

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin

Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. Peter Bartenstein

***In-vivo-Bildgebung von Mikrogliaaktivierung im
Zusammenhang mit räumlichem Lernen in Tau- und β -
Amyloid-Mausmodellen***

Dissertation

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

vorgelegt von

Florian Paul Eckenweber

aus

München

Jahr

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD. Dr. med. Matthias Brendel

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Robert Perneczky
PD Dr. med. Janusch Blautzik
Prof. Dr. med. Martin Kerschensteiner

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: -

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 23.06.2022

Inhaltsverzeichnis

I. Abkürzungsverzeichnis.....	4
II. Publikationen der kumulativen Dissertation.....	6
1. Einführung.....	7
1.1 Pathophysiologie des Morbus Alzheimer – β -Amyloid und Tau.....	8
1.2 Rolle der Neuroinflammation bei der Alzheimer-Krankheit	9
1.3 PET Bildgebung von Neuroinflammation und Glukosestoffwechsel bei der Alzheimer-Krankheit.....	10
1.4 Mausmodelle der Alzheimer-Krankheit	12
1.5 PET Studien zur longitudinalen Neuroinflammation in Mausmodellen der Alzheimer-Krankheit.....	13
1.6 Offene Fragen und Zielsetzung.....	14
2. Inhalte der Promotionsarbeit	15
2.1 Longitudinale TSPO Expression im P301S Tau Mausmodell zur Vorhersage erhöhter Tau Akkumulation und eingeschränktem räumlichen Lernen.....	15
2.2 Assoziation von regionspezifischer Mikrogliaaktivierung mit erhaltenem räumlichen Lernen in <i>App^{NL-G-F}</i> Mäusen.....	21
3. Zusammenfassung:.....	25
4. Summary:.....	27
III. Literaturverzeichnis	30
IV. Danksagung	36

I. Abkürzungsverzeichnis

AD	Alzheimer Demenz
APP	Amyloid precursor protein
AUC	Fläche unter der Kurve/Integral
β	Beta
BRST	Hirnstamm
CBL	Kleinhirn
CD68	Cluster of differentiation 68
CTX	Kortex
[¹⁸ F]	Fluor 18
FDG	Fluordesoxyglukose
HIP	Hippocampus
Iba-1	Ionized calcium-binding adapter molecule 1
kDa	Kilo Dalton
MAPT	Mikrotubuli-assoziiertes Protein Tau
MWM	Morris Wasserlabyrinth
NMDA	N-Methyl-D-aspartat
PET	Positronenemissionstomographie

μPET	Kleintier Positronenemissionstomographie
PSEN1	Presenilin 1 Gen
SPM	Statistischer parametrischer Vergleich
sTrem2	Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 2
SUV	Standardisierter Uptake-Wert
SUVR	Verhältnis des standardisierten Uptake-Werts
TG	Transgen
TSPO	Translokatorprotein
VOI	Volume of interest
WT	Wildtyp
z.B.	Zum Beispiel

II. Publikationen der kumulativen Dissertation

Die vorliegende kumulative Dissertation umfasst zwei bereits publizierte Manuskripte:

Eckenweber, F., Medina-Luque, J., Blume, T., Sacher, C., Biechele, G., Wind, K., Deussing, M., Briel, N., Lindner, S., Boening, G., von Ungern-Sternberg, B., Unterrainer, M., Albert, N. L., Zwergal, A., Levin, J., Bartenstein, P., Cumming, P., Rominger, A., Höglinger, G. U., Herms, J., ... Brendel, M. (2020). **Longitudinal TSPO expression in tau transgenic P301S mice predicts increased tau accumulation and deteriorated spatial learning.** *Journal of neuroinflammation*, 17(1), 208. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01883-5>

Biechele, G., Wind, K., Blume, T., Sacher, C., Beyer, L., **Eckenweber, F.**, Franzmeier, N., Ewers, M., Zott, B., Lindner, S., Gildehaus, F. J., von Ungern-Sternberg, B., Tahirovic, S., Willem, M., Bartenstein, P., Cumming, P., Rominger, A., Herms, J., & Brendel, M. (2021). **Microglial activation in the right amygdala-entorhinal-hippocampal complex is associated with preserved spatial learning in App^{NL-G-F} mice.** *NeuroImage*, 230,117707. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117707>

Beschreibung des Eigenanteiles an der Publikation „**Longitudinal TSPO expression in tau transgenic P301S mice predicts increased tau accumulation and deteriorated spatial learning.**“

Erstellen des Studienkonzepts in Zusammenarbeit mit dem Betreuer. Praktische Umsetzung des Studienkonzepts mittels Ausführung der Kleintier PET Scans und der kognitiven Verhaltenstestung. Mitarbeit bei Versorgung und Fütterung der Versuchsmäuse, sowie regelmäßige Kontrolle des körperlichen Wohlergehens der Tiere. Nach Abschluss des praktischen Teils der Studie statistische Analyse, selbständige Auswertung und Interpretation der erhobenen Daten der PET Scans, der kognitiven Verhaltenstestung und der Immunohistochemie. Eigenständiges Verfassen des primären Manuskriptentwurfs des Papers. Anschließende Überarbeitung des Entwurfs bis zur finalen Version in Abstimmung mit dem Betreuer.

Beschreibung des Eigenanteiles an der Publikation „**Microglial activation in the right amygdala-entorhinal-hippocampal complex is associated with preserved spatial learning in App^{NL-G-F} mice.**“:

Einarbeitung und Training der Erstautorin bezüglich der Durchführung von Kleintier PET Scans und praktische Unterstützung bei den Scans der Studie. Unterstützung

bei Analyse und Auswertung der erhobenen Daten. Kritische Auseinandersetzung mit dem Manuskriptentwurf, Beurteilung und Modifikation des Entwurfs.

1. Einführung

818 Milliarden US Dollar betragen die geschätzten weltweiten Kosten aller Demenzerkrankungen im Jahre 2015. Gemäß Hochrechnungen könnten sich die weltweiten Kosten bis zum Jahre 2030 auf mehr als das Doppelte erhöhen (Wimo et al., 2017). Damit stellen Demenzerkrankungen nicht nur eine riesige soziale Herausforderung für den Einzelnen und die Gesellschaft dar, sondern gehen gleichzeitig mit einer immensen finanziellen Belastung für die Industrienationen einher.

Ursächlich für einen Großteil der Demenzen ist dabei der Morbus Alzheimer als mit Abstand häufigste Form der Demenz (Lane, Hardy, & Schott, 2018; Prince, Albanese, Guerchet, & Prina, 2014). In Europa liegt die geschätzte Prävalenz der Alzheimer-Krankheit in der Gesamtbevölkerung bei ca. 5% und steigt altersabhängig auf Prävalenzraten von über 22% an, wenn man die Altersgruppe von 85 Jahren und älter einzeln betrachtet (Niu, Alvarez-Alvarez, Guillen-Grima, & Aguinaga-Ontoso, 2017). Heutige Standardmedikamente zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit, bestehend aus den Acetylcholinesterasehemmer Donepezil, Rivastigmin und Galantamin, sowie dem NMDA-Antagonisten Memantin bieten lediglich eine symptomatische Therapiemöglichkeit zur Besserung kognitiver Symptome. Sie bewirken jedoch weder eine signifikante Verlängerung der Lebenserwartung noch verhindern sie das Voranschreiten der Alzheimer-Krankheit (Lane et al., 2018; Weller & Budson, 2018).

Essenziell für die Entwicklung neuartiger krankheitsverändernder Medikamente in klinischen Studien ist deshalb die Verwendung von krankheitsspezifischen Biomarkern

als frühzeitige Diagnosekriterien der Alzheimer-Demenz, wie z.B. Nervenwasseruntersuchungen und PET Bildgebung (Crous-Bou, Minguillon, Gramunt, & Molinuevo, 2017; Lane et al., 2018). Mittels PET Bildgebung können Patienten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz erkannt und bei erkrankten Patienten Rückschlüsse auf das individuelle Voranschreiten der Krankheit gezogen werden (Naseri, Wang, Guo, Sharma, & Luo, 2019).

1.1 Pathophysiologie des Morbus Alzheimer – β -Amyloid und Tau

Die zugrundeliegende Pathophysiologie der Alzheimer-Krankheit ist überaus komplex und die genauen Zusammenhänge und Wechselwirkungen sind bis heute im Detail noch nicht vollständig erforscht.

Zu den spezifischen Merkmalen von Morbus Alzheimer gehören intrazelluläre Neurofibrillen aus hyperphosphoryliertem Tau Protein, extrazelluläre β -Amyloid Plaques, das Auftreten von Neuroinflammation sowie der damit einhergehende Schaden an Synapsen und Neuronen (Serrano-Pozo, Frosch, Masliah, & Hyman, 2011).

Verschiedene Isoformen von β -Amyloid werden durch Beta- und Gammasekretasen am APP abgespalten und aggregieren bei vermehrter Abspaltung oder verminderter enzymaler Beseitigung zu neurotoxischen Oligomeren oder unlöslichen β -Amyloid Plaques (Nalivaeva & Turner, 2019). Veränderungen der β -Amyloid Konzentration im Liquor sowie Ablagerungen von β -Amyloid Plaques treten dabei bereits viele Jahre vor Beginn erster neurokognitiver Symptome der Alzheimererkrankung auf (Bateman et al., 2012; Jack et al., 2010).

Das mikrotubuli-assoziierte Protein Tau (MAPT) hat zahlreiche verschiedene intrazelluläre Funktionen wie etwa die Stabilisierung von Mikrotubuli und Ausbildung des Cytoskeletts. Darüber hinaus übernimmt es Aufgaben bei axonalen Transportvorgängen von Vesikeln und Organellen und trägt wahrscheinlich auch zum Schutze des Erbguts bei (Silva & Haggarty, 2020; Tapia-Rojas et al., 2019). Im Rahmen von Tauopathien, wie beispielsweise der Alzheimererkrankung, erfolgt jedoch durch übermäßige posttranslationelle Modifikation eine Hyperphosphorylierung des Tau Proteins, wodurch etwa die Bindefähigkeit an Mikrotubuli verringert (Bramblett et al., 1993) und die Ablagerung von neurofilamentärem Tau begünstigt wird (Alonso, Zaidi, Novak, Grundke-Iqbal, & Iqbal, 2001; Naseri et al., 2019). Darüber hinaus hat hyperphosphoryliertes und konformationsverändertes Tau auch neuro- und synaptotoxische Eigenschaften (Naseri et al., 2019; Spillantini & Goedert, 2013).

