgemeinen zusätzlich folgende Aspekte erfüllt werden [19]:

1. Schleichender Beginn
2. Eindeutiger Abbau der Kognition erkannt in Eigen- oder Fremdanamnese
3. Die kognitiven Defizite liegen
 - a. in der Gedächtnisfunktion (Lernen und Wiedergabe von eben Gelerntem)
 - b. als auch in mindestens einem der folgenden Bereiche vor:
 - Sprachfähigkeit (insbesondere Wortfindungsstörungen)
 - Räumlich-visuelle Wahrnehmung
 - Denken und Handeln

Im Jahre 2018 wurden die Leitlinien aktualisiert [26]. Die Diagnose einer AD kann nun bei lebenden Personen anhand von spezifischen Biomarkern gestellt werden, welche die AD von anderen Demenzformen abgrenzen. Diese Biomarker werden in der sog. ATN-Klassifikation zusammengefasst und beinhalten Ablagerungen von β -Amyloid (A), pathologisches Tau-Protein (T) und Neurodegeneration (N). Zur Klärung der Frage ob ein pathologischer Biomarker-Status vorliegt, können Liquordiagnostik und die Neurobildgebung herangezogen werden. Die AD stellt in der ATN-Klassifikation einen Teil eines Alzheimer-Kontinuums dar, das durch den Nachweis von β -Amyloid gekennzeichnet ist; die Diagnose einer AD wird gestellt, wenn zusätzlich zu β -Amyloid auch pathologische Tau-Ablagerungen vorliegen; ist der T-Status negativ, wird von einer Alzheimer-Pathophysiologie gesprochen (Tabelle 1).

Tabelle 1: Biomarker-Profile und Kategorien nach Jack *et al.* [26].

AT(N) Profil	Biomarker-Kategorie	
A-T-(N)-	Normale Biomarker – kein Alzheimer	
A+T-(N)-	Alzheimer-Pathophysiologie	Alzheimer- Kontinuum
A+T+(N)-	Alzheimer-Demenz	
A+T+(N)+	Alzheimer-Demenz	
A+T-(N)+	Alzheimer-Pathophysiologie	
A-T+(N)-	Nicht-Alzheimer-Pathophysiologie	

A-T-(N)+	Nicht-Alzheimer-Pathophysiologie
A-T+(N)+	Nicht-Alzheimer-Pathophysiologie

Die nachfolgende Abbildung zeigt beispielhaft einen AD-Befund gemäss der ATN-Klassifikation:

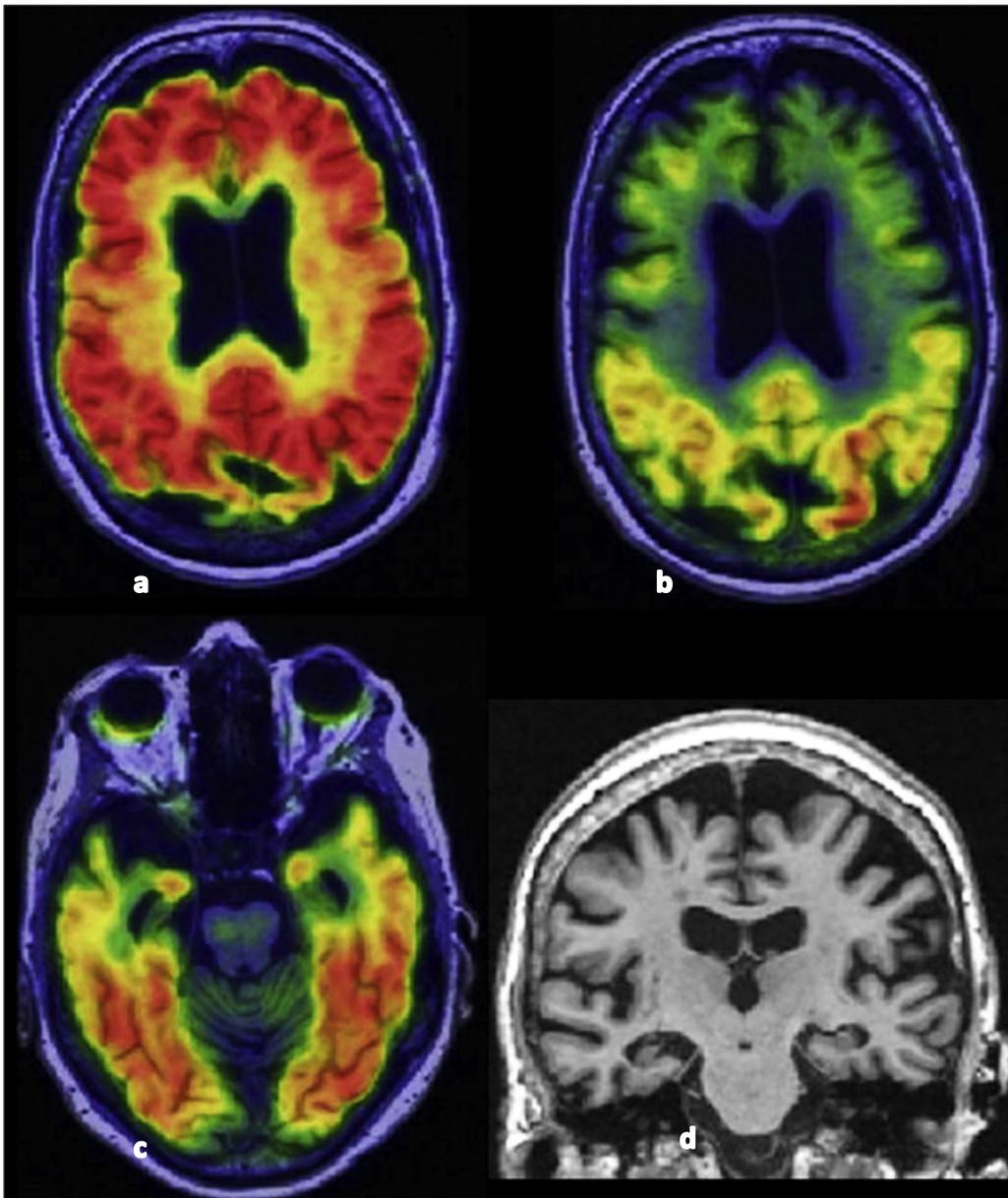


Abbildung 2: 75-jährige Patientin. **a** transversale Schichten einer PET-Untersuchung mit einem Amyloid-spezifischen Tracer, fusioniert mit einem MRT-Bild; beidseits ubiquitär pathologische kortikale Amyloid-Ablagerungen. **b & c** transversale Schichten einer PET-Untersuchung mit einem Tau-spezifischen Tracer, fusioniert mit einem MRT-Bild; pathologische Tau-Ablagerungen v.a. temporal und okzipital auf beiden Seiten. **d** Koronare, T1-gewichtete Schicht im MRT; Bild einer Atrophie, betont im

rechten Temporallappen/Hippocampusformation (radiologische Konvention), passend zu Neurodegeneration. Somit liegt gemäss ATN-Klassifikation folgendes Biomarker-Profil vor: A+T+(N)+, passend zu der Kategorie AD. Die Abbildung wurde der Publikation von Jack *et al.* entnommen [26].

1.1.5.2 Vaskuläre Demenz

Die vaskuläre Demenz wird in der klinischen Routine in 15-20 % der Patienten mit Demenz beobachtet [27]. Der Begriff beschreibt eine kognitive Beeinträchtigung verursacht durch ischämische oder hämorrhagische Infarzierungen oder durch ischämisch-hypoxische Läsionen des Hirnparenchyms. Gemäß den NINDS-AIREN-Kriterien (Neuroepidemiology Branch of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences) [28] müssen folgende klinische Kriterien vorliegen, damit eine vaskuläre Demenz wahrscheinlich ist:

1. Demenz
2. Zerebrovaskuläre Krankheit
 - a. Fokal neurologische Ausfälle vereinbar mit einem Hirninfarkt oder
 - b. Läsionen in der Neurobildgebung (CT oder MRT): Infarkte im Versorgungsgebiet der großen Hirngefäße, Kleingefäßerkrankungen in den Basalganglien, Marklagerlakunen, periventrikuläre Marklagerläsionen oder Kombinationen davon
3. Ein Zusammenhang zwischen Kriterium 1 & 2 und mindestens einer der folgenden weiteren Kriterien:
 - a. Beginn der Demenz innerhalb von 3 Monaten nach einem Hirninfarkt
 - b. plötzliche Verschlechterung der kognitiven Funktionen oder
 - c. fluktuierende, graduelle Zunahme der kognitiven Defizite.

1.1.5.3 Lewy-Körperchen-Demenz

Die Lewy-Körperchen-Demenz kommt klinisch ebenfalls in 15-20% der Patienten mit einer Demenz vor [27]. Das „Dementia with Lewy Bodies (DLB) Consortium“ [29] hat zuletzt 2017 die Kriterien für die klinische und pathologische Diagnose einer Lewy-Körperchen-Demenz weiterentwickelt und rapportiert. Essentiell für die Diagnose einer Lewy-Körperchen-Demenz ist die Demenz, definiert durch einen progressiven Abbau der Kognition, welcher zu Beeinträchtigungen des alltäglichen Lebens führt. Eine Gedächtnisschwäche muss gerade zu Beginn nicht vorhanden sein, kommt aber im Verlauf normalerweise zum Vorschein. Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen und die

Visuoperzeption können besonders stark eingeschränkt sein und früh auftreten. Kernmerkmale sind:

1. Fluktuation der Kognition, ausgeprägt in Aufmerksamkeit und Wachheit
2. Wiederkehrende visuelle Halluzinationen
3. REM-Schlaf Verhaltensstörung
4. Mindestens ein Parkinsonsymptom (Tremor, Bradykinese, Rigor).

Ein hinweisender Biomarker ist eine verminderte dopaminerge Aktivität in den Basalganglien dargestellt durch eine SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography)-Untersuchung mit ¹²³I-Ioflupan, einem Tracer für den Dopamintransport bzw. die Verfügbarkeit des präsynaptischen Dopamintransporters [29]. Die SPECT-Untersuchung hat in der Differenzierung der Lewy-Körperchen-Demenz gegenüber anderen Demenzformen, insbesondere der AD, eine Sensitivität von 78 % und eine Spezifität von 90 % [30]. Ein weniger spezifischer, aber bei der Diagnose hilfreicher Biomarker ist unter anderem ein okzipitaler Hypometabolismus in der ¹⁸F-FDG PET [29].

1.1.5.4 Frontotemporale Demenz

Klinisch ist die Frontotemporale Demenz durch Persönlichkeitsänderungen und ein gestörtes soziales Verhalten charakterisiert. Die Hauptkriterien einer internationalen Arbeitsgruppe für die Diagnose einer Frontotemporalen Demenz sind [31]:

1. Schleichender Beginn und fortschreitende Verschlechterung
2. Abnahme des sozialen Lebens
3. Störung der Selbstbeherrschung
4. Apathie
5. Uneinsichtigkeit.

1.1.5.5 Demenz bei Morbus Parkinson

Eine Demenz kommt bei 24 bis 31 % der Patienten mit einer Parkinsonkrankheit vor und 3 bis 4 % der Demenzerkrankungen in der Bevölkerung sind durch einen Morbus Parkinson verursacht [32]. Gemäß der „Movement Disorder Society“ definieren folgende Hauptmerkmale die Demenz bei Morbus Parkinson [33]:

1. Diagnosestellung der Parkinsonkrankheit nach den „Queen Square Brain Bank“ – Kriterien
2. Ein demenzielles Syndrom mit langsamer Entwicklung bei bestehender Parkinsonkrankheit, welches sich in der Anamnese, Klinik und kognitiver Testung präsentiert:

- a. Einschränkung der Kognition in mindestens zwei der vier Kernbereiche (Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen, räumliches Vorstellungsvermögen, Gedächtnis)
- b. Verschlechterung von einem prämorbidem Stand
- c. Negative Auswirkung auf das alltägliche Leben (sozial, beruflich, persönliche Versorgung), unabhängig von motorischen oder autonomen Symptomen.

1.1.5.6 Gemischte Demenzen

Zunehmend werden, besonders bei älteren Personen, gemischte Formen der Demenz entdeckt, zum Beispiel eine AD kombiniert mit einer vaskulären Demenz [4]. In einer britischen Autopsiestudie, durchgeführt an einer älteren Population, fanden sich gemischte Pathologien sogar am häufigsten [5]. Eine weitere Autopsiestudie zeigte, dass einer klinisch diagnostizierten Demenz am häufigsten gemischte Pathologien zugrunde liegen, insbesondere eine AD gepaart mit Infarkten [34]. Diese Daten legen nahe, dass gemischte Pathologien häufiger vorkommen als es in der klinischen Routine realisiert wird. Tatsächlich liegen bei der AD häufig simultan zerebrovaskuläre sowie andere neurodegenerative Erkrankungen wie z.B. die Lewy-Körperchen-Demenz vor [34, 35].

Nach den IWG-2-Kriterien („International Working Group“) liegt eine Mischform der AD vor, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:

1. Klinischer Phänotyp und mindestens ein Biomarker der AD
2. Klinischer und Biomarker-Nachweis einer gemischten Pathologie (z.B. zerebrovaskuläre Erkrankung, Lewy-Körperchen-Demenz) [36].

Die vaskuläre Komponente ist vom besonderen Interesse, da sie basierend auf Autopsiestudien für ein Drittel der Demenzerkrankungen ursächlich ist [37], insbesondere bei der AD häufig koexistiert und die Schwelle für das klinische Syndrom der Demenz bei neurodegenerativen Pathologien reduziert [35, 38]. Zudem interagiert die vaskuläre Komponente mit der AD-Pathologie [39] und erhöht das Risiko des zukünftigen kognitiven Abbaus auch bei aktuell noch asymptomatischen älteren Erwachsenen [40].

1.1.5.7 Neuropathologie der Demenzen

Die meisten primären Demenzformen werden durch neurodegenerative Proteinopathien verursacht. Die fehlgefalteten Proteine führen zu Inflammation, Nervenzelluntergang und Gliareaktionen [41, 42].

Die Pathologie der AD ist durch extrazelluläre Amyloidplaques und intraneuronal lokalisierte Neurofibrillen, welche hyperphosphoryliertes Tau-Protein enthalten, gekennzeichnet [43, 44, 45, 46]. Lewy-Körperchen sind das charakteristische, pathologische Merkmal der Parkinson-Krankheit sowie der Lewy-Körperchen-Demenz; das Protein Alpha-Synuklein ist Hauptbestandteil der Lewy-Körperchen und daher gehören die beiden Erkrankungen zu den Alpha-Synukleopathien [47]. Die frontotemporale Demenz entsteht im Rahmen der frontotemporalen Degeneration hauptsächlich verursacht durch die intrazelluläre Ablagerung von Tau-Protein, TDP-43 Protein oder FUS (Fused in sarcoma) Protein [48].

Dagegen ist die vaskuläre Demenz keine Proteinopathie, sondern sie resultiert aus Ischämien oder Hämorrhagien im Hirnparenchym. Neuropathologisch wird sie unterteilt in Multiinfarktdemenz, Demenz bei strategischen Infarkten, Mikroangiopathie mit Demenz, Demenz durch Hypoperfusion z.B. im Rahmen eines Herzstillstandes, hämorrhagische Demenz (häufig aufgrund zerebraler Amyloidangiopathie), und Kombinationen der eben genannten oder andere Mechanismen [28].

Die Mikroangiopathie ist die häufigste Ursache einer vaskulären Demenz und ein wesentlicher Verursacher der gemischten Demenz [49, 50]. Die zerebrale Mikroangiopathie bezeichnet alle pathologischen Veränderungen der kleinen Hirngefäße. Die häufigsten Formen sind die Arteriosklerose und die zerebrale Amyloidangiopathie. Die Arteriosklerose wird aufgrund der starken Assoziation zum Bluthochdruck auch als hypertensive Mikroangiopathie bezeichnet. Weitere Risikofaktoren sind Diabetes mellitus und ein hohes Lebensalter. Seltener existieren noch genetisch, inflammatorisch und immunologisch bedingte Formen dieser Erkrankung [49].

