

Aus dem Zentrum für Neurologie und Psychiatrie der Universität zu Köln  
Klinik und Poliklinik für Neurologie  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

**Quantifizierung von Hirnatrophie bei  
kognitiv Gesunden und  
Patienten mit leichter kognitiver Störung**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Stefanie Brand  
aus Bergheim

promoviert am 27. März 2025

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln  
2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. Ö. A. Onur

2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. Dipl.-Psych. J. Kambeitz

## Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Priv.-Doz. Dr. med. Nils Richter

Universitätsprofessor Dr. med. Ö. A. Onur

Universitätsprofessor Dr. med. J. Kukulja

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz wurde ohne meine Mitarbeit von der Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (<http://adni.loni.usc.edu>) zur Verfügung gestellt. Dieser Datensatz enthält demographische Daten und Ergebnisse neuropsychologischer Testungen sowie MRT- und Florbetapir PET-Bilder der Studienteilnehmer. Zudem wurden die Teilnehmer in die Gruppen „kognitiv Gesund“ und „leichte kognitive Störung“ eingeteilt und die Florbetapir Standard Uptake Value Ratio zur Bestimmung des Amyloid-Status auf Grundlage der Florbetapir PET-Bilder festgelegt.

Folgende Arbeitsschritte wurden von Dr. med. Nils Richter und mir durchgeführt: Erstellen von ROI-Masken und altersspezifischen Referenzgruppen; Segmentierung der MRT-Bilder nach vorgehender Bias-Korrektur, Transformation der segmentierten grauen Substanz auf das ICBM-Template, Normalisierung mit DARTEL auf ein eigens erstellte Studientemplate und Glättung der resultierenden Karten; Festlegung der Z-Schwellenwerte; Durchsicht der Bilder auf mögliche Segmentierungsfehler; Ausschluss von Studienteilnehmern; statistische Auswertung der Daten.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 05.03.2024

Unterschrift:

*Stefanie Brand*

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Özgür Onur, Leiter der AG Altern und Demenz der Klinik für Neurologie an der Uniklinik Köln, und Herrn Prof. Juraj Kukulja, ehemals Leiter der AG Altern und Demenz, für die Möglichkeit der Durchführung dieser Arbeit unter entsprechender Leitung bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Dr. med. Nils Richter für die außerordentliche Unterstützung bei der Planung und Umsetzung dieser Arbeit, die stets große Hilfsbereitschaft sowie Korrekturlesung dieser Arbeit.

Ebenso danke ich der gesamten Arbeitsgruppe für die angenehme Arbeitsatmosphäre.

Meiner Familie danke ich für Ihre Unterstützung während des gesamten Studiums und die stetigen Ermutigungen während der Arbeit an dieser Dissertation.

# **Inhaltsverzeichnis**

<b>1. Zusammenfassung</b>	<b>9</b>
<b>2. Einleitung</b>	<b>10</b>
<b>3. Material und Methoden</b>	<b>17</b>
3.1. Studienteilnehmer	18
3.2. Neuropsychologische Testung	20
3.3. MRT-Aufnahme	22
3.4. Voxel-basierte Morphometrie (VBM)	22
3.5. Regions Of Interest (ROI)	24
3.6. Florbetapir ( <sup>18</sup> F) PET	25
3.7. Amyloid-Status	26
3.8. Statistische Auswertung	27
3.9. Z-Wert Analyse	28
3.10. ROC-Kurven Analyse	30
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>31</b>
4.1. Demographische Daten	32
4.2. Neuropsychologische Testung	34
4.3. Z-Wert Analyse	36
4.3.1. Gruppenunterschied in der Anzahl der Voxel unterhalb definierter Z-Schwellenwerte unter Berücksichtigung des Alters sowie ohne Verwendung von Altersreferenzgruppen	36
4.3.2. Gruppenunterschied in der Anzahl der Voxel unterhalb definierter Z-Schwellenwerte unter zusätzlicher Berücksichtigung des Amyloid-Status	41
4.3.2.a. CN-pos. vs. CN-neg.	41
4.3.2.b. MCI vs. CN-neg.	46
4.3.3. Optimale Parameter zur Unterscheidung von CN und MCI	50
<b>5. Diskussion</b>	<b>51</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>58</b>
<b>7. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen</b>	<b>66</b>



## Abkürzungsverzeichnis

AD	Alzheimer Demenz
ADNI	Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative
ADNI-GO	Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative – Grand Opportunity
ADNI 2	Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2
APP	Amyloid-Precursor-Protein
AUC	Area Under the ROC Curve
AVLT	Auditiv Verbaler Lerntest
A $\beta$	Beta-Amyloid
BA35	Brodmann Area 35
BF4	Ch4-Gruppe des basalen Vorderhirns
BNT	Boston Naming Test
CATANIM	Verbale Flüssigkeit Kategorie „Tiere“
CAT12	Computational Anatomy Toolbox
CDR	Clinical Dementia Rating
CN	kognitiv Gesund (cognitively normal)
CN-neg.	Amyloid-negativ kognitiv Gesund
CN-pos.	Amyloid-positiv kognitiv Gesund
CT	Computertomographie
DARTEL	Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra
EMCI	early MCI
FC	frontaler Cortex
FDG-PET	Fluorodesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
FSL	FMRIB's Software Library
FWHM	Full Width at Half-Maximum
$^{18}\text{F}$	Radionuklid Fluor-18
GDS	Geriatrische Depressionsskala
Gesamt GM	gesamte graue Substanz (grey matter)
ICBM	International Consortium for Brain Mapping
5J	5-Jahres-Altersreferenzgruppe
10J	10-Jahres-Altersreferenzgruppe
LMCI	late MCI
LMDR	Logical Memory Delayed Recall
MCI	leichte kognitive Störung (mild cognitive impairment)
MMST	Mini-Mental-Status-Test
3D MPRAGE	Three-Dimensional Magnetization Prepared Rapid Gradient-Echo

MRT	Magnetresonanztomographie
MTL	medialer Temporallappen
MW	Mittelwert
NFT	neurofibrilläre Tangles
OC	okzipitaler Cortex
PC	parietaler Cortex
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROI	Regions Of Interest
SAE	subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SPM	Statistical Parametric Mapping
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SUVR	Standard Uptake Value Ratio
TC	temporaler Cortex
TIV	totales intrakranielles Volumen
TMT	Trail Making Test
TMT-A	Trail Making Test Teil A
TMT-B	Trail Making Test Teil B
VBM	Voxel-basierte Morphometrie
WMS-R	Wechsler Memory Scale-Revised
Z	Z-Schwellenwert

## 1. Zusammenfassung

Eine Differenzierung zwischen altersbedingter Hirnatrophie und Hirnatrophie im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen in frühen Stadien, wie z.B. bei der Alzheimer Erkrankung, ist in der klinischen Praxis häufig nicht möglich. Wir stellten die Hypothese auf, dass die Berücksichtigung des Alters und die Verwendung von Amyloid-negativen Referenzgruppen eine Unterscheidung von kognitiv Gesunden (CN) und Teilnehmern mit leichter kognitiver Störung (MCI) verbessert.

Hierfür wurden T1-gewichtete MRT-Bilder von 91 kognitiv Gesunden und 131 Teilnehmern mit leichter kognitiver Störung aus der Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) Datenbank segmentiert, auf ein eigens erstelltes Studientemplate normalisiert und mit der Voxel-basierten Morphometrie (VBM) ausgewertet. Die Bestimmung des Amyloid-Status erfolgte durch Auswertung der Florbetapir PET-Aufnahmen. Für jeden Teilnehmer wurden statistische Z-Karten der Hirnatrophie als Abweichung von der grauen Substanz einer Referenzgruppe auf Voxel Ebene berechnet. CN-Referenzgruppen mit und ohne Altersberücksichtigung sowie gemischte und streng Amyloid-negative CN-Referenzgruppen wurden hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf die Genauigkeit der Unterscheidung zwischen CN und MCI untersucht. Darüber hinaus untersuchen wir den Einfluss der Verwendung verschiedener Atrophie-Schwellenwerte, Glättungsparameter und der Betrachtung verschiedener Hirnregionen.

Die Verwendung von Referenzgruppen, welche das individuelle Alter des jeweils untersuchten Teilnehmers berücksichtigen, erzielte die beste Gruppenunterscheidung mit Area Under the ROC Curve (AUC) Werten von 1.0. Die Verwendung von Referenzgruppen, welche nur aus Amyloid-negativen Teilnehmern bestand, verbesserte die Gruppenunterscheidung lediglich, wenn das Alter nicht berücksichtigt wurde.

Wir konnten in dieser Arbeit nachweisen, dass in der VBM-basierten Z-Wert Analyse eine Unterscheidung von CN und MCI hinsichtlich der Atrophie der grauen Substanz durch die Verwendung von altersspezifischen Referenzgruppen mit hoher Genauigkeit möglich war. Die Berücksichtigung des Amyloid-Status durch Verwendung Amyloid-negativer Referenzgruppen führte zu keiner signifikanten Verbesserung der Gruppendiskrimination. Zudem reichte die relevante Atrophie über die für die Alzheimer Demenz typischen Regionen wie die entorhinale Region und den medialen Temporallappen hinaus.

## 2. Einleitung

Die steigende Lebenserwartung der Bevölkerung geht mit einer steigenden Prävalenz chronischer Erkrankungen wie der Alzheimer-Krankheit einher. Die Organisation „Alzheimer’s Disease International“ schätzt die Anzahl der Demenzkranken in ihrem Jahresbericht „World Alzheimer Report 2019“ weltweit auf 50 Millionen (Alzheimer’s Disease International, 2019). Insgesamt sind 50 - 70% aller Demenzerkrankungen Folge der Alzheimer-Krankheit (Qiu, De Ronchi & L. Fratiglioni, 2007).

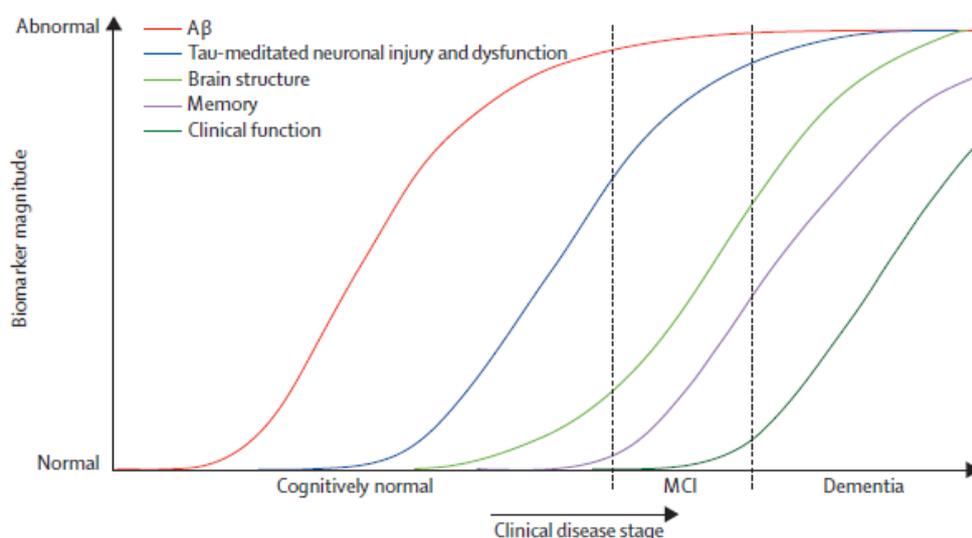
Die Alzheimer-Krankheit ist eine primär degenerative Erkrankung des Gehirns, bei der pathologische Veränderung im Gehirn bereits Jahrzehnte vor dem klinischen Beginn der Erkrankung auftreten (Jack et al., 2010). Die Ergänzung der klinischen Diagnostik (McKhann et al., 2011), welche unter anderem verschiedene neurokognitive Testungen beinhaltet, um validierte Alzheimer-spezifische Biomarker (Jack et al., 2010) sowie der Einsatz zerebraler Bildgebung sind daher für die frühzeitige Diagnosestellung von großer Bedeutung.

Der Krankheitsverlauf kann in drei Phasen unterteilt werden. In der präsymptomatischen Phase der Alzheimer-Erkrankung sind die Betroffenen kognitiv Normal (CN), einige zeigen jedoch bereits erste Alzheimer-typische pathologische Veränderungen im Gehirn. Ein Teil dieser Patienten stirbt aufgrund der lang andauernden Akkumulation pathologischer Veränderungen, ohne jemals die Symptome der Erkrankung zu zeigen (Knopman et al., 2003; Price & Morris, 1999; Savva et al., 2009). Die prodromale Phase ist durch eine objektivierbare leichte kognitive Störung (MCI) gekennzeichnet, welche über die für das Alter zu erwartende kognitive Beeinträchtigung hinaus geht, während keine Einschränkung in den Aktivitäten des alltäglichen Lebens besteht. Eine Differenzierung zwischen normalem Altern und der frühen prodromalen Phase ist oftmals schwierig und nicht eindeutig möglich. In dieser Phase treten vor allem im episodischen Gedächtnis kognitive Defizite auf, während die Kriterien der Demenz nicht erfüllt sind. Der Schweregrad erster klinischer Symptome variiert von einer frühen Beeinträchtigung des Gedächtnisses bis hin zu ausgedehnten Dysfunktionen in anderen kognitiven Domänen (Petersen, 2004). Patienten mit leichter kognitiver Störung zeigen im Vergleich zu einer altersentsprechenden normalen Population eine erhöhte Rate für die Entwicklung einer Demenz (Petersen et al., 2001). Die Alzheimer Demenz (AD) repräsentiert nach vielen Jahren der Akkumulation pathologischer Veränderungen das Endstadium der Erkrankung. Die Kriterien der Demenz wurden im Jahr 2011 von einer Arbeitsgruppe des „National Institute on Aging and the Alzheimer’s Association“ überarbeitet (McKhann et al., 2011). Im Gegensatz zur prodromalen Phase liegt bei der Demenz eine Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten vor.

Damit die Kriterien der Demenz erfüllt sind, müssen zudem mindestens zwei der folgenden Bereiche beeinträchtigt sein: (1) Gedächtnisfunktion, (2) Verstehen und Durchführung komplexer Aufgaben, Urteilsfähigkeit, (3) Sprachfunktionen, (4) räumlich-visuelle Funktion und (5) Veränderung im Verhalten oder der Persönlichkeit. Die Symptomatik darf nicht durch ein Delir oder eine psychiatrische Störung bedingt sein.

Die Alzheimer-Erkrankung ist ein langsam voranschreitender Prozess, bei dem das Zusammenspiel verschiedener pathologischer Veränderungen eine Rolle spielt. Beta-Amyloid (A $\beta$ ) und Tau-Protein werden im Zusammenhang mit neuronaler Dysfunktion, Hirnatrophie und kognitiver Beeinträchtigung beobachtet und assoziiert (Hardy & Selkoe, 2002; Hardy, 2009; Jack et al., 2010). Abbildung 1 gibt einen Überblick über die Reihenfolge des Auftretens AD-assoziierter pathologischer Veränderungen nach dem Modell von Jack et al. 2010.

**Abbildung 1:** Pathologische Kaskade der Alzheimer-Erkrankung (Jack et al., 2010)



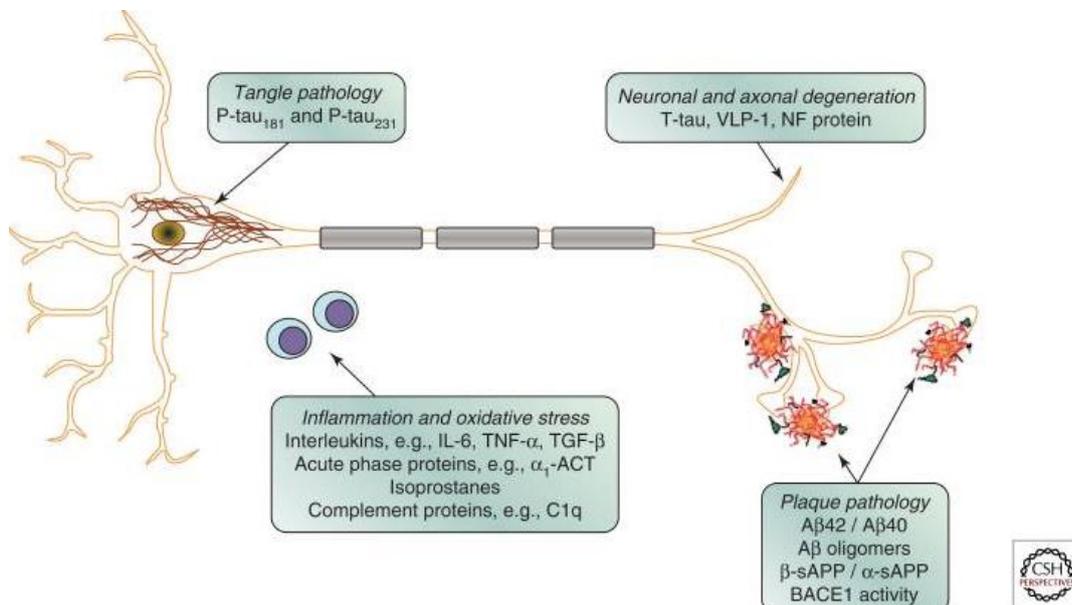
A $\beta$  = Beta-Amyloid-Peptid; MCI = leichte kognitive Störung.

Auslöser der pathologischen Kaskade scheint die abnormale Prozessierung von Beta-Amyloid-Peptiden, welche zur Ausbildung und extrazellulären Ablagerung von Beta-Amyloid-Plaques an den Neuronen führt (Abbildung 2). Die Beta-Amyloid-Peptide entstehen durch enzymatisches Zerschneiden des Amyloid-Precursor-Proteins (APP) mittels Beta- und Gamma-Sekretase (Haass & Selkoe, 1993; Hardy & Selkoe, 2002; Selkoe, 1996). In Abhängigkeit von der Schnittstelle entstehen dabei die Beta-Amyloid-Peptide A $\beta$ <sub>40</sub> und A $\beta$ <sub>42</sub>. Das A $\beta$ <sub>42</sub>-Peptid ist für die kortikale Ablagerung und Aggregation von Beta-Amyloid-Plaques bei Alzheimer-Erkrankten verantwortlich (Selkoe, 1998). Die Ablagerung von A $\beta$ -Plaques lässt sich in die drei Stadien A-C (Braak & Braak, 1991) einteilen (Abbildung 3). Erste Ablagerungen von A $\beta$ -Plaques zeigen sich in den basalen Anteilen des Isocortex (Stadium A). Im weiteren

Verlauf erfolgt die Ausbreitung der Ablagerungen nahezu in den gesamten Isocortex, während der Hippocampus nur geringfügig betroffen ist (Stadium B). Im letzten Stadium finden sich in allen Regionen des Isocortex Ablagerungen (Stadium C). Beta-Amyloid-Plaques können durch Messung niedriger A $\beta$ <sub>42</sub>-Peptid-Werte im Liquor oder mittels Amyloid-PET-Bildgebung (Positronen-Emissions-Tomographie) unter Einsatz von Tracer-Substanzen wie Florbetapir (Barthel et al., 2011) oder Pittsburgh Compound-B (Klunk et al., 2004) nachgewiesen werden.

Im weiteren Verlauf der pathologischen Kaskade kommt es zu intraneuronalen Ablagerungen von hyperphosphoryliertem Tau-Protein (Abbildung 2) und zur Ausbildung neurofibrillärer Tangles (NFT). Auf die Ausbildung neurofibrillärer Tangles folgt in verschiedenen Hirnregionen die Neurodegeneration. Erste neurofibrilläre Veränderungen (Abbildung 4) zeigen sich in der transentorhinalen Region im Temporallappen mit nachfolgender Ausbreitung in die entorhinale Region, das Ammonshorn und den Neocortex (Braak & Braak 1991; Braak & Braak, 1995). Erhöhte Tau-Werte im zerebrospinalen Liquor (Tapiola et al., 1997) können ein Hinweis auf Tau-Ablagerungen in den Nervenzellen des Gehirns sein.

**Abbildung 2:** Schematische Zeichnung eines Neurons mit intrazellulären neurofibrillären Tangles und Amyloid-Plaques (Blennow, Zetterberg & Fagan, 2012)

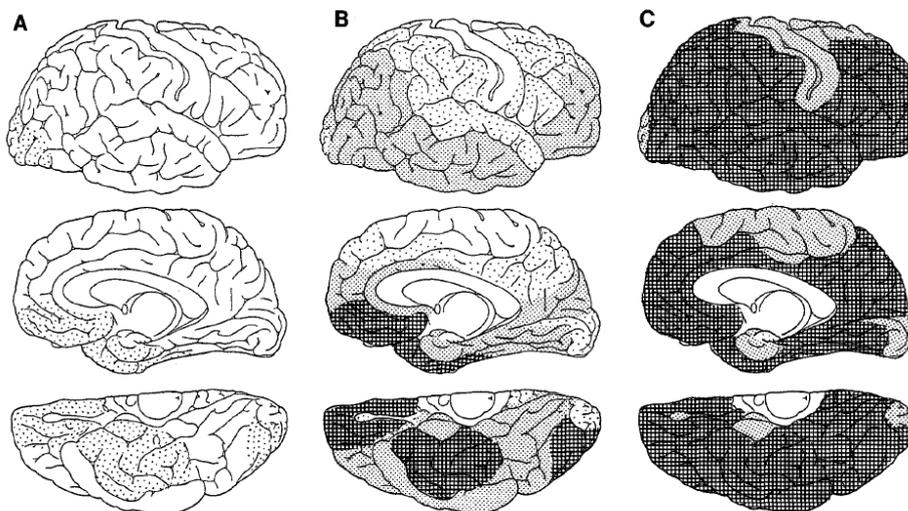


A $\beta$  = Beta-Amyloid-Peptid; P-tau = Tau-Protein.

Der Verlust von Synapsen und Neuronen ist durch einen erniedrigten Glucose-Metabolismus im FDG-PET (Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie) erkennbar. Die resultierende Hirnatrophie zeigt sich im strukturellen MRT (Magnetresonanztomographie) und äußert sich klinisch durch die Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen.

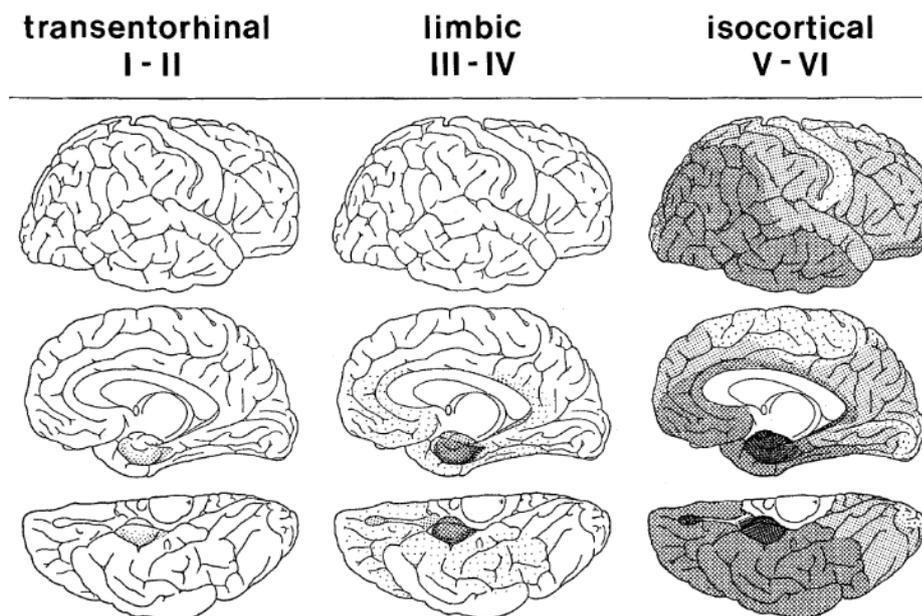
In mehreren Studien konnte mittels Voxel-basierter Morphometrie (VBM) gezeigt werden, dass die Progression der Hirnatrophie bei der Alzheimer Demenz topographisch mit der Ausbreitung der NFT übereinstimmt (Matsuda, 2016). Amyloid-Plaques waren größtenteils an anderen Stellen des Gehirns vorzufinden (Jack et al., 2010; Braak & Braak, 1991). In Autopsien waren bei den meisten Patienten mit Tau-Ablagerungen auch Amyloid-Ablagerungen vorzufinden, wohingegen jene Patienten mit Amyloid-Ablagerungen nicht zwangsläufig NFT aufwiesen (Braak & Braak, 1991).