β -Amyloid Ablagerungen können dabei ein Voranschreiten der Tau Pathologie begünstigen, obwohl aggregiertes Tau auch bereits vor cerebralen β -Amyloid Ablagerungen auftreten kann (Spillantini & Goedert, 2013).

1.2 Rolle der Neuroinflammation bei der Alzheimer-Krankheit

PET Scans zeigen, dass Neuroinflammation in Form aktivierter Mikrogliazellen bei Morbus Alzheimer im Gehirn Erkrankter räumlich sowohl mit der Ablagerung von β -Amyloid als auch Tau korreliert (Dani et al., 2018). Darüber hinaus kommt es im Rahmen von Morbus Alzheimer auch zur Ausbildung von reaktiver Astrozytose (Scholl et al., 2015).

β -Amyloid Ablagerungen tragen wahrscheinlich bereits in frühen Phasen der Alzheimererkrankung zur Aktivierung von Mikrogliazellen bei, welche sowohl krankheitsabschwächende Einflüsse, wie etwa Reduzierung von akkumulierten

Plaques, als auch krankheitsverstärkende Einflüsse durch beständige Sekretion von Zytokinen und damit einhergehender chronischer Neuroinflammation aufweisen (Leyns & Holtzman, 2017). Tau kann ebenfalls die Entstehung cerebraler Neuroinflammation begünstigen, die ihrerseits durch Veränderung von Tau-Kinasen zum Voranschreiten der Tau-Pathologie und der Alzheimererkrankung beitragen kann (Laurent, Buee, & Blum, 2018).

Neuroinflammation ist bei Alzheimerpatienten insbesondere im Temporallappen, dem Hippocampus und Frontallappen erhöht. Außerdem verändert Neuroinflammation die Konnektivität in funktionellen cerebralen Netzwerken und trägt damit zur Entwicklung kognitiver Defizite bei (Passamonti et al., 2019).

Aus diesen Gründen ist ein genaues Verständnis der räumlichen und zeitlichen Zusammenhänge cerebraler Inflammationsvorgänge im Rahmen der Alzheimererkrankung eine essentielle Voraussetzung, um in Zukunft neuartige Therapieansätze entwickeln zu können.

1.3 PET Bildgebung von Neuroinflammation und Glukosestoffwechsel bei der Alzheimer-Krankheit

PET Bildgebung ermöglicht es, die Alzheimererkrankung in vivo zu diagnostizieren (Jack et al., 2018), und den individuellen Krankheitsverlauf sowie etwaige Therapieerfolge zu visualisieren. Da Neuroinflammation bereits in frühen Krankheitsstadien auftritt, ermöglicht deren Diagnostik mittels geeigneter Biomarker potenziell auch eine Vorhersage hinsichtlich des Krankheitsverlaufs des einzelnen Patienten (Edison, Donat, & Sastre, 2018).

Es existieren zahlreiche Tracer zur Detektion von Neuroinflammation, von welchen die meisten an TSPO, das 18kDa Translokatorprotein binden (Cerami, Iaccarino, & Perani, 2017). TSPO ist ein Protein der äußeren Mitochondrienmembran und wird verstärkt von aktivierten Mikrogliazellen exprimiert (Cerami et al., 2017; Scarf & Kassiou, 2011). Dies macht TSPO zu einer wichtigen Zielstruktur der in-vivo-Bildgebung von Neuroinflammation (Chaney, Williams, & Boutin, 2019) und verschiedene Studien konnten via TSPO PET eine erhöhte TSPO Expression bei Patienten mit Morbus Alzheimer nachweisen (Dani et al., 2018; Hamelin et al., 2016).

Der am häufigsten in der Forschung verwendete Neuroinflammationstracer ist [¹¹C]PK11195 (Chandra et al., 2019), dieser weist jedoch mehrere Nachteile auf. Neben einer kurzen Halbwertszeit und einer geringen Aufnahme des Tracers über die Blut-Hirnschranke ins Hirnparenchym bietet er ein schlechtes Kontrastverhältnis von Signal zu Hintergrund (Chandra et al., 2019; Ching et al., 2012). Aus diesem Grund wurden TSPO Tracer der zweiten und dritten Generation entwickelt, zu denen u.a. [¹⁸F]-GE-180 gehört (Fan et al., 2016). Aufgrund ihrer deutlich längeren Halbwertszeit von ca. 110 Minuten im Vergleich zu knapp über 20 Minuten bei [¹¹C] markierten Tracern, ergeben sich auch deutliche Vorteile hinsichtlich Logistik, Verfügbarkeit und klinischer Anwendbarkeit von [¹⁸F].

Ein weiterer wichtiger Tracer zur Diagnostik von Morbus Alzheimer ist [¹⁸F]-Fluordesoxyglucose (FDG), welcher als Maß für den cerebralen Glukosemetabolismus dient und deshalb seit Jahrzehnten als Marker für Hypometabolismus im Rahmen von Demenzen verwendet wird (Jagust, 2018; Rice & Bisdas, 2017). Morbus Alzheimer kann dadurch mit hoher Spezifität und Sensitivität von anderen neurodegenerativen Erkrankungen und dem physiologischen Normalzustand abgegrenzt werden (Mosconi et al., 2008; Rice & Bisdas, 2017).

Der Glukosemetabolismus des Gehirns ist jedoch nicht nur von neuronalem Stoffwechsel und damit synaptischer Aktivität abhängig, sondern kann wohl z.B. auch vom Stoffwechsel glialer Zellen im Rahmen neuroinflammatorischer Vorgänge beeinflusst werden (Bouter & Bouter, 2019).

1.4 Mausmodelle der Alzheimer-Krankheit

Die Entdeckung genetischer Mutationen im APP Gen in den 1980er Jahren als eine Ursache von früh beginnendem familiär vererbtem Morbus Alzheimer verdeutlichte den Beitrag von genetischen Komponenten in der Entstehung der Krankheit (Puzzo, Gulisano, Palmeri, & Arancio, 2015). Dies führte zur Entwicklung des ersten transgenen Alzheimermausmodells im Jahre 1995 (Games et al., 1995).

Mittlerweile werden in der Alzheimerforschung beinahe 200 verschiedene transgene Nagetiermodelle verwendet (Myers & McGonigle, 2019), die sich hinsichtlich ihrer pathophysiologischen Eigenschaften deutlich voneinander unterscheiden.

Die meisten dieser Alzheimer Mausmodelle sind transgene Mausmodelle, die durch Expression menschlicher Gene wie APP, PSEN1 oder MAPT zur Bildung von β -Amyloid Plaques bzw. neurofibrillärer Bündel führen (Drummond & Wisniewski, 2017). Durch die Verwendung mehrfach transgener Mausmodelle kann die Ausbildung AD-krankheitstypischer Pathologien beschleunigt werden. Außerdem können Mausmodelle geschaffen werden, welche sowohl β -Amyloid Plaques als auch Tau ausbilden (Myers & McGonigle, 2019).

Mittels transgener Mausmodelle können äußerst wertvolle wissenschaftliche Erkenntnisse über charakteristische Merkmale der Alzheimererkrankung gewonnen

werden, wobei man sich jedoch der mit dem jeweiligen Mausmodell verbundenen Einschränkungen bewusst sein muss (Drummond & Wisniewski, 2017).

Das P301S Mausmodell trägt die gleichnamige Mutation im Tau Gen und exprimiert dadurch eine menschliche Isoform von Tau (0N4R). In diesem Mausmodell zeigt sich hyperphosphoryliertes Tau im zerebralen Kortex, Hippocampus und Hirnstamm (Allen et al., 2002). Im Vergleich zu C57/BL6 Wildtypmäusen konnte im Gehirn von P301S Mäusen mittels *ex vivo* Immunohistochemie erhöhte Neuroinflammation nachgewiesen werden (Bellucci et al., 2004). Kognitive Defizite im räumlichen Lernen zeigen sich ab einem Alter von ca. 2,5 Monaten (Xu et al., 2014).

Das *App^{NL-G-F}* Mausmodell exprimiert als neuartiges Knock in Mausmodell drei verschiedene Mutationen im APP Gen, die arktische, schwedische und beyreuther/iberische Mutation. Dies führt ohne Überexpression von APP zu erhöhter cerebraler β -Amyloid Deposition, die im Cortex bereits im Alter von zwei Monaten beginnt (Saito et al., 2014). Außerdem zeigen *App^{NL-G-F}* Mäuse im Vergleich zu Wildtypmäusen eine altersabhängig progredient eingeschränkte Gedächtnisleistung ab etwa 6 Monaten (Mehla et al., 2019), die in diesem frühen Alter jedoch nicht in allen Studien festgestellt werden konnte (Whyte et al., 2018).

1.5 PET Studien zur longitudinalen Neuroinflammation in Mausmodellen der Alzheimer-Krankheit

Zahlreiche Studien haben sich mit der Rolle von Neuroinflammation in unterschiedlichen Mausmodellen beschäftigt. Die meisten bisher durchgeführten PET Studien zur *in-vivo*-Detektion von Neuroinflammation legten dabei den Fokus auf transgene β -Amyloid Mausmodelle (Liu et al., 2015). So stellte sich bei PS2APP

Mäusen eine mit dem Alter ansteigende Neuroinflammation dar und bereits im Alter von 5 Monaten zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen transgenen Mäusen und gleichaltrigen Wildtypmäusen durch gesteigerten cerebralen [^{18}F]-GE-180 Uptake. Außerdem korrelierte gesteigerte Neuroinflammation mit erhöhter β -Amyloid-Last (Brendel et al., 2016). In einer longitudinalen PET-Studie mit APPS70 β -Amyloid-Mäusen zeigte sich ebenfalls gesteigerte kortikale Neuroinflammation, deren Zunahme jedoch nicht linear verlief, sondern sich mit zunehmendem Alter abschwächte. Graphisch dargestellt ergab sich dadurch für die altersabhängige prozentuale Zunahme die Form eines umgekehrten U (Blume et al., 2018). Diese Beobachtung stimmt mit einer weiteren Studie zu longitudinaler Neuroinflammation in β -Amyloid-Mäusen überein, die im Vergleich zur korrespondierenden Amyloidakkumulation einen deutlich früheren plateauartigen Verlauf der cerebralen Neuroinflammation zeigte (Lopez-Picon et al., 2018). Auch in neuartigen *App^{NL-G-F}* Knock In Mäusen zeigte sich eine kortikale sowie hippocampal betonte altersabhängig ansteigende Neuroinflammation, die positiv mit einem erhöhtem β -Amyloid-PET Signal korrelierte. Erhöhte Neuroinflammation korrelierte dabei in diesem Mausmodell mit schlechterem räumlichen Lernen im Morris Wasserlabyrinth (Sacher et al., 2019). Auch in Tau Mäusen ließ sich mittels TSPO Tracern in vivo eine erhöhte cerebrale Mikrogliaaktivierung detektieren (Maeda et al., 2011).