Die Atherosklerose, eine Makroangiopathie, ist eine Erkrankung der Intima der großen und mittelgroßen Arterien und kommt auch in den Hirngefäßen vor. Im Anfangsstadium (Läsionstyp I) der Atherosklerose gelangen Lipoproteine in die Intima, worauf angelockte Makrophagen akkumulieren und zu Schaumzellen transformieren. Schichten aus Schaumzellen und glatten Muskelzellen bilden sogenannte „fatty streaks“ (Läsionstyp II). Nach einem Zwischenstadium (Läsionstyp III), wo extrazelluläre Lipidtropfen auftreten, entstehen durch Akkumulation derer (nekrotische) Lipidkerne, die Atherome (Läsionstyp IV). Ab der vierten Lebensdekade können die Läsionen Schichten aus fibrösem Bindegewebe (Läsionstyp V) enthalten und/oder Fissuren, Hämatomate oder Thromben (Läsionstyp VI) entstehen. In der Regel enthalten die Läsionen einen Lipidkern (Läsionstyp Va), manche Läsionen sind überwiegend kalzifiziert (Läsionstyp Vb) und andere Läsionen haben keinen Lipidkern und nur wenige Lipide (Läsionstyp Vc) [51]. In fortgeschrittenen

Stadien kann es durch diese „Plaques“ zu einer Lumeneinengung des Gefäßes oder durch Ruptur zu einer Thrombenbildung kommen [52].

1.2 Diagnostik

Die Leitlinien der EFNS-ENS (European Federation of the Neurological Societies/European Neurological Society) empfehlen zur Diagnosefindung bei Patienten mit kognitiven Symptomen unter anderem klinische Untersuchungen, Labordiagnostik, neuropsychologische Tests, Liquordiagnostik und auch bildgebende Verfahren [53, 54].

1.2.1 Klinische Untersuchung

Die körperliche Untersuchung kann eine systemische vaskuläre Erkrankung aufdecken oder seltenere Ursachen einer Demenz identifizieren (z.B. Kayser-Fleischer-Kornealring bei Morbus Wilson). Die neurologische Untersuchung kann unter anderem neurokognitive Störungen wie die Aphasie, Apraxie und Agnosie sowie fokale-neurologische Defizite oder den Parkinsonismus ermitteln. Die Befunde können somit bereits auf die Ätiologie der Demenz hinweisen [55].

1.2.2 Labordiagnostik

Zur Evaluation von Komorbiditäten und/oder reversibler Ursachen einer Demenz wird die Labordiagnostik folgender Parameter empfohlen: Blutbild, Elektrolyte, Glukose, Harnstoff, Kreatinin, Folsäure, Vitamin B12, Schilddrüsenparameter und Syphilisserologie [56, 57]. Studien zeigten einen besonderen Stellenwert für Vitamin B12, Schilddrüsenparameter und Syphilisserologie. Daher empfiehlt sich eine routinemäßige Bestimmung von Vitamin B12 und der Schilddrüsenparameter bei älteren Personen; die Untersuchung auf Syphilis ist nur bei einem entsprechenden klinischen Verdacht indiziert [57].

1.2.3 Neuropsychologische Diagnostik

Im klinischen Alltag ist der am häufigsten verwendete Test zur Beurteilung der kognitiven Funktion der Mini-Mental-Status-Test (MMST) [53, 54]. Bei dem Test, der Orientierung, Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Sprache sowie visuospatiales Vermögen prüft, können maximal 30 Punkte erzielt werden. Der Test ist ein zeitlich kurzes (5 - 10 Minuten), standardisiertes Mittel, um den Schweregrad einer kognitiven Beeinträchtigung und die Veränderung im Verlauf einzuschätzen [58]. Bei Werten unter 24 liegt eine kognitive

Beeinträchtigung vor [59]. Ein intensiveres Verfahren für die neuropsychologische Testung der AD ist die Testbatterie nach CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease). Diese prüft Erinnerung, Sprache, Praxie und intellektuelle Fähigkeiten. Neben dem MMST werden dabei zusätzlich folgende Tests durchgeführt: Wortflüssigkeit, Boston Naming Test, Wortliste Erlernen, Abrufen und Wiedererkennen sowie konstruktive Praxis [60].

1.2.4 Bildgebende Verfahren

Die Neurobildgebung kann zum einen Informationen über die Hirnmorphologie anhand der MRT oder CT liefern und zum anderen u.a. auch Informationen über den Hirnmetabolismus gewinnen, zum Beispiel mittels der PET unter Verwendung des radioaktiv markierten Glukose-Analogons ^{18}F -FDG [61].

1.2.4.1 Magnetresonanztomographie

Die MRT ist aktuell die bildgebende Untersuchung der Wahl bei Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung bzw. Verdacht auf eine Demenz. Sie soll potentiell behandelbare Ursachen wie entzündliche oder tumoröse Prozesse ausschließen, Zonen der Gehirnatrophie finden, vaskuläre Läsionen im Gehirnparenchym erkennen und bei der Unterscheidung der verschiedenen neurodegenerativen Formen der Demenz helfen [61].
Nachfolgend soll detaillierter auf die Funktionsweise der MRT sowie auf mittels der MRT detektierbare Charakteristika der Mikroangiopathie eingegangen werden:

1.2.4.1.1 Funktionsweise der Magnetresonanztomographie

Ein Wasserstoffatom, das im menschlichen Körper am häufigsten vorkommende Atom, besteht aus einem Proton (Atomkern), umkreist von einem Elektron. Die MRT beruht auf den Eigenschaften des Wasserstoffprotons. Das positiv geladene Proton besitzt einen Eigendrehimpuls (Kernspin, Spin): es bewegt sich wie ein Kreisel um die eigene Achse. Als rotierende elektrische Ladung erzeugt das Proton ein magnetisches Moment. Im menschlichen Körper sind die Spins ungeordnet, die Nettomagnetisierung in eine Richtung ist somit 0. In einem externen Magnetfeld aber richten sie sich parallel und antiparallel entlang der Feldlinien aus, wobei einige Spins mehr parallel liegen, da es energiemäßig minimal günstiger ist. Als Folge baut sich eine messbare Netto-Längsmagnetisierung M_z auf. Ein Hochfrequenzimpuls (HF-Impuls) kann diesen Vektor aus der z-Achse in die xy-Ebene umklappen und eine Transversalmagnetisierung M_{xy} erschaffen. Die transversale Magnetisierung kreist nach der Anregung durch den HF-

Impuls in der xy-Ebene und erzeugt damit das MR-Signal in der Empfangsspule [62 S 1-5, 63 S 84-5].

Unmittelbar danach kehren die Protonen in ihren Ausgangszustand zurück, was als Relaxation bezeichnet wird. Dabei finden zwei unabhängige Vorgänge statt: die longitudinale Relaxation (Spin-Gitter-Wechselwirkung) und die transversale Relaxation (Spin-Spin-Wechselwirkung) [62 S 5, 63 S 85]. Die longitudinale Relaxation bewirkt eine Rückkehr in die Längsmagnetisierung (z-Achse), indem Energie an die Umgebung (das Gitter) abgegeben wird. Ihre Zeitkonstante heißt T1 [62 S 5-6, 63 S 85]. Die transversale Relaxation mit der Zeitkonstanten T2 beschreibt die Dephasierung (Desynchronisierung) der Spins in der xy-Ebene. Nach der Anregung durch den HF-Impuls präzedieren die Spins zunächst synchron um die Magnetfeldachse, sie sind „in Phase“ und führen zur sog. Transversalmagnetisierung. Durch Wechselwirkungen (vergleichbar mit Stößen) untereinander laufen mit der Zeit einige Spins voraus und einige hinterher, d.h. sie geraten „außer Phase“ (sog. Dephasierung der Spins). Der Nettovektor der Transversalmagnetisierung wird dadurch geringer. Dabei wird keine Energie an das Gitter abgegeben [62 S 6-7, 63 S 85].

Da der magnetische Impuls von den Protonen sehr klein ist, wird eine Schicht mehrmals angeregt. Diese Folge von mehreren HF-Impulsen wird als (Puls-)Sequenz bezeichnet. Die Repetitionszeit („time of repetition“, TR) beschreibt die Zeit zwischen zwei aufeinander folgenden Anregungen derselben Schicht und somit die Zeit, die für die Erholung der Längsmagnetisierung zur Verfügung steht [62 S 9-10, 63 S 85]. Die Zeit zwischen der Anregung durch den HF-Impuls und der Messung des MR-Signals wird als Echozeit („time of echo“, TE) bezeichnet [62 S 11, 63 S 85].

Durch die Wahl einer T1- oder T2-Wichtung können Bilder mit einem unterschiedlichen Kontrast generiert werden. Die T1-gewichtete Sequenz ist durch eine kurze TR und TE gekennzeichnet. Gewebe mit einer kurzen T1 (z.B. weiße Hirnsubstanz) geben in dieser Sequenz mehr Signal und erscheinen hell bzw. hyperintens; Gewebe mit einer langen T1 (z.B. graue Hirnsubstanz) geben dagegen weniger Signal und erscheinen dunkel bzw. hypointens. Die T2-gewichtete Sequenz ist dagegen durch eine lange TR und TE gekennzeichnet. Hier erscheinen Gewebe mit einer kurzen T2 (z.B. Muskel) hypointens und mit einer langen T2 (z.B. Wasser) hyperintens [62 S 9-12, 63 S 85-6].

Daneben existieren weitere Sequenzen bzw. Abwandlungen der T1- und T2-Wichtungen. Erwähnenswert ist die FLAIR-Sequenz („Fluid Attenuated Inversion Recovery“), die eine durch lange Inversionszeiten (time of inversion, TI) gekennzeichnete T2-gewichtete Sequenz darstellt. Durch eine lange TI wird eine praktisch vollständige Unterdrückung des

T2-hyperintensen zerebrospinalen Liquorsignals erreicht. Es resultiert ein Bild, in dem sonst nur kaum erkennbare T2-hyperintense Läsionen im Hirnparenchym kontrastreich zur Darstellung kommen [62 S 45, 63 S 86].

1.2.4.1.2 Mikroangiopathie in der Magnetresonanztomographie

Die kleinen Hirngefäße sind aktuell mittels konventioneller MRT-Untersuchungen mit Feldstärken von 1.5 – 3.0 Tesla nur schwer bis unmöglich in vivo darstellbar (im Gegensatz zum Hirnparenchym), weshalb die durch Mikroangiopathie verursachten Parenchymläsionen als Indikatoren für die Diagnose verwendet werden [49, 50]. Merkmale einer Mikroangiopathie in konventionellen MRT-Untersuchungen des Gehirns sind frische kleine subkortikale Infarkte, Marklagerhyperintensitäten („White Matter Hyperintensities“, WMH), Lakunen, prominente perivaskuläre Räume, zerebrale Mikroblutungen und die Hirnatrophie [49, 50].

Gemäß Wardlaw *et al.* können diese Veränderungen folgendermaßen definiert werden [50]:

- Ein frischer kleiner subkortikaler Infarkt ist definiert als eine nur wenige Wochen alte Läsion, die durch den Verschuß einer kleinen perforierenden Hirnarterie entstanden ist.
- White Matter Hyperintensities sind Marklagerveränderungen. In der MRT sind sie als hyperintense Bereiche am besten in der T2*-gewichteten oder FLAIR-Sequenz zu erkennen.
- Eine Lakune mit vermutet vaskulärem Ursprung ist ein ca. 3 – 15 mm großer, flüssigkeitsgefüllter und subkortikal gelegener Hohlraum, welcher nach einem Verschuß oder einer Blutung einer perforierenden Arterie entsteht.
- Perivaskuläre Räume sind flüssigkeitsgefüllte Räume um die Arterien und Venen im Hirnparenchym. Sie folgen dem Verlauf der Gefäße und erscheinen linear, wenn sie parallel zu den Gefäßen abgebildet werden, bzw. rund oder oval mit einem normalerweise weniger als 3 mm großen Durchmesser, wenn sie senkrecht getroffen werden.
- Zerebrale Mikroblutungen resultieren in Blutabbauprodukten (Hämosiderin), die als kleine Signalauslöschungen mit einem Durchmesser von 2 – 5 mm in T2*-gewichteten Gradienten-Echo-Sequenzen sichtbar werden.
- Eine Hirnatrophie in Zusammenhang mit einer Mikroangiopathie wird als Rückgang von Gehirnvolumen, welcher nicht durch eine fokale Schädigung bedingt ist, definiert.

Abbildung 3 zeigt typische Befunde und wie sie sich in unterschiedlichen MRT-Sequenzen präsentieren:

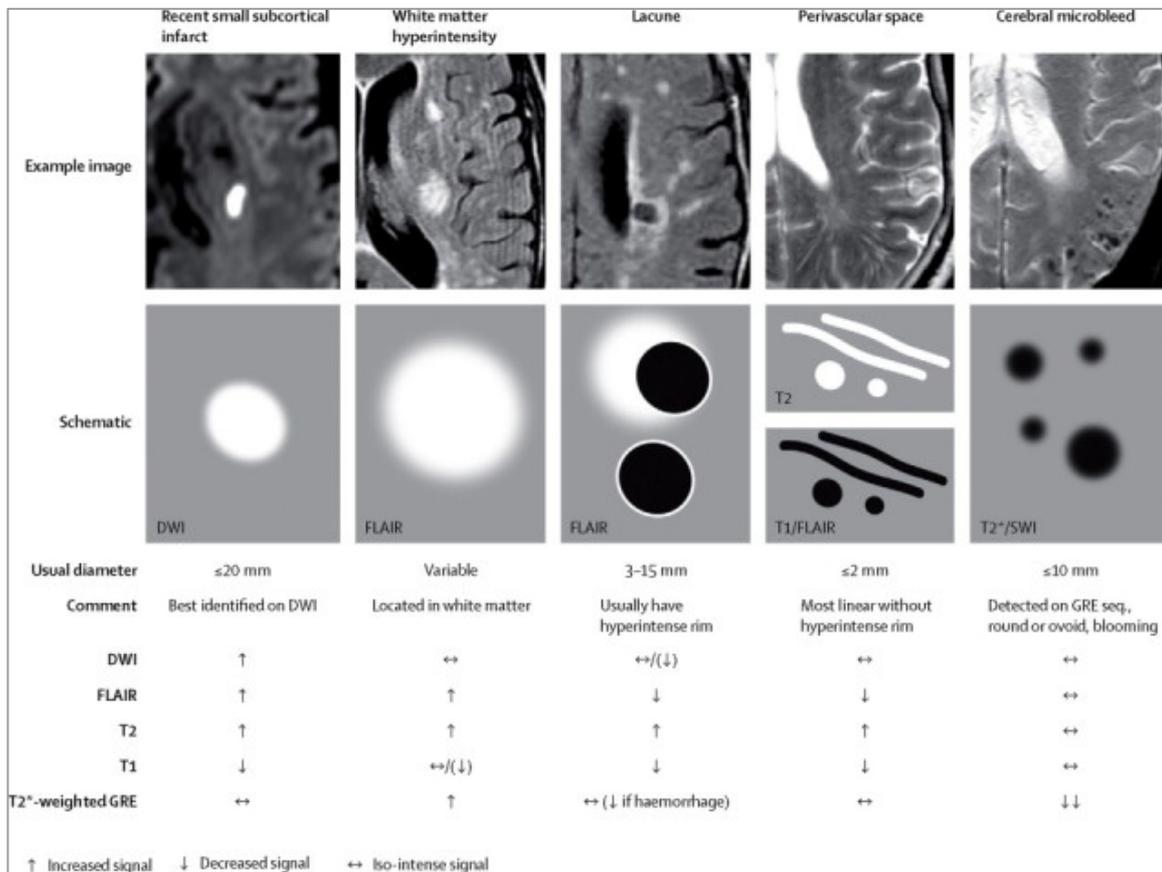


Abbildung 3: Für eine Mikroangiopathie typische Läsionen in der MRT und ihre Signalcharakteristika in den einzelnen Sequenzen. Die Abbildung wurde der Publikation von Wardlaw *et al.* entnommen [50].