**Abbildung 3:** Verteilungsmuster von Amyloid-Ablagerungen (Stadium A-C) bei der Alzheimer-Erkrankung (Braak & Braak, 1991)



Eine dunklere Schattierung stellt eine höhere Menge an Amyloid-Ablagerungen dar. **Stadium A (links):** Erste Ablagerungen zeigen sich in den basalen Anteilen des Isocortex. **Stadium B (Mitte):** Ausbreitung der Ablagerungen in den nahezu gesamten Isocortex, der Hippocampus ist nur geringfügig beteiligt. **Stadium C (rechts):** Ablagerungen finden sich in allen Regionen des Isocortex.

**Abbildung 4:** Verteilungsmuster neurofibrillärer Veränderungen (Stadien I-VI) bei der Alzheimer-Erkrankung (Braak & Braak, 1991)



Eine dunklere Schattierung stellt eine zunehmende Schwere der neurofibrillären Veränderungen dar. **Stadium I-II (links):** Die ersten Veränderungen zeigen sich in der transentorhinalen Region. **Stadium III-IV (Mitte):** Zunahme der neurofibrillären Veränderungen in der entorhinalen und transentorhinalen Region. **Stadium V-VI (rechts):** Die Veränderungen zeigen sich im gesamten Isocortex.

In anderen wissenschaftlichen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass das Volumen der grauen Substanz bei Amyloid-positiven kognitiv Gesunden (CN-pos.) im Vergleich zu Amyloid-negativen kognitiv Gesunden (CN-neg.) reduziert war (Becker et al., 2011; Harrison et al., 2021; Whitwell et al., 2013).

Eine Möglichkeit zur Quantifizierung der Hirnatrophie besteht in der Berechnung der Abweichung der errechneten grauen Substanz eines Patienten vom Mittelwert (MW) der errechneten grauen Substanz einer Vergleichsgruppe, wie es zum Beispiel in der FDG-PET-Auswertung etabliert ist (Minoshima et al., 1995). Die im MRT dargestellte Abweichung der grauen Substanz eines Patienten von einer Vergleichsgruppe kann mithilfe von Z-Karten dargestellt werden (Matsuda et al., 2012), indem das T1-gewichtete MRT-Bild des Patienten segmentiert und auf ein Referenztemplate normalisiert wird und die Differenz zwischen der grauen Substanz des Patienten und dem Mittelwert der grauen Substanz der Kontrollgruppe berechnet und als Vielfaches der Standardabweichung der Kontrollgruppe dargestellt wird.

Allerdings ist eine Unterscheidung zwischen Hirnatrophie im Rahmen altersbedingter physiologischer Prozesse (Hedman et al., 2012) und einer krankheitsbedingten Hirnatrophie wie bei der Alzheimer-Erkrankung oftmals schwierig. Eine bessere Differenzierung zwischen alters- und krankheitsbedingter Hirnatrophie kann durch die Erstellung von alterskorrigierten Referenzgruppen erfolgen. In der Arbeit von Minoshima et al. 1995 wurde die zerebrale metabolische Aktivität in FDG-PET-Aufnahmen bei AD-Teilnehmern mit einer Kontrollgruppe bestehend aus 22 gleichaltrigen CN-Teilnehmern verglichen. Das mittlere Alter der CN-Kontrollgruppe lag bei  $64 \pm 7.5$  Jahren und in der AD-Gruppe bei  $68 \pm 6.8$  Jahren. Als weiteres Beispiel führten Matsuda et al. (2012) einen VBM-basierten Gruppenvergleich hinsichtlich der im MRT nachweisbaren Hirnatrophie bei Teilnehmern mit sehr leichter AD (mittleres Alter  $73.8 \pm 4.8$  Jahre) und CN-Teilnehmern durch. Das Teilnehmeralter der CN-Kontrollgruppe lag zwischen 54 und 86 Jahren, das mittlere Teilnehmeralter war  $70.4 \pm 7.8$  Jahre. Zusätzlich wurde für die Normalisierung der MRT-Bilder ein Studententemplate aus 25 CN-Teilnehmern erstellt, welche ein mittleres Alter von  $31.1 \pm 7.8$  Jahren hatten. Das Konzept der Erstellung von Altersreferenzgruppen wurde auch in unserer Arbeit aufgegriffen. Wir entschieden uns jedoch dazu, die Altersspanne der Referenzgruppe kleiner zu halten und erstellten 5- und 10-Jahres-Altersreferenzgruppen. Hierbei weicht das Alter der Teilnehmer in der Vergleichsgruppe nicht mehr als  $\pm 2.5$  oder  $\pm 5$  Jahre vom Alter des untersuchten Teilnehmers ab.

Die Zielsetzung dieser Arbeit besteht in der MRT-basierten Quantifizierung von Hirnatrophie bei kognitiv Gesunden und bei Teilnehmern mit leichter kognitiver Störung in Abhängigkeit von Amyloid-Status und Alter.

Zu Beginn dieser Arbeit stellen wir die Hypothese auf, dass die Sensitivität einer Unterscheidung zwischen CN und MCI durch die Verwendung von Amyloid-negativen und alterskorrigierten Referenzgruppen verbessert werden kann. Bei kognitiv Gesunden Teilnehmern mit Amyloid-Ablagerungen im Gehirn zeigte sich in MRT-Untersuchungen ein geringeres Volumen der grauen Substanz (Becker et al., 2011; Harrison et al., 2021; Whitwell et al., 2013), als bei Teilnehmern ohne Amyloid-Ablagerungen. Sollten Amyloid-Ablagerungen im Gehirn mit einer vermehrten Hirnatrophie einhergehen, könnte diese Amyloid-bedingte Hirnatrophie am besten durch die Verwendung von Amyloid-negativen Referenzteilnehmern verdeutlicht werden. Zudem könnte der Effekt einer altersbedingten physiologischen Hirnatrophie auf den Gruppenunterschied durch Verwendung von Altersreferenzgruppen verringert werden.

Hierfür werden die MRT- und Amyloid-PET-Bilder aus der Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) Datenbank verwendet und mithilfe der Z-Wert Analyse (Minoshima et al., 1995; Matsuda et al., 2012) ausgewertet. Darüber hinaus untersuchen wir den Einfluss der Verwendung verschiedener Atrophie-Schwellenwerte, verschiedener Glättungsparameter und der Betrachtung verschiedener Hirnregionen. Im Folgenden werden die wissenschaftlichen Forschungsfragen (**F1-4**) und Arbeitshypothesen (**H1-4**) dieser Arbeit vorgestellt:

**F1:** Zeigen Amyloid-positive kognitiv Gesunde ein anderes Atrophiemuster als Amyloid-negative kognitiv Gesunde? **H1:** Die Atrophie der grauen Substanz ermöglicht eine Differenzierung von Amyloid-negativen und Amyloid-positiven kognitiv Gesunden.

**F2:** Unterscheiden sich Amyloid-negative und Amyloid-positive kognitiv Gesunde hinsichtlich des Atrophiemusters in Alzheimer-typischen Regionen? **H2:** Die Atrophie in der transentorhinalen Region ermöglicht die beste Differenzierung der Amyloid-negativen und Amyloid-positiven kognitiv Gesunden.

**F3:** Wie unterscheiden sich Teilnehmer mit leichter kognitiver Störung von Amyloid-negativen kognitiv Gesunden und von kognitiv Gesunden ohne Berücksichtigung des Amyloid-Status hinsichtlich der Atrophie? **H3:** Der Vergleich von Teilnehmern mit leichter kognitiver Störung mit einer Referenzgruppe aus Amyloid-negativen kognitiv Gesunden liefert signifikantere Gruppenunterschiede als der Vergleich mit einer Referenzgruppe aus kognitiv Gesunden ohne Berücksichtigung des Amyloid-Status.

**F4:** Lassen sich Sensitivität und Spezifität zur Unterscheidung der Gruppen „kognitiv normal“ und „leichte kognitive Störung“ durch die genauere Berücksichtigung des Alters steigern? **H4:** Der auf die Atrophie bezogene Alterseffekt kann mit der Verwendung von Altersreferenzgruppen korrigiert werden.

### 3. Material und Methoden

Die für diese Arbeit verwendeten Daten stammen aus der ADNI-Datenbank (<http://adni.loni.usc.edu>). ADNI ist eine multizentrische longitudinale Studie mit Teilnehmern aus Nordamerika und wurde im Jahr 2004 unter der Leitung von Dr. Michael W. Weiner gegründet und als öffentlich-private Partnerschaft finanziert. Das Ziel der ADNI-Studie ist die Verbesserung der Diagnostik der Alzheimer-Erkrankung im frühen asymptomatischen Stadium, um den Einsatz von Präventions- und Behandlungsmöglichkeiten zum frühestmöglichen Zeitpunkt zu ermöglichen. Die Untersuchung des Krankheitsverlaufes erfolgt dabei unter Einsatz und Auswertung fortlaufender MRT- und PET-Bilder, genetischer Untersuchungen, Biomarker im Blut und Liquor sowie klinischer und neuropsychologischer Beurteilungen.

ADNI setzt sich aus verschiedenen Studienphasen zusammen (ADNI 1, ADNI-GO, ADNI 2, ADNI 3), welche im Laufe der Zeit ergänzt wurden. Im Rahmen dieser Doktorarbeit werden die bereitgestellten Daten aus den Studienphasen ADNI-GO (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative – Grand Opportunity) und ADNI 2 (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2) verwendet. Das vorrangige Ziel der Studienphase ADNI-GO (Studiendauer: 2009 bis 2011) ist die Untersuchung von Biomarkern in der frühen Phase der Alzheimer-Erkrankung. In der Studienphase ADNI 2 (Studiendauer: 2011 bis 2016) wird die Bedeutung dieser Biomarkern als Prädiktoren für den kognitiven Abbau untersucht.

### 3.1. Studienteilnehmer

Insgesamt stehen strukturelle MRT- und PET-Bilder sowie weitere Daten von 142 kognitiv Gesunden und 93 Studienteilnehmern mit leichter kognitiver Störung aus den Studienphasen ADNI-GO und ADNI 2 zur Verfügung. Es wurden lediglich die Daten der Teilnehmer verwendet, bei denen sowohl ein 3 Tesla MRT als auch ein Florbetapir PET durchgeführt wurde. Die Daten der CN-Gruppe wurden im Zeitraum vom 11.04.2017 bis zum 19.04.2017, die Daten der MCI-Gruppe im Zeitraum vom 18.08.2017 bis zum 29.08.2017 und am 24.04.2018 heruntergeladen.

Eine detaillierte Übersicht über die Einschlusskriterien ist auf der ADNI-Webseite hinterlegt (<http://adni.loni.usc.edu/methods/documents/>).

Einschlusskriterien für beide Gruppen (CN, MCI) waren ein Alter zwischen 55 und 90 Jahren, das Erreichen von mindestens 24 Punkten im Mini-Mental-Status-Test (MMST) und eine Punktzahl von < 6 Punkten in der Geriatrischen Depressionsskala (GDS) (siehe Tabelle 1).

Für die Einteilung in die CN-Gruppe durfte bei den Teilnehmern, abgesehen von bei gleichaltrigen Personen ebenfalls vorliegenden normalen Gedächtnisbeschwerden, keine Beeinträchtigung des Gedächtnisses und des alltäglichen Lebens vorliegen, es mussten 0 Punkte in der Clinical Dementia Rating (CDR) Skala erreicht werden und ein normales Abschneiden im LMDR in Abhängigkeit vom Bildungsgrad vorliegen.

Der Einschluss in die MCI-Gruppe erfolgte bei sowohl subjektiver als auch objektiver Beeinträchtigung des Gedächtnisses ohne das Vorliegen der Kriterien einer Demenz, fehlender schwerwiegender Beeinträchtigung in anderen kognitiven Domänen und Erhalt der Aktivitäten des alltäglichen Lebens. Eine weitere Voraussetzung war das Vorliegen einer Punktzahl von 0.5 Punkten in der CDR-Skala und eine objektivierbare Gedächtniseinschränkung im LMDR in Abhängigkeit von den Bildungsjahren (siehe Tabelle 1).

**Tabelle 1:** Einschlusskriterien für die Gruppen CN und MCI in den Studienphasen ADNI-GO und ADNI 2

<b>Neuropsychologische Testung</b>	<b>Kognitiv Gesund</b>	<b>Leichte kognitive Störung</b>
MMST	24 - 30 Punkte	24 - 30 Punkte
GDS	< 6 Punkte	< 6 Punkte
CDR	0 Punkte	0.5 Punkte
LMDR*		
≥ 16 Bildungsjahre	≥ 9 Punkte	≤ 8 Punkte
8 - 15 Bildungsjahre	≥ 5 Punkte	≤ 4 Punkte
0 – 7 Bildungsjahre	≥ 3 Punkte	≤ 2 Punkte

\*Punktwerte im LMDR sind dem Bildungsgrad (Anzahl der Bildungsjahre) angepasst; CN = kognitiv Gesund; MCI = leichte kognitive Störung; ADNI-GO = Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative – Grand Opportunity; ADNI 2 = Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; MMST = Mini-Mental-Status-Test; GDS = Geriatrische Depressionsskala; CDR = Clinical Dementia Rating; LMDR = Logical Memory Delayed Recall.

Zum Studienausschluss führten das Vorliegen signifikanter neurologischer Erkrankungen (Morbus Parkinson, Multi-Infarkt-Demenz, Morbus Huntington, Normaldruckhydrozephalus, Hirntumor), der Nachweis von Infektionen, Infarkten oder anderen fokalen Läsionen des Gehirns im MRT, eine sichtbare subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE) im Fazekas Stadium 3 (Fazekas et al., 1987; Fazekas et al., 1993) im MRT, diverse Fremdkörper, die eine MRT-Untersuchung unmöglich machen (Herzschrittmacher, Aneurysma-Clip, künstliche Herzklappe, Hörgeräte, Metallfragmente oder Fremdkörper in Augen, Haut oder Körper), die Erkrankung an einer Depression, bipolaren Störung, Schizophrenie, einem Alkohol- oder Drogenabusus sowie die Einnahme von psychoaktiven Medikamenten, Warfarin oder Dabigatran (<https://adni.loni.usc.edu/methods/documents/>).

### 3.2. Neuropsychologische Testung

Eine Übersicht über den Zeitpunkt der Durchführung der neuropsychologischen Testungen bei den CN- und MCI-Teilnehmern in den Studienphasen ADNI-GO und ADNI 2 wird auf der ADNI-Website bereitgestellt (<https://adni.loni.usc.edu/methods/documents/>).

Der Mini-Mental-Status-Test (Folstein, Folstein & McHugh, 1975) ist ein klinischer Screening Test zur Schweregradeinteilung kognitiver Leistungsstörungen. Der Test beinhaltet verschiedene Aufgaben zur Überprüfung von Orientierung (Ort, Zeit), Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit und Konzentration, Wiederholen, Sprache (Benennen, Wiederholen, Lesen, Schreiben, Verständnis) und visuell-konstruktiven Fähigkeiten. Für jede richtig gelöste Aufgabe wird ein Punkt vergeben. Es kann eine Punktzahl zwischen 0 und 30 Punkten erreicht werden. Ein Punktwert von  $\geq 24$  Punkten gilt als normal, ein Punktwert von  $\leq 20$  Punkten spricht dafür, dass eine Demenz wahrscheinlich ist.

Die Clinical Dementia Rating-Skala (CDR) bildet die Grundlage der Schweregradeinteilung der Alzheimer-Erkrankung (Berg, 1988; Morris, 1993). Dieser Test beinhaltet Fragen zu den Themen Gedächtnis, Orientierungsvermögen, Urteilsfähigkeit und Problembewältigung, Leben in der Gemeinschaft, Haushalt und Hobbies sowie Körperpflege. Für jede Kategorie erfolgt eine klinische Einschätzung der Beeinträchtigung (0 – keine, 0.5 – fraglich, 1 – leicht, 2 – mäßig, 3 – schwer), wobei die Punktzahl am Ende addiert wird. Es können maximal 18 Punkte erreicht werden (0 Punkte = normal, 0.5 – 2 Punkte = fragliche kognitive Störung, 2.5 – 4 Punkte = sehr milde Demenz, 4.5 – 9 Punkte = milde Demenz, 9.5 – 15.5 Punkte = moderate Demenz, 16 – 18 Punkte = schwere Demenz).

Die Geriatrische Depressionsskala (GDS) in Kurzform basiert auf Eigenangaben zu 15 Fragen zum subjektiven Befinden der Teilnehmer über die letzten Wochen, welche mit „ja“ oder „nein“ angekreuzt werden können und liefert Hinweise auf eine depressive Symptomatik bei älteren Erwachsenen (Sheikh & Yesavage, 1986). Punktwerte zwischen 0 und 5 gelten als normal, bei Werten zwischen 6 und 15 ist das Vorliegen einer Depression wahrscheinlich.

Der Logical Memory Test I und II (Delayed Paragraph Recall, LMDR), welcher in der ADNI-Studie verwendet wurde, stellt eine Modifikation der Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) dar und überprüft den verzögerten Abruf des logischen Gedächtnisses (Wechsler, 1987). Hierbei erfolgt nach Erzählen einer Geschichte aus Paragraf A direkt nach dem Erzählen und nach 30 Minuten das systematische Abfragen der 25 einzelnen Items (jeweils maximal 25 Punkte). Die erreichte Punktzahl im verzögertem Abruf nach 30 Minuten wird dokumentiert und dem Bildungsgrad angepasst (siehe Tabelle 1).

Der Boston Naming Test (BNT) erfasst die Fähigkeit des konfrontativen Benennens und ist ein sensitiver Test für die Diagnose einer Aphasie (Kaplan et al., 1983). Es werden 30 Bilder verschiedener Schwierigkeitsgrade gezeigt und die sichtbaren Objekte müssen benannt werden. Für jede richtige Antwort gibt es einen Punkt, die maximale Punktzahl beträgt 30 Punkte.

Der Trail Making Test (TMT) dient der Messung der visuellen Aufmerksamkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit und der exekutiven Funktion (Reitan, 1958). Teil A (TMT-A) testet die psychomotorische Geschwindigkeit (Kreise mit den Zahlen 1 bis 25 in aufsteigender Reihenfolge verbinden), Teil B (TMT-B) die kognitive Flexibilität (Kreise mit den Zahlen 1 bis 13 und den Buchstaben A bis L abwechselnd in aufsteigender Reihenfolge verbinden). Die Dauer für die Absolvierung des Tests wird in Sekunden gemessen. Für Teil A haben die Teilnehmer 150 Sekunden, für Teil B maximal 300 Sekunden Zeit.

Mit dem Test Verbale Flüssigkeit Kategorie „Tiere“ (CATANIM) wird die verbale Produktion, das semantische Gedächtnis und die Sprache überprüft (Butters et al., 1987; Morris et al., 1989). Die Teilnehmer werden gebeten, in einer Minute so viele verschiedene Tiere wie möglich zu nennen. Für jede korrekte Tiernennung gibt es einen Punkt.

Der Auditiv Verbale Lerntest (AVLT) mit verzögertem Abruf nach 20 Minuten misst das Wortgedächtnis und ermöglicht die Einschätzung der Gedächtnisfunktion über einen längeren Zeitraum (Rey, 1964). Zu Beginn wird eine Liste mit 15 Wörtern (unzusammenhängende Nomen) vorgelesen, welche vom Teilnehmer im Anschluss direkt wiederholt werden soll. Nach 20 Minuten, in denen der Teilnehmer andere neuropsychologische Tests absolviert, sollen die Wörter zunächst frei wiedergegeben werden. Anschließend werden die 15 Wörter aus der ursprünglichen Liste sowie 15 weitere willkürlich eingesetzte Wörter zur Ablenkung vorgelesen und es soll mit „ja“ oder „nein“ beantwortet werden, ob diese Wörter Teil der ursprünglichen Liste sind. Die Anzahl der korrekt wiedergegebenen Wörter und die Anzahl der falschen Antworten wird dokumentiert.

### 3.3. MRT-Aufnahme

Die T<sub>1</sub>-gewichteten strukturellen MRT-Bilder wurden mit verschiedenen 3 Tesla MRT-Scannern von Siemens, Philips und General Electric Healthcare aufgenommen. Für diese Arbeit wurden die gerätespezifischen sagittalen 3D MPRAGE (Three-Dimensional Magnetization Prepared Rapid Gradient-Echo) Sequenzen (Mugler & Brookeman, 1990) verwendet. Bei ADNI wurden standardisierte Aufnahmeprotokolle und Vorverarbeitungsschritte zur Vergleichbarkeit der 3D MPRAGE-Sequenzen angewendet. Für jeden Studienteilnehmer wurde das MRT-Bild, welches mit dem geringsten zeitlichen Abstand zum Florbetapir-PET aufgenommen wurde, ausgewählt und in Abhängigkeit von den Ergebnissen in den neuropsychologischen Testungen (siehe Tabelle 1) als CN oder MCI klassifiziert.

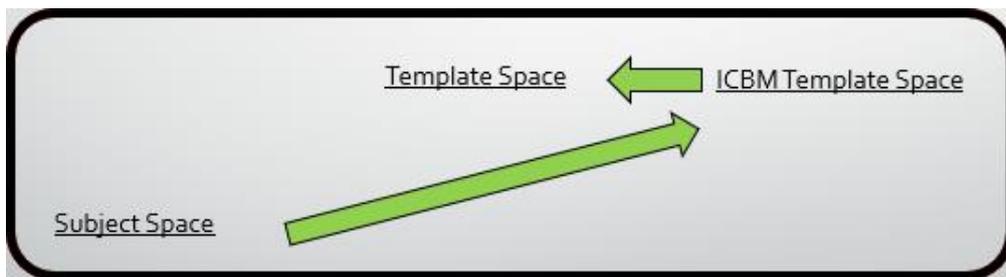
### 3.4. Voxel-basierte Morphometrie (VBM)

Die MRT-Datenauswertung erfolgte unter Verwendung der Voxel-basierten Morphometrie. Diese Methode ermöglicht die Erfassung von Unterschieden im Bereich des gesamten Gehirns sowie in bestimmten Regionen, indem jeder Bildpunkt bzw. Voxel in den modulierten MRT-Bildern mit einer vorgegebenen Norm verglichen wird (Ashburner & Friston, 2000; Ashburner & Friston, 2005). Eine hohe Auflösung der MRT-Daten ist die Voraussetzung für diese Methode, diese beträgt bei den in dieser Arbeit verwendeten MRT-Bildern 1.0 - 1.2 mm isotrope Voxel.

Die strukturellen T<sub>1</sub>-gewichteten MRT-Bilder der Studienteilnehmer wurden mit der Software CAT12 (Computational Anatomy Toolbox, <http://neuro-jena.github.io/cat/>), basierend auf SPM12 (Statistical Parametric Mapping), in MatLab R2012b (MathWorks, Natick, MA, USA) anhand der Intensitätswerte der Voxel in graue Substanz, weiße Substanz und Liquor segmentiert (Ashburner & Friston, 1997; Ashburner & Friston, 2005). Zuvor erfolgte eine Bias-Korrektur, um mögliche Inhomogenitäten in der Bildintensität zu korrigieren (<http://adni.loni.usc.edu/methods/documents/mri-protocols/>).

Die segmentierte graue Substanz der Studienteilnehmer wurde dann affin auf das ICBM-Template (International Consortium for Brain Mapping) transformiert und anschließend mit der DARTEL (Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra) Toolbox (Ashburner, 2007) nicht-linear auf ein eigens erstelltes studienspezifisches Template normalisiert (s.u., Abbildung 5) (Ashburner, 2007; Ashburner & Friston, 1999; Grothe et al., 2012). Dabei gibt die Voxelintensität nach der Modulierung an, ob die graue Substanz während der Normalisierung auf das Template gestaucht oder gestreckt werden musste.