1.6 Offene Fragen und Zielsetzung

Zum Zeitpunkt der Durchführung der beiden Studien, mit denen ich mich im Rahmen meiner Dissertation beschäftigte, hatten bereits multiple Kleintier PET Studien ihren Focus auf die Beobachtung von Neuroinflammation in transgenen β -Amyloid Mausmodellen gelegt (Blume et al., 2018; Brendel et al., 2016; Liu et al., 2015; Lopez-

Picon et al., 2018). Zu Neuroinflammation in transgenen Tau Mausmodellen, zum Vergleich selbiger mit Neuroinflammation in β -Amyloid Mausmodellen und zur Verknüpfung von Verhaltenstestung mit μ PET Scans von Neuroinflammation existierten jedoch nur wenige Studien.

Aus diesem Grund lag der Schwerpunkt dieser Dissertation darauf, großangelegte Neuroinflammationsuntersuchungen in zwei verschiedenen transgenen Alzheimermausmodellen mittels TSPO μ PET durchzuführen und diese hinsichtlich räumlicher bzw. zeitlicher Verteilungsmuster zu analysieren. Anschließend wurden die PET Ergebnisse mit korrespondierendem räumlichen Lernen im Morris Wasserlabyrinth korreliert und durch PET unabhängige, immunohistochemische Analysen bestätigt.

2. Inhalte der Promotionsarbeit

2.1 Longitudinale TSPO Expression im P301S Tau Mausmodell zur Vorhersage erhöhter Tau Akkumulation und eingeschränktem räumlichen Lernen

Da es zum Zeitpunkt der vorgestellten Studie kaum veröffentlichte Untersuchungen zum Imaging von Neuroinflammation in transgenen Tau Mausmodellen gab, legten wir in dieser Studie den Fokus darauf, zum ersten Mal weltweit eine groß angelegte longitudinale in-vivo-Bildgebung von Neuroinflammation in einem Tau Mausmodell mit mehreren zusätzlichen terminalen Validerungsanalysen durchzuführen. Die dabei angewandte Untersuchungsmethodik wurde in unserem Institut bereits erfolgreich in mehreren Studien mit anderen transgenen Mausmodellen etabliert (Blume et al., 2018;

Brendel et al., 2016; Focke et al., 2019; Sacher et al., 2019). Es galt jedoch den Methodentransfer zu etablieren.

Es wurden n = 33 weibliche P301S Mäuse und n = 18 altersgleiche weibliche Wildtypmäuse zu drei verschiedenen Scanzeitpunkten (1,9 Monate; 3,9 Monate und 6,4 Monate) mittels [¹⁸F]-GE-180 PET gemessen. Zusätzlich erfolgte eine [¹⁸F]-FDG PET zum 6,4- Monatszeitpunkt, sowie kognitive Verhaltenstestung mittels Morris Wasserlabyrinth und immunhistochemische Analysen des Hirnstamms und Kortex. Als dreidimensionale Zielvolumina zur Quantifizierung des PET Signals dienten dabei prädefinierte VOIs im Kortex (CTX), Hippocampus (HIP), Kleinhirn (CBL) und im Hirnstamm (BRST) (**Abb.1**).

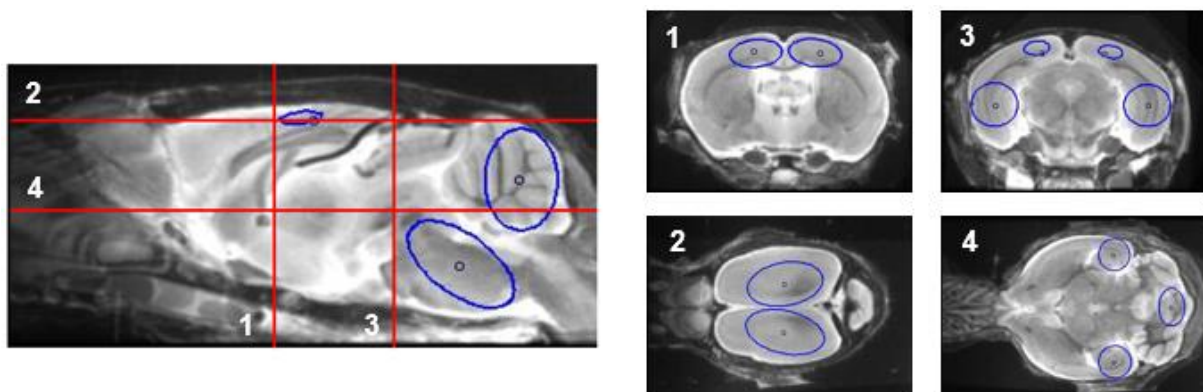


Abbildung 1: Definition der cerebralen Zielvolumina im bilateralen Kortex (CTX), im bilateralen Hippocampus (HIP), Kleinhirn (CBL) und im Hirnstamm (BRST) via Mausgehirn MRT-Atlas

Zur Normalisierung der Daten wurde eine Pseudoreferenzregion im Nucleus Accumbens verwendet. Die so gewonnenen SUVR Werte $\left(\frac{\text{VOI}}{\text{Nucleus Accumbens}}\right)$ zeigten eine deutlich geringere Varianz im Vergleich zu einer herkömmlichen SUV basierten Skalierungsmethode $\left(x \frac{\text{Gewicht}}{\text{injizierte Aktivität}}\right)$ (**Abb.2**).

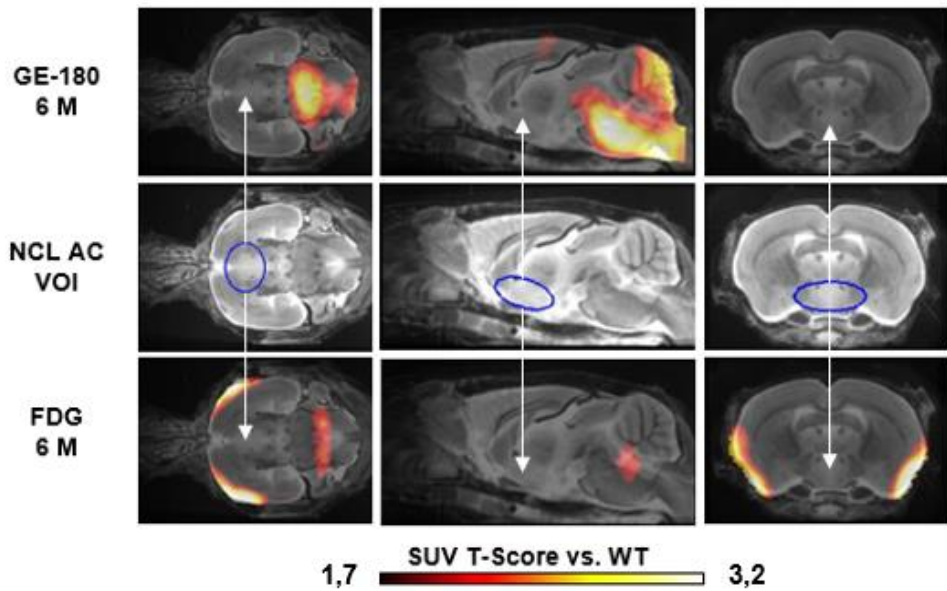
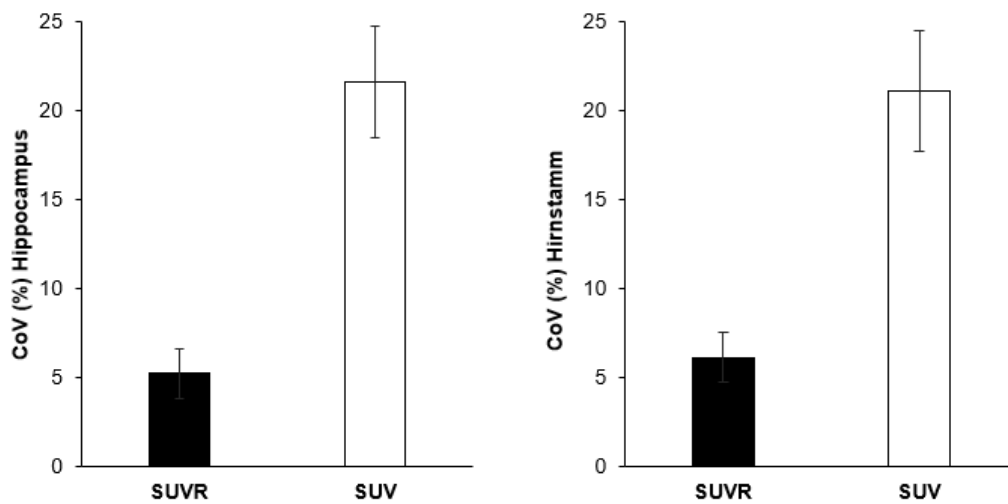
A**B**

Abbildung 2: A Pseudoreferenzregion im Nucleus Accumbens ohne Unterschied im Traceruptake zwischen P301S und Wildtypmäusen im Statistischen parametrischen Vergleich (= SPM) **B** Unterschiedliche Robustheit der Daten nach SUVR bzw. SUV Skalierung ausgedrückt als %-CoV (= Koeffizient der Varianz)

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass [¹⁸F]-GE-180 µPET Scans eine geeignete Methode darstellen, um cerebrale Neuroinflammation in vivo zu visualisieren und zu quantifizieren. Der cerebrale [¹⁸F]-GE-180 Uptake zeigte in unseren Zielregionen einen altersabhängigen Anstieg und war im Vergleich zu altersgleichen Wildtypmäusen erhöht (**Abb. 3**).