White Matter Hyperintensities wurden im Rahmen dieser Dissertation als Korrelat der Mikroangiopathie ausgewählt, da sie sich sehr häufig in MRT-Aufnahmen von älteren Personen finden [64]. So lag in der „Rotterdam Scan Study“ die Prävalenz von WMH in der Altersklasse der 60 bis 90-jährigen Teilnehmer aus der Allgemeinbevölkerung bei 95% [65]. Die Marklagerläsionen stehen im Zusammenhang mit zerebrovaskulären Risikofaktoren zu denen Bluthochdruck, Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Erkrankungen gehören [66]. Eine Studie konnte zeigen, dass Patienten mit einer eingestellten arteriellen Hypertonie im Vergleich zu solchen mit einer unkontrollierten arteriellen Hypertonie ein niedrigeres Risiko für WMH aufweisen [67]. Ihre Entstehung wird durch eine Ischämie im Rahmen einer zerebralen Mikroangiopathie erklärt [64]. Daraus resultiert ein Gewebeabbau mit Verlust von Myelin und Axonen, reaktiver Gliose

und Ödemen im Marklager [68, 69, 70]. Begleitend könnte eine gestörte Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke durch Leckage von Makromolekülen zu den Marklagerläsionen beitragen [68, 69]. Die Präsenz und das Ausmaß von WMH sind mit der kognitiven Leistung assoziiert [71, 72] und weisen auf ein erhöhtes Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse, Demenz und Mortalität hin [68].

1.2.4.2 Computertomographie

Die CT wird nicht häufig für die elektive Abklärung von Patienten mit kognitiven Einschränkungen gewählt. Der Grund ist der im Vergleich zur MRT reduzierte Weichgewebkontrast, sodass die Untersuchung meistens dann zum Einsatz kommt, wenn für die Durchführung einer MRT Kontraindikationen vorliegen, z.B. wenn der zu untersuchende Patient Träger eines nicht MRT-tauglichen Herzschrittmachers ist.

Kurz zusammengefaßt beruht die CT auf einem Schnittbildverfahren. Eine Röntgenröhre rotiert um den Patienten und akquiriert mit fächerförmigen Röntgenstrahlen transversale Schnittbilder des Körpers. Dadurch entsteht eine überlagerungsfreie, zweidimensionale Darstellung der Gewebe und Organe, welche unter Verwendung isotroper Voxel als dreidimensionale Information berechnet werden kann [63 S 79].

Im Vergleich zur MRT bietet die CT-Technik den Vorteil, dass sie wertvolle Informationen über das Ausmaß der Wandverkalkung in den großen hirnersorgenden Gefäßen liefert. Kalk in den Gefäßwänden ist ein Indikator für atherosklerotische Plaques bzw. die Atherosklerose. Studien haben gezeigt, dass das Ausmaß des in der CT bestimmten Kalkvolumens in den Gefäßwänden – untersucht wurden die Koronarien, der Aortenbogen, sowie die extra- und intrakraniellen Karotiden – invers mit der Kognition [73] und positiv mit dem zukünftigen Risiko einer Abnahme der Kognition bzw. der Entwicklung einer Demenz assoziiert ist [74].

1.2.4.3 Positronen-Emissions-Tomographie

Die PET-Bildgebung mit ^{18}F -FDG ermittelt die regionale kortikale Glukoseaufnahme. Ein kortikaler Hypometabolismus in der ^{18}F -FDG PET soll den kumulativen Verlust des Neuropils und einer eingeschränkten synaptischen/neuronalen Funktion widerspiegeln [26, 75]. Somit reflektiert die Untersuchung das Vorliegen bzw. das Ausmaß einer Neurodegeneration und wird zum Beispiel in der ATN-Klassifikation für AD als Biomarker für Neurodegeneration verwendet [76]. Die ^{18}F -FDG PET hat sich damit als ein Mittel zur Bestätigung einer neurodegenerativen Demenzerkrankung etabliert; zudem kann – im Falle einer unauffälligen Untersuchung – das Vorliegen einer schweren

neurodegenerativen Erkrankung ausgeschlossen werden [77, 78, 79]. Im Weiteren kann sie anhand der spezifischen topographischen Hypometabolismus-Muster zwischen den verschiedenen Entitäten der Demenzerkrankungen unterscheiden [77, 80, 81] und das Risiko der Progression eines MCI in eine Demenz ermitteln [82].

Abbildung 4 demonstriert typische Hypometabolismus-Muster anhand der ^{18}F -FDG PET für MCI, AD, Frontotemporale Demenz und die Lewy-Körperchen-Demenz:

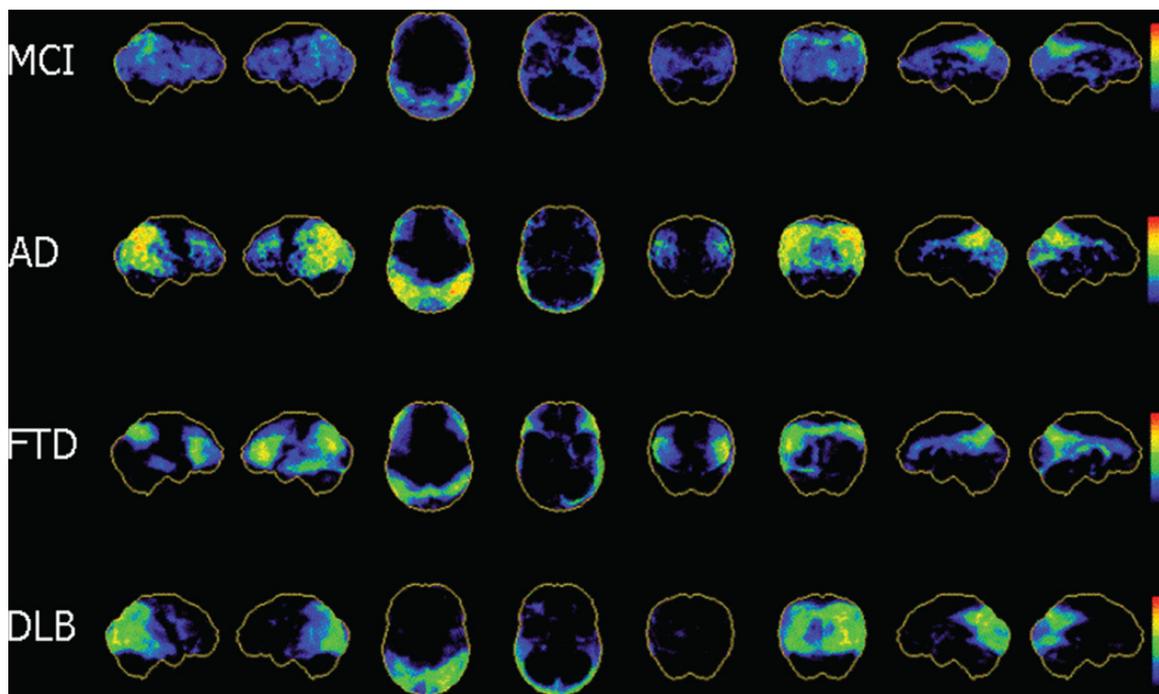


Abbildung 4: Erkrankungs-spezifische Hypometabolismus-Muster anhand der ^{18}F -FDG PET wie sie typischerweise bei Patienten mit MCI, AD, Frontotemporaler Demenz (FTD) und Lewy-Körperchen-Demenz (dementia with Lewy bodies, DLB) vorkommen. Die Aufnahmen zeigen anhand von Oberflächenprojektionen (three-dimensional stereotactic surface, 3D-SSP) die Kortextareale, die im Vergleich zu einem gesunden Normkollektiv bei den einzelnen Erkrankungen einen reduzierten Glukosestoffwechsel aufweisen. Die Skala rechts im Bild (schwarz bis rot) quantifiziert das Ausmaß des Hypometabolismus anhand von Standardabweichungen (z-Werten). Die Abbildung wurde der Publikation von Mosconi *et al.* [77] entnommen.

1.2.4.3.1 Funktionsweise der Positronen-Emissions-Tomographie

Das Grundprinzip der PET beruht auf dem β^+ -Zerfall eines Positronen-Emitters wie ^{18}F und der anschließenden sog. Annihilation oder Vernichtungsstrahlung. Hierbei entstehen zwei Photonen, die sich mit Lichtgeschwindigkeit in entgegengesetzter Richtung auf einer 180° -Ebene voneinander bewegen. Treffen diese zeitgleich auf sich gegenüberliegende Detektoren, werden sie im Tomographiegerät als ein „echtes Ereignis“ registriert; auf

diese Weise kann die Lokalisation des β^+ -Strahlers ermittelt und ein Aktivitätsverteilungsmuster in Schichtebenen rekonstruiert werden [63 S 144-5, 83]. Das ^{18}F gehört aufgrund seiner günstigen physikalischen Eigenschaften zu den am häufigsten eingesetzten Positronen-Emittern; es kann an das Glukose-Analogon Fluordesoxyglukose (FDG) gebunden werden [63 S 145, 84 S 91]. Nach intravenöser Verabreichung von ^{18}F -FDG lokalisiert es sich wie Glukose in Zellen mit hohem Glukosebedarf (Gehirn, Tumoren, Herz) und wird dort von der Hexokinase phosphoryliert [84 S 91, 85]. Anders als Glukose durchläuft ^{18}F -FDG-6-phosphat keine weitere Verstoffwechselung sondern nur eine langsame Hydrolyse, weshalb sich die Aktivität in den Zellen akkumuliert [84 S 91-2].

Bei einer zweidimensionalen Akquisition sind die Detektorringe durch Bleisepten voneinander getrennt, sodass nur Ereignisse aus einer Schicht detektiert werden. Bei der dreidimensionalen Akquisition fehlen die Bleisepten; so werden auch Ereignisse, die auf Detektoren verschiedener Detektorringe auftreffen, erkannt. Daraus resultieren eine kürzere Aufnahmezeit und eine höhere Zählrate, aber auch eine Zunahme an abgelenkten und zufälligen Ereignissen [83].

Ein abgelenktes Photon kann gleichzeitig mit einem ebenfalls abgelenkten Photon aus einem anderen Zerfall in gegenüberliegenden Detektoren als sogenanntes Random-Ereignis registriert werden. Ein Scatter-Ereignis liegt vor, wenn aus einem Zerfall ein oder beide Photonen abgelenkt werden und trotzdem als ein Ereignis detektiert werden. Die Zerfallsorte werden fehllokalisiert und die so entstandene Streuung beeinträchtigt die Bildqualität [83]. Die abgelenkten Streuquanten haben im Vergleich zu den gewünschten primären Quanten eine geringere Energie. Durch die Wahl eines Energiefensters mit einer hohen Schwelle kann die Streustrahlung verringert werden [84 S 18-9].

Abbildung 5 zeigt den Zerfall eines Positronen-Emitters und die im Detektorring registrierten Ereignisse:

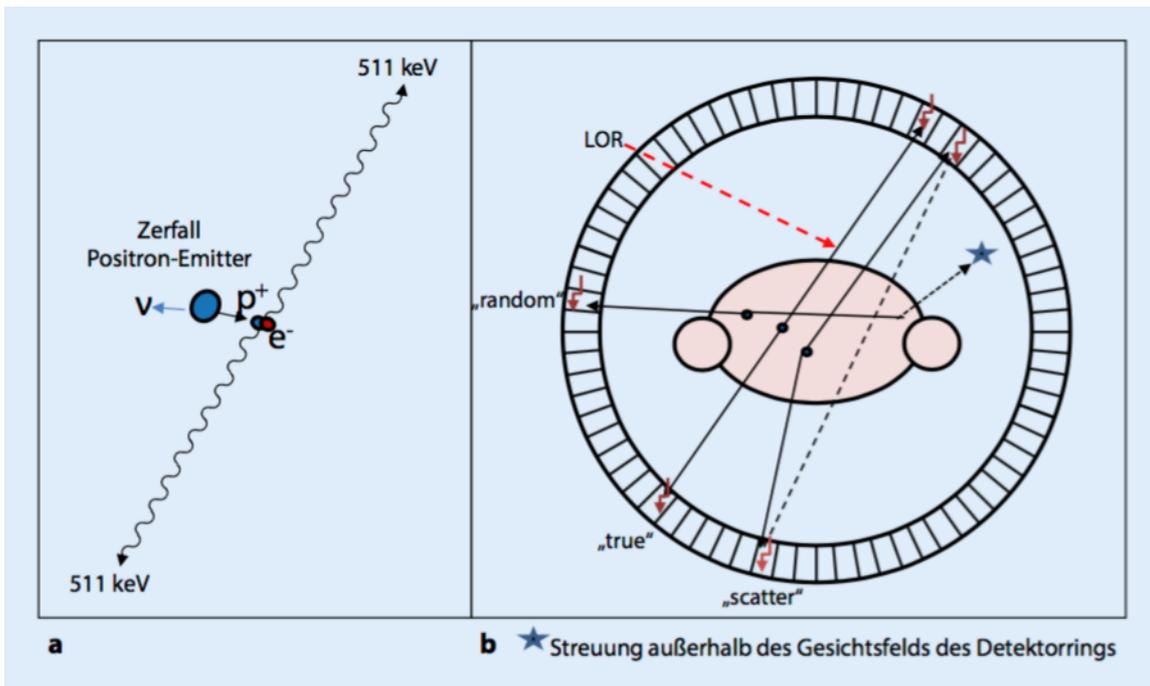


Abbildung 5: **a** Zerfall eines Positronen-Emitters; **b** Echtes Ereignis („true“) mit dem wahren Zerfallsort auf der Linie (line of response, LOR) zwischen den gegenüberliegenden Detektoren. Scatter-Ereignis mit fehllokalisiertem Zerfallsort. Random-Ereignis bei dem nur ein Photon auf den Detektorring trifft. Die Abbildung wurde der Publikation von Beuthien-Baumann [83] entnommen.

Nach Durchqueren einer Materieschicht, im Falle der Neurobildgebung z.B. der Schädelkalotte, wird die ursprüngliche Strahlung I_0 abgeschwächt. Das Schwächegesetz berechnet die übriggebliebene Anzahl der Photonen I hinter einer Schicht, welche in Abhängigkeit der Schichtdicke x und dem linearen Schwächungskoeffizienten μ abnimmt [84 S 16-7].

$$I = I_0 \times e^{-\mu x}$$

Photonen werden stärker abgeschwächt, wenn sie in der Körpermitte entstehen und/oder dichtes Gewebe passieren. CT-Daten können für die verschiedenen Strukturen die Schwächungskoeffizienten μ ermitteln; aus diesen wird eine Schwächungskarte erstellt, die wiederum auf die PET-Daten zur Durchführung einer Schwächungskorrektur übertragen wird [86]. Daher bestehen moderne Systeme heutzutage aus einer PET-kombiniert mit einer CT-Einheit, sodass beide Untersuchungen direkt nacheinander, d.h. ohne zwischenzeitliche Lageänderungen des Patienten, durchgeführt werden können. Eine solche PET/CT-Untersuchung erlaubt nicht nur die Durchführung einer Schwächungskorrektur, durch die Kombination beider Modalitäten (PET -> Metabolismus und CT -> Morphologie) kann auch eine genaue anatomische Zuordnung pathologischer

Prozesse in der PET erfolgen [63]. Eine weitere Korrektur berücksichtigt den Zerfall der Radionuklide. Diese ist notwendig, um während dynamischer Untersuchungen ein konstantes Aktivitätsverteilungsmuster zu verschiedenen Zeitpunkten zu erhalten [87 S 69].

1.2.5 Liquordiagnostik

Die Liquordiagnostik zur Untersuchung neurodegenerativer Erkrankungen kann bestimmte zugrundeliegende entzündliche Ursachen ausschließen und anhand von Tau-Proteinen und beta-Amyloid-Peptiden das Risiko für Demenzerkrankungen ermitteln [88]. Niedriges beta-Amyloid-1-42, ein Bestandteil von Amyloidplaques, und erhöhtes Tau-Protein, insbesondere hyperphosphoryliertes Tau-Protein (pTau), der Hauptbestandteil von Neurofibrillen, sind mit der AD assoziiert und eignen sich für die Unterscheidung von Gesunden [89]. Autopsie-Untersuchungen ergaben, dass durch die Kombination der Werte für beta-Amyloid-1-42 und pTau die AD mit einer Sensitivität von 80 % und einer Spezifität von 93 % von anderen Demenzerkrankungen abgegrenzt werden kann [90].

