

Aus der  
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin  
Klinik der Universität München  
Direktor: Prof. Dr. Rudolf Alexander Werner

**Asymmetrische Verteilungsmuster der FDG-PET Untersuchung des  
Gehirns bei Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen**

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

vorgelegt von  
Annika Kreuzer

aus  
Illertissen

Jahr  
2025

---

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. Matthias Brendel

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Axel Rominger

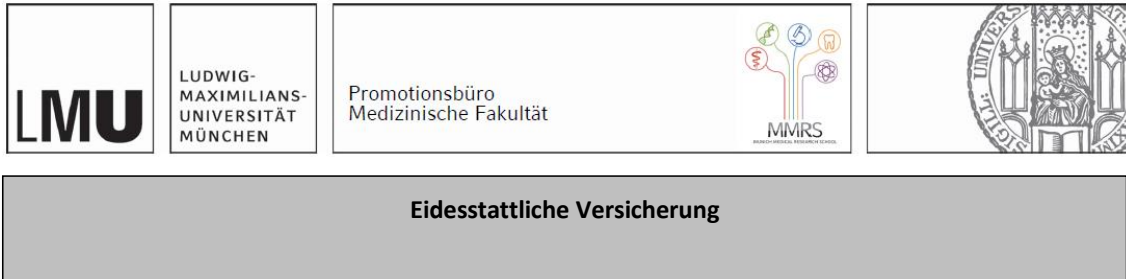
PD Dr. Katharina Bürger

Mitbetreuung durch die  
promovierte Mitarbeiterin: PD Dr. Leonie Beyer

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 04.12.2025

## Affidavit



### Eidesstattliche Versicherung

Kreuzer, Annika

Name, Vorname

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

### **Asymmetrische Verteilungsmuster der FDG-PET Untersuchung des Gehirns bei Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen**

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.

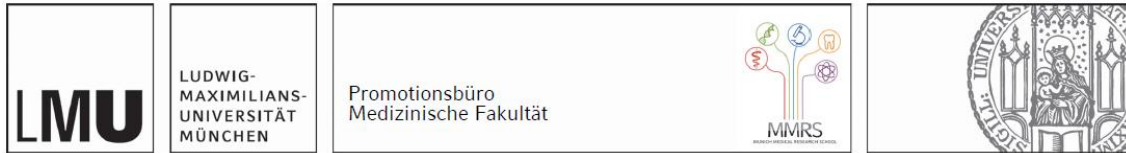
Memmingen, 16.12.2025

Ort, Datum

Annika Kreuzer

Unterschrift Annika Kreuzer

## Übereinstimmungserklärung



**Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation  
mit der elektronischen Fassung**

Kreuzer, Annika

\_\_\_\_\_  
Name, Vorname

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel

**Asymmetrische Verteilungsmuster der FDG-PET Untersuchung des Gehirns bei Patienten  
mit neurodegenerativen Erkrankungen**

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

Memmingen, 16.12.2025

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

Annika Kreuzer

\_\_\_\_\_  
Unterschrift Annika Kreuzer



# Inhaltsverzeichnis

<b>Affidavit</b> .....	<b>3</b>
<b>Übereinstimmungserklärung</b> .....	<b>4</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>Publikationsliste</b> .....	<b>8</b>
<b>1. Eigenbeitrag zu den Veröffentlichungen</b> .....	<b>9</b>
1.1 Beitrag zu Veröffentlichung I .....	9
1.2 Beitrag zu Veröffentlichung II .....	9
<b>2. Einleitung</b> .....	<b>10</b>
2.1 Symptomatik der Alzheimer-Krankheit .....	10
2.2 Pathologie der Alzheimer-Krankheit.....	10
2.3 Biomarker der Alzheimer-Krankheit (ATN-Schema) .....	11
2.3.1 Amyloid (Amyloid-PET, Amyloid im Liquor).....	11
2.3.2 Tau (Tau-PET, Tau im Liquor) .....	12
2.3.3 Neurodegeneration (FDG-PET, MRT).....	13
2.4 Klinische Testung bei Demenzerkrankungen: Neuropsychologische CERAD-Plus Testbatterie .....	14
2.4.1 Wortflüssigkeit (Tiere) .....	14
2.4.2 Modified Boston Naming Test .....	14
2.4.3 Mini-Mental-Status-Test .....	14
2.4.4 Wortliste Lernen, Wortliste Abrufen und Wortliste Wiedererkennen	15
2.4.5 Figuren Abzeichnen und Figuren Wiedererkennen .....	15
2.4.6 Trail Making Tests A und B .....	15
2.4.7 Phonematische Flüssigkeit (S-Wörter).....	16
2.4.8 Total CERAD Score .....	16
2.5 Anatomische Asymmetrien des Gehirns .....	17
2.5.1 Physiologische und pathologische anatomische Asymmetrien des Gehirns .....	17
2.5.2 Anatomische Asymmetrien des Gehirns bei der Alzheimer-Krankheit.....	19
2.6 Zielsetzung der Arbeit: Untersuchung des Potentials von asymmetrischen Tracer-Verteilungsmustern in der PET-Bildgebung für die Diagnostik der Alzheimer-Krankheit.....	20

---

<b>3.</b>	<b>Inhalte der Promotionsthematik .....</b>	<b>24</b>
3.1	Detektionslücke der rechts-asymmetrischen Neurodegeneration mittels CERAD Testbatterie bei Alzheimer-Krankheit .....	24
3.2	Korrelation der Frühphasen- $\beta$ -Amyloid-Positronen-Emissions- Tomographie und neuropsychologischen Tests bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit.....	28
<b>4.</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>32</b>
<b>5.</b>	<b>Abstract .....</b>	<b>36</b>
<b>6.</b>	<b>Veröffentlichung I.....</b>	<b>39</b>
<b>7.</b>	<b>Veröffentlichung II.....</b>	<b>49</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>60</b>
	<b>Danksagung.....</b>	<b>69</b>

## Abkürzungsverzeichnis

3D-SSP	three-dimensional stereotactic surface-projections (dt. dreidimensionale stereotaktische Oberflächen-Projektionen)
A $\beta$	Beta-Amyloid-Protein
A $\beta$ 1-40	Beta-Amyloid-Protein 1-40
A $\beta$ 1-42	Beta-Amyloid-Protein 1-42
AD	Alzheimer-Krankheit
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
Amyloid-PET	Amyloid-Positronen-Emissions-Tomographie
Frühphasen-Amyloid-PET	Amyloid-Positronen-Emissions-Tomographie in der Frühphase
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CERAD-NP	CERAD Neuropsychologische Testbatterie
DLB	Demenz mit Lewykörperchen
FDG-PET	[ <sup>18</sup> F]-fluorodesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie
FTLD	Frontotemporale lobäre Degeneration
FTD	Frontotemporale Demenz
FTP	[ <sup>18</sup> F]-flortaucipir
MBNT	Modified Boston Naming Test
MCI	Mild cognitive impairment (dt. Leichte kognitive Störung)
MMSE/MMST	Mini-Mental-State-Examination (dt. Mini-Mental-Status-Test)
MoCa	Montreal-Cognitive-Assessment-Test
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
PD	Parkinson-Krankheit
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
ROIs	regions of interest (dt. Bereiche von Interesse)
SUVr	standardized uptake value ratio (dt. relativer Standard-Aufnahmewert zur Referenzregion)
Tau-PET	Tau-Positronen-Emissions-Tomographie

## Publikationsliste

Die vorliegende kumulative Dissertation umfasst folgende bereits veröffentlichte Arbeiten:

**Kreuzer A**, Sauerbeck J, Scheifele M, Stockbauer A, Schönecker S, Prix C, Wlasich E, Loosli SV, M Kazmierczak P, Unterrainer M, Catak C, Janowitz D, Pogarell O, Palleis C, Pernecky R, Albert NL, Bartenstein P, Danek A, Buerger K, Levin J, Zwergal A, Rominger A, Brendel M, Beyer L. **Detection Gap of Right-Asymmetric Neuronal Degeneration by CERAD Test Battery in Alzheimer's Disease.** Front Aging Neurosci. 2021 Feb 2;13:611595. doi: 10.3389/fnagi.2021.611595.

Völter F, Eckenweber S, Scheifele M, Eckenweber F, Hirsch F, Franzmeier N, **Kreuzer A**, Griessel M, Steward A, Janowitz D, Palleis C, Bernhardt A, Vöglein J, Stockbauer A, Rauchmann BS, Schöberl F, Wlasich E, Buerger K, Wagemann O, Pernecky R, Weidinger E, Höglinger G, Levin J, Brendel M, Schönecker S. **Correlation of early-phase  $\beta$ -amyloid positron-emission-tomography and neuropsychological testing in patients with Alzheimer's disease.** Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2025 Jul;52(8):2918-2928. doi: 10.1007/s00259-025-07175-5. Epub 2025 Feb 28.

# **1. Eigenbeitrag zu den Veröffentlichungen**

## **1.1 Beitrag zu Veröffentlichung I**

Im Zuge der Erst-Autorenschaft wurde eine in Teilen bereits bestehende Datenbank der [<sup>18</sup>F]-fluor-desoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) Untersuchungen an der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des LMU Universitätsklinikums erweitert und vervollständigt. Aus dieser Datenbank wurden die Fälle mit Alzheimer-Krankheit (AD) selektiert, die ausführlich durch neuropsychologische Tests charakterisiert wurden (n = 146). Für alle Fälle wurden die Ergebnisse der CERAD-Plus Testbatterie strukturiert erhoben und analysiert. Die PET-Daten wurden für die visuelle Beurteilung nuklearmedizinischer Experten aufbereitet. Im Anschluss wurde eigenständig die statistische Analyse durchgeführt. Zuletzt erfolgte das Verfassen des Manuskripts, welches durch die beteiligten Ko-Autoren überarbeitet und durch die beiden Letztautoren supervidiert wurde.

## **1.2 Beitrag zu Veröffentlichung II**

In der zweiten Arbeit wurden Perfusionsdefizite in der Amyloid-Positronen-Emissions-Tomographie in der Frühphase (Frühphasen-Amyloid-PET) als Biomarker für die Diagnostik der AD untersucht. Im Rahmen der Ko-Autorenschaft bestand der persönliche Beitrag in der Datenakquise und beim Datenbankmanagement zu unterstützen. Zudem wurde das Manuskript kritisch überarbeitet und revidiert.

## 2. Einleitung

Neurodegenerative Erkrankungen stellen trotz intensiver Bemühungen und weltweiter Forschung ein großes sozioökonomisches Problem dar. Derzeit leben weltweit schätzungsweise über 55 Millionen Menschen mit Demenz und die Zahl der Betroffenen wird bis 2050 voraussichtlich auf etwa 139 Millionen ansteigen (1-3). Dabei ist zu bedenken, dass insbesondere in Entwicklungsländern von einer deutlichen Unterdiagnostizierung auszugehen ist. Zusätzlich stellen die geringen Therapiemöglichkeiten ein weiteres großes Problem dar, weshalb Demenzerkrankungen in ihrer Gesamtheit eine enorme Belastung für die Gesundheitssysteme sind. Die häufigste neurodegenerative Erkrankung ist mit einem Anteil von rund zwei Dritteln die AD. Auf sie entfällt somit der größte Anteil der mit Demenzerkrankungen verbundenen Kosten (1,3-5). Als direkte Kosten sind beispielsweise die Diagnostik, die Krankenhausaufenthalte und die Betreuung der erkrankten Patienten zu nennen. Durch die Belastung - beziehungsweise häufig Überlastung - der pflegenden Angehörigen und Betreuenden entstehen gesundheitliche Folgen für diese und deshalb weitere indirekte Folgekosten. Daher ergeben sich, sowohl aus ökonomischer Sicht, als auch aus sozialen Blickwinkeln durch die Demenzerkrankungen Probleme, zum einen für die Gesellschaft und die Patienten, und zum anderen für die Angehörigen und Pflegekräfte (2,3,6-12).

### 2.1 Symptomatik der Alzheimer-Krankheit

Die typische Symptomatik der AD betrifft vor allem Störungen des Gedächtnisses, des planerischen Denkens und Handelns, der Wahrnehmung, der Alltagskompetenz, der Sprache und der örtlichen sowie zeitlichen Orientierung (2,3). Die Symptomatik wird progredient schlechter. Zu Beginn geht der AD meist eine leichte kognitive Störung (MCI) voraus, welche im Alltag häufig nicht auffällt, sich jedoch im Rahmen von kognitiver Testung zeigt (2,3,13). Im frühen Verlauf der AD kommt es in der Regel zuerst zu Störungen des Kurzzeitgedächtnisses und zu Desorientiertheit in Ort und Zeit. Auch nicht-kognitive Symptome können zu diesem Zeitpunkt auftreten, wie beispielsweise depressive Symptomatik oder Hyposmie. In der späteren Phase der Erkrankung kommt es dann zu Störungen des Langzeitgedächtnisses und der Aufmerksamkeit, zur weiteren Verschlechterung der örtlichen und zeitlichen Orientierung, zu Veränderungen im Verhalten und der Persönlichkeit und schließlich auch zum körperlichen Abbau. Dies geht mit Sprachstörungen, Dysphagie, Blasen-Mastdarm-Störungen und Weiterem einher (2,3,13,14).

### 2.2 Pathologie der Alzheimer-Krankheit

In den letzten Jahrzehnten wurden erhebliche Fortschritte im Verständnis der AD erzielt, die genaue Pathogenese ist jedoch noch immer nicht vollständig geklärt (2,15). Seit längerem ist bekannt, dass die AD mit typischen makroskopischen und mikroskopischen

Gehirnveränderungen einhergeht, deren Ursachen und Bedeutung für die Entwicklung der Krankheit aber noch nicht gänzlich verstanden sind. Typischerweise zeigen sich eine Hirnatrophie beziehungsweise Synapsenverlust, extrazelluläre Amyloid-Plaques, neurofibrilläre Degeneration und immunologische Veränderungen.

Die bereits seit Jahrzehnten weit verbreitete und anerkannte Amyloid-Kaskaden-Hypothese versucht diese Veränderungen zu erklären (2,3,16). Demnach bilden sich extrazelluläre Amyloid-Plaques, aufgrund einer falsch ablaufenden Spaltung des Amyloid-Precursor-Proteins durch Sekretasen, wodurch sich die beiden Beta-Amyloid-Isoformen (Beta-Amyloid-Protein 1-40 (A $\beta$ 1-40) und Beta-Amyloid-Protein 1-42 (A $\beta$ 1-42)) bilden. Das  $\beta$ -Amyloid führt über Akkumulation zu einer extrazellulären Amyloid-Plaquetbildung, die der Hypothese nach Ursache der Pathologie der AD ist. Sie haben Inflammation, Synapsen-Dysfunktion und Zelltod als direkte Folge. Weiterhin wird vermutet, dass aufgrund der so entstandenen Neuroinflammation die intrazelluläre neurofibrilläre Degeneration entsteht. Als zweiter Schritt der Pathogenese bilden sich neurofibrilläre Bündel aus Tau-Proteinen, welche ebenso den Zelltod herbeiführen. Diese Prozesse führen zur Neurodegeneration und somit zur makroskopisch sichtbaren Hirnvolumenminderung (2,3,15,16). Hierdurch kommt es zu einer globalen Hirnatrophie, besonders im Bereich der Hippocampi, der Parietallappen, der Temporallappen und der posterioren cingulären Kortizes (2,15-22).

### **2.3 Biomarker der Alzheimer-Krankheit (ATN-Schema)**

Eine gesicherte Diagnose der AD ist bis heute nur postmortal mittels pathologischer Untersuchung des Hirngewebes zu stellen. Jedoch gibt es mittlerweile einige Alzheimer-Biomarker, welche sich auch in vivo nachweisen lassen und in Zusammenschau mit klinischer Testung eine AD sehr gut erkennen können (2,3,10). Das ATN-Schema (23) ist ein verbreitetes Schema in der Alzheimer-Diagnostik und fasst die wichtigsten Alzheimer-Biomarker zusammen. "A" bezieht sich auf das  $\beta$ -Amyloid als Biomarker (Amyloid-Positronen-Emissions-Tomographie (Amyloid-PET), A $\beta$ 1-42 im Liquor), "T" auf das Tau-Protein als Biomarker (Tau im Liquor, Tau-Positronen-Emissions-Tomographie (Tau-PET)) und "N" auf die Biomarker für Neurodegeneration und neuronale Schädigung (FDG-PET, strukturelle Magnetresonanztomographie (MRT)) (2,10,23). Diese werden in den folgenden Unterkapiteln genauer erläutert.

#### **2.3.1 Amyloid (Amyloid-PET, Amyloid im Liquor)**

In der Alzheimer-Pathologie kommt es im ersten Schritt zur Ablagerung der extrazellulären Amyloid-Plaques. Dies kann sowohl durch Liquordiagnostik als auch mittels Amyloid-PET in vivo nachgewiesen werden. In der Liquordiagnostik zeigt sich ein vermindertes  $\beta$ -Amyloid A $\beta$ 1-42, da durch die verstärkte Ablagerung im Hirngewebe beim AD-Erkrankten im Vergleich zum Gesunden

die Konzentration im Liquor vermindert ist. Weiterhin ist die Bestimmung der A $\beta$ 1-42/A $\beta$ 1-40 Ratio ein effizienter Biomarker. A $\beta$ 1-40 dient zur Abschätzung des Gesamt-Amyloid-Spiegels im Liquor und wird zum bei AD typischerweise erniedrigten A $\beta$ 1-42 ins Verhältnis gesetzt. Diese patientenindividuelle Ratio erhöht die diagnostische Sicherheit und reduziert das Risiko, einen physiologisch erniedrigten A $\beta$ 1-42-Spiegel fehlzudeuten (10,24-26).

Die Visualisierung der Amyloid-Plaques mittels Amyloid-PET ist ein nuklearmedizinisches Verfahren, bei welchem mit Amyloid-Tracern das zerebrale Amyloid dargestellt wird. [ $^{11}\text{C}$ ]-PiB (Pittsburgh Compound B) war der erste Amyloid-Tracer, welcher aufgrund seiner sehr kurzen Halbwertszeit von circa 20 Minuten für den klinischen Gebrauch aber ungeeignet ist. In der Forschung wird er hingegen weiterhin eingesetzt. Zur Darstellung des zerebralen Amyloids sind in Deutschland und der EU mittlerweile die drei Radiopharmaka [ $^{18}\text{F}$ ]-Florbetaben, [ $^{18}\text{F}$ ]-Florbetapir und [ $^{18}\text{F}$ ]-Flutemetamol zugelassen (10). In Post-mortem-Validierungsstudien konnte gezeigt werden, dass die In-vivo-Darstellung von zerebralem Amyloid mittels Amyloid-PET mit der postmortalen Amyloid-Plaque-Verteilung sehr gut übereinstimmt und dass eine Sensitivität für das Vorliegen von Plaques von über 90% erreicht werden kann (2,10,27-32). Jedoch gibt es auch andere Erkrankungen, die mit zerebralen Amyloid-Ablagerungen einhergehen, wie beispielsweise die Demenz mit Lewykörperchen (DLB), weshalb der Nachweis von zerebralem Amyloid nicht direkt mit der Diagnose AD gleichzusetzen ist (10,33). In unklaren Fällen kann die Amyloid-PET aber zur Diagnosesicherung beziehungsweise zum Ausschluss einer AD beitragen (10).

### 2.3.2 Tau (Tau-PET, Tau im Liquor)

Im zweiten Schritt der Alzheimer-Pathologie kommt es zur Bildung neurofibrillärer Bündel aus Tau-Protein, welche sich intrazellulär ablagern. Diese Ablagerungen können in vivo anhand von Tau-Proteinen im Liquor und mittels Tau-PET belegt werden. Zur klinischen Diagnostik gehört der Nachweis des erhöhten Gesamt-Taus und des erhöhten phosphorylierten Taus im Liquor. Diese Parameter spiegeln den Schweregrad der Neurodegeneration wider und können bei Erhöhung eine schnellere Progression der AD prognostizieren (2,10,15,34).

Die Tau-PET ist eines der modernsten, erst seit einigen Jahren klinisch angewandten, bildgebenden Verfahren in der Alzheimer-Diagnostik. Bei diesem nuklearmedizinischen Verfahren werden die intrazellulären Tau-Neurofibrillen visualisiert. Der heute hierfür am weitesten verbreitete und in der Europäischen Union seit 2024 zugelassene Tracer ist [ $^{18}\text{F}$ ]-flortaucipir (FTP) (10). Die kortikale Anreicherung von FTP korreliert signifikant mit der kognitiven Einschränkung bei AD-Patienten. Ebenfalls wie das Tau im Liquor, kann das Tau-PET in Zukunft möglicherweise als prognostischer Biomarker in frühen Phasen der Erkrankung dienen (2,10,35-38).



### 2.3.3 Neurodegeneration (FDG-PET, MRT)

Durch die Alzheimer-Pathologie kommt es zur Neurodegeneration und zur Hirnatrophie. Diese können in vivo mittels MRT und FDG-PET dargestellt werden. Ein bereits viele Jahre erforschtes und weitverbreitetes Diagnostikum der AD ist die MRT, welche bei jedem Verdacht auf Demenz durchgeführt werden sollte. Mit der MRT können etwaige andere Verursacher der Demenz, wie beispielsweise vaskuläre Läsionen, Raumforderungen oder ein Normaldruckhydrozephalus ausgeschlossen werden. Außerdem ist es möglich in der MRT das AD-typische Neurodegenerationsmuster nachzuweisen (2,10). Besonders von Neurodegeneration betroffen sind bei der AD der Temporallappen, der Parietallappen und der posteriore cinguläre Kortex (2,10,39-43). In der MRT lässt sich vor allem die Atrophie des medialen Temporallappen (Hippocampus und entorhinaler Kortex) gut darstellen (2,10,44-47). Zur Bemessung der Atrophie im medialen Temporallappen gibt es verschiedene Methoden. Sowohl semiquantitative Analyseverfahren als auch visuelle Ratingskalen, wie beispielsweise die Scheltens-Skala, sind etabliert (10,47,48). Die so gemessene Atrophie im medialen Temporallappen kann die Verschlechterung einer MCI zu einer AD prognostizieren (10,49,50). Jedoch kann die Atrophie des medialen Temporallappen ein Korrelat vieler Krankheiten sein und ist daher kein alleiniges Diagnostikum. Wie bei allen diagnostischen Verfahren ist dieses im Gesamtkontext des Patienten zu interpretieren (10,15).

Die FDG-PET ist ein nuklearmedizinisches funktionelles Verfahren, welches den Glukosemetabolismus des Gehirns darstellt. Somit können neurodegenerative Areale mit verminderter synaptischer Funktion, also mit verminderter Stoffwechselaktivität, dargestellt werden. Die Messungen der FDG-PET korrelieren signifikant mit kognitiven Defiziten (10,42,43,51). Diese typischen Hypometabolismus-Muster dienen hauptsächlich der Diagnostik und Differenzierung der AD, der frontotemporalen lobären Degeneration (FTLD) mit der frontotemporalen Demenz (FTD) sowie der DLB (10,41). Das AD-typische Hypometabolismus-Muster in der FDG-PET zeigt sich am frühesten im medialen parietalen, im lateralen temporalen und parietalen Kortex (2,10,40,43,51,52). Jedoch können AD-typische Hypometabolismus-Muster auch bei anderen Demenzformen (beispielsweise vaskuläre Demenz oder corticobasales Syndrom) auftreten. Daher bietet die FDG-PET eine gute Sensitivität für die Diagnose einer AD (84-90%), aber eine eher niedrige Spezifität (74-89%) (10,31,32,53,54) und die Bewertung des Hypometabolismus in der FDG-PET allein ist unzureichend für die Diagnose einer AD. (2,10,15). Somit ist auch bei der Diagnostik mit der FDG-PET die Zusammenschau und Bewertung der Gesamtheit der Befunde erforderlich, bei bereits erfolgter Basisdiagnostik und klinisch noch immer unklaren Fällen wird empfohlen, die Diagnostik um eine FDG-PET zu erweitern (10,43).

## **2.4 Klinische Testung bei Demenzerkrankungen: Neuropsychologische CERAD-Plus Testbatterie**

Die Abkürzung CERAD steht für „Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease“. Dieses wurde 1986 vom „National Institute on Aging“ in den Vereinigten Staaten finanziert, um standardisierte, validierte Messgrößen für die Bewertung der AD zu entwickeln (55). Die CERAD Neuropsychologische Testbatterie (CERAD-NP) testet Gedächtnis, Sprache, Praxie und Orientierung. Sie wird hierfür in folgende acht Untertests unterteilt: „Wortflüssigkeit (Tiere)“, „Modified Boston Naming Test“ (MBNT), „Mini-Mental-Status-Test“ (MMST), „Wortliste Lernen“, „Wortliste Abrufen“, „Wortliste Wiedererkennen“, „Figuren Abzeichnen“ und „Figuren Wiedererkennen“ (56). An der Memory Clinic des Universitätsspitals Basel in der Schweiz entstand die deutschsprachige Version der CERAD-NP. Diese Testbatterie wurde um die zusätzlichen Tests „Trail Making Test A und B“ und „Phonematische Flüssigkeit (S-Wörter)“ zur CERAD-Plus Testbatterie erweitert (57). Im Folgenden werden die 11 Untertests genauer betrachtet.

### **2.4.1 Wortflüssigkeit (Tiere)**

Der Untertest „Wortflüssigkeit (Tiere)“ misst die verbale Produktionsfähigkeit, das semantische Gedächtnis, die exekutiven Funktionen und die kognitive Flexibilität (56). Die Testperson wird gebeten, innerhalb von einer Minute möglichst viele Tiere aufzuzählen. Die Punktzahl ergibt sich aus der Anzahl der genannten Tiere. Daher ist die maximale Punktzahl unbegrenzt (56,58,59).

### **2.4.2 Modified Boston Naming Test**

Der Untertest „Modified Boston Naming Test“ überprüft die Wortfindung und -benennung, sowie die visuelle Wahrnehmung (56). Die Probanden werden aufgefordert, 15 Objekte, die als Strichzeichnung präsentiert werden, zu benennen. Für jede Zeichnung, die häufige, mittelhäufige oder weniger häufige Objekte zeigt, stehen höchstens 10 Sekunden zur Verfügung. Die maximal zu erreichende Punktzahl beträgt 15 Punkte (56,59,60).

### **2.4.3 Mini-Mental-Status-Test**

Der „Mini-Mental-Status-Test“ ist ein Untertest, der aus 30 Fragen beziehungsweise Aufgaben besteht und innerhalb einiger Minuten durchführbar ist. Es wird die Orientierung, die Aufmerksamkeit, das Gedächtnis, die Sprache und die konstruktive Praxis geprüft. Der MMST testet das allgemeine kognitive Funktionsniveau. Die Maximalpunktzahl für den MMST beträgt 30 Punkte (56,59,61).

#### **2.4.4 Wortliste Lernen, Wortliste Abrufen und Wortliste Wiedererkennen**

Die drei Untertests „Wortliste Lernen“, „Wortliste Abrufen“ und „Wortliste Wiedererkennen“ prüfen das verbale Gedächtnis. Im ersten Untertest „Wortliste Lernen“ wird die unmittelbare Merk- und Lernfähigkeit von neuen, nicht assoziierten verbalen Informationen erprobt. Hierbei werden in drei Durchgängen die gleichen 10 Wörter in jeweils unterschiedlicher Reihenfolge laut vorgelesen und der Proband soll anschließend möglichst viele Worte reproduzieren. Jedes reproduzierte Wort gibt einen Punkt. Somit können pro Durchgang jeweils 10 Punkte und nach den drei Durchgängen maximal 30 Punkte erreicht werden (56,59,62).

Im späteren Verlauf der CERAD-Plus Testbatterie kommt man erneut auf die gelernten 10 Worte zurück. Im Untertest „Wortliste Abrufen“ wird die verzögerte verbale Merkfähigkeit geprüft. Hierbei soll die Testperson nach zeitlicher Verzögerung zum Untertest „Wortliste Lernen“ die gelernten 10 Worte in maximal 90 Sekunden frei wiedergeben. Auch hier gibt jedes richtig genannte Wort einen Punkt und die maximale erreichbare Punktzahl beträgt 10 Punkte (56,59,62).

Im dritten Untertest „Wortliste Wiedererkennen“ werden die verzögerte verbale Merkfähigkeit, die Rekognition und Abruf-/Speicherdefizite getestet. Es werden dem Probanden 20 Wörter präsentiert, nämlich die 10 aus den vorherigen Tests bekannten Wörter und zusätzlich 10 Distraktoren. Hieraus soll die Testperson die 10 bekannten Worte und die 10 Distraktoren erkennen. Jedes richtig zugeordnete Wort ergibt einen Punkt, weshalb maximal 20 Punkte erreicht werden können. Aus der „Wortliste Wiedererkennen“ kann weiterhin die „Wortliste Wiedererkennen (Diskriminierung)“ errechnet werden. Diese entspricht der Anzahl richtig zugeordneter Worte abzüglich der Anzahl falsch zugeordneter Worte (56,59,62,63).

#### **2.4.5 Figuren Abzeichnen und Figuren Wiedererkennen**

Diese zwei Untertests prüfen die visuokonstruktiven Fähigkeiten. Im ersten Untertest „Figuren Abzeichnen“ soll der Proband vier geometrische Figuren mit steigender Komplexität (Kreis, Raute, zwei sich überschneidende Rechtecke, Würfel) genau abzeichnen. Für jede Figur hat der Proband maximal zwei Minuten Zeit. Es können insgesamt maximal 11 Punkte erreicht werden (56,59,62).

Nach zeitlicher Verzögerung folgt der Untertest „Figuren Wiedererkennen“, welcher das nonverbale Gedächtnis untersucht. Nun soll die Testperson die zuvor abgemalten geometrischen Figuren aus dem Untertest „Figuren Abzeichnen“ frei aus dem Gedächtnis zeichnen. Es können ebenfalls maximal 11 Punkte erreicht werden (56,59,62).

#### **2.4.6 Trail Making Tests A und B**

Die „Trail Making Tests A und B“, um die die CERAD-NP zur CERAD-Plus Testbatterie erweitert wurde, prüfen die psychomotorische Geschwindigkeit, die exekutiven Funktionen, die Aufmerksamkeit und die kognitive Flexibilität.

Im „Trail Making Test A“ müssen zufällig angeordnete Zahlen so schnell wie möglich in aufsteigender Reihenfolge miteinander verbunden werden. Die Punktzahl ergibt sich aus der gestoppten Zeit, die hierfür benötigt wird. Die maximal zur Verfügung stehende Zeit sind 180 Sekunden (57,64,65).