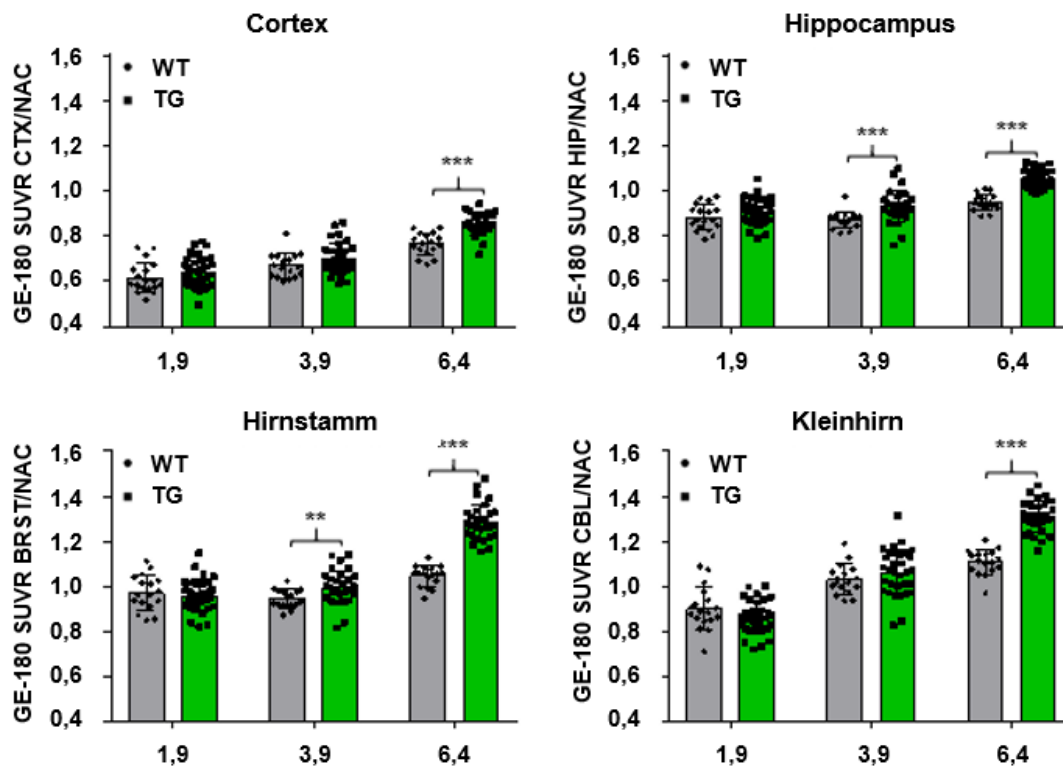


Abbildung 3: Altersabhängiger cerebraler Anstieg der TSPO-Expression dargestellt als SUVR (= Verhältnis aus: Zielregion/Nucleus Accumbens); **p < 0,01; ***p < 0,001

Die cerebrale Mikrogliaaktivierung stieg dabei nicht linear an, sondern wies einen exponentiellen altersabhängigen Anstieg auf. Dies unterschied sich deutlich vom cerebralen Inflamationsverlauf in transgenen β -Amyloid-Mäusen (**Abb. 4**).

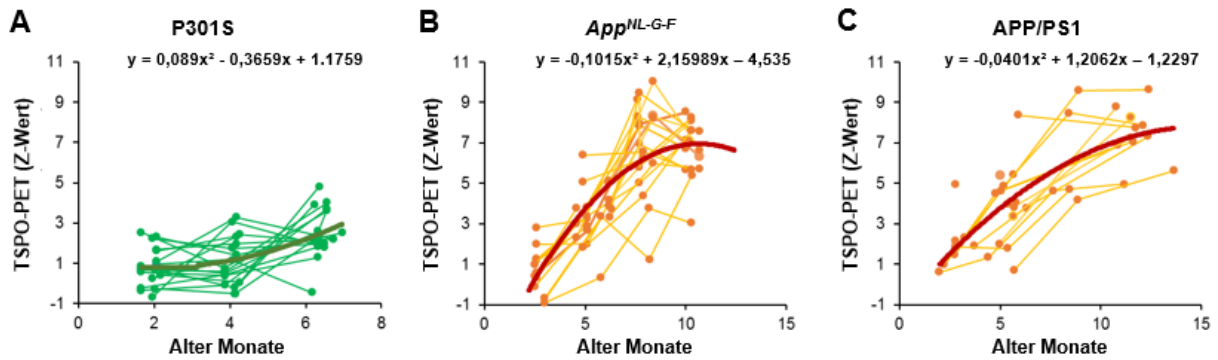


Abbildung 4: Longitudinale kortikale Inflammation in transgenen Tau- und β -Amyloid-Mäusen dargestellt als Z-Wert

P301S Mäuse zeigten im Vergleich zu Wildtypmäusen signifikante kognitive Defizite hinsichtlich räumlichem Lernen (**Abb. 5**).

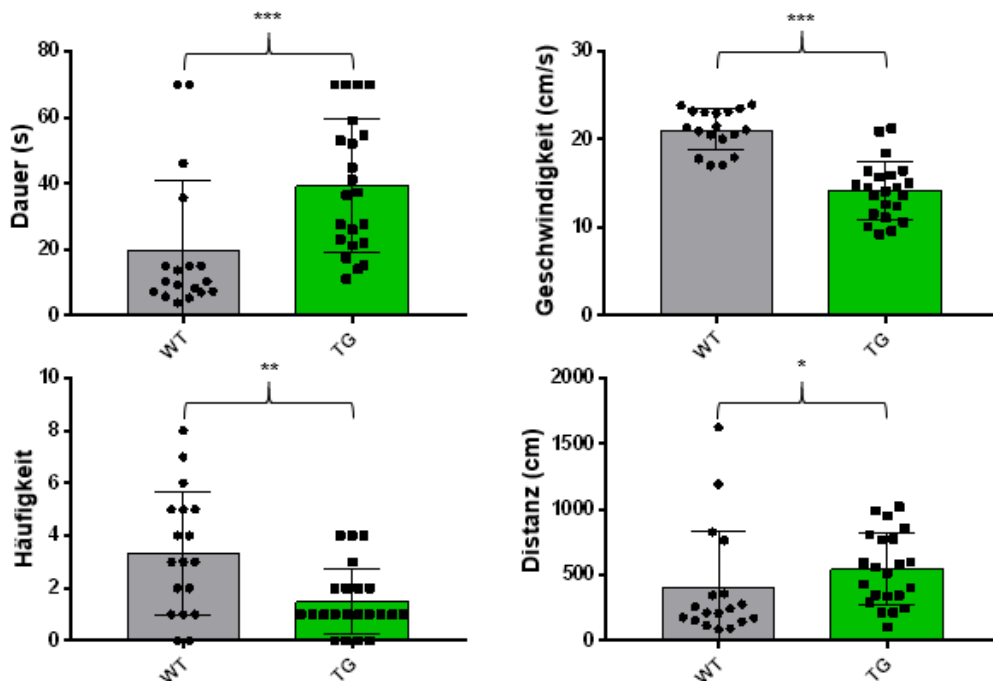


Abbildung 5: Kognitive Testung der Mäuse im Morris Wasserlabyrinth mit signifikant schlechteren Ergebnissen der P301S Mäuse im Vergleich zu Wildtypmäusen. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Außerdem korrelierte die longitudinale Zunahme an aktivierter Mikroglia sowohl mit erhöhten Tauablagerungen als auch mit schlechterem Abschneiden im Morris Wasserlabyrinth (**Abb.6**).