1.2.6 Elektroenzephalographie

Die Elektroenzephalographie wird für die Erstdiagnostik von Demenzerkrankungen nicht empfohlen, ist jedoch bei Verdacht auf eine zugrundeliegende Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung oder Epilepsie zur Differentialdiagnostik indiziert [54].

2. Studienziel

Die Vielzahl der potentiellen Diagnosen, die häufige Koexistenz gemischter Pathologien und die komplexe Rolle der zerebrovaskulären Erkrankung stellen in der Gedächtnissprechstunde eine Herausforderung in der Diagnosefindung bei Patienten mit kognitiven Symptomen dar.

Um die Rolle der Bildgebung in diesem Patientenkollektiv näher zu beleuchten, wurde im Rahmen der vorliegenden Dissertation der Zusammenhang zwischen der kognitiven Leistungsfähigkeit und der jeweils spezifischen Information, die mit herkömmlichen Modalitäten der Neurobildgebung generiert wird, untersucht. Im Detail wurde analysiert inwieweit Informationen aus der konventionellen MRT (Ausmaß der WMH, stellvertretend für Mikroangiopathie) und der CT (Ausmaß von Kalkplaques in großen hirnversorgenden Gefäßen, stellvertretend für Atherosklerose/Makroangiopathie) sowie der ¹⁸F-FDG PET (Ausmaß des Hypometabolismus, stellvertretend für Neurodegeneration) mit dem Resultat im MMST (als Annäherung für die kognitive Leistungsfähigkeit) bei diesen Patienten assoziiert sind bzw. dieses voraussagen können. Ergänzend wurden auch die Zusammenhänge zwischen den einzelnen Bildparametern untersucht um ein besseres Verständnis für den tatsächlichen Informationsgehalt dieser Werte bzw. der zugrundeliegenden Untersuchungen zu gewinnen.

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die im Rahmen der Studie durchgeführten Untersuchungen entsprachen den Vorgaben der aktuellen Version der Deklaration von Helsinki und wurden von der zuständigen Ethikkommission an der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München bewilligt (Bewilligungs-Nr. 399-09). Alle für die Auswertung notwendigen Daten wurden bereits vor Studienbeginn erhoben (retrospektives Studiendesign). Das initiale Patientengut bestand aus 430 Frauen und Männern, die sich aufeinander folgend in der Gedächtnissprechstunde der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des LMU Klinikums München vorstellten. Neben Anamnese und einer klinischen Untersuchung wurden kognitive Tests, Labor- und Liquordiagnostik sowie Verfahren der Neurobildgebung durchgeführt. Letztere enthielten Untersuchungen des Neurokraniums mittels MRT und/oder ¹⁸F-FDG PET/CT und wurden an der Klinik und Poliklinik für Radiologie bzw. an der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin durchgeführt. In Fällen mit einer unklaren finalen Diagnose wurde gemäß eines interdisziplinären Demenz-Board-Beschlusses zusätzlich eine PET mit dem Amyloid-spezifischen Tracer ¹⁸F-Florbetaben durchgeführt.

3.2 Anamnese, klinische Testung und Labordiagnostik

In der Anamnese wurden unter anderem Informationen zur Anzahl der Ausbildungsjahre, zusammengesetzt aus Schuljahren und Jahren der ersten Berufsausbildung (Berufslehre/Studium) ohne Wiederholungsjahre, erfasst. Die neuropsychologischen Tests beinhalteten den MMST und optional eine CERAD-Plus Testbatterie einschließlich Trail Making Test A und B sowie eine Testung der phonematischen Flüssigkeit. Die laborchemische Diagnostik umfasste Vitamin B12, Thiamin, Folsäure, sowie Parameter der Schilddrüsen- und Leberfunktion. Eine Lumbalpunktion untersuchte im Liquor die Konzentration des pTau-Proteins (Norm: < 61 pg/ml), Gesamt-Tauprotein (Norm: < 450 pg/ml) und beta-Amyloid-1-42 (Norm: > 450 pg/ml).

3.3 MRT Bildgebung

Die MRT-Aufnahmen des Gehirns wurden in Rückenlage an 1.5 Tesla (T) (Avanto, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) oder 3.0 T (Ingenia, Philips Medical Systems, Best, Niederlande) Magnetresonanztomographen akquiriert. Die Untersuchungsprotokolle enthielten stets eine konventionelle FLAIR-Sequenz zur Evaluation von WMH. An dem 1.5 T Gerät wurden zweidimensionale, axiale FLAIR-Aufnahmen mit folgenden Sequenzparametern angefertigt: TR = 9060 ms, TE = 96 ms, TI = 2500 ms, flip angle (FA) = 180°, field of view (FOV) = 256 x 173 mm, Schichtdicke = 5 mm, Schichtzwischenraum = 2 mm. An dem 3.0 T Gerät wurden dreidimensionale FLAIR-Aufnahmen mit folgenden Sequenzparametern angefertigt: TR = 4500 ms, TE = 322 ms, TI = 1650 ms, FA = 90°, FOV = 224 x 209 mm, Schichtdicke = 1.5 mm, Schichtzwischenraum = 1.7 mm.

3.4 CT und ¹⁸F-FDG PET/CT Bildgebung

Für die Untersuchung des kortikalen Glukosestoffwechsels kam ein kombiniertes PET/CT System (GE Discovery 690, General Electric, Fairfield, USA) zum Einsatz. Die PET-Komponente war mit Lutetiumyttriumoxoorthosilicat (LYSO)-Kristallen ausgestattet, bei der CT handelte es sich um ein 64 Zeilen-Gerät.

Für die CT-Komponente wurde ein dreidimensionaler Datensatz über den gesamten Schädel mit 120 kV Röhrenspannung und 11 mAs akquiriert. Die PET-Aufnahmen wurden ebenfalls im 3D-Modus akquiriert und erfaßten das Cerebrum und Cerebellum; die Daten wurden für Zerfall, Streuung und Schwächung korrigiert und anschließend iterativ rekonstruiert. Für eine optimale FDG-Aufnahme in das Hirnparenchym wurden die Patienten instruiert ab 6 Stunden vor der Untersuchung nichts mehr zu essen; angestrebt wurde ein Glukosespiegel vor der Injektion von ¹⁸F-FDG unter 150 mg/dl. Das Radiopharmakon wurde einmalig intravenös in einer Aktivität von 140 ± 7 MBq verabreicht. Um störende Einflüsse auf die kortikale Aktivität und damit die Verteilung von ¹⁸F-FDG zu minimieren, erfolgte die Injektion beim möglichst ausgeruhten Patienten in einem ruhigen Raum. Die statischen Emissionsmessungen dauerten jeweils 5 Minuten und fanden 30 bis 45 Minuten nach der Injektion statt.

3.5 Berechnung des WMH_{global}

Gemäß den „Standards für Reporting Vascular changes on nEuroimaging“ (STRIVE) wurden nur WMH mit mutmaßlich vaskulärem Ursprung („White Matter Hyperintensities of presumed vascular origin“) in die Studie aufgenommen. So sollten andere Ursachen wie zum Beispiel Multiple Sklerose oder Leukodystrophien ausgeschlossen werden. Entsprechend wurden Läsionen in der subkortikalen grauen Substanz oder im Hirnstamm von der Auswertung ausgeschlossen [50]. Mittels einer visuellen Skala wurde die individuelle WMH-Last in vier Kategorien eingeteilt: „0“ – keine Läsionen (einschließlich symmetrische, scharf umschriebene „Caps oder Bands“ im periventrikulären Marklager); „1“ – fokale Läsionen; „2“ – beginnende Konfluenz der Läsionen; „3“ – große, konfluierende Läsionen, mit oder ohne Beteiligung der U-Fasern [91].

Die Auswertung erfolgte zweimal im Abstand von zwei Wochen. Die endgültige WMH-Graduierung eines Patienten, der sog. WMH_{global}, wurde als Durchschnittswert der beiden Einzelauswertungen berechnet.

3.6 Berechnung des CP_{global}

Zur Bestimmung des Ausmaßes der Arterienwandverkalkung wurden die im Rahmen der PET/CT-Untersuchung akquirierten dreidimensionalen CT-Datensätze benutzt. Folgende Gefäßabschnitte waren in jedem Datensatz in einer ausreichenden räumlichen Auflösung enthalten und wurden untersucht: die intrakraniellen Segmente der Aa. carotides internaes und der Aa. vertebrales, die Aa. cerebri mediae und die A. basilaris. Das Ausmaß der kalzifizierten Plaques („calcified plaque“, CP) wurde anhand einer 5-Punkte-Bewertungsskala bestimmt: „0“: CP nicht sichtbar; „1“: vereinzelte, kleine Plaques, weniger als 10 % der Gefäßzirkumferenz betreffend; „2“: CP 10-90 % der Gefäßzirkumferenz; „3“: CP 90-270 % der Gefäßzirkumferenz; „4“: CP >270 % der Gefäßzirkumferenz [92].

Nachdem bei einem Großteil der Patienten keine kalzifizierten Plaques in den Aa. cerebri mediae und in der A. basilaris sichtbar waren (CP-Wert > 0 bei jeweils nur einem Patienten), wurden beide Gefäße aus den nachfolgenden Analysen exkludiert.

Wie zuvor bei den PET- und MRT-Daten wurden auch die CP-Werte für jedes Gefäß zweimal in einem Abstand von zwei Wochen bestimmt. Anschließend erfolgte als Annäherung an das Gesamtausmaß der Kalklast und somit atherosklerotischer Veränderungen in den intrakraniellen Arterien die Berechnung des Durchschnittswertes

CP_{global} gemittelt über alle untersuchten Gefäßabschnitte und die beiden Auswertzeitpunkte.

3.7 Berechnung des FDG_{global}

Die korrigierten und rekonstruierten PET-Datensätze wurden mit der Software Neurostat (Department of Radiology and Imaging Sciences, University of Utah, Salt Lake City, USA) in dreidimensionale, stereotaktische Oberflächenprojektionen (three-dimensional stereotactic surface, 3D-SSP) überführt. Dieser Schritt erlaubt es die Konzentration von ^{18}F -FDG in jedem Voxel der Gehirnoberfläche eines Patienten mit einer Normdatenbank bestehend aus altersangepassten, gesunden Kontrollen zu vergleichen; die Unterschiede „individueller Patient vs. Kontrollgruppe“ werden farbcodiert anhand von z-Werten wiedergegeben [93] (s. auch Schaubild 4 in der Einleitung). Im nächsten Schritt wurde für jeden Patienten visuell die Abweichung der FDG-Konzentration in einer Kortexregion von der entsprechenden Kortexregion im Normkollektiv ermittelt. Hierzu wurde eine vereinfachte Version der „t-sum“ Methode von Herholz und Mitarbeitenden angewendet [94]. Um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass verschiedene neurodegenerative Prozesse mit unterschiedlichen topographischen Hypometabolismus-Mustern einhergehen, wurde diese visuelle Quantifizierung für 16 kortikale Regionen durchgeführt (acht pro Hemisphäre), die den gesamten zerebralen und zerebellären Kortex abdeckten: (1) frontal-lateral, (2) frontal-medial, (3) parietal, (4) temporal, (5) okzipital, (6) Zentralregion sowie (7) posteriorer zingulär und (8) zerebellär. Die Ausprägung des Hypometabolismus wurde jeweils mit 0 (nicht vorhanden) bis 3 (stark ausgeprägt) bewertet. Folgende Abbildung veranschaulicht die Gradeinteilung am Beispiel des Parietal- und Temporallappens sowie des posterioren zingulären Kortex:

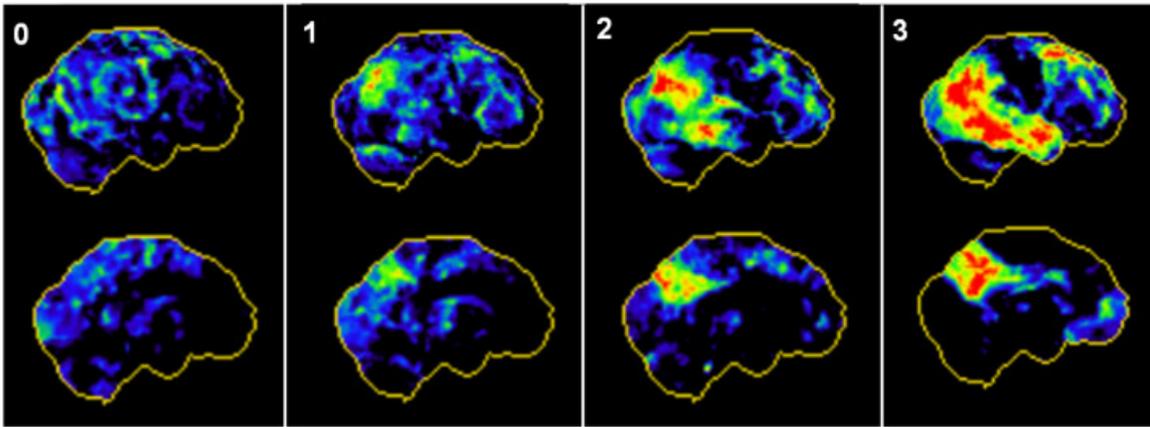


Abbildung 6: Die 3D-SSP (three-dimensional stereotactic surface) Projektionen der Traceraufnahme zeigen keine (0), eine milde (1), moderate (2) und stark ausgeprägte (3) neuronale Schädigung im Parietal- und Temporallappen sowie im posterioren zingulären Kortex. Die Topographie der Alterationen wie in Spalte 2 und 3 gezeigt ist typisch für eine AD. Die Abbildung entstammt einer Publikation von Beyer *et al.* [95].

Diese Auswertung wurde vom Untersucher zweimal im Abstand von zwei Wochen durchgeführt [95]. Um für jeden Patienten einen repräsentativen Wert zu erhalten, der global (d.h. unter Berücksichtigung des gesamten zerebralen und zerebellären Kortex) die Abweichung vom Normkollektiv angibt, wurde ein Durchschnittswert, der sog. FDG_{global} ermittelt; dieser wurde als Mittelwert aus den 16 Einzelwerten und den beiden Auswertungen berechnet.

Zu berücksichtigen bei dieser Auswertung ist somit, dass niedrige FDG_{global} -Werte das Fehlen oder nur einen geringen Grad an Hypometabolismus widerspiegeln und hohe FDG_{global} -Werte entsprechend einen schweren Hypometabolismus repräsentieren.

3.8 Statistische Analysen

Einschlusskriterium für die finale Auswertung war das Vorhandensein eines vollständigen Datensatzes pro Studienteilnehmer; dies beinhaltete den MMST, eine Liquordiagnostik, sowie Bilddaten von MRT, CT, ^{18}F -FDG PET und in unklaren Fällen ggf. eine PET-Untersuchung mit dem Amyloid-Tracer ^{18}F -Florbetaben.

Die statistischen Auswertungen erfolgten unter Einschluss des gesamten Patientenkollektivs und separat für eine Sub-Gruppe von Patienten mit einer milden bis schweren kognitiven Beeinträchtigung, definiert als $MMST < 24$.

Um die Intra-Rater-Reliabilität im Hinblick auf die Auswertung der Bildparameter zu den beiden Zeitpunkten zu bestimmen, wurde – bei Vorliegen von ordinal skalierten Werten – ein gewichtetes Cohens Kappa (κ_w) berechnet [96]. Mit dieser Methode lässt sich die zufallskorrigierte Übereinstimmung zwischen verschiedenen Beurteilern bzw. wie in diesem Fall zwischen verschiedenen Zeitpunkten berechnen; die Gewichtung bewirkt, dass bei mehreren Antwortmöglichkeiten nicht übereinstimmende Ausreißer weniger stark verrechnet werden [96, 97].