Im „Trail Making Test B“ müssen chaotisch verteilte Zahlen und Buchstaben abwechselnd und in der richtigen Reihenfolge miteinander verbunden werden. Auch hier ergibt sich die Punktzahl aus der gestoppten Zeit. Das Zeitlimit beträgt 300 Sekunden (57,64,65).

### **2.4.7 Phonematische Flüssigkeit (S-Wörter)**

Dieser weitere Untertest „Phonematische Flüssigkeit (S-Wörter)“ überprüft die verbale Fluenz (57). Die Aufgabe der Testperson ist es, so viele Wörter wie möglich zu nennen, welche mit dem Buchstaben S beginnen. Die Punktzahl ergibt sich anhand der Anzahl der innerhalb von 60 Sekunden korrekt genannten Worte (66-68).

### **2.4.8 Total CERAD Score**

Die CERAD-Plus Testbatterie ist eine weit verbreitete und gut funktionierende Testbatterie zur Bewertung der Kognition (55,69,70). Jedoch erschwert die Komplexität der Testbatterie und die einzelnen Betrachtungen und Bewertungen der verschiedenen kognitiven Bereiche eine generelle Aussage über den kognitiven Status. Um eine einfachere Bewertung der kognitiven Leistungsfähigkeit und des Grades der kognitiven Beeinträchtigung zu schaffen, wurde der Total CERAD Score entwickelt. Somit ist es nun möglich, mittels Total CERAD Score den Grad der kognitiven Beeinträchtigung zu bestimmen und eine Unterscheidung zwischen der AD, der MCI und dem normalen Altern zu treffen. Außerdem konnte so eine bessere Vergleichbarkeit des kognitiven Status verschiedener Individuen geschaffen werden (71). Der Total CERAD Score errechnet sich durch Addition der in den folgenden einzelnen Untertests gewonnen Rohwerte: „Wortflüssigkeit (Tiere)“ (maximale Punktzahl = 24; (normalerweise hat dieser Untertest keine Obergrenze, für Berechnungszwecke wurde eine Obergrenze von 24 angesetzt, was einer Standardabweichung über dem Mittelwert der normalen alternden Bevölkerung entspricht)), „MBNT“ (maximale Punktzahl = 15), „Wortlisten Lernen“ (maximale Punktzahl = 30), „Figuren Abzeichnen“ (maximale Punktzahl = 11), „Wortlisten Abrufen“ (maximale Punktzahl = 10) und „Wortliste Wiedererkennen (Diskriminierung)“ (maximale Punktzahl = 10). Die maximal erreichbare Punktzahl liegt also bei 100 Punkten, die sich aus 39% Sprache (Wortliste Lernen und MBNT), 30% Lernen (Wortliste Lernen), 11% Konstruktion (Figuren Abzeichnen) und 20% Gedächtnis (Wortliste Abrufen und Wiedererkennen (Diskriminierung)) zusammensetzt (71,72).

## 2.5 Anatomische Asymmetrien des Gehirns

Asymmetrien des Gehirns werden bereits seit vielen Jahren untersucht und als diagnostische Marker verwendet. Bereits im 19. Jahrhundert zeigten Wernicke und Broca, dass makroskopische Asymmetrien der Hemisphären Erkrankungen erklären und somit ein wichtiges diagnostisches Mittel darstellen. Damit legten sie den Grundstein für das heutige Verständnis der verschiedenen Funktionen der beiden Hirnhälften. Heute ist erwiesen, dass bei der Mehrheit der Menschen die linke Gehirnhälfte für die Sprachverarbeitung und das Sprechen zuständig ist, während die rechte Hemisphäre für visuell-räumliche Funktionen dominiert (73-77). Die Entwicklung der funktionellen Lateralisierung des Gehirns bietet wahrscheinlich einen evolutionären Vorteil, da sie im gesamten Tierreich vorkommt und mit erhöhten kognitiven Fähigkeiten verbunden ist (75,78,79). Aufgrund der Erkenntnisse zur funktionellen Lateralisierung des Gehirns ergab sich die Suche nach anatomischen Asymmetrien, sowohl im physiologischen Rahmen als auch als pathologische Marker.

### 2.5.1 Physiologische und pathologische anatomische Asymmetrien des Gehirns

Physiologische Asymmetrien des Gehirns sind abhängig von verschiedenen Faktoren wie Geschlecht, Genetik, Alter und Umweltfaktoren (75,80). Die Ergebnisse zur Korrelation von Händigkeit und anatomischen Asymmetrien des Gehirns sind uneindeutig, nach neueren Erkenntnissen besteht aber kein signifikanter Zusammenhang (75,81,82). Einige Studien zur Asymmetrie der grauen Substanz ergaben, dass der anteriore Kortex in der linken Hemisphäre physiologisch dicker ist als rechts, während im posterioren Kortex eine Asymmetrie nach rechts besteht. Diese physiologische Asymmetrie scheint sich durch Alterung physiologisch und durch Erkrankungen pathologisch zu verändern (75,82-85). Andere Arbeiten belegten, dass bei Gesunden deutliche anatomische Asymmetrien zwischen dem rechten und linken Temporallappen bestehen. Das Planum temporale ist bei 65% der gesunden Gehirne links größer als rechts (85,86). Bei Musikern mit absolutem Gehör wurde eine noch stärkere linksgerichtete (links-größer-rechts) Asymmetrie des Planums temporale als bei Nichtmusikern oder Musikern ohne absolutes Gehör festgestellt. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass herausragende musikalische Fähigkeiten mit einer stärkeren linksdominanten Asymmetrie des Kortex verbunden sind, der für musikbezogene Funktionen zuständig ist (87). Weitere Studien zeigten Asymmetrien abhängig vom Geschlecht. Bei Männern findet sich im Gyrus parahippocampales eine linksgerichtete Asymmetrie, während bei Frauen eine rechtsgerichtete (rechts-größer-links) Asymmetrie im entorhinalen Kortex auftritt (75,88,89). In den subkortikalen Regionen ergaben sich beim gesunden Individuum ebenfalls Asymmetrien. Beispielsweise sind bei der Mehrzahl der Individuen insbesondere der Thalamus, das Putamen und das Pallidum in der linken Hemisphäre, und der Hippocampus, die Amygdala und der Nucleus caudatus in der rechten Gehirnhälfte

größer. Im Globus pallidus und im Putamen scheint die Asymmetrie geschlechtsabhängig, durch additive genetische Faktoren und das Alter beeinflusst zu sein (75,80,90).

Auch bezüglich der pathologischen anatomischen Asymmetrien im Zusammenhang mit verschiedensten Erkrankungen wurde in den letzten Jahren intensiv geforscht. Beispielsweise wurden Asymmetrien der Hemisphären bei psychischen Erkrankungen, bei der Parkinson-Krankheit (PD), bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) und bei der Multiplen Sklerose (MS) untersucht. Außerdem wurden Demenzerkrankungen, wie beispielsweise die DLB, die primär Progrediente Aphasie, die FTD und vor allem die AD diesbezüglich erforscht (75,82,91-93). Es wurde belegt, dass die Asymmetrien im Hippocampus, im Thalamus und in den Basalganglien die Kognition beeinflussen und die Anfälligkeit für psychiatrische Erkrankungen erhöhen (80). Beispielsweise zeigt sich bei Autismus-Spektrum-Störungen eine weniger ausgeprägte Asymmetrie zwischen den Hemisphären im Bereich des medialen, frontalen, orbitofrontalen, cingulären und inferioren-temporalen Kortex im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Jedoch tritt eine deutlich ausgeprägtere Asymmetrie des Putamens auf (82,93). Patienten mit Schizophrenie weisen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen dünnere Kortizes in den frontalen und temporalen Regionen auf. Im Gyrus temporalis superior ist eine verminderte linksgerichtete Asymmetrie im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe festzustellen (94). Die MS zeichnet sich zu Beginn der Erkrankung durch asymmetrisch verteilte Läsionen des Gehirns aus. Zumeist handelt es sich um eine links-asymmetrische Verteilung, was auf eine mögliche Anfälligkeit der linken Hemisphäre, ähnlich wie bei der AD, hinweisen könnte (95). Im Verlauf der Erkrankung verbreiten sich die Läsionen jedoch in beiden Gehirnhälften (96). Bei der PD treten zu Beginn der Erkrankung einseitige motorische Symptome auf. In der kontralateralen Hemisphäre zeigt sich dann ein asymmetrischer Verlust der dopaminergen Neuronen der Substantia nigra (97). Die Atrophie des Kortex dagegen scheint unabhängig von der motorisch verstärkt betroffenen Seite zu sein. Im frühen Stadium der PD ist die Asymmetrie der Kortizes zur linken Seite vorhanden, wohingegen im späteren Stadium eher eine Asymmetrie nach rechts besteht (98). Bei der ALS findet sich ebenfalls eine Asymmetrie im Kortex. Hier ist die graue Substanz der kontralateralen Seite, der zu Beginn der Erkrankung überwiegend betroffenen Seite, verstärkt atrophiert (99). Weiterhin gibt es häufig asymmetrische Verteilungsmuster und asymmetrische Atrophien bei Demenzerkrankungen. Generell zeigt sich bei vielen Demenzerkrankungen eine veränderte und verstärkte Hippocampus-Asymmetrie verglichen mit gesunden Kontrollpersonen (100,101). Die FTLD ist eine heterogene Gruppe an neurodegenerativen Erkrankungen, sie beinhaltet die FTD. Je nach Untergruppe und Symptomatik weist das Gehirn eine asymmetrische Atrophie auf. Die linke Hemisphäre ist stärker betroffen bei Patienten, welche sich mit Sprachdefiziten symptomatisch äußern, wohingegen eine Asymmetrie zur rechten Gehirnhälfte bei Persönlichkeits- und Verhaltensänderungen besteht (102-106). Bei der FTD zeigt sich auch in der FDG-PET oft eine hemisphärische Asymmetrie. Diese besteht zumeist nach links (stärkerer linksseitiger Hypometabolismus) (107).

## 2.5.2 Anatomische Asymmetrien des Gehirns bei der Alzheimer-Krankheit

Asymmetrien bei AD sind bereits in vielen Bereichen des Gehirns mit verschiedenster Bildgebung untersucht worden. Die asymmetrische Verteilung der Amyloid-Plaques, die Asymmetrien bei makroskopischer Atrophie und die Asymmetrie der Neurodegeneration wurden erforscht. Hierfür wurde in sehr vielen Studien die MRT als Bildgebung verwendet (45,108-111). Wesentlich seltener finden sich nuklearmedizinische Verfahren als Bildgebung, wie beispielsweise die FDG-PET oder die Amyloid-PET (112-114).

### 2.5.2.1 Kortex

Die bereits angesprochene physiologische - meist mittels MRT oder FDG-PET festgestellte - Asymmetrie zwischen den Hemisphären verändert sich im Alter. Dies läuft bei der AD nach ähnlichem Muster wie bei der physiologischen Alterung, jedoch deutlich beschleunigt, ab (83). Betrachtet man den Kortex, scheint im Allgemeinen vor allem die linke Hemisphäre bei der AD früher und stärker von der Neurodegeneration und daher auch von der Hirnatrophie betroffen zu sein. Die Asymmetrie der Hemisphären scheint mit Fortschreiten der Erkrankung abzunehmen, da beide Hirnhälften im Verlauf gleichermaßen degenerieren. Deshalb kann die Asymmetrie der Hemisphären möglicherweise vor allem zur Frühdiagnostik genutzt werden (115-117). Besonders ausgeprägt zeigt sich die Atrophie und auch die Asymmetrie im parietalen und temporalen Kortex (20,118) sowie im posterioren cingulären Kortex (22,39,41,112).

Auch Asymmetrien in der Verteilung der Amyloidablagerungen, nachgewiesen mittels Amyloid-PET, bieten diagnostisches Potential. Bei der AD wurden vor allem im lateralen temporalen Kortex und im anterioren ventralen Striatum, bei MCI vor allem in der subkortikalen weißen Substanz und im mittleren Precuneus Amyloid-Plaques gefunden (113). Diese Amyloid-Plaques zeigen vor allem bei MCI und im Frühstadium der AD ein asymmetrisches Verteilungsmuster. Mit Fortschreiten der Erkrankung verschwindet auch hier das asymmetrische Muster. Somit könnte die asymmetrische Anordnung der Amyloid-Plaques ein frühes Anzeichen für die AD sein und ebenfalls zur Frühdiagnostik herangezogen werden (114,119).

### 2.5.2.2 Hippocampus

Zahlreiche Studien, zumeist mit der MRT als Bildgebung, haben das Hippocampus- sowie Amygdala-Volumen und die damit verbundenen Links-Rechts-Asymmetrien untersucht (100,101,120). Die ausführliche Beleuchtung des Hippocampus bei der AD ergab, dass dieser auch eine asymmetrische Atrophie bei physiologischer Alterung zeigt. Die Asymmetrie ändert und verstärkt sich jedoch im Laufe einer AD (100,101,110). Weiterhin sind ein verringertes Hippocampus-Volumen und eine rechtsgerichtete Asymmetrie des Hippocampus zur Diagnose einer AD hilfreich. Dabei korreliert die Zunahme der Asymmetrie mit dem Schweregrad der Erkrankung (121-125). Zusätzlich kann die Analyse der Atrophie und der Asymmetrie der

Hippocampus-Subfelder die Aussagekraft noch weiter erhöhen (126,127). Die Hippocampus-Atrophie und -Asymmetrie werden oft als die wichtigsten Biomarker für die Frühdiagnose der AD beschrieben (128).

### 2.5.2.3 Amygdala

Die Studien, welche die Atrophie und Asymmetrie der Amygdala beleuchten, zeigen, dass eine linksgerichtete Asymmetrie mit MCI in Zusammenhang steht (120). Hierfür wurde größtenteils ebenfalls die MRT als Bildgebung genutzt. Die Amygdala-Asymmetrie nimmt mit zunehmendem Erkrankungsfortschritt zu. Sie kann deshalb zur Diagnostik einer AD beitragen, vor allem hinsichtlich der Abgrenzung gegenüber einer FTLD. Ferner kann sie als prognostischer Marker für die Entwicklung einer AD aus einer MCI dienen (129-133).

### 2.5.2.4 Weitere Regionen

In weiteren Studien wurden auch andere Hirnareale im Zusammenhang mit der AD beleuchtet. Die asymmetrische Atrophie des olfaktorischen Kortex, gemessen in der MRT, scheint ebenfalls bei der AD aufzutreten. Dies ist gut vereinbar mit dem Frühsymptom Hyposmie. Allerdings tritt eine asymmetrische Verteilung auch bei Gesunden auf und scheint somit nur einen geringen diagnostischen Nutzen mit sich zu bringen (108).

Bisher schien die Asymmetrie des Kleinhirns, gemessen mittels MRT, kein geeigneter Marker für die Diagnostik der AD zu sein (134). Aktuelle Ergebnisse zeigen jedoch mit der FDG-PET als Bildgebung, dass bei AD-Patienten im Kleinhirnkortex eine signifikante asymmetrische Neurodegeneration auftritt, wobei die rechte Kleinhirnhälfte stärker betroffen ist. Es scheint daher auch in den asymmetrischen Verteilungsmustern im Kleinhirn Potential für die Diagnose der AD zu liegen (112).

Der Thalamus scheint weiterhin besonders bei linksgerichteten Asymmetrien in den ventralen Thalamuskernen mit dem Schweregrad der AD in Verbindung zu stehen. Gegebenenfalls bietet eine genauere Betrachtung der Asymmetrie der einzelnen Thalamus-Kerngebiete Potential für die Diagnostik der AD (135).

## **2.6 Zielsetzung der Arbeit: Untersuchung des Potentials von asymmetrischen Tracer-Verteilungsmustern in der PET-Bildgebung für die Diagnostik der Alzheimer-Krankheit**

Wie eingangs erläutert, stellt die AD eine große und wachsende Herausforderung für unsere Gesundheitswesen dar. Therapiemöglichkeiten der AD sind Gegenstand intensiver Forschung, jedoch sind diese in der Praxis bisher überwiegend auf symptomatische Behandlung beschränkt, da bis vor kurzem keine kausale Therapie der AD zur Verfügung stand. Deshalb war und ist die



Suche nach krankheitsmodifizierenden Therapien von großer Bedeutung. Insbesondere die Forschung an Immuntherapien, speziell an Antikörpern gegen  $\beta$ -Amyloid-Plaques, konnte kürzlich Erfolge erzielen. Diese Antikörper können den Abbau von abnormem  $\beta$ -Amyloid aus dem Gehirn stimulieren und das Fortschreiten der frühen AD verlangsamen. Sie sind zum Teil auch schon in den USA und der EU zugelassen (2,136-138). Diese und weitere vielversprechende spezifische Therapien zur Milderung des kognitiven Abbaus werden aktuell erforscht. Allerdings ist nicht von einer vollständigen Wiederherstellung der Ausgangsfunktionalität durch ebendiese Antikörper auszugehen, da die ersten Anzeichen und Symptome der AD erstmals klinisch auftreten, wenn bereits erhebliche, teilweise irreparable, Hirnschäden vorhanden sind. Daher müssen zukünftige spezifische Therapien möglichst in frühen Stadien der Erkrankung, optimalerweise vor Symptombeginn, eingeleitet werden (2,137). Aktuell erfolgt die Einteilung der Stadien beziehungsweise des Schweregrades einer Demenz zumeist anhand von neuropsychologischer Testung, wie beispielsweise mit dem MMST oder der CERAD-Plus Testbatterie. In dieser klinischen Einteilung können aber nur die bereits symptomatischen neuronalen Schäden und nicht die den Symptomen vorangehenden Hirnschäden berücksichtigt werden (61,71,139). Dies macht wiederum effektive Biomarker, welche eine frühzeitige Diagnose, eine Differenzierung zu anderen dementiellen Syndromen und auch eine objektive Einteilung des Schweregrades ermöglichen, notwendig. Die Analyse von Tracer-Verteilungsmustern in nuklearmedizinischen Verfahren wie der FDG-PET und der Amyloid-PET, scheinen hierfür großes Potential zu bieten.

Die bereits weit verbreitete FDG-PET-Bildgebung kann die kognitive Leistungsfähigkeit gut widerspiegeln. Dies liegt daran, dass Neurodegeneration und vaskuläre Dysfunktion dargestellt werden und somit ein breites Spektrum an Pathologien erfasst werden kann (140). Deshalb hat sich die Analyse von metabolischen Verteilungsmustern in der FDG-PET bei verschiedenen dementiellen Syndromen bereits als nützlicher Biomarker erwiesen. Die Demenzerkrankungen weisen jeweils ein krankheitstypisches Verteilungsmuster an Hypo- und Hypermetabolismus in der FDG-PET auf. Besonders bei der AD kann das Verteilungsmuster in der FDG-PET zur Diagnostik und teilweise auch zur Unterscheidung beitragen (10,41,42). Bei der AD zeigt sich Hypometabolismus vor allem im parietalen und temporalen Kortex (10,41,118) sowie im posterioren cingulären Kortex (39,41,112). Aber auch bei anderen dementiellen Syndromen, wie beispielsweise der DLB oder der FTLD wird die FDG-PET zur Diagnostik eingesetzt. Außerdem dient die Analyse des Glukosemetabolismus auch der Differenzierung der unterschiedlichen Demenzformen. Bei der DLB wurden ein verminderter parietotemporaler und okzipitaler Glukosemetabolismus festgestellt. Gleichzeitig besteht jedoch ein relativer Erhalt des posterioren cingulären Metabolismus, bekannt als cinguläres Inselzeichen (10,40,141). Das cinguläre Inselzeichen hat eine Spezifität von 100% für die Abgrenzung der DLB gegen die AD (40,142). Bei der FTD zeigt sich typischerweise der Hypometabolismus vor allem im frontalen Kortex, in anterioren temporalen Bereichen, den cingulären Gyri, dem Uncus und der Insula sowie in subkortikalen Bereichen, einschließlich der Basalganglien (Putamen und Globus pallidus) und

der medialen thalamischen Regionen (40,107). Somit ergibt sich aber auch, dass sich die Hypometabolismus-Verteilungsmuster der unterschiedlichen Demenz-Formen in der FDG-PET ähneln und sich in Teilen überschneiden. Deshalb ist die visuelle Auswertung allein oftmals nicht ausreichend, um die dementiellen Syndrome untereinander zu differenzieren und es bedarf einer genaueren Analyse der Verteilungsmuster. Einige Studien haben durch die Analyse der Asymmetrie der Hypometabolismus-Verteilungsmuster bei verschiedenen Erkrankungen bereits Erfolge erzielt (104,107,143,144).

Bei genauer Betrachtung der AD ergibt sich, dass die Neurodegeneration der linken Hemisphäre bei der AD meistens früher und ausgeprägter auftritt und schneller voranschreitet als rechts (75,115,116,145). Die Diagnostik der häufigeren links-asymmetrischen Fälle ist mit klinischer Testung gut möglich, da die Funktionen der linken Gehirnhälfte in klinischen Tests ausreichend geprüft werden (117,118,146,147). In einer geringeren Anzahl an Fällen wurde jedoch auch eine rechtsgerichtete Asymmetrie der Kortizes bei der AD beschrieben. Diese scheint seltener vorzukommen und weist eine andere Symptomatik als die links-asymmetrischen Fälle auf. Zu Beginn der Erkrankung ist eine rechtsdominante AD nicht selten oligosymptomatisch oder sogar asymptomatisch (148-150). Patienten mit rechtsgerichteter Asymmetrie, bei denen vor allem der temporo-parietale Bereich betroffen ist, zeigen schlechtere Leistungen in visuell-räumlichen Funktionstests bei erhaltenem verbalem Gedächtnis. Diese deutlich selteneren AD-Fälle zeichnen sich durch rechts-asymmetrische Atrophie, visuospatiale Dysfunktionen und teilweise auch paranoide Wahnvorstellungen aus (111,143,148-150). Die AD mit Rechtsasymmetrie wurde bisher nur spärlich untersucht und bietet viel Potential für weitere Forschung.

Asymmetrien zwischen den Hemisphären (kortikaler und subkortikaler Regionen) zeigen sowohl für die Unterscheidung der AD von anderen neurodegenerativen Erkrankungen, die Früherkennung beziehungsweise Erstdiagnose, als auch für den klinischen Verlauf und die Prognose hohes Potential. Sie scheinen ein besseres Diagnostikum zu sein als die bisher verwendete Volumenänderung eines Hirnbereichs im Verlauf der Erkrankung (100,129,130,151-154).

Auch bei anderen nuklearmedizinischen Verfahren, wie beispielsweise der bisher etwas weniger häufig genutzten Amyloid-PET, ist die Analyse der Tracer-Verteilungsmuster sinnvoll für die Diagnostik der AD. Die Amyloid-PET kann Amyloid-Plaques direkt nachweisen und somit eine Amyloid-Pathologie bestätigen oder ausschließen (10). Neuere Erkenntnisse weisen aber auf weiteres Potential der Amyloid-PET hin. Es konnte gezeigt werden, dass die Amyloid-PET in der Frühphase, also in der Perfusionsphase, ähnlich zur FDG-PET, die neuronale Schädigung des Gehirns beurteilen kann. Dabei dient die Tracerextraktion aus dem Blut als Surrogat für die Perfusion (155-160). Die zerebrale Perfusion als Biomarker für die AD und andere Demenzen wurde bereits in Studien mit der Perfusions-MRT (MRT mit arterieller Spinmarkierung) als Bildgebung genauer untersucht. Es wird vermutet, dass die Veränderungen der zerebralen Perfusion im Laufe der AD durch die Ausbreitung von Tau-Fibrillen, synaptische Dysfunktion und

axonale Degeneration hervorgerufen werden und somit als Folge der Neurodegeneration auftreten (161). Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass die zerebrale Perfusion gemessen in der Amyloid-PET vergleichbar ist mit der zerebralen Perfusion gemessen in der Perfusions-MRT und mit dem kognitiven Abbau in Zusammenhang steht (162). Demnach zeigt die Amyloid-PET in der Perfusionsphase Hypoperfusions-Muster, welche den Hypometabolismus-Mustern in der FDG-PET stark ähneln (156-158). Dies liegt vermutlich an der neurovaskulären Kopplung des metabolischen Bedarfs und des zerebralen Blutflusses (156,158,162). Jedoch ist zu beachten, dass die betroffenen Areale in der FDG-PET größer waren und somit vermutlich auch früher in der FDG-PET-Bildgebung sichtbar werden als die stoffwechselähnlichen Hypoperfusions-Areale in der Amyloid-PET (156-158). Die Hypoperfusion in der Perfusions-MRT scheint bei der Früherkennung von Hirnveränderungen weniger sensitiv zu sein als andere bildgebende Verfahren wie beispielsweise die FDG-PET, sie könnte sich aber als wertvoll für die Beurteilung des Schweregrads der Erkrankung erweisen (161). Bisher gibt es jedoch nur wenige Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen Hypoperfusions-Mustern in der Amyloid-PET-Perfusionsphase und dem klinischen Schweregrad der Demenz (155,156). Hier bedarf es noch weiterer Forschung und einer genauen Analyse der Perfusionsdefizit-Muster.

Daher wurde in dieser Dissertation das Potential von Tracer-Verteilungsmustern in der PET-Bildgebung für die Diagnostik der AD untersucht. Im Speziellen wurden die Verteilungsmuster des Glukosemetabolismus - dargestellt in der FDG-PET - zu Beginn und im Verlauf einer AD, sowie die Perfusionsdefizite - dargestellt mittels Amyloid-PET in der Perfusionsphase - begutachtet. Der Fokus lag dabei besonders auf asymmetrischen Verteilungsmustern des Glukosemetabolismus in der FDG-PET und den Mustern der Perfusionsdefizite in der Frühphasen-Amyloid-PET.

### **3. Inhalte der Promotionsthematik**

#### **3.1 Detektionslücke der rechts-asymmetrischen Neurodegeneration mittels CERAD Testbatterie bei Alzheimer-Krankheit**

In der ersten Studie dieser Promotionsarbeit wurde untersucht, wie sich asymmetrische Verteilungsmuster in der FDG-PET auf die Diagnose der AD mittels detaillierter klinischer neuropsychologischer Testung auswirken. Darüber hinaus wurden die Zusammenhänge zwischen kognitiver Testung und lateralisierter neuronaler Degeneration und Asymmetrie verglichen. Die Neurodegeneration in der FDG-PET wurde mittels Hypometabolismus, beziehungsweise in der MRT mittels Hippocampus-Atrophie, dargestellt. Schließlich wurde getestet, ob bestimmte Untertests der CERAD-Plus Testbatterie einen Zusammenhang mit asymmetrischer Degeneration aufweisen.

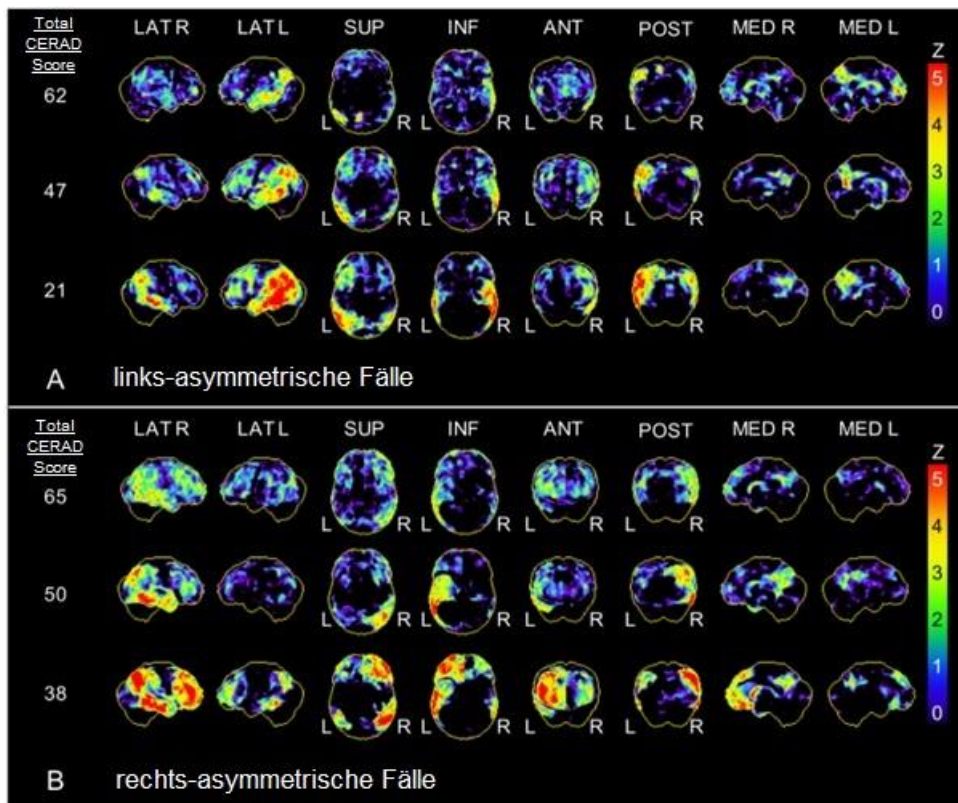
Es wurden 146 Fälle mit der klinischen Diagnose einer AD retrospektiv analysiert. Bei sechs Patienten wurde eine atypische AD diagnostiziert, bei 133 Patienten eine typische AD (n = 41 früh einsetzende AD, n = 92 spät einsetzende AD), und bei sieben Patienten wurde die AD nicht weiter spezifiziert. Bei 104 Patienten lagen Daten zur Händigkeit vor. Hierbei waren 90/104 Patienten (86,5%) waren Rechtshänder, 6/104 (5,8%) waren Linkshänder und 8/104 (7,7%) gaben an, beidhändig zu sein. Das Patientenkollektiv bestand aus Patienten des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München, welche zwischen 2010 und 2016 rekrutiert wurden. Diese wurden von den Abteilungen Neurologie, Psychiatrie und dem Institut für Schlaganfall- und Demenzforschung zugewiesen. Alle Patienten unterzogen sich einer klinischen Routine-Demenzuntersuchung und erhielten eine FDG-PET. Des Weiteren lagen bei 96/146 Patienten MRT-Bilder vor. Bei diesen 96 Patienten wurde in einer T1w-Sequenz die Scheltens-Skala (0-4), eine Skala für die Atrophie des medialen Temporallappen, von einem Experten der Radiologie visuell gebildet. Im Anschluss wurde die Asymmetrie der beiden Hippocampi durch die Differenz der linken und rechten Scheltens-Skala errechnet. Die FDG-PET Bilder wurden durch Nuklearmediziner visuell, anhand von dreidimensionalen stereotaktischen Oberflächen-Projektionen (3D-SSP) (163), befundet. Hierfür wurde die Neurodegeneration anhand der 3D-SSP visuell in vier Stufen (0-3) eingeteilt, wobei 0 für keine Neurodegeneration, 1 für eine leichte, 2 für eine moderate und 3 für eine schwere Neurodegeneration steht. Hieraus wurden Summenwerte für das gesamte Gehirn, jede Hemisphäre und die AD-typischen Unterregionen (parietaler, temporaler und posteriorer cingulärer Kortex) berechnet. Außerdem wurde eine semiquantitative Analyse der FDG-PET-Bilder mit dem Kleinhirn als Referenzregion durchgeführt. Somit ergaben sich die Verhältnisse der standardisierten Aufnahmewerte in der FDG-PET zur Referenzregion (engl. standardized uptake value ratio = SUVr). Anschließend wurden aus visuellem und semiquantitativem Rating die Asymmetrien zwischen den

Hemisphären und zwischen den AD-typischen Unterregionen (parietaler, temporaler und posteriorer cingulärer Kortex) berechnet, indem die Differenz zwischen linkem und rechtem Score beziehungsweise der Asymmetrie-Index gebildet wurde. Weiterhin unterzogen sich alle Patienten einer ausführlichen neuropsychologischen Testung einschließlich der CERAD-Plus Testbatterie. Aus den Rohwerten bestimmter Untertests der CERAD-Plus Testbatterie wurde der Total CERAD Score errechnet (Wortflüssigkeit (Tiere) (maximale Punktzahl = 24), MBNT (maximale Punktzahl = 15), Wortlisten Lernen (maximale Punktzahl = 30), Figuren Abzeichnen (maximale Punktzahl = 11), Wortlisten Abrufen (maximale Punktzahl = 10) und Wortliste Wiedererkennen (Diskriminierung) (maximale Punktzahl = 10); Maximalpunktzahl Total CERAD Score: 100 Punkte) (71). Eine Untergruppe von 49 Patienten erhielt eine wiederholte neuropsychologische Testung im Krankheitsverlauf.