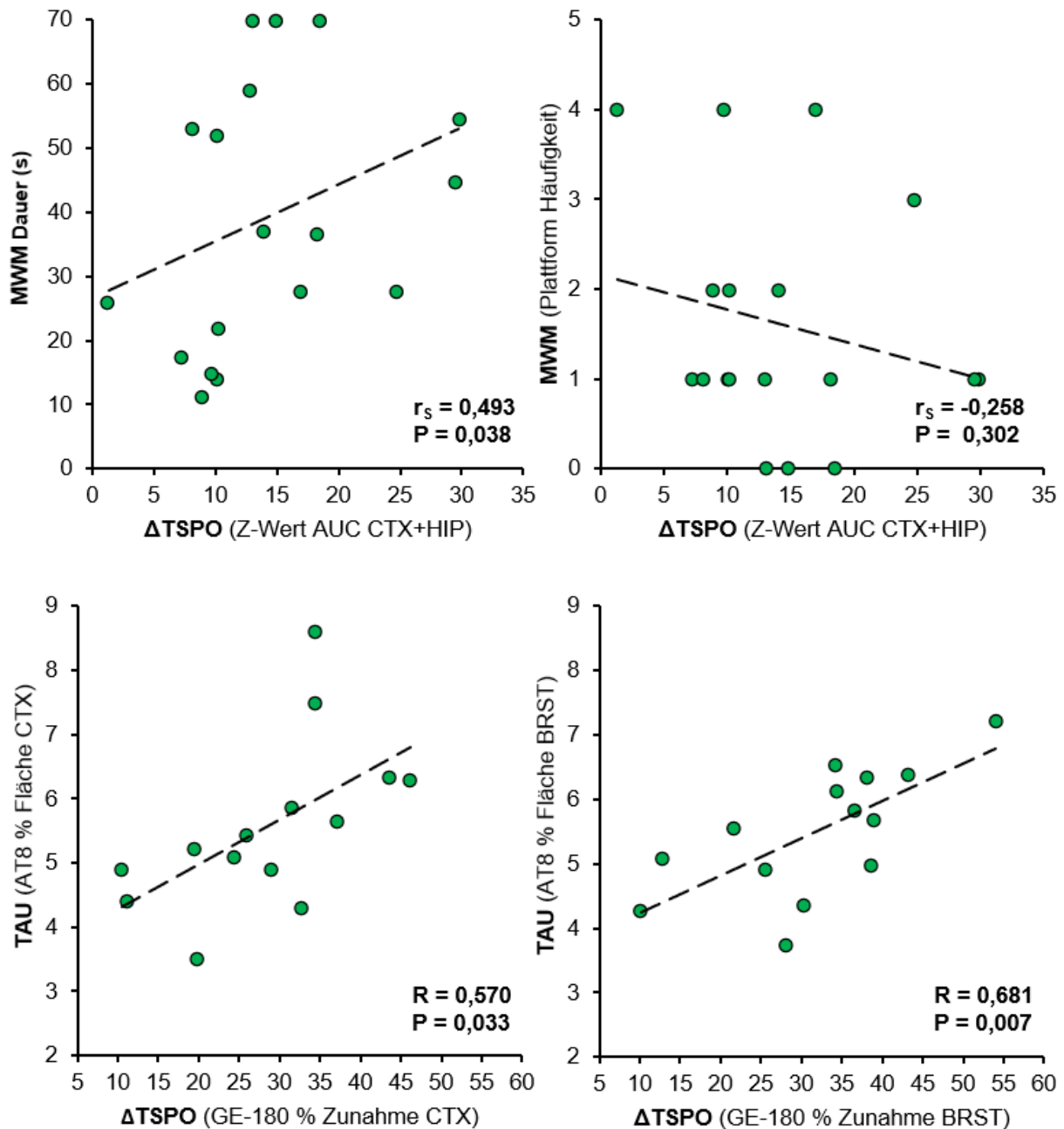


Abbildung 6: Obere Reihe: Korrelation der Zunahme an Neuroinflammation in Kortex und Hippocampus dargestellt als Fläche unter der Kurve (= AUC) mit kognitivem Lernen im Morris Wasserlabyrinth (= MWM) **Untere Reihe:** Korrelation der prozentualen Zunahme an Neuroinflammation

zwischen Baseline und finalem Scanzeitpunkt mit kortikalen Tau-Ablagerungen in der Immunohistochemie

Diese Ergebnisse wurden im Rahmen meiner Erstautorschaft „*Longitudinal TSPO expression in tau transgenic P301S mice predicts increased tau accumulation and deteriorated spatial learning*“ im Juli 2020 im Journal of Neuroinflammation veröffentlicht.

2.2 Assoziation von regionspezifischer Mikrogliaaktivierung mit erhaltenem räumlichen Lernen in *App^{NL-G-F}* Mäusen

Im Rahmen meiner Koautorschaft beschäftigte ich mich ebenfalls mit Bildgebung von Neuroinflammation und deren Beziehung zur Kognition in einem anderen transgenen Alzheimermausmodell.

Dazu wurden $n = 30$ transgene *App^{NL-G-F}* Mäuse ($n = 15$ weibliche und $n = 15$ männliche Mäuse) im Alter von 10 Monaten sowie $n = 18$ C57BL/6 Wildtypmäuse mit [¹⁸F]-florbetaben und [¹⁸F]-GE-180 gescannt. Anschließend erfolgte eine Testung der Kognition im Morris Water Maze sowie eine unabhängige Validierung der PET Ergebnisse mittels biochemischer und immunohistochemischer Untersuchungen. Zur Normalisierung der PET Daten wurde eine Pseudoreferenzregion im periaquäduktalen Grau verwendet, die in diesem Mausmodell bereits in einer vorherigen Studie unserer Arbeitsgruppe etabliert worden war (Sacher et al., 2019).

10 Monate alte *App^{NL-G-F}* Mäuse zeigten im Vergleich zu Wildtypmäusen ausgeprägte cerebrale Neuroinflammation sowie Akkumulation von fibrillärem β -Amyloid (**Abb.7**).

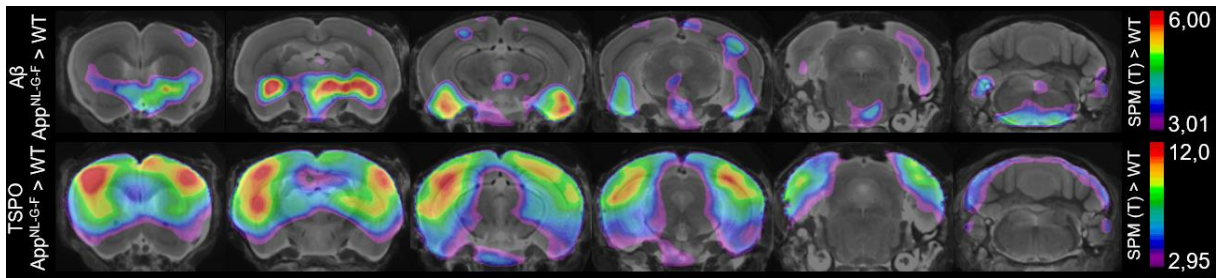


Abbildung 7: Darstellung des Unterschieds des cerebralen [¹⁸F]-florbetaben und [¹⁸F]-GE-180 Uptakes von *App^{NL-G-F}* Mäusen und Wildtypmäusen mittels statistischem parametrischen Vergleich (= SPM)

Es konnte eine signifikante Korrelation von Neuroinflammation im rechten entorhinal/piriformen Kortex und in der rechten Amygdala mit verbessertem räumlichem Lernen im MWM nachgewiesen werden, die sich auf der linken Seite des Gehirns weniger ausgeprägt darstellte (**Abb.8**).

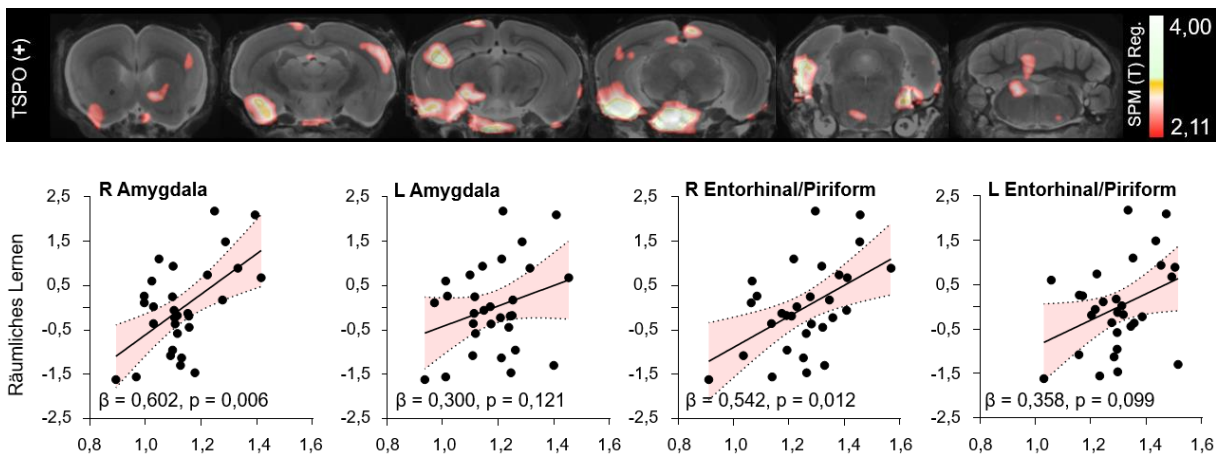


Abbildung 8: Obere Reihe: Bereiche positiver Korrelation von [¹⁸F]-GE-180 Uptake mit besserem Ergebnis im Morris Wasserlabyrinth. Darstellung mittels statistischem parametrischen Vergleich (= SPM) **Untere Reihe:** Graphische Darstellung der Regression von [¹⁸F]-GE-180 Uptake und verbessertem Ergebnis im Morris Wasserlabyrinth in den Amygdala und entorhinal/piriformen Kortex; X-Achse = SUVR TSPO/Aβ; Y-Achse = Hauptkomponentenanalyse des Morris Wasserlabyrinth

Analog dazu gingen in oben genannten Hirnregionen nach rechts verschobene Asymmetrie Indices der Neuroinflammation mit besserem Outcome in der kognitiven Verhaltenstestung einher (**Abb.9**).

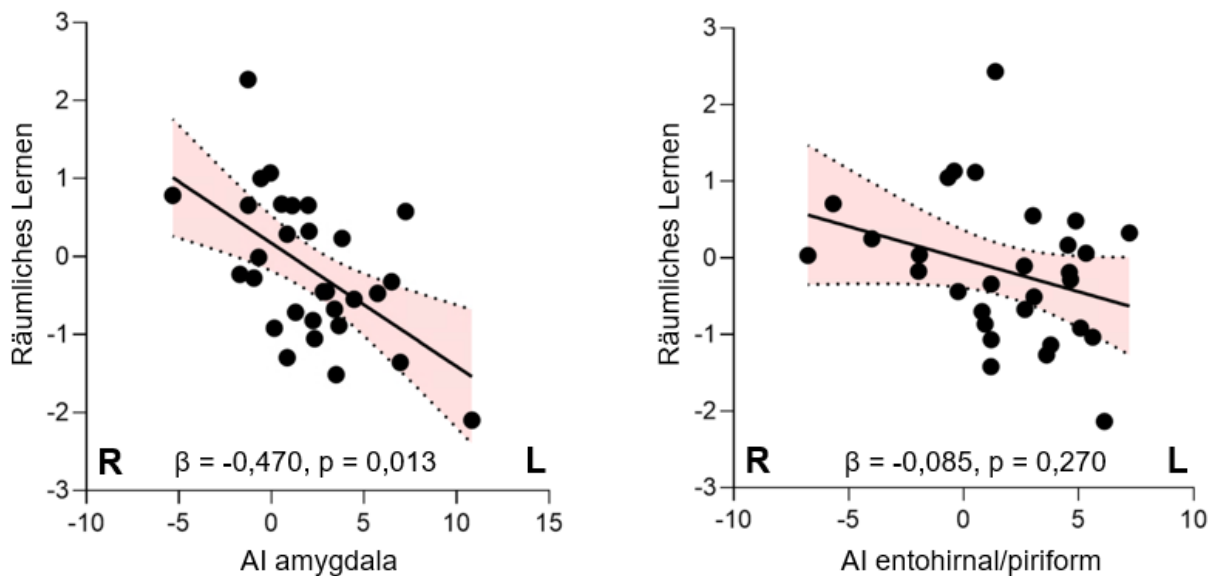


Abbildung 9: Graphische Darstellung der Regression des Asymmetrie Index (= AI) der TSPO Expression und der Hauptkomponentenanalyse des Morris Wasserlabyrinth

Darüber hinaus konnte die positive Korrelation von erhöhter Neuroinflammation mit verbessertem räumlichen Lernen in *App^{NL-G-F}* Mäusen im Rahmen der Studie ex vivo mittels unterschiedlicher Methoden nachgewiesen werden. Sowohl immunohistochemische Stainings mit Iba-1 als auch quantifizierende Bestimmungen von sTrem2 fungierten somit als unabhängige Bestätigung der zuvor gewonnenen [¹⁸F]-GE-180 μ PET Ergebnisse (**Abb.10**).