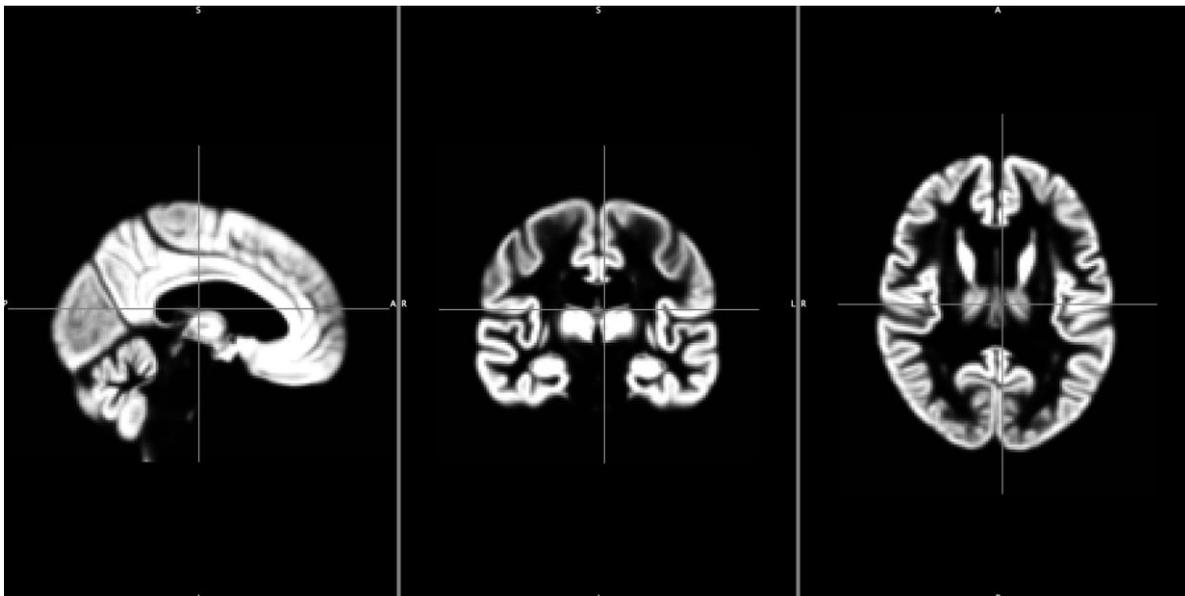
**Abbildung 5:** Ablauf der Voxel-basierten Morphometrie



Die segmentierte graue Substanz der Studienteilnehmer wurde affin auf das ICBM-Template transformiert und nicht-linear auf das Studientemplate normalisiert. ICBM = International Consortium for Brain Mapping.

Das Studientemplate (Abbildung 6) wurde von uns mit DARTEL aus der grauen Substanz von 34 Amyloid-negativen und 34 Amyloid-positiven kognitiv normalen Studienteilnehmern erstellt. Den Amyloid-positiven kognitiv Gesunden Studienteilnehmern wurde hierfür unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht manuell ein Amyloid-negativer kognitiv Gesunder Studienteilnehmer zugeordnet, um diese demographischen Faktoren als möglichen Störfaktoren (Confounder) auszuschalten und die Gruppen vergleichbarer zu machen.

**Abbildung 6:** Erstelltes Studientemplate



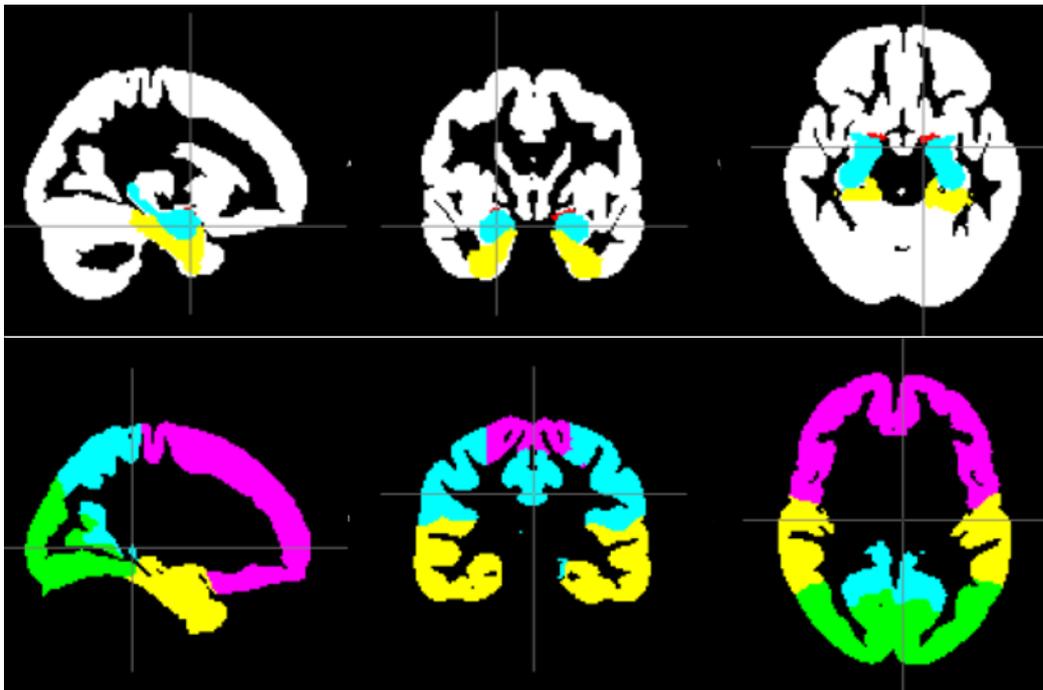
Das Studientemplate wurde aus der grauen Substanz von 34 Amyloid-positiven und 34 Amyloid-negativen kognitiv Gesunden erstellt.

Die resultierenden Karten der grauen Substanz wurden entsprechend der lokalen nicht-linearen Streckung und Stauchung moduliert und für weitere Analysen mit einem Gauß-Filter 2 mm, 4 mm und 8 mm FWHM (Full Width at Half-Maximum) geglättet.

### 3.5. Regions Of Interest (ROI)

Mit FSL (FMRIB Software Library, Version 5.0, <https://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>) wurden im Rahmen dieser Arbeit verschiedene Masken für die untersuchten ROI (Regions Of Interest) erstellt sowie bereits vorbestehende Masken verwendet (Abbildung 7). Mit einer ROI-Maske kann eine vorher definierte Hirnregion, welche einer Gruppe von Voxeln im Bild entspricht, verglichen werden.

**Abbildung 7:** ROI-Masken



Ansicht sagittal (links), frontal (Mitte), transversal (rechts). Reihe oben: Maske „Area 35“ (gelb); Maske „MTL“ (gelb, blau); Maske „BF4“ (rot); Maske „Gesamt GM“ (weiß, gelb, blau, rot). Reihe unten: Maske „frontaler Cortex“ (lila); Maske „okzipitaler Cortex“ (grün); Maske „parietaler Cortex“ (blau); Maske „temporaler Cortex“ (gelb). ROI = Regions Of Interest; Area 35 = Brodmann Area 35; MTL = medialer Temporallappen; BF4 = Ch4-Gruppe des basalen Vorderhirns; Gesamt GM = gesamte graue Substanz.

Die Maske „BA35“ (Brodmann Area 35) besteht aus dem Gyrus parahippocampalis und dem temporalen Gyrus fusiformis. Diese beiden Regionen wurden aufgrund ihrer topographischen Nähe zur Brodmann Area 35 gewählt (Wolk et al., 2017). Die Maske „MTL“ (medialer Temporallappen) setzt sich aus dem Gyrus parahippocampalis, dem temporalen Gyrus fusiformis, dem Hippocampus und der Amygdala zusammen. Die Masken „BA35“ und „MTL“ wurden mit dem Harvard-Oxford Atlas (Desikan et al., 2006) erstellt. Für die Ch4-Gruppe des basalen Vorderhirns (Nucleus basalis Meynert) wurde die entsprechende Maske der SPM-Anatomy Toolbox (Eickhoff et al.; Zaborsky et al., 2008) verwendet und „BF4“ genannt.

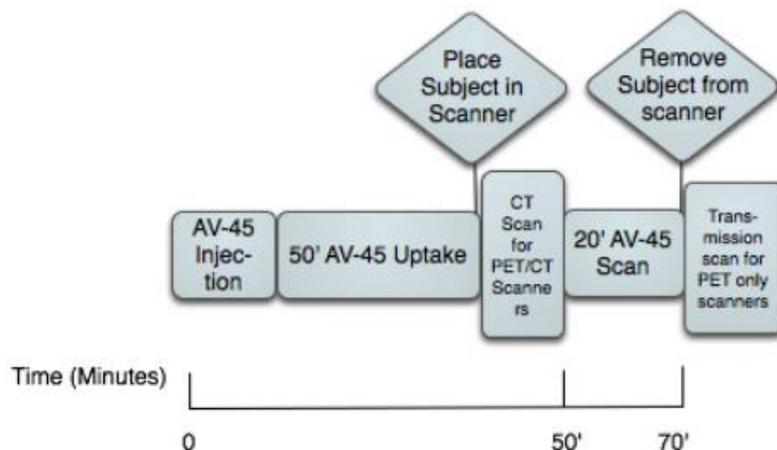
Weiterhin wurden mit dem MNI-Atlas Masken für den frontalen, okzipitalen, parietalen und temporalen Lappen des Großhirns („frontaler Cortex“, „okzipitaler Cortex“, „parietaler Cortex“, „temporaler Cortex“) erstellt (Mazziotta et al. 2001). Für die Maske der gesamten grauen Substanz („Gesamt GM“) wurde das T1-gewichtete MNI152-Template (Evans et al. 2012) verwendet.

### **3.6. Florbetapir (<sup>18</sup>F) PET**

Die Florbetapir PET-Aufnahmen erfolgten mit verschiedenen Scanner-Typen und an verschiedenen Testorten. Für die Datenverarbeitung wurden standardisierte Verarbeitungsschritte eingehalten, welche im Einzelnen auf der ADNI-Webseite beschrieben sind (<http://adni.loni.usc.edu/methods/pet-analysis-method/pet-analysis/>).

Florbetapir ist ein mit dem radioaktivem Isotop Fluor-18 (<sup>18</sup>F) markierter PET-Tracer, welcher an Beta-Amyloid-Plaques im Gehirn bindet und damit ein wichtiges diagnostisches Instrument der Alzheimer-Erkrankung darstellt (Okamura & Yanai, 2010). Es besteht eine hohe Übereinstimmung zwischen der im Florbetapir PET gemessenen kortikalen Beta-Amyloid-Last und immunhistochemischen Messungen von fibrillärem Beta-Amyloid in Autopsien (Clark et al., 2011). Zur Bestimmung des Amyloid-Status erhielt jeder Studienteilnehmer zusätzlich zum MRT-Scan ein Florbetapir PET. Die PET-Aufnahmen erfolgten maximal 2 Wochen vor oder nach dem Baseline Assessment und in 2-Jahres-Intervallen nach standardisiertem Schema (Abbildung 8, [https://adni.loni.usc.edu/wp-content/themes/freshnews-dev-v2/documents/clinical/ADNI\\_Go\\_Protocol.pdf](https://adni.loni.usc.edu/wp-content/themes/freshnews-dev-v2/documents/clinical/ADNI_Go_Protocol.pdf)).

**Abbildung 8:** Ablauf der Florbetapir PET-Aufnahme



(1) Intravenöse Bolusinjektion von 10 mCi (370 MBq) (+/- 10%) Florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ). (2) Tracer-Aufnahmephase über eine Dauer von 50 Minuten. (3) Platzierung des Teilnehmers im PET-Scanner und dynamische 3D PET-Aufnahme über eine Zeitspanne von 20 Minuten in 5-Minuten-Abständen (4x). (4) Untersuchungsende nach insgesamt 70 Minuten. AV45 = Florbetapir-Tracer. Abbildung aus: ADNI GO Clinical Protocols, Seite 37.

### 3.7. Amyloid-Status

Der Amyloid-Status der ADNI-Studienteilnehmer wurde anhand der Florbetapir Standard Uptake Value Ratio (SUVR), welche im ADNI-Studienprotokoll festgelegt wurde, definiert.

Zunächst wurden hierfür die nativen MRT-Bilder der Studienteilnehmer mit dem Programm Freesurfer (Version 5.3.0) in vier kortikale ROI (frontal, anteriores/posteriores Cingulum, lateral parietal, lateral temporal) und eine Referenzregion (Cerebellum) segmentiert. Mit SPM5 wurde jede Florbetapir PET-Aufnahme mit dem entsprechenden T1-gewichteten MRT-Bild koregistriert und die mittlere Florbetapir-Aufnahme in den kortikalen ROI und der Referenzregion berechnet.

Die Florbetapir SUVR wurde berechnet, indem der Mittelwert der kortikalen Florbetapir-Aufnahme in den vier ROI durch den Wert der Florbetapir-Aufnahme im Cerebellum dividiert wurde (Landau et al., 2012).

Der Schwellenwert der SUVR zur Einteilung der Teilnehmer in die Amyloid-negative oder in die Amyloid-positive Gruppe bei der Verwendung des Cerebellums als Referenzregion beträgt **1.11** (Clark et al., 2011; Joshi et al., 2012). Studienteilnehmer mit einer  $\text{SUVR} \geq 1.11$  wurden als Amyloid-positiv, Studienteilnehmer mit einer  $\text{SUVR} < 1.11$  als Amyloid-negativ definiert.

### **3.8. Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung der neuropsychologischen und demographischen Daten erfolgte mit der Statistik-Software R (<https://cran.r-project.org/>) mit den Daten der kognitiv Gesunden (n = 131) und der Teilnehmer mit leichter kognitiver Störung (n = 91). Für die Prüfung auf Normalverteilung wurde der Shapiro-Wilk-Test angewandt. Der Gruppenvergleich normalverteilter Daten erfolgte mit dem T-Test, bei nicht normalverteilten Daten erfolgte dieser mit dem Wilcoxon-Test. Für den Gruppenvergleich wurden Mittelwert, Standardabweichung (SD) und p-Wert berechnet. Die Geschlechterverteilung wurde mit dem Chi-Quadrat-Test berechnet. Die Receiver Operating Characteristic (ROC) Analysen wurden ebenfalls mit der Statistik-Software R durchgeführt (Paket „pROC“). MRT-Bildberechnungen und die Anwendung der Glättungsparameter wurden mit Modulen der FSL-Software vorgenommen.

### 3.9. Z-Wert Analyse

Mit der voxelweisen Z-Wert Analyse (Matsuda et al., 2012; Matsunari et al., 2007; Minoshima et al., 1995) wurde untersucht, ob sich die beiden Gruppen CN und MCI hinsichtlich der Atrophie in der gesamten grauen Substanz und in bestimmter Hirnregionen (ROI) unterscheiden und welchen Einfluss dabei die Berücksichtigung des Amyloid-Status und des Alters hat.

Zunächst wurde hierfür die graue Substanz der Studienteilnehmer aus den unten beschriebenen Referenzgruppen unter Verwendung des erstellten Studientemplates normalisiert und moduliert. Für die voxelweise Z-Wert Analyse wurden dann die Z-Karten folgendermaßen erstellt:

$$Z = ([\text{individueller Wert}^*] - [\text{Mittelwert}^* \text{ der Referenzgruppe}]) / (\text{Standardabweichung}^* \text{ der Referenzgruppe})$$

\*der normalisierten und für die nicht-lineare Normalisierung modulierten grauen Substanz

Für jeden Studienteilnehmer wurde die Zahl der Voxel unterhalb definierter Z-Schwellenwerte ermittelt ( $Z = -2.5; -3.5; -4.5$ ). Negative Z-Werte deuten auf eine geringere Menge grauer Substanz im Sinne einer lokalen Atrophie hin. Anschließend wurde aufgrund der nicht normalverteilten Daten mit dem Wilcoxon-Test berechnet, ob sich die Gruppen bezüglich der Anzahl an Voxel unterhalb der jeweiligen Schwellenwerte signifikant unterscheiden, wobei ein  $p\text{-Wert} < 0.0001$  als signifikant galt. Für jede ROI wurde die Anzahl der Voxel unterhalb des Schwellenwertes in der ROC-Analyse ausgewertet, um die Genauigkeit zu bestimmen, mit der die Teilnehmer als CN oder MCI klassifiziert werden konnten.

Um zu untersuchen, welchen Einfluss die Berücksichtigung des Alters der Studienteilnehmer auf das Ergebnis der Z-Wert Analyse hat, wurden mit Skripten in der Software R (<https://cran.r-project.org/>) für jedes Teilnehmeralter altersspezifische Referenzgruppen erstellt und die Z-Wert Analyse zusätzlich zu der oben beschriebenen Standardmethode mit diesen altersspezifischen Referenzgruppen durchgeführt (Hirata et al., 2005; Matsuda, 2016). Die Referenzgruppen bestanden aus jeweils 20 Teilnehmern und es wurden zwei verschiedene Ansätze verfolgt. Zum einen wurden 5-Jahres-Altersreferenzgruppen (5J) erstellt, bei denen der Altersunterschied der 20 Teilnehmer im Vergleich zum entsprechenden Studienteilnehmer maximal  $\pm 2.5$  Lebensjahre betrug. Zum anderen wurden 10-Jahres-Altersreferenzgruppen (10J) erstellt, bei denen der Altersunterschied der 20 Teilnehmer im Vergleich zum entsprechenden Studienteilnehmer jeweils maximal  $\pm 5$  Lebensjahre betrug. Da insbesondere für die Studienteilnehmer an der oberen und unteren Grenze der Altersverteilung nicht

ausreichende Teilnehmer für die Erstellung der Altersreferenzgruppen zur Verfügung standen, konnten in diesen Z-Wert Analysen nicht alle Studienteilnehmer berücksichtigt werden. Die Anzahl der Gruppenteilnehmer sowie die Altersspanne variiert daher zwischen den Analysen.

**(1)** Als erstes erfolgte in der Z-Wert Analyse der Vergleich aller MCI-Patienten (n=91) mit der gesamten CN-Gruppe (n=131).

$$Z = ([\text{individueller Wert MCI}] - [\text{Mittelwert CN}]) / (\text{Standardabweichung CN})$$

Die Z-Wert Analysen wurden unter Verwendung der 5-Jahres-Altersreferenzgruppen mit 53 MCI- und 103 CN-Teilnehmern im Alter von 66 bis 80 Jahren und bei der 10-Jahres-Altersreferenzgruppe mit 72 MCI- und 124 CN-Teilnehmern im Alter zwischen 63 und 82 Jahren durchgeführt.

**(2)** Im nächsten Schritt wurde der Einfluss des Amyloid-Status untersucht, indem für alle CN die Z-Werte unter Nutzung lediglich der Amyloid-negativen kognitiv Gesunden (CN-neg., n=97) berechnet wurden.

$$Z = ([\text{individueller Wert CN}] - [\text{Mittelwert CN-neg.}]) / (\text{Standardabweichung CN-neg.})$$

Die Z-Wert Analysen wurden unter Verwendung der 5-Jahres-Altersreferenzgruppen mit 24 Amyloid-positiven und 63 Amyloid-negativen CN-Teilnehmern im Alter von 68 bis 78 Jahren und bei der 10-Jahres-Altersreferenzgruppe mit 29 Amyloid-positiven und 90 Amyloid-negativen CN-Teilnehmern im Alter zwischen 63 und 84 Jahren durchgeführt.

**(3)** Zuletzt wurde die gesamte MCI-Gruppe mit den Amyloid-negativen kognitiv Gesunden verglichen.

$$Z = ([\text{individueller Wert MCI}] - [\text{Mittelwert CN-neg.}]) / (\text{Standardabweichung CN-neg.})$$

Die Z-Wert Analysen wurden unter Verwendung der 5-Jahres-Altersreferenzgruppen mit 42 MCI-Teilnehmern und 63 Amyloid-negativen CN-Teilnehmern im Alter von 68 bis 78 Jahren und bei der 10-Jahres-Altersreferenzgruppe mit 68 MCI-Teilnehmern und 90 Amyloid-negativen CN-Teilnehmern im Alter zwischen 63 und 84 Jahren durchgeführt.

### 3.10. ROC-Kurven Analyse

Eine ROC-Kurve erhält man bei der Gegenüberstellung von Sensitivität und 1-Spezifität eines diagnostischen Tests. Dabei wird die Sensitivität (Richtig-Positiv-Rate) auf der y-Achse und die Differenz 1-Spezifität (Falsch-Positiv-Rate) auf der x-Achse abgebildet. Die Fläche unter der ROC-Kurve wird Area Under the ROC Curve (AUC) genannt und wird zur Bewertung der Güte eines diagnostischen Tests herangezogen. Die AUC kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen. Je höher dieser Wert ist, desto besser trennt das Verfahren in der aktuellen Anwendung zwischen zwei Diagnosen, in diesem Fall zwischen den zwei Gruppen CN und MCI. Ein Wert von 0.7 bis 0.8 gilt als akzeptabel, ein Wert zwischen 0.8 und 0.9 als ausgezeichnet und ein Wert größer 0.9 als hervorragend. Eine AUC von 0.5 entspricht einem Zufallsergebnis und lässt keine zuverlässige Unterscheidung zwischen zwei Gruppen zu (Hosmer et al., 2000; Mandrekar, 2010).

Wir verwendeten die ROC-Kurven Analyse, um zu untersuchen, welche Parameter die beste Differenzierung zwischen den Gruppen CN und MCI ermöglichen. Hierfür wurde die Anzahl der Voxel unterhalb des Schwellenwertes aus den Z-Wert Analysen ausgewertet. Insbesondere untersuchten wir den Einfluss der Verwendung verschiedener ROI-Masken, Glättungskernel und Z-Schwellenwerte, des Amyloid-Status und des Alters. Die Berechnung eines signifikanten Gruppenunterschiedes hinsichtlich der AUC erfolgte mit dem DeLong Test (DeLong et al., 1988) unter Verwendung von „pROC“ (Robin et al., 2011) in der Statistik-Software R.

## 4. Ergebnisse

Bei Inspektion der unmodulierten Karten der grauen Substanz zeigten sich Segmentierungsfehler, welche bei der routinemäßigen Prüfung der modulierten Karten der grauen Substanz nicht als solche erkennbar waren. Diese Segmentierungsfehler konnten durch Anpassung nicht behoben werden und entstanden offensichtlich dadurch, dass Hyperintensitäten in der FLAIR-Sequenz (Fluid Attenuated Inversion Recovery) fälschlicherweise als graue Substanz identifiziert wurden. Dies betraf in der Gruppe der kognitiv Gesunden drei Amyloid-negative Teilnehmer und einen Amyloid-positiven Teilnehmer sowie einen Amyloid-positiven Teilnehmer in der Gruppe der Teilnehmer mit leichter kognitiver Störung. Zudem wurden 8 Studienteilnehmer aufgrund des Nachweises einer schweren SAE in den MRT-Bildern von der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Nach Ausschluss von insgesamt 13 Studienteilnehmern (11 CN-Teilnehmer, 2 MCI-Teilnehmer) erfolgte die Datenauswertung mit 131 kognitiv Gesunden und 91 Teilnehmern mit leichter kognitiver Störung (Tabelle 2).

**Tabelle 2:** Anzahl der für die weiteren Berechnungen verwendeten ADNI-Studienteilnehmer nach Ausschluss aufgrund von Segmentierungsfehlern und Vorliegen einer SAE

	kognitiv Gesund (CN)			leichte kognitive Störung (MCI)		
	Amyloid-negativ	Amyloid-positiv	Gesamt	Amyloid-negativ	Amyloid-positiv	Gesamt
ADNI	102	40	142	50	43	93
SAE	2	5	7	1	0	1
Segmentierungsfehler	3	1	4	0	1	1
<b>Gesamt</b>	<b>97</b>	<b>34</b>	<b>131</b>	<b>49</b>	<b>42</b>	<b>91</b>

CN = kognitiv Gesund; MCI = leichte kognitive Störung; ADNI = Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; SAE = subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie.

## 4.1. Demographische Daten

Die CN-Gruppe besteht aus insgesamt 131 Teilnehmern, davon sind 97 (74%) Amyloid-negativ und 34 (26%) Amyloid-positiv. In der MCI-Gruppe, die aus 91 Teilnehmern besteht, sind 49 (54%) Teilnehmer Amyloid-negativ und 42 (46%) Teilnehmer Amyloid-positiv (Tabelle 3).

Das durchschnittliche Alter der kognitiv Gesunden beträgt 73.45 Jahre. Der Alters-Mittelwert der Amyloid-positiven kognitiv Gesunden (75.37 Jahre) liegt 2.59 Jahre über dem Mittelwert der Amyloid-negativen kognitiv Gesunden (72.78 Jahre), der Gruppenunterschied ist statistisch signifikant ( $p = 0.023$ ). Die Standardabweichung des Alters liegt bei Betrachtung der gesamten CN-Gruppe bei 5.75 Jahren. Der jüngste Teilnehmer (59.8 Jahre) stammt aus der Amyloid-negativen, der älteste Teilnehmer (89.9 Jahre) aus der Amyloid-positiven Gruppe, die Altersspanne beträgt 30.1 Jahre. Das mittlere Alter der MCI-Teilnehmer beträgt 70.84 Jahre. Die Amyloid-positiven Gruppenteilnehmer haben ein mittleres Alter von 72.49 Jahren und sind damit im Durchschnitt 3.07 Jahre älter als die Amyloid-negativen Teilnehmer mit einem mittleren Alter von 69.42 Jahren, der Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant ( $p = 0.051$ ). Bei Betrachtung der gesamten Gruppe beläuft sich die Standardabweichung des Alters auf 7.5 Jahre. Die Altersspanne beträgt 32.8 Jahre. Der jüngste Teilnehmer (55 Jahre) stammt aus der Amyloid-negativen, der älteste Teilnehmer (87.8 Jahre) aus der Gruppe der Amyloid-positiven Teilnehmer. Die Gruppen CN und MCI unterscheiden sich hinsichtlich des Alters signifikant ( $p = 0.004$ ), wobei die kognitiv Gesunden im Durchschnitt 2.61 Jahre älter als die Teilnehmer mit leichter kognitiver Störung sind.