Die Zusammenhänge der drei Bildparameter WMH_{global} , CP_{global} und FDG_{global} mit dem MMST als Korrelat der kognitiven Funktion wurden mittels nicht-parametrischer partieller Korrelationen untersucht. Für diese Analysen wurden Alter, Geschlecht und Bildungsstatus der Patienten als Kovariablen berücksichtigt. Um zusätzlich ein tieferes Verständnis für die Interaktion der drei Bildparameter zu gewinnen, wurden nach dem gleichen Vorgehen auch die Zusammenhänge zwischen WMH_{global} , CP_{global} und FDG_{global} bestimmt. Eine nicht-parametrische Vorgehensweise wurde gewählt, weil sowohl die untersuchten Bildparameter als auch die MMST-Ergebnisse ordinal skalierte Werte darstellen.

Im Falle signifikanter partieller Korrelationen mit dem MMST wurde in einem weiteren Schritt der Vorhersagewert der Bildparameter im Hinblick auf die kognitive Leistung der Patienten evaluiert. Hierzu wurde ein ordinales Regressionsmodell verwendet, im speziellen Fall ein kumulatives Logit-Modell, das auch als Proportional Odds Modell bekannt ist. Vereinfacht ausgedrückt berechnet das Modell die Chance (Odds Ratio), dass ein bestimmtes Ereignis, z.B. ein niedriges Ergebnis im MMST, in Abhängigkeit von einem bestimmten Merkmal, z.B. Höhe des FDG_{global} , eintritt; es ist somit ein Maß der Effektstärke [98]. Für diese Analyse wurden wiederum Alter, Geschlecht und Bildungsstatus als Kovariablen integriert.

Die Ergebnisse des MMST wurden nach Tombaugh & McIntyre in 3 Kategorien unterteilt: MMST 24 – 30 (keine kognitive Störung), MMST 18 – 23 (milde kognitive Störung) und MMST ≤ 17 (schwere kognitive Störung) [59]. Entsprechend wurden auch die Bildparameter jeweils in drei Teile aufgeteilt:

FDG_{global} (Bereich: 0 – 1.34): ≤ 0.45 , 0.46 – 0.9 und ≥ 0.91 ;

WMH_{global} (Bereich: 0 – 3.0): ≤ 1.0 , 1.1 – 2.0 und ≥ 2.1 ;

CP_{global} (Bereich: 0 – 4.0): ≤ 1.33 , 1.34 – 2.65 und ≥ 2.66 .

Im Allgemeinen überprüft ein statistisches Testverfahren die Nullhypothese, die besagt, dass es keinen Unterschied zwischen den Daten der Studienpopulation und denjenigen der Allgemeinbevölkerung gibt [99]. Das Ergebnis, der p-Wert, ist statistisch signifikant,

wenn es kleiner als das vorher festgelegte Signifikanzniveau α ; in der Regel ist $\alpha = 0.05$ oder kleiner [100]; in diesem Fall wird die Nullhypothese verworfen und die Alternativhypothese, d.h. eine tatsächlich vorliegende Differenz in den Daten, akzeptiert. Um der explorativen Natur der Analysen im Rahmen der vorliegenden Dissertation Rechnung zu tragen wurde das Signifikanzniveau $\alpha = 0.05$ festgelegt und Ergebnisse somit bereits bei einem p-Wert < 0.05 als signifikant angesehen. Auf die Korrektur für multiple Vergleiche wurde vor diesem Hintergrund verzichtet, auf dieses Thema wird jedoch separat in der Diskussion eingegangen.

Alle statistischen Analysen wurden mit den Programmen Excel (Microsoft Office Home and Student 2016; Microsoft, Redmond, Washington, USA) und SPSS, Version 25.0 (IBM, Chicago, Illinois, USA) durchgeführt.

4. Ergebnisse

Von den ursprünglich 430 in die Studie eingeschlossenen Patienten konnten in die finale Auswertung 162 Personen (94 Frauen & 68 Männer) im Alter zwischen 44 und 92 Jahren eingeschlossen werden. Davon wiesen 66 Personen (36 Frauen & 30 Männer) einen MMST < 24 auf. Eine deskriptive Statistik der finalen Studiengruppen ist in der Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Deskriptive Statistik für MMST, Alter und Bildungsstatus. In Klammern: Daten der Untergruppe von Patienten mit einem MMST Ergebnis < 24.

Variable	Spannweite	Mittelwert ± Standardabweichung
MMST	6 – 30 (6 – 23)	23.46 ± 4.82 (18.92 ± 4.12)
Alter in Jahren	44 – 92 (58 – 92)	74.25 ± 9.02 (76.46 ± 8.85)
Bildungsjahre	0 – 20 (0 – 20)	12.38 ± 5.46 (11.29 ± 5.31)

MMST: Mini Mental Status Test.

4.1 Diagnosen

Die führenden endgültigen Diagnosen in der Gruppe aller Patienten waren AD (17.3%), Depression ohne Demenz (12.3%), eine Kombination aus AD und vaskulärer Demenz (11.1%) sowie eine prodromale AD (8.0%). Mehr als eine Diagnose fand sich bei 53 Patienten (32.7%), davon in mindestens 41 Fällen (25.3%) eine gemischte Demenz. Die vaskuläre Demenz wurde bei einem Drittel der Patienten (33.3%) diagnostiziert, in den meisten Fällen als Teil einer gemischten Diagnose.

Die führenden endgültigen Diagnosen in der Untergruppe der Patienten mit einem MMST < 24 waren eine Kombination aus AD und vaskulärer Demenz (24.2%), eine AD (22.7%) sowie eine prodromale AD (9.1%). Mehr als eine Diagnose fand sich in dieser Untergruppe bei 25 Patienten (37.9%), davon in 24 Fällen (36.4%) eine gemischte Demenz. Die

vaskuläre Demenz wurde in 27 der 66 Patienten (40.9%) diagnostiziert, wiederum in den meisten Fällen als Teil einer gemischten Diagnose.

Detaillierte Angaben finden sich in Tabelle 3.

Tabelle 3: Endgültige Diagnosen. In Klammern: Daten der Untergruppe von Patienten mit einem MMST-Ergebnis < 24. MMST: Mini Mental Status Test, AD: Alzheimer-Demenz, FTD: frontotemporale Demenz, LBD: Lewy-Body-Demenz, IPS: idiopathisches Parkinson-Syndrom, VaD: vaskuläre Demenz, NPH: Normaldruckhydrozephalus (Abkürzung NPH von englisch „normal pressure hydrocephalus“), MCI: Mild Cognitive Impairment. „+“: zusätzliche Diagnose, die führende Diagnose wird zuerst genannt. “()”: fraglich zusätzliche Diagnose. “/”: eine Unterscheidung zwischen den Diagnosen war nicht möglich.

Endgültige Diagnose	Häufigkeit	%
AD	28 (15)	17.3 (22.7)
AD + Alkoholmissbrauch	1	0.6
AD + IPS	1	0.6
AD + VaD	18 (16)	11.1 (24.2)
AD + VaD + Depression	2 (1)	1.2 (1.5)
AD + VaD + NPH	1 (1)	0.6 (1.5)
Alkoholmissbrauch	2	1.2
Alkoholmissbrauch + Depression + (prodromale AD)	1	0.6
Depression	21 (4)	12.9 (6.1)
Depression + AD	1	0.6
Depression + IPS	1	0.6
Depression + IPS + (prodromale AD)	1	0.6
Depression + prodromale AD	1	0.6
Depression + VaD	1	1.8
Depression + VaD + NPH	1	0.6
Depression + VaD + NPH / prodromale AD	1	0.6
Depression + VaD + prodromale AD	1	0.6
Enzephalitis	1 (1)	0.6 (1.5)
FTD	3 (1)	1.9 (1.5)
FTD/ AD	3 (2)	1.9 (3)

FTD / Depression	1 (1)	0.6 (1.5)
FTD + VaD	2	1.2
keine Neurodegeneration	4 (1)	2.5 (1.5)
LBD	1 (1)	0.6 (1.5)
NPH	1	0.6
Organische wahnhafte Störung	1 (1)	0.6 (1.5)
prodromale AD	13 (6)	8.0 (9.1)
prodromale AD/ FTD	1	0.6
prodromale AD + Depression	1 (1)	0.6 (1.5)
prodromale AD + VaD	11 (5)	6.8 (7.6)
MCI unklarer Ätiologie	10 (4)	6.2 (6.1)
MCI unklarer Ätiologie / Depression	1	0.6
MCI unklarer Ätiologie / klinischer FTD	1 (1)	0.6 (1.5)
MCI unklarer Ätiologie / NPH	1	0.6
Unklare Neurodegeneration	3	1.9
Unklare Neurodegeneration + VaD	2	1.2
VaD	10 (3)	6.2 (4.5)
VaD + Depression	1	0.6
VaD + prodromale AD	3 (1)	1.8 (1.5)
Vitamin-B12-Mangel	2	1.2
Vitamin-B12-Mangel + Depression	1	0.6

4.2 Bildparameter

Die Übereinstimmung zwischen den Auswertungen der Bildparameter zum Zeitpunkt 1 und 2 war nahezu perfekt mit κ_w -Werten im Bereich von 0.75 bis 0.95. Im Einzelnen betragen die κ_w -Werte für WMH_{global} 0.86, für CP_{global} 0.75 – 0.88 und für FDG_{global} 0.90 – 0.95. Diese Daten deuten darauf hin, dass die benutzten Auswertverfahren als reliabel eingestuft werden können.

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die einzelnen Bildparameter.

Tabelle 4: Deskriptive Daten für WMH_{global}, CP_{global} und FDG_{global}. In Klammern: Daten der Untergruppe von Patienten mit einem MMST < 24.

Bildparameter	Spannweite	Mittelwert ± Standardabweichung
WMH _{global}	0 – 3.0 (0 – 3.0)	1.49 ± 0.96 (1.62 ± 1.0)
CP _{global}	0 – 4.0 (0 – 4.0)	± 0.91 (1.52 ± 0.97)
FDG _{global}	0 – 1.34 (0.03 – 1.34)	0.41 ± 0.29 (0.54 ± 0.32)

WMH_{global}: Ausmaß der individuellen Mikroangiopathie in der weißen Hirnsubstanz. CP_{global}: Ausmaß der individuellen Makroangiopathie in den großen intrakraniellen Gefäßen. FDG_{global}: Ausmaß des individuellen kortikalen Hypometabolismus bzw. der Neurodegeneration.

4.3 Assoziationen zwischen WMH_{global}, CP_{global}, FDG_{global} und MMST

4.3.1 Alle Patienten

Unter Berücksichtigung der Daten aller Patienten zeigte sich eine statistisch hochsignifikante negative Korrelation zwischen FDG_{global} und MMST, d.h. ein höheres Ausmaß an kortikalem Hypometabolismus war mit einer zunehmenden kognitiven Beeinträchtigung assoziiert. WMH_{global} und CP_{global} zeigten keine statistisch signifikanten Assoziationen mit dem MMST. Die Ergebnisse werden in Tabelle 5 präsentiert:

Tabelle 5: Nicht-parametrische partielle Korrelationen zwischen den Bildparametern und MMST. Die Daten sind für Alter, Geschlecht und Ausbildungsstand korrigiert.

Bildparameter	MMST
WMH _{global}	r(157) = -0.122 p = 0.127
CP _{global}	r(157) = -0.086, p = 0.280
FDG _{global}	r(157) = -0.388, p < 0.001

Anhand des Regressionsmodells prognostizierte der Bildparameter FDG_{global} hochsignifikant das Ergebnis im MMST (p < 0.001): Im Vergleich zu Patienten mit fehlenden oder nur geringen Reduktionen des kortikalen Glukosestoffwechsels war das Risiko für ein niedriges Ergebnis im MMST bei Patienten mit moderaten Reduktionen des kortikalen Glukosestoffwechsels verdreifacht und bei Patienten mit starken Reduktionen

des kortikalen Glukosestoffwechsels um den Faktor 29 erhöht. Die Ergebnisse des ordinalen Regressionsmodells werden in der Tabelle 6 gezeigt.

Tabelle 6: Wahrscheinlichkeiten niedriger Ergebnisse im MMST in Abhängigkeit vom Bildparameter FDG_{global} . MMST: Mini Mental Status Test. OR: Odds Ratio. KI: Konfidenzintervall. Df: Freiheitsgrade. Die Daten sind für Alter, Geschlecht und Ausbildungsstand korrigiert.

Unabhängige Variable	p-Wert finales Modell	Wald-Test	df	p-Wert	OR	95% KI von OR
Alle Patienten						
FDG_{global}						
≤ 0.45 (Referenz)	< 0.001	-	-	-	-	-
0.46 – 0.9		8.404	1	0.004	2.945	1.419 – 6.117
≥ 0.91		26.946	1	< 0.001	28.732	8.085 – 102.003

Die Auswertung der Korrelationen zwischen den Bildparametern offenbarte signifikante Assoziationen zwischen WMH_{global} und FDG_{global} sowie zwischen WMH_{global} und CP_{global} , nicht jedoch zwischen FDG_{global} und CP_{global} (Tabelle 7).

Tabelle 7: Nicht-parametrische partielle Korrelationen zwischen FDG_{global} , WMH_{global} & CP_{global} . Die Daten sind für Alter, Geschlecht und Ausbildungsstand korrigiert.

Bildparameter	WMH_{global}	CP_{global}
WMH_{global}	-	$r(157) = 0.194, p = 0.014$
FDG_{global}	$r(157) = 0.230, p = 0.004$	$r(157) = 0.072, p = 0.370$

4.3.2 Untergruppe der Patienten mit einem MMST < 24

In der Untergruppe der Patienten mit anhand des MMST milder bis schwerer kognitiver Beeinträchtigung zeigte sich eine statistisch hochsignifikante negative Korrelation

zwischen FDG_{global} und MMST sowie ebenfalls eine statistisch signifikante negative Korrelation zwischen WMH_{global} und MMST. Im Gegensatz zu der Gruppe aller Patienten ging somit bei Patienten mit einem $MMST < 24$ eine höhere WMH-Last als Korrelat einer zunehmenden zerebralen Mikroangiopathie mit einer zunehmenden kognitiven Beeinträchtigung einher. Zwischen CP_{global} und MMST war erneut kein statistisch signifikanter Zusammenhang erkennbar (Tabelle 8).

Tabelle 8: Nicht-parametrische partielle Korrelationen zwischen den Bildparametern und MMST bei Patienten mit $MMST < 24$. Die Daten sind für Alter, Geschlecht und Ausbildungsstand korrigiert.

Bildparameter	MMST
WMH_{global}	$r(61) = -0.263, p = 0.038$
CP_{global}	$r(61) = -0.133, p = 0.298$
FDG_{global}	$r(61) = -0.455, p < 0.001$

Wie in der Gruppe aller Patienten prognostizierte der Bildparameter FDG_{global} anhand des Regressionsmodells auch in der Untergruppe der Patienten mit milder bis schwerer kognitiver Beeinträchtigung signifikant das Ergebnis im MMST ($p = 0.008$): Im Vergleich zu Patienten mit fehlenden oder nur geringen Reduktionen des kortikalen Glukosestoffwechsels war das Risiko für ein niedriges Ergebnis im MMST bei Patienten mit moderaten Reduktionen des kortikalen Glukosestoffwechsels zwar nicht statistisch signifikant verändert, jedoch bei solchen mit starken Reduktionen des kortikalen Glukosestoffwechsels um den Faktor 21 erhöht. In dieser Analyse konnte kein statistisch signifikanter Effekt von WMH_{global} auf die kognitive Funktion gefunden werden. Die Ergebnisse des ordinalen Regressionsmodells werden in der Tabelle 9 präsentiert.

Tabelle 9: Wahrscheinlichkeiten niedriger Ergebnisse im MMST in Abhängigkeit von den Bildparametern FDG_{global} und WMH_{global} bei Patienten mit $MMST < 24$. MMST: Mini Mental Status Test. OR: Odds Ratio. KI: Konfidenzintervall. Df: Freiheitsgrade. Die Daten sind für Alter, Geschlecht und Ausbildungsstand korrigiert.

Unabhängige Variable	p-Wert finales Modell	Wald-Test	df	p-Wert	OR	95% KI von OR

Patienten mit MMST < 24						
WMH_{global}						
≤ 1.0 (Referenz)	0.518	-	-	-	-	-
1.1 – 2.0		0.104	1	0.747	0.246	0.288 – 5.675
≥ 2.1		0.843	1	0.358	1.872	0.491 – 7.149
FDG_{global}						
≤ 0.45 (Referenz)	0.008	-	-	-	-	-
0.46 – 0.9		0.941	1	0.332	2.173	0.453 – 10.412
≥ 0.91		10.028	1	0.002	21.285	3.209 – 141.316

Die Auswertung der Korrelationen zwischen den Bildparametern offenbarte in der Untergruppe nur eine signifikante Assoziation zwischen WMH_{global} und FDG_{global} (Tabelle 10).

Tabelle 10: Nicht-parametrische partielle Korrelationen zwischen FDG_{global}, WMH_{global} & CP_{global} bei Patienten mit MMST < 24. Die Daten sind für Alter, Geschlecht und Ausbildungsstand korrigiert.

Bildparameter	WMH _{global}	CP _{global}
WMH _{global}	-	r(61) = 0.218, p = 0.085
FDG _{global}	r(61) = 0.376, p = 0.002	r(61) = -0.022, p = 0.863

5. Diskussion

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurde der Zusammenhang zwischen zerebraler Mikro- und Makroangiopathie sowie der Neurodegeneration mit der kognitiven Funktion von Patienten, die zur Abklärung ihrer Symptome in der Gedächtnissprechstunde vorstellig wurden, untersucht. Als Annäherung an das Ausmaß der einzelnen Pathologien wurden Informationen aus der MRT, CT sowie der ^{18}F -FDG PET verwendet, im Einzelnen die Parameter $\text{WMH}_{\text{global}}$, $\text{CP}_{\text{global}}$ und $\text{FDG}_{\text{global}}$. Stellvertretend für die kognitive Funktion der Patienten dienten Ergebnisse im MMST (Spanne 6 – 30).

Die Ergebnisse offenbarten, dass in dem untersuchten Patientenkollektiv nur die aus der ^{18}F -FDG PET stammende Information ($\text{FDG}_{\text{global}}$), d.h. das Ausmaß der Neurodegeneration, mit der kognitiven Leistungsfähigkeit korreliert und diese vorhersagt. Im Gegensatz dazu zeigten die für die zerebrale Mikro- und Makroangiopathie stellvertretenden Bildparameter $\text{WMH}_{\text{global}}$ und $\text{CP}_{\text{global}}$ keine statistisch signifikante Assoziation mit der Kognition. Nur in der Untergruppe von Patienten mit milder bis schwerer kognitiver Beeinträchtigung ($\text{MMST} < 24$) wurde eine relativ schwache Assoziation zwischen WMH und kognitiver Funktion gefunden. Weitere Ergebnisse dieser Studie demonstrieren eine Beziehung zwischen den Bildparametern der zerebralen Mikro- und Makroangiopathie sowie zwischen der zerebralen Mikroangiopathie und der Information aus der ^{18}F -FDG PET Bildgebung.

5.1 Patientenkollektiv & Diagnosen

Kennzeichnend für das untersuchte Patientenkollektiv war ein breites Diagnosespektrum, das von kognitiven Beeinträchtigungen bei Depression bis zu manifesten neurodegenerativen Prozessen einschließlich des simultanen Vorliegens mehrerer Pathologien reichte. Eine dementielle Entwicklung als führende Diagnose wurde dabei in über 60% der Patienten festgestellt, ein MCI in 8% der Fälle; in einem nicht unwesentlichen Anteil der Patienten war die Ursache für die kognitiven Symptome eine alleinige Depression (12.9%; Tabelle 3). Damit ist die hier genannte Verteilung der Diagnosen nicht identisch, aber zu einem gewissen Grad vergleichbar mit den Ergebnissen einer systematischen Übersichtsarbeit von McWhriter *et al.* basierend auf einer Auswertung von 30 Studien mit $n = 11807$ Patienten aus Gedächtnisambulanzen und ähnlichen Einrichtungen; die Autoren geben in dem Patientenkollektiv eine Demenz in

53% und ein MCI in 14% der Fälle an, funktionelle kognitive Störungen oder Pseudodemenzen wie bei der Depression wurden bei bis zu 24% der Patienten berichtet [3].

Erwähnenswert an den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ist die Tatsache, dass in der Untergruppe der Patienten mit milder bis schwerer kognitiver Beeinträchtigung neurodegenerative Prozesse, gemischte Demenzen sowie die vaskuläre Demenz, v.a. als Teil einer gemischten Diagnose, häufiger vorzufinden waren.

5.2 Zusammenhang zwischen Parametern der zerebralen Angiopathie und MMST

Im Gegensatz zu Ergebnissen früherer Studien [71, 72, 73, 74] wurden in der vorliegenden Arbeit bei Berücksichtigung des gesamten Patientenkollektivs keine statistisch signifikanten Beziehungen zwischen den hier verwendeten bildgebenden Indikatoren für zerebrovaskuläre Erkrankungen – WMH_{global} stellvertretend für Mikroangiopathie und CP_{global} stellvertretend für Makroangiopathie – und dem Ausmaß der kognitiven Beeinträchtigung gefunden. Lediglich in der Untergruppe der Patienten mit milder bis schwerer kognitiver Einschränkung (MMST < 24) war eine schwache Assoziation zwischen WMH_{global} und der kognitiven Funktion vorhanden ($r(61) = -0.263$, $p = 0.038$). Über die Ursachen kann an dieser Stelle nur spekuliert werden. Grundsätzlich spricht der fehlende Zusammenhang wie er sich bei der Untersuchung des Gesamtkollektivs zeigt, in dem die meisten Patienten (59%) ein normales Ergebnis im MMST (≥ 24) aufwiesen, dafür, dass die Präsenz von WMH möglicherweise ein weniger spezifischer Befund ist, auch wenn für die vorliegende Arbeit die STRIVE-Kriterien [50] verwendet wurden. Für WMH als einen im Allgemeinen weniger spezifischen Befund sprechen einige ältere Studien, in denen sich eine signifikante Anzahl normaler älterer Personen mit einer moderaten bis schweren WMH-Last unklarer Ätiologie zeigte [101, 102]. Auf der anderen Seite kann der fehlende Zusammenhang auch durch die relativ kleine Anzahl der Studienteilnehmer bedingt sein; demnach wäre die Effektgröße der zerebralen Mikroangiopathie auf die Kognition zu klein, um an dieser Stelle erkannt zu werden. Interessant in diesem Zusammenhang ist das Ergebnis aus der Untergruppe der Patienten mit einem MMST < 24, wo häufiger die Diagnose einer VaD, zumeist als Komponente einer gemischten Diagnose, gestellt wurde. Der hier zu beobachtende schwache Zusammenhang zwischen WMH_{global} und dem Ergebnis im MMST weist darauf hin, dass dieser Bildparameter in einem selektionierten

Patientengut mit entsprechend höherer Prävalenz einer vaskulären Dysfunktion durchaus als eigenständiger, spezifischer Faktor eine Bedeutung hat.

Für CP_{global} konnte dagegen in keiner der beiden Analysen ein Zusammenhang mit der kognitiven Leistungsfähigkeit der Patienten detektiert werden. Mögliche Ursachen für dieses Ergebnis sind möglicherweise ebenfalls eine zu geringe Spezifität dieses Bildparameters im Hinblick auf die Kognition als auch eine zu geringe Effektgröße um an dieser Stelle erkannt zu werden.

Es erscheint unwahrscheinlich, dass die verwendeten visuellen Ansätze zur Abbildung der zerebralen Mikro- und Makroangiopathie, d.h. WMH_{global} und CP_{global} , nicht ausreichend qualifiziert waren, um Assoziationen mit der kognitiven Funktion entdecken zu können. Dies aus zwei Gründen: Erstens war die Intra-Rater-Reliabilität zwischen den Messungen mit kw-Werten zwischen 0.75 und 0.88 nahezu perfekt, was auf eine hohe Robustheit der verwendeten Ansätze spricht. Zweitens haben vergleichende Studien gezeigt, dass solche visuellen Graduierungen wie hier verwendet im Allgemeinen sehr gut mit komplexen, computergestützt-quantitativen Methoden übereinstimmen [103, 104]. Es ist jedoch durchaus möglich, dass komplexere quantitative Ansätze aufgrund ihrer kontinuierlichen Messskala in der Lage sein könnten Korrelationen mit dem MMST sensitiver zu detektieren als die hier verwendeten Methoden mit Graduierungen von 0 – 3 (WMH_{global}) bzw. 0 – 4 (CP_{global}).

5.3 Zusammenhang zwischen FDG_{global} und MMST

Zusätzlich zu der etablierten Rolle der ^{18}F -FDG PET Neurobildgebung für die diagnostische Abklärung von Patienten mit kognitivem Abbau und Demenz zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass das globale Ausmaß des kortikalen Glukosestoffwechsels wie es hier verwendet wurde (FDG_{global}) eine starke Assoziation mit der kognitiven Funktion aufweist und diese in einem Regressionsmodell auch vorhersagt. Im Einzelnen zeigten Patienten mit einer moderaten Reduktion im globalen kortikalen Glukosemetabolismus im Vergleich zu solchen mit einem unauffälligen Befund oder nur geringen Auffälligkeiten ein dreifach erhöhtes Risiko für einen niedrigen MMST-Wert; bei Patienten mit einer hohen Reduktion im globalen kortikalen Glukosemetabolismus war das Risiko sogar um den Faktor von annähernd 29 erhöht. Ähnliche Ergebnisse wurden in der Untergruppe von Patienten mit milder bis schwerer kognitiver Beeinträchtigung ($\text{MMST} < 24$) beobachtet.

Die Assoziation zwischen dem anhand der ^{18}F -FDG PET global quantifizierten Glukosemetabolismus und der kognitiven Funktion von Patienten wurde bisher kaum untersucht. Dennoch unterstreicht eine der wenigen verfügbaren Studien zu diesem Thema ebenfalls die Bedeutung einer globalen Quantifizierung. So konnten Khosravi *et al.* zeigen, dass ein solcher Ansatz die kognitive Leistungsfähigkeit insbesondere bei Patienten mit AD und MCI besser widerspiegelt als Befunde aus der PET-Bildgebung mit einem Amyloid-Tracer [105].

Die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation erweitern das Resultat von Khosravi *et al.* in dem Sinne, dass die von der ^{18}F -FDG PET stammende Information über den globalen kortikalen Metabolismus offenbar im Allgemeinen einen guten Indikator für die kognitive Funktion darstellt, d.h. auch bei der Untersuchung einer heterogenen Gruppe von Patienten, deren kognitive Symptome durch verschiedene Pathologien verursacht sind.

5.4 Beziehung zwischen zerebraler Mikro- und Makroangiopathie

Zerebrale Mikro- und Makroangiopathie werden häufig getrennt voneinander untersucht, obwohl die Gefäße strukturell und funktionell miteinander verbunden sind. Diese Verbindung hat sich unter Berücksichtigung des gesamten Patientenkollektivs auch in der positiven Korrelation zwischen $\text{WMH}_{\text{global}}$ und $\text{CP}_{\text{global}}$ ($r(157) = 0.194$, $p = 0.014$) in unserer Studie manifestiert; in der Untergruppe der Patienten mit einem MMST-Ergebnis < 24 war das Ergebnis zwar nicht statistisch signifikant, jedoch ließ sich zumindest ein Trend in die gleiche Richtung beobachten ($r(61) = 0.218$, $p = 0.085$). Der kausale Zusammenhang für eine Assoziation der Parameter ist spekulativ, aber es erscheint plausibel, dass Faktoren, die grundsätzlich das Risiko einer vaskulären Pathologie erhöhen, z.B. arterieller Hypertonus, generell ubiquitär im Gefäßsystem wirken und daher Gefäße unterschiedlicher Größe gleichermaßen betreffen. Zudem ist ein direkter Effekt einer Pathologie in großen zuführenden Arterien auf die nachgeschalteten kleinen Arterien/Arteriolen wahrscheinlich, vor allem im Gehirn, wo kleine Gefäße besonders vulnerabel gegenüber Fluktuationen in dem hohen Druck sind wie er in größeren afferenten Gefäßen herrscht [106]. Ein Elastizitätsverlust dieser größeren Gefäße, z.B. infolge atherosklerotischer Veränderungen, erhöht mutmaßlich den pulsatilen Stress auf die zerebrale Mikrovaskulatur [106], was wiederum zur Entstehung einer Mikroangiopathie einschließlich assoziierter Veränderungen des Gehirnparenchyms wie WMHs beiträgt [107, 108, 109]. Auf der anderen Seite könnte eine Mikroangiopathie

durch Erhöhung des peripheren Widerstandes und damit Blutdruckes auch direkt zum Elastizitätsverlust der großen vorgeschalteten Arterien und der Entwicklung einer Atherosklerose beitragen; das Resultat wäre ein Teufelskreis in dem sich Makro- und Mikroangiopathie gegenseitig aggravierend [110].

5.5 Zusammenhang zwischen Parametern der zerebralen Angiopathie und FDG_{global}

Die Daten zeigen eine Assoziation zwischen WMH_{global} (aber nicht CP_{global}) und FDG_{global} sowohl in der Analyse aller Patienten ($r(157) = 0.230$, $p = 0.004$) als auch verstärkt in der Untergruppe von Patienten mit milder bis schwerer kognitiver Einschränkung ($r(61) = 0.376$, $p = 0.002$). Dies ist nicht überraschend, da zerebrovaskuläre Läsionen im Hirnparenchym, z.B. in Patienten mit vaskulärer Demenz und Mikroangiopathie, auch mit der ^{18}F -FDG PET Bildgebung erfasst werden; diese Läsionen demarkieren sich typischerweise als ein Muster großflächig verstreuter, fokaler Hypometabolismus-Areale im Kortex als auch subkortikal [111]. So ist es naheliegend, dass bei dem hier verwendeten Ansatz der Bestimmung von FDG_{global} – es wurde der gesamte zerebrale und zerebelläre Kortex berücksichtigt – auch das Ausmaß der mikrovaskulären Pathologie miterfasst wurde und in den Parameter eingeflossen ist, und damit nicht nur Neurodegeneration. Die numerisch höhere Assoziation zwischen WMH_{global} und FDG_{global} in der Untergruppe von Patienten mit milder bis schwerer kognitiver Einschränkung wäre in diesem Kontext möglicherweise durch das häufigere Vorkommen der VaD (Tabelle 3) und entsprechend das tendenziell höhere Ausmaß an WMH (Tabelle 4) in dieser Gruppe zu erklären.

Dass die mittels der ^{18}F -FDG PET Neurobildgebung erfasste Information insgesamt vielschichtiger ist als die exklusive Abbildung des neuronalen Hypometabolismus und der Neurodegeneration implizieren auch andere Studienergebnisse. So merkten Sweeney *et al.* kritisch an, dass aufgrund der Art und Weise wie FDG durch die Bluthirnschranke transportiert und verstoffwechselt wird, Ergebnisse der ^{18}F -FDG PET Bildgebung zwangsläufig auch Veränderungen der Bluthirnschranke widerspiegeln und diese Untersuchungsmethode damit auch einen Biomarker der vaskulären Dysfunktion, im Besonderen das Versagen des Transportes über die Bluthirnschranke, darstellt [112]. Darüber hinaus wurde berichtet, dass das FDG PET Signal zumindest teilweise auch durch den Glukoseverbrauch von Astrozyten bedingt ist [113]. Somit ist davon auszugehen, dass

die Information, die mit der ^{18}F -FDG PET generiert wird, insgesamt die Summation multipler biologischer Prozesse im Hirngewebe widerspiegelt [114].