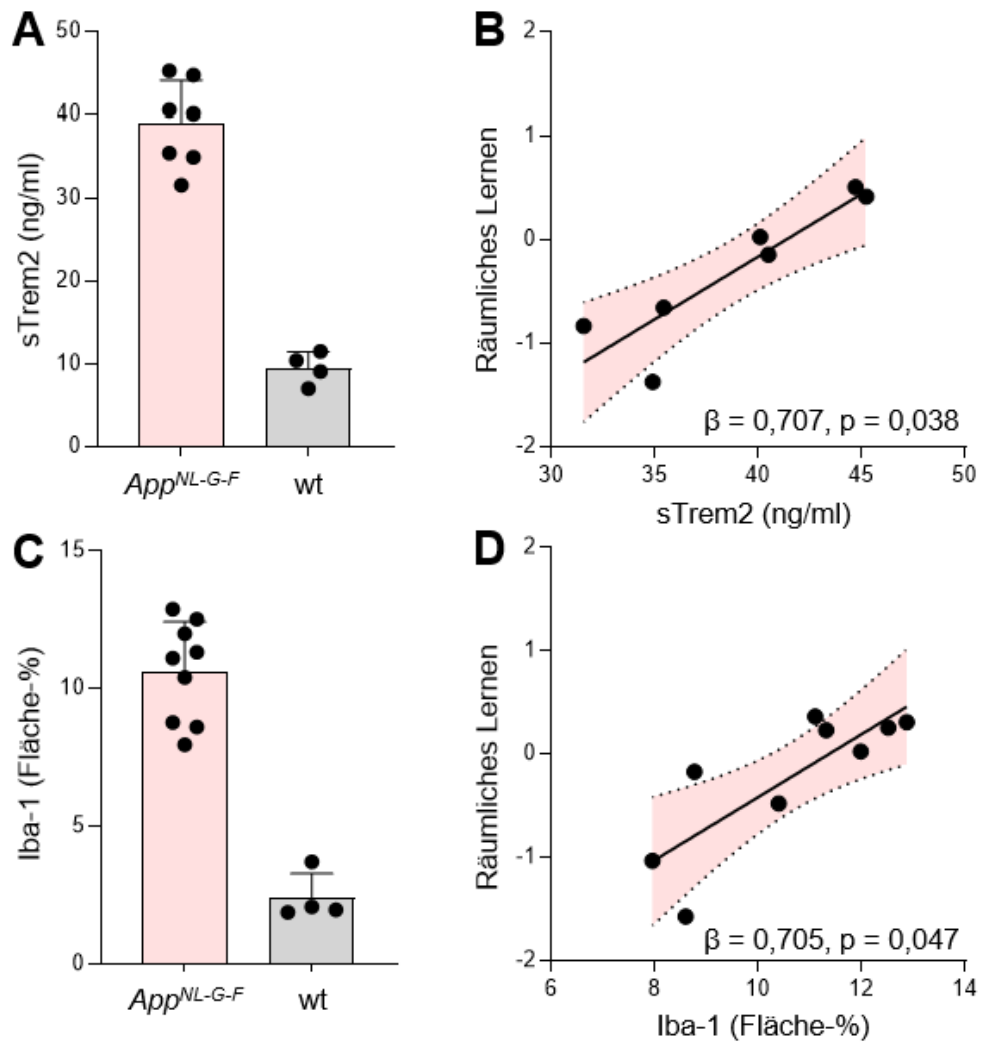


Abbildung 10: sTrem2 war in TG Mäusen im Vergleich zu WT erhöht **(A)** Erhöhtes sTrem2 stand dabei in TG Mäusen in Zusammenhang mit einem besseren Ergebnis im Morris Wasserlabyrinth (Y-Achse = Hauptkomponentenanalyse) **(B)** In der Immunohistochemie zeigten TG Mäuse eine erhöhte Fläche an Iba-1 Positivität **(C)** Erhöhtes Iba-1 stand dabei in TG Mäusen in Zusammenhang mit einem besseren Ergebnis im Morris Wasserlabyrinth (Y-Achse = Hauptkomponentenanalyse) **(D)**

Diese Ergebnisse wurden im Rahmen meiner Koautorschaft „Microglial activation in the right amygdala-entorhinal-hippocampal complex is associated with preserved spatial learning in *App^{NL-G-F}* mice“ im Dezember 2020 in *NeuroImage* veröffentlicht.

3. Zusammenfassung:

Die Promotionsarbeit zielte darauf ab, zum ersten Mal eine longitudinale in-vivo-Beobachtung von Neuroinflammation mit dem TSPO Tracer der dritten Generation [¹⁸F]-GE-180 in einem transgenen Tau Mausmodell durchzuführen. Dazu wurden transgene P301S Mäuse und altersentsprechende Wildtypmäuse zu definierten Zeitpunkten im Alter zwischen 1,9 und 6,4 Monaten mittels μ TSPO PET gescannt. Zusätzlich erfolgten zum Ende der Studie eine Untersuchung des cerebralen Glukosemetabolismus mittels [¹⁸F]-FDG PET, eine Testung des kognitiven Verhaltens mittels Morris Wasserlabyrinth und die immunhistochemische Aufarbeitung von Tauablagerungen und Neuroinflammation.

Die cerebrale Neuroinflammation stieg mit dem Alter an und war zum finalen Scanzeitpunkt im Vergleich zu WT Mäusen in den erhobenen Zielregionen deutlich erhöht (Kortex +12%; Hirnstamm +23%; Hippocampus +11%; Kleinhirn +18%; jeweils $p < 0,001$). Die Zunahme an Neuroinflammation erfolgte dabei nicht linear, sondern entsprach einer exponentiellen Kurve $y = 0,09x^2 - 0,37x + 1,18$. Dies steht im Gegensatz zum beobachteten Kurvenverlauf in β -Amyloid Mausmodellen, der einer konkaven quadratischen Funktion entspricht, z.B. für APP/PS1 Mäuse $y = -0,04x^2 + 1,21x - 1,23$. In der Immunhistochemie korrelierte der kortikale [¹⁸F]-GE-180 Uptake dabei mit erhöhtem CD68 als Marker für aktivierte Mikroglia ($R = 0,630$, $p = 0,028$). Der [¹⁸F]-GE-180 Uptake im Hirnstamm korrelierte mit erhöhtem Iba-1 als allgemeiner Mikroglia marker ($r = 0,755$, $p = 0,007$). Im Vergleich zu Wildtypmäusen zeigten P301S

Mäuse in der FDG PET einen Hypometabolismus im Hirnstamm (-4%, $p = 0,002$) und im Hippocampus (-6%, $p < 0,001$). Außerdem wiesen P301S Mäuse Defizite im räumlichen Lernen auf, was sich in signifikant schlechteren Ergebnissen im Morris Wasserlabyrinth darstellen ließ. So benötigten P301S Mäuse eine deutlich längere Zeit als Wildtypmäuse dafür, die virtuelle Plattform zu erreichen (39 ± 20 s vs. 20 ± 21 s; $p < 0,001$) und schwammen eine längere Distanz (544 ± 268 cm vs. 404 ± 414 cm; $p=0,019$). Insgesamt korrelierte longitudinal gesteigerte [^{18}F]-GE-180 Anreicherung in P301S Mäusen mit den Defiziten im räumlichen Lernen und dem erhöhtem cerebralen Tau in der Immunhistochemie. Zusammenfassend kann man daher festhalten, dass [^{18}F]-GE-180 μPET Scans eine geeignete Modalität für longitudinales in-vivo-Monitoring von Neuroinflammation im P301S Mausmodell darstellen und damit Vorhersagen zu Tauablagerungen und Kognition getroffen werden können.

In meiner Koautorschaft wurden Amyloidablagerungen, Neuroinflammation und räumliches Lernen im *App^{NL-G-F}* Knock in Mausmodell untersucht. *App^{NL-G-F}* Mäuse im Alter von 10 Monaten und altersentsprechende C57BL/6 Wildtypmäuse wurden mit dem β -Amyloid Tracer [^{18}F]-florbetaben und TSPO Tracer [^{18}F]-GE-180 gescannt. Es erfolgten Testungen des räumlichen Lernens durch das Morris Wasserlabyrinth sowie zusätzliche ex-vivo-Analysen mittels Immunhistochemie und quantifizierender Biochemie. Eine erhöhte cerebrale mikrogliale Aktivierung war mit einer besseren Performance im räumlichen Lernen assoziiert. Im Seitenvergleich zeigte sich eine stärkere Verknüpfung von erhöhter Neuroinflammation und besserem räumlichem Lernen für den rechten entohirnal/piriformen Kortex (Rechts: $\beta = 0,578$, $p = 0,01$; Links: $\beta = 0,339$, $p = 0,124$) und für die rechte Amygdala (Rechts: $\beta = 0,481$, $p = 0,038$; Links: $\beta = 0,182$, $p = 0,353$). Kongruent zu dieser Beobachtung ergab sich ein verbessertes räumliches Lernen in transgenen Mäusen, deren Neuroinflammation in

der Amygdala nach rechts lateralisiert war (erhoben via Asymmetrie Index), $\beta = -0,470$, $p = 0,013$. Ex-vivo-Analysen von *App^{NL-G-F}* Mäusehirnen bestätigten die oben genannte Assoziation von erhöhter Neuroinflammation und besserem räumlichen Lernen mittels Iba-1 Immunhistochemie des Hippocampus ($\beta = 0,705$, $p = 0,047$) und Quantifizierung von sTrem2 im Vorderhirn-Lysat ($\beta = 0,707$, $p = 0,038$). Zusammenfassend kann gesagt werden, dass erhöhte Mikrogliaaktivierung im *App^{NL-G-F}* Knock in Mausmodell insgesamt mit verbesserter Kognition einhergeht und die interindividuell verschiedene Lateralisierung von Neuroinflammation einen signifikanten Einfluss auf räumliches Lernen ausübt.