Die CN-Gruppe besteht aus 63 männlichen und aus 68 weiblichen Studienteilnehmern. Bei den Amyloid-negativen Teilnehmern ist die Geschlechterverteilung nahezu ausgeglichen (50 Männer, 47 Frauen), während die Anzahl der Frauen in der Amyloid-positiven Gruppe überwiegt (13 Männer, 21 Frauen). Der Amyloid-negativen und Amyloid-positiven CN-Teilnehmer unterscheiden sich bezüglich der Geschlechterverteilung jedoch nicht signifikant ( $p = 0.198$ ). In der MCI-Gruppe befinden sich 48 Männer und 43 Frauen. Die Männer sind in der Amyloid-positiven Gruppe stärker vertreten als die Frauen (24 Männer, 18 Frauen), während die Geschlechterverteilung in der Amyloid-negativen Gruppe ausgewogen ist (24 Männer, 25 Frauen). Innerhalb der MCI-Gruppe unterscheiden sich die Amyloid-negativen und Amyloid-positiven Teilnehmer hinsichtlich der Geschlechterverteilung nicht signifikant ( $p = 0.437$ ). Es liegt ebenfalls kein signifikanter Gruppenunterschied zwischen CN- und MCI-Teilnehmern bezüglich der Geschlechterverteilung vor ( $p = 0.815$ ).

**Tabelle 3:** Übersicht der demographischen Daten in der CN- und MCI-Gruppe

	kognitiv Gesund (CN)				leichte kognitive Störung (MCI)				CN vs. MCI
	Amyloid-negativ	Amyloid-positiv	Gruppenunterschied	Gesamt (n = 131)	Amyloid-negativ	Amyloid-positiv	Gruppenunterschied	Gesamt (n = 91)	
	(n = 97, 74%)	(n = 34, 26%)			(n = 49, 54%)	(n = 42, 46%)			
	MW (SD)	MW (SD)	p-Wert	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	p-Wert	MW (SD)	p-Wert
Alter (Jahre)	72.78 (5.63)	75.37 (5.74)	<b>0.023</b>	73.45 (5.75)	69.42 (7.64)	72.49 (7.06)	0.051	70.84 (7.50)	<b>0.004</b>
Geschlecht (m/w)	50/47	13/21	0.198	63/68	24/25	24/18	0.437	48/43	0.815
Bildungsjahre	16.62 (2.60)	16.03 (2.39)	0.147	16.47 (2.55)	16.96 (2.16)	16.55 (3.05)	0.731	16.77 (2.60)	0.313

Ausgenommen vom Alter waren die Daten nicht normalverteilt. Der Gruppenunterschied wurde bei normalverteilten Daten mit dem T-Test und bei nicht normalverteilten Daten mit dem Wilcoxon-Test berechnet. Die Geschlechterverteilung wurde mit dem Chi-Quadrat-Test berechnet. Signifikante Gruppenunterschiede ( $p < 0.05$ ) sind mit fetter Schriftart markiert. CN = kognitiv Gesund; MCI = leichte kognitive Störung; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; m = männlich; w = weiblich.

Die mittlere Anzahl der Bildungsjahre in der CN-Gruppe beträgt 16.47 Jahre. Im Durchschnitt haben die Amyloid-negativen Teilnehmer eine etwa 6 Monate längere Bildungszeit als die Amyloid-positiven Teilnehmer erfahren, der Unterschied ist jedoch nicht signifikant ( $p = 0.147$ ). Die Standardabweichung der Bildungsjahre in der CN-Gruppe beträgt 2.55 Jahre. Die Anzahl der Bildungsjahre in der MCI-Gruppe beträgt bei einer Standardabweichung von 2.6 Jahren im Mittel 16.77 Jahre. Die Bildungszeit ist bei den Amyloid-negativen Teilnehmern um 0.41 Jahre höher als bei den Amyloid-positiven Teilnehmern, der Unterschied ist nicht signifikant ( $p = 0.731$ ). Hinsichtlich der Anzahl der Bildungsjahre besteht zwischen den CN- und MCI-Teilnehmern kein signifikanter Gruppenunterschied ( $p = 0.313$ ).

## 4.2. Neuropsychologische Testung

Die Ergebnisse der neuropsychologischen Testungen sind in Tabelle 4 dargestellt. Die Amyloid-negativen ( $n = 97$ ) und Amyloid-positiven ( $n = 34$ ) kognitiv Gesunden erreichten im MMST durchschnittlich 29 Punkte, ohne dass ein signifikanter Gruppenunterschied vorlag ( $p = 0.141$ ). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Amyloid-positiven und Amyloid-negativen CN-Teilnehmern bestand bei den Ergebnissen des TMT-A ( $p < 0.001$ ) und des TMT-B ( $p = 0.007$ ), wobei die Amyloid-negativen kognitiv Gesunden für die Absolvierung des TMT-A und TMT-B weniger Zeit (Sekunden) benötigten. Bei der Auswertung der Ergebnisse des TMT-B musste ein Amyloid-negativer Teilnehmer aufgrund fehlender Testergebnisse ausgeschlossen werden, sodass die Rechnung mit 96 Amyloid-negativen kognitiv Gesunden erfolgte. Es bestand kein signifikanter Unterschied im LMDR ( $p = 0.153$ ), in der GDS ( $p = 0.66$ ), im BNT ( $p = 0.33$ ), im AVLT ( $p = 0.97$ ) und im CATANIM ( $p = 0.67$ ) innerhalb der CN-Gruppe.

Die Amyloid-negativen ( $n = 49$ ) und Amyloid-positiven ( $n = 42$ ) MCI-Teilnehmer erreichten im Durchschnitt 28.37 Punkte im MMST und unterschieden sich diesbezüglich nicht signifikant ( $p = 0.149$ ). Bei der Auswertung der Ergebnisse des TMT-B mussten zwei Amyloid-negative Teilnehmer aufgrund fehlender Testergebnisse ausgeschlossen werden, sodass der Gruppenvergleich mit 47 Amyloid-negativen Teilnehmern erfolgte. Ein Gruppenvergleich innerhalb der MCI-Gruppe zeigte bei den Ergebnissen des LMDR ( $p = 0.399$ ), der GDS ( $p = 0.65$ ), des TMT-A ( $p = 0.229$ ) und TMT-B ( $p = 0.115$ ), des BNT ( $p = 0.93$ ), des AVLT ( $p = 0.13$ ) und des CATANIM ( $p = 0.1$ ) keinen signifikanten Unterschied zwischen den Amyloid-negativen und Amyloid-positiven Teilnehmern.

Ein signifikanter Gruppenunterschied zwischen der CN- und MCI-Gruppe zeigte sich im MMST ( $p = 0.003$ ), im LMDR ( $p < 0.001$ ), in der GDS ( $p < 0.001$ ) und im AVLT ( $p = 0.0047$ ), wobei die CN-Teilnehmer bessere Testergebnisse erzielten. Obwohl die Ergebnisse innerhalb der CN-Gruppe bei den Amyloid-positiven Teilnehmern im TMT-A und TMT-B signifikant schlechter als bei den Amyloid-negativen Teilnehmern waren, zeigte sich im Vergleich von CN- und MCI-Teilnehmern kein signifikanter Gruppenunterschied im TMT-A und TMT-B.

**Tabelle 4:** Ergebnisse der neuropsychologischen Testung

	kognitiv Gesund (CN)				leichte kognitive Störung (MCI)				Gruppenunterschied
	Amyloid-negativ (n = 97, 74%)	Amyloid-positiv (n = 34, 26%)	Gruppenunterschied	Gesamt (n = 131)	Amyloid-negativ (n = 49, 54%)	Amyloid-positiv (n = 42, 46%)	Gruppenunterschied	Gesamt (n = 91)	CN vs. MCI
	MW (SD)	MW (SD)	p-Wert	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	p-Wert	MW (SD)	p-Wert
MMST	29.07 (1.27)	28.79 (1.25)	0.141	29.00 (1.26)	28.63 (1.42)	28.07 (1.79)	0.149	28.37 (1.62)	<b>0.003</b>
LMDR	13.79 (3.15)	12.91 (2.95)	0.153	13.56 (3.11)	8.8 (1.77)	8.36 (2.09)	0.399	8.59 (1.93)	<b>&lt;0.001</b>
GDS	0.66 (1.05)	0.76 (1.16)	0.66	0.69 (1.07)	1.67 (1.34)	1.55 (1.37)	0.65	1.62 (1.35)	<b>&lt;0.001</b>
TMT-A	31.99 (10.72)	38.91 (10.81)	<b>&lt;0.001</b>	33.78 (11.08)	33.65 (11.73)	34.95 (9.37)	0.229	34.25 (10.67)	0.665
TMT-B	77.28 (43.13) <sup>1</sup>	91.47 (39.74)	<b>0.007</b>	80.96 (42.42) <sup>1</sup>	81.13 (35.68) <sup>2</sup>	91.07 (36.97)	0.115	85.82 (36.43) <sup>2</sup>	0.081
BNT	28.13 (2.26)	28.56 (1.58)	0.33	28.24 (2.11)	27.22 (4.52)	27.69 (2.21)	0.93	27.44 (3.63)	0.0441
AVLT	7.49 (3.97)	7.47 (3.58)	0.97	7.49 (3.86)	6.84 (4.41)	5.19 (3.3)	0.13	6.08 (4)	<b>0.0047</b>
CATANIM	21.4 (5.18)	21.79 (4.35)	0.67	21.5 (4.96)	19.27 (4.34)	20.98 (5.35)	0.1	20.05 (4.88)	0.35

Mit Ausnahme der Ergebnisse vom CATANIM waren die Daten nicht normalverteilt. Der Gruppenunterschied wurde bei nicht normalverteilten Daten mit dem Wilcoxon-Test und bei normalverteilten Daten mit dem T-Test berechnet. Signifikante Gruppenunterschiede ( $p < 0.05$ ) sind mit fetter Schriftart markiert. CN = kognitiv Gesund; MCI = leichte kognitive Störung; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; MMST = Mini-Mental-Status-Test (Punkte); LMDR = Logical Memory Delayed Recall (Punkte); GDS = Geriatrische Depressionsskala (Punkte); TMT-A = Trail Making Test Teil A (Sekunden); TMT-B = Trail Making Test Teil B (Sekunden); BNT = Boston Naming Test (Punkte); AVLT = Auditiv Verbaler Lerntest mit verzögertem Abruf nach 30 Minuten (Punkte); CATANIM = Verbale Flüssigkeit Kategorie „Tiere“ (Punkte). <sup>1</sup> = fehlende Daten für einen Teilnehmer. <sup>2</sup> = fehlende Daten für zwei Teilnehmer.

### 4.3. Z-Wert Analyse

#### 4.3.1. Gruppenunterschied in der Anzahl der Voxel unterhalb definierter Z-Schwellenwerte unter Berücksichtigung des Alters sowie ohne Verwendung von Altersreferenzgruppen

Bei Berechnung des Gruppenunterschiedes zwischen MCI und CN ohne Berücksichtigung des Alters zeigten sich die Unterschiede signifikant mit den höchsten AUC-Werten (Tabelle 5) in der gesamten grauen Substanz (Gesamt GM), im frontalen Cortex (FC) und im temporalen Cortex (TC) bei Verwendung nicht geglätteter Bilddaten und bei einem Z-Schwellenwert von -3.5 und -4.5 (0mm, z -4.5, **AUC<sub>Gesamt GM</sub>** = 0.731; 0mm, z -3.5, **AUC<sub>FC</sub>** = 0.727; 0mm, z -4.5, **AUC<sub>TC</sub>** = 0.679) sowie bei einem Glättungskernel von 2mm und einem Z-Schwellenwert von -3.5 und -4.5 in der gesamten grauen Substanz und im frontalen Cortex (2mm, z -4.5 **AUC<sub>Gesamt GM</sub>** = 0.65; 2mm, z -3.5, **AUC<sub>FC</sub>** = 0.691). Die Gruppenunterschiede waren bei Verwendung der anderer Glättungskernel (4mm, 8mm) und bei Betrachtung des medialen Temporallappens, der Brodmann Area 35 (BA35), des okzipitalen (OC) und des parietalen Cortex (PC) nicht signifikant und zeigten niedrigere AUC-Werte (0mm, z -4.5, **AUC<sub>OC</sub>** = 0.548; **AUC<sub>PC</sub>** = 0.593), wobei die AUC-Werte im medialen Temporallappen und der Brodmann Area 35 bei einem Z-Schwellenwert von -3.5 höher waren (0mm, z -3.5, **AUC<sub>MTL</sub>** = 0.638; **AUC<sub>BA35</sub>** = 0.658). Bei Verwendung der BF4-Maske waren die AUC-Werte am schlechtesten (0mm, z -4.5, **AUC<sub>BF4</sub>** = 0.505) und ließen somit keine Gruppenunterscheidung zu.

Der Gruppenunterschied zwischen MCI und CN war unter Einbezug der 5-Jahres- und 10-Jahres- Altersklassen bei Verwendung aller Z-Schwellenwerte (-2.5, -3.5, -4.5), aller Glättungskernel (0mm, 2mm, 4mm, 8mm) und aller ROI, mit Ausnahme des basalen Vorderhirns, signifikant. Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Verwendung der 5-Jahres- oder der 10-Jahres-Altersreferenzgruppen. Der Gruppenunterschied war am größten in der gesamten grauen Substanz und im frontalen Cortex bei einem Glättungskernel von 0mm und einem Z-Schwellenwert von -4.5 (0mm, z -4.5, 5J + 10J, **AUC<sub>Gesamt GM</sub>** = 1; **AUC<sub>FC</sub>** = 1), gefolgt vom parietalen und temporalen und Cortex (0mm, z -4.5, 5J, **AUC<sub>PC</sub>** = 1; 5J + 10J **AUC<sub>TC</sub>** = 1). Der Gruppenunterschied im okzipitalen Cortex, im medialen Temporallappen und in der Brodmann Area 35 war ebenfalls signifikant mit AUC-Werten > 0.9 bei einem Glättungskernel von 0mm und bei den Z-Schwellenwerten -3.5 und -4.5 sowie bei einem Glättungskernel von 2mm und bei dem Z-Schwellenwert -3.5 in beiden Altersklassen. Bei einem Glättungskernel von 8mm und einem Z-Schwellenwert von -4.5 kam es in allen ROI zu einem Abfall der AUC-Werte auf nicht signifikante Werte. Mit Ausnahme der gesamten grauen Substanz (8mm, z -4.5, 5J, **AUC<sub>Gesamt GM</sub>** = 0.642; 10J, **AUC<sub>Gesamt GM</sub>** = 0.674) lagen die AUC-Werte bei diesen Parametern unter 0.6. Der Gruppenunterschied zwischen MCI und CN im

basalen Vorderhirn zeigte sich auch bei Verwendung der Altersreferenzgruppen nicht signifikant (0mm, z -4.5, 5J + 10J,  $AUC_{BF4} = 0.528$ ). Dort waren die AUC-Werte im Gegensatz zu den anderen ROI am besten bei einer Bildglättung von 0mm und einem Z-Schwellenwert von -2.5 (0mm, z -2.5, 5J,  $AUC_{BF4} = 0.651$ ; 10J  $AUC_{BF4} = 0.7$ ).

Die Differenzierung der Gruppen war in der grauen Substanz und im frontalen Cortex bei einem Z-Schwellenwerten von -3.5 und fehlender Glättung der Bilder am besten. Mit steigendem Glättungsgrad nahm die Signifikanz des Gruppenunterschiedes ab. In allen ROI wurde die AUC bei einem Glättungskernel von 8mm und einem Z-Schwellenwert von -4.5 am schlechtesten (zum Beispiel 8mm, z -4.5, 10J,  $AUC_{\text{Gesamt GM}} = 0.674$ ). Hinsichtlich der ROI waren die besten Ergebnisse unter oben beschriebenen optimalen Parametern (Verwendung der Altersreferenzgruppen, 0mm Glättungskernel, Z-Schwellenwert -3.5) in der gesamten grauen Substanz am besten. Innerhalb des Cortex waren die Ergebnisse im frontalen Cortex am besten und im okzipitalen Cortex am schlechtesten. Die niedrigsten AUC-Werte ergaben sich bei Betrachtung des basalen Vorderhirns, hier waren die Gruppenunterschiede lediglich bei einem Z-Schwellenwert von -2.5 und 0mm Glättung unter Verwendung der Altersreferenzgruppen signifikant. Der Gruppenunterschied im medialen Temporallappen und in der Brodmann Area 35 war signifikant und unterschied sich untereinander nicht wesentlich.

**Tabelle 5:** AUC-Werte bei einem Vergleich von MCI und CN mit und ohne Verwendung von Altersklassen

MCI vs. CN		10-Jahres-Altersklassen				5-Jahres-Altersklassen				keine Altersklassen			
ROI	Z	0mm	2mm	4mm	8mm	0mm	2mm	4mm	8mm	0mm	2mm	4mm	8mm
Gesamt GM	-2.5	0.971	0.944	0.89	0.792	0.962	0.931	0.867	0.752	0.567	0.551	0.537	0.519
	-3.5	1	1	0.997	0.896	1	1	0.996	0.898	0.665	0.627	0.597	0.527
	-4.5	1	1	0.958	0.674	1	1	0.943	0.642	0.731	0.65	0.564	0.517
Frontaler Cortex	-2.5	0.979	0.953	0.892	0.786	0.975	0.947	0.886	0.755	0.637	0.606	0.585	0.549
	-3.5	1	1	0.989	0.803	1	1	0.988	0.79	0.727	0.691	0.617	0.522
	-4.5	1	0.993	0.833	0.556	1	0.991	0.849	0.538	0.704	0.609	0.531	0.502
Parietaler Cortex	-2.5	0.979	0.957	0.894	0.786	0.979	0.959	0.89	0.775	0.579	0.566	0.544	0.522
	-3.5	1	1	0.982	0.732	1	1	0.987	0.74	0.665	0.628	0.591	0.512
	-4.5	0.993	0.965	0.778	0.535	1	0.981	0.792	0.528	0.593	0.566	0.504	0.504
Temporaler Cortex	-2.5	0.922	0.882	0.821	0.736	0.899	0.856	0.795	0.701	0.583	0.574	0.557	0.543
	-3.5	0.999	0.993	0.937	0.731	0.999	0.991	0.937	0.721	0.653	0.626	0.581	0.566
	-4.5	1	0.965	0.729	0.59	1	0.972	0.708	0.594	0.679	0.589	0.546	0.516
Occipitaler Cortex	-2.5	0.947	0.909	0.834	0.762	0.94	0.896	0.813	0.733	0.558	0.54	0.521	0.519
	-3.5	0.991	0.983	0.891	0.708	1	0.987	0.891	0.698	0.628	0.582	0.532	0.505
	-4.5	0.972	0.91	0.694	0.556	0.972	0.887	0.689	0.538	0.548	0.522	0.505	0.504
MTL	-2.5	0.836	0.82	0.801	0.72	0.803	0.786	0.768	0.694	0.589	0.597	0.608	0.609
	-3.5	0.985	0.957	0.827	0.681	0.979	0.943	0.788	0.672	0.638	0.625	0.589	0.558
	-4.5	0.965	0.812	0.66	0.556	0.953	0.792	0.642	0.547	0.633	0.583	0.54	0.524
BA35	-2.5	0.848	0.82	0.781	0.703	0.815	0.783	0.742	0.674	0.614	0.613	0.613	0.593
	-3.5	0.98	0.927	0.775	0.636	0.972	0.92	0.742	0.628	0.658	0.636	0.582	0.557
	-4.5	0.931	0.757	0.583	0.535	0.925	0.764	0.575	0.528	0.616	0.567	0.518	0.522
BF4	-2.5	0.7	0.643	0.612	0.607	0.651	0.613	0.581	0.57	0.554	0.566	0.563	0.568
	-3.5	0.618	0.59	0.549	0.542	0.604	0.547	0.538	0.519	0.533	0.52	0.509	0.522
	-4.5	0.528	0.514	0.514	0.514	0.528	0.519	0.509	0.509	0.505	0.511	0.505	0.505

MCI = leichte kognitive Störung; CN = kognitiv Gesund; ROI = Regions Of Interest; Z = Z-Schwellenwert; Gesamt GM = gesamte graue Substanz; MTL = medialer Temporallappen; BA35 = Brodmann Area 35; BF4 = Ch4-Gruppe des basalen Vorderhirns. Die Glättungskernel werden in mm FWHM (Full Width at Half-Maximum) angegeben.

**Tabelle 6:** Unterschied in der Anzahl der Voxel unterhalb definierter Z-Schwellenwerte bei einem Vergleich der Gruppen MCI und CN berechnet mit und ohne Verwendung der altersspezifischen Referenzgruppen