5.6 Mögliche Ursachen für die starke Assoziation zwischen $\text{FDG}_{\text{global}}$ und MMST

Es bleibt die Frage warum nur die Information aus der ^{18}F -FDG PET Bildgebung mit der kognitiven Funktion der untersuchten Patienten assoziiert war und diese vorhersagen konnte. Um hierfür eine mögliche Erklärung zu geben, sollte zunächst daran erinnert werden, dass – wie oben erwähnt – das Patientenkollektiv (alle Patienten als auch die Untergruppe mit einem MMST-Ergebnis < 24) sehr heterogen bezüglich der festgestellten Diagnosen bzw. zugrundeliegenden Pathologien gewesen ist. In einem solchen Szenario ist es naheliegend anzunehmen, dass eine Untersuchungsmethode, die die Summation multipler biologischer Prozesse und damit auch mehrerer Pathologien abbildet, auch in der Lage sein wird die Auswirkungen dieser Pathologien auf die kognitive Leistungsfähigkeit, sofern vorliegend, zu reflektieren. Gemäß dieser Überlegung sollte es keine Rolle spielen, ob eine Abnahme der kognitiven Fähigkeiten z.B. durch eine Neurodegeneration, vaskuläre Dysfunktion/Mikroangiopathie oder eine Mischung dieser bedingt ist – die entsprechenden pathologischen Prozesse sollten im Datensatz der ^{18}F -FDG PET abgebildet sein. Davon ausgehend, dass das Ausmaß pathologischer Veränderungen im Hirnparenchym mit der kognitiven Leistungsfähigkeit assoziiert ist, sollten Resultate aus der ^{18}F -FDG PET Bildgebung entsprechend auch die Kognition in einem bezüglich zugrundeliegender Pathologien heterogenen Patientenkollektiv widerspiegeln, wobei zunehmend pathologische Bildparameter ein höheres Ausmaß einer kognitiven Beeinträchtigung reflektieren würden.

Daraus leitet sich aber auch ab, dass Bildparameter, die spezifischer nur einen Prozess wie die vaskuläre Pathologie abbilden, in einem solchen Szenario zwangsläufig nicht adäquat ein komplexes Konstrukt wie die Kognition reflektieren können. Dies kann sich aber durchaus ändern, wenn die Prävalenz der entsprechenden Pathologie im untersuchten Kollektiv zunimmt; darauf deutet der schwache Zusammenhang zwischen $\text{WMH}_{\text{global}}$ und dem MMST in der Untergruppe der Patienten mit einem MMST-Ergebnis < 24 hin, wo vaskuläre Demenzen häufiger vorzufinden waren (40.9% vs. 33.3% in der Gruppe aller Patienten).

Insgesamt untermauern die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation die Rolle der ^{18}F -FDG PET als ein sehr nützliches Werkzeug in der diagnostischen Aufarbeitung von

Patienten mit kognitiven Symptomen, im Besonderen zu Beginn wo verschiedene zugrundeliegende Pathologien einschließlich gemischter Diagnosen berücksichtigt werden müssen. In diesem Stadium kann diese Untersuchungsmodalität dabei helfen zu beurteilen, ob eine relevante Pathologie vorliegt oder nicht, da bei Fehlen jeglicher Abnormalitäten die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Neurodegeneration und auch einer zerebrovaskulären Erkrankung gering sein sollte. Sollten sich Veränderungen finden, so könnte deren topographische Verteilung wichtige Informationen zur Diagnosefindung beitragen.

5.7 Statistische Signifikanz der Ergebnisse

Ein statistisch korrektes Vorgehen beinhaltet eine Korrektur bzw. eine Reduktion des α -Niveaus wenn, wie hier, multiple Vergleiche angestellt werden. Häufig benutzte Methoden hierfür sind die Bonferroni-Korrektur für multiple Vergleiche oder die weniger konservativen Korrekturen nach Holm-Bonferroni oder Dunn-Sidak [115, 116]. Im Rahmen der vorliegenden statistischen Analysen wurden Ergebnisse als signifikant im Fall von $p < 0.05$ angesehen und auf eine Korrektur für multiple Vergleiche wurde gewollt verzichtet. Dies erfolgte vor dem Hintergrund des explorativen Charakters der Arbeit und sollte sicherstellen, dass auch Ergebnisse mit niedrigerem Signifikanzniveau einer weiterführenden Begutachtung unterzogen werden können. Dies bedeutet jedoch nicht, dass die hier präsentierten Ergebnisse einer Korrektur für multiple Vergleich nicht standhalten. Vielmehr bleiben sämtliche Ergebnisse in der Gruppe aller Patienten und die meisten Ergebnisse in der Untergruppe der Patienten mit einem MMST-Ergebnis < 24 auch nach Anwendung einer Korrektur für multiple Vergleiche statistisch signifikant. Als Beispiel können die nicht-parametrischen partiellen Korrelationen dienen, die benutzt wurden um den Zusammenhang von FDG_{global} , WMH_{global} , und CP_{global} mit dem MMST-Ergebnis zu untersuchen; hier liegen drei Vergleiche vor, sodass das α -Niveau auf 0.0167 (Bonferroni und Holm-Bonferroni) bzw. 0.0169 (Sidak) angepasst werden sollte; die partielle Korrelation zwischen FDG_{global} und MMST bleibt statistisch signifikant, da p jeweils kleiner als diese Werte ist ($p < 0.001$).

5.8 Stärken und Limitationen

Die Stärke der vorliegenden Dissertation ist die Evaluierung des Zusammenhanges zwischen der kognitiven Funktion und verschiedenen Parametern der Neurobildgebung, jeweils stellvertretend für verschiedene zerebrale Pathologien (Neurodegeneration, Mikroangiopathie, Makroangiopathie), unter Verwendung eines einzigen Datensatzes von Patienten mit kognitiven Symptomen. Ein solches Vorgehen ermöglicht einerseits, dass die Assoziationen, die jeder Parameter mit der Kognition aufweist (und somit die Parameter), direkt miteinander verglichen werden können; andererseits können auf diese Weise auch mögliche Interaktionen zwischen den einzelnen Bildparametern aufgedeckt werden. Zudem ist die untersuchte Patientengruppe im Hinblick sowohl auf die zugrundeliegenden Pathologien als auch auf den Grad der kognitiven Leistungsminderung (MMST-Ergebnisse 6 – 30) heterogen. Diese Eigenschaften ermöglichen die Identifikation der Bildparameter, welche in der Lage sind den kognitiven Status robust unter verschiedenen Umständen abzubilden.

Auch auf Limitationen soll eingegangen werden:

- 1) Der MMST ist eine simple Screening-Untersuchung, die mehrere Schwächen aufweist, z.B. das Fehlen einer spezifischen Testung für Exekutivfunktionen [117]. Daher ist die Anwendung dieses Tests zur Abbildung der kognitiven Leistungsfähigkeit eines Patienten nicht optimal. Dieses Vorgehen wurde dennoch gewählt, da umfangreichere Testungen nur an wenigen Studienteilnehmern durchgeführt wurden und somit nur unter Verwendung des MMST eine ausreichende Anzahl von Daten für eine robuste statistische Analyse vorlag. Zukünftige Studien sollten daher die Übertragbarkeit der hier präsentierten Ergebnisse auf neuropsychologische Tests, welche die globale kognitive Funktion umfangreicher erfassen, prüfen.
- 2) Die Ergebnisse und damit auch die getroffenen Schlussfolgerungen beruhen auf einer relativ kleinen Anzahl von Studienteilnehmern, von denen der überwiegende Teil ein normales Ergebnis im MMST (≥ 24) aufwies. Somit ist prinzipiell möglich, dass wenige Patienten und/oder Pathologien die Ergebnisse negativ beeinflusst haben. Aus diesem Grund sollten die Ergebnisse an einem größeren Patientenkollektiv validiert werden.
- 3) Für die Assoziation der zerebralen Makroangiopathie mit dem MMST wurde die CT-morphologisch fassbare Kalklast in den Gefäßwänden herangezogen. Die auf diese Weise visualisierten Kalzifikationen sind jedoch nicht der einzige Teil des atherosklerotischen Prozesses innerhalb der Arterienwand. Dies sollte jedoch vernachlässigbar sein, da

frühere Studien gezeigt haben, dass das Kalkvolumen eine sehr gute Korrelation mit dem histologisch quantifizierten Gesamtplaque-Ausmaß aufweist und somit ein geeignetes Maß für die totale atherosklerotische Plaque-Belastung darstellt [118].

4) Zur Detektion und Graduierung der WMH wurden MRT-Sequenzen benutzt, die an Systemen mit unterschiedlichen Feldstärken akquiriert wurden (1.5 T und 3.0 T). Intuitiv betrachtet sollten Sequenzen, die an einem 3.0 T MRT System aufgenommen wurden, eine sensitivere Darstellung von WMH erlauben als solche, die an einem 1.5 T System aufgenommen wurden, was möglicherweise – je nach verwendetem Gerät – zu Unterschieden in der WMH-Last bei den Patienten führen könnte. Wissenschaftliche Daten zu diesem Thema sind aktuell begrenzt, insbesondere im Hinblick auf visuelle Graduierungssysteme wie hier verwendet. Interessanterweise hat eine der wenigen verfügbaren Studien zu diesem Thema keine Unterschiede im Ausmaß der WMH beim Vergleich eines 1.5 T mit einem 7.0 T Gerät gefunden [119], weshalb das Gleiche auch für den Vergleich von einem 1.5 T mit einem 3.0 T System gelten mag. Und auch wenn Unterschiede bezüglich der WMH-Detektion existieren, so sollte ein visuelles Bewertungssystem wie hier verwendet mit einer leicht durchführbaren Zuteilung der WMH-Last in vier Kategorien einen relativ stabilen Ansatz bilden, bei dem die Auswirkungen durch den Einsatz von verschiedenen Geräten auf die Ergebnisse von geringer Bedeutung sein sollten.

5.9 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation zeigen, dass von den untersuchten Bildparametern nur die anhand der ^{18}F -FDG PET gewonnene Information mit der kognitiven Leistungsfähigkeit in einem – bezüglich der Ursachen für kognitive Beschwerden – heterogenen Patientengut assoziiert ist und diese vorhersagen kann. Der Grund für dieses Ergebnis ist sehr wahrscheinlich die Fähigkeit der ^{18}F -FDG PET Bildgebung nicht nur die Neurodegeneration sondern auch andere pathologische Prozesse wie eine vaskuläre Dysfunktion zu erfassen. So kann diese Untersuchung ein akkurates Abbild der kognitiven Funktion unabhängig von der zugrundeliegenden Pathologie wiedergeben. Dies unterstreicht den Nutzen dieser Modalität als ein diagnostisches Mittel in der allgemeinen Aufarbeitung von Patienten mit kognitiven Symptomen, z.B. im Rahmen einer Gedächtnissprechstunde.

Dagegen sind in dem genannten Patientengut die aus konventionellen MRT- und CT-Untersuchungen abgeleiteten Bildparameter, wie in dieser Arbeit verwendet, weniger geeignet die kognitive Funktion zu reflektieren. Dies liegt primär daran, dass sie spezifischer nur die vaskuläre Dysfunktion darstellen und somit andere Pathologien, die mit kognitiver Verschlechterung einhergehen, nicht erfassen.

Literaturverzeichnis

1. Harada CN, Natelson Love MC, Triebel KL. Normal cognitive aging. *Clin Geriatr Med.* 2013; 29(4):737-52.
2. Moreira HS, Costa AS, Machado Á, Castro SL, Lima CF, Vicente SG. Distinguishing mild cognitive impairment from healthy aging and Alzheimer's Disease: The contribution of the INECO Frontal Screening (IFS). *PLoS One.* 2019; 14(9):e0221873.
3. McWhirter L, Ritchie C, Stone J, Carson A. Functional cognitive disorders: a systematic review. *Lancet Psychiatry.* 2020; 7(2):191-207.
4. Kuruppu DK, Matthews BR. Young-onset dementia. *Semin Neurol.* 2013; 33(4):365-85.
5. Draper B, Withall A. Young onset dementia. *Intern Med J.* 2016; 46(7):779-86.
6. Ross GW, Bowen JD. The diagnosis and differential diagnosis of dementia. *Med Clin North Am.* 2002; 86(3):455-76.
7. Small GW, Liston EH, Jarvik LF. Diagnosis and treatment of dementia in the aged. *West J Med.* 1981; 135(6):469-81.
8. Ball HA, McWhirter L, Ballard C, Bhome R, Blackburn DJ, Edwards MJ, et al. Functional cognitive disorder: dementia's blind spot. *Brain.* 2020; 143(10):2895-903.
9. Pennington C, Newson M, Hayre A, Coulthard E. Functional cognitive disorder: what is it and what to do about it? *Pract Neurol.* 2015; 15(6):436-44.
10. Burt DB, Zembar MJ, Niederehe G. Depression and memory impairment: a meta-analysis of the association, its pattern, and specificity. *Psychol Bull.* 1995; 117(2):285-305.
11. Kahn RL, Zarit SH, Hilbert NM, Niederehe G. Memory complaint and impairment in the aged. The effect of depression and altered brain function. *Arch Gen Psychiatry.* 1975; 32(12):1569-73.

12. Fong TG, Davis D, Growdon ME, Albuquerque A, Inouye SK. The interface between delirium and dementia in elderly adults. *Lancet Neurol.* 2015; 14(8):823-32.
13. Downing LJ, Caprio TV, Lyness JM. Geriatric psychiatry review: differential diagnosis and treatment of the 3 D's - delirium, dementia, and depression. *Curr Psychiatry Rep.* 2013; 15(6):365.
14. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999; 56(3):303-8.
15. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011; 7(3):270-9.
16. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia--meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand.* 2009; 119(4):252-65.
17. Fisk JD, Rockwood K. Outcomes of incident mild cognitive impairment in relation to case definition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005; 76(8):1175-7.
18. Gale SA, Acar D, Daffner KR. Dementia. *Am J Med.* 2018; 131(10):1161-9.
19. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Jr., Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011; 7(3):263-9.
20. Ziegler U, Doblhammer G. [Prevalence and incidence of dementia in Germany--a study based on data from the public sick funds in 2002]. *Gesundheitswesen.* 2009; 71(5):281-90.
21. Patterson C. *World Alzheimer Report 2018: The state of the art of dementia research: New frontiers.* London: 2018.

22. Doblhammer G, Fink A, Zylla S, Willekens F. Compression or expansion of dementia in Germany? An observational study of short-term trends in incidence and death rates of dementia between 2006/07 and 2009/10 based on German health insurance data. *Alzheimers Res Ther.* 2015; 7(1):66.
23. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali G-C, Wu Y-T, Prina M. *World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia: An Analysis of Prevalence, Incidence, Cost and Trends.* London: 2015.
24. Guehne U, Riedel-Heller S, Angermeyer MC. Mortality in dementia. *Neuroepidemiology.* 2005; 25(3):153-62.
25. Alzheimer A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und psychisch-gerichtliche Medizin.* 64. Auflage 1907. S. 146-8.
26. Jack CR, Jr., Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018; 14(4):535-62.
27. *Dementia: A NICE-SCIE Guideline on Supporting People With Dementia and Their Carers in Health and Social Care.* Leicester UK: © The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists. 2007.
28. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology.* 1993; 43(2):250-60.
29. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology.* 2017; 89(1):88-100.
30. McKeith I, O'Brien J, Walker Z, Tatsch K, Booij J, Darcourt J, et al. Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. *Lancet Neurol.* 2007; 6(4):305-13.

31. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*. 1998; 51(6):1546-54.
32. Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005; 20(10):1255-63.
33. Goetz CG, Emre M, Dubois B. Parkinson's disease dementia: definitions, guidelines, and research perspectives in diagnosis. *Ann Neurol*. 2008; 64 Suppl 2:S81-92.
34. Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology*. 2007; 69(24):2197-204.
35. Kapasi A, DeCarli C, Schneider JA. Impact of multiple pathologies on the threshold for clinically overt dementia. *Acta Neuropathol*. 2017; 134(2):171-86.
36. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*. 2014; 13(6):614-29.
37. Power MC, Mormino E, Soldan A, James BD, Yu L, Armstrong NM, et al. Combined neuropathological pathways account for age-related risk of dementia. *Ann Neurol*. 2018; 84(1):10-22.
38. Toledo JB, Arnold SE, Raible K, Brettschneider J, Xie SX, Grossman M, et al. Contribution of cerebrovascular disease in autopsy confirmed neurodegenerative disease cases in the National Alzheimer's Coordinating Centre. *Brain*. 2013; 136(Pt 9):2697-706.
39. Hachinski V, Einhäupl K, Ganten D, Alladi S, Brayne C, Stephan BCM, et al. Special topic section: linkages among cerebrovascular, cardiovascular, and cognitive disorders: Preventing dementia by preventing stroke: The Berlin Manifesto. *Int J Stroke*. 2019:1747493019871915.
40. Rabin JS, Schultz AP, Hedden T, Viswanathan A, Marshall GA, Kilpatrick E, et al. Interactive Associations of Vascular Risk and β -Amyloid Burden With Cognitive Decline in

Clinically Normal Elderly Individuals: Findings From the Harvard Aging Brain Study. *JAMA Neurol.* 2018; 75(9):1124-31.

41. Salardini A. An Overview of Primary Dementias as Clinicopathological Entities. *Semin Neurol.* 2019; 39(2):153-66.

42. Ross CA, Poirier MA. Protein aggregation and neurodegenerative disease. *Nat Med.* 2004; 10 Suppl:S10-7.

43. Raz L, Knoefel J, Bhaskar K. The neuropathology and cerebrovascular mechanisms of dementia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016; 36(1):172-86.

44. Mandelkow EM, Mandelkow E. Tau in Alzheimer's disease. *Trends Cell Biol.* 1998; 8(11):425-7.

45. Crews L, Masliah E. Molecular mechanisms of neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet.* 2010; 19(R1):R12-20.

46. Selkoe DJ. Amyloid beta protein precursor and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Cell.* 1989; 58(4):611-2.

47. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature.* 1997; 388(6645):839-40.

48. Elahi FM, Miller BL. A clinicopathological approach to the diagnosis of dementia. *Nat Rev Neurol.* 2017; 13(8):457-76.

49. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2010; 9(7):689-701.

50. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013; 12(8):822-38.

51. Stry HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Jr., et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of

atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995; 92(5):1355-74.

52. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019; 5(1):56.

53. Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, Pirttila T, Popescu BO, Rektorova I, et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2010; 17(10):1236-48.

54. Sorbi S, Hort J, Erkinjuntti T, Fladby T, Gainotti G, Gurvit H, et al. EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. *Eur J Neurol*. 2012; 19(9):1159-79.

55. Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. Diagnosis and Management of Dementia: Review. *JAMA*. 2019; 322(16):1589-99.

56. Neurology AAo. Practice parameter for diagnosis and evaluation of dementia. (summary statement) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 1994; 44(11):2203-6.

57. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001; 56(9):1143-53.

58. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975; 12(3):189-98.

59. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc*. 1992; 40(9):922-35.

60. Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, van Belle G, Fillenbaum G, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1989; 39(9):1159-65.

61. Filippi M, Agosta F, Barkhof F, Dubois B, Fox NC, Frisoni GB, et al. EFNS task force: the use of neuroimaging in the diagnosis of dementia. *Eur J Neurol*. 2012; 19(12):e131-40, 1487-501.
62. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. 6. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg. 2009.
63. Reiser M, Kuhn F-P, Debus J. *Duale Reihe Radiologie*. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. 2006.
64. Prins ND, Scheltens P. White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: an update. *Nat Rev Neurol*. 2015; 11(3):157-65.
65. de Leeuw FE, de Groot JC, Achten E, Oudkerk M, Ramos LM, Heijboer R, et al. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001; 70(1):9-14.
66. Fazekas F. Magnetic resonance signal abnormalities in asymptomatic individuals: their incidence and functional correlates. *Eur Neurol*. 1989; 29(3):164-8.
67. Liao D, Cooper L, Cai J, Toole JF, Bryan NR, Hutchinson RG, et al. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*. 1996; 27(12):2262-70.
68. Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010; 341:c3666.
69. Pantoni L, Garcia JH. Pathogenesis of leukoaraiosis: a review. *Stroke*. 1997; 28(3):652-9.
70. Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Schmidt R, Kleinert G, Payer F, et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology*. 1993; 43(9):1683-9.

71. de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, van Gijn J, Hofman A, Jolles J, et al. Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol.* 2000; 47(2):145-51.
72. van der Flier WM, van Straaten EC, Barkhof F, Verdelho A, Madureira S, Pantoni L, et al. Small vessel disease and general cognitive function in nondisabled elderly: the LADIS study. *Stroke.* 2005; 36(10):2116-20.
73. Bos D, Vernooij MW, Elias-Smale SE, Verhaaren BF, Vrooman HA, Hofman A, et al. Atherosclerotic calcification relates to cognitive function and to brain changes on magnetic resonance imaging. *Alzheimers Dement.* 2012; 8(5 Suppl):S104-11.
74. Bos D, Vernooij MW, de Bruijn RF, Koudstaal PJ, Hofman A, Franco OH, et al. Atherosclerotic calcification is related to a higher risk of dementia and cognitive decline. *Alzheimers Dement.* 2015; 11(6):639-47 e1.
75. Jack CR, Jr., Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol.* 2010; 9(1):119-28.
76. Jack CR, Jr., Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Feldman HH, Frisoni GB, et al. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology.* 2016; 87(5):539-47.
77. Mosconi L, Tsui WH, Herholz K, Pupi A, Drzezga A, Lucignani G, et al. Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias. *J Nucl Med.* 2008; 49(3):390-8.
78. Laforce R, Jr., Buteau JP, Paquet N, Verret L, Houde M, Bouchard RW. The value of PET in mild cognitive impairment, typical and atypical/unclear dementias: A retrospective memory clinic study. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2010; 25(4):324-32.
79. Nobili F, Arbizu J, Bouwman F, Drzezga A, Agosta F, Nestor P, et al. European Association of Nuclear Medicine and European Academy of Neurology recommendations for the use of brain (18) F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in

neurodegenerative cognitive impairment and dementia: Delphi consensus. *Eur J Neurol*. 2018; 25(10):1201-17.

80. Minoshima S, Foster NL, Sima AA, Frey KA, Albin RL, Kuhl DE. Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. *Ann Neurol*. 2001; 50(3):358-65.

81. Foster NL, Heidebrink JL, Clark CM, Jagust WJ, Arnold SE, Barbas NR, et al. FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain*. 2007; 130(Pt 10):2616-35.

82. Herholz K, Nordberg A, Salmon E, Perani D, Kessler J, Mielke R, et al. Impairment of neocortical metabolism predicts progression in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999; 10(6):494-504.

83. Beuthien-Baumann B. [Principles of PET]. *Radiologe*. 2018; 58(5):487-500.

84. Kuwert T, Grünwald F, Haberkorn U, Krause T. *Nuklearmedizin*. 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. 2008.

85. Coleman RE. Positron emission tomography diagnosis of Alzheimer's disease. *Neuroimaging Clin N Am*. 2005; 15(4):837-46, x.

86. Lindner O, Todica A. Schwächungskorrektur 2020 [13.11.2020]. Available from: <https://http://www.pschyrembel.de/Schw%C3%A4chungskorrektur/A0UE4>.

87. Dawood M, Jiang X, Schäfers K. *Correction Techniques in Emission Tomography*. Boca Raton: CRC Press Taylor & Francis Group. 2012.

88. Jesse S, Brettschneider J, Süßmuth SD, Landwehrmeyer BG, von Arnim CA, Ludolph AC, et al. Summary of cerebrospinal fluid routine parameters in neurodegenerative diseases. *J Neurol*. 2011; 258(6):1034-41.

89. de Jong D, Kremer BP, Olde Rikkert MG, Verbeek MM. Current state and future directions of neurochemical biomarkers for Alzheimer's disease. *Clin Chem Lab Med*. 2007; 45(11):1421-34.

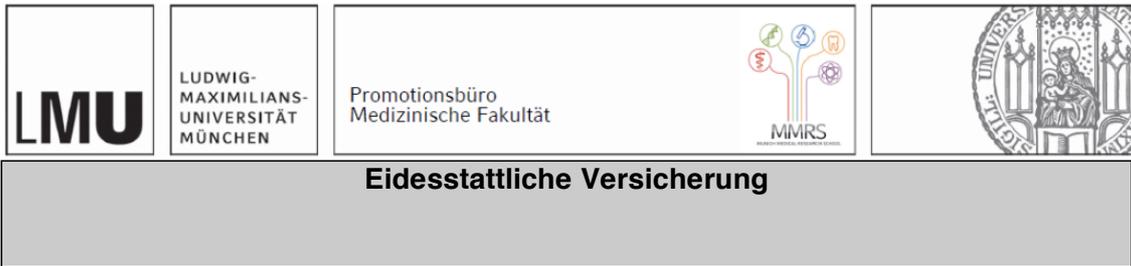
90. Engelborghs S, De Vreese K, Van de Castele T, Vanderstichele H, Van Everbroeck B, Cras P, et al. Diagnostic performance of a CSF-biomarker panel in autopsy-confirmed dementia. *Neurobiol Aging*. 2008; 29(8):1143-59.
91. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, Bronge L, Augustin M, Sjögren M, et al. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke*. 2001; 32(6):1318-22.
92. Strobl FF, Kuhlin B, Stahl R, Sabel BO, Helck AD, Schindler A, et al. Intracranial arterial calcifications as a prognostic factor for subsequent major adverse cardiovascular events (MACE). *Radiol Med*. 2018; 123(6):456-62.
93. Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, Foster NL, Kuhl DE. A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med*. 1995; 36(7):1238-48.
94. Herholz K, Salmon E, Perani D, Baron JC, Holthoff V, Frölich L, et al. Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *Neuroimage*. 2002; 17(1):302-16.
95. Beyer L, Schnabel J, Kazmierczak P, Ewers M, Schönecker S, Prix C, et al. Neuronal injury biomarkers for assessment of the individual cognitive reserve in clinically suspected Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin*. 2019; 24:101949.
96. Cohen J. Weighted kappa: nominal scale agreement with provision for scaled disagreement or partial credit. *Psychol Bull*. 1968; 70(4):213-20.
97. Wirtz M, Kutschmann M. [Analyzing interrater agreement for categorical data using Cohen's kappa and alternative coefficients]. *Rehabilitation (Stuttg)*. 2007; 46(6):370-7.
98. Schlarman JG, Galatsch M. Regressionsmodelle für ordinale Zielvariablen GMS *Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie*. 2014; 10(1).
99. Bland JM, Altman DG. One and two sided tests of significance. *BMJ*. 1994; 309(6949):248.

100. Bender R, Lange S. [What is the p-value?]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2007; 132 Suppl 1:e15-6.
101. Hunt AL, Orrison WW, Yeo RA, Haaland KY, Rhyne RL, Garry PJ, et al. Clinical significance of MRI white matter lesions in the elderly. *Neurology.* 1989; 39(11):1470-4.
102. Awad IA, Spetzler RF, Hodak JA, Awad CA, Carey R. Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly. I. Correlation with age and cerebrovascular risk factors. *Stroke.* 1986; 17(6):1084-9.
103. Subedi D, Zishan US, Chappell F, Gregoriades ML, Sudlow C, Sellar R, et al. Intracranial Carotid Calcification on Cranial Computed Tomography: Visual Scoring Methods, Semiautomated Scores, and Volume Measurements in Patients With Stroke. *Stroke.* 2015; 46(9):2504-9.
104. Valdés Hernández Mdel C, Morris Z, Dickie DA, Royle NA, Muñoz Maniega S, Aribisala BS, et al. Close correlation between quantitative and qualitative assessments of white matter lesions. *Neuroepidemiology.* 2013; 40(1):13-22.
105. Khosravi M, Peter J, Wintering NA, Serruya M, Shamchi SP, Werner TJ, et al. 18F-FDG Is a Superior Indicator of Cognitive Performance Compared to 18F-Florbetapir in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment Evaluation: A Global Quantitative Analysis. *J Alzheimers Dis.* 2019; 70(4):1197-207.
106. O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension.* 2005; 46(1):200-4.
107. Poels MM, Zaccai K, Verwoert GC, Vernooij MW, Hofman A, van der Lugt A, et al. Arterial stiffness and cerebral small vessel disease: the Rotterdam Scan Study. *Stroke.* 2012; 43(10):2637-42.
108. Webb AJ, Simoni M, Mazzucco S, Kuker W, Schulz U, Rothwell PM. Increased cerebral arterial pulsatility in patients with leukoaraiosis: arterial stiffness enhances transmission of aortic pulsatility. *Stroke.* 2012; 43(10):2631-6.

109. Aribisala BS, Morris Z, Eadie E, Thomas A, Gow A, Valdés Hernández MC, et al. Blood pressure, internal carotid artery flow parameters, and age-related white matter hyperintensities. *Hypertension*. 2014; 63(5):1011-8.
110. Laurent S, Briet M, Boutouyrie P. Large and small artery cross-talk and recent morbidity-mortality trials in hypertension. *Hypertension*. 2009; 54(2):388-92.
111. Heiss WD. The Additional Value of PET in the Assessment of Cerebral Small Vessel Disease. *J Nucl Med*. 2018; 59(11):1660-4.
112. Sweeney MD, Montagne A, Sagare AP, Nation DA, Schneider LS, Chui HC, et al. Vascular dysfunction-The disregarded partner of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2019; 15(1):158-67.
113. Zimmer ER, Parent MJ, Souza DG, Leuzy A, Lecrux C, Kim HI, et al. [(18)F]FDG PET signal is driven by astroglial glutamate transport. *Nat Neurosci*. 2017; 20(3):393-5.
114. Ou YN, Xu W, Li JQ, Guo Y, Cui M, Chen KL, et al. FDG-PET as an independent biomarker for Alzheimer's biological diagnosis: a longitudinal study. *Alzheimers Res Ther*. 2019; 11(1):57.
115. Victor A, Elsässer A, Hommel G, Blettner M. Judging a plethora of p-values: how to contend with the problem of multiple testing--part 10 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int*. 2010; 107(4):50-6.
116. Bender R, Lange S, Ziegler A. [Multiple testing]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2007; 132 Suppl 1:e26-9.
117. Velakoulis D, Walterfang M. CHAPTER 1 - CLINICAL ASSESSMENT OF MENTAL STATUS. In: Anthony H.V. Schapira Edward Byrne, Salvatore DiMauro, Richard S.J. Frackowiak, Richard T. Johnson, Yoshikuni Mizuno, Martin A. Samuels, Stephen D. Silberstein, Zbigniew K. Wszolek [Hrsg]. *Neurology and Clinical Neuroscience* Auflage. Philadelphia: Mosby. 2007. S. 2-21.

118. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. *Circulation*. 1995; 92(8):2157-62.
119. Theysohn JM, Kraff O, Maderwald S, Barth M, Ladd SC, Forsting M, et al. 7 tesla MRI of microbleeds and white matter lesions as seen in vascular dementia. *J Magn Reson Imaging*. 2011; 33(4):782-91.

Affidavit



Henkel, Rebecca

Name, Vorname

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

Assoziation zwischen Kognition und Parametern der Neurobildung am Beispiel von
Patienten aus der Gedächtnissprechstunde

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, 26.05.2022
Ort, Datum

Rebecca Henkel
Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

Publikationsliste

- **Henkel R**, Brendel M, Paolini M, Brendel E, Beyer L, Gutzeit A, Pogarell O, Rominger A, Blautzik J. FDG PET Data is Associated with Cognitive Performance in Patients from a Memory Clinic. *J Alzheimers Dis.* 2020 Sep 11. doi: 10.3233/JAD-200826
- Blautzik J, Grelich L, Schramm N, **Henkel R**, Bartenstein P, Pfluger T. What and how should we measure in paediatric oncology FDG-PET/CT? Comparison of commonly used SUV metrics for differentiation between paediatric tumours. *EJNMMI Res.* 2019 Dec 23;9(1):115. doi: 10.1186/s13550-019-0577-7