4. Summary:

The objective of this doctoral thesis was to perform the first longitudinal in vivo observation of neuroinflammation utilizing the third generation TSPO tracer [¹⁸F]-GE-180 in a transgenic tau mouse model. Transgenic P301S mice and age matched wildtype mice were scanned with μ TSPO PET at predefined points ranging from 1.9 to 6.4 months. Towards the end of the study additional examinations of cerebral glucose metabolism by [¹⁸F]-FDG PET, testing of cognitive behavior by Morris water maze (MWM) and immunohistochemical stainings of Tau accumulation and neuroinflammation were complemented. Cerebral neuroinflammation increased with age and was clearly elevated in the target VOIs at the final scan when compared to WT mice (cortex +12%, brainstem +23%, hippocampus +11%, cerebellum +18%, each $p = < 0.001$). The increase of neuroinflammation was not characterized by a linear function but matched an exponential curve instead $y = 0.09x^2 - 0.37x + 1.18$. This is contrary to the observed curve shape in β -amyloid mice matching concave quadratic functions, for example in APP/PS1 mice $y = -0.04x^2 + 1.21x - 1.23$. In

immunohistochemistry, cortical [^{18}F]-GE-180 uptake correlated with elevated CD68 ($R = 0,630$, $p = 0,028$) as a marker for activated microglia. [^{18}F]-GE-180 uptake in the brainstem correlated with increased Iba-1 ($r = 0.755$, $p = 0.007$) as a general microglial marker. When compared to wild type mice P301S mice showed hypometabolism in FDG PET in the brainstem (-4% , $p = 0.002$) and in the hippocampus (-6% , $p < 0.001$). Furthermore, P301S mice showed deficits in spatial learning, which was expressed by significantly worse performance in Morris water maze. P301S mice took significantly more time than wild type mice to reach the platform (39 ± 20 s vs 20 ± 21 s, $p < 0.001$) and swam a longer distance (544 ± 268 cm vs 404 ± 414 cm, $p = 0.019$). Overall longitudinally increased [^{18}F]-GE-180 uptake in P301S mice correlated with impaired spatial learning and increased cerebral Tau in immunohistochemistry. To sum up, [^{18}F]-GE-180 μPET scans serve as a viable modality for in vivo monitoring of neuroinflammation in the P301S mouse model and facilitate predictions regarding Tau deposits and cognition.

In my co-authorship β -amyloid deposits, neuroinflammation and spatial learning were investigated in the *App*^{NL-G-F} knock in mouse model. *App*^{NL-G-F} mice at the age of 10 months and age matched C57BL/6 wild type mice were scanned with the β -amyloid tracer [^{18}F]-florbetaben and [^{18}F]-GE-180 μPET . Tests of spatial learning were carried out by MWM and additionally ex vivo analyses utilizing immunohistochemistry and biochemical quantification were performed. Increased cerebral microglial activation was associated with better performance in spatial learning. Comparing both sides there was a stronger link between increased neuroinflammation and better outcome in MWM for the right entohirnal/piriform cortex (right: $\beta = 0.578$, $p = 0.01$; left: $\beta = 0.339$, $p = 0.124$) and right Amygdala (right: $\beta = 0.481$, $p = 0.038$; left: $\beta = 0.182$, $p = 0.353$). Congruently to this finding, there was a tendency for better spatial learning

performance in transgenic mice with lateralization of neuroinflammation to the right amygdala (generated via asymmetry index), ($\beta = -0.470$, $p = 0.013$). Ex vivo analyses of *App*^{NL-G-F} mouse brains confirmed the above-mentioned association of increased neuroinflammation and better spatial learning by using Iba-1 immunohistochemistry of the hippocampus ($\beta = 0.705$, $p = 0.047$) and quantification of sTrem2 in the forebrain lysate ($\beta = 0.707$, $p = 0.038$). In summary, increased microglial activation in the *App*^{NL-G-F} knock in mouse model is linked to improved cognition and the inter-individually different lateralization of neuroinflammation has a significant impact on spatial learning.

III. Literaturverzeichnis

- Allen, B., Ingram, E., Takao, M., Smith, M. J., Jakes, R., Virdee, K., . . . Goedert, M. (2002). Abundant tau filaments and nonapoptotic neurodegeneration in transgenic mice expressing human P301S tau protein. *J Neurosci*, 22(21), 9340-9351.
- Alonso, A., Zaidi, T., Novak, M., Grundke-Iqbal, I., & Iqbal, K. (2001). Hyperphosphorylation induces self-assembly of tau into tangles of paired helical filaments/straight filaments. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(12), 6923-6928. doi:10.1073/pnas.121119298
- Bateman, R. J., Xiong, C., Benzinger, T. L., Fagan, A. M., Goate, A., Fox, N. C., . . . Dominantly Inherited Alzheimer, N. (2012). Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 367(9), 795-804. doi:10.1056/NEJMoa1202753
- Bellucci, A., Westwood, A. J., Ingram, E., Casamenti, F., Goedert, M., & Spillantini, M. G. (2004). Induction of inflammatory mediators and microglial activation in mice transgenic for mutant human P301S tau protein. *Am J Pathol*, 165(5), 1643-1652. doi:10.1016/S0002-9440(10)63421-9
- Blume, T., Focke, C., Peters, F., Deussing, M., Albert, N. L., Lindner, S., . . . Brendel, M. (2018). Microglial response to increasing amyloid load saturates with aging: a longitudinal dual tracer in vivo muPET-study. *J Neuroinflammation*, 15(1), 307. doi:10.1186/s12974-018-1347-6
- Bouter, C., & Bouter, Y. (2019). (18)F-FDG-PET in Mouse Models of Alzheimer's Disease. *Front Med (Lausanne)*, 6, 71. doi:10.3389/fmed.2019.00071
- Bramblett, G. T., Goedert, M., Jakes, R., Merrick, S. E., Trojanowski, J. Q., & Lee, V. M. (1993). Abnormal tau phosphorylation at Ser396 in Alzheimer's disease recapitulates development and contributes to reduced microtubule binding. *Neuron*, 10(6), 1089-1099. doi:10.1016/0896-6273(93)90057-x
- Brendel, M., Probst, F., Jaworska, A., Overhoff, F., Korzhova, V., Albert, N. L., . . . Rominger, A. (2016). Glial Activation and Glucose Metabolism in a Transgenic Amyloid Mouse Model: A Triple-Tracer PET Study. *J Nucl Med*, 57(6), 954-960. doi:10.2967/jnumed.115.167858
- Cerami, C., Iaccarino, L., & Perani, D. (2017). Molecular Imaging of Neuroinflammation in Neurodegenerative Dementias: The Role of In Vivo PET Imaging. *Int J Mol Sci*, 18(5). doi:10.3390/ijms18050993

- Chandra, A., Valkimadi, P. E., Pagano, G., Cousins, O., Dervenoulas, G., Politis, M., & Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2019). Applications of amyloid, tau, and neuroinflammation PET imaging to Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Hum Brain Mapp*, *40*(18), 5424-5442. doi:10.1002/hbm.24782
- Chaney, A., Williams, S. R., & Boutin, H. (2019). In vivo molecular imaging of neuroinflammation in Alzheimer's disease. *J Neurochem*, *149*(4), 438-451. doi:10.1111/jnc.14615
- Ching, A. S., Kuhnast, B., Damont, A., Roeda, D., Tavitian, B., & Dolle, F. (2012). Current paradigm of the 18-kDa translocator protein (TSPO) as a molecular target for PET imaging in neuroinflammation and neurodegenerative diseases. *Insights Imaging*, *3*(1), 111-119. doi:10.1007/s13244-011-0128-x
- Crous-Bou, M., Minguillon, C., Gramunt, N., & Molinuevo, J. L. (2017). Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention. *Alzheimers Res Ther*, *9*(1), 71. doi:10.1186/s13195-017-0297-z
- Dani, M., Wood, M., Mizoguchi, R., Fan, Z., Walker, Z., Morgan, R., . . . Edison, P. (2018). Microglial activation correlates in vivo with both tau and amyloid in Alzheimer's disease. *Brain*, *141*(9), 2740-2754. doi:10.1093/brain/awy188
- Drummond, E., & Wisniewski, T. (2017). Alzheimer's disease: experimental models and reality. *Acta Neuropathol*, *133*(2), 155-175. doi:10.1007/s00401-016-1662-x
- Edison, P., Donat, C. K., & Sastre, M. (2018). In vivo Imaging of Glial Activation in Alzheimer's Disease. *Front Neurol*, *9*, 625. doi:10.3389/fneur.2018.00625
- Fan, Z., Calsolaro, V., Atkinson, R. A., Femminella, G. D., Waldman, A., Buckley, C., . . . Edison, P. (2016). Flutriciclamide (18F-GE180) PET: First-in-Human PET Study of Novel Third-Generation In Vivo Marker of Human Translocator Protein. *J Nucl Med*, *57*(11), 1753-1759. doi:10.2967/jnumed.115.169078
- Focke, C., Blume, T., Zott, B., Shi, Y., Deussing, M., Peters, F., . . . Brendel, M. (2019). Early and Longitudinal Microglial Activation but Not Amyloid Accumulation Predicts Cognitive Outcome in PS2APP Mice. *J Nucl Med*, *60*(4), 548-554. doi:10.2967/jnumed.118.217703
- Games, D., Adams, D., Alessandrini, R., Barbour, R., Berthelette, P., Blackwell, C., . . . et al. (1995). Alzheimer-type neuropathology in transgenic mice overexpressing V717F beta-amyloid precursor protein. *Nature*, *373*(6514), 523-527. doi:10.1038/373523a0