ohne Altersklassen																					
Glättungskernel		0mm					2mm					4mm					8mm				
Gruppe		CN		MCI			CN		MCI			CN		MCI			CN		MCI		
ROI	Z	MW	SD	MW	SD	p-Wert	MW	SD	MW	SD	p-Wert	MW	SD	MW	SD	p-Wert	MW	SD	MW	SD	p-Wert
Gesamt GM	-2.5	1770	906	2368	2421	0.092	1438	939	2069	2867	0.1931	1203	1169	2015	4156	0.3444	1128	1768	2406	7103	0.6341
	-3.5	118	103	270	477	0	77	98	205	470	0.0013	59	125	183	554	0.0135	49	179	226	838	0.385
	-4.5	5	11	33	100	< 0.0001	3	9	22	85	< 0.0001	2	9	18	79	0.0101	2	13	12	63	0.3012
Frontaler Cortex	-2.5	521	250	705	615	0.0005	410	274	602	836	0.0071	320	403	568	1532	0.032	319	843	672	3128	0.2108
	-3.5	33	24	67	85	< 0.0001	18	20	44	92	< 0.0001	10	20	34	156	0.0018	4	32	47	344	0.3082
	-4.5	2	3	6	10	< 0.0001	1	2	2	5	0.0001	0	0	1	4	0.0586	0	0	0	3	0.7951
Parietaler Cortex	-2.5	271	158	333	248	0.045	243	185	306	296	0.0947	197	222	278	434	0.2656	128	282	238	663	0.5726
	-3.5	14	17	25	30	< 0.0001	9	21	17	28	0.0011	6	27	12	34	0.0078	3	24	7	50	0.4631
	-4.5	0	1	1	2	0.0003	0	1	0	1	0.0005	0	3	0	0	0.4098	0	0	0	0	0.4098
Temporärer Cortex	-2.5	364	301	671	933	0.0348	276	324	613	1067	0.0604	241	419	685	1457	0.15	264	623	998	2490	0.2581
	-3.5	32	64	112	246	0.0001	21	65	94	249	0.0013	19	86	96	287	0.0178	21	132	135	433	0.0089
	-4.5	2	9	21	72	< 0.0001	1	8	17	71	0.0007	1	7	15	72	0.0077	2	13	11	62	0.2018
Occipitaler Cortex	-2.5	158	111	189	146	0.1426	131	116	160	168	0.3144	106	157	139	264	0.6025	88	217	159	488	0.6189
	-3.5	7	9	12	13	0.0011	5	10	8	13	0.0308	5	18	6	20	0.2764	5	31	8	47	0.7773
	-4.5	0	0	0	1	0.0117	0	0	0	1	0.1053	0	0	0	0	0.2338	0	2	0	0	0.4098
MTL	-2.5	119	186	309	530	0.0243	99	198	311	597	0.0139	90	237	351	744	0.0059	95	325	466	1105	0.002
	-3.5	15	50	73	183	0.0005	11	50	68	192	0.0008	8	50	71	219	0.0028	5	43	92	306	0.0046
	-4.5	1	7	17	66	< 0.0001	1	7	15	66	0.0004	0	4	13	65	0.0028	0	0	10	57	0.0317
BA35	-2.5	68	82	148	218	0.004	51	84	137	247	0.0042	43	104	146	323	0.0038	46	180	213	570	0.0058
	-3.5	7	18	23	47	0.0001	4	15	18	47	0.0001	2	12	17	57	0.0016	1	6	24	107	0.0019
	-4.5	1	3	3	11	0	0	3	2	9	0.0005	0	1	1	7	0.0715	0	0	1	5	0.0159
BF4	-2.5	2	5	3	8	0.1006	2	6	3	10	0.015	2	9	5	14	0.0077	2	12	7	22	0.002
	-3.5	0	1	0	2	0.0288	0	1	0	3	0.0977	0	1	1	3	0.3764	0	0	1	6	0.108
	-4.5	0	0	0	0	0.2338	0	0	0	0	0.0902	0	0	0	0	0.2338	0	0	0	0	0.2338
5-Jahres-Altersklassen																					
Glättungskernel		0mm					2mm					4mm					8mm				
Gruppe		CN		MCI			CN		MCI			CN		MCI			CN		MCI		
ROI	Z	MW	SD	MW	SD	p-Wert	MW	SD	MW	SD	p-Wert	MW	SD	MW	SD	p-Wert	MW	SD	MW	SD	p-Wert
Gesamt GM	-2.5	1264	648	3916	2235	< 0.0001	1001	667	3433	2671	< 0.0001	834	850	3186	3916	< 0.0001	828	1435	3375	7160	< 0.0001
	-3.5	11	11	738	701	< 0.0001	5	8	550	759	< 0.0001	3	8	432	1000	< 0.0001	2	13	451	1663	< 0.0001
	-4.5	0	0	167	280	< 0.0001	0	0	112	282	< 0.0001	0	0	85	330	< 0.0001	0	0	82	422	< 0.0001
Frontaler Cortex	-2.5	365	183	1206	554	< 0.0001	274	186	1046	723	< 0.0001	206	237	948	1218	< 0.0001	193	468	1010	2591	< 0.0001
	-3.5	4	4	220	134	< 0.0001	1	3	159	153	< 0.0001	0	2	116	245	< 0.0001	0	1	119	491	< 0.0001
	-4.5	0	0	46	37	< 0.0001	0	0	27	36	< 0.0001	0	0	17	50	< 0.0001	0	0	16	88	0.005
Parietaler Cortex	-2.5	197	98	636	241	< 0.0001	163	106	586	292	< 0.0001	126	133	514	427	< 0.0001	92	226	406	723	< 0.0001
	-3.5	1	2	104	56	< 0.0001	1	2	79	57	< 0.0001	0	1	52	68	< 0.0001	0	2	40	160	< 0.0001
	-4.5	0	0	19	13	< 0.0001	0	0	11	12	< 0.0001	0	0	5	10	< 0.0001	0	0	3	18	0.0154
Temporärer Cortex	-2.5	257	197	936	988	< 0.0001	193	209	843	1156	< 0.0001	169	281	871	1580	< 0.0001	206	487	1102	2676	< 0.0001
	-3.5	3	6	212	366	< 0.0001	1	4	169	393	< 0.0001	1	4	162	502	< 0.0001	1	13	202	759	< 0.0001
	-4.5	0	0	60	166	< 0.0001	0	0	46	173	< 0.0001	0	0	45	206	< 0.0001	0	0	48	254	0
Occipitaler Cortex	-2.5	110	68	395	225	< 0.0001	89	72	355	278	< 0.0001	73	110	334	464	< 0.0001	70	230	391	939	< 0.0001
	-3.5	1	1	62	46	< 0.0001	0	1	47	53	< 0.0001	0	1	37	82	< 0.0001	0	0	48	192	< 0.0001
	-4.5	0	0	10	11	< 0.0001	0	0	7	12	< 0.0001	0	0	6	19	< 0.0001	0	0	8	38	0.005
MTL	-2.5	88	142	384	564	< 0.0001	72	151	378	627	< 0.0001	65	181	407	755	< 0.0001	76	277	501	1136	< 0.0001
	-3.5	1	6	112	256	< 0.0001	1	4	102	271	< 0.0001	0	1	100	307	< 0.0001	0	1	112	383	< 0.0001
	-4.5	0	0	40	144	< 0.0001	0	0	36	150	< 0.0001	0	0	34	162	< 0.0001	0	0	32	172	0.0016
BA35	-2.5	47	57	186	211	< 0.0001	35	56	168	234	< 0.0001	29	75	169	294	< 0.0001	34	140	220	544	0.0001
	-3.5	0	1	39	63	< 0.0001	0	0	28	62	< 0.0001	0	0	21	63	< 0.0001	0	0	26	96	0
	-4.5	0	0	8	19	< 0.0001	0	0	4	15	< 0.0001	0	0	3	15	0.0001	0	0	1	8	0.0154
BF4	-2.5	1	3	4	9	0.0003	1	4	4	11	0.0018	1	4	6	16	0.0101	2	8	8	25	0.01
	-3.5	0	0	1	4	0	0	0	1	5	0.0016	0	0	1	8	0.005	0	0	2	14	0.049
	-4.5	0	0	0	1	0.0154	0	0	0	2	0.049	0	0	1	5	0.1674	0	0	1	9	0.1674

10-Jahres-Altersklassen																					
Glättungskernel		0mm					2mm					4mm					8mm				
Gruppe		CN		MCI			CN		MCI			CN		MCI			CN		MCI		
ROI	Z	MW	SD	MW	SD	p-Wert	MW	SD	MW	SD	p-Wert	MW	SD	MW	SD	p-Wert	MW	SD	MW	SD	p-Wert
Gesamt GM	-2.5	<b>1206</b>	<b>617</b>	<b>4025</b>	<b>2116</b>	< 0.0001	<b>946</b>	<b>635</b>	<b>3569</b>	<b>2501</b>	< 0.0001	<b>774</b>	<b>805</b>	<b>3371</b>	<b>3597</b>	< 0.0001	<b>740</b>	<b>1337</b>	<b>3577</b>	<b>6387</b>	< 0.0001
	-3.5	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>761</b>	<b>667</b>	< 0.0001	<b>5</b>	<b>7</b>	<b>579</b>	<b>714</b>	< 0.0001	<b>3</b>	<b>7</b>	<b>472</b>	<b>918</b>	< 0.0001	<b>2</b>	<b>12</b>	<b>473</b>	<b>1470</b>	< 0.0001
	-4.5	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>174</b>	<b>262</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>122</b>	<b>263</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>98</b>	<b>304</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>93</b>	<b>382</b>	< 0.0001
Frontaler Cortex	-2.5	<b>359</b>	<b>178</b>	<b>1196</b>	<b>507</b>	< 0.0001	<b>268</b>	<b>182</b>	<b>1031</b>	<b>658</b>	< 0.0001	<b>198</b>	<b>230</b>	<b>937</b>	<b>1090</b>	< 0.0001	<b>174</b>	<b>435</b>	<b>977</b>	<b>2271</b>	< 0.0001
	-3.5	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>210</b>	<b>120</b>	< 0.0001	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>149</b>	<b>135</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>104</b>	<b>213</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>101</b>	<b>423</b>	< 0.0001
	-4.5	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>42</b>	<b>33</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>23</b>	<b>32</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>14</b>	<b>43</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>13</b>	<b>76</b>	0.0002
Parietaler Cortex	-2.5	<b>194</b>	<b>99</b>	<b>629</b>	<b>224</b>	< 0.0001	<b>162</b>	<b>112</b>	<b>580</b>	<b>275</b>	< 0.0001	<b>126</b>	<b>144</b>	<b>514</b>	<b>407</b>	< 0.0001	<b>89</b>	<b>220</b>	<b>427</b>	<b>711</b>	< 0.0001
	-3.5	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>100</b>	<b>51</b>	< 0.0001	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>75</b>	<b>53</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>51</b>	<b>66</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>35</b>	<b>139</b>	< 0.0001
	-4.5	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>18</b>	<b>13</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>11</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>15</b>	0.0031
Temporal Cortex	-2.5	<b>245</b>	<b>185</b>	<b>993</b>	<b>950</b>	< 0.0001	<b>181</b>	<b>197</b>	<b>903</b>	<b>1103</b>	< 0.0001	<b>156</b>	<b>263</b>	<b>933</b>	<b>1478</b>	< 0.0001	<b>186</b>	<b>453</b>	<b>1151</b>	<b>2422</b>	< 0.0001
	-3.5	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>220</b>	<b>345</b>	< 0.0001	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>177</b>	<b>371</b>	< 0.0001	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>173</b>	<b>474</b>	< 0.0001	<b>1</b>	<b>11</b>	<b>200</b>	<b>689</b>	< 0.0001
	-4.5	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>60</b>	<b>153</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>48</b>	<b>160</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>47</b>	<b>191</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>50</b>	<b>233</b>	< 0.0001
Occipitaler Cortex	-2.5	<b>107</b>	<b>67</b>	<b>401</b>	<b>210</b>	< 0.0001	<b>86</b>	<b>70</b>	<b>362</b>	<b>254</b>	< 0.0001	<b>70</b>	<b>105</b>	<b>340</b>	<b>414</b>	< 0.0001	<b>64</b>	<b>214</b>	<b>383</b>	<b>834</b>	< 0.0001
	-3.5	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>62</b>	<b>45</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>47</b>	<b>49</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>36</b>	<b>73</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>45</b>	<b>167</b>	< 0.0001
	-4.5	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>7</b>	<b>11</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>17</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>30</b>	0.0002
MTL	-2.5	<b>83</b>	<b>132</b>	<b>421</b>	<b>561</b>	< 0.0001	<b>68</b>	<b>141</b>	<b>418</b>	<b>625</b>	< 0.0001	<b>61</b>	<b>170</b>	<b>453</b>	<b>751</b>	< 0.0001	<b>72</b>	<b>262</b>	<b>547</b>	<b>1088</b>	< 0.0001
	-3.5	<b>1</b>	<b>5</b>	<b>119</b>	<b>248</b>	< 0.0001	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>109</b>	<b>262</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>108</b>	<b>295</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>116</b>	<b>360</b>	< 0.0001
	-4.5	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>41</b>	<b>135</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>37</b>	<b>140</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>35</b>	<b>150</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>32</b>	<b>155</b>	0.0002
BA35	-2.5	<b>44</b>	<b>53</b>	<b>196</b>	<b>206</b>	< 0.0001	<b>32</b>	<b>52</b>	<b>177</b>	<b>225</b>	< 0.0001	<b>26</b>	<b>69</b>	<b>180</b>	<b>278</b>	< 0.0001	<b>31</b>	<b>129</b>	<b>228</b>	<b>491</b>	< 0.0001
	-3.5	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>42</b>	<b>64</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>31</b>	<b>62</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>23</b>	<b>62</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>24</b>	<b>88</b>	< 0.0001
	-4.5	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>10</b>	<b>24</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>21</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>19</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>8</b>	0.0031
BF4	-2.5	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>9</b>	< 0.0001	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>11</b>	0	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>7</b>	<b>16</b>	0.0001	<b>2</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>24</b>	< 0.0001
	-3.5	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	0	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	0	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>7</b>	0.0004	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>13</b>	0.0011
	-4.5	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	0.0083	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	0.0639	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	0.0639	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>8</b>	0.0639

Der Gruppenunterschied wurde mit dem Wilcoxon-Test berechnet. Signifikante Gruppenunterschiede ( $p < 0.0001$ ) sind mit fetter Schriftart markiert. CN = kognitiv Gesund; MCI = leichte kognitive Störung; ROI = Regions Of Interest; Z = Z-Schwellenwert; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Gesamt GM = gesamte graue Substanz; MTL = medialer Temporallappen; BA35 = Brodmann Area 35; BF4 = Ch4-Gruppe des basalen Vorderhirns. Die Glättungskernel werden in mm FWHM (Full Width at Half-Maximum) angegeben.

## 4.3.2. Gruppenunterschied in der Anzahl der Voxel unterhalb definierter Z-Schwellenwerte unter zusätzlicher Berücksichtigung des Amyloid-Status

### 4.3.2.a. CN-pos. vs. CN-neg.

Der Gruppenunterschied in der Anzahl der Voxel unterhalb definierter Z-Schwellenwerte unter Berücksichtigung des Amyloid-Status wurde berechnet, indem zunächst die Amyloid-positiven mit den Amyloid-negativen CN-Teilnehmern mit und ohne Berücksichtigung des Alters verglichen wurden. Der Gruppenunterschied ohne Berücksichtigung der Altersklassen war signifikant (Tabelle 7 und 8) in der gesamten grauen Substanz und im frontalen Cortex bei einem Z-Schwellenwert von -4.5 sowie 0mm und 2mm Glättung (0mm, z -4.5,  $AUC_{\text{Gesamt GM}} = 0.844$ ;  $AUC_{\text{FC}} = 0.795$ ; 2mm, z -4.5,  $AUC_{\text{Gesamt GM}} = 0.777$ ;  $AUC_{\text{FC}} = 0.695$ ) und bei einem Z-Schwellenwert von -3.5 sowie 0mm Glättung (0mm, z -3.5,  $AUC_{\text{Gesamt GM}} = 0.739$ ;  $AUC_{\text{FC}} = 0.779$ ). Im frontalen Cortex war die AUC bei 2mm Glättung und einem Z-Schwellenwert von -3.5 (2mm, z -3.5,  $AUC_{\text{FC}} = 0.728$ ) und im temporalen Cortex bei 0mm Glättung und einem Z-Schwellenwert von -4.5 (0mm, z -4.5,  $AUC_{\text{TC}} = 0.695$ ) nachfolgend am höchsten, allerdings war der Gruppenunterschied nicht signifikant ( $p > 0.0001$ ). In den restlichen ROI zeigte sich bei den verschiedenen Z-Schwellenwerten und Glättungsparametern die AUC nahezu überall  $< 0.6$  und ließ damit keine ausreichende Gruppenunterscheidung zu. Die AUC-Werte waren am niedrigsten im medialen Temporallappen, in der Brodmann Area 35 und im basalen Vorderhirn. Dort lagen die AUC-Werte teilweise unter 0.5, was einem Zufallsergebnis entspricht und keine zuverlässige Gruppenunterscheidung zulässt. Insgesamt waren die besten AUC-Werte bei 0mm Glättung und einem Schwellenwert von -4.5 sichtbar. Innerhalb des Cortex war die Gruppenunterscheidung im okzipitalen Cortex am schlechtesten. Zwischen den Ergebnissen bei 4mm und 8mm Glättung gab es keinen signifikanten Unterschied.

Bei Verwendung der Altersreferenzgruppen zeigte sich der Gruppenunterschied in der CN-Gruppe unter Berücksichtigung des Amyloid-Status in allen ROI, mit Ausnahme des basalen Vorderhirns, signifikant. Insbesondere bei einem Glättungskern von 0mm und 2mm sowie bei Verwendung der Z-Schwellenwerte -3.5 und -4.5 waren die Ergebnisse signifikant. Die Ergebnisse bei Verwendung der beiden Altersreferenzgruppen waren vergleichbar. Ein AUC-Wert von 1 wurde in der gesamten grauen Substanz, im frontalen, temporalen, parietalen und okzipitalen Cortex erreicht. Die beste Gruppenunterscheidung gelang in der gesamten grauen Substanz bei Verwendung aller Schwellenwerte und Glättungskern, gefolgt von den vier verschiedenen Cortex Bereichen. Die Ergebnisse im medialen Temporallappen und in der Brodmann Area 35 waren signifikant und unterschieden sich nicht nennenswert voneinander (0mm, z -4.5, 10y,  $AUC_{\text{MTL}} = 0.897$ ;  $AUC_{\text{BA35}} = 0.845$ ). Mit steigendem Glättungskern verkleinerten sich die AUC-Werte, diese waren am schlechtesten bei 8mm Glättungskern

und einem Schwellenwert von -4.5 sowie im basalen Vorderhirn (4mm, z -2.5,  $AUC_{BF4} = 0.436$ ), wobei der beste AUC-Wert im basalen Vorderhirn bei 0mm Glättung und einem Schwellenwert von -2.5 erreicht wurde (0mm, z -2.5,  $AUC_{BF4} = 0.639$ ), der Gruppenunterschied war jedoch nicht signifikant.

Bei Verwendung der 5-Jahres- und 10-Jahresreferenzgruppen unter Berücksichtigung des Amyloid-Status waren die Ergebnisse in mehr Regionen, bei mehr Schwellenwerten und Glättungswerten signifikant und die AUC-Werte deutlich höher als bei fehlendem Einbezug der Altersklassen. Die beste Gruppendifferenzierung ohne Berücksichtigung des Alters gelang in der gesamten grauen Substanz bei 0mm Glättung und einem Schwellenwert von -4.5 (0mm, z -4.5,  $AUC_{\text{Gesamt GM}} = 0.844$ ), während der höchste AUC-Wert bei Berücksichtigung der Altersklassen, einem Glättungskernel von 0mm und einem Schwellenwert von -3.5 ein AUC-Wert von 1 in der gesamten grauen Substanz, im frontalen, parietalen, temporalen und okzipitalen Cortex war. Die Signifikanz des Gruppenunterschiedes nahm mit steigendem Glättungskernel ab, in allen ROI zeigte sich der AUC-Wert bei einem Glättungskernel von 8mm und einem Schwellenwert von -4.5 am niedrigsten. Die beste Gruppenunterscheidung gelang in der grauen Substanz und nachfolgend in den vier verschiedenen Cortex Bereichen, wobei die Ergebnisse hierbei im frontalen Cortex am besten waren. Im basalen Vorderhirn konnte kein signifikanter Gruppenunterschied dargestellt werden. Der Gruppenunterschied im medialen Temporallappen und in der Brodmann Area 35 war bei Verwendung der Altersgruppen signifikant und unterschied sich in den beiden Regionen nicht wesentlich voneinander.

**Tabelle 7:** AUC-Werte bei einem Vergleich von CN in Abhängigkeit vom Amyloid-Status mit und ohne Verwendung von Altersklassen

CN-pos. vs. CN-neg.		10-Jahres-Altersklassen				5-Jahres-Altersklassen				keine Altersklassen			
ROI	Z	0mm	2mm	4mm	8mm	0mm	2mm	4mm	8mm	0mm	2mm	4mm	8mm
Gesamt GM	-2.5	0.935	0.901	0.842	0.763	0.919	0.871	0.802	0.722	0.628	0.601	0.577	0.581
	-3.5	1	1	0.978	0.941	1	1	0.972	0.922	0.739	0.661	0.596	0.569
	-4.5	1	1	0.983	0.759	1	1	0.978	0.739	0.844	0.777	0.6	0.569
Frontaler Cortex	-2.5	0.942	0.903	0.827	0.73	0.93	0.886	0.801	0.704	0.612	0.598	0.582	0.534
	-3.5	1	1	0.966	0.72	1	1	0.956	0.666	0.779	0.728	0.639	0.511
	-4.5	1	1	0.845	0.586	1	1	0.804	0.543	0.795	0.695	0.534	0.515
Parietaler Cortex	-2.5	0.925	0.889	0.815	0.729	0.902	0.866	0.78	0.697	0.536	0.505	0.495	0.498
	-3.5	1	1	0.965	0.735	1	1	0.955	0.73	0.658	0.615	0.578	0.53
	-4.5	1	0.931	0.741	0.534	1	0.913	0.717	0.543	0.661	0.544	0.515	0.515
Temporaler Cortex	-2.5	0.883	0.843	0.775	0.678	0.862	0.82	0.761	0.655	0.552	0.445	0.465	0.482
	-3.5	0.999	0.994	0.942	0.72	0.999	0.992	0.948	0.712	0.652	0.599	0.557	0.489
	-4.5	1	0.948	0.621	0.552	1	0.935	0.609	0.543	0.695	0.587	0.528	0.51
Occipitaler Cortex	-2.5	0.91	0.864	0.789	0.697	0.891	0.832	0.744	0.675	0.58	0.551	0.52	0.57
	-3.5	0.999	0.98	0.874	0.69	0.999	0.974	0.839	0.717	0.617	0.565	0.571	0.558
	-4.5	0.966	0.862	0.69	0.552	0.957	0.848	0.674	0.565	0.629	0.578	0.515	0.515
MTL	-2.5	0.774	0.757	0.718	0.352	0.765	0.743	0.707	0.617	0.503	0.502	0.539	0.488
	-3.5	0.978	0.917	0.768	0.581	0.98	0.896	0.755	0.557	0.398	0.447	0.485	0.536
	-4.5	0.897	0.776	0.552	0.5	0.891	0.739	0.543	0.5	0.617	0.472	0.491	0.5
BA35	-2.5	0.78	0.743	0.688	0.639	0.761	0.721	0.65	0.59	0.498	0.492	0.517	0.485
	-3.5	0.948	0.87	0.707	0.569	0.96	0.854	0.674	0.543	0.625	0.419	0.487	0.521
	-4.5	0.845	0.724	0.534	0.5	0.826	0.674	0.522	0.5	0.578	0.492	0.505	0.5
BF4	-2.5	0.639	0.597	0.436	0.469	0.644	0.602	0.578	0.462	0.477	0.504	0.499	0.503
	-3.5	0.611	0.569	0.517	0.517	0.616	0.587	0.522	0.5	0.501	0.51	0.515	0.515
	-4.5	0.517	0.517	0.5	0.5	0.522	0.522	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5

CN-pos. = Amyloid-positiv kognitiv Gesund; CN-neg. = Amyloid-negativ kognitiv Gesund; ROI = Regions Of Interest; Z = Z-Schwellenwert; Gesamt GM = gesamte graue Substanz; MTL = medialer Temporallappen; BA35 = Brodmann Area 35; BF4 = Ch4-Gruppe des basalen Vorderhirns. Die Glättungskernel werden in mm FWHM (Full Width at Half-Maximum) angegeben.

**Tabelle 8:** Unterschied in der Anzahl der Voxel unterhalb definierter Z-Schwellenwerte bei einem Vergleich von CN-pos. und CN-neg. berechnet mit und ohne Verwendung der altersspezifischen Referenzgruppen

ohne Altersklassen																					
Glättungskernel		0mm					2mm					4mm					8mm				
Gruppe		CN-neg.		CN-pos.			CN-neg.		CN-pos.			CN-neg.		CN-pos.			CN-neg.		CN-pos.		
ROI	Z	MW	SD	MW	SD	p-Wert	MW	SD	MW	SD	p-Wert	MW	SD	MW	SD	p-Wert	MW	SD	MW	SD	p-Wert
Gesamt GM	-2.5	1747	891	2252	1185	0.0274	1420	912	1883	1302	0.0809	1188	1118	1696	1746	0.1841	1142	1819	1689	2426	0.1641
	-3.5	<b>114</b>	<b>95</b>	<b>238</b>	<b>193</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	72	85	174	213	0.0053	52	96	152	272	0.0952	36	134	148	352	0.1272
	-4.5	<b>4</b>	<b>8</b>	<b>21</b>	<b>25</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>17</b>	<b>32</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	1	5	20	51	0.0024	0	4	21	79	0.0011
Frontaler Cortex	-2.5	517	255	616	291	0.0533	405	276	498	331	0.0914	317	422	417	500	0.1548	331	923	412	895	0.5554
	-3.5	<b>31</b>	<b>25</b>	<b>60</b>	<b>37</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	18	22	36	36	0.0001	9	19	23	48	0.0106	2	11	27	103	0.6772
	-4.5	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	0	1	1	5	0.0765	0	0	3	18	0.0946
Parietaler Cortex	-2.5	268	133	319	237	0.5373	239	147	287	294	0.9393	195	177	252	377	0.9289	138	293	171	417	0.97
	-3.5	13	13	29	40	0.0062	9	13	22	53	0.0451	5	12	18	73	0.1174	2	14	9	43	0.2541
	-4.5	0	2	2	3	0.0001	0	1	1	6	0.05	0	0	3	15	0.0946	0	0	1	6	0.0946
Temporärer Cortex	-2.5	362	301	382	254	0.3679	277	322	276	256	0.3406	243	409	237	364	0.546	269	615	264	576	0.7503
	-3.5	31	61	38	40	0.0084	21	60	21	38	0.0853	17	72	19	62	0.2586	17	104	23	105	0.7355
	-4.5	2	6	4	8	0.0002	1	5	2	7	0.0118	1	4	2	14	0.18	0	4	8	45	0.4362
Occipitaler Cortex	-2.5	159	107	209	161	0.1673	132	111	183	181	0.3806	104	138	174	262	0.7249	79	169	207	428	0.2021
	-3.5	7	9	15	19	0.0426	5	9	12	20	0.2433	4	16	12	31	0.1226	4	27	15	56	0.0456
	-4.5	0	1	1	2	0	0	0	1	2	0.0012	0	0	1	4	0.0946	0	0	2	14	0.0946
MTL	-2.5	123	196	95	88	0.9665	103	210	69	87	0.9749	97	247	49	111	0.4898	107	344	38	128	0.8174
	-3.5	15	48	11	12	0.0751	11	46	5	10	0.3226	8	46	2	8	0.7118	5	39	0	0	0.1104
	-4.5	1	5	1	2	0.0057	1	4	0	1	0.2967	0	2	0	0	0.4509	0	0	0	0	NaN
BA35	-2.5	68	82	64	63	0.977	51	85	44	60	0.8851	43	100	32	82	0.7655	46	180	29	106	0.746
	-3.5	6	17	7	8	0.0272	4	13	3	5	0.0955	2	8	1	5	0.6982	0	3	0	0	0.2344
	-4.5	0	3	1	2	0.0143	0	1	0	1	0.6955	0	0	0	0	0.5655	0	0	0	0	NaN
BF4	-2.5	2	5	1	2	0.6202	2	7	1	2	0.9231	2	10	0	1	0.9739	2	14	0	2	0.9094
	-3.5	0	1	0	0	0.9508	0	1	0	0	0.4076	0	1	0	0	0.3062	0	0	0	0	0.3062
	-4.5	0	0	0	0	NaN	0	0	0	0	NaN	0	0	0	0	NaN	0	0	0	0	NaN

5-Jahres-Altersklassen																					
Glättungskernel		0mm					2mm					4mm					8mm				
Gruppe		CN-neg.		CN-pos.			CN-neg.		CN-pos.			CN-neg.		CN-pos.			CN-neg.		CN-pos.		
ROI	Z	MW	SD	MW	SD	p-Wert	MW	SD	MW	SD	p-Wert	MW	SD	MW	SD	p-Wert	MW	SD	MW	SD	p-Wert
Gesamt GM	-2.5	<b>1238</b>	<b>653</b>	<b>3333</b>	<b>1526</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	<b>1002</b>	<b>710</b>	<b>2906</b>	<b>1705</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	<b>859</b>	<b>940</b>	<b>2588</b>	<b>2106</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	865	1523	2306	2349	0.0017
	-3.5	<b>11</b>	<b>10</b>	<b>657</b>	<b>461</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	5	9	<b>506</b>	<b>470</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	2	6	<b>437</b>	<b>578</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	1	5	<b>439</b>	<b>719</b>	<b>&lt; 0.0001</b>
	-4.5	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>152</b>	<b>162</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>114</b>	<b>169</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>106</b>	<b>192</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	0	0	125	268	0
Frontaler Cortex	-2.5	<b>359</b>	<b>190</b>	<b>828</b>	<b>249</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	<b>272</b>	<b>209</b>	<b>629</b>	<b>252</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	<b>210</b>	<b>318</b>	<b>443</b>	<b>327</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	221	687	242	403	0.0039
	-3.5	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>139</b>	<b>50</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	2	4	<b>84</b>	<b>42</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	1	4	<b>42</b>	<b>62</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	0	2	28	115	0
	-4.5	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>30</b>	<b>14</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>14</b>	<b>11</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>13</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	0	0	10	46	0.0205
Parietaler Cortex	-2.5	<b>200</b>	<b>100</b>	<b>481</b>	<b>219</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	<b>168</b>	<b>108</b>	<b>421</b>	<b>247</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	134	138	338	269	0.0001	96	205	241	311	0.0047
	-3.5	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>76</b>	<b>53</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>53</b>	<b>44</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>30</b>	<b>32</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	1	5	15	25	0
	-4.5	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>12</b>	<b>9</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	0	0	3	6	0	0	0	1	3	0.0205
Temporärer Cortex	-2.5	<b>250</b>	<b>165</b>	<b>568</b>	<b>273</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	<b>189</b>	<b>175</b>	<b>464</b>	<b>306</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	173	251	418	420	0.0002	212	425	385	555	0.0276
	-3.5	2	3	102	71	< 0.0001	1	3	67	73	< 0.0001	0	2	55	124	< 0.0001	0	1	49	169	0
	-4.5	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>20</b>	<b>21</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>12</b>	<b>21</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	0	0	11	44	0.0002	0	0	23	108	0.0205
Occipitaler Cortex	-2.5	<b>108</b>	<b>62</b>	<b>304</b>	<b>181</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	<b>90</b>	<b>69</b>	<b>270</b>	<b>210</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	75	103	236	283	0.0006	60	121	195	352	0.0096
	-3.5	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>44</b>	<b>37</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>31</b>	<b>34</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>28</b>	<b>54</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	0	0	35	87	0
	-4.5	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	0	0	3	6	0	0	0	4	14	0.0042
MTL	-2.5	77	101	145	104	0.0002	62	105	121	110	0.0006	55	125	96	119	0.0033	63	182	77	174	0.0689
	-3.5	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>29</b>	<b>30</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>19</b>	<b>29</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	0	1	11	27	0	0	1	5	21	0.03
	-4.5	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>8</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>7</b>	<b>0</b>	0	0	1	2	0.0205	0	0	0	0	NaN
BA35	-2.5	41	41	95	71	0.0002	30	41	74	72	0.0019	26	50	59	85	0.0304	31	85	60	156	0.1457
	-3.5	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>17</b>	<b>18</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>9</b>	<b>15</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	0	0	6	18	0	0	0	4	21	0.0205
	-4.5	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	0	0	0	1	0.1062	0	0	0	0	NaN
BF4	-2.5	1	3	2	3	0.0083	1	4	2	4	0.0361	1	6	1	4	0.071	2	8	0	1	0.2333
	-3.5	0	0	1	1	0.0012	0	0	0	1	0.0009	0	0	0	0	0.1062	0	0	0	0	NaN
	-4.5	0	0	0	0	0.1062	0	0	0	0	0.1062	0	0	0	0	NaN	0	0	0	0	NaN

10-Jahres-Altersklassen																					
Glättungskernel		0mm					2mm					4mm					8mm				
Gruppe		CN-neg.		CN-pos.			CN-neg.		CN-pos.			CN-neg.		CN-pos.			CN-neg.		CN-pos.		
ROI	Z	MW	SD	MW	SD	p-Wert	MW	SD	MW	SD	p-Wert	MW	SD	MW	SD	p-Wert	MW	SD	MW	SD	p-Wert
Gesamt GM	-2.5	<b>1246</b>	<b>655</b>	<b>3636</b>	<b>1599</b>	< 0.0001	<b>994</b>	<b>693</b>	<b>3212</b>	<b>1777</b>	< 0.0001	<b>833</b>	<b>916</b>	<b>2948</b>	<b>2199</b>	< 0.0001	<b>875</b>	<b>1610</b>	<b>2772</b>	<b>2636</b>	< 0.0001
	-3.5	<b>11</b>	<b>11</b>	<b>718</b>	<b>471</b>	< 0.0001	<b>5</b>	<b>9</b>	<b>561</b>	<b>478</b>	< 0.0001	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>491</b>	<b>571</b>	< 0.0001	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>500</b>	<b>724</b>	< 0.0001
	-4.5	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>167</b>	<b>162</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>125</b>	<b>167</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>117</b>	<b>192</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>137</b>	<b>267</b>	< 0.0001
Frontaler Cortex	-2.5	<b>366</b>	<b>190</b>	<b>925</b>	<b>311</b>	< 0.0001	<b>278</b>	<b>202</b>	<b>745</b>	<b>344</b>	< 0.0001	<b>214</b>	<b>296</b>	<b>599</b>	<b>470</b>	< 0.0001	223	637	482	751	0.0002
	-3.5	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>161</b>	<b>72</b>	< 0.0001	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>105</b>	<b>63</b>	< 0.0001	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>67</b>	<b>79</b>	< 0.0001	0	1	51	126	0
	-4.5	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>35</b>	<b>19</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>17</b>	<b>13</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>8</b>	<b>15</b>	< 0.0001	0	0	11	42	0.0001
Parietaler Cortex	-2.5	<b>199</b>	<b>100</b>	<b>521</b>	<b>220</b>	< 0.0001	<b>169</b>	<b>110</b>	<b>462</b>	<b>247</b>	< 0.0001	133	141	386	287	0	100	238	273	329	0.0002
	-3.5	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>83</b>	<b>51</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>60</b>	<b>43</b>	< 0.0001	0	0	34	31	0	0	4	12	23	0
	-4.5	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>15</b>	<b>11</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	< 0.0001	0	0	3	6	0	0	0	1	2	0.0128
Temporaler Cortex	-2.5	<b>253</b>	<b>209</b>	<b>609</b>	<b>272</b>	< 0.0001	<b>193</b>	<b>226</b>	<b>485</b>	<b>289</b>	< 0.0001	<b>178</b>	<b>300</b>	<b>424</b>	<b>394</b>	< 0.0001	235	513	395	531	0.0037
	-3.5	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>110</b>	<b>69</b>	< 0.0001	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>67</b>	<b>66</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>49</b>	<b>112</b>	< 0.0001	0	1	50	154	0
	-4.5	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>20</b>	<b>19</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>11</b>	<b>19</b>	< 0.0001	0	0	9	39	0	0	0	18	97	0.0022
Occipitaler Cortex	-2.5	<b>110</b>	<b>64</b>	<b>337</b>	<b>188</b>	< 0.0001	<b>89</b>	<b>67</b>	<b>300</b>	<b>211</b>	< 0.0001	<b>71</b>	<b>102</b>	<b>257</b>	<b>267</b>	< 0.0001	68	220	191	321	0.0009
	-3.5	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>50</b>	<b>39</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>36</b>	<b>36</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>27</b>	<b>49</b>	< 0.0001	0	0	28	78	0
	-4.5	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>8</b>	<b>8</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>7</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	0	0	0	3	12	0.0022
MTL	-2.5	<b>88</b>	<b>157</b>	<b>153</b>	<b>103</b>	< 0.0001	<b>74</b>	<b>171</b>	<b>125</b>	<b>104</b>	< 0.0001	73	210	102	117	0.0004	97	323	85	169	0.0076
	-3.5	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>29</b>	<b>29</b>	< 0.0001	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>19</b>	<b>26</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>10</b>	<b>24</b>	< 0.0001	0	1	6	20	0.0006
	-4.5	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>8</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	< 0.0001	0	0	1	2	0.0022	0	0	0	0	NaN
BA35	-2.5	<b>45</b>	<b>60</b>	<b>104</b>	<b>73</b>	< 0.0001	34	63	82	72	0.0001	32	86	69	89	0.0018	44	162	69	153	0.0088
	-3.5	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>19</b>	<b>18</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>11</b>	<b>14</b>	< 0.0001	0	0	6	17	0	0	0	5	20	0.0004
	-4.5	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	< 0.0001	0	0	2	3	0	0	0	0	1	0.0128	0	0	0	0	NaN
BF4	-2.5	1	3	2	3	0.0044	1	4	2	3	0.0239	1	6	1	3	0.0923	3	14	1	3	0.2944
	-3.5	0	0	0	1	0.0001	0	0	0	1	0.0004	0	0	0	0	0.0815	0	0	0	1	0.0815
	-4.5	0	0	0	0	0.0815	0	0	0	0	0.0815	0	0	0	0	NaN	0	0	0	0	NaN

Der Gruppenunterschied wurde mit dem Wilcoxon-Test berechnet. Signifikante Gruppenunterschiede ( $p < 0.0001$ ) sind mit fetter Schriftart markiert. CN-neg. = Amyloid-negativ kognitiv Gesund; CN-pos. = Amyloid-positiv kognitiv Gesund; ROI = Regions Of Interest; Z = Z-Schwellenwert; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Gesamt GM = gesamte graue Substanz; MTL = medialer Temporallappen; BA35 = Brodmann Area 35; BF4 = Ch4-Gruppe des basalen Vorderhirns; NaN = Not a Number. Die Glättungskernel werden in mm FWHM (Full Width at Half-Maximum) angegeben.

#### 4.3.2.b. MCI vs. CN-neg.

Im letzten Schritt wurde der Gruppenunterschied zwischen MCI und CN unter Berücksichtigung des Amyloid-Status berechnet, indem der Gruppenvergleich mit lediglich Amyloid-negativen CN-Teilnehmern erfolgte (Tabelle 9 und 10). Bei fehlender Beachtung des Alters zeigte sich der Gruppenunterschied signifikant in der gesamten grauen Substanz und im frontalen Cortex bei einem Glättungsgrad von 0mm und bei den Z-Schwellenwerten -3.5 und -4.5 (0mm, z -4.5, **AUC<sub>Gesamt GM</sub>** = 0.825; **AUC<sub>FC</sub>** = 0.786; 0mm, z -3.5, **AUC<sub>FC</sub>** = 0.788) und bei einer Glättung mit 2mm und einem Z-Schwellenwert von -3.5 im frontalen Cortex (2mm, z -3.5, **AUC<sub>FC</sub>** = 0.751).

Bei Verwenden der Altersreferenzgruppen konnte ein signifikanter Gruppenunterschied in allen ROI, außer im basalen Vorderhirn, insbesondere bei Glättungsgraden von 0mm und 2mm und Z-Schwellenwerten von -3.5 und -4.5 dargelegt werden. Die beste Gruppenunterscheidung gelang in der grauen Substanz, gefolgt von den vier Cortex Bereichen, dem medialen Temporallappen und der Brodmann Area 35. Bei Verwendung der beiden Altersreferenzgruppen gab es keinen relevanten Unterschied. Die AUC-Werte sanken mit steigendem Glättungskernel und zeigten sich bei 8mm Glättung und einem Z-Schwellenwert von -4.5 am niedrigsten. Im basalen Vorderhirn war keine signifikante Gruppenunterscheidung möglich.

**Tabelle 9:** AUC-Werte bei einem Vergleich von MCI und Amyloid-negativen CN mit und ohne Verwendung von Altersklassen

MCI vs. CN-neg.		10-Jahres-Altersklassen				5-Jahres-Altersklassen				keine Altersklassen			
ROI	Z	0mm	2mm	4mm	8mm	0mm	2mm	4mm	8mm	0mm	2mm	4mm	8mm
Gesamt GM	-2.5	0.962	0.932	0.871	0.773	0.958	0.922	0.858	0.772	0.596	0.575	0.555	0.542
	-3.5	1	1	0.998	0.892	1	1	0.998	0.889	0.714	0.676	0.602	0.548
	-4.5	1	1	0.956	0.691	1	1	0.94	0.679	0.825	0.724	0.591	0.545
Frontaler Cortex	-2.5	0.971	0.943	0.873	0.781	0.967	0.936	0.867	0.779	0.665	0.634	0.609	0.566
	-3.5	1	0.999	0.983	0.804	1	0.999	0.978	0.777	0.788	0.751	0.652	0.542
	-4.5	1	0.993	0.809	0.566	1	0.988	0.798	0.512	0.786	0.647	0.55	0.511
Parietaler Cortex	-2.5	0.971	0.946	0.87	0.752	0.963	0.941	0.87	0.757	0.59	0.566	0.544	0.526
	-3.5	1	1	0.984	0.693	1	1	0.987	0.683	0.706	0.665	0.586	0.514
	-4.5	1	0.941	0.765	0.566	1	0.952	0.774	0.56	0.689	0.595	0.5	0.5
Temporaler Cortex	-2.5	0.904	0.858	0.782	0.674	0.901	0.845	0.778	0.661	0.593	0.579	0.562	0.538
	-3.5	1	0.994	0.926	0.717	1	0.997	0.966	0.697	0.673	0.643	0.597	0.553
	-4.5	0.993	0.934	0.728	0.618	1	0.964	0.75	0.619	0.706	0.617	0.551	0.528
Occipitaler Cortex	-2.5	0.939	0.894	0.808	0.709	0.948	0.9	0.807	0.728	0.577	0.557	0.535	0.538
	-3.5	0.999	0.981	0.886	0.676	1	0.996	0.899	0.69	0.666	0.606	0.548	0.508
	-4.5	0.963	0.875	0.706	0.537	0.988	0.881	0.69	0.512	0.614	0.56	0.511	0.505
MTL	-2.5	0.815	0.789	0.762	0.669	0.805	0.78	0.744	0.666	0.59	0.596	0.605	0.611
	-3.5	0.974	0.933	0.78	0.68	0.962	0.9	0.777	0.649	0.65	0.639	0.586	0.545
	-4.5	0.934	0.794	0.662	0.581	0.929	0.798	0.679	0.571	0.662	0.587	0.55	0.522
BA35	-2.5	0.833	0.795	0.753	0.64	0.821	0.777	0.725	0.626	0.614	0.612	0.613	0.607
	-3.5	0.973	0.913	0.713	0.647	0.962	0.895	0.702	0.631	0.682	0.648	0.582	0.536
	-4.5	0.89	0.721	0.596	0.551	0.869	0.714	0.595	0.548	0.648	0.556	0.517	0.511
BF4	-2.5	0.694	0.618	0.599	0.6	0.688	0.604	0.577	0.584	0.562	0.55	0.562	0.562
	-3.5	0.616	0.61	0.588	0.566	0.618	0.595	0.548	0.524	0.534	0.523	0.507	0.512
	-4.5	0.559	0.529	0.515	0.507	0.548	0.524	0.512	0.5	0.5	0.505	0.505	0.505

MCI = leichte kognitive Störung; CN-neg. = Amyloid-negativ kognitiv Gesund; ROI = Regions Of Interest; Z = Z-Schwellenwert; Gesamt GM = gesamte graue Substanz; MTL = medialer Temporallappen; BA35 = Brodmann Area 35; BF4 = Ch4-Gruppe des basalen Vorderhirns. Die Glättungskernel werden in mm FWHM (Full Width at Half-Maximum) angegeben.

**Tabelle 10:** Unterschied in der Anzahl der Voxel unterhalb definierter Z-Schwellenwerte bei einem Vergleich von MCI und CN-neg. berechnet mit und ohne Verwendung der altersspezifischen Referenzgruppen

ohne Altersklassen																					
Glättungskernel		0mm					2mm					4mm					8mm				
Gruppe		CN-neg.		MCI			CN-neg.		MCI			CN-neg.		MCI			CN-neg.		MCI		
ROI	Z	MW	SD	MW	SD	p-Wert	MW	SD	MW	SD	p-Wert	MW	SD	MW	SD	p-Wert	MW	SD	MW	SD	p-Wert
Gesamt GM	-2.5	1747	891	2464	2477	0.0235	1420	912	2150	2939	0.0776	1188	1118	2097	4266	0.1956	1142	1819	2500	7305	0.3216
	-3.5	114	95	293	491	0	72	85	221	488	0	52	96	191	583	0.0153	36	134	231	905	0.1533
	-4.5	4	8	35	98	< 0.0001	2	6	23	81	< 0.0001	1	5	18	73	0.0008	0	4	11	52	0.0067
Frontaler Cortex	-2.5	517	255	733	634	0.0001	405	276	626	862	0.0016	317	422	595	1580	0.0096	331	923	700	3210	0.1149
	-3.5	31	25	75	93	< 0.0001	18	22	50	101	< 0.0001	9	19	38	171	0.0002	2	11	54	383	0.0677
	-4.5	1	3	7	12	< 0.0001	1	2	3	7	< 0.0001	0	1	1	5	0.0073	0	0	2	14	0.1453
Parietaler Cortex	-2.5	268	133	345	254	0.0324	239	147	316	303	0.1176	195	177	292	454	0.3037	138	293	260	705	0.5263
	-3.5	13	13	29	33	0	9	13	20	31	0.0001	5	12	14	38	0.0208	2	14	10	55	0.4578
	-4.5	0	2	2	3	0	0	1	1	2	0.0001	0	0	0	0	NaN	0	0	0	0	NaN
Temporaler Cortex	-2.5	362	301	659	898	0.0271	277	322	596	1022	0.0606	243	409	658	1388	0.1416	269	615	959	2395	0.3503
	-3.5	31	61	107	227	0	21	60	88	229	0.0007	17	72	87	263	0.0114	17	104	124	401	0.0482
	-4.5	2	6	18	65	0	1	5	14	62	0.0001	1	4	12	62	0.0099	0	4	8	45	0.0434
Occipitaler Cortex	-2.5	159	107	203	156	0.0684	132	111	176	161	0.1777	104	138	160	291	0.4056	79	169	193	556	0.3485
	-3.5	7	9	14	16	0.0001	5	9	10	15	0.01	4	16	8	27	0.1571	4	27	12	71	0.6562
	-4.5	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0.0023	0	0	0	0	0.1453	0	0	0	0	0.3069
MTL	-2.5	123	196	295	501	0.0337	103	210	295	570	0.0238	97	247	331	708	0.0123	107	344	438	1049	0.0037
	-3.5	15	48	67	169	0.0003	11	46	61	175	0.0006	8	46	63	200	0.0091	5	39	81	277	0.0542
	-4.5	1	5	15	58	0	1	4	13	58	0.0008	0	2	11	55	0.0037	0	0	7	41	0.0379
BA35	-2.5	68	82	142	204	0.0071	51	85	130	232	0.008	43	100	136	301	0.0064	46	180	198	533	0.0033
	-3.5	6	17	21	40	0	4	13	15	37	0.0001	2	8	13	43	0.0049	0	3	18	86	0.0634
	-4.5	0	3	2	9	0	0	1	1	6	0.0092	0	0	1	5	0.1503	0	0	0	2	0.1453
BF4	-2.5	2	5	3	8	0.0799	2	7	3	10	0.0929	2	10	4	13	0.0156	2	14	7	22	0.0098
	-3.5	0	1	0	2	0.0605	0	1	0	2	0.127	0	1	1	3	0.6324	0	0	1	6	0.4032
	-4.5	0	0	0	0	NaN	0	0	0	0	0.3069	0	0	0	0	0.3069	0	0	0	0	0.3069
5-Jahres-Altersklassen																					
Glättungskernel		0mm					2mm					4mm					8mm				
Gruppe		CN-neg.		MCI			CN-neg.		MCI			CN-neg.		MCI			CN-neg.		MCI		
ROI	Z	MW	SD	MW	SD	p-Wert	MW	SD	MW	SD	p-Wert	MW	SD	MW	SD	p-Wert	MW	SD	MW	SD	p-Wert
Gesamt GM	-2.5	1254	660	3826	1502	< 0.0001	1019	717	3289	1577	< 0.0001	880	947	2887	1822	< 0.0001	902	1538	2806	2552	< 0.0001
	-3.5	11	11	702	368	< 0.0001	6	9	504	348	< 0.0001	2	6	349	348	< 0.0001	1	5	273	425	< 0.0001
	-4.5	0	0	139	94	< 0.0001	0	0	82	82	< 0.0001	0	0	49	71	< 0.0001	0	0	23	49	0
Frontaler Cortex	-2.5	359	188	1099	384	< 0.0001	272	207	905	442	< 0.0001	211	315	722	571	< 0.0001	225	682	574	740	< 0.0001
	-3.5	4	4	193	86	< 0.0001	2	4	127	83	< 0.0001	1	4	66	82	< 0.0001	0	2	22	75	< 0.0001
	-4.5	0	0	37	20	< 0.0001	0	0	17	16	< 0.0001	0	0	7	15	< 0.0001	0	0	2	11	0.2281
Parietaler Cortex	-2.5	198	100	602	248	< 0.0001	167	108	549	278	< 0.0001	132	138	463	335	< 0.0001	95	204	355	472	< 0.0001
	-3.5	1	1	102	61	< 0.0001	0	1	75	54	< 0.0001	0	0	50	50	< 0.0001	1	5	27	62	0
	-4.5	0	0	18	13	< 0.0001	0	0	11	11	< 0.0001	0	0	6	9	< 0.0001	0	0	2	11	0.0054
Temporaler Cortex	-2.5	268	221	896	674	< 0.0001	210	241	789	753	< 0.0001	198	322	782	983	< 0.0001	251	521	982	1650	0.0049
	-3.5	3	5	188	180	< 0.0001	1	3	142	181	< 0.0001	0	2	120	217	< 0.0001	0	1	144	345	0
	-4.5	0	0	44	58	< 0.0001	0	0	30	52	< 0.0001	0	0	23	51	< 0.0001	0	0	13	38	0.0001
Occipitaler Cortex	-2.5	108	62	381	183	< 0.0001	89	69	333	208	< 0.0001	74	103	283	272	< 0.0001	59	120	284	447	< 0.0001
	-3.5	1	1	54	34	< 0.0001	0	1	40	34	< 0.0001	0	1	25	33	< 0.0001	0	0	22	60	0
	-4.5	0	0	9	8	< 0.0001	0	0	6	7	< 0.0001	0	0	3	6	0	0	0	0	0	0.2281
MTL	-2.5	96	179	392	499	< 0.0001	82	193	386	567	< 0.0001	79	228	420	724	< 0.0001	96	316	551	1142	0.0019
	-3.5	2	5	98	154	< 0.0001	1	3	87	162	< 0.0001	0	1	85	191	< 0.0001	0	1	106	288	0
	-4.5	0	0	26	53	< 0.0001	0	0	21	49	< 0.0001	0	0	17	46	0	0	0	9	34	0.0022
BA35	-2.5	46	55	177	168	< 0.0001	35	53	153	186	< 0.0001	30	59	150	250	0.0001	34	89	225	530	0.0151
	-3.5	0	1	32	30	< 0.0001	0	1	21	27	< 0.0001	0	0	14	30	0	0	0	24	76	0
	-4.5	0	0	5	6	< 0.0001	0	0	2	3	0	0	0	1	4	0.0003	0	0	1	5	0.0133
BF4	-2.5	1	4	4	8	0.0001	2	5	4	10	0.015	2	7	5	14	0.0437	4	17	7	18	0.0138
	-3.5	0	0	1	2	0.0004	0	0	1	2	0.0003	0	0	1	2	0.0133	0	0	0	2	0.0842
	-4.5	0	0	0	1	0.0133	0	0	0	1	0.0842	0	0	0	0	0.2281	0	0	0	0	NaN

10-Jahres-Altersklassen																					
Glättungskernel		0mm					2mm					4mm					8mm				
Gruppe		CN-neg.		MCI			CN-neg.		MCI			CN-neg.		MCI			CN-neg.		MCI		
ROI	Z	MW	SD	MW	SD	p-Wert	MW	SD	MW	SD	p-Wert	MW	SD	MW	SD	p-Wert	MW	SD	MW	SD	p-Wert
Gesamt GM	-2.5	<b>1246</b>	<b>655</b>	<b>4028</b>	<b>2200</b>	< 0.0001	<b>994</b>	<b>693</b>	<b>3558</b>	<b>2592</b>	< 0.0001	<b>833</b>	<b>916</b>	<b>3327</b>	<b>3691</b>	< 0.0001	<b>875</b>	<b>1610</b>	<b>3570</b>	<b>6514</b>	< 0.0001
	-3.5	<b>11</b>	<b>11</b>	<b>766</b>	<b>662</b>	< 0.0001	<b>5</b>	<b>9</b>	<b>580</b>	<b>708</b>	< 0.0001	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>474</b>	<b>919</b>	< 0.0001	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>491</b>	<b>1631</b>	< 0.0001
	-4.5	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>164</b>	<b>238</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>110</b>	<b>240</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>86</b>	<b>271</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>76</b>	<b>374</b>	<b>0</b>
Frontaler Cortex	-2.5	<b>366</b>	<b>190</b>	<b>1165</b>	<b>494</b>	< 0.0001	<b>278</b>	<b>202</b>	<b>993</b>	<b>626</b>	< 0.0001	<b>214</b>	<b>296</b>	<b>883</b>	<b>1041</b>	< 0.0001	<b>223</b>	<b>637</b>	<b>904</b>	<b>2231</b>	< 0.0001
	-3.5	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>210</b>	<b>118</b>	< 0.0001	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>146</b>	<b>132</b>	< 0.0001	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>102</b>	<b>214</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>101</b>	<b>527</b>	< 0.0001
	-4.5	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>42</b>	<b>30</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>22</b>	<b>28</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>13</b>	<b>37</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>13</b>	<b>82</b>	0.0004
Parietaler Cortex	-2.5	<b>199</b>	<b>100</b>	<b>621</b>	<b>238</b>	< 0.0001	<b>169</b>	<b>110</b>	<b>571</b>	<b>288</b>	< 0.0001	<b>133</b>	<b>141</b>	<b>499</b>	<b>419</b>	< 0.0001	<b>100</b>	<b>238</b>	<b>415</b>	<b>734</b>	< 0.0001
	-3.5	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>104</b>	<b>56</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>77</b>	<b>55</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>55</b>	<b>70</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>45</b>	<b>139</b>	<b>0</b>
	-4.5	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>19</b>	<b>14</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>7</b>	<b>13</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>12</b>	0.0004
Temporaler Cortex	-2.5	<b>253</b>	<b>209</b>	<b>974</b>	<b>978</b>	< 0.0001	<b>193</b>	<b>226</b>	<b>885</b>	<b>1138</b>	< 0.0001	<b>178</b>	<b>300</b>	<b>919</b>	<b>1528</b>	< 0.0001	<b>235</b>	<b>513</b>	<b>1194</b>	<b>2550</b>	0.0002
	-3.5	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>220</b>	<b>351</b>	< 0.0001	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>182</b>	<b>382</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>180</b>	<b>486</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>231</b>	<b>777</b>	<b>0</b>
	-4.5	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>59</b>	<b>149</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>47</b>	<b>159</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>45</b>	<b>183</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>46</b>	<b>249</b>	<b>0</b>
Occipitaler Cortex	-2.5	<b>110</b>	<b>64</b>	<b>403</b>	<b>215</b>	< 0.0001	<b>89</b>	<b>67</b>	<b>363</b>	<b>266</b>	< 0.0001	<b>71</b>	<b>102</b>	<b>333</b>	<b>424</b>	< 0.0001	<b>68</b>	<b>220</b>	<b>366</b>	<b>778</b>	<b>0</b>
	-3.5	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>61</b>	<b>44</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>45</b>	<b>47</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>35</b>	<b>68</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>40</b>	<b>132</b>	<b>0</b>
	-4.5	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>10</b>	<b>9</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>7</b>	<b>9</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>14</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>19</b>	0.0093
MTL	-2.5	<b>88</b>	<b>157</b>	<b>420</b>	<b>582</b>	< 0.0001	<b>74</b>	<b>171</b>	<b>420</b>	<b>652</b>	< 0.0001	<b>73</b>	<b>210</b>	<b>462</b>	<b>794</b>	< 0.0001	<b>97</b>	<b>323</b>	<b>594</b>	<b>1158</b>	0.0001
	-3.5	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>118</b>	<b>239</b>	< 0.0001	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>112</b>	<b>254</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>114</b>	<b>291</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>134</b>	<b>379</b>	<b>0</b>
	-4.5	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>39</b>	<b>123</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>35</b>	<b>129</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>33</b>	<b>141</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>27</b>	<b>161</b>	0.0001
BA35	-2.5	<b>45</b>	<b>60</b>	<b>185</b>	<b>202</b>	< 0.0001	<b>34</b>	<b>63</b>	<b>164</b>	<b>220</b>	< 0.0001	<b>32</b>	<b>86</b>	<b>164</b>	<b>276</b>	< 0.0001	<b>44</b>	<b>162</b>	<b>237</b>	<b>516</b>	0.0006
	-3.5	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>40</b>	<b>62</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>30</b>	<b>59</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>24</b>	<b>63</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>30</b>	<b>95</b>	<b>0</b>
	-4.5	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>10</b>	<b>23</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>21</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>17</b>	< 0.0001	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>14</b>	0.002
BF4	-2.5	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>10</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>12</b>	0.0008	<b>1</b>	<b>6</b>	<b>8</b>	<b>18</b>	0.0019	<b>3</b>	<b>14</b>	<b>12</b>	<b>27</b>	0.0006
	-3.5	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>13</b>	0.0004
	-4.5	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	0.0009	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	0.0205	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	0.1046	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	0.2553

Der Gruppenunterschied wurde mit dem Wilcoxon-Test berechnet. Signifikante Gruppenunterschiede ( $p < 0.0001$ ) sind mit fetter Schriftart markiert. CN-neg. = Amyloid-negativ kognitiv Gesund; MCI = leichte kognitive Störung; ROI = Regions Of Interest; Z = Z-Schwellenwert; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Gesamt GM = gesamte graue Substanz; MTL = medialer Temporallappen; BA35 = Brodmann Area 35; BF4 = Ch4-Gruppe des basalen Vorderhirns; NaN = Not a Number. Die Glättungskernel werden in mm FWHM (Full Width at Half-Maximum) angegeben.

### 4.3.3. Optimale Parameter zur Unterscheidung von CN und MCI

#### *ROI*

Die Gruppenunterscheidung zwischen CN und MCI hinsichtlich der Voxel unterhalb der definierten Z-Schwellenwerte war bei Verwendung der ROI-Maske über die gesamte graue Substanz am besten. Signifikante Unterschiede konnten ebenfalls in den kortikalen ROI und in den ROI-Masken des medialen Temporallappens und der Brodmann Area 35 beobachtet werden. Innerhalb der kortikalen ROI-Masken zeigten sich im frontalen Cortex die höchsten AUC-Werte und damit die beste Gruppenunterscheidung. Der Gruppenunterschied war mit den kortikalen Masken deutlicher als in der Brodmann Area 35 und im medialen Temporallappen, wobei sich letztere hinsichtlich der Ergebnisse nicht signifikant voneinander unterschieden. Bei Verwendung der ROI-Maske des basalen Vorderhirns war keine signifikante Gruppenunterscheidung zwischen MCI und CN möglich.

#### *Z-Schwellenwert*

Die beste Gruppenunterscheidung zwischen den CN- und MCI-Teilnehmern in der Z-Wert-Analyse gelang bei einem Z-Schwellenwert von -3.5. Bei einem Z-Schwellenwert von -2.5 und -4.5 zeigten sich ebenfalls signifikante Gruppenunterschiede, sofern die Glättungskernel bei 0mm oder 2mm lagen; bei einem höheren Glättungskernel war der Gruppenunterschied insbesondere bei einem Z-Schwellenwert von -4.5 nicht mehr signifikant.

#### *Glättungskernel*

Der Gruppenunterschied war signifikant bei MRT-Bildern, welche mit einem Glättungskernel von 0mm und 2mm FWHM geglättet waren. Mit steigendem Glättungskernel (4mm, 8mm FWHM) konnte ein Absinken der AUC-Werte und somit eine Reduktion der Signifikanz des Gruppenunterschiedes beobachtet werden.

#### *Alter & Amyloid*

Die Berücksichtigung des Alters war bei der Unterscheidung zwischen CN und MCI wichtiger als die Berücksichtigung des Amyloid-Status. Dabei gab es hinsichtlich der Ergebnisse keinen Unterschied, ob die 5-Jahres- oder 10-Jahres-Altersreferenzgruppen verwendet wurden. Die Signifikanz des Gruppenunterschiedes bei einem Vergleich von CN und MCI konnte mit der Berücksichtigung des Amyloid-Status nicht gesteigert werden, außer wenn das Alter der Teilnehmer bei dem Gruppenvergleich nicht berücksichtigt wurde.

## 5. Diskussion

Wir konnten mit dieser Arbeit zeigen, dass die Verwendung von altersspezifischen Referenzgruppen bei der VBM-basierten Unterscheidung von CN und MCI hinsichtlich der Atrophie der grauen Substanz wichtiger ist als die Berücksichtigung des Amyloid-Status der Studienteilnehmer. Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Verwendung von 5- oder 10-Jahres-Altersreferenzgruppen.

### 5.1. Einfluss des Amyloid-Status

Es gibt Hinweise darauf, dass erhöhte Amyloid-Werte bei kognitiv Gesunden mit einer gesteigerten Hirnatrophie einhergehen (Becker et al., 2011; Fletcher et al., 2016) und dass bei einem direkten Vergleich von kognitiv Gesunden die gemessene Hirnatrophie in der Amyloid-positiven Gruppe stärker ausgeprägt ist als in der Amyloid-negativen Gruppe (Chételat et al., 2012; Petersen et al., 2016; Schott et al., 2012; Whitwell et al., 2013; Wolk et al., 2017). In einer anderen Arbeit zeigte sich bei kognitiv Gesunden eine positive Korrelation zwischen Amyloid-Last in der inferioren temporalen Region und Atrophie des Hippocampus (Bourgeat et al., 2010).

Bei einem Vergleich von Amyloid-negativen und Amyloid-positiven CN-Teilnehmern zeigten sich im Rahmen dieser Arbeit Hinweise auf bestehende Unterschiede im Atrophiemuster, allerdings nur wenn das Alter der Teilnehmer berücksichtigt wurde. Die zu Beginn der Arbeit aufgestellte Hypothese, dass die Atrophie der grauen Substanz eine Differenzierung der Amyloid-negativen und Amyloid-positiven kognitiv Gesunden ermöglicht, lässt sich somit nur eingeschränkt stützen.

Ein Vergleich von Teilnehmern mit leichter kognitiver Störung mit einer Referenzgruppe aus Amyloid-negativen kognitiv Gesunden lieferte teilweise höhere AUC-Werte aber insgesamt keine signifikanteren Gruppenunterschiede als der Vergleich mit einer Referenzgruppe aus kognitiv Gesunden ohne Berücksichtigung des Amyloid-Status. Die Hypothese, dass die Sensitivität der Gruppenunterscheidung von CN- und MCI-Teilnehmern durch Ausschalten einer möglichen Amyloid-bedingten Atrophie gesteigert werden kann, konnte somit nicht bestätigt werden.

Ein Grund für diese Ergebnisse könnte in der Tatsache begründet sein, dass die CN-Gruppe lediglich aus 26% Amyloid-positiven Teilnehmern bestand und damit der Effekt der Amyloid-bedingten Atrophie bei Entfernen der Amyloid-positiven Teilnehmer aus der Referenzgruppe zu gering war. Die Tatsache, dass ohne Berücksichtigung des Alters der Gruppenvergleich

von CN und MCI nach Entfernen der Amyloid-positiven CN etwas höhere AUC-Werte zeigte, könnte dadurch bedingt sein, dass die Amyloid-positiven CN-Teilnehmer etwas älter als die Amyloid-negativen CN- und alle MCI-Teilnehmer waren. Möglicherweise wurde durch das Entfernen der Amyloid-positiven Teilnehmer aus der Referenzgruppe ein Angleichen des durchschnittlichen Teilnehmeralters erzielt und dadurch der Gruppenunterschied deutlicher.

Zusammengefasst scheint der Amyloid-Status bei der Unterscheidung der Gruppen CN und MCI vernachlässigbar, solange das Alter der Teilnehmer, die miteinander verglichen werden, ausreichend berücksichtigt wird (Oh et al., 2014).

## **5.2. Alter und Hirnatrophie**

Verschiedene Arbeiten konnten sowohl mit MRT-Aufnahmen als auch in Autopsien zeigen, dass mit steigendem Lebensalter der untersuchten Teilnehmer eine signifikante Hirnatrophie beobachtet wurde (Coffey et al., 1992; Courchesne et al., 2000; Enzinger et al., 2005; Good et al., 2001; Pfefferbaum et al., 1994; Resnick et al., 2003; Smith et al., 2007; Sowell et al., 2003). Die altersbedingte Hirnatrophie war in den kortikalen Regionen prominent, insbesondere im frontalen Cortex und im Inselcortex. In Regionen wie der Amygdala, dem Hippocampus und dem Thalamus imponierte dagegen keine relevante altersbedingte Atrophie (Matsuda, 2013). Es bestehen unterschiedliche Ansichten darüber, ob die Hirnatrophie mit fortschreitendem Alter linear (Bartzokis et al., 2001; Farokhian et al., 2017; Good et al., 2001; Jack et al., 1997; Matsuda, 2013) oder nicht-linear (Sowell et al., 2003) verläuft. In einer Übersichtsarbeit über 56 longitudinalen Studien, welche das Hirnvolumen in gesunden Kontrollen mit MRT-Aufnahmen gemessen haben, zeigte sich, dass sich das Hirnvolumen über das gesamte Leben verändert. Es gab Hinweise darauf, dass ab dem 35. Lebensjahr eine stetige Hirnatrophie einsetzt und dass die jährliche Atrophierate ab dem 60. Lebensjahr mehr als 0.5% pro Jahr beträgt (Hedman et al., 2012). In einer anderen Studie waren die Veränderungen der grauen Substanz ab dem 70. Lebensjahr am deutlichsten (Scahill et al., 2003). In einer Autopsie Studie zeigte sich ab einem Alter von 80 Jahren eine massive Abnahme des Hirnvolumens (Ho et al., 1980). Post mortem Untersuchungen mit Messung des Hirnvolumens ergaben, dass das Gewicht des Gehirns zwischen dem 45. und 50. Lebensjahr zunehmend geringer wurde und dass das niedrigste Hirnvolumen ab einem Alter von 86 Jahren vorlag (Dekaban & Sadowsky, 1978). Der im MRT gemessene Verlust des Hirnvolumens mit 90 Jahren betrug in einer weiteren Studie etwa 14% (Jernigan et al., 2001).

Die vermutlich ab dem 60. Lebensjahr und insbesondere im höheren Lebensalter zunehmende Hirnatrophie begründet die Verwendung von altersspezifischen Referenzgruppen zur besseren Vergleichbarkeit der grauen Substanz der Teilnehmer (Matsunari et al., 2007; Hirata et al., 2005), auch um einer möglichen Über- oder Unterschätzung der grauen Substanz entgegenzuwirken.

Die Relevanz der Berücksichtigung der altersbedingten Hirnatrophie in dieser Arbeit zeigt sich im mittleren Lebensalter der Studienteilnehmer. Die Gruppe der kognitiv Gesunden zeigte ein mittleres Lebensalter von 73.4 Jahren, die Studienteilnehmer mit leichter kognitiver Störung waren im Durchschnitt 70.8 Jahre alt. Das Teilnehmeralter wurde auch in anderen Studien berücksichtigt, so wurden zum Beispiel Teilnehmer mit einem maximalen Altersabstand von  $\pm 5.8$  Jahren (Chételat et al., 2012) verglichen oder die Teilnehmer wurden in vier verschiedenen Altersklassen eingeteilt (55-69 Jahre, 70-74 Jahre, 75-79 Jahre, 80-90 Jahre) und dann miteinander verglichen (Byun et al., 2015). Eine optimale Altersspanne, welche die verwendete Altersreferenzgruppe abdecken sollte, ist jedoch nicht bekannt. Wir entschieden uns daher für zwei verschiedene Ansätze, (1) den Gruppenvergleich mit einer 5-Jahres-Altersreferenzgruppe (Alter der Gruppenteilnehmer  $\pm 2.5$  Jahre abweichend vom Teilnehmeralter) und (2) mit einer 10-Jahres-Altersreferenzgruppe (Alter der Gruppenteilnehmer  $\pm 5$  Jahre abweichend vom Teilnehmeralter).

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass sich die Sensitivität und Spezifität zur Unterscheidung der Gruppen CN und MCI durch Berücksichtigung des Alters steigern lässt, da bei der Verwendung der altersspezifischen Referenzgruppen stets eine bessere Gruppenunterscheidung erzielt werden konnte, als wenn das Teilnehmeralter nicht beachtet wurde. Wir konnten die Hypothese, dass der auf die Atrophie bezogene Alterseffekt mit der Verwendung von Altersreferenzgruppen korrigiert werden kann, somit bestätigen. Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Verwendung der 5- oder 10-Jahres-Altersreferenzgruppen, allerdings war die Anzahl der Referenzgruppen in den 5-Jahres-Altersgruppen aufgrund fehlender gleichaltriger Referenzteilnehmer geringer, sodass weniger Teilnehmer in die Berechnungen als mit den 10-Jahres-Altersgruppen eingeschlossen werden konnten.

### 5.3. Muster der Hirnatrophie

Die aufgestellte Hypothese, dass die Atrophie in den für die Alzheimer Demenz typischen Regionen wie der transentorhinalen Region (Braak & Braak, 1995) die beste Differenzierung der Amyloid-positiven und Amyloid-negativen kognitiv Gesunden erzielt, konnten wir nicht bestätigen. Der Gruppenunterschied zwischen Amyloid-negativen und Amyloid-positiven kognitiv Gesunden im temporalen Cortex (Matsuda et al., 2012; Scheltens et al., 1992) war lediglich unter Verwendung der Altersreferenzgruppen deutlich, zeigte aber im frontalen und parietalen Cortex signifikantere Ergebnisse. Die beste Gruppendiskrimination konnte sowohl mit als auch ohne Verwendung der Altersreferenzklassen in der gesamten grauen Substanz erzielt werden.

Während in einer Arbeit von Wolk et al. (2017) bei einer Untersuchung der Subregionen des medialen Temporallappens die Brodmann Area 35 die einzige Region war, welche einen signifikanten Gruppenunterschied zwischen Amyloid-negativen und Amyloid-positiven kognitiv Gesunden erlaubte, zeigte die Z-Wert Analyse der hier vorgestellten Arbeit in der Brodmann Area 35 ohne Berücksichtigung des Alters keinen signifikanten Gruppenunterschied. Unter der Verwendung altersspezifischer Referenzgruppen zeigte sich der Gruppenunterschied in der Brodmann Area 35 zwar signifikant, allerdings unterschied sich dieser nicht relevant vom Gruppenunterschied im medialen Temporallappen und war in der gesamten grauen Substanz und in dem parietalen und frontalen Cortex stärker ausgeprägt.

In anderen Arbeiten zeigte sich bei einem Vergleich von Amyloid-positiven und Amyloid-negativen kognitiv Gesunden in den Subregionen des medialen Temporallappens kein signifikanter Gruppenunterschied (De Flores et al., 2023; Xie et al., 2019), bei einem Vergleich von Amyloid-negativen CN-Teilnehmer mit Amyloid-positiven MCI-Teilnehmern war der Gruppenunterschied in der Brodmann Area 35, im entorhinalen Cortex und im posterioren Hippocampus signifikant (Xie et al., 2019). Dieses Ergebnis konnte in der vorliegenden Arbeit nicht reproduziert werden. Ohne Berücksichtigung der Altersklassen war der Gruppenunterschied zwischen MCI und CN bzw. MCI und Amyloid-negativen CN in der Brodmann Area 35 und im medialen Temporallappen nicht signifikant und war erst deutlich, sofern die Z-Wert Analyse mit den erstellten Altersreferenzgruppen erfolgte. Die hier analysierte MCI-Gruppe bestand allerdings nur aus 46% Amyloid-positiven Teilnehmern, zudem wurde kein direkter Gruppenvergleich zwischen Amyloid-positiven MCI-Teilnehmern und Amyloid-negativen CN-Teilnehmern durchgeführt.

In verschiedenen Studien gab es Hinweise darauf, dass bei der Alzheimer Erkrankung die Hirnatrophie im basalen Vorderhirn der Atrophie in der transentorhinalen Region vorangeht (Grothe et al., 2014; Schmitz & Nathan Spreng, 2016; Teipel et al., 2014). Die Betrachtung des basalen Vorderhirns (Ch4, Nucleus basalis Meynert) erbrachte in unseren Berechnungen mit durchschnittlichen AUC-Werten zwischen 0.5 und 0.6 die schlechteste Gruppendiskrimination zwischen CN und MCI sowie innerhalb der CN-Gruppe unter Berücksichtigung des Amyloid-Status, sodass diese Annahme nicht bestätigt werden konnte.

Ein Grund für die unterschiedlichen Studienergebnisse könnte die Verwendung verschiedener MRT-Scanner und eine unterschiedliche Bildauflösung der MRT-Bilder sein. Die MRT-Aufnahmen in der ADNI-Studie wurden mit drei verschiedenen Scannern durchgeführt. Weitere Einflussfaktoren sind die Auswahl des Templates, auf welches die graue Substanz normalisiert wird, die für die VBM-Methode genutzte Software, die verwendeten Masken der Hirnregionen (zum Beispiel für die Subregionen des MTL) und die Segmentierungsprotokolle (automatisch, visuell). Segmentierungsfehler können häufig auftreten und erst bei manueller Durchsicht auffallen (Bookstein, 2001; Byun et al., 2015). Im Rahmen dieser Arbeit mussten insgesamt 5 Teilnehmer aufgrund erst visuell detektierter Segmentierungsfehler von den weiteren Berechnungen ausgeschlossen werden.

Ein Einschlusskriterium der ADNI-Studienteilnehmer war das Erreichen von 24-30 Punkten im MMST, sowohl für die CN- als auch für die MCI-Gruppe. In anderen Arbeiten wurden zur Gruppeneinteilung unterschiedliche Referenzwerte für den MMST verwendet (CN, wenn MMST >27 Punkte, Becker et al., 2011; CN, wenn MMST 26-30 Punkte, Hirata et al., 2005; CN, wenn MMST  $\geq$  28 Punkte). Obwohl sich die CN- und MCI-Teilnehmer in dieser Arbeit signifikant in den Ergebnissen des MMST unterschieden, erzielten die CN-Teilnehmer durchschnittlich 29 Punkte und die MCI-Teilnehmer durchschnittlich 28.37 Punkte, was definitionsgemäß einem normalen Testergebnis entspricht.

Schlussendlich war der Anteil der Amyloid-positiven Teilnehmer in beiden Gruppen geringer als der Anteil an Amyloid-negativen Teilnehmer, sodass die für die prodromale Phase der AD-Erkrankung typischen intrazerebralen Veränderungen bei den Teilnehmern eventuell noch nicht deutlich genug ausgeprägt waren, um einen signifikanten Unterschied zu erkennen.

#### **5.4. Auswahl der optimalen Glättungskernel und Z-Schwellenwerte**

In einer DARTEL-basierten VBM-Datenanalyse zeigte sich, dass bei steigender Gruppengröße die Verwendung niedrigerer Glättungskernel und entgegengesetzt die Verwendung höherer Glättungskernel bei sinkender Gruppengröße zu signifikanteren Ergebnissen führte und damit unterschiedliche Glättungskernel für verschiedene Gruppengrößen notwendig waren (Shen & Sterr, 2013). Die Verwendung hoher Glättungskernel zeigte eine hohe Sensitivität bei der Erkennung von kortikalen Veränderungen, war jedoch mit einer sehr geringen Sensitivität in der Detektion kleiner Veränderungen assoziiert (Radua et al., 2014). Dies traf nicht auf die Ergebnisse der von uns durchgeführten Z-Wert Analyse zu. Die beste Gruppendiskrimination bei niedriger Gruppengröße gelang ohne Anwendung der Glättungskernel (0mm) oder bei Anwendung niedriger Glättungskernel (2mm). Möglicherweise war dies dadurch bedingt, dass das im Rahmen dieser Arbeit erstellte Studientemplate, auf welches die graue Substanz der CN- und MCI-Teilnehmer normalisiert wurde, aus 68 der insgesamt 222 Teilnehmer bestand und damit schon eine gewisse Ähnlichkeit und damit Vergleichbarkeit geschaffen wurde. In anderen Studien wurden im Gegensatz hierzu Glättungskernel von 8mm (Grothe et al., 2014; Matsuda, 2016; Teipel et al., 2014) oder 12mm (Hirata et al., 2005; Matsunari et al., 2007) verwendet.

Niedrigere Z-Schwellenwerte gingen mit einem signifikanteren Gruppenunterschied einher, wobei die besten Ergebnisse bei einem Schwellenwert von -3.5 erzielt wurden. Mit darüber hinaus sinkenden Z-Schwellenwerten wurde der Gruppenunterschied geringer, was damit zu erklären ist, dass bei einem Schwellenwert von -4.5 nicht mehr ausreichend Voxel zum Vergleich vorhanden waren. In bisherigen Studien wurden signifikante Gruppenunterschiede bei Verwendung der Z-Schwellenwerte -2 (Matsuda et al., 2012; Matsuda, 2016) oder -2.5 (Caspers et al., 2021) erzielt, wobei dort der Vergleich von CN- mit AD-Teilnehmern erfolgte.

## 5.5. Limitationen

Ein limitierender Faktor dieser Arbeit ist die Tatsache, dass die für das Studientemplate verwendeten ADNI-Teilnehmer auch in der Z-Wert Analyse einbezogen wurden. Dieses Vorgehen wurde auch in anderen Studien angewandt (Byun et al., 2015; Matsunari et al., 2007), allerdings dürfte dies zur Erhöhung der Genauigkeit der Gruppendiskrimination geführt haben. Weitere limitierende Faktoren dieser Arbeit sind die kleine Gruppengröße, die ungleiche Verteilung von Amyloid-positiven und Amyloid-negativen Teilnehmern in der CN-Gruppe (34 Amyloid-positive, 97 Amyloid-negative) sowie die unterschiedliche Anzahl von CN- und MCI-Teilnehmern (131 CN, 91 MCI). Aufgrund der geringen Gruppengröße konnten die Berechnungen des Gruppenunterschiedes mit den altersspezifischen Referenzgruppen (insbesondere die der 5-Jahres-Referenzgruppen) mit weniger Teilnehmern durchgeführt werden als die Berechnungen ohne Berücksichtigung des Alters. Es bleibt offen, ob bei einer größeren Gruppe von Studienteilnehmern und bei Erstellung eines Studientemplates mit Teilnehmern, die nicht in die Berechnung des Gruppenunterschiedes einbezogen wurden, die Verwendung niedriger Glättungskernel weiterhin die beste Gruppendiskrimination erlaubt hätte.

## 6. Literaturverzeichnis

- Alzheimer's Disease International (2019) World Alzheimer Report 2019: Attitudes to dementia. London: Alzheimer's Disease International.
- Ashburner, J. (2007) A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage*, 38 (1), 95-113.
- Ashburner, J. & K. J. Friston (1997) Multimodal image coregistration and partitioning--a unified framework. *Neuroimage*, 6 (3), 209-17.
- (1999) Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Human Brain Mapping*, 7 (4), 254-66.
- (2000) Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage*, 11 (6), 805-21.
- (2005) Unified segmentation. *Neuroimage*, 26 (3), 839-51.
- Barthel, H., H. J. Gertz, S. Dresel, O. Peters, P. Bartenstein, K. Buerger, F. Hiemeyer, S. M. Wittmer-Rump, J. Seibyl, C. Reininger & O. Sabri (2011) Cerebral amyloid- $\beta$  PET with florbetaben (18F) in patients with Alzheimer's disease and healthy controls: a multicentre phase 2 diagnostic study. *The Lancet Neurology*, 10 (5), 424-35.
- Bartzokis, G., M. Beckson, P. H. Lu, K. H. Nuechterlein, N. Edwards & J. Mintz (2001) Age-related changes in frontal and temporal lobe volumes in men: a magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry*, 58 (5), 461-5.
- Becker, J. A., T. Hedden, J. Carmasin, J. Maye, D. M. Rentz, D. Putcha, B. Fischl, D. N. Greve, G. A. Marshall, S. Salloway, D. Marks, R. L. Buckner, R. A. Sperling & K. A. Johnson (2011) Amyloid -  $\beta$  associated cortical thinning in clinically normal elderly. *Annals of Neurology*, 69 (6), 1032-42.
- Berg, L. (1988) Clinical Dementia Rating (CDR). *Psychopharmacology Bulletin*, 24 (4), 637-9.
- Blennow, K., H. Zetterberg & A. M. Fagan (2012) Fluid biomarkers in Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2 (9).
- Bookstein, F. L. (2001) "Voxel-based morphometry" should not be used with imperfectly registered images. *Neuroimage*, 14 (6), 1454-62.
- Bourgeat, P., G. Chételat, V. L. Villemagne, J. Fripp, P. Raniga, K. Pike, O. Acosta, C. Szoek, S. Ourselin, D. Ames, K. A. Ellis, R. N. Martins, C. L. Masters, C. C. Rowe & O. Salvado; AIBL Research Group (2010) Beta-amyloid burden in the temporal neocortex is related to hippocampal atrophy in elderly subjects without dementia. *Neurology*, 74 (2), 121-7.
- Braak, H. & E. Braak (1991) Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta neuropathologica*, 82 (4), 239-59.
- Braak, H. & E. Braak (1995) Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiology of Aging*, 16 (3), 271-8; discussion 278-84.

- Butters, N., E. Granholm, D. P. Salmon, I. Grant & J. Wolfe (1987) Episodic and semantic memory: a comparison of amnesic and demented patients. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 9 (5), 479-97.
- Byun, M. S., S. E. Kim, J. Park, D. Yi, Y. M. Choe, B. K. Sohn, H. J. Choi, H. Baek, J. Y. Han, J. I. Woo, D. Y. Lee & A. s. D. N. Initiative (2015) Heterogeneity of Regional Brain Atrophy Patterns Associated with Distinct Progression Rates in Alzheimer's Disease. *PLoS One*, 10 (11), e0142756.
- Caspers, J., A. Heeger, B. Turowski & C. Rubbert (2021) Automated age- and sex-specific volumetric estimation of regional brain atrophy: workflow and feasibility. *European Radiology*, 31 (2), 1043-48.
- Chételat, G., V. L. Villemagne, N. Villain, G. Jones, K. A. Ellis, D. Ames, R. N. Martins, C. L. Masters & C. C. Rowe; AIBL Research Group (2012) Accelerated cortical atrophy in cognitively normal elderly with high  $\beta$ -amyloid deposition. *Neurology*, 78 (7), 477-84.
- Clark, C. M., J. A. Schneider, B. J. Bedell, T. G. Beach, W. B. Bilker, M. A. Mintun, M. J. Pontecorvo, F. Hefti, A. P. Carpenter, M. L. Flitter, M. J. Krautkramer, H. F. Kung, R. E. Coleman, P. M. Doraiswamy, A. S. Fleisher, M. N. Sabbagh, C. H. Sadowsky, E. P. Reiman, P. E. Reiman, S. P. Zehntner, D. M. Skovronsky & A.-A. S. Group (2011) Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *JAMA*, 305 (3), 275-83.
- Coffey, C. E., W. E. Wilkinson, I. A. Parashos, S. A. Soady, R. J. Sullivan, L. J. Patterson, G. S. Figiel, M. C. Webb, C. E. Spritzer & W. T. Djang (1992) Quantitative cerebral anatomy of the aging human brain: a cross-sectional study using magnetic resonance imaging. *Neurology*, 42 (3 Pt 1), 527-36.
- Courchesne, E., H. J. Chisum, J. Townsend, A. Cowles, J. Covington, B. Egaas, M. Harwood, S. Hinds & G. A. Press (2000) Normal brain development and aging: quantitative analysis at in vivo MR imaging in healthy volunteers. *Radiology*, 216 (3), 672-82.
- De Flores, R., S. Demeilliez-Servouin, E. Kuhn, L. Chauveau, B. Landeau, N. Delcroix, J. Gonneaud, D. Vivien & G. Chételat; Medit-Ageing research group (2023) Respective influence of beta-amyloid and APOE  $\epsilon$ 4 genotype on medial temporal lobe subregions in cognitively unimpaired older adults. *Neurobiology of Diseases*, 181, 106127.
- Dekaban, A. S. & D. Sadowsky (1978) Changes in brain weights during the span of human life: relation of brain weights to body heights and body weights. *Annals of Neurology*, 4 (4), 345-56.
- DeLong, E. R., D. M. DeLong & D. L. Clarke-Pearson (1988) Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*, 44 (3), 837-45.
- Desikan, R. S., F. Ségonne, B. Fischl, B. T. Quinn, B. C. Dickerson, D. Blacker, R. L. Buckner, A. M. Dale, R. P. Maguire, B. T. Hyman, M. S. Albert & R. J. Killiany (2006) An

- automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*, 31 (3), 968-80.
- Enzinger, C., F. Fazekas, P. M. Matthews, S. Ropele, H. Schmidt & S. Smith, R. Schmidt (2005) Risk factors for progression of brain atrophy in aging: six-year follow-up of normal subjects. *Neurology*, 64 (10), 1704-11.
- Farokhian, F., C. Yang, I. Beheshti, H. Matsuda & S. Wu (2017) Age-Related Gray and White Matter Changes in Normal Adult Brains. *Aging and Disease*, 8 (6), 899-909.
- Fazekas, F., J. B. Chawluk, A. Alavi, H. I. Hurtig & R. A. Zimmerman (1987) MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *American Journal of Roentgenology*, 149 (2), 351-6.
- Fazekas, F., R. Kleinert, H. Offenbacher, R. Schmidt, G. Kleinert, F. Payer, H. Radner & H. Lechner (1993) Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology*, 43 (9), 1683-9.
- Fletcher, E., S. Villeneuve, P. Maillard, D. Harvey, B. Reed, W. Jagust & C. DeCarli (2016)  $\beta$ -amyloid, hippocampal atrophy and their relation to longitudinal brain change in cognitively normal individuals. *Neurobiology of Aging*, 40, 173-180.
- Folstein, M. F., S. E. Folstein & P. R. McHugh (1975) "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12 (3), 189-98.
- Good, C. D., I. S. Johnsrude, J. Ashburner, R. N. Henson, K. J. Friston & R. S. Frackowiak (2001) A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*, 14 (1), 21-36.
- Grothe, M., H. Heinsen & S. J. Teipel (2012) Atrophy of the cholinergic basal forebrain over the adult age range and in early stages of Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*, 71 (9), 805-13.
- Grothe, M. J., M. Ewers, B. Krause, H. Heinsen & S. J. Teipel (2014) Basal forebrain atrophy and cortical amyloid deposition in nondemented elderly subjects. *Alzheimer's & Dementia*, 10, 344-53.
- Haass, C. & D. J. Selkoe (1993) Cellular processing of beta-amyloid precursor protein and the genesis of amyloid beta-peptide. *Cell*, 75 (6), 1039-42.
- Hardy, J. & D. J. Selkoe (2002) The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, 297 (5580), 353-6.
- Hardy, J. (2009) The amyloid hypothesis for Alzheimer's disease: a critical reappraisal. *Journal of Neurochemistry*, 110 (4), 1129-34.
- Harrison, T. M., R. Du, G. Klennken, S. L. Baker & W. J. Jagust (2021) Distinct effects of beta - amyloid and tau on cortical thickness in cognitively healthy older adults. *Alzheimer's & Dementia*, 17 (7), 1085-96.

- Hedman, A. M., N. E. M. van Haren, H. G. Schnack, R. S. Kahn & H. E. Hulshoff Pol (2012) Human brain changes across the life span: a review of 56 longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Human Brain Mapping*, 33 (8), 1987-2002.
- Hirata, Y., H. Matsuda, K. Nemoto, T. Ohnishi, K. Hirao, F. Yamashita, T. Asada, S. Iwabuchi & H. Samejima (2005) Voxel-based morphometry to discriminate early Alzheimer's disease from controls. *Neuroscience Letters*, 382 (3), 269-74.
- Ho, K. C., U. Roessmann, J. V. Straumfjord & G. Monroe (1980) Analysis of brain weight. II. Adult brain weight in relation to body height, weight, and surface area. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 104 (12), 640-5.
- Hosmer D. W., S. Lemeshow & E. Cook (2000) Applied Logistic Regression 2nd Edition. Chapter 5. *New York, NY: John Wiley and Sons*, 160-4.
- Jack, C. R., R. C. Petersen, Y. C. Xu, S. C. Waring, P. C. O'Brien, E. G. Tangalos, G. E. Smith, R. J. Ivnik & E. Kokmen (1997) Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology*, 49 (3), 786-94.
- Jack, C. R., D. S. Knopman, W. J. Jagust, L. M. Shaw, P. S. Aisen, M. W. Weiner, R. C. Petersen & J. Q. Trojanowski (2010) Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *The Lancet Neurology*, 9 (1), 119-28.
- Jernigan, T. L., S. L. Archibald, C. Fennema-Notestine, A. C. Gamst, J. C. Stout, J. Bonner & J. R. Hesselink (2001) Effects of age on tissues and regions of the cerebrum and cerebellum. *Neurobiology of Aging*, 22 (4), 581-94.
- Joshi, A. D., M. J. Pontecorvo, C. M. Clark, A. P. Carpenter, D. L. Jennings, C. H. Sadowsky, L. P. Adler, K. D. Kovnat, J. P. Seibyl, A. Arora, K. Saha, J. D. Burns, M. J. Lowrey, M. A. Mintun, D. M. Skovronsky & F. F. S. Investigators (2012) Performance characteristics of amyloid PET with florbetapir F 18 in patients with Alzheimer's disease and cognitively normal subjects. *Journal of Nuclear Medicine*, 53 (3), 378-84.
- Kaplan, E., H. Goodglass & S. Weintraub (2001) Boston naming test.
- Klunk, W. E., H. Engler, A. Nordberg, Y. Wang, G. Blomqvist, D. P. Holt, M. Bergström, I. Savitcheva, G. Huang, S. Estrada, B. Ausén, M. L. Debnath, J. Barletta, J. C. Price, J. Sandell, B. J. Lopresti, A. Wall, P. Koivisto, G. Antoni, C. A. Mathis & B. Långström (2004) Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound - B. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 55 (3), 306-19.
- Knopman, D. S., J. E. Parisi, A. Salviati, M. Floriach-Robert, B. F. Boeve, R. J. Ivnik, G. E. Smith, D. W. Dickson, K. A. Johnson, L. E. Petersen, W. C. McDonald, H. Braak & R. C. Petersen (2003) Neuropathology of cognitively normal elderly. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 62 (11), 1087-95.

- Landau, S. M., M. A. Mintun, A. D. Joshi, R. A. Koeppe, R. C. Petersen, P. S. Aisen, M. W. Weiner, W. J. Jagust & A. s. D. N. Initiative (2012) Amyloid deposition, hypometabolism, and longitudinal cognitive decline. *Annals of Neurology*, 72 (4), 578-86.
- Mandrekar, J. N. (2010) Receiver Operating Characteristic Curve in Diagnostic Test Assessment. *Journal of Thoracic Oncology*, 5 (9), 1315-6.
- Matsuda, H., S. Mizumura, K. Nemoto, F. Yamashita, E. Imabayashi, N. Sato & T. Asada (2012) Automatic voxel-based morphometry of structural MRI by SPM8 plus diffeomorphic anatomic registration through exponentiated lie algebra improves the diagnosis of probable Alzheimer Disease. *American Journal of Neuroradiology*, 33 (6), 1109-14.
- Matsuda, H. (2013) Voxel-based Morphometry of Brain MRI in Normal Aging and Alzheimer's Disease. *Aging and Disease*, 4 (1), 29-37.
- Matsuda, H. (2016) MRI morphometry in Alzheimer's disease. *Ageing research reviews*, 30, 17-24.
- Matsunari, I., M. Samuraki, W. P. Chen, D. Yanase, N. Takeda, K. Ono, M. Yoshita, H. Matsuda, M. Yamada & S. Kinuya (2007) Comparison of 18F-FDG PET and optimized voxel-based morphometry for detection of Alzheimer's disease: aging effect on diagnostic performance. *Journal of Nuclear Medicine*, 48 (12), 1961-70.
- McKhann, G. M., D. S. Knopman, H. Chertkow, B. T. Hyman, C. R. Jack, C. H. Kawas, W. E. Klunk, W. J. Koroshetz, J. J. Manly, R. Mayeux, R. C. Mohs, J. C. Morris, M. N. Rossor, P. Scheltens, M. C. Carrillo, B. Thies, S. Weintraub & C. H. Phelps (2011) The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendatiyons from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 7 (3), 263-9.
- Minoshima, S., K. A. Frey, R. A. Koeppe, N. L. Foster & D. E. Kuhl (1995) A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *Journal of Nuclear Medicine*, 36 (7), 1238-48.
- Morris, J. C., A. Heyman, R. C. Mohs, J. P. Hughes, G. van Belle, G. Fillenbaum, E. D. Mellits & C. Clark (1989) The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 39 (9), 1159-65.
- Morris, J. C. (1993) The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*, 43 (11), 2412-4.
- Mugler J. P. 3rd & J. R. Brookeman (1990) Three-dimensional magnetization-prepared rapid gradient-echo imaging (3D MP RAGE). *Magnetic Resonance Medicine*, 15 (1), 152-7.

- Oh, H., C. Madison, S. Villeneuve, C. Markley & W. J. Jagust (2014) Association of gray matter atrophy with age,  $\beta$ -amyloid, and cognition in aging. *Cerebral Cortex*, 24 (6), 1609-18.
- Okamura, N. & K. Yanai (2010) Florbetapir (18F), a PET imaging agent that binds to amyloid plaques for the potential detection of Alzheimer's disease. *IDrugs*, 13 (12), 890-9.
- Petersen R. C., Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, Ritchie K, Rossor M, Thal L & Winblad B (2001) Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 58 (12), 1985-92.
- Petersen, R. C. (2004) Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256 (3), 183-94.
- Petersen, R. C., H. J. Wiste, S. D. Weigand, W. A. Rocca, R. O. Roberts, M. M. Mielke, V. J. Lowe, D. S. Knopman, V. S. Pankratz, M. M. Machulda, Y. E. Geda & C. R. Jack (2016) Association of Elevated Amyloid Levels With Cognition and Biomarkers in Cognitively Normal People From the Community. *JAMA Neurology*, 73 (1), 85-92.
- Pfefferbaum, A., D. H. Mathalon, E. V. Sullivan, J. M. Rawles, R. B. Zipursky & K. O. Lim (1994) A quantitative magnetic resonance imaging study of changes in brain morphology from infancy to late adulthood. *Archives of Neurology*, 51 (9), 874-87.
- Price, J. L. & J. C. Morris (1999) Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 45 (3), 358-68.
- Qiu, C., D. De Ronchi & L. Fratiglioni (2007) The epidemiology of the dementias: an update. *Current Opinion in Psychiatry*, 20 (4), 380-5.
- Radua, J., E. J. Canales-Rodríguez, E. Pomarol-Clotet & R. Salvador (2014) Validity of modulation and optimal settings for advanced voxel-based morphometry. *Neuroimage*, 86, 81-90.
- Reitan, R. M. (1958) Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and motor skills*, 8 (3), 271-6.
- Resnick, S. M., D. L. Pham, M. A. Kraut, A. B. Zonderman & C. Davatzikos (2003) Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: a shrinking brain. *Journal of Neuroscience*, 23 (8), 3295-301.
- Rey, A. (1964) L'Examen Clinique en Psychologie. Paris: Presses Universitaires de France.
- Robin, X., N. Turck, A. Hainard, N. Tiberti, F. Lisacek, J.-C. Sanchez & M. Müller (2011) pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics*, 12 (1), 1-8.
- Savva, G. M., S. B. Wharton, P. G. Ince, G. Forster, F. E. Matthews, C. Brayne & M. R. C. C. F. a. A. Study (2009) Age, neuropathology, and dementia. *New England Journal of Medicine*, 360 (22), 2302-9.

- Scahill, R. I., C. Frost, R. Jenkins, J. L. Whitwell, M. N. Rossor & N. C. Fox (2003) A longitudinal study of brain volume changes in normal aging using serial registered magnetic resonance imaging. *Archives of Neurology*, 60 (7), 989-94.
- Scheltens, P., D. Leys, F. Barkhof, D. Huglo, H. C. Weinstein, P. Vermersch, M. Kuiper, M. Steinling, E. C. Wolters J. Valk (1992) Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 55 (10), 967-72.
- Schmitz, T. W. & R. Nathan Spreng (2016) Basal forebrain degeneration precedes and predicts the cortical spread of Alzheimer's pathology. *Nature Communications*, 7 (1), 13249.
- Schott, J. M., J. W. Bartlett, N. C. Fox, J. Barnes & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Investigators (2010) Increased brain atrophy rates in cognitively normal older adults with low cerebrospinal fluid A $\beta$ 1-42. *Annals of Neurology*, 68 (6), 825-34.
- Selkoe, D. J. (1996) Amyloid  $\beta$ -protein and the genetics of Alzheimer's disease. *Journal of Biological Chemistry*, 271 (31), 18295-8.
- Selkoe, D. J. (1998) The cell biology of  $\beta$ -amyloid precursor protein and presenilin in Alzheimer's disease. *Trends in Cell Biology*, 8 (11), 447-53.
- Sheikh, J. I. & J. A. Yesavage (1986) Geriatric Depression Scale (GDS): Recent Evidence and Development of a Shorter Version. *Clinical Gerontologist: The Journal of Aging and Mental Health*, 5 (1-2), 165-73.
- Shen, S. & A. Sterr (2013) Is DARTEL-based voxel-based morphometry affected by width of smoothing kernel and group size? A study using simulated atrophy. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 37 (6), 1468-75.
- Smith, C. D., H. Chebrolu, D. R. Wekstein, F. A. Schmitt & W. R. Markesbery (2007) Age and gender effects on human brain anatomy: a voxel-based morphometric study in healthy elderly. *Neurobiology of Aging*, 28 (7), 1075-87.
- Sowell, E. R., B. S. Peterson, P. M. Thompson, S. E. Welcome, A. L. Henkenius & A. W. Toga (2003) Mapping cortical change across the human life span. *Nature Neuroscience*, 6 (3), 309-15.
- Tapiola, T., M. Overmyer, M. Lehtovirta, S. Helisalmi, J. Ramberg, I. Alafuzoff, P. Riekinen Sr. & H. Soininen (1997) The level of cerebrospinal fluid tau correlates with neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Neuroreport*, 8 (18), 3961-3.
- Teipel, S., H. Heinsen, E. Amaro, L. T. Grinberg, B. Krause & M. Grothe (2014) Cholinergic basal forebrain atrophy predicts amyloid burden in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 35, 482-91.
- Wechsler, D. (1987) WMS-R Wechsler Memory Scale - Revised Manual. *New York: The Psychological Corporation. Harcourt Brace Jovanovich, Inc.*

- Whitwell, J. L., N. Tosakulwong, S. D. Weigand, M. L. Senjem, V. J. Lowe, J. L. Gunter, B. F. Boeve, D. S. Knopman, B. C. Dickerson, R. C. Petersen & C. R. Jack (2013) Does amyloid deposition produce a specific atrophic signature in cognitively normal subjects? *Neuroimage: Clinical*, 2, 249-57.
- Wolk, D. A., S. R. Das, S. G. Mueller, M. W. Weiner, P. A. Yushkevich & A. s. D. N. Initiative (2017) Medial temporal lobe subregional morphometry using high resolution MRI in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 49, 204-213.
- Xie, L., L. E. M. Wisse, J. Pluta, R. De Flores, V. Piskin, J. V. Manjón, H. Wang, S. R. Das, S. L. Ding, D. A. Wolk, P. A. Yushkevich & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2019) Automated segmentation of medial temporal lobe subregions on in vivo T1-weighted MRI in early stages of Alzheimer's disease. *Human Brain Mapping*, 40 (12), 3431-51.

## 7. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Richter, N., S. Brand, N. Nellessen, J. Dronse, H. Gramespacher, M. H. T. Schmieschek, G. R. Fink, J. Kukolja & O. A. Onur (2023) Fine-grained age-matching improves atrophy-based detection of mild cognitive impairment more than amyloid-negative reference subjects. *Neuroimage: Clinical*, 40, 103508.