Es konnte mittels multipler Regressionsanalyse gezeigt werden, dass die Asymmetrie in der FDG-PET, korrigiert für Alter, Geschlecht, Bildungsstand und Gesamtbelastung durch neuronale Degeneration, ein signifikanter Prädiktor für die aktuelle kognitive Beeinträchtigung ist (visuell:  $\beta = -0,288$ ,  $p < 0,001$ ; semiquantitativ:  $\beta = -0,451$ ,  $p < 0,001$ ). Im Gegensatz hierzu war die Asymmetrie der Atrophie der beiden Hippocampi in der MRT kein signifikanter Prädiktor für die aktuelle kognitive Beeinträchtigung ( $\beta = -0,034$ ,  $p = 0,731$ ).

Die Neurodegeneration der linken Hemisphäre wurde vom Total CERAD Score besser erfasst als die der rechten Hemisphäre, was sich in einer stärkeren Assoziation von der Neurodegeneration der linken Hemisphäre mit dem Total CERAD Score (visuell:  $\rho = -0,479$ ,  $p < 0,001$ , semiquantitativ:  $R = 0,497$ ,  $p < 0,001$ ) im Vergleich zur rechten Hemisphäre (visuell:  $\rho = -0,205$ ,  $p = 0,013$ ; semiquantitativ:  $R = 0,282$ ,  $p = 0,001$ ) widerspiegelte.

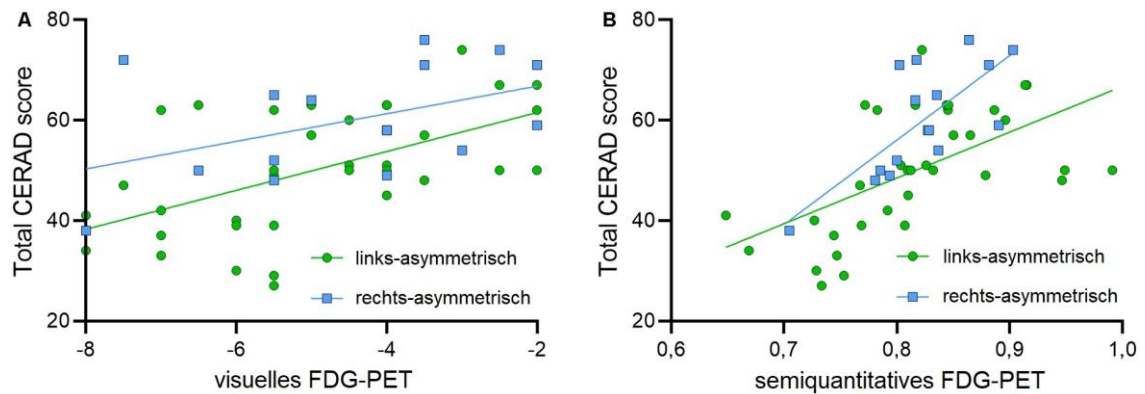
Um die Spezifität der Lateralisierung zu erhöhen, wurden asymmetrische Fälle mit nahezu unilateraler Neurodegeneration definiert. Die Einteilung der asymmetrischen Fälle erfolgte anhand der visuellen Rating-Skala. Eine Hemisphäre musste im visuellen Rating mindestens den Wert von 2,0 und die kontralaterale Hemisphäre einen Wert kleiner als 2,0 aufweisen. Somit konnten 35 überwiegend linkshemisphärisch und 16 überwiegend rechtshemisphärisch betroffene Fälle betrachtet werden (**Abbildung 1**).



**Abbildung 1: Beispiele von Fällen mit asymmetrischen metabolischen Verteilungsmustern.** 3D-SSP von Patienten mit (A) links-asymmetrischem und (B) rechts-asymmetrischem Hypometabolismus in der  $^{18}\text{F}$ -fluordesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET). CERAD, Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; R, rechts; L, links; LAT, lateral; SUP, superior; INF, inferior; ANT, anterior; POST, posterior; MED, medial. Die Farbskala drückt z-Scores gegen ein alters-gematchtes Normkollektiv aus.

Basierend auf Kreuzer et. al 2021

Beide Gruppen korrelierten signifikant mit dem Total CERAD Score (linkshemisphärisch: visuell:  $\rho = 0,571$ ,  $p < 0,001$ ; semiquantitativ:  $R = 0,575$ ,  $p < 0,001$ ; rechtshemisphärisch: visuell:  $\rho = 0,463$ ,  $p = 0,071$ ; semiquantitativ:  $R = 0,740$ ,  $p = 0,001$ ) (**Abbildung 2**). Jedoch zeigten die linkshemisphärisch betroffenen Fälle im Schnitt eine deutlich niedrigere Punktzahl im Total CERAD Score als die rechtshemisphärisch betroffenen Fälle. Im Mittel waren die linkshemisphärisch betroffenen Individuen um 9,9 Total CERAD Score Punkte schlechter als die rechtshemisphärisch betroffenen Fälle. Anschließend wurden die Verlaufsuntersuchungsdaten von 49 Probanden betrachtet und festgestellt, dass sich der Total CERAD Score durchschnittlich um  $-3,6 (\pm 7,4)$  Punkte pro Jahr verschlechterte. Somit ließ sich errechnen, dass rechtshemisphärisch betroffene Individuen 2,7 Jahre später als linkshemisphärisch betroffene Fälle den gleichen Punktestand im Total CERAD Score aufweisen. Infolgedessen ergab sich, dass bei rechtshemisphärisch Betroffenen die Neurodegeneration über den Total CERAD Score deutlich später erkannt wird als bei linkshemisphärisch betroffenen Fällen.



**Abbildung 2: Vergleich von Fällen mit links- und rechts-dominanter Lateralisierung.** Die Korrelationsdiagramme zeigen die Funktionen von (A) visuell bewerteter FDG-PET (Summe des visuellen Ratings linker bzw. rechter Hemisphäre) und (B) semiquantitativ analysierter FDG-PET (SUVr linker bzw. rechter Hemisphäre) mit dem Total CERAD Score für links- ( $n = 35$ , grüne Punkte) und rechts- ( $n = 16$ , blaue Quadrate) asymmetrische Fälle.

Basierend auf Kreuzer et. al 2021

Zuletzt wurde geprüft, ob einzelne Untertests der CERAD-Plus Testbatterie die rechts-asymmetrischen Fälle besser erkennen als der Total CERAD Score. Eine signifikante Korrelation der rechten Hemisphäre ergab sich lediglich mit dem „MMST“ und dem Untertest „Figuren Abzeichnen“. Diese korrelierten jedoch ebenfalls signifikant mit der linken Hemisphäre. Insgesamt zeigten 8/18 Untertests eine signifikante Korrelation mit den linkshemisphärischen Fällen.

Angesichts dieser Ergebnisse lässt sich schlussfolgern, dass die Asymmetrie in der FDG-PET als unabhängiger Prädiktor für kognitive Beeinträchtigung herangezogen werden kann. Allerdings ist zu bemerken, dass die CERAD-Plus Testbatterie vor allem die Neurodegeneration in der linken Hemisphäre prüft. Die Neurodegeneration der rechten Hemisphäre wird weitaus weniger dargestellt. Somit werden Patienten mit rechts-asymmetrischer Degeneration später diagnostiziert oder gar nicht erkannt.

Diese Ergebnisse wurden im Rahmen der Erst-Autorenschaft „*Detection Gap of Right-Asymmetric Neuronal Degeneration by CERAD Test Battery in Alzheimer’s Disease*“ im Februar 2021 im Journal „Frontiers in Aging Neuroscience“ veröffentlicht.

### **3.2 Korrelation der Frühphasen- $\beta$ -Amyloid-Positronen-Emissions-Tomographie und neuropsychologischen Tests bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit**

In der zweiten Studie wurde untersucht, ob Perfusionsdefizite in der Frühphasen-Amyloid-PET als Biomarker für die Diagnostik und Prognose der AD fungieren können. Es wurde ein Kollektiv von 82 Patienten, welche zwischen 2013 und 2021 am Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München die Diagnose AD erhielten, analysiert. Alle Patienten haben eine Amyloid-PET und eine ausführliche neuropsychologische Testung (maximal 90 Tage später als die Bildgebung), inklusive CERAD-Plus Testbatterie und MMST oder Montreal-Cognitive-Assessment-Test (MoCa), erhalten. Bei drei Patienten war kein MMST verfügbar, weshalb in diesen Fällen die Ergebnisse des MoCa in einen entsprechenden MMST-Wert umgerechnet wurden (164,165). Einschlusskriterium war weiterhin Amyloid-Positivität und Patienten mit atypischer AD oder gemischten Pathologien wurden aus der Studie ausgeschlossen. Bei 23 Patienten lagen weitere kognitive Testungen im Krankheitsverlauf vor. Die Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative hat in Anlehnung an das Braak-Stadien-System (histopathologische Stadieneinteilung der AD anhand der von Tau-Fibrillen betroffenen Areale) Bereiche von Interesse (engl. regions of interest = ROIs) definiert, welche auch in dieser Studie Anwendung fanden. Folgende ROIs wurden definiert: Regionen I/II = mesiotemporaler Lappen; Regionen III/IV = mesiookzipitaler Lappen, mittlerer und inferiorer temporaler Kortex, temporaler Pol, anteriorer und posteriorer cingulärer Kortex, insulärer Kortex; Regionen V/VI = orbitofrontaler, frontaler lateraler, frontaler medialer, superiorer temporaler, okzipitaler, superiorer und inferiorer parietaler Kortex, Precuneus, post- und präzentraler Kortex (166). Die Frühphasen-Amyloid-PET-Daten wurden automatisiert ausgewertet, indem die regionale Traceraktivität einzelner Hirnregionen auf die mittlere Gesamtaktivität des Patienten normalisiert und auf eine eingebaute FDG-PET-Normalkohorte bezogen wurde. Es wurden voxel-basierte volumengewichtete mittlere z-Scores für alle kortikalen Regionen beider Seiten sowie für die vordefinierten ROIs berechnet. Im Anschluss wurden die Patienten nach Schweregrad der AD in der Frühphasen-Amyloid-PET in Gruppen eingeteilt. Hierfür wurde ein Quotient berechnet aus den z-Scores der ROIs des Patienten durch die z-Scores der entsprechenden Regionen bei Patienten mit einem MMST-Wert über 27. Für die Stadieneinteilung wurde ein Grenzwert von -1,3 verwendet, um festzulegen, ob die Perfusion in einem Zielvolumen abnormal war (167). Somit ergab sich folgende Gruppeneinteilung: stage<sup>0</sup> (keine Region über dem Grenzwert, n = 25); stage<sup>I-II+</sup> (Regionen I/II über dem Grenzwert, n = 11); stage<sup>I-IV+</sup> (Regionen I/II, III/IV über dem Grenzwert, nicht aber V/VI, n = 13); stage<sup>I-VI+</sup> (alle Regionen I-VI über dem Grenzwert, n = 17); stage<sup>atypical+</sup> (vom Stadien-Schema abweichende Patienten, n = 16). Weiterhin wurden die Patienten entsprechend ihrem MMST-Wert klinisch in Gruppen eingeteilt (Gruppe I: MMST 28-30, n = 14; Gruppe II: MMST 24-27, n = 36; Gruppe III: MMST 18-23, n = 21; Gruppe IV: MMST 10-17, n = 11).



Es konnte mittels multipler linearer Regressionsanalyse ein Zusammenhang, korrigiert für Alter, Geschlecht und Bildung, zwischen dem Gesamtperfusionsdefizit und einigen regionalen Perfusionsdefiziten in der Frühphasen-Amyloid-PET mit der aktuellen kognitiven Leistung in dem MMST und der CERAD-Plus Testbatterie nachgewiesen werden (**Tabelle 1**).

	Frontal		Temporal		Mesio-temporal	Posteriorer cingulärer Kortex	Parietal		Occipital		Gesamt
	rechts	links	rechts	links	beide Seiten	beide Seiten	rechts	links	rechts	links	
<b>MMST</b>	0,13	0,19	0,23	0,37	0,27	0,20	0,09	0,14	0,16	0,18	0,35
<b>CERAD-Plus Testbatterie</b>											
Wortliste Lernen	0,14	0,19	0,19	0,27	0,28	0,12	0,07	0,14	0,13	0,12	0,26
Wortliste Abrufen	0,09	0,16	0,12	0,21	0,26	0,10	0,06	0,07	0,14	0,15	0,21
Wortliste Intrusionen	0,09	0,15	0,10	0,16	0,19	0,12	0,07	0,08	0,18	0,18	0,22
Wortliste Wiedererkennen	0,07	0,17	0,07	0,18	0,17	0,09	0,06	0,09	0,16	0,15	0,19
Wortliste Wiedererkennen Diskriminierung	0,10	0,15	0,08	0,18	0,17	0,10	0,07	0,09	0,15	0,16	0,20
Figuren Abzeichnen	0,07	0,19	0,10	0,17	0,19	0,11	0,17	0,09	0,18	0,19	0,22
Figuren Abrufen	0,09	0,15	0,13	0,15	0,20	0,11	0,08	0,09	0,19	0,17	0,22
Wortflüssigkeit (Tiere)	0,22	0,29	0,20	0,39	0,21	0,14	0,08	0,12	0,15	0,17	0,34
Phonematische Flüssigkeit (S-Wörter)	0,08	0,15	0,09	0,18	0,19	0,11	0,11	0,15	0,16	0,17	0,21
Boston Naming Test	0,14	0,24	0,16	0,31	0,26	0,11	0,06	0,09	0,13	0,12	0,26
Trail Making Test A	0,20	0,16	0,27	0,27	0,20	0,20	0,23	0,19	0,20	0,22	0,41
Total CERAD Score	0,17	0,23	0,13	0,28	0,22	0,12	0,07	0,09	0,15	0,16	0,26

**Tabelle 1: Multilineare Regression von neuropsychologischen Testergebnissen und regionalen Perfusionsdefiziten korrigiert für Alter, Geschlecht und Bildung. Die Tabelle zeigt die Assoziation  $r^2$ . Signifikante Assoziationen wurden blau markiert (helles blau:  $p < 0,05$ ; mittleres blau:  $p < 0,01$ ; dunkles blau:  $p < 0,001$ ). Das Gesamtperfusionsdefizit wurde durch die Summe aller z-Scores berechnet.**

Die stärkste regionale Assoziation der neuropsychologischen Testung, sowohl mittels MMST als auch mittels Total CERAD Score, fand sich mit dem linken Temporallappen (MMST:  $r^2 = 0,37$ ,  $p < 0,0001$ ; Total CERAD Score:  $r^2 = 0,28$ ,  $p < 0,01$ ). Bei Betrachtung der vordefinierten ROIs ergab sich ein signifikanter Zusammenhang von Perfusionsdefiziten in allen vordefinierten Regionen I-VI mit dem MMST ( $r^2 = 0,24-0,33$ ,  $p < 0,0001-0,003$ ) und dem Total CERAD Score ( $r^2 = 0,20-0,27$ ,  $p = 0,006-0,048$ ). Insgesamt zeigten aber die regionalen Perfusionsdefizite stärkere Assoziationen mit der neuropsychologischen Testung als die zusammengefassten Perfusionsdefizite in den vordefinierten ROIs.

Weiterhin ergab sich, dass das Frühphasen-Amyloid-PET-basierte Staging die meisten Patienten effektiv in verschiedene klinische Schweregrade der Demenz klassifizieren kann. Patienten, die als stage<sup>0</sup> und stage<sup>I-II+</sup> klassifiziert wurden, hatten zum Zeitpunkt der Bildgebung eine signifikant bessere kognitive Leistung als Patienten, die als stage<sup>I-IV+</sup> und stage<sup>I-VI+</sup> klassifiziert wurden (MMST:  $p = 0,014$ ; CERAD-Plus Testbatterie:  $p = 0,044$ ). Bei Beleuchtung der MMST-bezogenen klinischen Stadieneinteilung zeigten alle Gruppen die schwersten Perfusionsdefizite im Precuneus, im inferioren Parietallappen, im mittleren Temporallappen und im posterioren cingulären Gyrus. Mit zunehmendem klinischen Schweregrad der Demenz verschlechterten sich die Perfusionsdefizite in den beschriebenen Regionen sowie in weiteren Regionen wie dem Okzipitallappen, dem anterioren cingulären Gyrus und der Insula. Darüber hinaus nahmen die z-Scores mit zunehmendem klinischen Schweregrad in allen ROIs ab.

Es konnte ein Zusammenhang zwischen dem zukünftigen kognitiven Abbau und dem perfusionsbasierten Staging nachgewiesen und damit der Nutzen der Frühphasen-Amyloid-PET als Prädiktor für den Schweregrad der Neurodegeneration dargestellt werden. Hierfür wurde als Maß für die prozentuale jährliche kognitive Verschlechterung aus den klinischen Nachbeobachtungsdaten ( $n = 23$ ) ein Quotient aus dem Rückgang der neuropsychologischen Testung durch das Untersuchungsintervall in Jahren berechnet. Die Perfusionsdefizite in den Temporallappen konnten die künftige jährliche Verschlechterung der MMST-Werte, korrigiert für Alter, Geschlecht und Bildung, vorhersagen ( $r^2 = 0,29$ ,  $p = 0,037$ ), während es für das Gesamtperfusionsdefizit nur einen Trend gab ( $r^2 = 0,26$ ,  $p = 0,063$ ). Der stärkste Zusammenhang wurde für den linken inferioren temporalen Kortex festgestellt ( $r^2 = 0,38$ ,  $p = 0,008$ ). Das Perfusionsdefizit des inferioren Parietallappens zeigte wiederum eine gute Vorhersage der zukünftigen jährlichen Abnahme des Total CERAD Score ( $r^2 = 0,39-0,41$ ,  $p = 0,043-0,048$ ). Bei Betrachtung der ROIs, ergaben die Perfusionsdefizite der Regionen III/IV eine signifikante Assoziation und die Perfusionsdefizite der Regionen V/VI einen Trend zu einem Zusammenhang mit dem jährlichen prozentualen Rückgang der MMST-Werte ( $r^2 = 0,15$ ,  $p = 0,033$  und  $r^2 = 0,12$ ,  $p = 0,054$ ). Es gab keinen signifikanten Unterschied in der prozentualen jährlichen Verschlechterung bei Patienten, die in die Gruppen stage<sup>0</sup>, stage<sup>I-II+</sup>, stage<sup>I-IV+</sup> oder stage<sup>I-VI+</sup> eingeteilt waren.

Aus diesen Ergebnissen wird deutlich, dass das Gesamtperfusionsdefizit und regionale Perfusionsdefizite in der Frühphase der Amyloid-PET als objektiver Index für den Schweregrad der Neurodegeneration und als prognostischer Marker für den zukünftigen kognitiven Abbau bei der AD dienen können.

Diese Ergebnisse wurden im Rahmen der Ko-Autorenschaft „*Correlation of early-phase  $\beta$ -amyloid positron-emission-tomography and neuropsychological testing in patients with Alzheimer’s disease*“ im Februar 2025 im Journal „European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging“ veröffentlicht.

## 4. Zusammenfassung

Aktuell wird intensiv an Therapiemöglichkeiten der Alzheimer-Krankheit geforscht. Spezifische Therapien müssen allerdings für eine gute Wirksamkeit aufgrund der Irreversibilität der neuronalen Schäden optimalerweise in frühen Stadien der Erkrankungen eingeleitet werden. Dies erfordert eine akkurate und frühzeitige Diagnostik der Alzheimer-Krankheit. Derzeit ist eine gesicherte Diagnose der Alzheimer-Krankheit zu Lebzeiten eines Patienten jedoch nicht möglich und erfordert eine postmortale pathologische Untersuchung des Gehirns. Außerdem erfolgt zum aktuellen Zeitpunkt die Stadieneinteilung der Alzheimer-Krankheit zumeist anhand der klinischen Testung, was aber wegen nicht gemessener Ko-Pathologien und Schwankungen der Tagesform fehleranfällig ist. Daher sind objektive in-vivo-Biomarker, welche eine Alzheimer-Krankheit früh diagnostizieren und zu anderen dementiellen Syndromen abgrenzen können, sowie Biomarker, die mit der Schwere der Erkrankung und der Progressionsrate korrelieren, von entscheidender Bedeutung.

Ziel dieser Promotionsarbeit war es daher, Tracer-Verteilungsmuster in nuklearmedizinischen Bildgebungsverfahren als potentielle diagnostische Biomarker für die Alzheimer-Krankheit zu untersuchen. Im Speziellen wurden die Verteilungsmuster des Glukosemetabolismus - dargestellt mittels FDG-PET - sowie die Perfusionsdefizite - dargestellt in der Frühphasen-Amyloid-PET - zu Beginn und im Verlauf einer Alzheimer-Krankheit analysiert. Der Fokus lag dabei besonders auf asymmetrischen Verteilungsmustern des Glukosemetabolismus in der FDG-PET.

Das im ersten Projekt untersuchte Patientenkollektiv setzte sich aus 146 Patienten mit der Diagnose einer Alzheimer-Krankheit zusammen. Alle Patienten haben eine Bildgebung mittels FDG-PET, teilweise auch eine MRT ( $n = 96$ ), sowie eine ausführliche neuropsychologische Testung anhand der CERAD-Plus Testbatterie erhalten. Außerdem gab es von 49 Patienten eine neuropsychologische Verlaufsuntersuchung mittels CERAD-Plus Testbatterie. Aus den FDG-PET-Bilddaten wurden die Asymmetrien für jede Hemisphäre und für die typischen Unterregionen der Alzheimer-Krankheit (parietaler, temporaler und posteriorer cingulärer Kortex) berechnet. Aus den MRT-Bildern wurde die Scheltens-Skala (Atrophie-Index des medialen Temporallappen) visuell gebildet und hieraus die Asymmetrie der beiden Hippocampi berechnet. Weiterhin wurden anhand der FDG-PET-Bilddaten rechts- und links-asymmetrische Fälle definiert.

Es bestätigte sich auch in diesem Patientenkollektiv, dass die asymmetrischen Fälle mit Alzheimer-Krankheit zumeist eine überwiegend linkshemisphärische Degeneration aufweisen, und rechts-asymmetrische Fälle seltener auftreten. Des Weiteren stellte sich heraus, dass die Asymmetrie in der FDG-PET, korrigiert für Alter, Geschlecht, Bildungsstand und Gesamtbelastung durch neuronale Degeneration, ein signifikanter Prädiktor für die aktuelle kognitive Beeinträchtigung ist (visuell:  $\beta = -0,288$ ,  $p < 0,001$ ; semiquantitativ:  $\beta = -0,451$ ,  $p < 0,001$ ). Verglichen hiermit war die alleinige Asymmetrie der Hippocampus-Atrophie kein signifikanter Prädiktor des aktuellen kognitiven Status ( $\beta = -0,034$ ,  $p = 0,731$ ). Zudem bestätigte

sich, dass die Neurodegeneration der linken Hemisphäre in der klinischen neuropsychologischen Testung, gemessen mittels Total CERAD Score, deutlich besser erfasst wird als die der rechten Hemisphäre (linke Hemisphäre: visuell:  $\rho = -0,479$ ,  $p < 0,001$ ; semiquantitativ:  $R = 0,497$ ,  $p < 0,001$ ; rechte Hemisphäre: visuell:  $\rho = -0,205$ ,  $p = 0,013$ ; semiquantitativ:  $R = 0,282$ ,  $p = 0,001$ ). Auch bei Betrachtung der asymmetrischen Fälle bestätigte sich, dass die links-asymmetrischen Fälle in der klinischen neuropsychologischen Testung besser erfasst werden als die rechts-asymmetrischen. Linkshemisphärisch betroffene Patienten zeigten im Schnitt einen um 9,9 Punkte schlechteren Total CERAD Score als rechts-asymmetrische Fälle. In Kombination mit den Verlaufsuntersuchungsdaten ließ sich errechnen, dass rechts-asymmetrische Fälle im Mittel 2,7 Jahre später den gleichen Total CERAD Score erreichen und somit deutlich später klinisch erfasst werden. Aufgrund dessen ist zum einen von einer deutlich späteren Diagnose bei rechts-asymmetrischen Fällen auszugehen, und zum anderen möglicherweise auch von einer Unterdiagnostizierung. Deshalb sollte die Bewertung der Asymmetrie in der FDG-PET in die klinische Routine-Diagnostik der Alzheimer-Krankheit eingebunden werden. Besonders bei unklaren Fällen kann die diagnostische Sicherheit verbessert werden. Außerdem sollte bei klinisch unklaren Fällen mit Verdacht auf rechts-asymmetrische Alzheimer-Krankheit eine FDG-PET mit Analyse der asymmetrischen Neurodegeneration zur Sicherung der Diagnose einer Alzheimer-Krankheit in Erwägung gezogen werden. Auch eine genauere Betrachtung der einzelnen Untertests der CERAD-Plus Testbatterie ergab keine bessere Erfassung der rechts-asymmetrischen Fälle. Lediglich der „MMST“ und das „Figuren Abzeichnen“ zeigten eine signifikante Korrelation mit der rechten Hemisphäre. Somit wird klar, dass die Darstellung der rechten Gehirnhälfte in der aktuellen neuropsychologischen Testung unzureichend ist. Es sollten weitere Tests einbezogen werden, welche Defizite in der rechten Hemisphäre besser untersuchen können.

Aufgrund dieser vielversprechenden Ergebnisse stellte sich anschließend die Frage, ob auch die Analyse der Tracer-Verteilung in anderen nuklearmedizinischen Verfahren, wie beispielsweise der Frühphasen-Amyloid-PET, ebenso gute Resultate erzielen kann. Es erfolgte daher die Untersuchung der Frühphasen-Amyloid-PET-Bilddaten von 82 Patienten mit der Diagnose Alzheimer-Krankheit. Alle Patienten haben maximal 90 Tage nach der Bildgebung eine neuropsychologische Testung (CERAD-Plus Testbatterie und MMST/MoCA) erhalten. Von 23 Patienten lagen außerdem weitere kognitive Testungen im Krankheitsverlauf vor. Aus den Frühphase-Amyloid-PET-Bilddaten wurden die Perfusionsdefizite (regional und gesamt) berechnet. Die Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative hat in Anlehnung an das Braak-Stadien-System (histopathologische Stadieneinteilung der Alzheimer-Krankheit anhand der von Tau-Fibrillen betroffenen Areale) Bereiche von Interesse definiert. Die Patienten wurden anhand der regionalen Perfusionsdefizite in den vorbestimmten Regionen in Gruppen ( $\text{stage}^0$ ,  $\text{stage}^{\text{I-II}+}$ ,  $\text{stage}^{\text{I-IV}+}$ ,  $\text{stage}^{\text{I-VI}+}$  und  $\text{stage}^{\text{atypical}+}$ ) eingeteilt.

Es bestätigte sich, dass eine geringere kognitive Leistung, also ein höherer klinischer Schweregrad der Alzheimer-Krankheit, gemessen mit MMST und CERAD-Plus Testbatterie, mit

Hypoperfusion in der Frühphasen-Amyloid-PET assoziiert ist. Hierbei war der klinische Schweregrad der Alzheimer-Erkrankung stärker mit linkshemisphärischen Perfusionsdefiziten assoziiert und die Alzheimer-Krankheit wies ein eher linkslastiges Muster der Neurodegeneration und Amyloid-Pathologie auf. Dies zeigte sich in einem stärkeren Zusammenhang zwischen Perfusionsdefiziten der linken Hemisphäre mit der aktuellen kognitiven Leistung im MMST und der CERAD-Plus Testbatterie. Die stärkste regionale Assoziation der neuropsychologischen Testung ergab sich hierbei mit dem linken Temporallappen (MMST:  $r^2 = 0,37$ ,  $p < 0,0001$ ; Total CERAD Score:  $r^2 = 0,28$ ,  $p < 0,01$ ). Weiterhin konnte der Nutzen der Perfusionsdefizite in der Frühphasen-Amyloid-PET als objektiver Index für den Schweregrad der Neurodegeneration aufgezeigt werden. Die als stage<sup>0</sup> und stage<sup>I-II+</sup> definierten Patienten wiesen signifikant bessere neuropsychologische Leistungen auf als Patienten, die als stage<sup>IV+</sup> und stage<sup>VI+</sup> eingestuft wurden und es konnte die Mehrheit der Patienten anhand des Frühphasen-Amyloid-PET-basierten Stagings effektiv in verschiedene klinische Schweregrade der Demenz klassifiziert werden. Zudem war festzustellen, dass die Perfusionsdefizite in der Frühphase der Amyloid-PET als prognostische Marker für den künftigen kognitiven Abbau bei der Alzheimer-Krankheit fungieren können. Es konnte ein Zusammenhang zwischen globalen beziehungsweise regionalen Perfusionsdefiziten in der Frühphasen-Amyloid-PET und dem zukünftigen kognitiven Abbau - gemessen mittels neuropsychologischer Testungen im Krankheitsverlauf von 23 Patienten - dargestellt werden. Der prozentuale Rückgang der neuropsychologischen Testung (MMST und Total CERAD Score) war mit Hypoperfusion in temporalen und parietalen Regionen verbunden und die Perfusionsdefizite in diesen Regionen boten einen guten Vorhersagewert für die zukünftige jährliche Abnahme des MMST (Temporallappen:  $r^2 = 0,29$ ,  $p = 0,037$ ; linker inferiorer Temporallappen:  $r^2 = 0,38$ ,  $p = 0,008$ ) und des Total CERAD Score (inferiorer Parietallappen:  $r^2 = 0,39 - 0,41$ ,  $p = 0,043 - 0,048$ ).

In diesem Promotionsprojekt wird das Potential der Analyse von metabolischen Verteilungsmustern in der FDG-PET und der Analyse der Perfusionsdefizite in der Frühphase-Amyloid-PET für die Diagnostik der Alzheimer-Krankheit verdeutlicht. Es konnte aufgezeigt werden, dass die Bewertung der Asymmetrie in der FDG-PET als diagnostisches Mittel mehr Einzug in die klinische Routine-Diagnostik der Alzheimer-Krankheit erhalten sollte. Vor allem in klinisch unklaren Fällen mit Verdacht auf rechts-asymmetrische Alzheimer-Krankheit kann eine FDG-PET mit Analyse der asymmetrischen Neurodegeneration zur Sicherung der Diagnose der Alzheimer-Krankheit in Erwägung gezogen werden. Bezüglich der klinischen neuropsychologischen Testung wird anhand der Ergebnisse klar, dass neue Tests in Betracht gezogen werden sollten, welche Defizite in der rechten Hemisphäre - vor allem mittels Messung von Verhalten - besser abbilden können. Bezüglich der Frühphase-Amyloid-PET konnte das Potential von Perfusionsdefiziten für den Nachweis der Neurodegeneration und als prognostischer Marker für den zukünftigen kognitiven Abbau bei der Alzheimer-Krankheit belegt werden. Damit können diese womöglich nicht nur für diagnostische Zwecke nützlich sein, sondern auch als ein Instrument zur Abschätzung des patientenspezifischen Risikos für das Fortschreiten

der Alzheimer-Krankheit dienen. Die Möglichkeit, zwei Biomarker-Kategorien (Neurodegeneration und  $\beta$ -Amyloid) in einer Untersuchung zu bewerten, könnte den Bedarf an weiteren diagnostischen Verfahren bei der Abklärung von Patienten mit Verdacht auf Alzheimer-Krankheit verringern.

## 5. Abstract

Treatment options for Alzheimer's disease are currently being intensively researched. However, due to the irreversibility of neuronal damage, specific therapies optimally have to be initiated at an early stage of the disease. This requires an accurate and early diagnosis of Alzheimer's disease. Nowadays, however, a reliable diagnosis of Alzheimer's disease is not possible during the lifetime of a patient, and requires the postmortem pathological examination of the brain. In addition, the staging of Alzheimer's disease is presently based primarily on clinical testing which is prone to errors due to unmeasured copathologies and day-to-day fluctuations. Therefore, objective in vivo biomarkers that can diagnose Alzheimer's disease early and differentiate it from other dementia syndromes, as well as biomarkers that correlate with disease severity and the rate of progression, are crucial. The aim of this doctoral thesis was therefore to investigate tracer distribution patterns in nuclear imaging techniques as potential diagnostic biomarkers for Alzheimer's disease. Specifically, distribution patterns of glucose metabolism - visualized by FDG-PET - and perfusion deficits - visualized by early-phase  $\beta$ -amyloid-PET - were analyzed at the onset and during the course of Alzheimer's disease. The focus was particularly on asymmetric distribution patterns of glucose metabolism in FDG-PET.

The study population examined in the first project consisted of 146 patients diagnosed with Alzheimer's disease. All patients received an FDG-PET imaging, in some cases also MRI (n = 96), as well as an elaborate neuropsychological examination via the CERAD-Plus test battery. Moreover, 49 patients had a neuropsychological follow-up assessment. Based on the FDG-PET imaging data, the asymmetries for each hemisphere and for the typical subregions of Alzheimer's disease (parietal, temporal and posterior cingulate cortex) were calculated. The Scheltens scale (atrophy index of the medial temporal lobe) was visually generated from the MRI images, and the asymmetry of the two hippocampi was calculated from this. Furthermore, right- and left-asymmetric cases were defined based on the FDG-PET imaging data.

In this patient cohort, it was also confirmed that the asymmetric cases of Alzheimer's disease mostly exhibit a predominantly left-hemispheric degeneration, while right-asymmetric cases are less common. Additionally, asymmetry in FDG-PET, adjusted for age, sex, educational level, and total burden of neuronal degeneration, was found to be a significant predictor of current cognitive impairment (visual:  $\beta = -0.288$ ,  $p < 0.001$ ; semiquantitative:  $\beta = -0.451$ ,  $p < 0.001$ ). Compared to this, the hippocampal atrophy asymmetry by itself was not a significant predictor of the present cognitive status ( $\beta = -0.034$ ,  $p = 0.731$ ). Furthermore, it was verified that the neurodegeneration of the left hemisphere is significantly better detected in clinical neuropsychological testing, measured by the total CERAD score, than that of the right hemisphere (left hemisphere: visual:  $\rho = -0.479$ ,  $p < 0.001$ ; semiquantitative:  $R = 0.497$ ,  $p < 0.001$ ; right hemisphere: visual:  $\rho = -0.205$ ,  $p = 0.013$ ; semiquantitative:  $R = 0.282$ ,  $p = 0.001$ ). Likewise, when investigating the asymmetric cases, it was confirmed that left-asymmetric cases are better detected in clinical neuropsychological testing than the right-asymmetric ones. Patients whose left hemisphere was



affected showed on average a total CERAD score 9.9 points worse than right-asymmetric patients. Combined with the follow-up data, it was calculated that right-asymmetric patients reach the same total CERAD score on average 2.7 years later, and are thus clinically diagnosed significantly later. Hence, a later diagnosis of right-asymmetric cases can be assumed, and possibly also an underdiagnosis. Therefore, the assessment of asymmetry in FDG-PET should be included into the routine clinical diagnostics of Alzheimer's disease. This can improve diagnostic certainty, particularly in unclear cases. Moreover, in clinically uncertain cases with suspected right-asymmetric Alzheimer's disease, an FDG-PET with an analysis of asymmetric neurodegeneration should be considered to confirm the diagnosis of Alzheimer's disease. A closer look at the individual subtests of the CERAD-Plus test battery did not yield a better coverage of the right-asymmetric cases either. Solely the subtests MMSE and constructional praxis revealed a significant correlation with the right hemisphere. This clearly demonstrates that the current neuropsychological testing does not adequately address the right hemisphere. Additional tests should be considered to better investigate deficits in the right hemisphere.

Due to these promising results, the question arose whether the examination of the tracer distribution in other nuclear medicine techniques, such as the early-phase  $\beta$ -amyloid-PET, could achieve equally good results. Therefore, early-phase  $\beta$ -amyloid-PET imaging data of 82 patients diagnosed with Alzheimer's disease were analyzed. Within 90 days of imaging all patients were neuropsychologically tested (CERAD-Plus test battery and MMSE/MoCA). Further cognitive tests were also available for 23 patients during the course of their disease. The perfusion deficits (regional and global) were calculated from the early-phase  $\beta$ -amyloid-PET imaging data. The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative defined regions of interest similar to the Braak staging system (histopathological staging of Alzheimer's disease based on areas affected by tau fibrils). Patients were categorized into groups (stage<sup>0</sup>, stage<sup>I-II+</sup>, stage<sup>I-IV+</sup>, stage<sup>I-VI+</sup> and stage<sup>atypical+</sup>) based on regional perfusion deficits in the predefined regions.

It was confirmed that lower cognitive performance, that is higher clinical severity of Alzheimer's disease, as measured by MMSE and CERAD-Plus test battery, is associated with hypoperfusion in early-phase  $\beta$ -amyloid-PET. Here, Alzheimer's disease showed a more left-dominant pattern of  $\beta$ -amyloid pathology as well as neurodegeneration, and the clinical severity of Alzheimer's disease revealed a stronger association with left-hemispheric perfusion deficits. This was reflected in a stronger association between left-hemispheric perfusion deficits and current cognitive performance in MMSE and CERAD-Plus test battery. The strongest regional association of neuropsychological testing was found with the left temporal lobe (MMSE:  $r^2 = 0.37$ ,  $p < 0.0001$ ; total CERAD score:  $r^2 = 0.28$ ,  $p < 0.01$ ). Furthermore, the usefulness of perfusion deficits in early-phase  $\beta$ -amyloid-PET as an objective index of neurodegeneration severity was demonstrated. Patients belonging to the groups stage<sup>0</sup> and stage<sup>I-II+</sup> revealed significantly better neuropsychological performance than patients classified as stage<sup>I-IV+</sup> and stage<sup>I-VI+</sup>, and most patients could effectively be divided into different clinical severity levels of dementia using early-phase  $\beta$ -amyloid-PET-based staging. In addition, it was shown that perfusion deficits in early-

phase  $\beta$ -amyloid-PET can serve as prognostic markers of future cognitive decline in Alzheimer's disease. A correlation was demonstrated between global and regional perfusion deficits in early-phase  $\beta$ -amyloid-PET and future cognitive decline, measured by neuropsychological testing during the disease of 23 patients. The percentage decline in neuropsychological testing (MMSE and total CERAD score) was associated with hypoperfusion in temporal and parietal regions, and perfusion deficits in these regions provided a strong predictor of the future annual decline in MMSE (temporal lobe:  $r^2 = 0.29$ ,  $p = 0.037$ ; left inferior temporal lobe:  $r^2 = 0.38$ ,  $p = 0.008$ ) and total CERAD score (inferior parietal lobe:  $r^2 = 0.39 - 0.41$ ,  $p = 0.043 - 0.048$ ).

This doctoral thesis outlines the potential of analyzing metabolic distribution patterns in FDG-PET and perfusion deficits in early-phase  $\beta$ -amyloid-PET for the diagnosis of Alzheimer's disease. It was proven that the assessment of asymmetry in FDG-PET should be incorporated as a diagnostic tool into the routine clinical diagnostics of Alzheimer's disease. Especially in clinically uncertain cases with suspected right-asymmetric Alzheimer's disease, an FDG-PET scan along with an analysis of asymmetric neurodegeneration can be considered to confirm the diagnosis of Alzheimer's disease. The results highlight that new tests should be included in clinical neuropsychological testing which can better map deficits in the right hemisphere, particularly by measuring behavior. Regarding early-phase  $\beta$ -amyloid-PET, the potential of perfusion deficits for the proof of neurodegeneration and as a prognostic marker for future cognitive decline in Alzheimer's disease was demonstrated. As a result, these may not only be useful for diagnostic purposes but, also represent a tool for estimating the patient-specific risk of progression of Alzheimer's disease. The ability to assess two biomarker categories (neurodegeneration and  $\beta$ -amyloid) in one investigation could reduce the need for further diagnostic procedures in the workup of patients with suspected Alzheimer's disease.

## 6. Veröffentlichung I



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

Annika Kreuzer<sup>1</sup>, Julia Sauerbeck<sup>1</sup>, Maximilian Scheifele<sup>1</sup>, Anna Stockbauer<sup>1</sup>, Sonja Schönecker<sup>2</sup>, Catharina Prix<sup>2</sup>, Elisabeth Wlasich<sup>2</sup>, Sandra V. Loosli<sup>2</sup>, Philipp M. Kazmierczak<sup>3</sup>, Marcus Unterrainer<sup>1,3</sup>, Cihan Catak<sup>4</sup>, Daniel Janowitz<sup>4</sup>, Oliver Pogarell<sup>5</sup>, Carla Palleis<sup>2,6</sup>, Robert Perneczky<sup>5,6,7,8</sup>, Nathalie L. Albert<sup>1</sup>, Peter Bartenstein<sup>1,7</sup>, Adrian Danek<sup>2</sup>, Katharina Buerger<sup>4,6</sup>, Johannes Levin<sup>2,6</sup>, Andreas Zwergal<sup>2</sup>, Axel Rominger<sup>1,7,9</sup>, Matthias Brendel<sup>1,7</sup> and Leonie Beyer<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Nuclear Medicine, University Hospital, Ludwig-Maximilians-University Munich, Munich, Germany, <sup>2</sup>Department of Neurology, University Hospital, Ludwig-Maximilians-University, Munich, Germany, <sup>3</sup>Department of Radiology, University Hospital, Ludwig-Maximilians-University, Munich, Germany, <sup>4</sup>Institute for Stroke and Dementia Research, University Hospital, Ludwig-Maximilians-University, Munich, Germany, <sup>5</sup>Department of Psychiatry, University Hospital, Ludwig-Maximilians-University, Munich, Germany, <sup>6</sup>DZNE—German Center for Neurodegenerative Diseases, Munich, Germany, <sup>7</sup>Munich Cluster for Systems Neurology (SyNergy), Munich, Germany, <sup>8</sup>Ageing Epidemiology (AGE) Research Unit, School of Public Health, Imperial College, London, United Kingdom, <sup>9</sup>Department of Nuclear Medicine Inselspital, University of Bern, Bern, Switzerland

### OPEN ACCESS

#### Edited by:

Carlos J. Rodriguez-Ortiz,  
University of California, Irvine,  
United States

#### Reviewed by:

Takahito Yoshizaki,  
Keio University, Japan  
Claudia Jacova,  
Pacific University, United States

#### \*Correspondence:

Leonie Beyer  
leonie.beyer@med.uni-muenchen.de

Received: 29 September 2020

Accepted: 04 January 2021

Published: 02 February 2021

#### Citation:

Kreuzer A, Sauerbeck J, Scheifele M, Stockbauer A, Schönecker S, Prix C, Wlasich E, Loosli SV, Kazmierczak PM, Unterrainer M, Catak C, Janowitz D, Pogarell O, Palleis C, Perneczky R, Albert NL, Bartenstein P, Danek A, Buerger K, Levin J, Zwergal A, Rominger A, Brendel M and Beyer L (2021) Detection Gap of Right-Asymmetric Neuronal Degeneration by CERAD Test Battery in Alzheimer's Disease. *Front. Aging Neurosci.* 13:611595. doi: 10.3389/fnagi.2021.611595

**Objectives:** Asymmetric disease characteristics on neuroimaging are common in structural and functional imaging of neurodegenerative diseases, particularly in Alzheimer's disease (AD). However, a standardized clinical evaluation of asymmetric neuronal degeneration and its impact on clinical findings has only sporadically been investigated for F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (F-18-FDG-PET). This study aimed to evaluate the impact of lateralized neuronal degeneration on the detection of AD by detailed clinical testing. Furthermore, we compared associations between clinical evaluation and lateralized neuronal degeneration between FDG-PET hypometabolism and hippocampal atrophy. Finally, we investigated if specific subtests show associations with lateralized neuronal degeneration.

**Methods:** One-hundred and forty-six patients with a clinical diagnosis of AD (age  $71 \pm 8$ ) were investigated by FDG-PET and the "Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease" (CERAD) test battery. For assessment of neuronal degeneration, FDG-PET hypometabolism in brain regions typically affected in AD were graded by visual (3D-surface projections) and semiquantitative analysis. Asymmetry of the hippocampus (left-right) in magnetic resonance tomography (MRI) was rated visually by the Scheltens scale. Measures of asymmetry were calculated to quantify lateralized neuronal degeneration and asymmetry scores were subsequently correlated with CERAD.

**Results:** Asymmetry with left-dominant neuronal degeneration to FDG-PET was an independent predictor of cognitive impairment (visual:  $\beta = -0.288$ ,  $p < 0.001$ ; semiquantitative:  $\beta = -0.451$ ,  $p < 0.001$ ) when controlled for age, gender, years of education and total burden of neuronal degeneration, whereas hippocampal asymmetry

to MRI was not ( $\beta = -0.034$ ;  $p = 0.731$ ). Direct comparison of CERAD-PET associations in cases with right- and left-lateralized neuronal degeneration estimated a detection gap of 2.7 years for right-lateralized cases. Left-hemispheric neuronal degeneration was significantly associated with the total CERAD score and multiple subscores, whereas only MMSE (semiquantitative:  $\beta = 0.429$ ,  $p < 0.001$ ) and constructional praxis (semiquantitative:  $\beta = 0.292$ ,  $p = 0.008$ ) showed significant associations with right-hemispheric neuronal degeneration.

**Conclusions:** Asymmetry of deteriorated cerebral glucose metabolism has a significant impact on the coupling between neuronal degeneration and cognitive function. Right dominant neuronal degeneration shows a delayed detection by global CERAD testing and requires evaluation of specific subdomains of cognitive testing.

**Keywords:** cognitive performance, Alzheimer's disease, FDG-PET, hippocampal atrophy, asymmetry

## INTRODUCTION

Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative disease, causing an enormous burden on patients, relatives, and caregivers, and the whole health care system (De Deyn et al., 2011; Colucci et al., 2014; Peña-Longobardo and Oliva-Moreno, 2015; Marečková and Zahálková, 2016). Accurate early diagnosis and prediction of further cognitive deterioration is essential. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (F-18-FDG-PET) of the brain has been a decisive diagnostic tool for several years (Sperling et al., 2011; Perani et al., 2014; Salmon et al., 2015; Brugnolo et al., 2019) and has been recommended for differential diagnosis of AD especially in clinically ambiguous or early cases by the Delphi consensus of the European Association of Nuclear Medicine (EANM) and the European Academy of Neurology (EAN; Nobili et al., 2018).

To support the clinical diagnosis, a biomarker-based diagnostic scheme has been proposed for AD including categorization for amyloid, tau, and existing neuronal degeneration (ATN scheme; Jack and Holtzman, 2013; Jack et al., 2016, 2018). Neuronal degeneration in AD can be assessed by cranial magnetic resonance imaging (MRI) or FDG-PET (Jack et al., 2016), often presenting with asymmetric patterns. Hippocampal atrophy has been predominantly found in the left hemisphere in subjects with mild cognitive impairment (MCI) and AD (Shi et al., 2009) and asymmetry of the hippocampus, amygdala, caudate and cortex was predictive of disease progression from MCI to AD (Wachinger et al., 2016) and associated with AD-related single nucleotide polymorphisms (Wachinger et al., 2018). Asymmetric neuronal degeneration is correlated with asymmetries of amyloid burden, both concordant with lateralized cognitive symptoms (Frings et al., 2015). However, only a few studies are dealing with the clinical impact of asymmetric neuronal degeneration patterns.

The "Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease" (CERAD) test battery is a widespread and well recognized clinical neuropsychological testing method for determining AD (Welsh et al., 1994). Total CERAD scores, published by Chandler et al. (2005) also allow judging the

severity of AD, which is an advantage over screening methods like Mini-Mental-State-Examination (MMSE; Chandler et al., 2005; Ehrensperger et al., 2010; Wolfgruber et al., 2014). We previously found that FDG-PET abnormalities in AD-typical brain regions and CERAD total scores are well associated with clinical AD (Beyer et al., 2019). Earlier results indicated that individual scores of the CERAD battery provide a good representation of the left-hemispheric dysfunction in AD patients but impairment of the right hemisphere appears to be only poorly represented (Teipel et al., 2006).

This study aimed to evaluate the impact of lateralized neuronal degeneration on the detection of AD by detailed clinical testing with the integration of the timeline of clinical progression. Furthermore, we compared associations between clinical evaluation and lateralized neuronal degeneration between FDG-PET and hippocampal atrophy to structural MRI. Finally, we investigated if specific subtests of the CERAD battery show associations with lateralized neuronal degeneration.

## MATERIALS AND METHODS

### Study Design Patient Enrolment

The study included 146 patients with a clinical diagnosis of AD. All suspected AD cases were confirmed in clinical follow-up ( $23.7 \pm 13.8$  months) and a subset of  $n = 49$  received repeated neuropsychological testing including the CERAD test battery. The subjects were recruited and scanned in a clinical setting at the University of Munich (Department of Nuclear Medicine) between 2010 and 2016. Patients had been referred by the Departments of Neurology, Psychiatry, and Institute for Stroke and Dementia Research. The majority of patients were recruited *via* specialized outpatient clinics. Data analysis was approved by the local ethics committee (19-004). All subjects underwent clinical dementia workup, including detailed cognitive testing and FDG-PET. Data on handedness was available in 104/146 patients.

### Clinical Assessment and Cognitive Testing

Neurological examination and neuropsychological testing were performed including the CERAD battery plus Trail-Making Test



A and B and verbal fluency tests (CERAD+; Morris et al., 1989), resulting in raw values and Z-scores for all subtests. We created a total CERAD score by summing up the raw values from the individual CERAD subtests by inclusion of subtests as described earlier (Chandler et al., 2005; Beyer et al., 2019): verbal fluency (maximum score = 24), modified BNT (maximum score = 15), word list learning (maximum score = 30), constructional praxis (maximum score = 11), word list recall (maximum score = 10), word list recognition discriminability (maximum score = 10). Thus, the maximum achievable score was 100 (Chandler et al., 2005). For patients with clinical follow-up examination, the annual change of total CERAD was calculated. Age, gender, and years of education (YoE) were obtained as covariates.

### MRI

MRI (1.5/3.0 Tesla magnets) using a T1w sequence for hippocampal atrophy evaluation was available from 96/146 included patients. The Scheltens scale, a score for medial temporal lobe atrophy which ranges from 0 to 4, was rated visually by an expert in Radiology (Minoshima et al., 1995). A summed score was built for both hippocampi and asymmetry was quantified as the difference between left and right scoring.

### FDG-PET

#### FDG-PET Acquisition

FDG was purchased commercially. All FDG-PET images were created using either a 3-dimensional GE Discovery 690 PET/CT scanner or a Siemens ECAT EXACT HR+ PET scanner. Each subject fasted for at least 6 h, resulting in a plasma glucose level less than 120 mg/dl (6.7 mM) at the time of the tracer administration. All patients were injected i.v. with a dose of  $142 \pm 8$  MBq FDG as a slow bolus while sitting quietly in a room with a low noise level and dimmed light. A static emission frame was acquired from 30 to 60 min p.i. for the Siemens ECAT EXACT HR+ PET scanner, respectively from 30 to 45 min p.i. for the Discovery 690 PET/DT. For attenuation correction, a transmission scan with external  $^{68}\text{Ge}$ -sources (Siemens) or a low-dose CT was performed before the static acquisition. PET data were reconstructed iteratively (GE) or with filtered back-projection (Siemens).

#### Visual Analysis of FDG-PET

Three-dimensional stereotactic surface projections (3D-SSP; Minoshima et al., 1995) were created using the software Neurostat (Department of Radiology, University of Washington, Seattle, WA, USA) for visual image interpretation. Visual assessment of the 3D-SSP images was carried out by an expert in Nuclear Medicine using tracer uptake and Z-score maps (global mean scaling). Voxel-wise Z-scores were calculated in Neurostat by comparing the individual tracer uptake to historical FDG-PET images from a healthy age-matched cohort ( $n = 18$ ). The reader had access to clinical information and structural imaging. A simplified approach of the *t*-sum method published by Herholz et al. (2002) was performed for visual quantification as previously published (Beyer et al., 2019). In brief, the rating was grouped into four grades of neuronal degeneration ranging from 0 to 3, where 0 is no neuronal degeneration, 1 is mild

neuronal degeneration, 2 is moderate neuronal degeneration, and 3 is severe neuronal degeneration. Preselected AD-typical regions in FDG-PET were graded: the bilateral parietal lobe, bilateral temporal lobe, and bilateral posterior cingulate cortex. Summed scores were calculated for the whole brain and each hemisphere (scores 0 to 9). Asymmetry was calculated as the difference between the left and right hemisphere or subregion (left-right). A subset of half of the patients ( $n = 73$ ) was rated twice by the first reader and by one additional expert in Nuclear Medicine to test for intra-/inter-rater reliability.

#### Semiquantitative Analysis of FDG-PET

Also, semiquantitative analysis of FDG-PET was conducted. The images have been anonymized before analysis. PMOD software (version 3.5, PMOD Technologies Limited, Zürich, Switzerland) was used for coregistration of all individual FDG-PET image volumes to an in-house FDG-PET template within the MNI space (Daerr et al., 2017). In analogy to the visual analysis, we measured the mean activity within bilateral parietal, bilateral temporal, and bilateral posterior cingulate cortex volumes of interest (VOIs) of the Hammers atlas (Hammers et al., 2003) and scaled the measured regional activities by a cerebellum reference region to generate standardized uptake value ratios (SUVr). Asymmetry was calculated by the Asymmetry-Index [AI = (left - right)/(left + right) \* 100] for hemispheres and subregions.

#### Calculations and Statistical Analysis

Mean visual ratings, semiquantitative results, and mean asymmetries were calculated for each hemisphere and subregions (parietal, temporal, and posterior cingulate cortex). Intra-/inter-rater agreement were assessed by intra-/inter-class correlation coefficients. Visual ratings and semiquantitative results of both hemispheres and separately for the left/right hemisphere were correlated using Pearson's correlation coefficient. FDG-PET results were compared between sides using a Wilcoxon test for visual and two-sided *t*-test for semiquantitative analysis. Mean asymmetry was compared between the whole hemisphere and subregions by a one-way ANOVA. Asymmetry indices of all cortical regions were correlated with each other and the total asymmetry index using a Pearson's correlation coefficient.

Cognitive performance was correlated with the visual rating using Spearman-Rho and with the semiquantitative analysis using Pearson's correlation coefficient. Multiple regression analyses were conducted with the cognition (expressed with CERAD) as the dependent and (i) asymmetry as the independent variable or (ii) Scheltens-Scale as the independent variable, both with age, gender, years of education, and the total hypometabolism in FDG-PET (sum score of both hemispheres) as covariates for both visual and semiquantitative analyses.

For separate analysis of both right- and left-asymmetric hypometabolism, patients with (nearly) unilateral neuronal degeneration by FDG-PET ( $\geq 2.0$  vs.  $< 2.0$  for the contralateral side in the visual rating) were selected, and both groups were separately correlated with the CERAD total score using Spearman-Rho (visual) or Pearson's correlation coefficient (semiquantitative).

Based on the change of the total CERAD score per year and patient and the CERAD difference between correlation lines of right- and left-lateralized cases for the full range of observed neuronal degeneration, we calculated an average detection gap between the left and right hemisphere for both visual and semiquantitative FDG-PET results as following: the mean CERAD was calculated for visual/semiquantitative FDG-PET results separately for left- and right-asymmetric cases using the mean visual/semiquantitative FDG-PET results with the formula of all four correlations, respectively. The mean CERAD difference between left- and right-asymmetric cases was then divided by the mean annual decrease in CERAD of all available follow-up cases and compared against each other.

Additional regression analyses were performed using the left-/right-hemispheric hypometabolism as the dependent and all CERAD subscores separately as the independent variables with age, gender, and education as covariates controlled for multiple testing with Bonferroni correction.

All statistical analyses were performed using SPSS (version 25.0, IBM, Armonk, New York, NY, USA) and a significance level of  $p < 0.05$  was applied in all analyses.

## RESULTS

### Demographics and Asymmetry in FDG Uptake

The study population consisted of 146 subjects (57.5% female) with a clinical diagnosis of AD (follow-up  $23.7 \pm 13.8$  months) and available FDG-PET data. Of all patients, six patients were diagnosed with atypical AD, 133 patients with typical AD ( $n = 41$  early-onset AD,  $n = 92$  late-onset AD), and seven patients were not further specified. 90/104 patients (86.5%) were right-handed, 6/104 (5.8%) were left-handed and 8/104 (7.7%) claimed to be ambidextrous. For details of the study population, see **Table 1**.

Asymmetries in FDG uptake were assessed by visual and semiquantitative measures (see **Table 2**). Intra- and inter-rater agreement was excellent (intra-rater:  $\kappa = 0.92$   $p < 0.001$ , inter-rater:  $\kappa = 0.96$   $p < 0.001$ ). Visual ratings and semiquantitative results significantly correlated for both hemispheres ( $R = 0.583$ ,  $p < 0.001$ ) and separately for the left ( $R = 0.700$ ,  $p < 0.001$ ) and right hemisphere ( $R = 0.707$ ,  $p < 0.001$ ). Visual analysis showed a more pronounced hypometabolism pattern of neuronal degeneration in the left hemisphere ( $p < 0.001$ ). Asymmetry was pronounced in the posterior cingulate cortex ( $p < 0.001$ ), followed by the parietal lobe ( $p = 0.033$ ) and less prominent in the temporal lobe ( $p = 0.059$ ). The semiquantitative analysis also indicated significant differences between left and right for the posterior cingulate cortex ( $p < 0.001$ ) and the parietal cortex ( $p < 0.001$ ) but not for the full hemisphere ( $p = 0.122$ ) or the temporal cortex ( $p = 0.907$ ). ANOVA confirmed these results, revealing a significant difference between asymmetry magnitude in subregions and full hemispheres for semiquantitative assessment ( $F_{(146,3)} = 6.964$ ;  $p < 0.001$ ). *Post hoc* testing indicated stronger asymmetry in the posterior cingulate cortex when compared to

**TABLE 1** | Demographic and clinical data of the study population ( $n = 146$ ).

Gender ( $\sigma$ /male/ $\rho$ /female)	$\sigma$ 62/ $\rho$ 84
Age (y $\pm$ SD)	70.5 $\pm$ 8.0
Education (y $\pm$ SD)	12.4 $\pm$ 3.2
Handedness ( $n = 104$ )	90 right, 16 left, 8 ambidextrous
Total CERAD score ( $\pm$ SD)	54.3 $\pm$ 13.3
CERAD subscores ( $\pm$ SD)	
Verbal fluency (animals)	12.8 $\pm$ 5.4
Modified BNT	12.3 $\pm$ 2.6
MMSE ( $\pm$ SD)	22.7 $\pm$ 4.1
Word list learning total	11.3 $\pm$ 4.6
Word list learning 1	2.5 $\pm$ 1.5
Word list learning 2	3.8 $\pm$ 1.7
Word list learning 3	4.8 $\pm$ 1.7
Word list recall	2.1 $\pm$ 1.9
Word list intrusion	1.7 $\pm$ 2.3
Word list savings	42.1 $\pm$ 33.1
Word list recognition-discriminability (%)	82.5 $\pm$ 13.5
Constructional praxis	9.1 $\pm$ 2.3
Constructional recall	3.3 $\pm$ 3.0
Savings figures	30.0 $\pm$ 28.0
CERAD+ scores ( $\pm$ SD)	
Verbal fluency (S-words)	9.2 $\pm$ 5.0
TMT-A (s)	85.9 $\pm$ 40.6
TMT-B (s)	185.6 $\pm$ 85.3
TMT A/B (s)	2.9 $\pm$ 1.1
Clinical follow-up ( $\pm$ SD)	23.7 $\pm$ 13.8
Total CERAD score follow up ( $\pm$ SD, $n = 49$ )	51.5 $\pm$ 13.7

SD, standard deviation; MMSE, mini-mental-state-examination; CERAD, Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease; BNT, Boston Naming Test; TMT, Trail Making Test; y, years; m, months; s, seconds.

the lateral parietal lobe ( $p = 0.040$ ), the temporal lobe ( $p < 0.001$ ) and entire hemispheres ( $p = 0.003$ ). Asymmetry indices of all cortical subregions significantly correlated with each other and the total asymmetry index (visual: all  $R > 0.584$ , all  $p < 0.01$ ; semiquantitative: all  $R > 0.573$ , all  $p < 0.01$ ).

### Asymmetry in FDG-PET as an Independent Predictor of Cognitive Impairment

Our recent findings of a significant correlation between neuronal degeneration and cognitive impairment (Beyer et al., 2019) were confirmed in the current subset and showed significant associations between deteriorated FDG-PET in bihemispheric AD target regions and the CERAD total score (visual:  $\rho = 0.435$ ;  $p < 0.001$ ; semiquantitative:  $R = 0.442$ ,  $p < 0.001$ ). Using a multiple regression analysis, asymmetry in FDG-PET was a significant predictor of current cognitive impairment (visual:  $\beta = -0.288$ ,  $p < 0.001$ ; semiquantitative:  $\beta = -0.451$ ,  $p < 0.001$ ) and explained 35.4% (visual)/32.0% (semiquantitative) of the variance in CERAD, independent from age, gender, education and total burden of neuronal degeneration to FDG-PET (see **Table 3**). Left-lateralized neuronal degeneration was associated with stronger presence of cognitive impairment. Exemplary patients with left- and right-asymmetric neuronal degeneration in FDG-PET 3D-SSP are visualized in **Figure 1**.

In contrast to FDG-PET, asymmetry of neuronal degeneration in the hippocampus to MRI as rated by Scheltens Scale (asymmetry: left-right) did not indicate an independent prediction of the current cognition



**TABLE 2** | Visual and semiquantitative FDG-PET results and asymmetries.

Region		Visual FDG-PET (3DSSP-rating)	Visual asymmetries (left-right)	Semiquantitative FDG-PET (SUVr)	Semiquantitative asymmetries (AI)
Hemispheres ( $\pm$ SD)	Right	-3.1 $\pm$ 2.3	-0.7 $\pm$ 2.5	0.85 $\pm$ 0.07	-1.04 $\pm$ 3.63
	Left	-3.8 $\pm$ 2.2		0.83 $\pm$ 0.07	
Parietal cortex ( $\pm$ SD)	Right	-1.2 $\pm$ 1.0	-0.2 $\pm$ 1.0	0.87 $\pm$ 0.08	-1.33 $\pm$ 3.52
	Left	-1.4 $\pm$ 1.0		0.85 $\pm$ 0.08	
Temporal cortex ( $\pm$ SD)	Right	-0.7 $\pm$ 0.9	-0.2 $\pm$ 1.1	0.81 $\pm$ 0.07	-0.69 $\pm$ 4.14
	Left	-1.0 $\pm$ 0.9		0.82 $\pm$ 0.07	
Posterior cingulate cortex ( $\pm$ SD)	Right	-1.2 $\pm$ 0.9	-0.4 $\pm$ 0.7	0.89 $\pm$ 0.09	-2.44 $\pm$ 2.29
	Left	-1.6 $\pm$ 0.8		0.85 $\pm$ 0.08	

SD, standard deviation; FDG, F-18-fluorodeoxyglucose; PET, positron-emission-tomography; 3DSSP, three-dimensional stereotactic surface projections; SUVr, standardized uptake value ratios; AI, asymmetry index.

**TABLE 3** | Multiple regression analysis for asymmetry in the visual and semiquantitative analysis based on total CERAD score.

Region	Independent variable Asymmetry $\beta$ ( $p$ )	Covariates Age $\beta$ ( $p$ )	Gender $\beta$ ( $p$ )	YoE $\beta$ ( $p$ )	Total burden FDG-PET $\beta$ ( $p$ )
Visual					
Hemispheres	-0.288 (<0.001)	-0.168 (0.020)	0.177 (0.017)	0.220 (0.002)	0.435 (<0.001)
Parietal lobe	-0.276 (<0.001)	-0.163 (0.024)	0.168 (0.023)	0.211 (0.004)	0.440 (<0.001)
Temporal lobe	-0.262 (<0.001)	-0.181 (0.013)	0.161 (0.029)	0.231 (0.002)	0.429 (<0.001)
Posterior cingulate cortex	-0.219 (0.003)	-0.149 (0.045)	0.158 (0.037)	0.238 (0.001)	0.414 (<0.001)
Semiquantitative					
Hemispheres	-0.451 (<0.001)	-0.140 (0.049)	0.131 (0.071)	0.185 (0.012)	0.442 (<0.001)
Parietal lobe	-0.419 (<0.001)	-0.125 (0.081)	0.110 (0.129)	0.191 (0.010)	0.414 (<0.001)
Temporal lobe	-0.445 (<0.001)	-0.143 (0.046)	0.139 (0.057)	0.191 (0.010)	0.444 (<0.001)
Posterior cingulate cortex	-0.168 (0.035)	-0.089 (0.251)	0.069 (0.376)	0.269 (0.001)	0.303 (<0.001)

CERAD, Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease. FDG-PET, F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography.

when controlled for age, gender, education, and total semiquantitative burden of neuronal degeneration to FDG-PET ( $\beta = -0.034$ ;  $p = 0.731$ ).

### Delayed CERAD Detection of Right-Hemispheric Neuronal Degeneration

Next, we aimed to investigate associations of neuronal degeneration and cognitive decline independently for FDG-PET results of each hemisphere. Considering all 146 cases, we observed a stronger correlation for neuronal degeneration in the left hemisphere with the total CERAD score (visual:  $\rho = -0.479$ ,  $p < 0.001$ , semiquantitative:  $R = 0.497$ ,  $p < 0.001$ ) when compared to neuronal degeneration in the right hemisphere (visual:  $\rho = -0.205$ ,  $p = 0.013$ ; semiquantitative:  $R = 0.282$ ,  $p = 0.001$ ).

To increase specificity for the side of affection, we defined asymmetric cases with (nearly) unilateral neuronal degeneration by FDG-PET ( $\geq 2.0$  vs.  $< 2.0$  for the contralateral side in the visual rating) and were able to compare 35 cases predominantly affected on the left hemisphere and 16 cases predominantly affected on the right hemisphere. Both left-hemispheric (visual:  $\rho = 0.571$ ,  $p < 0.001$ ; semiquantitative:  $R = 0.575$ ,  $p < 0.001$ ) and right-hemispheric (visual:  $\rho = 0.463$ ,  $p = 0.071$ ; semiquantitative:  $R = 0.740$ ,  $p = 0.001$ ) neuronal degeneration was associated significantly with the total CERAD score. However, the function of total CERAD score and right-lateralized neuronal degeneration ranged at a higher level when compared to the function of CERAD and left-lateralized neuronal degeneration (see **Figure 2**).

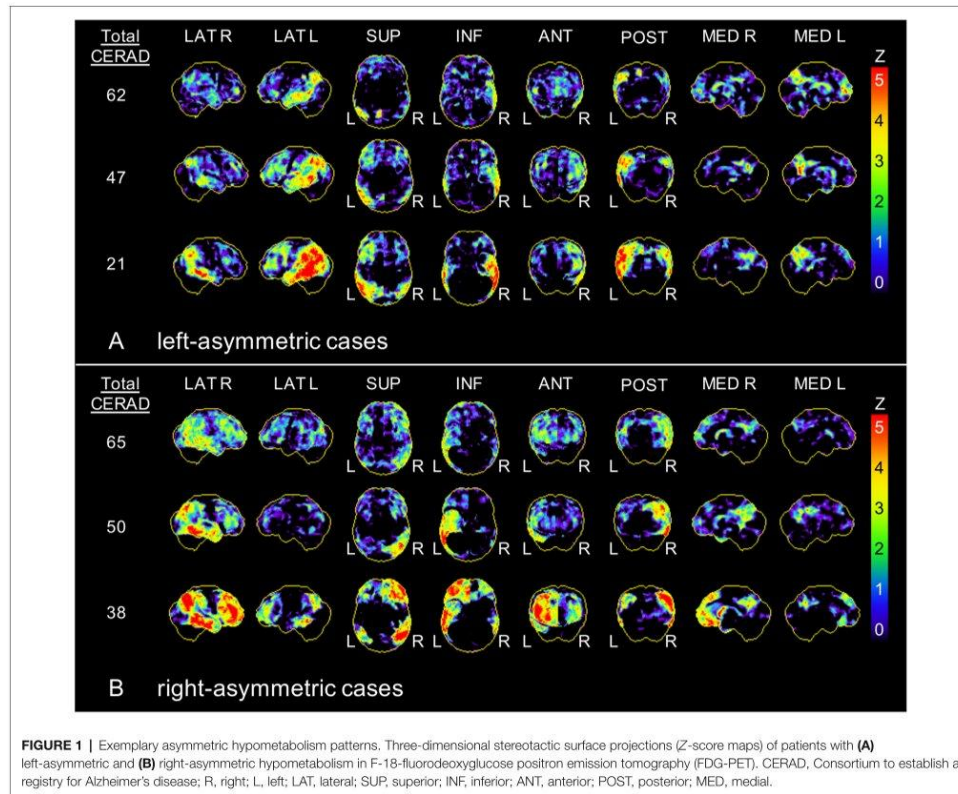
The averaged CERAD score as a function of FDG-PET of left dominant cases ranged 9.9 CERAD score units below the average of right dominant cases. Considering longitudinal CERAD data of 49 subjects of this cohort, the total CERAD score deteriorated by  $-3.6 \pm 7.4$  points per year. This hypothetical model results in an average detection gap of 2.7 years for CERAD assessment in right-lateralized cases when compared to left-lateralized cases at an equal neuronal degeneration level.

### Associations of Right-Hemispheric Neuronal Degeneration With CERAD Subscores

Finally, we tested if CERAD and CERAD+ subscores may detect right-lateralized neuronal degeneration better when compared to the total CERAD score. Right-hemispheric neuronal degeneration in visual and semiquantitative analysis was significantly associated only with MMSE (semiquantitative:  $\beta = 0.429$ ,  $p < 0.001$ ) and constructional praxis (semiquantitative:  $\beta = 0.292$ ,  $p = 0.008$ ), whereas left-hemispheric hypometabolism significantly correlated with 8/18 subscores. For details of all correlations with the visual rating and semiquantitative results see **Table 4**.

## DISCUSSION

In the present study, we investigated the relationship between asymmetric neuronal degeneration patterns measured by FDG-PET and cognition expressed by the CERAD test battery in clinical AD patients. We demonstrate that asymmetries



in FDG-PET constitute an independent predictor of current cognitive impairment. Predominant left-hemispheric neuronal degeneration led to more severe cognitive impairment as assessed by the CERAD battery when compared to right-hemispheric neuronal degeneration. In contrast to the left hemisphere, right-hemispheric cognitive abilities are poorly represented in CERAD subscores, with only two subscores showing a significant association with right-hemispheric neuronal degeneration.

### Associations of Asymmetric Neuronal Degeneration and Cognitive Function

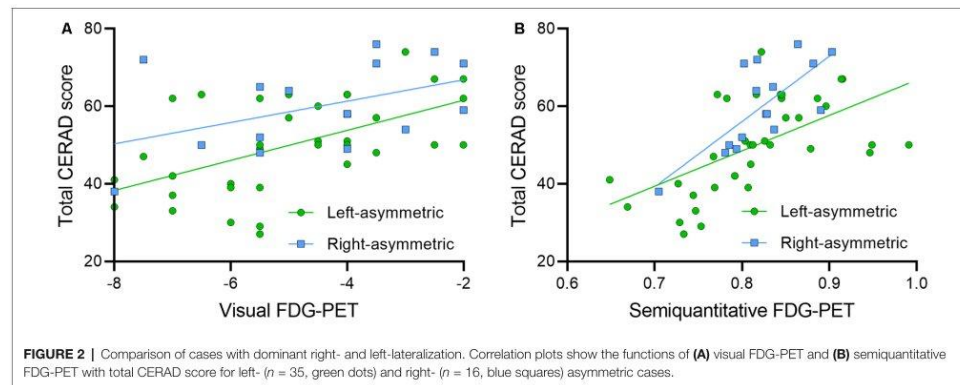
Asymmetries of brain function are well known and the reasons for asymmetric neuronal degeneration expressed by gray matter asymmetries in aging and neurodegenerative diseases are being discussed extensively (Minkova et al., 2017). Previous smaller scaled studies showed a predominance of left hemisphere metabolic dysfunction in MCI and AD (Loewenstein et al., 1989; Murayama et al., 2016). In line with this, we found a left

dominant neuronal degeneration pattern in our AD cohort when compared to the right hemisphere and also separately in distinct brain regions known to be affected in AD (parietal, temporal, and posterior cingulate cortex). Asymmetry indices of all regions significantly correlated with each other, indicating that left-/right-asymmetric asymmetry is concordant between regions on a single-patient level.

Asymmetry in FDG-PET proved to be an independent predictor of cognitive function, indicating that left-hemispheric hypometabolism is associated with a stronger presence of cognitive impairment in clinical testing. It has already been shown in patients with MCI and AD that the left-dominant group in FDG-PET had lower scores in verbal memory and a greater tendency to be diagnosed with AD rather than MCI (Murayama et al., 2016). Thus, the consistent findings in the current cohort established the basis to study the impact of asymmetry on FDG-PET evaluation in a clinical setting.

Asymmetric hippocampal atrophy in MRI rated by the Scheltens Scale did not indicate an independent prediction





**TABLE 4 |** Correlation of CERAD subscores with hypometabolism in FDG-PET.

Subscore	Visual		Semiquantitative	
	Left $\beta$ ( $p$ )	Right $\beta$ ( $p$ )	Left $\beta$ ( $p$ )	Right $\beta$ ( $p$ )
Verbal fluency (animals)	0.466 (<0.001)	0.142 (n.s.)	0.389 (<0.001)	0.177 (n.s.)
Modified BNT	0.262 (0.018)	0.037 (n.s.)	0.349 (<0.001)	0.194 (n.s.)
MMSE	0.520 (<0.001)	0.297 (0.018)	0.542 (<0.001)	0.429 (<0.001)
Word list learning total	0.460 (<0.001)	0.159 (n.s.)	0.446 (<0.001)	0.240 (n.s.)
Word list learning 1	0.393 (<0.001)	0.121 (n.s.)	0.437 (<0.001)	0.273 (n.s.)
Word list learning 2	0.398 (<0.001)	0.204 (n.s.)	0.339 (0.004)	0.219 (n.s.)
Word list learning 3	0.307 (0.018)	0.274 (n.s.)	0.257 (n.s.)	0.247 (n.s.)
Word list recall	0.248 (n.s.)	0.208 (n.s.)	0.130 (n.s.)	0.093 (n.s.)
Word list intrusion	0.012 (n.s.)	0.098 (n.s.)	0.031 (n.s.)	0.053 (n.s.)
Word list savings	-0.010 (n.s.)	0.185 (n.s.)	-0.103 (n.s.)	0.043 (n.s.)
Word list recognition—discriminability	0.094 (n.s.)	0.125 (n.s.)	0.088 (n.s.)	0.115 (n.s.)
Constructional praxis	0.202 (n.s.)	0.180 (n.s.)	0.259 (0.018)	0.292 (0.008)
Constructional recall	0.209 (n.s.)	0.183 (n.s.)	0.229 (n.s.)	0.217 (n.s.)
Savings figures	0.163 (n.s.)	0.165 (n.s.)	0.158 (n.s.)	0.167 (n.s.)
Verbal fluency (S-words)	0.287 (0.008)	0.004 (n.s.)	0.310 (0.003)	0.089 (n.s.)
TMT A	0.232 (n.s.)	0.162 (n.s.)	0.252 (n.s.)	0.232 (n.s.)
TMT B	0.331 (n.s.)	0.210 (n.s.)	0.152 (n.s.)	0.100 (n.s.)
TMT A/B	0.185 (n.s.)	-0.046 (n.s.)	0.011 (n.s.)	-0.088 (n.s.)

CERAD, Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease; FDG, F-18-fluorodeoxyglucose; PET, positron-emission-tomography; BNT, Boston Naming Test; MMSE, mini-mental state examination; TMT, Trail Making Test; n.s., non-significant.

of cognition. We focused on a visual approach for a rating of hippocampal atrophy to generate results that can be transferred into a clinical routine setting. However, quantitative approaches with segmentation and measurement methods analyzing hippocampal subfields (Giuliano et al., 2017) and/or cortical regions could probably improve the informative value of asymmetry in MRI.

### Detection Gap Between Left- and Right-Asymmetric Cases

In further disease progression, cognitive deterioration correlates with neurodegeneration biomarkers (Beyer et al., 2019) with greater cognitive impairment along the continuum from normal cognitive status to MCI and AD dementia. Asymmetries of neuronal degeneration patterns and their influence on cognition have not been considered in the diagnostic workup so far

(Jack et al., 2010, 2013). It has been hypothesized that early stages of AD may be characterized by a lateralized pattern with left-hemispheric hypometabolism and decreasing differences with further disease progression (Weise et al., 2018). Also, patients with left-hemispheric dominance of neuronal degeneration are more likely to be diagnosed with MCI (Cherbuin et al., 2010), which might lead to an assignment bias in our cohort.

The reason for different neuronal degeneration patterns has not been clarified yet, but we demonstrate that left-asymmetric cases might be clinically detectable earlier than right-asymmetric cases. We found a detection gap of >2.5 years of a potential later-diagnosis of right-asymmetric patients compared to left-asymmetric patients when using the CERAD test battery. Clinical symptoms deriving from left-hemispheric neuronal degeneration seem to be stronger represented by

the CERAD battery. Consequently, left- vs. right-asymmetric neuronal degeneration patterns in FDG-PET need to be weighted differently because right-asymmetric neuronal degeneration might be insufficiently represented in clinical testing.

### Representation of Asymmetric Neuronal Degeneration by CERAD Subscores

Several studies have shown that different deteriorated brain subdomains are linked to either left- or right-hemispheric neuronal degeneration. Verbal and nonverbal impairments (Zahn et al., 2004), severe dysfunction in verbal memory, general memory, and delay recall (Murayama et al., 2016), language and visuospatial deficits (Haxby et al., 1985) were associated with left-hemispheric neuronal degeneration. Right-hemispheric neuronal degeneration was associated with constructional praxis recall (Han et al., 2015) and drawing test performance (Förster et al., 2010) and, together with left-hemispheric alterations, with constructional praxis (Han et al., 2015).

For the clinical representation of the existing neuronal degeneration, the CERAD battery has been proven to adequately represent left-hemispheric dysfunction in AD, but with difficulties displaying right-hemispheric dysfunction (Welsh et al., 1994; Teipel et al., 2006). This matches our finding that despite the higher correlation of the CERAD total score with left-hemispheric hypometabolism compared to right-hemispheric hypometabolism, more CERAD subscores significantly correlated with left-, and only two correlated with right-hemispheric hypometabolism. Only the MMSE and constructional praxis subtests were found to be significantly associated with right-hemispheric neuronal degeneration. Therefore, subjects with clinical apraxia and even mild to moderate cognitive impairment (as assessed by MMSE) should be considered for FDG-PET to search for right-hemispheric neuronal degeneration.

Some studies found symmetric associations with CERAD scores (Schönknecht et al., 2011) and clusters with the involvement of both hemispheres (Staffaroni et al., 2017). Many cognitive abilities are known to derive from both left- and right-hemispheric brain areas and disruptions in brain activities in some regions of the brain consequently lead to worsening of other connected functions as well. In line with this, the constructional praxis subtest was significantly associated with the right-, but also with left-hemispheric neuronal degeneration. Also, the MMSE as a global measurement of cognitive function is significantly associated with both hemispheres. Whereas more specific subtests are available for left-hemispheric abilities, the clinical representation of the right-hemispheric neuronal degeneration is limited to these two subtests.

Additional tests included in the CERAD+ test battery (e.g., TMT, verbal fluency with S-words) as well do not sufficiently represent right-hemispheric brain functions as the represented abilities also involve both hemispheres. Furthermore, it has been pointed out that some subscores like BNT, word list recognition, or constructional praxis and recall tests should be considered less strongly for early detection of dementia because of strong ceiling effects (Luck et al., 2018).

Therefore, the early and accurate clinical assessment of right-asymmetric cases remains challenging, and additional neuropsychological testing (especially with behavioral measures) should be considered especially in cases with cognitive impairments of right-hemispheric brain functions as they might be poorly represented by CERAD. Furthermore, imaging with FDG-PET can also be considered to support clinical diagnosis.

### Limitations

Among the limitations of our study, we note that correlations with neuropsychological testing are limited to CERAD test battery results. Other neuropsychological tests and behavioral measures are not included in this study and analysis of additional parameters would be of interest. While  $p$ -tau in the cerebrospinal fluid was available and pathologic in all of our cases, we did not have a comprehensive evaluation of  $A\beta$  in all cases. Therefore, the ATN scheme (Jack et al., 2016) could not be fulfilled with the proposed biomarkers. However, the diagnoses of AD were confirmed by long-term clinical follow-up, and only subjects with a confident clinical diagnosis of AD were included in the analysis. We focused on covariates recommended to support the diagnosis of AD, but we could not cover the full range of environmental factors, comorbidities, and apolipoprotein E status which otherwise could have influenced our results. A major strength of the study lies in the clinical setting to guarantee transferability into routine clinical scenarios.

A small subset of patients in this sample was classified as atypical AD. Asymmetry analysis in this subsample would be of great interest but was not possible due to the limited amount of cases. Data on handedness was only available in a subset of patients ( $n = 104$ ) and the sample size of left-handed subjects was too small for separate analysis. Therefore, the potential effect of the difference between the dominant and minor hemisphere cannot be further investigated and might have influenced the results.

### CONCLUSION

Asymmetry in FDG-PET predicts cognitive performance, but only left-hemispheric neuronal degeneration is well represented by the clinical used CERAD battery. Therefore, clinical diagnosis in patients with right-hemispheric neuronal degeneration might be delayed, calling for extended neuropsychological testing and additional diagnostic procedures in clinically unclear cases to capture cognitive impairments related to right-hemispheric neuronal degeneration.

### DATA AVAILABILITY STATEMENT

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, upon reasonable request.

### ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by LMU Munich ethics committee (19-004). Written informed consent for this retrospective analysis was not



required in accordance with the national legislation and the institutional requirements.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

AK: acquisition of data, analysis, interpretation of data, document writing, and editing. JS, MS, AS, NA, PB, and AR: acquisition of data, interpretation of molecular imaging data, and revising of the manuscript. SS, CPr, EW, SL, CC, DJ, OP, CPa, RP, AD, KB, JL, and AZ: acquisition of clinical patient data, drafting and revising of the manuscript. PK and MU: acquisition of radiological data, drafting and revising of the manuscript. MB: interpretation of molecular imaging data, conception, intellectual input,

drafting and revising of the manuscript. LB: conception and design, acquisition of data, document editing, final manuscript approval for submission and publication. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

## FUNDING

LB was funded by the Munich-Clinician-Scientist-Program (LMU Munich).

## ACKNOWLEDGMENTS

Parts of this article originated from the doctoral thesis of AK.

## REFERENCES

- Beyer, L., Schnabel, J., Kazmierczak, P., Ewers, M., Schönecker, S., Prix, C., et al. (2019). Neuronal injury biomarkers for assessment of the individual cognitive reserve in clinically suspected Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin.* 24:101949. doi: 10.1016/j.nicl.2019.101949
- Brugnolo, A., De Carli, F., Pagani, M., Morbelli, S., Jonsson, C., Chincarini, A., et al. (2019). Head-to-head comparison among semi-quantification tools of brain FDG-PET to aid the diagnosis of prodromal Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 68, 383–394. doi: 10.3233/JAD-181022
- Chandler, M. J., Laczitz, I. H., Hynan, L. S., Barnard, H. D., Allen, G., Deschner, M., et al. (2005). A total score for the CERAD neuropsychological battery. *Neurology* 65, 102–106. doi: 10.1212/01.wnl.0000167607.63000.38
- Cherbuin, N., Réglade-Meslin, C., Kumar, R., Sachdev, P., and Anstey, K. J. (2010). Mild cognitive disorders are associated with different patterns of brain asymmetry than normal aging: the PATH through life study. *Front. Psychiatry* 1:11. doi: 10.3389/fpsy.2010.00011
- Colucci, L., Bosco, M., Fasanaro, A. M., Gaeta, G. L., Ricci, G., and Amenta, F. (2014). Alzheimer's disease costs: what we know and what we should take into account. *J. Alzheimers Dis.* 42, 1311–1324. doi: 10.3233/JAD-131556
- Daerr, S., Brendel, M., Zach, C., Mille, E., Schilling, D., Zacherl, M. J., et al. (2017). Evaluation of early-phase [<sup>18</sup>F]-florbetaben PET acquisition in clinical routine cases. *Neuroimage Clin.* 14, 77–86. doi: 10.1016/j.nicl.2016.10.005
- De Deyn, P. P., Goeman, J., Vervaeke, A., Dourcy-Belle-Rose, B., Van Dam, D., and Geerts, E. (2011). Prevalence and incidence of dementia among 75–80-year-old community-dwelling elderly in different districts of Antwerp, Belgium: The Antwerp Cognition (ANCOG) Study. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 113, 736–745. doi: 10.1016/j.clineuro.2011.07.030
- Ehrensperger, M. M., Berres, M., Taylor, K. L., and Monsch, A. U. (2010). Early detection of Alzheimer's disease with a total score of the German CERAD. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 16, 910–920. doi: 10.1017/S135561771000822
- Förster, S., Teipel, S., Zach, C., Rominger, A., Cumming, P., Fougere, C. L., et al. (2010). FDG-PET mapping the brain substrates of visuo-constructive processing in Alzheimer's disease. *J. Psychiatr. Res.* 44, 462–469. doi: 10.1016/j.jpsychires.2009.09.012
- Frings, L., Hellwig, S., Spehl, T. S., Bormann, T., Buchert, R., Vach, W., et al. (2015). Asymmetries of amyloid- $\beta$  burden and neuronal dysfunction are positively correlated in Alzheimer's disease. *Brain* 138, 3089–3099. doi: 10.1093/brain/awv229
- Giuliano, A., Donatelli, G., Cosottini, M., Tosetti, M., Retico, A., and Fantacci, M. E. (2017). Hippocampal subfields at ultra high field MRI: an overview of segmentation and measurement methods. *Hippocampus* 27, 481–494. doi: 10.1002/hipo.22717
- Hammers, A., Allom, R., Koeppe, M. J., Free, S. L., Myers, R., Lemieux, L., et al. (2003). Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe. *Hum. Brain Mapp.* 19, 224–247. doi: 10.1002/hbm.10123
- Han, J. Y., Byun, M. S., Seo, E. H., Yi, D., Choe, Y. M., Sohn, B. K., et al. (2015). Functional neural correlates of figure copy and recall task performances in cognitively impaired individuals: an <sup>18</sup>F-FDG-PET study. *NeuroReport* 26, 1077–1082. doi: 10.1097/WNR.0000000000000476
- Haxby, J. V., Duara, R., Grady, C. L., Cutler, N. R., and Rapoport, S. I. (1985). Relations between neuropsychological and cerebral metabolic asymmetries in early Alzheimer's disease. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 5, 193–200. doi: 10.1038/jcbfm.1985.25
- Herholz, K., Salmon, E., Perani, D., Baron, J. C., Holthoff, V., Frölich, L., et al. (2002). Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG-PET. *NeuroImage* 17, 302–316. doi: 10.1006/nimg.2002.1208
- Jack, C. R. Jr., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeblerlein, S. B., et al. (2018). NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 14, 535–562. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.018
- Jack, C. R. Jr., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Feldman, H. H., Frisoni, G. B., et al. (2016). A/T/N: an unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology* 87, 539–547. doi: 10.1212/WNL.0000000000002923
- Jack, C. R. Jr., and Holtzman, D. M. (2013). Biomarker modeling of Alzheimer's disease. *Neuron* 80, 1347–1358. doi: 10.1016/j.neuron.2013.12.003
- Jack, C. R. Jr., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Weiner, M. W., Aisen, P. S., et al. (2013). Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol.* 12, 207–216. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70291-0
- Jack, C. R. Jr., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, M. W., et al. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol.* 9, 119–128. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70299-6
- Loewenstein, D. A., Barker, W. W., Chang, J. Y., Apicella, A., Yoshii, F., Kothari, P., et al. (1989). Predominant left hemisphere metabolic dysfunction in dementia. *Arch. Neurol.* 46, 146–152. doi: 10.1001/archneur.1989.00520380046012
- Luck, T., Pabst, A., Rodriguez, F. S., Schroeter, M. L., Witte, V., Hinz, A., et al. (2018). Age-, sex- and education-specific norms for an extended CERAD neuropsychological assessment battery-results from the population-based LIFE-adult-study. *Neuropsychology* 32, 461–475. doi: 10.1037/neu0000440
- Marešová, P., and Zahálková, V. (2016). The economic burden of the care and treatment for people with Alzheimer's disease: the outlook for the Czech Republic. *Neurol. Sci.* 37, 1917–1922. doi: 10.1007/s10072-016-2679-6
- Minkova, L., Habich, A., Peter, J., Kaller, C. P., Eickhoff, S. B., and Klöppel, S. (2017). Gray matter asymmetries in aging and neurodegeneration: a review and meta-analysis. *Hum. Brain Mapp.* 38, 5890–5904. doi: 10.1002/hbm.23772
- Minoshima, S., Frey, K. A., Koeppe, R. A., Foster, N. L., and Kuhl, D. E. (1995). A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J. Nucl. Med.* 36, 1238–1248.
- Morris, J. C., Heyman, A., Mohs, R. C., Hughes, J. P., van Belle, G., Fillenbaum, G., et al. (1989). The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease

- (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 39, 1159–1165. doi: 10.1212/wnl.39.9.1159
- Murayama, N., Ota, K., Kasanuki, K., Kondo, D., Fujishiro, H., Fukase, Y., et al. (2016). Cognitive dysfunction in patients with very mild Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment showing hemispheric asymmetries of hypometabolism on  $^{18}\text{F}$ -FDG PET. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 31, 41–48. doi: 10.1002/gps.4287
- Nobili, F., Arbizu, J., Bouwman, F., Drzezga, A., Agosta, F., Nestor, P., et al. (2018). European association of nuclear medicine and European academy of neurology recommendations for the use of brain  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography in neurodegenerative cognitive impairment and dementia: Delphi consensus. *Eur. J. Neurol.* 25, 1201–1217. doi: 10.1111/ene.13728
- Peña-Longobardo, L. M., and Oliva-Moreno, J. (2015). Caregiver burden in Alzheimer's disease patients in Spain. *J. Alzheimers Dis.* 43, 1293–1302. doi: 10.3233/JAD-141374
- Perani, D., Schillaci, O., Padovani, A., Nobili, F. M., Iaccarino, L., Della Rosa, P. A., et al. (2014). A survey of FDG- and amyloid-PET imaging in dementia and GRADE analysis. *Biomed. Res. Int.* 2014:785039. doi: 10.1155/2014/785039
- Salmon, E., Bernard, I. R., and Hustinx, R. (2015). Pitfalls and limitations of PET/CT in brain imaging. *Semin. Nucl. Med.* 45, 541–551. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2015.03.008
- Schönknecht, O. D. P., Hunt, A., Toro, P., Guenther, T., Henze, M., Haberkorn, U., et al. (2011). Bihemispheric cerebral FDG PET correlates of cognitive dysfunction as assessed by the CERAD in Alzheimer's disease. *Clin. EEG Neurosci.* 42, 71–76. doi: 10.1177/155005941104200207
- Shi, F., Liu, B., Zhou, Y., Yu, C., and Jiang, T. (2009). Hippocampal volume and asymmetry in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: meta-analyses of MRI studies. *Hippocampus* 19, 1055–1064. doi: 10.1002/hipo.20573
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., et al. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 7, 280–292. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.003
- Staffaroni, A. M., Melrose, R. J., Leskin, L. P., Riskin-Jones, H., Harwood, D., Mandelkern, M., et al. (2017). The functional neuroanatomy of verbal memory in Alzheimer's disease: [ $^{18}\text{F}$ ]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) correlates of recency and recognition memory. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 39, 682–693. doi: 10.1080/13803395.2016.1255312
- Teipel, S. J., Willoch, F., Ishii, K., Bürger, K., Drzezga, A., Engel, R., et al. (2006). Resting state glucose utilization and the CERAD cognitive battery in patients with Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 27, 681–690. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.03.015
- Wachinger, C., Nho, K., Saykin, A. J., Reuter, M., Rieckmann, A., and Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2018). A longitudinal imaging genetics study of neuroanatomical asymmetry in Alzheimer's disease. *Biol. Psychiatry* 84, 522–530. doi: 10.1016/j.biopsych.2018.04.017
- Wachinger, C., Salat, D. H., Weiner, M., Reuter, M., and Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2016). Whole-brain analysis reveals increased neuroanatomical asymmetries in dementia for hippocampus and amygdala. *Brain* 139, 3253–3266. doi: 10.1093/brain/aww243
- Weise, C. M., Chen, K., Chen, Y., Kuang, X., Savage, C. R., Reiman, E. M., et al. (2018). Left lateralized cerebral glucose metabolism declines in amyloid- $\beta$  positive persons with mild cognitive impairment. *Neuroimage Clin.* 20, 286–296. doi: 10.1016/j.nicl.2018.07.016
- Welsh, K. A., Hoffman, J. M., Earl, N. L., and Hanson, M. W. (1994). Neural correlates of dementia: regional brain metabolism (FDG-PET) and the CERAD neuropsychological battery. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 9, 395–409.
- Wolfsgruber, S., Jessen, F., Wiese, B., Stein, J., Bickel, H., Mösch, E., et al. (2014). The CERAD neuropsychological assessment battery total score detects and predicts Alzheimer disease dementia with high diagnostic accuracy. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 22, 1017–1028. doi: 10.1016/j.jagp.2012.08.021
- Zahn, R., Juengling, F., Bubrowski, P., Jost, E., Dykieriek, P., Talazko, J., et al. (2004). Hemispheric asymmetries of hypometabolism associated with semantic memory impairment in Alzheimer's disease: a study using positron emission tomography with fluorodeoxyglucose- $^{18}\text{F}$ . *Psychiatry Res.* 132, 159–172. doi: 10.1016/j.psychres.2004.07.006

**Conflict of Interest:** RP is on the advisory board for Biogen, has consulted for Eli Lilly, is a grant recipient from Janssen Pharmaceutica and Boehringer Ingelheim, and has received speaker honoraria from Janssen-Cilag, Pfizer, and Biogen. PB declares a research collaboration with GE. AR received speaker honoraria from Piramal Imaging and GE Healthcare. MB received speaker honoraria from GE healthcare and LMI and is an advisor of LMI.

The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2021 Kreuzer, Sauerbeck, Scheifele, Stockbauer, Schönecker, Prix, Wlasich, Loosli, Kazmierczak, Unterrainer, Catak, Janowitz, Pogarell, Palleis, Pernecky, Albert, Bartenstein, Danek, Buerger, Levin, Zwergal, Rominger, Brendel and Beyer. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

## 7. Veröffentlichung II

European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (2025) 52:2918–2928  
<https://doi.org/10.1007/s00259-025-07175-5>

ORIGINAL ARTICLE



### Correlation of early-phase $\beta$ -amyloid positron-emission-tomography and neuropsychological testing in patients with Alzheimer's disease

Friederike Völter<sup>1,2</sup> · Sebastian Eckenweber<sup>1</sup> · Maximilian Scheifele<sup>1</sup> · Florian Eckenweber<sup>1</sup> · Fabian Hirsch<sup>3</sup> · Nicolai Franzmeier<sup>3,4,5</sup> · Annika Kreuzer<sup>1</sup> · Maria Griessl<sup>1</sup> · Anna Steward<sup>3</sup> · Daniel Janowitz<sup>3</sup> · Carla Palleis<sup>4,6,7</sup> · Alexander Bernhardt<sup>6,7</sup> · Jonathan Vöglein<sup>4,6,7</sup> · Anna Stockbauer<sup>6</sup> · Boris-Stephan Rauchmann<sup>8</sup> · Florian Schöberl<sup>6</sup> · Elisabeth Wlasich<sup>6</sup> · Katharina Buerger<sup>3,7</sup> · Olivia Wagemann<sup>6</sup> · Robert Perneczky<sup>6</sup> · Endy Weidinger<sup>6,7</sup> · Günter Höglinger<sup>4,6,7</sup> · Johannes Levin<sup>4,6,7</sup> · Matthias Brendel<sup>1,4,7</sup> · Sonja Schönecker<sup>6</sup>

Received: 23 November 2024 / Accepted: 19 February 2025 / Published online: 28 February 2025  
 © The Author(s) 2025

#### Abstract

**Purpose** Clinical staging in individuals with Alzheimer's disease (AD) typically relies on neuropsychological testing. Recognizing the imperative for an objective measure of clinical AD staging, regional perfusion in early-phase  $\beta$ -amyloid-PET may aid as a cost-efficient index for the assessment of neurodegeneration severity in patients with Alzheimer's disease.

**Methods** Regional perfusion deficits in early-phase  $\beta$ -amyloid-PET as well as neuropsychological testing (max. 90 days delay) were evaluated in 82 patients with biologically defined AD according to the ATN classification. In reference to the Braak staging system patients were classified into the groups stage<sup>0</sup>, stage<sup>I-II+</sup>, stage<sup>I-IV+</sup>, stage<sup>I-VI+</sup>, and stage<sup>atypical+</sup> according to regional perfusion deficits in regions of interest (ROIs) published by the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Multiple regression analysis controlling for age, gender, and education was used to evaluate the association of regional z-scores on perfusion-phase PET with clinical scores for all patients and with annual decline of cognitive performance in 23 patients with follow-up data.

**Results** Patients classified as stage<sup>0</sup> and stage<sup>I-II+</sup> demonstrated significantly superior neuropsychological performance compared to those classified as stage<sup>I-IV+</sup> and stage<sup>I-VI+</sup>. Lower cognitive performance was associated with decreased perfusion in early-phase  $\beta$ -amyloid-PET globally and regionally, with the most pronounced association identified in the left temporal lobe. Mean z-scores on early-phase PET in temporal and parietal regions offered a robust prediction of future annual decline in MMSE and sum scores of the CERAD-Plus (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) test battery.

**Conclusion** Regional and global perfusion deficits in early-phase  $\beta$ -amyloid-PET can serve as an objective index of neurodegeneration severity and may act as prognostic markers of future cognitive decline in AD.

**Keywords** Early-phase  $\beta$ -amyloid · PET/CT · Alzheimer's disease · Neurodegenerative diseases · Neuropsychological testing · MMSE · CERAD

✉ Friederike Völter  
 Friederike.voelter@med.uni-muenchen.de

<sup>1</sup> Department of Nuclear Medicine, University Hospital of Munich, LMU Munich, Munich, Germany

<sup>2</sup> Department of Internal Medicine IV, University Hospital of Munich, LMU Munich, Munich, Germany

<sup>3</sup> Institute for Stroke and Dementia Research (ISD), Munich, Germany

<sup>4</sup> Munich Cluster for Systems Neurology (SyNergy), Munich, Germany

<sup>5</sup> Institute of Neuroscience and Physiology, Department of Psychiatry and Neurochemistry, The Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Mölndal and Gothenburg, Sweden

<sup>6</sup> Department of Neurology, LMU University Hospital, LMU Munich, Munich, Germany

<sup>7</sup> German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Munich, Germany

<sup>8</sup> Department of Neuroradiology, University Hospital, Ludwig Maximilian University of Munich, Munich, Germany

Springer



## Introduction

For the in vivo diagnosis of Alzheimer's disease (AD), the "A/T/N" classification system, focusing on  $\beta$ -amyloid deposition (A), pathologic tau (T), and neuronal injury (N), is widely accepted for the biological definition of the disease [1]. These ATN criteria can be evaluated using cerebrospinal fluid (CSF), plasma, and imaging biomarkers. Among imaging biomarkers, FDG-PET is commonly used to assess neuronal injury [1–3]. Regional neuronal injury measured by FDG-PET has been associated with neurocognitive performance on clinical tests; however, its reliability as a cognitive marker is limited by variations in cognitive resilience and unmeasured comorbidities [2, 4, 5]. Beyond FDG-PET, early-phase  $\beta$ -amyloid-PET imaging provides an alternative means of assessing neuronal injury, utilizing tracer extraction from blood as a perfusion surrogate [6–10]. The strong correlation between regional uptake in the perfusion phase of beta-amyloid PET and regional neuronal damage in FDG-PET is likely driven by neurovascular coupling of cerebral blood flow and metabolic demand [11–13].

A dual-phase acquisition protocol in  $\beta$ -amyloid-PET imaging enables not only the reliable detection of cerebral  $\beta$ -amyloid plaques (i.e., A) [14–19] but also the assessment of neuronal injury (i.e., N). The combination of perfusion-surrogate imaging and  $\beta$ -amyloid plaque detection within a single scan reduces the need for multiple imaging modalities and improving efficiency for patients, physicians, and the healthcare system.

While imaging biomarkers provide objective measures of AD pathology, their clinical relevance must be validated against neurocognitive performance. The clinical severity of AD is commonly screened using the Mini-Mental state examination (MMSE) [20, 21]. To further assess cognitive decline in more detail and thus confirm suspicion of cognitive decline by MMSE, more advanced neuropsychological test batteries such as the CERAD-Plus test battery are available [22]. For therapeutic studies, a crucial necessity arises for objective biomarkers that precisely correlate with disease severity, progression rate, and underlying pathology. There is limited research on the association between regional perfusion deficit in perfusion-phase  $\beta$ -amyloid-PET and clinical severity of dementia [23]. By comparing regional perfusion deficits, current neuropsychological test results, and future annual cognitive decline, we aimed to investigate the agreement between early-phase  $\beta$ -amyloid-PET and cognitive performance of patients with AD. Additionally, we explored whether perfusion-phase  $\beta$ -amyloid PET can serve as a biomarker for in vivo staging of disease severity, potentially enhancing diagnostic accuracy and disease monitoring.

## Methods

### Patient acquisition

All patients receiving dual-phase  $\beta$ -amyloid-PET between September 2013 and October 2021 were evaluated for inclusion in the study. Inclusion criteria were amyloid-positivity on visual inspection of the PET scan [1] as well as an interval of less than 90 days between PET scan and neuropsychological testing (e.g. MMSE and CERAD-PLUS test battery). Patients with atypical AD or mixed pathology were excluded.

### Clinical evaluation

Clinical severity of dementia was assessed using the MMSE and CERAD-PLUS test battery by neuropsychologists and physicians of the Institute for Stroke and Dementia Research, the Department of Psychiatry and Psychotherapy, and the Department of Neurology at LMU University Hospital, LMU Munich, Munich, Germany [20, 22]. In cases, when MMSE was not available, Montreal Cognitive Assessment Scores were used.

### Radiosynthesis and image acquisition

The radiosynthesis of [ $^{18}\text{F}$ ]flutemetamol and [ $^{18}\text{F}$ ]florbetaben was performed as described previously. After semi-preparative high-performance liquid chromatography, radiochemical purity was >97% [24]. PET images were acquired with a Biograph 64 or a Siemens mCT PET/CT scanner (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) at the Department of Nuclear Medicine, LMU University Hospital, LMU Munich, Germany. The mean injected dose of [ $^{18}\text{F}$ ]florbetaben ( $n=36$ ) was 286 MBq ( $\pm 52$ ) / 7.73 mCi ( $\pm 1.41$ ). The mean injected dose of [ $^{18}\text{F}$ ]flutemetamol ( $n=47$ ) was 177 MBq ( $\pm 22$ ) / 4.78 mCi ( $\pm 0.59$ ). The perfusion-weighted scan was acquired 0–10 min post-injection as a single frame [6].

### Image processing

Brains were parcellated into 47 regions using the automated anatomical labeling (AAL) atlas with Hermia Neurology Package Version 6.1.4 (Brass) (Hermes Medical Solutions, Stockholm) [25]. Regional tracer activity of single brain regions was normalized to the global mean activity of the patient and related to a built-in normal cohort of FDG-PET ( $z$ -score) as described previously [7]. Voxel-based volume-weighted mean  $z$ -scores were calculated for all cortical brain lobes of both sides. Furthermore, we investigated  $z$ -scores in predefined volumes of interest in reference to the

Braak stage composite regions of interest published by the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative [26]. Specifically, regions I/II were defined as the mesiotemporal lobes. Regions III/IV included the mesio-occipital lobes, the mid and inferior temporal cortex, the temporal pole, the anterior and posterior cingulate and the insular cortex. Regions V/VI encompassed the orbitofrontal cortex, the frontal lateral cortex, the frontal medial cortex, the superior temporal cortex, the occipital cortex, the superior and inferior parietal cortex, the precuneus and the post- and precentral cortex.

### Regional staging with early-phase PET data

A ratio was calculated by dividing the voxel-weighted mean z-score of regions I/II, III/IV and V/VI of the patient's PET by the voxel-weighted mean z-score of the respective regions in patients with an MMSE-score above 27. Based on previous studies evaluating PET-based classification of disease severity, a cut-off of -1.3 was used to determine whether the perfusion in a volume of interest (VOI) was abnormal [27]. Patients were classified as stage<sup>-II±</sup> when only the regions I/II surpassed the cut-off of 1.3. When the regions I/II as well as the regions III/IV surpassed the cut-off, but not regions V/VI, patients were classified as stage<sup>-IV±</sup>. When the regions I/II, III/IV, and V/VI all surpassed the cut-off, patients were staged stage<sup>-VI±</sup>. Patients with no region surpassing the

threshold were labelled stage<sup>0</sup>. Patients deviating from this staging scheme were labelled stage<sup>atypical±</sup> [27].

### Statistics

Patients were divided into 5 groups according to their MMSE score (group I: MMSE-score 28–30, group II: MMSE-score 24–27, group III: MMSE-score 18–23, group IV: MMSE-score 10–17, group V: MMSE-score <9). For three patients, MMSE scores were not available. Montreal Cognitive Assessment scores were converted to an equivalent MMSE score by Lawton et al. [28, 29]. Normal distribution was tested using the Shapiro-Wilk test. Quantitative values were reported with mean ± standard deviation when normally distributed and with median and interquartile range when not normally distributed. For multi-comparison testing volume-weighted mean z-scores of all groups were compared by Kruskal-Wallis-test or ANOVA followed by Tukey's multiple comparisons test.

Clinical follow-up data were available in 23 patients. To calculate percentage annual decline the decrease of MMSE scores and CERAD sum scores was divided by the study interval in years.

Volume-weighted mean z-scores of all brain lobes and single brain regions as well as volume-weighted mean z-scores of regions I and II, regions III and IV, as well as regions V and VI were compared with clinical test scores and annual percentage decline by applying multiple linear regression correcting for age, gender and years of education.

## Results

### Study cohort

379 patients were screened for inclusion in the study. After applying the inclusion and exclusion criteria described, a total of 82 patients were included in the study. Specific reasons for inclusion and exclusion of patients are shown in a flowchart in Fig. 1. Table 1 presents the neuropsychological test scores obtained from MMSE testing and the CERAD Plus test battery, categorizing patients into groups according to their MMSE test scores. No significant differences were observed in age, sex, and years of education among patient groups with varying clinical severity. Patients with decreased MMSE scores also showed significantly lower test scores in the CERAD Plus test battery evaluating the total score and most of the CERAD Plus subtests. Post-hoc multiple comparisons tests are added in supplementary Table 1.

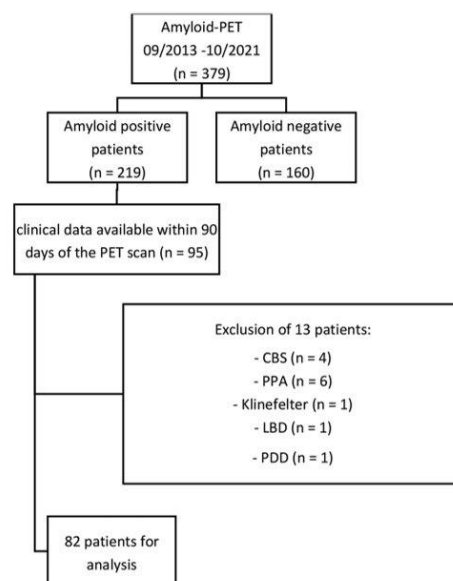


Fig. 1 Flow chart of patient selection

**Table 1** Patient cohort with categorization into groups based on MMSE scores

	All patients	MMSE 28–30	MMSE 24–27	MMSE 18–23	MMSE 10–17	<i>p</i> <sup>1</sup>
<b>Number of patients</b>	82	14	36	21	11	
<b>Mean age</b>	71.3 (±8.8)	70.3 (±8.4)	71.8 (±6.9)	71.4 (±8.2)	73.1 (±8.6)	0.745
<b>Sex (female/male)</b>	(40/42)	(5/9)	(18/18)	(10/11)	(7/4)	0.557
<b>Years of education</b>	13.4 (±3.3)	14.6 (±3.7)	13.2 (±2.9)	12.6 (±2.8)	13.1 (±4.6)	0.366
<b>MMSE score</b>	23.4 (±4.8)	28.8 (±0.9)	25.2 (±1.0)	21.7 (±1.3)	13.6 (±2.6)	<b>&lt;0.0001</b>
<b>CERAD test battery</b>						
<b>Total score</b>	59.3 (±12.3)	68.9 (±8.6)	61.7 (±12.0)	52.3 (±9.3)	43.7 (±10.3)	<b>&lt;0.0001</b>
Word list learning	11.2 (±5.5)	14.5 (±5.2)	11.8 (±5.6)	11.1 (±3.3)	4.7 (±4.6)	<b>&lt;0.0001</b>
Word list recall	2.9 (±2.1)	5.2 (±1.8)	3.1 (±1.8)	1.8 (±1.5)	0.5 (±0.9)	<b>&lt;0.0001</b>
Word list intrusions	2.7 (±3.7)	1.4 (±1.4)	2.7 (±3.5)	3.8 (±4.9)	1.7 (±2.2)	0.207
Word list recognition	8.5 (±1.9)	9.5 (±0.7)	8.4 (±1.9)	8.1 (±2.2)	7.9 (±2.2)	0.121
Word list discriminability	6.6 (±3.8)	7.4 (±4.0)	6.2 (±4.0)	7.3 (±3.5)	5.3 (±1.5)	0.382
Figure drawing	9.2 (±2.5)	10.9 (±0.3)	9.7 (±1.9)	7.7 (±2.8)	7.4 (±3.1)	<b>&lt;0.0001</b>
Figure recall	4.3 (±3.0)	7.2 (±3.0)	4.7 (±2.4)	2.9 (±2.1)	0.7 (±1.2)	<b>&lt;0.0001</b>
Semantic verbal fluency	13.8 (±5.0)	14.5 (±4.8)	15.5 (±4.3)	12.3 (±3.9)	9.0 (±6.1)	<b>&lt;0.001</b>
Phonematic verbal fluency	9.8 (±4.3)	11.3 (±4.0)	10.3 (±4.4)	8.7 (±3.4)	6.7 (±3.9)	<b>0.027</b>
Boston naming test	12.8 (±2.5)	13.6 (±1.5)	13.4 (±1.9)	12.3 (±1.9)	10.2 (±3.9)	<b>&lt;0.001</b>
Trail making test A	76.0 (±39.7)	57.6 (±22.5)	74.5 (±36.9)	84.2 (±31.5)	121.8 (±73.6)	0.004

<sup>1</sup>Analysis of variance between displayed patient groups. The significance level was adjusted with Bonferroni correction to  $\alpha=0.003215$ . Significant *p*-values are displayed bold

### Data driven multilinear regression of regional perfusion deficits and cognitive performance in patients with AD

Multiple linear regression corrected for age, sex, and education showed a moderate association between MMSE scores and mean z-scores of both temporal lobes ( $r^2=0.37$ ,  $p<0.0001$ ) and the global perfusion deficit ( $r^2=0.35$ ,  $p<0.001$ ), as well as a weak association with perfusion deficits in the parietal lobes ( $r^2=0.09$ – $0.14$ ,  $p=0.012$ – $0.028$ ), the precuneus ( $r^2=0.15$ – $0.22$ ,  $p<0.01$ ), and the posterior cingulate cortex ( $r^2=0.20$ ,  $p=0.001$ ). CERAD-Plus total score, semantic word fluency, and the Boston naming test showed a moderate association with left frontal lobe, left temporal lobe, and global perfusion deficits ( $r^2=0.21$ – $0.39$ ,  $p<0.0001$ – $0.020$ ). Trail making test (TMT) A demonstrated a significant moderate association with perfusion deficits in the temporal lobe, parietal lobe, posterior cingulate cortex (PCC), left precuneus, and occipital lobe as well as with the global perfusion deficit ( $r^2=0.19$ – $0.41$ ,  $p<0.0001$ – $0.019$ ). Almost all subtests were more strongly associated with left hemispheric compared to right hemispheric perfusion deficits. Detailed results are displayed in Table 2; Fig. 2.

### Association between perfusion deficits in predefined regions of interest and cognitive impairment

Multiple linear regression showed a significant association of perfusion deficits in all predefined regions I–VI with MMSE scores ( $r^2=0.24$ – $0.33$ ;  $p<0.0001$ – $0.003$ ) and the

CERAD-Plus sum score ( $r^2=0.20$ – $0.27$ ;  $p=0.006$ – $0.048$ ). Within the CERAD-Plus subtests, the strongest association could be detected between perfusion deficits of regions III/IV and V/VI and the TMT A as well as semantic word fluency ( $r^2=0.27$ – $0.36$ ;  $p<0.0001$ – $0.0004$ ). Additionally, there was a significant association between the items word list learning, word list recalling and perfusion deficit in regions I/II and III/IV ( $r^2=0.22$ – $0.27$ ;  $p=0.007$ – $0.031$ ) and between the Boston Naming Test and all predefined regions ( $r^2=0.19$ – $0.26$ ;  $p=0.006$ – $0.027$ ).

Patients that were classified as stage<sup>0+</sup> ( $n=25$ ) and stage<sup>I-II+</sup> ( $n=11$ ) had significantly better cognitive performance than patients that were classified as stage<sup>I-IV+</sup> ( $n=13$ ) and stage<sup>I-VI+</sup> ( $n=17$ ) when testing with MMSE ( $p=0.014$ ) or CERAD-Plus test battery ( $p=0.044$ ) at the time of imaging (Fig. 3A). 16/82 patients (19.5%) were classified as stage<sup>atypical+</sup>.

### Perfusion deficits across clinical stages and PET-based stages in patients with AD

All MMSE-related subgroups of patients with AD showed most severe perfusion deficits in the precuneus, the inferior parietal lobe, the mid temporal lobe, and the posterior cingulate gyrus (supplementary Table 2). With increasing severity of dementia, perfusion deficits measured by z-scores worsened in the described regions, as well as in various other regions like the occipital lobe, the anterior cingulate gyrus, and the insula (supplementary Table 1). In addition, z-scores decreased with increasing clinical severity in all PET-based stage-associated regions. While in the predefined region



2922

European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (2025) 52:2918–2928

**Table 2** Multilinear regression of neuropsychological test results and regional perfusion deficits correcting for age, sex, and education

	frontal		temporal		mesio-temporal	PCC	parietal		occipital		global
	right	left	right	left	both sides	both sides	right	left	right	left	
<b>MMSE score</b>	0.13	0.19	<b>0.23</b>	<b>0.37</b>	<b>0.27</b>	<b>0.20</b>	<b>0.09</b>	<b>0.14</b>	0.16	0.18	<b>0.35</b>
<b>CERAD test battery</b>											
Word list learning	0.14	0.19	<b>0.19</b>	<b>0.27</b>	<b>0.28</b>	0.12	0.07	0.14	0.13	0.12	<b>0.26</b>
Word list recall	0.09	0.16	0.12	<b>0.21</b>	<b>0.26</b>	0.10	0.06	0.07	0.14	0.15	0.21
Word list intrusions	0.09	0.15	0.10	0.16	0.19	0.12	0.07	0.08	0.18	0.18	0.22
Word list recognition	0.07	0.17	0.07	0.18	0.17	0.09	0.06	0.09	0.16	0.15	0.19
Word list discriminability	0.10	0.15	0.08	0.18	0.17	0.10	0.07	0.09	0.15	0.16	0.20
Figure drawing	0.07	0.19	0.10	0.17	0.19	0.11	<b>0.17</b>	0.09	0.18	0.19	0.22
Figure recall	0.09	0.15	<b>0.13</b>	0.15	0.20	0.11	0.08	0.09	0.19	0.17	<b>0.22</b>
Semantic verbal fluency	<b>0.22</b>	<b>0.29</b>	<b>0.20</b>	<b>0.39</b>	0.21	0.14	0.08	0.12	<b>0.15</b>	<b>0.17</b>	<b>0.34</b>
Phonematic verbal fluency	0.08	0.15	0.09	0.18	0.19	0.11	0.11	<b>0.15</b>	0.16	0.17	0.21
Boston naming test	0.14	<b>0.24</b>	<b>0.16</b>	<b>0.31</b>	<b>0.26</b>	0.11	0.06	0.09	0.13	<b>0.12</b>	<b>0.26</b>
Trail making test A	0.20	0.16	<b>0.27</b>	<b>0.27</b>	0.20	<b>0.20</b>	<b>0.23</b>	<b>0.19</b>	0.20	0.22	<b>0.41</b>
<b>Total Score</b>	<b>0.17</b>	<b>0.23</b>	<b>0.13</b>	<b>0.28</b>	0.22	0.12	0.07	0.09	<b>0.15</b>	<b>0.16</b>	<b>0.26</b>

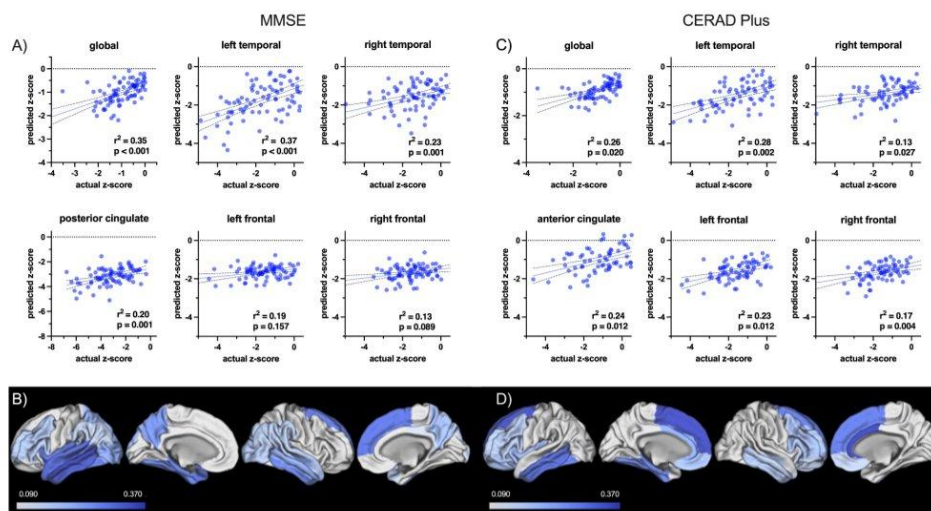
The table displays the association  $r^2$ . Significant associations were marked blue (light blue:  $p < 0.05$ ; medium blue:  $p < 0.01$ ; dark blue:  $p < 0.001$ ). The global perfusion deficit was calculated by the sum of all z-scores.

III/IV the decrease was statistically significant ( $p=0.02$ ), statistical significance was not reached in regions I/II and V/VI ( $p=0.092$  and  $0.125$ ). Perfusion deficits of the pre-defined stage-associated regions and an analysis of variance between patient groups stratified according to their MMSE score are displayed in Table 3 and in Fig. 3B). Post-hoc multiple comparisons test showed a significant difference of regional hypoperfusion in regions III/IV in patients with MMSE 10–17 compared to patients with MMSE 24–27 and MMSE 28–30 ( $p=0.041$ , respectively) (supplementary Table 3).

Figure 4 displays surface projections (3DSSP) of three exemplary patients with varying PET-based stages.

#### Early-phase $\beta$ -amyloid-PET predicts future annual decline of MMSE test scores and CERAD-Plus test scores

For 23 patients, follow-up data of neuropsychological testing was available with a median follow-up time of 524 days (interquartile range: 358–1,011 days). Multiple linear regression analysis corrected for age, sex, and education revealed that perfusion deficits in the temporal lobes predicted future annual decline of MMSE scores ( $r^2=0.29$ ;  $p=0.037$ ), while there was only a trend for global perfusion deficits ( $r^2=0.26$ ,  $p=0.063$ , Fig. 5A). The strongest association was detected for the left inferior temporal cortex ( $r^2=0.38$ ;  $p=0.008$ ). The perfusion deficit of the inferior parietal lobe showed a good prediction of future



**Fig. 2** Multilinear regression of neuropsychological test results and regional perfusion deficits corrected for age, sex and years of education. (A) and (B) partial correlation ( $r^2$ ) of regional perfusion deficits

and MMSE scores. (C) and (D) partial correlation ( $r^2$ ) of regional perfusion deficits and CERAD Plus sum scores

annual decline of CERAD-Plus sum scores ( $r^2=0.39-0.41$ ;  $p=0.043-0.048$ ). Results are displayed in Fig. 5. Voxel-weighted mean z-scores of regions III/IV showed a significant association, voxel-weighted mean z-scores of regions V/VI a trend towards an association with annual percentage decline of MMSE scores ( $r^2=0.15$ ;  $p=0.033$  and  $r^2=0.12$ ;  $p=0.054$ ). There was no significant difference in percentage annual decline of patients grouped as stage<sup>0</sup>, stage<sup>I-II+</sup>, stage<sup>I-IV+</sup> and stage<sup>I-VI+</sup>. While 21 patients showed decreasing MMSE scores, there were 2 patients with an annual elevation in MMSE test scores (+7.0% and +13.9%). There were three patients with a small annual increase of CERAD Plus sum score (+1.1%, +1.5% and +7.1%).

## Discussion

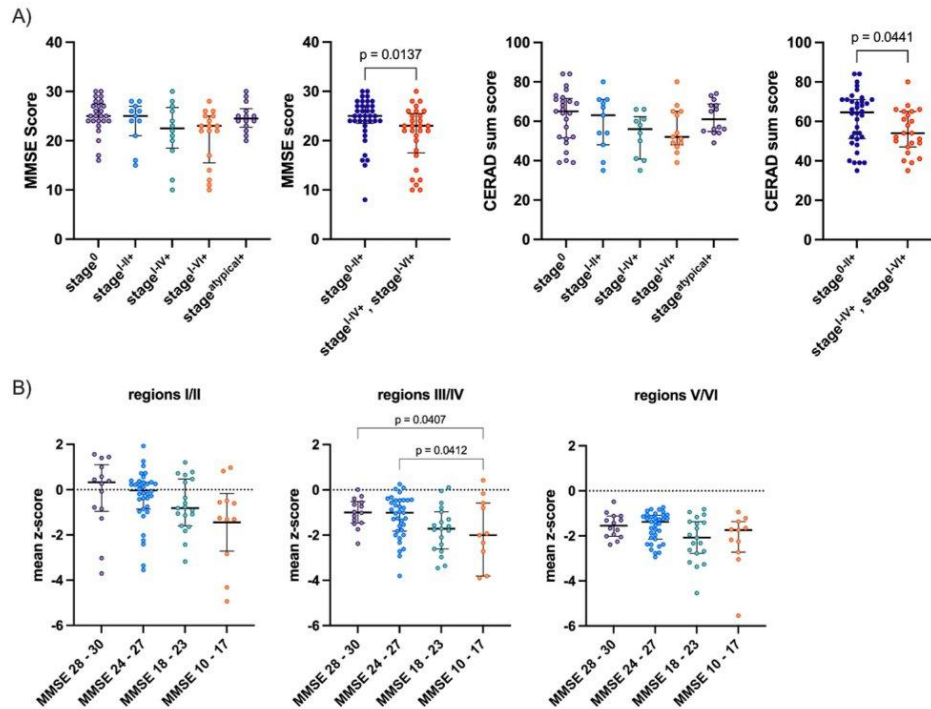
In our study, we were able to demonstrate an association of global and regional perfusion deficits respectively in early-phase  $\beta$ -amyloid-PET with current cognitive performance in MMSE testing and CERAD-plus testing and future cognitive decline, as well as the feasibility of perfusion based staging thereby indicating the utility of early-phase  $\beta$ -amyloid-PET as a surrogate for neurodegeneration severity.

Hypoperfused brain regions were highly correlated with those found to be impaired during neuropsychological

testing. The strongest regional association with neuropsychological test results was detected in the left temporal lobe, encompassing multiple structures involved in memory processing and linguistic abilities, like the hippocampus in the mesial temporal lobe or the temporal pole [30]. A strong agreement of left temporal lobe hypoperfusion with clinical testing in AD has already been shown in various MRI and FDG-PET/CT studies [2, 31–33]. Clinical testing with MMSE also showed an association with perfusion deficits in the bilateral inferior and posteromedial parietal lobe [34–36]. In comparison to MMSE testing, we noted a stronger correlation between CERAD-Plus sum scores and frontal perfusion impairments. The difference can be explained by the CERAD-Plus battery's increased focus on executive skills and semantic evaluations (e.g., in the subtests of semantic verbal fluency and the Boston naming test) that activate the frontal lobe [22]. Results in TMT A were linked not only to temporal perfusion deficits, but also to parietal and occipital perfusion abnormalities, attributable to the parietal lobes' established function in visuo-spatial orientation and visuomotor control [37] alongside the occipital lobes' known role in visual processing [38, 39]. Not only regional, but also the global perfusion deficit demonstrated strong associations with neuropsychological testing using MMSE and CERAD-Plus test battery. This agrees with a previous study demonstrating the efficacy of early-phase  $\beta$ -amyloid-PET in distinguishing the degree

2924

European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (2025) 52:2918–2928



**Fig. 3** Association between perfusion deficits in predefined regions of interest and neuropsychological testing with MMSE and CERAD-Plus test battery **A** Cognitive performance in MMSE and CERAD-Plus test battery in patients grouped according to their PET-based stage

evaluated with regional perfusion deficits in early-phase  $\beta$ -amyloid-PET. **B** Perfusion deficits in predefined regions of interest in patients with differing test results in MMSE testing

**Table 3** Perfusion deficit in AD-related regions of patient groups stratified according to clinical severity expressed as volume-weighted mean z-score and standard deviation

	MMSE 28–30	MMSE 24–27	MMSE 18–23	MMSE 10–17	<i>p</i>
regions I/II	-0.19 ± 1.55	-0.32 ± 1.18	-0.70 ± 1.14	-1.44 ± 1.80	0.092
regions III/IV	-1.01 ± 0.62	-1.20 ± 0.93	-1.74 ± 0.99	-2.29 ± 2.09	<b>0.020</b>
regions V/VI	-1.55 ± 0.53	-1.62 ± 0.64	-2.16 ± 0.97	-2.21 ± 1.21	0.125

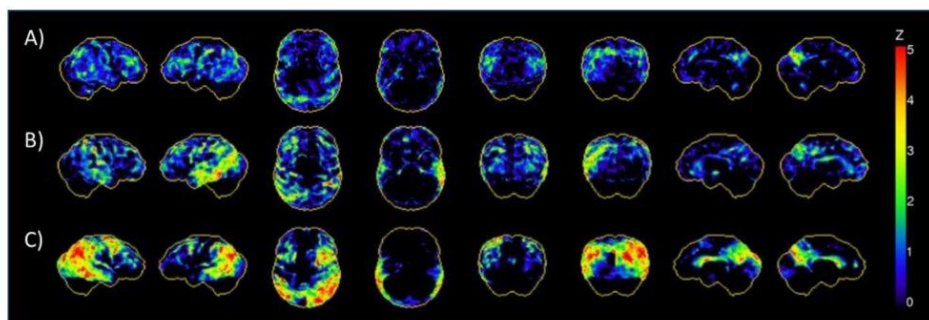
of hypoperfusion between Alzheimer's disease patients and healthy controls, and showing a significant correlation between the hypoperfusion in AD-related regions and MMSE scores [11]. Our results also corroborate previous research consistently showing strong associations between MRI assessed whole brain volume and disease severity and progression in AD [40–44].

Overall, disease severity as assessed by neuropsychological testing showed a higher association with left hemispheric perfusion deficits confirming previous results describing a left-leaning pattern of neurodegeneration and  $\beta$ -amyloid pathology in AD [31, 45–48].

In our study, regional perfusion deficits showed a better correlation than the summarized perfusion deficits in predefined regions that were oriented to the regions that are affected by tau-fibrils in histopathologic Braak-staging. This may be due to regions known to have a high tau burden, but not consistently showing a strong hypoperfusion in earlier studies, such as the temporal region [49].

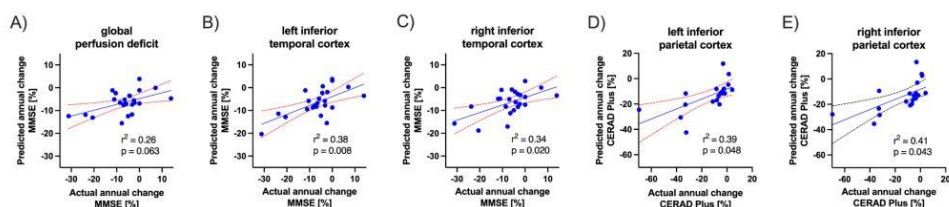
In our study, early-phase  $\beta$ -amyloid-PET-based staging effectively classified the majority of patients across distinct clinical severities of dementia. Despite the exclusion of atypical patients, 19.5% of patients were classified as stage<sup>atypical+</sup>, a result that was unexpected. A similar percentage of Alzheimer's patients have an aberrant distribution of





**Fig. 4** Surface projections (3DSSP) of patients with different PET-based stages **A**) 3DSSP of a patient with subjective cognitive complaints (MMSE 28; CERAD Plus sum score 80), PET-based staging returned stage<sup>I-II+</sup>. **B**) 3DSSP of a patient with mild dementia (MMSE

23; CERAD Plus sum score 39), PET-based staging returned stage<sup>I-IV+</sup>. **C**) 3DSSP of a patient with moderate dementia (MMSE 11; CERAD Plus sum score not assessable), PET-based staging returned stage<sup>I-VI+</sup>



**Fig. 5** Multilinear regression of perfusion deficit and annual percentage decline of test results in neuropsychological testing (MMSE and CERAD) correcting for age, gender, and years of education

tau fibrils, yet there are known regions, such as the temporal lobe, where tau deposition and hypoperfusion do not correspond [49].

In our study, the percentage decline of clinical test scores was associated with temporal and parietal perfusion impairment. The minor improvement in test scores observed in a limited number of patients is likely attributable to daily fluctuations in cognitive performance. In line with our data, previous MRI perfusion and FDG-PET studies have extensively validated the association of regional perfusion impairment and cognitive decline with the best regional associations being reported in the hippocampus, the entorhinal cortex, and the posterior cingulate cortex [3, 50–52]. Also, frontal and parietal perfusion deficits have been described to significantly correlate with cognitive decline as disease progresses [53–56]. In conclusion,  $\beta$ -amyloid-PET may not only be useful for diagnostic purposes but also provides a tool to estimate patient-specific risk for cognitive decline and clinical progression in AD.

Until recently, therapeutic options available to patients with AD were confined to symptomatic treatments. However, antibodies targeting  $\beta$ -amyloid plaques have

meanwhile received FDA approval and further promising targeted therapies aiming to mitigate cognitive decline are currently being developed. The various pathomechanisms of these drugs will eventually allow individualized therapeutic approaches. In order to evaluate therapeutic agents, biomarkers that correlate with disease severity and progression are needed. In our study, regional and global perfusion deficits measured by early-phase  $\beta$ -amyloid-PET were associated with current neuropsychological test results and clinical progression underscoring their potential for usage in clinical trials for assessing and staging neurodegeneration severity in AD. Various studies demonstrated a strong agreement between regional perfusion deficits in early-phase  $\beta$ -amyloid-, tau-, and dopamine-PET, regional perfusion deficits in perfusion MRI and hypometabolism assessed by FDG-PET [6, 10, 57–60]. Recently, the European inter-societal recommendations for the biomarker-based diagnosis of neurocognitive disorders were published [61]. According to the proposed diagnostic workflow, FDG-PET should be used in the workup of patients with a causal hypothesis of suspected AD, frontotemporal lobar degeneration or suspected motor tauopathy to assess the pattern of neuronal

injury [61]. Depending on the suspected clinical diagnosis and already measured biomarkers, an additional assessment of CSF biomarkers is required [61]. The detected associations of this study underline the possibility to detect neuronal injury by early-phase  $\beta$ -amyloid-PET in parallel to assessing amyloid burden. A dual-phase acquisition protocol of  $\beta$ -amyloid-PET may therefore eliminate the need to perform further examinations. Also, in clinically unclear cases, the concurrent measurement of two biomarker categories in a one-stop-shop examination may be time-saving and cost-effective. However, especially in younger patients, atypical clinical presentations, or rapid progression of dementia, CSF examination remains essential to rule out potential differential diagnoses. Furthermore, early-phase  $\beta$ -amyloid-PET could represent an alternative to FDG-PET imaging regarding the prediction of cognitive decline. However, head-to-head studies will be needed to compare the predictive accuracy of early-phase  $\beta$ -amyloid-PET and FDG- and tau-PET, respectively.

Several limitations apply to our study. We acknowledge the comparatively low number of patients with follow-up data. Larger prospective studies will be needed to verify the detected association of early-phase  $\beta$ -amyloid-PET with future cognitive decline. Furthermore, PET-based staging followed the assumption that perfusion deficits are highest in regions with highest tau load. Despite many regions overlapping between tau deposition and neurodegeneration, the temporal decoupling and some different vulnerabilities make the patterns not completely fitting. Previous studies even suggested that hypoperfusion can precede tau deposition [62]. Our study lacks a correlation with histopathological data or tau-PET to confirm pathological tau fibrils in brain regions with reduced perfusion. Reduced regional perfusion is non-specific and may be related to other underlying pathologies such as LATE-pathology, synuclein, ischemic lesions or white matter changes. Therefore, further studies will be needed to evaluate the association of early-phase  $\beta$ -amyloid-PET-based staging with histopathologically confirmed Braak-stages. Also, there are currently no established cut-offs for the definition of pathological hypoperfusion in early-phase  $\beta$ -amyloid-PET. In our study, we used a modified AAL-atlas with a parcellation into 47 regions. While the temporomesial lobe encompassing several important structures of the memory system was not divided further into subregions, this approach is close to daily patient evaluation and may therefore be suitable for clinical routine. Moreover, in contrast to the diagnostic evaluation of the cerebral hypometabolism in FDG-PET, commercial softwares don't provide a built-in normal cohort for z-score evaluation of early-phase amyloid-PET yet. However, the assessment of perfusion deficits by early-phase  $\beta$ -amyloid-PET is very robust and easy to include in the acquisition process and

postprocessing workflow. Normal-cohort data could readily be implemented in the future, if early-phase  $\beta$ -amyloid-PET will further be established as a marker of neuronal injury.

Keeping these limitations in mind, our data reveal that global and regional perfusion deficits on early-phase  $\beta$ -amyloid-PET can serve as an objective index of clinical testing and may act as a prognostic marker of future cognitive decline in AD. The possibility to assess two biomarker categories in a one-stop-shop examination may reduce the need for additional diagnostic procedures assessing  $\beta$ -amyloid and neurodegeneration in the diagnostic work-up of patients with suspected AD.

**Supplementary Information** The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00259-025-07175-5>.

**Author contributions** Conceptualization, S.S., M.B. and F.V.; methodology, F. V. and S.S.; formal analysis, F. V., S.S.; acquisition of data: S.E., F.H., A. K., M.G., D.J., A.B., J.V., A.S., F.S., E.W., K.B., O.W.; data curation, F.V.; writing—original draft preparation, F.V., S.S.; writing—review and editing, M.B., M.S., F.E., N.F., C.P., A.B., J.V., B.R., R.P., E.W., G.H.; visualization, F.V., A.S.; supervision, M.B., S.S., J.L.

**Funding** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. J.L. reports speaker fees from Bayer Vital, Biogen, Eisai, TEVA, Zambon, Esteve, Merck and Roche, consulting fees from Axon Neuroscience, Eisai and Biogen, author fees from Thieme medical publishers and W. Kohlhammer GmbH medical publishers and is inventor in a patent “Oral Phenylbutyrate for Treatment of Human 4-Repeat Tauopathies” (PCT/EP2024/053388) filed by LMU Munich. In addition, he reports compensation for serving as chief medical officer for MODAG GmbH, is beneficiary of the phantom share program of MODAG GmbH and is inventor in a patent “Pharmaceutical Composition and Methods of Use” (EP 22 159 408.8) filed by MODAG GmbH, all activities outside the submitted work. MB received speaker honoraria from GE healthcare, Roche, and LMI, and is an advisor of LMI and MIAC. NF reports speaker fees from Life Molecular Imaging, GE Healthcare, Eisai and consulting honoraria from MSD. KB received advisor and speaker honoraria as well as support for travel expenses by Eisai, Lilly Deutschland, Novo Nordisk, Biogen, Roche. JV served as a consultant for and received speaker fees from Eisai and Lilly. He received coverage for conference and travel expenses from Biogen, Eisai, Lilly, the Alzheimer's Association, the Austrian Alzheimer's Society and the German Society of Nuclear Medicine. FS received honoraria for advisory boards for Alexion, Amylyx and Alnylam. CP reports author fees from Thieme medical publishers, is inventor in a patent “Oral Phenylbutyrate for Treatment of Human 4-Repeat Tauopathies” (PCT/EP2024/053388) filed by LMU Munich and was supported by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, German Research Foundation) under Germany's Excellence Strategy within the framework of the Munich Cluster for Systems Neurology (EXC 2145 SyNergy—ID 390857198), the Thiemann Stiftung, Lüneburg Heritage, Friedrich-Baur-Stiftung and Else Kröner Fresenius Stiftung. SS was supported by the Friedrich-Baur-Stiftung and the FöFoLe program (LMU, Munich).

**Data availability** The datasets generated during and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.



## Declarations

**Ethics approval and consent to participate** The study was performed according to the Declaration of Helsinki (1991) and was approved by the local ethics committee (Medical Faculty, LMU Munich, Munich, Germany, application number 17–569). Written informed consent was obtained from every participant.

**Conflict of interest** The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## References

- Jack CR Jr., et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018;14(4):535–62.
- Sorensen A, et al. Prognosis of conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer's dementia by voxel-wise Cox regression based on FDG PET data. *Neuroimage Clin.* 2019;21:101637.
- Torosyan N, et al. Value of FDG-PET scans of non-demented patients in predicting rates of future cognitive and functional decline. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(8):1355–63.
- Beyer L, et al. Cognitive reserve hypothesis in frontotemporal dementia: A FDG-PET study. *Neuroimage Clin.* 2021;29:102535.
- Ewers M, et al. Cognitive reserve associated with FDG-PET in preclinical Alzheimer disease. *Neurology.* 2013;80(13):1194–201.
- Schmitt J, et al. Dual-Phase beta-Amyloid PET captures neuronal injury and amyloidosis in corticobasal syndrome. *Front Aging Neurosci.* 2021;13:661284.
- Daerr S, et al. Evaluation of early-phase [(18)F]-florbetaben PET acquisition in clinical routine cases. *Neuroimage Clin.* 2017;14:77–86.
- Vanhoutte M, et al. Evaluation of the early-phase [(18)F]AV45 PET as an optimal surrogate of [(18)F]FDG PET in ageing and Alzheimer's clinical syndrome. *NeuroImage: Clin.* 2021;31:102750.
- Tiepolt S, et al. Early [(18)F]florbetaben and [(11)C]PiB PET images are a surrogate biomarker of neuronal injury in Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(9):1700–9.
- Völter F, et al. Assessment of perfusion deficit with early phases of [(18)F]PI-2620 tau-PET versus [(18)F]flutemetamol-amyloid-PET recordings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023;50(5):1384–94.
- Boccalini C, et al. Early-phase (18)F-Florbetapir and (18)F-Flutemetamol images as proxies of brain metabolism in a memory clinic setting. *J Nucl Med.* 2022;64(2):266–73.
- Myoraku A, et al. Regional uptakes from early-frame amyloid PET and 18F-FDG PET scans are comparable independent of disease state. *Eur J Hybrid Imaging.* 2022;6(1):2.
- Aye WWT, et al. Early-phase amyloid PET reproduces metabolic signatures of cognitive decline in Parkinson's disease. *Alzheimers Dement (Amst).* 2024;16(2):e12601.
- Lesman-Segev OH, et al. Diagnostic accuracy of amyloid versus (18) F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in Autopsy-Confirmed dementia. *Ann Neurol.* 2021;89(2):389–401.
- Ikonovic MD, et al. Post-mortem histopathology underlying  $\beta$ -amyloid PET imaging following flutemetamol F 18 injection. *Acta Neuropathol Commun.* 2016;4(1):130.
- Lowe VJ, et al. Tau-positron emission tomography correlates with neuropathology findings. *Alzheimers Dement.* 2020;16(3):561–71.
- Kotari V, et al. Early Tau detection in flutemetamol images: validation in autopsy-confirmed data and implications for disease progression. *Alzheimers Res Ther.* 2023;15(1):41.
- Malarte M-L, Nordberg A, Lemoine L. Characterization of MK6240, a Tau PET tracer, in autopsy brain tissue from Alzheimer's disease cases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(4):1093–102.
- Fleisher AS, et al. Positron emission tomography imaging with [(18)F]flutemetamol and postmortem assessment of Alzheimer disease neuropathologic changes. *JAMA Neurol.* 2020;77(7):829–39.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental State. A practical method for grading the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189–98.
- Nilsson FM. Mini mental state examination (MMSE) – probably one of the most cited papers in health science. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 2007;116(2):156–7.
- Chandler MJL, Hynan LH, Barnard LS, Allen HD, Deschner G, Weiner M, Cullum MF. C.M., A total score for the CERAD neuropsychological battery. *Neurology.* 2005;65:5.
- Meyer PT, et al. Dual-Biomarker imaging of regional cerebral amyloid load and neuronal activity in dementia with PET and <sup>11</sup>C-Labeled Pittsburgh compound B. *J Nucl Med.* 2011;52(3):393–400.
- Senda M, et al. The clinical safety, biodistribution and internal radiation dosimetry of flutemetamol ((1)(8)F) injection in healthy Japanese adult volunteers. *Ann Nucl Med.* 2015;29(7):627–35.
- Tzourio-Mazoyer N, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI Single-Subject brain. *NeuroImage.* 2002;15(1):273–89.
- Available from: [https://adni.bitbucket.io/reference/docs/UCBERKELEYAV1451/UCBERKELEY\\_AV1451\\_Methods\\_Aug2018.pdf](https://adni.bitbucket.io/reference/docs/UCBERKELEYAV1451/UCBERKELEY_AV1451_Methods_Aug2018.pdf)
- Biel D, et al. Tau-PET and in vivo Braak-staging as prognostic markers of future cognitive decline in cognitively normal to demented individuals. *Alzheimers Res Ther.* 2021;13(1):137.
- Kim R, et al. Validation of the conversion between the Mini-Mental state examination and Montreal cognitive assessment in Korean patients with Parkinson's disease. *J Mov Disord.* 2018;11(1):30–4.
- Lawton M, et al. Validation of conversion between mini-mental state examination and Montreal cognitive assessment. *Mov Disord.* 2016;31(4):593–6.
- Bubb EJ, Kinnavane L, Aggleton JP. Hippocampal - diencephalic - cingulate networks for memory and emotion: an anatomical guide. *Brain Neurosci Adv.* 2017;1(1).
- Rodriguez G, et al. Hippocampal perfusion in mild Alzheimer's disease. *Psychiatry Res.* 2000;100(2):65–74.
- Tai H, et al. The neuropsychological correlates of brain perfusion and Gray matter volume in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2020;78(4):1639–52.
- Berron D, et al. Early stages of Tau pathology and its associations with functional connectivity, atrophy and memory. *Brain.* 2021;144(9):2771–83.

34. Birn RM, et al. Neural systems supporting lexical search guided by letter and semantic category cues: a self-paced overt response fMRI study of verbal fluency. *NeuroImage*. 2010;49(1):1099–107.
35. Baldo JV, et al. Verbal and design fluency in patients with frontal lobe lesions. *J Int Neuropsychol Soc*. 2001;7(5):586–96.
36. Ren X, et al. Decreased prefrontal brain activation during verbal fluency task in patients with somatoform pain disorder: an exploratory multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2017;78:153–60.
37. Dehaene S, Cohen L. Towards an anatomical and functional model of number processing. *Math Cognition*. 1995;1(1):83–120.
38. Indovina I, Macaluso E. Occipital-parietal interactions during shifts of exogenous visuospatial attention: trial-dependent changes of effective connectivity. *Magn Reson Imaging*. 2004;22(10):1477–86.
39. Abhang PA, Gawali BW, Mehrotra SC, Chap. 1 - Introduction to Emotion, Electroencephalography, and Speech Processing, in Introduction to EEG- and Speech-Based Emotion Recognition, Abhang PA, Gawali BW, Mehrotra SC. Editors. 2016, Academic Press. pp. 1–17.
40. Sluimer JD, et al. Whole-Brain atrophy rate and cognitive decline: longitudinal MR study of memory clinic patients. *Radiology*. 2008;248(2):590–8.
41. Schott JM, et al. Neuropsychological correlates of whole brain atrophy in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*. 2008;46(6):1732–7.
42. Henneman WJP, et al. Hippocampal atrophy rates in alzheimer disease. *Neurology*. 2009;72(11):999–1007.
43. Cover KS, et al. Assessing the reproducibility of the SienaX and Siena brain atrophy measures using the ADNI back-to-back MP-RAGE MRI scans. *Psychiatry Res*. 2011;193(3):182–90.
44. Mak E, et al. Longitudinal assessment of global and regional atrophy rates in Alzheimer's disease and dementia with lewy bodies. *NeuroImage: Clin*. 2015;7:456–62.
45. Janke AL, et al. 4D deformation modeling of cortical disease progression in Alzheimer's dementia. *Magn Reson Med*. 2001;46(4):661–6.
46. Thompson PM, et al. Dynamics of Gray matter loss in Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2003;23(3):994–1005.
47. Thompson PM, et al. Cortical change in Alzheimer's disease detected with a disease-specific population-based brain atlas. *Cereb Cortex*. 2001;11(1):1–16.
48. Lubben N, et al. The enigma and implications of brain hemispheric asymmetry in neurodegenerative diseases. *Brain Commun*. 2021;3(3):fcab211.
49. St-Onge F, et al. Tau accumulation and its Spatial progression across the Alzheimer's disease spectrum. *Brain Commun*. 2024;6(1):fcae031.
50. de Leon MJ, et al. Prediction of cognitive decline in normal elderly subjects with 2-[(18)F]fluoro-2-deoxy-D-glucose/positron-emission tomography (FDG/PET). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(19):10966–71.
51. Chao LL, et al. ASL perfusion MRI predicts cognitive decline and conversion from MCI to dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2010;24(1):19–27.
52. Huang C-W, et al. Cerebral perfusion insufficiency and relationships with cognitive deficits in Alzheimer's disease: A multiparametric neuroimaging study. *Sci Rep*. 2018;8(1):1541.
53. Dong H, et al. Association between Gray matter atrophy, cerebral hypoperfusion, and cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*. 2023;15:1129051.
54. Austin BP, et al. Effects of hypoperfusion in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2011;26(Suppl 3):123–33.
55. Binnewijzend MA, et al. Cerebral perfusion in the predementia stages of Alzheimer's disease. *Eur Radiol*. 2016;26(2):506–14.
56. Burton EJ, et al. Medial Temporal lobe atrophy on MRI differentiates Alzheimer's disease from dementia with lewy bodies and vascular cognitive impairment: a prospective study with pathological verification of diagnosis. *Brain*. 2009;132(Pt 1):195–203.
57. Yoon HJ, et al. Dual-phase (18)F-florbetaben PET provides cerebral perfusion proxy along with beta-amyloid burden in Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin*. 2021;31:102773.
58. Peng S, et al. Dynamic <sup>18F</sup>-FPCIT PET: quantification of Parkinson disease metabolic networks and nigrostriatal dopaminergic dysfunction in a single imaging session. *J Nucl Med*. 2021;62(12):1775–82.
59. Guehl NJ, et al. Measurement of cerebral perfusion indices from the early phase of [<sup>18</sup>F]MK6240 dynamic Tau PET imaging. *J Nucl Med*. 2023;64(6):968–75.
60. Dallaire-Thérault C, et al. Braak neurofibrillary tangle staging prediction from in vivo MRI metrics. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2019;11:599–609.
61. Frisoni GB, et al. European intersocietal recommendations for the biomarker-based diagnosis of neurocognitive disorders. *Lancet Neurol*. 2024;23(3):302–12.
62. Kapadia A, Billimoria K, Desai P, Grist JT, Heyn C, Maralan P, Symons S, Zaccagna F. Hypoperfusion precedes tau deposition in the entorhinal cortex: a retrospective evaluation of ADNI-2 data. *J Clin Neurol*. 2023;19(2):131–7. <https://doi.org/10.3988/jcn.2022.0088>. Epub 2023 Jan 2. PMID: 36647226; PMCID: PMC9982189.

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

## 8. Literaturverzeichnis

1. Evans-Lacko S, Aguzzi E, Read S, Comas-Herrera A, Farina N. World Alzheimer Report 2024: Global Changes in Attitudes to Dementia. *Alzheimer's Disease International, London, United Kingdom*. 2024.
2. Zhang J, Zhang Y, Wang J, Xia Y, Zhang J, Chen L. Recent advances in Alzheimer's disease: Mechanisms, clinical trials and new drug development strategies. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9:211.
3. 2024 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2024;20:3708-3821.
4. Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*. 2005;366:2112-2117.
5. Schneider LS. Alzheimer disease pharmacologic treatment and treatment research. *Continuum (Minneap Minn)*. 2013;19:339-357.
6. Colucci L, Bosco M, Fasanaro AM, Gaeta GL, Ricci G, Amenta F. Alzheimer's disease costs: what we know and what we should take into account. *J Alzheimers Dis*. 2014;42:1311-1324.
7. De Deyn PP, Goeman J, Vervaet A, Dourcy-Belle-Rose B, Van Dam D, Geerts E. Prevalence and incidence of dementia among 75-80-year-old community-dwelling elderly in different districts of Antwerp, Belgium: the Antwerp Cognition (ANCOG) Study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011;113:736-745.
8. Marešová P, Zahálková V. The economic burden of the care and treatment for people with Alzheimer's disease: the outlook for the Czech Republic. *Neurol Sci*. 2016;37:1917-1922.
9. Peña-Longobardo LM, Oliva-Moreno J. Caregiver burden in Alzheimer's disease patients in Spain. *J Alzheimers Dis*. 2015;43:1293-1302.
10. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN), S3-Leitlinie Demenzen Living Guideline - Langfassung, Version 5.1, Fassung vom 28.03.2025. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/038-013>. Accessed 14.04.2025, 2025.
11. Michalowsky B, Kaczynski A, Hoffmann W. [The economic and social burden of dementia diseases in Germany-A meta-analysis]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2019;62:981-992.
12. Sontheimer N, Konnopka A, König HH. The Excess Costs of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*. 2021;83:333-354.
13. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999;56:303-308.
14. Lyketsos CG, Carrillo MC, Ryan JM, et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:532-539.
15. Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochem Pharmacol*. 2014;88:640-651.
16. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*. 1992;256:184-185.
17. Ikeda S, Allsop D, Glenner GG. Morphology and distribution of plaque and related deposits in the brains of Alzheimer's disease and control cases. An immunohistochemical study using amyloid beta-protein antibody. *Lab Invest*. 1989;60:113-122.
18. Zakzanis KK, Graham SJ, Campbell Z. A meta-analysis of structural and functional brain imaging in dementia of the Alzheimer's type: a neuroimaging profile. *Neuropsychol Rev*. 2003;13:1-18.
19. Braak H, Braak E. Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiol Aging*. 1995;16:271-278; discussion 278-284.



20. Thompson PM, Mega MS, Woods RP, et al. Cortical Change in Alzheimer's Disease Detected with a Disease-specific Population-based Brain Atlas. *Cerebral Cortex*. 2001;11:1-16.
21. Weiner MW, Veitch DP, Aisen PS, et al. 2014 Update of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: A review of papers published since its inception. *Alzheimers Dement*. 2015;11:e1-120.
22. Heckemann RA, Keihaninejad S, Aljabar P, et al. Automatic morphometry in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuroimage*. 2011;56:2024-2037.
23. Jack CR, Jr., Bennett DA, Blennow K, et al. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology*. 2016;87:539-547.
24. Graff-Radford NR, Crook JE, Lucas J, et al. Association of low plasma A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 ratios with increased imminent risk for mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2007;64:354-362.
25. Lewczuk P, Esselmann H, Otto M, et al. Neurochemical diagnosis of Alzheimer's dementia by CSF A $\beta$ 42, A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 ratio and total tau. *Neurobiol Aging*. 2004;25:273-281.
26. Baiardi S, Abu-Rumeileh S, Rossi M, et al. Antemortem CSF A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 ratio predicts Alzheimer's disease pathology better than A $\beta$ 42 in rapidly progressive dementias. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019;6:263-273.
27. Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, et al. Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *Jama*. 2011;305:275-283.
28. Clark CM, Pontecorvo MJ, Beach TG, et al. Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid- $\beta$  plaques: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2012;11:669-678.
29. Sabri O, Sabbagh MN, Seibyl J, et al. Florbetaben PET imaging to detect amyloid beta plaques in Alzheimer's disease: phase 3 study. *Alzheimers Dement*. 2015;11:964-974.
30. Ikonomic MD, Buckley CJ, Abrahamson EE, et al. Post-mortem analyses of PiB and flutemetamol in diffuse and cored amyloid- $\beta$  plaques in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2020;140:463-476.
31. Fink HA, Linskens EJ, Silverman PC, et al. Accuracy of Biomarker Testing for Neuropathologically Defined Alzheimer Disease in Older Adults With Dementia. *Ann Intern Med*. 2020;172:669-677.
32. Lesman-Segev OH, La Joie R, Iaccarino L, et al. Diagnostic Accuracy of Amyloid versus (18) F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Autopsy-Confirmed Dementia. *Ann Neurol*. 2021;89:389-401.
33. Biundo R, Weis L, Fiorenzato E, et al. The contribution of beta-amyloid to dementia in Lewy body diseases: a 1-year follow-up study. *Brain Commun*. 2021;3:fcab180.
34. Wallin AK, Blennow K, Zetterberg H, Londos E, Minthon L, Hansson O. CSF biomarkers predict a more malignant outcome in Alzheimer disease. *Neurology*. 2010;74:1531-1537.
35. Okamura N, Harada R, Ishiki A, Kikuchi A, Nakamura T, Kudo Y. The development and validation of tau PET tracers: current status and future directions. *Clin Transl Imaging*. 2018;6:305-316.
36. Lee WJ, Cho H, Baek MS, et al. Dynamic network model reveals distinct tau spreading patterns in early- and late-onset Alzheimer disease. *Alzheimers Res Ther*. 2022;14:121.
37. Kroth H, Oden F, Molette J, et al. Discovery and preclinical characterization of [(18)F]PI-2620, a next-generation tau PET tracer for the assessment of tau pathology in Alzheimer's disease and other tauopathies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46:2178-2189.
38. Fleisher AS, Pontecorvo MJ, Devous MD, Sr., et al. Positron Emission Tomography Imaging With [18F]flortaucipir and Postmortem Assessment of Alzheimer Disease Neuropathologic Changes. *JAMA Neurol*. 2020;77:829-839.

39. Scheltens NME, van der Weijden K, Adriaanse SM, et al. Hypometabolism of the posterior cingulate cortex is not restricted to Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin.* 2018;19:625-632.
40. Kato T, Inui Y, Nakamura A, Ito K. Brain fluorodeoxyglucose (FDG) PET in dementia. *Ageing Res Rev.* 2016;30:73-84.
41. Minoshima S, Cross D, Thientunyakit T, Foster NL, Drzezga A. (18)F-FDG PET Imaging in Neurodegenerative Dementing Disorders: Insights into Subtype Classification, Emerging Disease Categories, and Mixed Dementia with Copathologies. *J Nucl Med.* 2022;63:2s-12s.
42. Landau SM, Harvey D, Madison CM, et al. Associations between cognitive, functional, and FDG-PET measures of decline in AD and MCI. *Neurobiol Aging.* 2011;32:1207-1218.
43. Frisoni GB, Festari C, Massa F, et al. European intersocietal recommendations for the biomarker-based diagnosis of neurocognitive disorders. *Lancet Neurol.* 2024;23:302-312.
44. Du AT, Schuff N, Amend D, et al. Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;71:441-447.
45. Apostolova LG, Dutton RA, Dinov ID, et al. Conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer disease predicted by hippocampal atrophy maps. *Arch Neurol.* 2006;63:693-699.
46. Mungas D, Harvey D, Reed BR, et al. Longitudinal volumetric MRI change and rate of cognitive decline. *Neurology.* 2005;65:565-571.
47. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992;55:967-972.
48. Scheltens P, Launer LJ, Barkhof F, Weinstein HC, van Gool WA. Visual assessment of medial temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging: interobserver reliability. *J Neurol.* 1995;242:557-560.
49. Chételat G, Landeau B, Eustache F, et al. Using voxel-based morphometry to map the structural changes associated with rapid conversion in MCI: a longitudinal MRI study. *Neuroimage.* 2005;27:934-946.
50. Jack CR, Jr., Petersen RC, Xu YC, et al. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology.* 1999;52:1397-1403.
51. Langbaum JB, Chen K, Lee W, et al. Categorical and correlational analyses of baseline fluorodeoxyglucose positron emission tomography images from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). *Neuroimage.* 2009;45:1107-1116.
52. Jagust WJ, Landau SM, Shaw LM, et al. Relationships between biomarkers in aging and dementia. *Neurology.* 2009;73:1193-1199.
53. Bloudek LM, Spackman DE, Blankenburg M, Sullivan SD. Review and meta-analysis of biomarkers and diagnostic imaging in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2011;26:627-645.
54. Jagust W, Reed B, Mungas D, Ellis W, Decarli C. What does fluorodeoxyglucose PET imaging add to a clinical diagnosis of dementia? *Neurology.* 2007;69:871-877.
55. Fillenbaum GG, van Belle G, Morris JC, et al. Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): the first twenty years. *Alzheimers Dement.* 2008;4:96-109.
56. Luck T, Riedel-Heller SG, Wiese B, et al. [CERAD-NP battery: Age-, gender- and education-specific reference values for selected subtests. Results of the German Study on Ageing, Cognition and Dementia in Primary Care Patients (AgeCoDe)]. *Z Gerontol Geriatr.* 2009;42:372-384.
57. Memory Clinic des Universitätsspitals Basel. CERAD-Plus – Die Neuropsychologische Testbatterie CERAD plus. <https://www.memoryclinic.ch/de/main-navigation/neuropsychologen/cerad-plus/>. Accessed 28.07.2022, 2022.
58. Isaacs B, Kennie AT. The Set test as an aid to the detection of dementia in old people. *Br J Psychiatry.* 1973;123:467-470.

59. Morris JC, Mohs RC, Rogers H, Fillenbaum G, Heyman A. Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD) clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Psychopharmacol Bull.* 1988;24:641-652.
60. Kaplan E. GH, & Weintraub S. . The Boston Naming Test. *Philadelphia, PA: Lea & Febiger.* 1983.
61. 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;12:189-198.
62. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry.* 1984;141:1356-1364.
63. Mohs RC, & Atkinson, R. C. . Recognition time for words in short-term, long-term or both memory stores. *Journal of Experimental Psychology.* 1974;102(5):830–835.
64. Bowie CR, Harvey PD. Administration and interpretation of the Trail Making Test. *Nat Protoc.* 2006;1:2277-2281.
65. Spreen O, & Strauss, E. . A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms and commentary (2nd ed.). *New York: Oxford University Press.* 1998.
66. Thurstone LL. Primary Mental Abilities. *University of Chicago Press, Chicago.* 1938.
67. Thurstone LL, Thurstone, T. Examiner Manual for the SRO Primary Mental Abilities Test. *Science Research Associates, Chicago.* 1949.
68. Thurstone LT, TG. Manual for the SRA primary mental abilities: Ages 11 to 17. *Science Research Associates.* 1958.
69. Welsh K, Butters N, Hughes J, Mohs R, Heyman A. Detection of abnormal memory decline in mild cases of Alzheimer's disease using CERAD neuropsychological measures. *Arch Neurol.* 1991;48:278-281.
70. Stein J, Luppá M, Luck T, et al. The assessment of changes in cognitive functioning: age-, education-, and gender-specific reliable change indices for older adults tested on the CERAD-NP battery: results of the German Study on Ageing, Cognition, and Dementia in Primary Care Patients (AgeCoDe). *Am J Geriatr Psychiatry.* 2012;20:84-97.
71. Chandler MJ, Lacritz LH, Hynan LS, et al. A total score for the CERAD neuropsychological battery. *Neurology.* 2005;65:102-106.
72. Beyer L, Schnabel J, Kazmierczak P, et al. Neuronal injury biomarkers for assessment of the individual cognitive reserve in clinically suspected Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin.* 2019;24:101949.
73. Wernicke C. Der aphasische Symptomencomplex; eine psychologische Studie auf anatomischer Basis. *Cohn & Weigert: Breslau.* 1874.
74. Broca P. Perte de la parole, ramollissement chronique et destruction partielle du lobe antérieur gauche du cerveau (Loss of speech, chronic softening and partial destruction of the anterior left lobe of the brain). *Bull Soc Anthropol.* 1861:235–238.
75. Lubben N, Ensink E, Coetzee GA, Labrie V. The enigma and implications of brain hemispheric asymmetry in neurodegenerative diseases. *Brain Commun.* 2021;3:fcab211.
76. Gazzaniga MS. Principles of human brain organization derived from split-brain studies. *Neuron.* 1995;14:217-228.
77. Kimura D, Archibald Y. Motor functions of the left hemisphere. *Brain.* 1974;97:337-350.
78. Güntürkün O, Ocklenburg S. Ontogenesis of Lateralization. *Neuron.* 2017;94:249-263.
79. Gotts SJ, Jo HJ, Wallace GL, Saad ZS, Cox RW, Martin A. Two distinct forms of functional lateralization in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110:E3435-3444.
80. Guadalupe T, Mathias SR, vanErp TGM, et al. Human subcortical brain asymmetries in 15,847 people worldwide reveal effects of age and sex. *Brain Imaging Behav.* 2017;11:1497-1514.

81. Kong XZ, Mathias SR, Guadalupe T, et al. Mapping cortical brain asymmetry in 17,141 healthy individuals worldwide via the ENIGMA Consortium. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115:E5154-e5163.
82. Kong XZ, Postema MC, Guadalupe T, et al. Mapping brain asymmetry in health and disease through the ENIGMA consortium. *Hum Brain Mapp*. 2022;43:167-181.
83. Roe JM, Vidal-Piñeiro D, Sørensen Ø, et al. Asymmetric thinning of the cerebral cortex across the adult lifespan is accelerated in Alzheimer's disease. *Nat Commun*. 2021;12:721.
84. Thompson PM, Hayashi KM, Sowell ER, et al. Mapping cortical change in Alzheimer's disease, brain development, and schizophrenia. *Neuroimage*. 2004;23 Suppl 1:S2-18.
85. Toga AW, Thompson PM. Mapping brain asymmetry. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4:37-48.
86. Geschwind N, Levitsky W. Human brain: left-right asymmetries in temporal speech region. *Science*. 1968;161:186-187.
87. Schlaug G, Jäncke L, Huang Y, Steinmetz H. In vivo evidence of structural brain asymmetry in musicians. *Science*. 1995;267:699-701.
88. Van Hoesen GW, Augustinack JC, Dierking J, Redman SJ, Thangavel R. The parahippocampal gyrus in Alzheimer's disease. Clinical and preclinical neuroanatomical correlates. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;911:254-274.
89. Stranahan AM, Mattson MP. Selective vulnerability of neurons in layer II of the entorhinal cortex during aging and Alzheimer's disease. *Neural Plast*. 2010;2010:108190.
90. Pedraza O, Bowers D, Gilmore R. Asymmetry of the hippocampus and amygdala in MRI volumetric measurements of normal adults. *J Int Neuropsychol Soc*. 2004;10:664-678.
91. de Kovel CGF, Aftanas L, Aleman A, et al. No Alterations of Brain Structural Asymmetry in Major Depressive Disorder: An ENIGMA Consortium Analysis. *Am J Psychiatry*. 2019;176:1039-1049.
92. Kong XZ, Boedhoe PSW, Abe Y, et al. Mapping Cortical and Subcortical Asymmetry in Obsessive-Compulsive Disorder: Findings From the ENIGMA Consortium. *Biol Psychiatry*. 2020;87:1022-1034.
93. Postema MC, van Rooij D, Anagnostou E, et al. Altered structural brain asymmetry in autism spectrum disorder in a study of 54 datasets. *Nat Commun*. 2019;10:4958.
94. Huang Z, Ruan D, Huang B, et al. Negative symptoms correlate with altered brain structural asymmetry in amygdala and superior temporal region in schizophrenia patients. *Front Psychiatry*. 2022;13:1000560.
95. Prinster A, Quarantelli M, Orefice G, et al. Grey matter loss in relapsing-remitting multiple sclerosis: a voxel-based morphometry study. *Neuroimage*. 2006;29:859-867.
96. Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, et al. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain*. 2019;142:1858-1875.
97. Kempster PA, Gibb WR, Stern GM, Lees AJ. Asymmetry of substantia nigra neuronal loss in Parkinson's disease and its relevance to the mechanism of levodopa related motor fluctuations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989;52:72-76.
98. Claassen DO, McDonnell KE, Donahue M, et al. Cortical asymmetry in Parkinson's disease: early susceptibility of the left hemisphere. *Brain Behav*. 2016;6:e00573.
99. Zhang Q, Mao C, Jin J, et al. Side of limb-onset predicts laterality of gray matter loss in amyotrophic lateral sclerosis. *Biomed Res Int*. 2014;2014:473250.
100. Minkova L, Habich A, Peter J, Kaller CP, Eickhoff SB, Klöppel S. Gray matter asymmetries in aging and neurodegeneration: A review and meta-analysis. *Hum Brain Mapp*. 2017;38:5890-5904.
101. Ardekani BA, Hadid SA, Blessing E, Bachman AH. Sexual Dimorphism and Hemispheric Asymmetry of Hippocampal Volumetric Integrity in Normal Aging and Alzheimer Disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2019;40:276-282.

- 102.** Rohrer JD, Clarkson MJ, Kittus R, et al. Rates of hemispheric and lobar atrophy in the language variants of frontotemporal lobar degeneration. *J Alzheimers Dis.* 2012;30:407-411.
- 103.** Irwin DJ, McMillan CT, Xie SX, et al. Asymmetry of post-mortem neuropathology in behavioural-variant frontotemporal dementia. *Brain.* 2018;141:288-301.
- 104.** Spreng RN, Rosen HJ, Strother S, et al. Occupation attributes relate to location of atrophy in frontotemporal lobar degeneration. *Neuropsychologia.* 2010;48:3634-3641.
- 105.** Mesulam MM, Coventry CA, Bigio EH, et al. Neuropathological fingerprints of survival, atrophy and language in primary progressive aphasia. *Brain.* 2022;145:2133-2148.
- 106.** Borrego-Ecija S, Juncà-Parella J, Vandebergh M, et al. Association of Initial Side of Brain Atrophy With Clinical Features and Disease Progression in Patients With GRN Frontotemporal Dementia. *Neurology.* 2024;103:e209944.
- 107.** Jeong Y, Cho SS, Park JM, et al. 18F-FDG PET findings in frontotemporal dementia: an SPM analysis of 29 patients. *J Nucl Med.* 2005;46:233-239.
- 108.** Al-Otaibi M, Lessard-Beaudoin M, Castellano CA, Gris D, Cunnane SC, Graham RK. Volumetric MRI demonstrates atrophy of the olfactory cortex in AD. *Curr Alzheimer Res.* 2020;17:904-915.
- 109.** Barber R, McKeith IG, Ballard C, Gholkar A, O'Brien JT. A comparison of medial and lateral temporal lobe atrophy in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease: magnetic resonance imaging volumetric study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2001;12:198-205.
- 110.** Barnes J, Scahill RI, Schott JM, Frost C, Rossor MN, Fox NC. Does Alzheimer's disease affect hippocampal asymmetry? Evidence from a cross-sectional and longitudinal volumetric MRI study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2005;19:338-344.
- 111.** Geroldi C, Laakso MP, DeCarli C, et al. Apolipoprotein E genotype and hippocampal asymmetry in Alzheimer's disease: a volumetric MRI study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;68:93-96.
- 112.** Tripathi SM, Murray AD, Wischik CM, Schelker B. Crossed cerebellar diaschisis in Alzheimer's disease. *Nucl Med Commun.* 2022;43:423-427.
- 113.** Raji CA, Becker JT, Tsopelas ND, et al. Characterizing regional correlation, laterality and symmetry of amyloid deposition in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound B. *J Neurosci Methods.* 2008;172:277-282.
- 114.** Yoon HJ, Kim BS, Jeong JH, Kim GH, Park HK, Chun MY. Asymmetric Amyloid Deposition as an Early Sign of Progression in Mild Cognitive Impairment Due to Alzheimer Disease. *Clin Nucl Med.* 2021;46:527-531.
- 115.** Loewenstein DA, Barker WW, Chang JY, et al. Predominant left hemisphere metabolic dysfunction in dementia. *Arch Neurol.* 1989;46:146-152.
- 116.** Weise CM, Chen K, Chen Y, Kuang X, Savage CR, Reiman EM. Left lateralized cerebral glucose metabolism declines in amyloid- $\beta$  positive persons with mild cognitive impairment. *Neuroimage Clin.* 2018;20:286-296.
- 117.** Murayama N, Ota K, Kasanuki K, et al. Cognitive dysfunction in patients with very mild Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment showing hemispheric asymmetries of hypometabolism on  $^{18}\text{F}$ -FDG PET. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2016;31:41-48.
- 118.** Haxby JV, Duara R, Grady CL, Cutler NR, Rapoport SI. Relations between neuropsychological and cerebral metabolic asymmetries in early Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1985;5:193-200.
- 119.** Kjeldsen PL, Parbo P, Hansen KV, et al. Asymmetric amyloid deposition in preclinical Alzheimer's disease: A PET study. *Aging Brain.* 2022;2:100048.
- 120.** Yue L, Wang T, Wang J, et al. Asymmetry of Hippocampus and Amygdala Defect in Subjective Cognitive Decline Among the Community Dwelling Chinese. *Front Psychiatry.* 2018;9:226.

121. Shi F, Liu B, Zhou Y, Yu C, Jiang T. Hippocampal volume and asymmetry in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Meta-analyses of MRI studies. *Hippocampus*. 2009;19:1055-1064.
122. Fu Z, Zhao M, Wang X, et al. Altered Neuroanatomical Asymmetries of Subcortical Structures in Subjective Cognitive Decline, Amnesic Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2021;79:1121-1132.
123. Sarica A, Vasta R, Novellino F, Vaccaro MG, Cerasa A, Quattrone A. MRI Asymmetry Index of Hippocampal Subfields Increases Through the Continuum From the Mild Cognitive Impairment to the Alzheimer's Disease. *Front Neurosci*. 2018;12:576.
124. Wolf H, Grunwald M, Kruggel F, et al. Hippocampal volume discriminates between normal cognition; questionable and mild dementia in the elderly. *Neurobiol Aging*. 2001;22:177-186.
125. Pusparani Y, Lin CY, Jan YK, et al. Hippocampal volume asymmetry in Alzheimer disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2025;104:e41662.
126. Giuliano A, Donatelli G, Cosottini M, Tosetti M, Retico A, Fantacci ME. Hippocampal subfields at ultra high field MRI: An overview of segmentation and measurement methods. *Hippocampus*. 2017;27:481-494.
127. Xu J, Tan S, Wen J, Zhang M, Xu X. Progression of hippocampal subfield atrophy and asymmetry in Alzheimer's disease. *Eur J Neurosci*. 2024;60:6091-6106.
128. Li A, Li F, Elahifasae F, Liu M, Zhang L. Hippocampal shape and asymmetry analysis by cascaded convolutional neural networks for Alzheimer's disease diagnosis. *Brain Imaging Behav*. 2021;15:2330-2339.
129. Fyfe I. Dementia: Shape asymmetry of brain structures predicts dementia. *Nat Rev Neurol*. 2016;12:678-679.
130. Wachinger C, Salat DH, Weiner M, Reuter M. Whole-brain analysis reveals increased neuroanatomical asymmetries in dementia for hippocampus and amygdala. *Brain*. 2016;139:3253-3266.
131. Wu X, Wu Y, Geng Z, et al. Asymmetric Differences in the Gray Matter Volume and Functional Connections of the Amygdala Are Associated With Clinical Manifestations of Alzheimer's Disease. *Front Neurosci*. 2020;14:602.
132. Whitwell JL, Sampson EL, Watt HC, Harvey RJ, Rossor MN, Fox NC. A volumetric magnetic resonance imaging study of the amygdala in frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005;20:238-244.
133. Horánek D, Varjassyová A, Hort J. Magnetic resonance analysis of amygdala volume in Alzheimer's disease. *Curr Opin Psychiatry*. 2007;20:273-277.
134. Kusbeci OY, Bas O, Gocmen-Mas N, et al. Evaluation of cerebellar asymmetry in Alzheimer's disease: a stereological study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;28:1-5.
135. Low A, Mak E, Malpetti M, et al. Asymmetrical atrophy of thalamic subnuclei in Alzheimer's disease and amyloid-positive mild cognitive impairment is associated with key clinical features. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2019;11:690-699.
136. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2023;388:9-21.
137. Jucker M, Walker LC. Alzheimer's disease: From immunotherapy to immunoprevention. *Cell*. 2023;186:4260-4270.
138. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2023;330:512-527.
139. Jack CR, Jr., Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14:535-562.

140. Henkel R, Brendel M, Paolini M, et al. FDG PET Data is Associated with Cognitive Performance in Patients from a Memory Clinic. *J Alzheimers Dis.* 2020;78:207-216.
141. Surendranathan A, O'Brien JT. Clinical imaging in dementia with Lewy bodies. *Evid Based Ment Health.* 2018;21:61-65.
142. Lim SM, Katsifis A, Villemagne VL, et al. The 18F-FDG PET cingulate island sign and comparison to 123I-beta-CIT SPECT for diagnosis of dementia with Lewy bodies. *J Nucl Med.* 2009;50:1638-1645.
143. Chen D, Jiang J, Lu J, et al. Brain Network and Abnormal Hemispheric Asymmetry Analyses to Explore the Marginal Differences in Glucose Metabolic Distributions Among Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease Dementia, and Lewy Body Dementia. *Front Neurol.* 2019;10:369.
144. Seiffert AP, Gómez-Grande A, Alonso-Gómez L, et al. Differences in Striatal Metabolism in [(18)F]FDG PET in Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonism. *Diagnostics (Basel).* 2022;13.
145. Thompson PM, Hayashi KM, de Zubicaray G, et al. Dynamics of gray matter loss in Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 2003;23:994-1005.
146. Zahn R, Juengling F, Bubrowski P, et al. Hemispheric asymmetries of hypometabolism associated with semantic memory impairment in Alzheimer's disease: a study using positron emission tomography with fluorodeoxyglucose-F18. *Psychiatry Res.* 2004;132:159-172.
147. Teipel SJ, Willoch F, Ishii K, et al. Resting state glucose utilization and the CERAD cognitive battery in patients with Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2006;27:681-690.
148. Kim KW, Park S, Jo H, et al. Identifying a subtype of Alzheimer's disease characterised by predominant right focal cortical atrophy. *Sci Rep.* 2020;10:7256.
149. Abbate C, Trimarchi PD, Inglese S, et al. A case of right Alzheimer's disease. *Aging Clin Exp Res.* 2019;31:733-737.
150. Abbate C, Trimarchi PD, Inglese S, et al. Possible clinical anatomical features of right Alzheimer's disease (RAD). *Aging Clin Exp Res.* 2021;33:669-671.
151. Donix M, Burggren AC, Scharf M, et al. APOE associated hemispheric asymmetry of entorhinal cortical thickness in aging and Alzheimer's disease. *Psychiatry Res.* 2013;214:212-220.
152. Curado M, Escolano F, Lozano MA, Hancock ER. Early Detection of Alzheimer's Disease: Detecting Asymmetries with a Return Random Walk Link Predictor. *Entropy (Basel).* 2020;22.
153. Cherbuin N, Réglade-Meslin C, Kumar R, Sachdev P, Anstey KJ. Mild Cognitive Disorders are Associated with Different Patterns of Brain asymmetry than Normal Aging: The PATH through Life Study. *Front Psychiatry.* 2010;1:11.
154. Yang C, Zhong S, Zhou X, Wei L, Wang L, Nie S. The Abnormality of Topological Asymmetry between Hemispheric Brain White Matter Networks in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:261.
155. Meyer PT, Hellwig S, Amtage F, et al. Dual-biomarker imaging of regional cerebral amyloid load and neuronal activity in dementia with PET and 11C-labeled Pittsburgh compound B. *J Nucl Med.* 2011;52:393-400.
156. Boccalini C, Peretti DE, Ribaldi F, et al. Early-phase (18)F-Florbetapir and (18)F-Flutemetamol images as proxies of brain metabolism in a memory clinic setting. *J Nucl Med.* 2022;64:266-273.
157. Daerr S, Brendel M, Zach C, et al. Evaluation of early-phase [(18)F]-florbetaben PET acquisition in clinical routine cases. *Neuroimage Clin.* 2017;14:77-86.
158. Myoraku A, Klein G, Landau S, Tosun D. Regional uptakes from early-frame amyloid PET and (18)F-FDG PET scans are comparable independent of disease state. *Eur J Hybrid Imaging.* 2022;6:2.

- 159.** Völter F, Beyer L, Eckenweber F, et al. Assessment of perfusion deficit with early phases of [(18)F]PI-2620 tau-PET versus [(18)F]flutemetamol-amyloid-PET recordings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50:1384-1394.
- 160.** Yoon HJ, Kim BS, Jeong JH, et al. Dual-phase (18)F-florbetaben PET provides cerebral perfusion proxy along with beta-amyloid burden in Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin*. 2021;31:102773.
- 161.** Ahmadi K, Pereira JB, Berron D, et al. Gray matter hypoperfusion is a late pathological event in the course of Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2023;43:565-580.
- 162.** Aye WWT, Stark MR, Horne KL, et al. Early-phase amyloid PET reproduces metabolic signatures of cognitive decline in Parkinson's disease. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2024;16:e12601.
- 163.** 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;36:1238-1248.
- 164.** Kim R, Kim HJ, Kim A, Jang MH, Kim HJ, Jeon B. Validation of the Conversion between the Mini-Mental State Examination and Montreal Cognitive assessment in Korean Patients with Parkinson's Disease. *J Mov Disord*. 2018;11:30-34.
- 165.** Lawton M, Kasten M, May MT, et al. Validation of conversion between mini-mental state examination and montreal cognitive assessment. *Mov Disord*. 2016;31:593-596.
- 166.** Landau S, Jagust W. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Flortaucipir (AV-1451) processing methods. . [https://adni.bitbucket.io/reference/docs/UCBERKELEYAV1451/UCBERKELEY\\_AV1451\\_Methods\\_Aug2018.pdf](https://adni.bitbucket.io/reference/docs/UCBERKELEYAV1451/UCBERKELEY_AV1451_Methods_Aug2018.pdf). Accessed 27.04.2025.
- 167.** Biel D, Brendel M, Rubinski A, et al. Tau-PET and in vivo Braak-staging as prognostic markers of future cognitive decline in cognitively normal to demented individuals. *Alzheimers Res Ther*. 2021;13:137.



## Danksagung

Zum Abschluss möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mir meine Promotion und mein Studium ermöglicht haben und mich auf diesem langen Weg begleitet haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Erstbetreuer Prof. Dr. Dr. Matthias Brendel für die Überlassung des Themas und die exzellente wissenschaftliche Betreuung dieser Arbeit. Vielen Dank für die Geduld, die Unterstützung und die stete Erreichbarkeit bei jeder noch so kleinen Frage.

Herrn Prof. Dr. med. Peter Bartenstein und Herrn Prof. Dr. med. Rudolf Alexander Werner, welche während der Zeit meiner Promotion Direktoren der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität München waren, danke ich, dass ich meine Promotion an dieser Klinik anfertigen durfte.

Außerdem möchte ich mich bei meiner Mitbetreuerin PD Dr. med. Leonie Beyer für die hervorragende Unterstützung bei der Umsetzung meines Promotionsprojekts bedanken.

Weiterhin gilt mein Dank Julia Sauerbeck, welche ebenfalls vor allem zu Beginn an meinem Promotionsprojekt beteiligt war und mich immer gut unterstützte. Meinem Vorgänger Jonas Schnabel danke ich für Einarbeitung und die stete Hilfsbereitschaft.

Von Herzen danke ich meinem Partner Franz, der mir stets Mut zusprach und mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand. Außerdem möchte ich mich bei meiner Schwester Franziska bedanken, die mich ebenfalls immer bestärkt und mit ganzem Herzen unterstützt hat.

Mein größter und herzlichster Dank gilt meinen Eltern, Gudrun und Franz Kreuzer, für das Ermöglichen meines Studiums und die bedingungslose Unterstützung bei der Verfolgung all meiner Ziele.