- Hamelin, L., Lagarde, J., Dorothee, G., Leroy, C., Labit, M., Comley, R. A., . . . Clinical, I. t. (2016). Early and protective microglial activation in Alzheimer's disease: a prospective study using 18F-DPA-714 PET imaging. *Brain*, *139*(Pt 4), 1252-1264. doi:10.1093/brain/aww017
- Jack, C. R., Jr., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., . . . Contributors. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, *14*(4), 535-562. doi:10.1016/j.jalz.2018.02.018
- Jack, C. R., Jr., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, M. W., . . . Trojanowski, J. Q. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*, *9*(1), 119-128. doi:10.1016/S1474-4422(09)70299-6
- Jagust, W. (2018). Imaging the evolution and pathophysiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci*, *19*(11), 687-700. doi:10.1038/s41583-018-0067-3
- Lane, C. A., Hardy, J., & Schott, J. M. (2018). Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*, *25*(1), 59-70. doi:10.1111/ene.13439
- Laurent, C., Buee, L., & Blum, D. (2018). Tau and neuroinflammation: What impact for Alzheimer's Disease and Tauopathies? *Biomed J*, *41*(1), 21-33. doi:10.1016/j.bj.2018.01.003
- Leyns, C. E. G., & Holtzman, D. M. (2017). Glial contributions to neurodegeneration in tauopathies. *Mol Neurodegener*, *12*(1), 50. doi:10.1186/s13024-017-0192-x
- Liu, B., Le, K. X., Park, M. A., Wang, S., Belanger, A. P., Dubey, S., . . . Lemere, C. A. (2015). In Vivo Detection of Age- and Disease-Related Increases in Neuroinflammation by 18F-GE180 TSPO MicroPET Imaging in Wild-Type and Alzheimer's Transgenic Mice. *J Neurosci*, *35*(47), 15716-15730. doi:10.1523/JNEUROSCI.0996-15.2015
- Lopez-Picon, F. R., Snellman, A., Eskola, O., Helin, S., Solin, O., Haaparanta-Solin, M., & Rinne, J. O. (2018). Neuroinflammation Appears Early on PET Imaging and Then Plateaus in a Mouse Model of Alzheimer Disease. *J Nucl Med*, *59*(3), 509-515. doi:10.2967/jnumed.117.197608
- Maeda, J., Zhang, M. R., Okauchi, T., Ji, B., Ono, M., Hattori, S., . . . Higuchi, M. (2011). In vivo positron emission tomographic imaging of glial responses to amyloid-beta and tau pathologies in mouse models of Alzheimer's disease and related disorders. *J Neurosci*, *31*(12), 4720-4730. doi:10.1523/JNEUROSCI.3076-10.2011

- Mehla, J., Lacoursiere, S. G., Lapointe, V., McNaughton, B. L., Sutherland, R. J., McDonald, R. J., & Mohajerani, M. H. (2019). Age-dependent behavioral and biochemical characterization of single APP knock-in mouse (APP(NL-G-F/NL-G-F)) model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, *75*, 25-37. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2018.10.026
- Mosconi, L., Tsui, W. H., Herholz, K., Pupi, A., Drzezga, A., Lucignani, G., . . . de Leon, M. J. (2008). Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias. *J Nucl Med*, *49*(3), 390-398. doi:10.2967/jnumed.107.045385
- Myers, A., & McGonigle, P. (2019). Overview of Transgenic Mouse Models for Alzheimer's Disease. *Curr Protoc Neurosci*, *89*(1), e81. doi:10.1002/cpns.81
- Nalivaeva, N. N., & Turner, A. J. (2019). Targeting amyloid clearance in Alzheimer's disease as a therapeutic strategy. *Br J Pharmacol*, *176*(18), 3447-3463. doi:10.1111/bph.14593
- Naseri, N. N., Wang, H., Guo, J., Sharma, M., & Luo, W. (2019). The complexity of tau in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*, *705*, 183-194. doi:10.1016/j.neulet.2019.04.022
- Niu, H., Alvarez-Alvarez, I., Guillen-Grima, F., & Aguinaga-Ontoso, I. (2017). Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. *Neurologia*, *32*(8), 523-532. doi:10.1016/j.nrl.2016.02.016
- Passamonti, L., Tsvetanov, K. A., Jones, P. S., Bevan-Jones, W. R., Arnold, R., Borchert, R. J., . . . Rowe, J. B. (2019). Neuroinflammation and Functional Connectivity in Alzheimer's Disease: Interactive Influences on Cognitive Performance. *J Neurosci*, *39*(36), 7218-7226. doi:10.1523/JNEUROSCI.2574-18.2019
- Prince, M., Albanese, E., Guerchet, M., & Prina, M. (2014). *World Alzheimer Report 2014: Dementia and Risk Reduction an Analysis of Protective and Modifiable Factors*
- Puzzo, D., Gulisano, W., Palmeri, A., & Arancio, O. (2015). Rodent models for Alzheimer's disease drug discovery. *Expert Opin Drug Discov*, *10*(7), 703-711. doi:10.1517/17460441.2015.1041913
- Rice, L., & Bisdas, S. (2017). The diagnostic value of FDG and amyloid PET in Alzheimer's disease-A systematic review. *Eur J Radiol*, *94*, 16-24. doi:10.1016/j.ejrad.2017.07.014

- Sacher, C., Blume, T., Beyer, L., Peters, F., Eckenweber, F., Sgobio, C., . . . Brendel, M. (2019). Longitudinal PET Monitoring of Amyloidosis and Microglial Activation in a Second-Generation Amyloid-beta Mouse Model. *J Nucl Med*, *60*(12), 1787-1793. doi:10.2967/jnumed.119.227322
- Saito, T., Matsuba, Y., Mihira, N., Takano, J., Nilsson, P., Itohara, S., . . . Saido, T. C. (2014). Single App knock-in mouse models of Alzheimer's disease. *Nat Neurosci*, *17*(5), 661-663. doi:10.1038/nn.3697
- Scarf, A. M., & Kassiou, M. (2011). The translocator protein. *J Nucl Med*, *52*(5), 677-680. doi:10.2967/jnumed.110.086629
- Scholl, M., Carter, S. F., Westman, E., Rodriguez-Vieitez, E., Almkvist, O., Thordardottir, S., . . . Nordberg, A. (2015). Early astrocytosis in autosomal dominant Alzheimer's disease measured in vivo by multi-tracer positron emission tomography. *Sci Rep*, *5*, 16404. doi:10.1038/srep16404
- Serrano-Pozo, A., Frosch, M. P., Masliah, E., & Hyman, B. T. (2011). Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*, *1*(1), a006189. doi:10.1101/cshperspect.a006189
- Silva, M. C., & Haggarty, S. J. (2020). Tauopathies: Deciphering Disease Mechanisms to Develop Effective Therapies. *Int J Mol Sci*, *21*(23). doi:10.3390/ijms21238948
- Spillantini, M. G., & Goedert, M. (2013). Tau pathology and neurodegeneration. *Lancet Neurol*, *12*(6), 609-622. doi:10.1016/S1474-4422(13)70090-5
- Tapia-Rojas, C., Cabezas-Opazo, F., Deaton, C. A., Vergara, E. H., Johnson, G. V. W., & Quintanilla, R. A. (2019). It's all about tau. *Prog Neurobiol*, *175*, 54-76. doi:10.1016/j.pneurobio.2018.12.005
- Weller, J., & Budson, A. (2018). Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Res*, *7*. doi:10.12688/f1000research.14506.1
- Whyte, L. S., Hemsley, K. M., Lau, A. A., Hassiotis, S., Saito, T., Saido, T. C., . . . Sargeant, T. J. (2018). Reduction in open field activity in the absence of memory deficits in the App(NL-G-F) knock-in mouse model of Alzheimer's disease. *Behav Brain Res*, *336*, 177-181. doi:10.1016/j.bbr.2017.09.006
- Wimo, A., Guerchet, M., Ali, G. C., Wu, Y. T., Prina, A. M., Winblad, B., . . . Prince, M. (2017). The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010. *Alzheimers Dement*, *13*(1), 1-7. doi:10.1016/j.jalz.2016.07.150

Xu, H., Rosler, T. W., Carlsson, T., de Andrade, A., Bruch, J., Hollerhage, M., . . . Hoglinger, G. U. (2014). Memory deficits correlate with tau and spine pathology in P301S MAPT transgenic mice. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 40(7), 833-843. doi:10.1111/nan.12160

IV. Danksagung

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn PD. Dr. med. Matthias Brendel von der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität München, für die herausragende Betreuung und fortwährende Unterstützung bei meiner kumulativen Dissertation.

Danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Axel Rominger, der mir bei meinen Forschungsprojekten stets mit Rat und Tat zur Seite stand.

Prof. Dr. med. Peter Bartenstein danke ich für seinen unablässigen Beistand vom frühesten Beginn der Projekte bis zum Abschluss der Promotionsarbeit.

Meinen Vorgängern Dr. med. Maximilian Deußing und Carola Focke gilt mein besonderer Dank für die hervorragende Einweisung in die korrekte Durchführung von Kleintier PET Scans und für die Beantwortung zahlloser Fragen in meiner Anfangszeit als präklinischer Doktorand.

Meinem Mitdoktoranden Christian Sacher danke ich für die äußerst kollegiale und professionelle Kooperation bei unseren zahlreichen gemeinschaftlichen Forschungsprojekten. Auf Christian kann man sich völlig verlassen und ich kann mir keinen besseren Mitstreiter vorstellen.

Dank sagen möchte ich außerdem meinen Nachfolgedoktoranden Gloria Biechele und Thomas Wiedemann, die mir gegen Ende meiner Forschungsprojekte beistanden.

Karin Bormann-Giglmaier und Rosel Oos gilt mein Dank für die stets hervorragende Zusammenarbeit und unablässige Unterstützung bei der aktiven Durchführung der wissenschaftlichen Experimente.

Sehr dankbar bin ich meiner Familie, die mich seit frühester Kindheit förderte und entscheidend zu meinem Werdegang beitrug.

Von ganzem Herzen bedanke ich mich bei meiner Freundin Nicole, die mir fortwährend den Rücken freihielt und mich unermüdlich moralisch unterstützte, egal wie viele Stunden an Arbeit ich im Rahmen der Promotion auch zu leisten hatte.

Eidesstattliche Versicherung

Eckenweber, Florian

Name, Vorname

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

In-vivo-Bildgebung von Mikrogliaaktivierung im Zusammenhang mit räumlichem Lernen in Tau- und β - Amyloid-Mausmodellen

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, 21.07.2022

Ort, Datum

Florian Eckenweber

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand