

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention

Direktor der Klinik

Prof. Dr. med. Jens Fiehler

Volumen- und Perfusionsveränderungen bei M. Alzheimer - eine MRT-Studie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Sasan Maximilian Towhidi
aus Kassel

Hamburg 2019

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 07.02.2020

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Jens Fiehler

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Thomas Oertner

Inhaltsverzeichnis

Arbeitshypothese und Fragestellung	5
1. Einleitung	6
1.1 Morbus Alzheimer	6
1.1.1 Krankheitsbild	6
1.1.2 Epidemiologie & Gesundheitsökonomie	7
1.1.3 Diagnostik	7
1.1.3 Rolle vaskulärer Veränderungen	9
1.2 Die Magnetresonanztomographie (MRT)	11
1.2.1 Physikalische Grundlagen	11
1.2.2 Arterial Spin Labelling	14
1.2.3 MP-RAGE	16
2. Material und Methoden	17
2.1 Einführung in die Methodik	17
2.2 Datenacquire (Material)	18
2.2.1 Das PRODI-Protokoll	18
2.2.2 Datenschutz	19
2.2.3 Kontrollgruppen	19
2.3 Bildverarbeitung (Methoden)	21
2.3.1 Segmentierung	21
2.3.2 Registrierung	22
2.3.4 ASL-Subtraktion	24

2.4 Datenauswertung	25
2.4.1 Eingangsüberlegungen	25
2.4.2 Statistik.....	26
3. Ergebnisse	27
3.1 Volumen.....	27
3.2 Perfusion.....	30
3.3 MEVIS-3dASL-Forschungssequenz	33
4. Diskussion	35
4.1 Volumen.....	36
4.2 Perfusion.....	37
4.3 Schlussfolgerung.....	39
4.4 Ausblick	40
5. Zusammenfassung	41
5. Summary	42
6. Abkürzungsverzeichnis	43
7. Bibliografie	44
8. Danksagung	49
9. Lebenslauf	50
10. Eidesstattliche Versicherung	51

Arbeitshypothese und Fragestellung

Veränderungen von Volumen und Perfusion diverser Hirnareale spielen eine kritische Rolle für den Verlauf und das klinische Bild neurodegenerativer Erkrankungen wie Morbus Alzheimer. Der aktuelle Forschungsstand ist, dass krankheitsbedingt eine Atrophie sowie eine Perfusionsveränderung bestimmter Hirnareale (z.B. medialer Temporallappen, Hippocampus) auftreten, die über die altersbedingten zerebralen Veränderungen hinausgehen. Gegenstand der Diskussion hingegen ist die Eruiierung der Hintergründe einer Hyper- oder Hypoperfusion.

Ein Patientenkollektiv der Gedächtnissprechstunde und der Psychiatriestationen des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) unterzog sich von 2012 bis 2015 nach unterschiedlicher medizinischer Indikation einem einheitlichen MRT-Routineprotokoll (PRODI, *Protocol of Dementia Imaging*) am hiesigen Institut für Neuroradiologie. Einige der im Rahmen dessen aufgenommenen MRT-Sequenzen (MP-RAGE und 3D-ASL) von Patienten mit klinisch diagnostiziertem Morbus Alzheimer wurden auf Perfusions- und Volumenveränderungen überprüft.

In Folge der Neurodegeneration war eine Atrophie der grauen Substanz sowie ein Perfusionsrückgang in den untersuchten Region zu erwarten.

Methodisch wurden eine softwaregestützte Volumetrie und Perfusionsmessung in einem Alzheimer-Patientenkollektiv durchgeführt und die Ergebnisse mit aus der Literatur bekannten Werten gesunder Kontrollprobanden verglichen. Im Institut gewonnene Daten einer aktuellen MR-Perfusionssequenz des Fraunhofer-Instituts der Universität Bremen, der zum Zeitpunkt der Datenerhebung und -auswertung die Zulassung zur klinischen Verwendung fehlte, wurden in den Vergleich einbezogen.

1. Einleitung

Demenzen und anderen neurodegenerativen Erkrankungen wird derzeit enorme Beachtung in Forschung, Klinik und Sozialwesen zuteil. Nicht zuletzt aufgrund einer alternden Gesellschaft in Deutschland und anderen Industriestaaten gilt die Erforschung von Erkrankungen, die regelhaft zu Demenz und Bewegungsstörungen führen, als große Herausforderung unserer Zeit.

1.1 Morbus Alzheimer

1.1.1 Krankheitsbild

Morbus Alzheimer¹ ist eine progressive, degenerative Erkrankung der Großhirnrinde, die durch eine über Jahre kontinuierliche und unaufhaltsame Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten und Alltagskompetenzen gekennzeichnet ist. Die Ätiologie ist bislang ungeklärt. Zu Beginn der Erkrankung imponiert ein Nachlassen des Kurzzeitgedächtnisses sowie der zeitlich-örtlichen Orientierung, im Verlauf treten Aphasien (Galton et al., 2000), Agnosien (Mendez et al., 1990) und Apraxien (Parakh et al., 2004) auf, sodass die Alltagskompetenz deutlich eingeschränkt wird. Im Spätstadium folgt eine vollständige Pflegebedürftigkeit mit fortschreitenden Amnesien und Wesensveränderungen (Carlesimo und Oscar-Berman, 1992). Daneben erhöht eine Erkrankung an M. Alzheimer auch das Morbiditätsrisiko für beispielsweise Pneumonien und führt auch auf diesem Wege zu einer verkürzten Lebenserwartung.

Auch für Angehörige entsteht durch die Pflege an M. Alzheimer Erkrankter eine emotionale Belastungssituation. Die meist sehr zeitintensive Beschäftigung, Pflege und der damit verbundene soziale Rückzug führt gehäuft zu psychischen wie auch körperlichen Folgeerkrankungen (Papastavrou et al., 2012).

¹ Im Weiteren abgekürzt durch *M. Alzheimer*.

1.1.2 Epidemiologie & Gesundheitsökonomie

M. Alzheimer stellt zugleich die häufigste Ursache einer Demenz dar, so ist sie für zwei Drittel der 1,6 Millionen Demenzkranken in Deutschland verantwortlich (Bickel, 2016). Die Tragweite und das ökonomische Gewicht der Krankheit werden ersichtlich, wenn man bedenkt, dass deutschlandweit jährlich 300.000 Neuerkrankungen auftreten, die je nach Schweregrad der Erkrankung Kosten zwischen 15.739 und 44.662€ pro Patient pro Jahr verursachen (Boess et al., 2016). Da das fortschreitende Alter der größte Risikofaktor für eine Erkrankung an M. Alzheimer ist, ist mit Hinblick auf die derzeitige Bevölkerungspyramide in Deutschland auch für die Zukunft mit erheblichem medizinischen und ökonomischen Aufwand zu rechnen. Ebenfalls stark betroffen sind China, die entwickelten Länder des westlichen Pazifik, Westeuropa und die Vereinigten Staaten von Amerika (Ferri et al., 2005).

1.1.3 Diagnostik

Die Diagnose M. Alzheimer ist nach wie vor mit Ängsten und Vorurteilen behaftet. Angehörige wie Erkrankte denken dabei häufig an den Verlust des eigenständigen Lebens sowie an eine drohende Wesensveränderung, der therapeutisch wenig entgegenzusetzen sei. Gerade in den letzten Jahren ist es jedoch zu weitreichenden Fortschritten im Verständnis der Pathophysiologie, des Krankheitsverlaufs und Prognose gekommen. In Ansätzen ist es bereits auch zu Fortschritten in der Therapie gekommen.

Da M. Alzheimer eine histopathologische Diagnose ist, wird sie endgültig erst post mortem gestellt. Im Präparat zeigen sich unter anderem so genannte *senile Plaques*, extrazelluläre Ablagerungen von aggregiertem *beta-Amyloid*, einem Polypeptid, dessen Auf- und Abbauprozesse pathologisch verändert sind. In entsprechender Konzentration beeinträchtigen sie die Kommunikation zwischen Neuronen und sorgen schließlich für ein Absterben derselben.

Ebenfalls von diagnostischer Relevanz sind *Tau-Fibrillen*, auch *neurofibrilläre Tangles* genannt. Zusammengesetzt aus hyperphosphoriliertem Tau-Protein, einem Mikrotubuli-assoziiertem Protein, welches im physiologischen Zustand an der Polymerisation der Mikrotubuli beteiligt ist, wirken sie im somatodendritischen Teil des Neurons neurotoxisch (Zempel und Mandelkow, 2014).

Eine Demenz vom Alzheimer-Typ kann jedoch auch ohne ein histologisches Präparat diagnostiziert werden. Die Eigen- bzw. Fremdanamnese gibt dabei Aufschluss über die Entstehungsgeschichte der Symptomatik im Zusammenhang mit vorbestehenden somatischen und psychischen Krankheiten. Diverse neuropsychologische Testverfahren, auch ein psychopathologischer Befund, helfen dabei. Eine körperliche Untersuchung (mit besonderem Augenmerk auf kardiovaskulären, metabolischen und endokrinologischen Erkrankungen) mit neurologischem Schwerpunkt hilft, wichtige Differentialdiagnosen wie Morbus Parkinson, Multiple Sklerose sowie psychische Erkrankungen wie die Depression, die möglicherweise ursächlich oder auch symptomatisch behandelt werden können, auszuschließen. Ebenso ist eine genaue Beobachtung des Verlaufs der Erkrankung diagnostisch von Belang. Ein sehr plötzliches Einsetzen von Symptomen lässt weniger an eine Demenz vom Alzheimer-Typ als ein schrittweise ablaufender Prozess denken, wie beschrieben nach dem *Global Deterioration Scale* (GDS, Reisberg et al., 1982), der die Demenz vom Alzheimer-Typ in sieben aufeinander folgende Stadien einteilt.

Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV
keine kognitiven Leistungseinbußen -normales Altern	sehr geringe kognitive Leistungseinbußen -normales Altern	geringe kognitive Leistungseinbußen – Mild Cognitive Impairment (MCI)	moderate kognitive Leistungseinbußen – leichte Demenz
Stadium V	Stadium VI	Stadium VII	
mittelschwere kognitive Leistungseinbußen – mittelschwere Demenz	schwere kognitive Leistungseinbußen – schwere Demenz	sehr schwere kognitive Leistungseinbußen – sehr schwere Demenz	

Abbildung 1: Der *Global Deterioration Score* nach Reisberg. Wichtig anzumerken ist, dass jeder Krankheitsverlauf individuell erfolgt und sich die Stadien wohl überlappen können (Reisberg et al., 1982).

Durch laborchemisches Screening lassen sich weitere, potenziell behandelbare Demenzursachen ausschließen. Neben den Schilddrüsenfunktionswerten, der Serumchemie und dem Blutbild gilt auch die Untersuchung des Liquor cerebrospinalis in der Erstuntersuchung zur Routine. Bei letztgenannter Diagnostik stellt der Ausschluss entzündlicher oder infektiöser Gehirnerkrankungen im Vordergrund. Nicht spezifisch auf M. Alzheimer, wohl aber hinweisend auf eine neurodegenerative Erkrankung ist erniedrigtes beta-Amyloid bei gleichzeitig erhöhtem Gesamt-Tau-Protein (Andreasen et al., 1998).

Ein unverzichtbares Mittel zur Diagnose von M. Alzheimer sind bildgebende Verfahren. Die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT) sowie die beiden funktionellen Verfahren Single-Photon-Emissions-Tomographie (SPECT) und Positronen-Emissions-Tomographie (PET), die eine direkte Möglichkeit der Darstellung von Durchblutung und Stoffwechsel ermöglichen, finden in der Demenzdiagnostik Anwendung. Indirekt lässt auch die MRT, beispielsweise mittels arterieller Spinmarkierung, Rückschlüsse auf die Perfusion ziehen. Da diese Technik im Rahmen dieser Arbeit angewandt wurde, wird im weiteren Verlauf noch näher darauf eingegangen.

Nach Zusammentragen der einzelnen Komponenten der Diagnostik (psychologische Testung, klinisch-psychopathologisches Bild, strukturelle Bildgebung und Krankheitsverlauf) lässt sich die Diagnose einer Demenz vom Alzheimer-Typ mit einer Sensitivität von 86 bis 90% stellen (Klatka et al., 1996).

1.1.3 Rolle vaskulärer Veränderungen

Die Rolle vaskulärer Einflüsse auf den Beginn und Verlauf von M. Alzheimer wurde bereits in mehreren Studien herausgestellt. Eine häufig beschriebene Hypothese lautet, dass chronische Hypoperfusion, beispielsweise gründend auf Alter, vaskulären Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Atherosklerose, Diabetes Typ II, Hypercholesterinämie oder kardialen Beeinträchtigungen durch Vorhofflimmern oder Herzinsuffizienz, mittels Einschränkung des Abtransports schädlicher Metabolite sowie der Sauerstoff- und Glukoseversorgung des Gehirns dafür Sorge tragen, dass neurotoxischen Prozessen weniger effektiv entgegengewirkt

werden kann oder diese sogar verstärkt werden (de la Torre, 2004, Kelleher und Soiza, 2013). Der Schaden beschränkt sich dabei nicht nur auf das Parenchym, sondern schließt auch die Blut-Hirn-Schranke ein. Eine Schädigung dieser führt wiederum ortsständig zu oxidativem Stress (Kelleher und Soiza, 2013), Entzündungsreaktionen (Grammas, 2011), einem gestörten Glukosetransport (Yamagata et al., 2004) und einer Dysregulation der Ausschüttung von NO, einem Schlüsselbotenstoff für die Regulation des regionalen Blutflusses (Perry et al., 2000). Es entsteht ein *circulus vitiosus*, der die Durchblutung mehr und mehr einschränkt und ein Fortschreiten der Krankheit begünstigt.

Ein weiterer möglicher Mechanismus, wie eine cerebrale Hypoperfusion die Manifestation von M. Alzheimer begünstigen könnte, bezieht sich auf die cholinerge Neurotransmission zwischen basalem Frontalhirn, inklusive Nucleus basalis Meynert, und dem Neokortex (Roman und Kalaria, 2006). Diese neuronalen Verbindungen spielen in den Domänen Aufmerksamkeit, Emotionen und Gedächtnis eine Rolle und reagieren sensibel auf Ischämien. Ein Kappen dieser Verbindungen wurde sowohl bei M. Alzheimer als auch bei der vaskulären Demenz beobachtet.

Für beide Theorien spricht die häufige Assoziation der o.g. perfusionsmindernden Krankheitsbilder mit M. Alzheimer (Kalaria et al., 2012, Di Marco et al., 2015).

1.2 Die Magnetresonanztomographie (MRT)

1.2.1 Physikalische Grundlagen

Ein Proton, als Teil eines Atoms mit ungerader Nukleonenzahl wie bei einem Wasserstoffatom, besitzt einen Eigendrehimpuls (*Kernspin*) um seine eigene Achse. Durch die Bewegung erzeugt das Proton mit seiner Ladung einen Strom und infolgedessen ein magnetisches Dipolmoment. Der Atomkern wird zum winzigen Magneten. Im menschlichen Körper liegen diese Dipole für gewöhnlich ungeordnet vor und neutralisieren sich somit gegenseitig. Ein starkes, statisches, äußeres Magnetfeld (Hauptmagnetfeld B_0) ist in der Lage, die Dipole parallel oder antiparallel zueinander auszurichten (*longitudinale Magnetisierung*). Neben ihrer Bewegung um ihre eigene Achse findet eine Drehung um die Achse des äußeren Magnetfeldes statt (*Präzession*). Diese Drehung kann man mit einem „torkelnden“ Kreisel vergleichen.

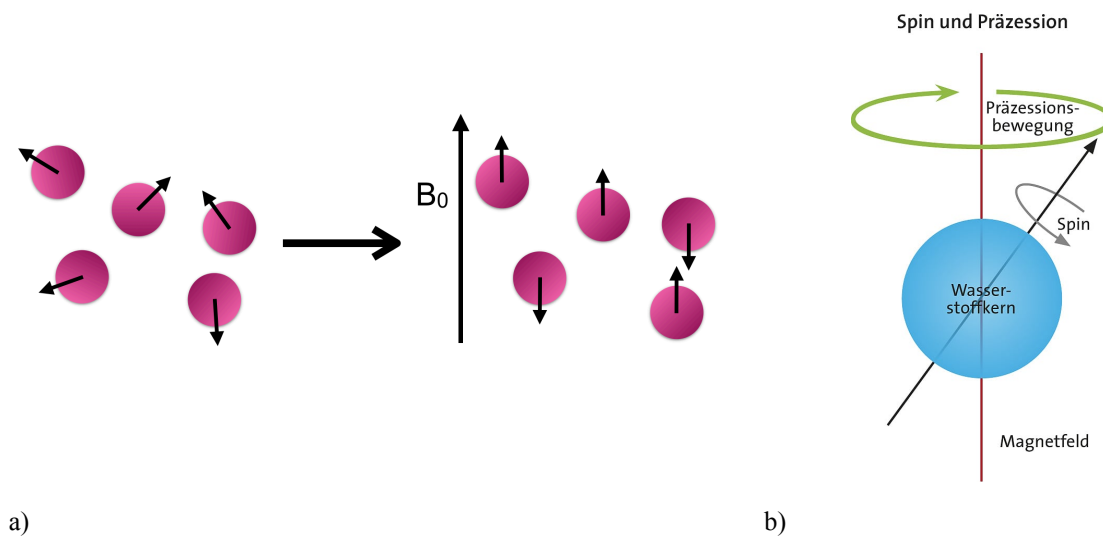


Abbildung 2: a) Ungeordnete Protonen reihen sich parallel oder antiparallel entlang des statischen Magnetfeldes B_0 auf. b) Schematische Darstellung eines Protons (Wasserstoffkern) mit Drehung um die eigene Achse und um die der Richtung des Magnetfeldes (nach Poupin, 2015).

Das äußere Magnetfeld vermag zudem, die Frequenz der Drehung um das Hauptmagnetfeld (Präzessionsfrequenz) zu bestimmen. Dabei gilt, je höher die Magnetfeldstärke, desto höher die Präzessionsfrequenz, beschrieben mit der Larmor-Gleichung

$$\omega_0 = \gamma \times B_0$$

mit ω_0 - Präzessionsfrequenz (Larmorfrequenz) in Hertz oder Megahertz

B_0 - Stärke des externen Magnetfeldes in Tesla

γ - gyromagnetisches Verhältnis

Mittels eines zusätzlichen Hochfrequenzimpulses, dessen Frequenz ebenfalls der Larmorfrequenz entsprechen muss (Resonanzbedingung), ist eine Energieübertragung auf die Protonen möglich (transversale Magnetisierung). Als Folge präzidieren die Protonen nun zusätzlich in Längsachse zum Hochfrequenzimpuls quer zum ursprünglichen Vektor. Die präzidierende transversale Magnetisierung induziert in einer hochsensitiven Empfängerspule eine Spannung, die detektiert wird. Beendet man den Hochfrequenzimpuls, geben die Protonen Energie in Form von Wärme an die Umgebung ab und kehren in einer Spiralbahn wieder in die Position längs des statischen Magnetfeldes zurück, man spricht von *Relaxation*. Mithilfe von Gradientenspulen variiert man kurzzeitig das Magnetfeld und erhält somit unterschiedliche Resonanzfrequenzen der Protonen in unterschiedlichen Schichten. Das dabei Schicht für Schicht entstehende und von den Empfangsspulen detektierte, ortskodierte Signal wird für die Bildrekonstruktion genutzt.

Die Zeit, in der die Magnetisierung in Richtung des Hauptmagnetfeldes wieder erreicht wird, ist gewebspezifisch. Dieser Prozess der Wiederausrichtung der Protonen zum ursprünglichen Längsvektor nennt sich *T1-Relaxation*. Gewebe mit geringer Stoffdichte (wie z.B. Wasser) stellen sich dunkel, Gewebe mit höherer Stoffdichte (z.B. Fett) stellen sich hell dar.

Die transversale Relaxation oder *T2-Relaxation* ergibt sich aus dem Verlust der Transversalmagnetisierung aufgrund von Wechselwirkungen der Protonen untereinander. Die Protonen präzidieren nicht mehr synchron (*Dephasierung*) und heben ihre

Transversalmagnetisierung gegenseitig auf, wobei diese in unterschiedlichen Geweben unterschiedlich lang aufrecht erhalten werden kann. Wasser beispielsweise behält sie relativ lang und stellt sich somit in T2-gewichteten Bildern hell dar.

Die Kontrastierung ergibt sich also aus den unterschiedlichen Relaxationseigenschaften der Gewebetypen und ist insbesondere im Weichteilgewebe der CT überlegen. Für die Darstellung von Weichteilkontrasten im Gehirn eignet sich die Magnetresonanztomographie somit ideal.

Nachteile der MR-Tomographie sind, abgesehen von den hohen Anschaffungs- und Betriebskosten, die absolute Kontraindikation für bestimmte Metallfremdkörper.

Auch das unangenehme Lautstärkelevel und, allen technischen Fortschritts zum Trotz, die lange Untersuchungsdauer können insbesondere bei Patienten mit niedriger Compliance wie Kindern und gealterten Menschen, zu Unschärfen und Artefakten führen.

1.2.2 Arterial Spin Labelling

Die Grundtechnik der MRT fand über die Jahrzehnte der Anwendung Weiterentwicklungen und Modifikationen, wie die des *Arterial-Spin-Labeling* (ASL). ASL erlaubt es, den *zerebralen Blutfluss* (CBF) zu messen. Als lösliches Trägermolekül wird hierbei keine exogene Substanz dem Körper zugeführt, sondern der Wasserstoff im Blut selbst genutzt. Hierzu wird dieser mithilfe eines Radiofrequenzimpulses magnetisch invertiert und somit markiert. Im Kapillarbett findet nun ein Magnetisierungsaustausch zwischen einströmendem arteriellen Blut und dem umliegenden Gewebe statt. Dabei kommt es zu einer Minderung der Magnetisierung des Gewebes und folglich zu Veränderungen des dort gemessenen MR-Signals.

Durch Subtraktion dieses Bildes von einem anschließend aufgenommenen Kontrollbild lässt sich das Signal der markierten Wasserstoffmoleküle herausarbeiten, die durch arterielle Perfusion in das Gewebe strömten.

Die Lebenszeit der Markierung ist hierbei bestimmt durch die longitudinale Relaxationszeit des Wasserstoffatoms, die, bei einer im klinischen Rahmen benutzten Feldstärke von 1,5 - 3 Tesla, 1300 - 1750ms beträgt (Alsop et al., 2015). Ist diese Zeit kürzer als die Transitzeit des Blutes auf seinem Weg in die Ausleseebene, sinkt entsprechend die *signal-to-noise-ratio* (SNR) im Perfusionsbild. Ein Weg, dies zu vermeiden, ist, die magnetische Feldstärke des MRTs zu erhöhen, weshalb für gewöhnlich 3-Tesla-Geräte verwendet werden.

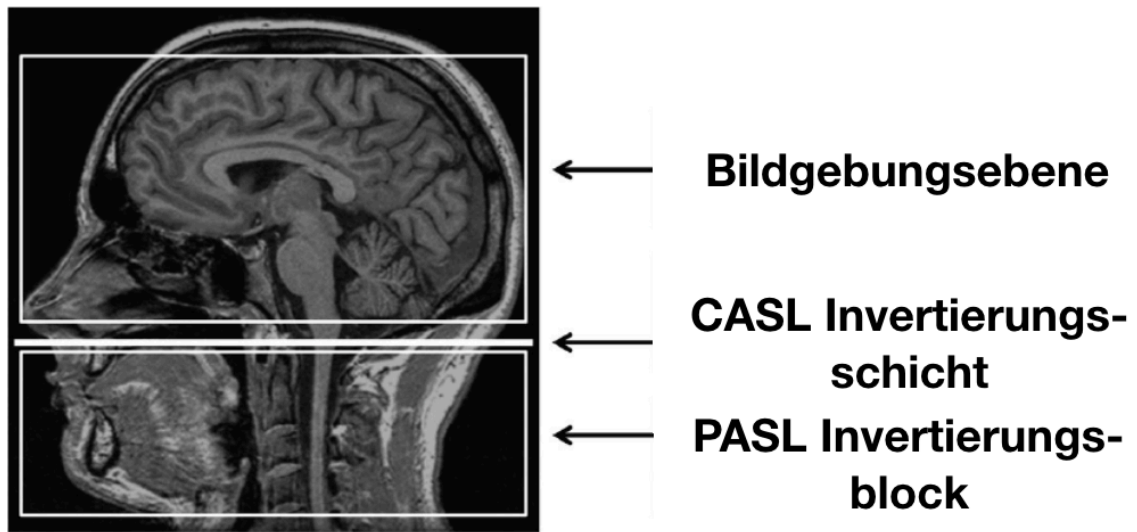


Abbildung 3: Die Wassermoleküle im arteriellen Blut werden im Invertierungsbereich (Labellingbereich) magnetisch markiert (die Spins der Protonen werden invertiert). Dies geschieht über das Einstrahlen eines Radiofrequenz-Impulses, der, je nach Methode, unterschiedlich, jedoch stets unterhalb der Bildgebungsebene, also zum Beispiel auf Höhe der Karotiden, wirkt. Nach einer gewissen Zeit (Transitzeit) hat sich das „gelabelte“ Blut, das sich nun in seiner Magnetisierung vom umliegenden Gewebe unterscheidet, im Gehirn verteilt. (Übersetzt und modifiziert nach Alsop et al., 2015)

Prinzipiell werden zwei Methoden des arterial-spin-labelling unterschieden - die kontinuierliche ASL (*Continuous ASL, cASL*) und die gepulste ASL (*Pulsed ASL, pASL*). Die cASL stellt die erste, Anfang der 1990er Jahre von Williams, Detre et. al erstmals beschriebene Methode zur Anwendung der ASL-Technik dar. Sie bedient sich der kontinuierlichen Einstrahlung einer Radiofrequenzwelle über mehrere Sekunden in Anwesenheit eines Magnetfeldgradienten, um das Blut in der Labelling-Schicht zu markieren (Pollock et al., 2009). Somit werden die Spins kontinuierlich invertiert, während sie sich durch die Labelling-Schicht bewegen, die sich zudem sehr nah an der Ausleseschicht befindet. Bei der pASL wirkt ein diskontinuierlicher, periodischer Radiofrequenzimpuls auf Höhe der Invertierungsebene, deutlich unterhalb der Ausleseschicht, auf das arterielle Blut. Angekommen im Zielbereich geschieht die Messung. Das pASL, auch angewendet im Rahmen unserer Studie, zeichnet sich durch eine einfache Anwendbarkeit und gute Reproduzierbarkeit aus, besitzt jedoch eine niedrige SNR, weshalb sie heutzutage, ebenso wie

die cASL, weniger verwendet wird und auch nicht mehr in der Hardware moderner MRT-Geräte vorgesehen ist.

2008 stellten Dai et al. eine Hybridlösung der cASL- und pASL-Methoden vor: die pseudo-kontinuierliche ASL (*Pseudo-continuous ASL, (p)cASL*), bei der es zu einer Serie von kurzen RF-Impulsen kommt, die durch adiabatische Inversion der arteriellen Spins ein Labelling erzeugen. Durch den diskontinuierlichen RF-Impuls wird weniger Energie auf das Gewebe übertragen, was in einer vermindertem Magnetisierungstransfer und somit Artefaktanfälligkeit resultiert.

Diverse Nachteile, die sich durch diese Vorgehensweise ergeben, werden in den meisten Fällen durch den Vorteil der höheren SNR in Kauf genommen, weshalb die (p)cASL derzeit die bevorzugte ASL-Technik darstellt.

1.2.3 MP-RAGE

Magnetization-Prepared-Rapid-Gradient-Echo (MP-RAGE) ist eine besonders schnelle, dreidimensionale T1-gewichtete Sequenz, die im Vergleich zur konventionellen SE-Bildgebung eine artefaktfreiere Bildgebung ermöglicht, solange kein Kontrastmittel angewandt wird (Reimer et al., 2003). Es ist so möglich, scharfe Schnittbilder des gesamten Kopfes lückenlos in allen drei Ebenen zu erhalten, die sich hervorragend für eine Volumetrie eignen.

2. Material und Methoden

2.1 Einführung in die Methodik

Eingangs sollten alle Patienten, die sich von 2012 bis 2015 dem PRODI-Protokoll unterzogen haben, aus dem klinischen *Picture Archiving and Communication System* (PACS) gefiltert werden. In einem zweiten Schritt wurden anhand fester Kriterien infrage kommende Patienten in die Studie eingeschlossen, ihre Daten anonymisiert und schließlich in den dritten Schritt, den der Bildverarbeitung, entlassen. Neben einer softwaregestützten Segmentierung, das heißt Abgrenzung von Nachbarstrukturen, geschah eine Volumetrie des Kortex. Parallel dazu wurden die rohen 3D-ASL-Perfusionsbilder in ihrer Ausrichtung angepasst (Registrierung und Alignment) und mithilfe eines eigens zu diesem Zweck angefertigten Skripts verarbeitet. Die so errechneten Perfusionswerte wurden wiederum auf anatomische Bilder gespiegelt und den jeweiligen Strukturen zugeordnet.

Zusätzlich wurden Volumen und Perfusion zweier weiterer gesunder Probanden (♀, 24 Jahre und ♂, 26 Jahre) mit der aktuellen MEVIS-3dASL-Sequenz, die bisher jedoch nur zu Forschungszwecken zugelassen ist, gemessen, um die Möglichkeit technisch-methodischer Verbesserungen, die in der Zukunft auch zur Regelversorgung gehören könnten, aufzeigen zu können.

2.2 Datenacquire (Material)

2.2.1 Das PRODI-Protokoll

Das *Protocol of Dementia Imaging* (PRODI) ist ein Routineprotokoll der ambulanten Gedächtnissprechstunde und der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf zur Untersuchung von Patienten mit Demenzverdacht. Es enthält Sequenzen, die im Routinebetrieb einer mit klinischer Indikation durchgeführten MR-Untersuchung mit dem Ziel einer validen Demenzdiagnostik angehängt wurden. Federführend in diesem Prozess waren PD Dr. Dr. med. Kai Boelmans und Dr. med. Holger Jahn vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.

Von 2012 bis 2015 fand die Erhebung der Daten einheitlich an einem MAGNETOM Skyra-MRT der Firma Siemens (Erlangen, Deutschland) im Forschungsbereich des Instituts für Neuroradiologie statt. Anschließend wurde das Protokoll hinsichtlich kürzerer Laufzeit angepasst und auch der genutzte Tomograph wurde ausgetauscht.

Insgesamt wurden Daten von etwa 350 Patienten mithilfe des PRODI-Protokolls erhoben.

Die MPRAGE-Sequenz wurde von Anterior nach Posterior sagittal mit einer Voxelgröße von 0,9 x 0,9 x 0,9 mm, einer Repetitionszeit (TR) von 1900 ms, einer Inversionszeit (TI) von 900 ms, und einer Echozeit (TE) von 2,46 ms aufgenommen. Die Größe der Matrix lag bei 256 x 256 x 256 Pixel bei einer Schichtdicke von 0,94mm. Der Flipwinkel betrug 9°. Die Feldstärke betrug drei Tesla.

Die 3d-ASL-Sequenz wurde ebenfalls mit einer Feldstärke von drei Tesla verwirklicht, bei einer Voxelgröße von 4,0 x 4,0 x 4,0 mm und einer Matrixgröße von 64 x 64 Pixel bei 32 Schichten. Die Repetitionszeit (TR) betrug 5000 ms und die Echozeit (TE) 15,72 ms. Es wurde die gepulste ASL-Technik verwendet (pASL).

Die Kriterien für den Einschluss in diese Studie waren neben dem Vorliegen einer hochauflösenden dreidimensionalen anatomischen Sequenz (MP-RAGE) und einer

Perfusionsbildgebung (3D-ASL) die klinische Diagnose M. Alzheimer, ersichtlich aus Arztbriefen, die sich wiederum auf die S3-Leitlinie Demenz der DGN beziehen. Diese Briefe wurden durch die hiesig arbeitenden Herren Dr. med. Holger Jahn und Dr. med. univ. Amir Yassari zur Verfügung gestellt.

Alle o.g. Kriterien erfüllten 36 Patientinnen und Patienten (20 ♀, 16 ♂) im Durchschnittsalter von $68,5 \pm 10,1$ Jahren.

Die Bilddaten entstammen dem PACS des Instituts für Neuroradiologie.

Alle Patienten stimmten einer nachfolgenden Datenauswertung schriftlich zu. Es existiert ebenfalls eine Zustimmung der Ethikkommission zu einem Parkinson-Forschungsprojekt (PASIM) und nach einem Amendment auch zum PRODI unter der Nummer PV3436.

2.2.2 Datenschutz

Die Anonymisierung der Daten erfolgte bereits beim Export aus dem Forschungs-PACS. Lediglich das Geschlecht und das Alter, normiert auf den ersten Tag des Geburtsjahres, wurden als relevant eingestuft und folgten in die Auswertung.

2.2.3 Kontrollgruppen

Die bezogenen Daten aus dem PRODI-Protokoll werfen das Problem auf, dass eine gesunde Kontrollgruppe aus Patienten der Gedächtnisambulanz und diverser Psychiatriestationen nicht zu beziehen ist. Um dennoch einen Vergleich zu einer gesunden Kohorte herstellen zu können, griffen wir auf Literaturdaten zurück.

Die *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI) vereint Alzheimer-Forschungszentren in Nordamerika und stellt Sekundärdaten wie MRT- und PET-Bilder, genetische und kognitive Tests sowie Biomarker von Alzheimer-Patienten verschiedener

Krankheitsstadien und gesunde Kontrollen zu nicht-kommerziellen Forschungszwecken zur Verfügung. Vor der Einspeisung in die ADNI-Datenbank werden jegliche Daten von Experten der neurologischen Bildgebung überprüft und standardisiert.

Auf diese Weise ließen sich MPRAGE-Rohdaten von 14, an einem Siemens Skyra-Tomographen gemessene sowie in Alter ($75,3 \pm 5,1$ Jahre) und Geschlecht unserem Patientenkollektiv entsprechende gesunde Kontrollen gewinnen, die im Folgenden der exakt gleichen Segmentierung, Volumetrie und Auswertung unterzogen wurden.

Die ADNI-Bilddaten wurden ebenfalls mithilfe einer sagittalen 3D-3-Tesla Bildgebung, jedoch von Posterior nach Anterior, gewonnen. Die Schichten waren mit 1,2 mm etwas dicker als unsere, bei einer verkleinerten Matrix von $240 \times 256 \times 176$ Pixeln. Die Repetitionszeit (TR) mit 2300 ms und die Echozeit mit 2,98 ms waren etwas länger, die Inversionszeit (TI) 900 ms entsprach der unseren. Der Flipwinkel betrug 9° .

Da ASL-Rohdaten in der ADNI-Datenbank nicht verfügbar waren, galt es, anderweitig nach Perfusionswerten gesunder Patienten in passender Alters- und Geschlechtsverteilung zu suchen. Im Rahmen einer Studie (Chen et al., 2011a) wurden 37 gesunde Frauen (22) und Männer (15) im Durchschnittsalter von $70,5 \pm 10,4$ Jahren an einem Siemens Trio 3-Tesla-System gemessen. Übereinstimmend zu unserer Studie kam die gepulste (pASL)-Technik zum Einsatz. Die Matrixgröße betrug ebenfalls 64×64 Pixel, die Voxelgröße $3,4 \times 3,4 \times 5$ mm bei insgesamt 24 Schichten. Die Repetitionszeit betrug 4000 ms, die Echo-Zeit 12 ms.

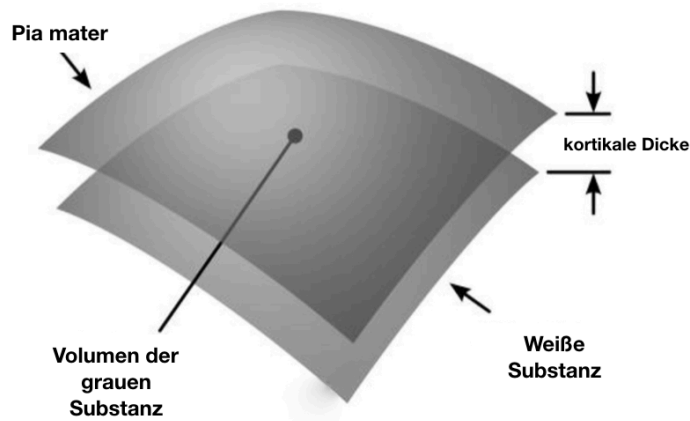
Analog zu unserer Studie wurde die Segmentierung wie Registrierung mit MP-RAGE-Sequenzen und dem FreeSurfer-Softwarepaket durchgeführt. Die Perfusionsergebnisse erlauben, in Relation gesetzt zu eine Referenzregion, einen Vergleich zu den Messungen unserer Studie.

2.3 Bildverarbeitung (Methoden)

2.3.1 Segmentierung

Unter einer Segmentierung versteht man eine dreidimensionale Konturierung von Strukturen. Sie kann sehr arbeitsintensiv manuell durch einen erfahrenen Neuroanatom erfolgen (Fischl und Dale, 2000), oder automatisiert und softwaregestützt durchgeführt werden. Neben dem erhöhten Arbeitsaufwand spricht auch eine erhöhte Fehleranfälligkeit, der komplexen Faltung einzelner kortikaler Strukturen geschuldet, gegen die manuelle Segmentierung, weshalb diese für die Konturierung des gesamten Gehirns nicht mehr genutzt wird (Fischl und Dale, 2000). Zum Zweck des Messens kortikaler Volumina oder der kortikalen Dicke bietet die Segmentierung jedoch nur die Basis. Die weiterführende softwareunterstützte Assistenz arbeitet generell auf Grundlage zweier unterschiedlicher Methoden, der Oberflächen-basierten und der Voxel-basierten. Beide Methoden unterscheiden sich fundamental. Während die Oberflächen-basierte Methode zunächst die weiße Substanz segmentiert, anschließend ein mosaikartiges Netz entwirft, das sich der Hirnoberfläche anfügt und schließlich den Raum zwischen diesen Flächen misst, misst die Voxel-basierte nach einer anfänglichen Segmentierung die Dicke des Kortex direkt (Clarkson et al., 2011).

Oberflächen-basiert



Voxel-basiert

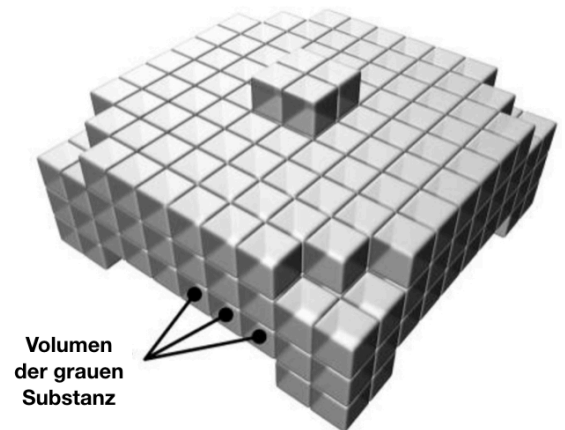


Abbildung 4: Veranschaulichung der unterschiedlichen Arten der Morphometrie. Nur die Oberflächen-basierte Technik ist auch in der Lage, direkt die kortikale Dicke zu bestimmen (Übersetzt und modifiziert nach Winkler et al., 2010).

In unserer Studie haben wir uns für die Oberflächen-basierte Methode entschieden, da sie, bereits etabliert, sehr sensitive Ergebnisse gerade in Alzheimer-Kohorten vorweisen konnte (Clarkson et al., 2011). Unter vielen Anwendungen fiel die Wahl auf das am häufigsten genutzte (Nakamura et al., 2011) Software-Paket FreeSurfer (Version 4.5.0).

Als Parameter für die Atrophie einzelner Areale wird, der Annahme fibrillärer Tangles als Neurotoxikum folgend, das Volumen der grauen Substanz herangezogen.

2.3.2 Registrierung

Unter *Registrierung* versteht man den Prozess der Anpassung eines Bildes an ein Referenzbild.

In unserer Studie war es notwendig, die Perfusionsbilder auf die hochauflösenden anatomischen MP-RAGE zu skalieren, um anschließend in einer Bildfusion von der Signalintensität der Perfusionsbilder korrekt auf die Perfusion in den designierten Arealen

schließen zu können. Die Registrierung geschah bereits vor der Subtraktion der Perfusionsbilder.

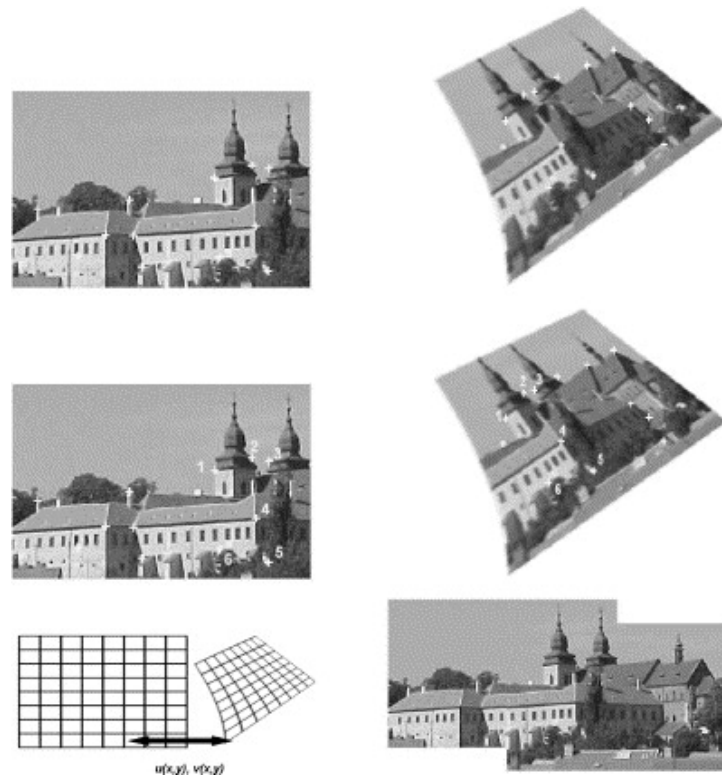


Abbildung 5: Mehrere Schritte führen zur korrekten Bildregistrierung. In der obersten Reihe werden markante Stellen gesucht (in diesem Beispiel die Ecken). In einem zweiten Schritt (mittlere Reihe) werden korrespondierende Stellen eindeutig identifiziert (mithilfe von Nummern). Die letzten beiden Schritte (untere Reihe) umfassen eine Transformation hin zu kongruenten Matrizen und ein Resampling mit Interpolation. (Übersetzt und modifiziert nach Zitova und Flusser, 2003).

Die Registrierung wurde mithilfe der Software NiftyReg vorgenommen. NiftyReg ist ein open-source-Projekt, das vornehmlich am University College London London entwickelt wurde, etabliert ist und gängig verwendet wird (Xu et al., 2016).

2.3.4 ASL-Subtraktion

Um die Perfusion quantifizieren zu können, muss unter anderem die Signalintensität des gelabelten Bildes (S_{Label}) von der des Kontrollbildes ($S_{Kontrolle}$) subtrahiert werden. Bezieht man noch weitere Faktoren, wie den λ Hirn/Blut-Partitionskoeffizienten, mit α die Labelling-Effizienz und mit S_{PD} die Signalintensität eines Protonendichte-gewichteten Bildes hinzu, lässt sich die Perfusion (CBF) in ml pro Gramm Gewebe pro Minute berechnen:

$$CBF = \frac{6000\lambda(S_{Kontrolle} - S_{Label})e^{TI/T1}}{2\alpha \cdot TI_1 \cdot S_{PD}}$$

Abbildung 6: Die zerebrale Perfusion (CBF) nach pASL wird weithin mithilfe dieser Formel quantifiziert (Chappell et al., 2018)

Um diese Berechnung automatisiert durchführen zu lassen, wurde ein Skript in Matlab, einer kommerziellen Software von MathWorks (Natick, USA), geschrieben. Das Skript beinhaltet auch die Anwendung eines im Softwarepaket integrierten SNR-verbessernden Filters (WIENER2).

2.4 Datenauswertung

2.4.1 Eingangsüberlegungen

Studien von Perthen (2008) und Addicot (2009) besagen, dass die zerebrale Perfusion starken Schwankungen unterliegt. So bewirken bereits 250 mg Koffein, dem Äquivalent von ca. 450 ml Kaffee, eine Reduktion des zerebralen Blutflusses um 27-34%. Aufgrund dieser starken Beeinflussbarkeit durch äußere Einflüsse entschieden wir uns, keine absoluten, sondern lediglich relative Perfusionswerte in unserer Studie zu verwenden, um keinem methodischen Fehler zu unterliegen. Die Perfusion diverser Regionen soll also relativ zu einer Referenzregion dargestellt werden.

Die wichtigste Anforderung an diese Referenzregion ist dabei die größtmögliche Abwesenheit neuropathologischer Veränderungen durch M. Alzheimer, damit die Herausarbeitung zu erwartender Veränderungen in der Volumen- und Perfusions gelingt. Gleichzeitig müssen die Regionen, die diese Voraussetzung erfüllen, auch methodisch gut messbar sein. Beispielsweise kommen trotz der Aussparung neuropathologischer Veränderungen in Cerebellum und Okzipitallappen (Middelkoop et al., 2001), diese beiden Regionen als Referenzregion aufgrund schlechter Messbarkeit in der uns zur Verfügung gestellten 3D-ASL-Sequenz nicht infrage.

Nach Boutajangout et al. (2004) sind der Thalamus, der Nucleus caudatus und das Putamen nur moderat von neurofibrillären Tangles betroffen und befinden sich im methodisch messbaren Bereich, weshalb diese im folgenden als Referenzregionen ausgewählt wurden.

Um auch die gemessenen Volumina methodisch korrekt vergleichen zu können, wurden sie zum gesamten supratentoriellen Hirnvolumen des jeweiligen Patienten normalisiert.

2.4.2 Statistik

Um zu überprüfen, ob sich die beiden Kohorten signifikant unterscheiden, sind statistische Tests vonnöten. Wir haben uns, dank normalverteilter Testgrößen und teilweise ungleicher Standardabweichungen, für den Welch-Test (Zweistichproben-t-Test) entschieden:

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}}$$

mit	$\bar{X}_{1,2}$	Mittelwerte der Stichproben
	$S_{1,2}$	Standardabweichungen der Stichproben
	$n_{1,2}$	Stichprobengröße der jeweiligen Gruppe

Mithilfe der Funktion TVERT (Microsoft Excel) wurde daraufhin der p-Wert berechnet:

TVERT(x;Freiheitsgrade;Seiten)

x - der numerische Wert, für den die Verteilung ausgewertet werden soll (t-Wert)

Freiheitsgrade - die Anzahl der Freiheitsgrade

Seiten - bestimmt die Anzahl der Endflächen. Wir haben zwei Endflächen gewählt.

Der p-Wert gibt schließlich an, mit welcher Wahrscheinlichkeit die Null-Hypothese fälschlicherweise verworfen wird. Als Signifikanzniveau wurde $p = 0,05$ gewählt. Werte, die mehr als vier Standardabweichungen vom Mittelwert entfernt lagen, wurden a priori nicht berücksichtigt.

3. Ergebnisse

3.1 Volumen

In der folgenden Tabelle sind die normalisierten Volumina einiger Hirnregionen, die klassischerweise mit M. Alzheimer assoziiert sind (Greene et al., 2010, Jacobs et al., 2012), sowohl der gesunden Kontrollen, als auch der Patientenkohorte, aufgezeigt.

Regionen	Patienten	Kontrollen	Unterschied
Hippocampus	7,178 ± 1,119	8,106 ± 0,858	-0,928 (p=0,01)
Precuneus	15,105 ± 1,779	19,664 ± 1,750	-4,559 (p<0,01)
Entorhinale Region	3,024 ± 0,730	3,366 ± 0,477	-0,343 (p=0,06)
Inferiorparietale Region	20,363 ± 3,266	25,813 ± 2,444	-5,450 (p<0,01)
Mittlere temporale Region	19,015 ± 2,437	21,934 ± 2,080	-2,919 (p<0,01)

Tabelle 1: Übersicht über Volumina einzelner Hirnregionen bei Patienten und Kontrollen

Die normalisierten Volumina des Patientenkollektivs sind hierbei durchweg geringer als die der Kontrollgruppe. Die Unterschiede betragen zwischen 11,3% (entorhinale Region) und 30,2% (Precuneus) und stellen sich, mit Ausnahme der entorhinalen Region, als statistisch signifikant ($p < 0,01$) dar.

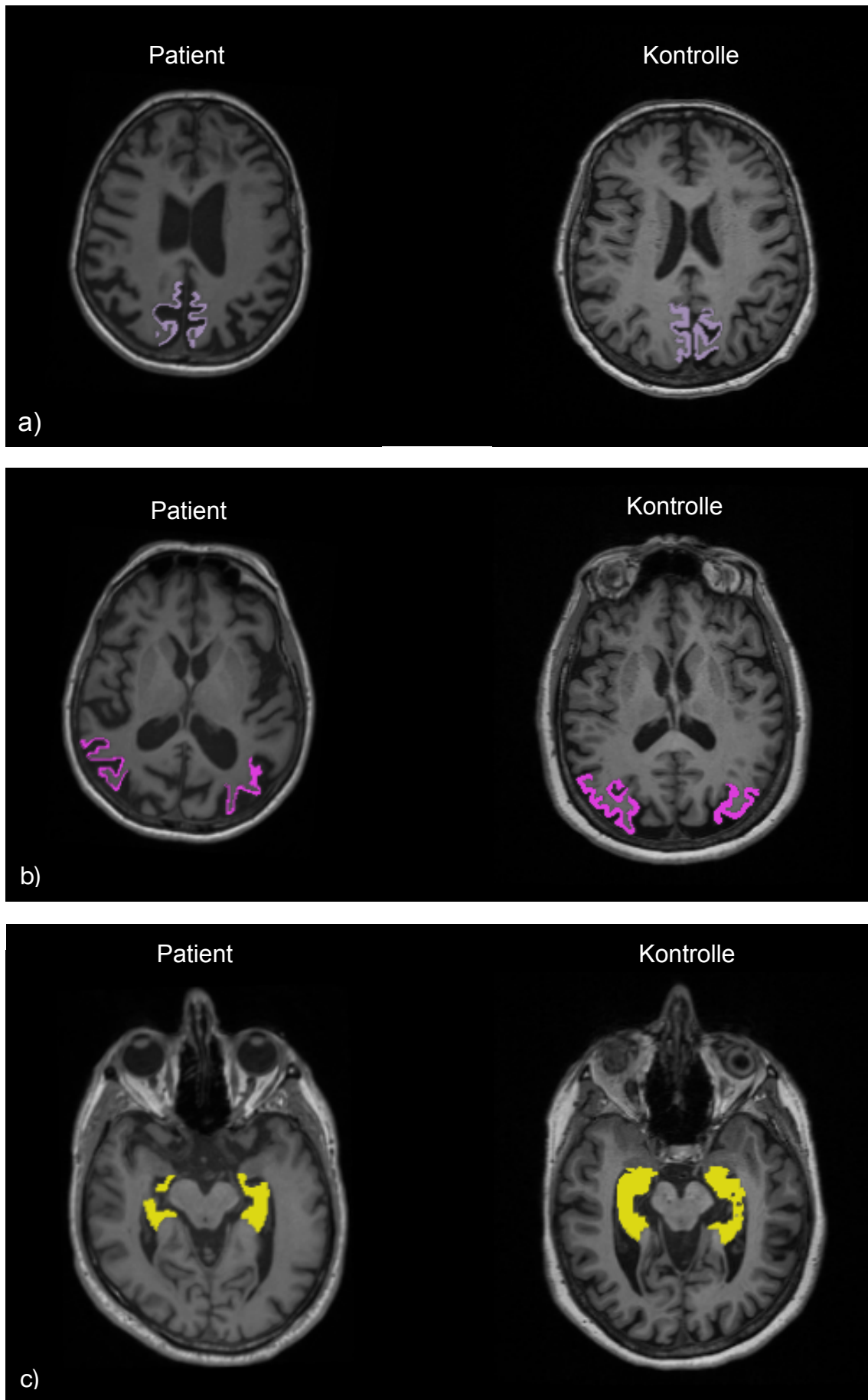


Abbildung 7: Vergleich der Volumina des Precuneus (a), der inferiorparietalen Region (b) und des Hippocampus (c) der Patienten- (links) und Kontrollkohorte (rechts).

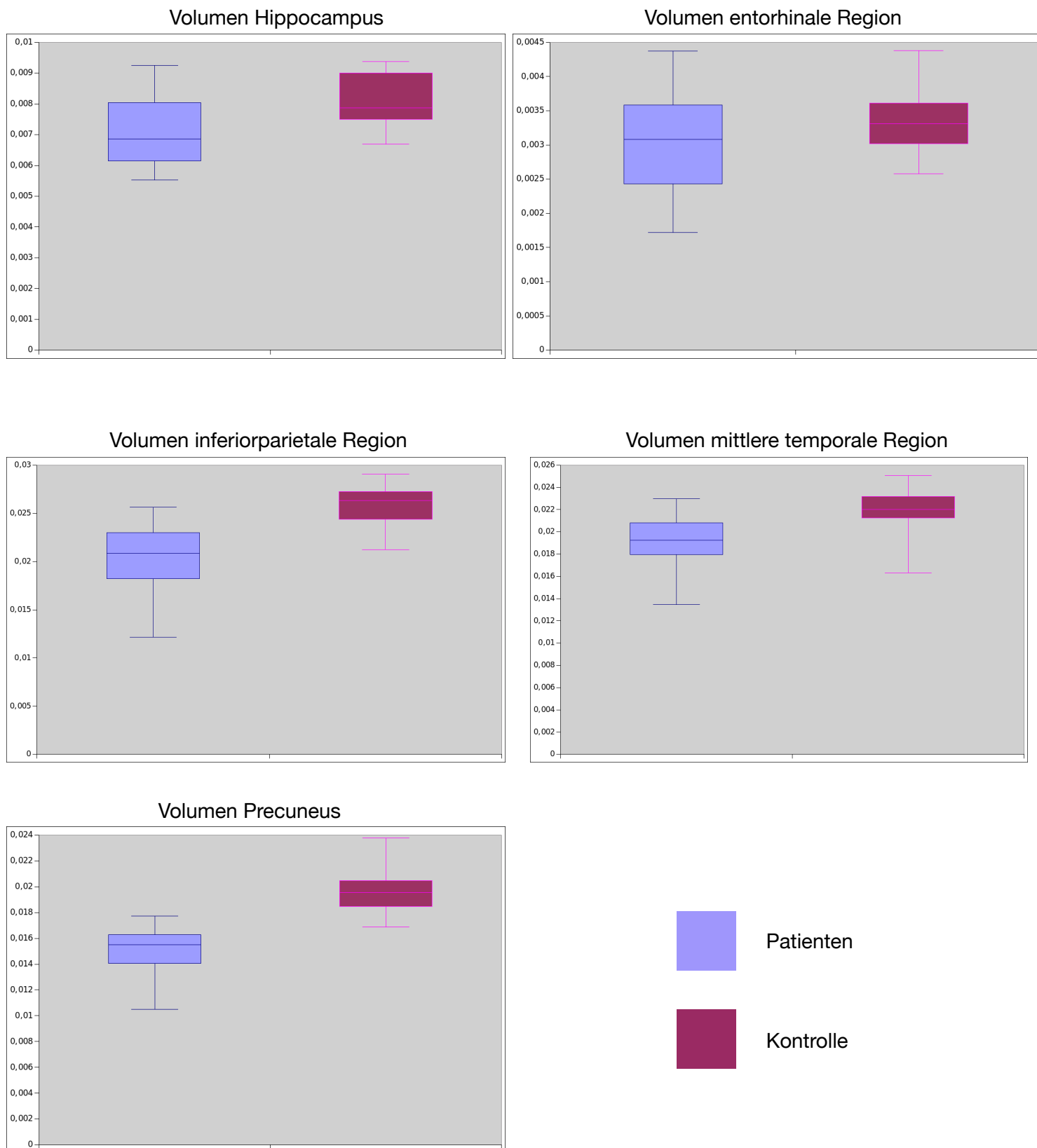


Abbildung 8: Boxplots zur Darstellung verschiedener Streuungs- und Lagemaße der Ergebnisse der Volumetrie. Die Volumina einzelner Areale der Patientenkohorte und der Kontrollkohorte sind anteilig am gesamten supratentoriellen Volumen aufgetragen.

3.2 Perfusion

Aufgeschlüsselt nach Referenzregion (Thalamus, Caudatus und Putamen) finden sich die o.g. Regionen folgend im Perfusionsvergleich.

a)

Referenzregion Thalamus	Patienten	Kontrollen	Unterschied
Hippocampus	1,12 ± 0,41	0,97 ± 0,19	0,15 (p=0,04)
Precuneus	0,58 ± 0,29	0,96 ± 0,25	-0,38 (p<0,01)
Entorhinale Region	0,89 ± 0,39	0,74 ± 0,18	0,15 (p=0,04)
Inferiorparietale Region	0,32 ± 0,28	0,99 ± 0,26	-0,67 (p<0,01)
Mittlere temporale Region	0,56 ± 0,39	0,99 ± 0,24	-0,43 (p<0,01)

b)

Referenzregion Caudatus	Patienten	Kontrollen	Unterschied
Hippocampus	2,01 ± 0,83	1,04 ± 0,20	0,97 (p<0,01)
Precuneus	1,05 ± 0,51	1,03 ± 0,27	0,02 (p=0,84)
Entorhinale Region	1,65 ± 0,86	0,79 ± 0,19	0,86 (p<0,01)
Inferiorparietale Region	0,57 ± 0,47	1,06 ± 0,28	-0,49 (p<0,01)
Mittlere temporale Region	1,03 ± 0,69	1,06 ± 0,26	-0,03 (p=0,82)

c)

Referenzregion Putamen	Patienten	Kontrollen	Unterschied
Hippocampus	1,22 ± 0,36	0,98 ± 0,19	0,24 (p<0,01)
Precuneus	0,64 ± 0,32	0,97 ± 0,26	-0,33 (p<0,01)
Entorhinale Region	0,92 ± 0,32	0,74 ± 0,18	0,18 (p<0,01)
Inferiorparietale Region	0,34 ± 0,28	1,00 ± 0,27	-0,65 (p<0,01)
Mittlere temporale Region	0,58 ± 0,35	1,00 ± 0,25	-0,42 (p<0,01)

Tabellen 2 a), b) und c): Übersicht über die Perfusion einzelner Hirnregionen bei Patienten und Kontrollen nach Referenzregion

Verwendet man den Thalamus und das Putamen als Referenzregion, bietet sich ein ähnliches Bild. Wir beobachten in der Patientenkohorte eine signifikante Hyperperfusion im Hippocampus, in der entorhinalen, der inferiorparietalen und der mittleren temporalen Region. Im Precuneus hingegen beobachten wir eine verminderte Perfusion.

Nehmen wir den Caudatus als Referenzregion, zeigt sich sowohl im Hippocampus als auch der entorhinalen Region eine signifikante Hyperperfusion in der Patientengruppe. Die inferiorparietale Region ist hingegen signifikant vermindert durchblutet. Die mittlere temporale Region sowie der Precuneus zeigen in der Perfusion hingegen keine Auffälligkeiten.

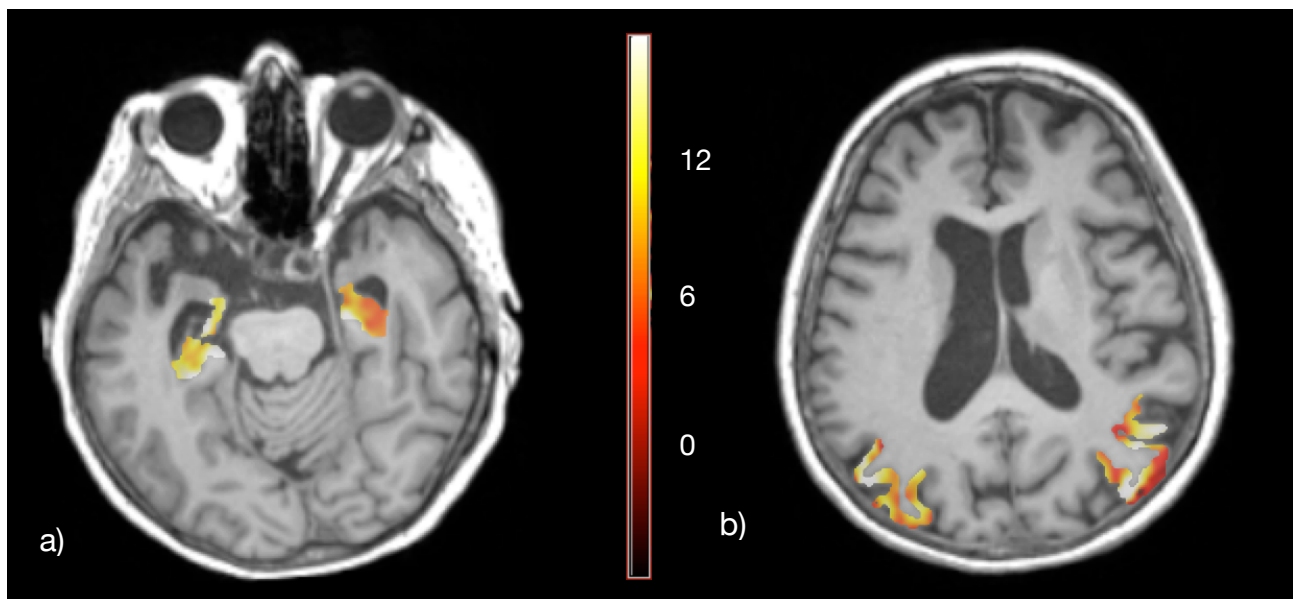
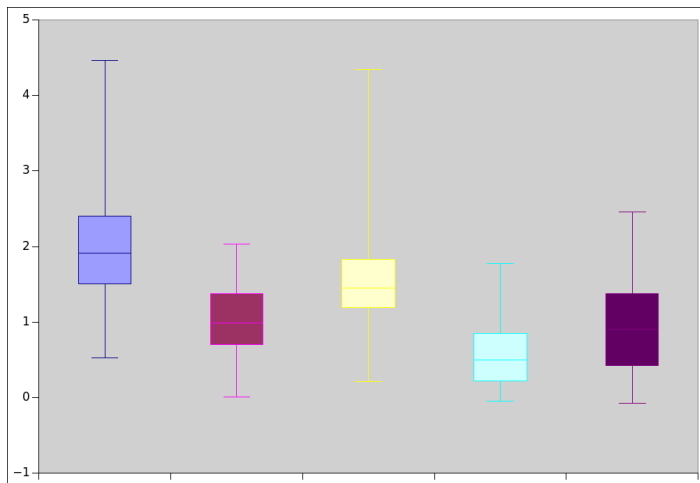
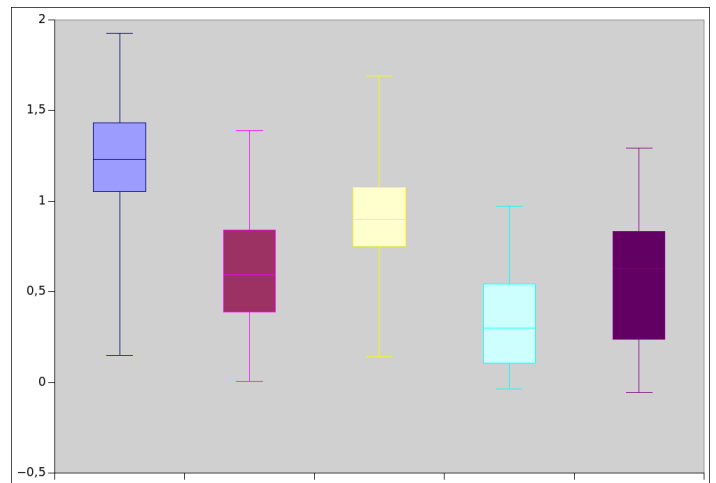


Abbildung 9: Perfusionskarten von Hippocampus (a) und inferiorparietaler Region (b) eines Patienten

Referenzregion Caudatus



Referenzregion Putamen



Referenzregion Thalamus

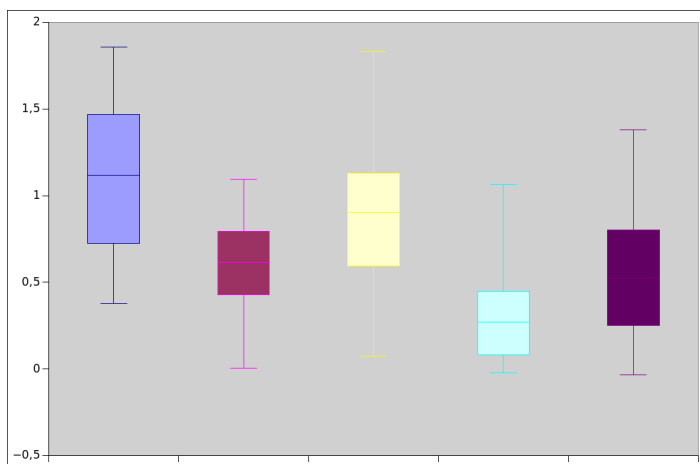


Abbildung 10: Boxplots zur Darstellung verschiedener Streuungs- und Lagemaße der Ergebnisse der Perfusionsmessung der Alzheimerkohorte. Vergleichswerte der Kontrollkohorte sind nicht enthalten. Die einzelnen Areale sind im Verhältnis zur Referenzregion aufgetragen. Ein Verhältnis der einzelnen Region zur Referenzregion von 1 entspricht einer gleichen Perfusion, ein Verhältnis von >1 entspricht einer Hyperperfusion, ein Verhältnis von <1 einer Hypoperfusion, immer im Vergleich zur jeweiligen Referenzregion.

3.3 MEVIS-3dASL-Forschungssequenz

Die Forschungsgruppe MR-Physik des Fraunhofer-Instituts an der Universität Bremen beschäftigt sich seit 2009 u.a. mit der ASL-Technik. Aus dieser Gruppe entstand die MEVIS-3d-ASL, eine (p)cASL-Sequenz, der bislang die Zulassung zur klinischen Verwendung fehlt. Im Rahmen unserer Studie verwendet, zeigt sie im Vergleich zur 3D-ASL weitaus genauere Möglichkeiten der Messung beispielsweise der okzipitalen Hirnbereiche.

Ermöglicht wird dies unter anderem durch mathematische Transformationen von Perfusionsmatrizen wie die der Hadamard- oder Walsh-Transformation (von Samson-Himmelstjerna et al., 2016).

Im Institut wird fortwährend an der Weiterentwicklung und Optimierung von ASL-Sequenzen gearbeitet.

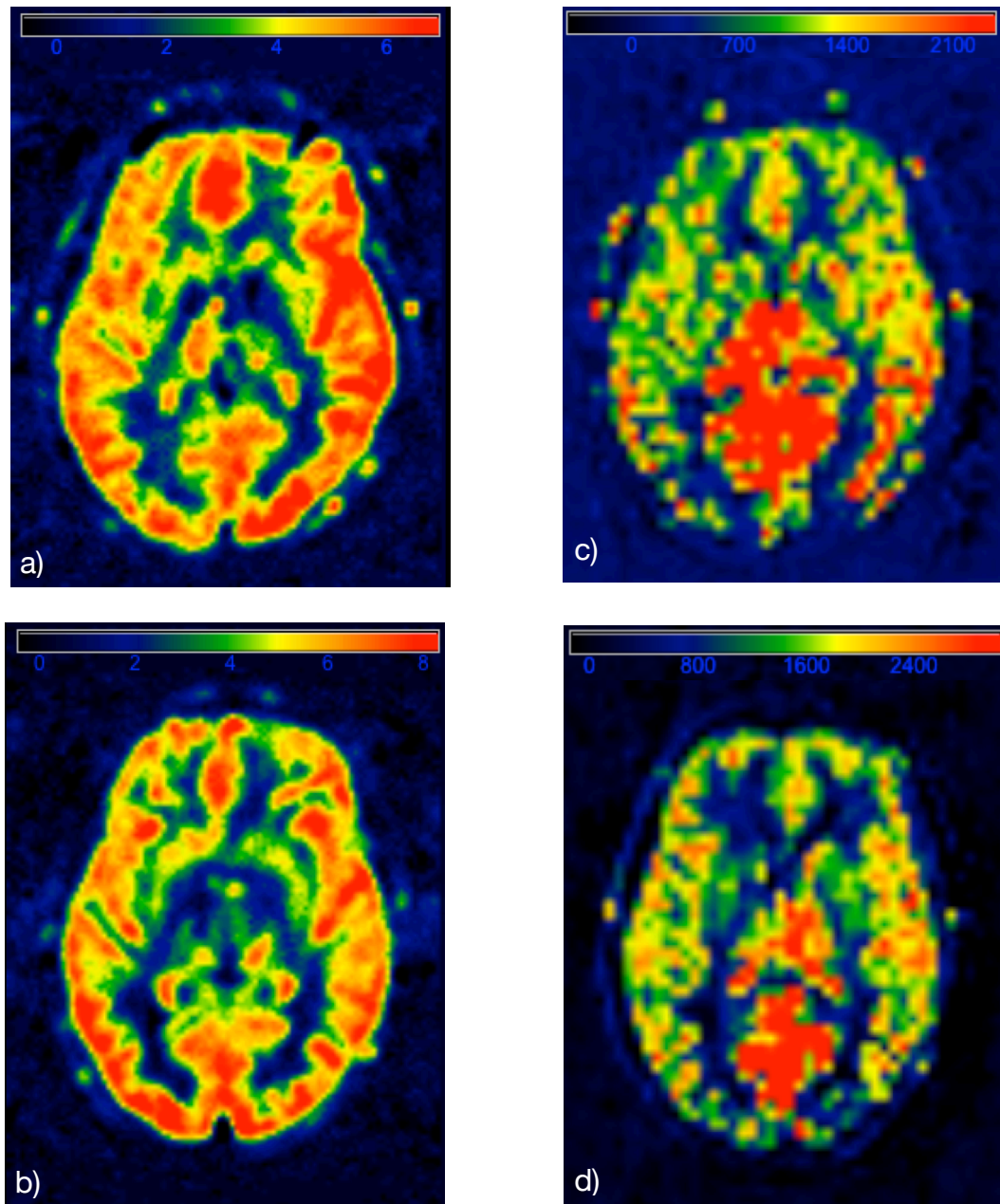


Abbildung 11: a) und b) zeigen Perfusionskarten zweier gesunder Probanden, die im Zuge der methodischen Überprüfung zusätzlich angefertigt wurden. Der gesamte Kortex ist regelrecht abgebildet. c) und d) zeigen Perfusionskarten der regelhaften 3D-ASL derselben Patienten. Methodische Lücken sind beispielsweise okzipital erkennbar.

4. Diskussion

Zusammenfassend wurde die Perfusion und das Volumen bestimmter Hirnregionen von 36 mit M. Alzheimer diagnostizierten Patienten mit Kontrollgruppen aus der ADNI-Datenbank und weiteren Literaturwerten verglichen. Die untersuchten Regionen umfassen den Hippocampus, den Precuneus, die entorhinale, die mittlere temporale sowie die inferiorparietale Region.

Die Volumina der gemessenen Hirnareale der Patientenkohorte waren, mit Ausnahme der entorhinalen Region, signifikant geringer. Die Perfusion in Hippocampus sowie der entorhinalen Region war in der Patientenkohorte über alle Referenzregionen hinweg erhöht. Die Perfusion der inferiorparietalen Region zeigte sich in der Patientenkohorte über alle Referenzregionen vermindert.

Schwachstellen dieser Studie sind zum einen die zweifelhafte Wahl der passenden Referenzregion. Trotz des nur moderaten Vorkommens pathologischer neurofibrillärer Tangles wurden auch in diesen Bereichen Perfusionsänderungen festgestellt (Cho et al., 2014). Weiterhin herrscht Unsicherheit bezüglich der technologiebedingt fehleranfälligen pASL-Technik. Konkret umfasst diese beispielsweise die Anfälligkeit gegenüber Bewegungsartefakten, oder das vielfach diskutierte ‚borderzone-sign‘- oder ‚watershed‘-Phänomen (Petcharunpaisan et al., 2010). Dieses tritt auf, wenn sich arterielles Blut an der Grenze zum Kapillarbett anstaut und das gemessene Signal fälschlicherweise eine Hypoperfusion vermuten lässt.

Das Fehlen einer gesunden Kontrollkohorte, die zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht zur Verfügung stand, beeinträchtigt zudem die Aussagekraft der erzielten Ergebnisse.

4.1 Volumen

Der Theorie neurofibrillärer Tangles als Neurotoxin folgend, lässt sich durch unsere Ergebnisse, konsistent zur weiteren größeren Studien (Rathakrishnan et al., 2014) feststellen, dass eine Erkrankung an M. Alzheimer mit einer Atrophie verschiedener Hirnregionen korreliert. Der Studie zufolge beginnt diese in der entorhinalen Region, umfasst den Hippocampus, die Amygdala, den parahippocampalen Gyrus, den medialen Temporallappen und breitet sich über das Cingulum in den temporalen Neokortex aus. Entsprechend dieser Sequenz verhält sich auch die klinische Beobachtung der Patienten - während zu Beginn das verschlechterte Erinnerungsvermögen im Vordergrund steht, zeigen sich in späteren Stadien unter anderem eine progressive Aphasie (Galton et al., 2000), Agnosie (Mendez et al., 1990) und Apraxie (Parakh et al., 2004).

Möglicherweise bestehen in dieser Folge der atrophischen Veränderungen Chancen der Frühdiagnostik oder der Überwachung des Krankheitsverlaufs. In einer Studie von Burton et al. (2009) ist beispielsweise beschrieben, dass die Auswertung der Atrophie der mittleren temporalen Region mit einer Sensitivität von 91% und einer Spezifität von 94% M. Alzheimer von der *vaskulären-* und *Lewy-Body-Demenz* unterscheiden konnte. Die Problematik der unscharfen Trennung unterschiedlicher Demenzursachen begegnete uns auch in unserer Studie. Da klinisch häufig Mischdiagnosen vergeben wurden, war die einwandfreie Zuordnung in die Patientenkohorte erschwert.

Beobachtet man Patienten, die an der genetischen Variante von M. Alzheimer, bei denen Mutationen im *PSEN1-* oder *APP-*Gen vorliegen, erkrankt sind, entdeckt man etwa vier Jahre vor Ausbruch der ersten Symptome (Stadium III) erste signifikante Abnahmen der kortikalen Dicke im Bereich des Precuneus (Weston et al., 2016). Im Verlauf nahm auch die kortikale Dicke der medial-parietalen, lateral-parietalen und medial-temporalen Region ab.

Bezieht man weitere Parameter mit ein, wie das hippocampale Volumen, eine Tensor-basierte Morphometrie sowie neuartige Testmöglichkeiten der Lernfähigkeit (*manifold learning*), ist es mit einer Sensitivität von 67% und einer Spezifität von 69% möglich, ein stabiles Stadium III von einem sich verschlechternden Stadium III zu unterscheiden (Wolz et al., 2011). Insbesondere kombiniert mit anderen Parametern lassen also auch die Ergebnisse der nicht

sporadischen Variante den Schluss zu, dass bereits präsymptomatisch diagnostisches Potential und Möglichkeiten der Krankheitsüberwachung bestehen.

Hinter technischen und methodischen Verbesserungen verbirgt sich hinsichtlich der Morpho- und Volumetrie großes Potenzial. Eine gezielte, frühzeitige Diagnose mit größerem therapeutischen Spielraum ist dabei nur eine von vielen Visionen. Auch weitere Grundlagenforschung betreffend M. Alzheimer wird vorangetrieben, wenn beispielsweise eine Region ausgemacht werden kann, die vor allen anderen morphischen Veränderungen unterliegt.

Nicht zuletzt Morbus Parkinson, als weitere bedeutsame degenerative Erkrankung, die ätiologisch mit einer Atrophie assoziiert ist, würde von intensivierten Forschungsbemühungen in der anatomischen Bildgebung profitieren.

4.2 Perfusion

Die aktuelle Studienlage zur Perfusion bei Patienten mit klinisch diagnostiziertem M. Alzheimer ist uneinheitlich (Sierra-Marcos, 2017). Sinkt aufgrund von Zelluntergang die neuronale Aktivität, sinkt auch der Bedarf an Sauerstoff. Konsekutiv sinkt auch der regionale Blutfluss (Ances et al., 2009). Die deutliche, über mehrere Studien hinweg attestierte Atrophie verschiedener Areale geht jedoch nicht zwingend mit einer Perfusionsminderung einher.

Vermutet wird, dass sich Hyper- und Hypoperfusion entsprechend unterschiedlicher Phasen der Krankheitsprogression verhalten. So ist beschrieben, dass gerade in frühen Phasen der Erkrankung eine Hyperperfusion im präfrontalen wie im medialen temporalen Kortex (Chen et al., 2011b) als eine Art der Kompensation beginnender kognitiver Beeinträchtigungen zu bewerten sei. Die in unserer Studie festgestellte Hypoperfusion im medialen temporalen Kortex steht nicht im Widerspruch zu dieser Hypothese, bezieht sie sich doch auf Anfangsstadien, nicht auf eine klinisch manifeste Erkrankung an M. Alzheimer wie in unserem Fall. Arbeiten von (Alsop et al., 2008) berichten von einer Hyperperfusion im medialen temporalen Bereich und auch im Hippocampus, wobei inferiorparietal, eine

Hypoperfusion festgestellt wurde. Unsere Ergebnisse sind über alle Referenzregionen hinweg konform zu diesen Beobachtungen. Der zugrunde liegende Mechanismus könnte eine pathologische Steigerung neuronaler Aktivität, die Ausschüttung inflammatorischer Stoffe, eine erhöhte Vasodilatation oder auch eine Neoangiogenese sein (Desai et al., 2009).

Eine weitere Erklärung könnte lauten, dass Hyper- und Hypoperfusion koexistieren und auf die Heterogenität der Studienteilnehmer, beispielsweise durch unterschiedliche demographische und geografische Hintergründe, zurückzuführen ist. Demnach wäre ein länderübergreifender Vergleich, wie er in dieser Studie mangels verfügbarer gesunder Kontrollen vollführt wurde, wenig sinnvoll.

Dass die ASL-Technik noch immer einer zügigen Entwicklung unterliegt, zeigen die deutlich homogenen Ergebnisse der MEVIS-3dASL-Sequenz. Sollte diese und weitere Sequenzen die klinische Zulassung erlangen, ließen sich Studien durchführen, die Ergebnisse höherer Genauigkeit erzielen. Konkret hätte die Wahl des lateralen okzipitalen Bereichs als Referenzregion zur Normalisierung der Perfusionswerte unsere Studie methodisch aufgewertet.

Ideal wäre aufgrund einer Vielzahl an verfügbaren Labelling-Schemata, Auslese- und Perfusionsquantifizierungs-Modellen, die in der klinischen Anwendung Verwirrung stiften, ein einheitliches Standardprotokoll für gewisse Indikationen, dessen Entwicklung durch internationale Richtlinien (Alsop et al., 2015) und Initiativen gerade in den letzten zwei Jahren fortgeschritten ist.

Eine sinnvolle Ergänzung in der Erforschung der Frage, ob und wie eine Hyperperfusion mit einer Atrophie, beispielsweise im Hippocampus, vereinbar wäre, würde der Einsatz von kontrastmittelgestützter PE-Tomographie darstellen. Diese kämpft jedoch mit der Problematik der Detektion hoher Blutflüsse in kleinen Regionen aufgrund der limitierten Permeabilität von (getracertem) Wasser durch die Mikrovaskulatur (Berridge et al., 1991). Auch die im Vergleich zur (p)cASL-Technik niedrigere räumliche Auflösung der PET erschwert den Einsatz in diesem Feld (Iida et al., 2000). Eine Bestimmung der fokalen Perfusionsintensität bei abnormen Perfusionsänderungen ist somit technisch erschwert.

Zumindest erwähnenswert ist der Ansatz, eine Perfusionskorrektur aufgrund der Atrophie der grauen Substanz durchzuführen. Der Definition nach wird die cerebrale Perfusion als Blutvolumen pro Masse Gewebe pro Zeiteinheit beschrieben. Die Masse eines homogenen Körpers ist jedoch durch die Dichte bestimmt. Sinkt die Dichte der grauen Substanz infolge einer Atrophie, ist auch die Perfusion nicht mehr ohne Weiteres mit der Perfusion nicht atrophiebedingt veränderter Areale zu bemessen. Ein Ansatz, um diesen Umstand zu berücksichtigen beschreiben Alsop et al. (2008), indem die cerebrale Perfusion voxelweise mit dem Anteil der grauen Substanz am gesamten Voxel verrechnet wird. In einer diesen Umstand berücksichtigenden Studie stellt sich tatsächlich eine Hyperperfusion in der hippocampalen Region in einer Alzheimerkohorte heraus, die ohne die Korrektur verborgen geblieben wäre. Da in unserer Studie ohnehin bereits eine signifikante Hyperperfusion ohne bereinigende Korrekturen festgestellt wurde, bliebe die Implementierung dieses im Prinzip schlüssigen Ansatzes in unserer Studie für das Gesamtergebnis folgenlos.

4.3 Schlussfolgerung

Entgegen der Hypothese, dass Atrophie und Perfusionsminderung miteinander einhergehen, stellen wir fest, dass, vorbehaltlich der Störkraft methodischer Mängel, Mechanismen bestehen müssen, die in atrophierten Hirnarealen eine Hyperperfusion bedingen.

Um auf die Fragestellung nach der Eignung von ASL und MP-RAGE als Sequenzen zur Darstellung von Perfusions- bzw. anatomischer Veränderungen einzugehen, lässt sich abschließend sagen, dass beide Techniken prinzipiell im Stande sind, reproduzierbar Veränderungen festzustellen. Insbesondere die in dieser Studie herangezogene pASL-Technik ist jedoch in der klinischen Applikation mehr als richtungsweisende Maßgabe denn als Methodik zur Erlangung absoluter Perfusionswerte zu verstehen.

4.4 Ausblick

Um das Volumen des Hippocampus und des medialen Temporallappens in die Früherkennung, Differentialdiagnose und Überwachung der Entwicklung neurodegenerativer Erkrankungen einfließen lassen zu können, bedarf es standardisierter Atrophie-Raten der normalen Alterung, mithilfe derer cut-offs einer pathologischen, übermäßigen Atrophie bestimmt werden können. Um die Differenzierbarkeit diverser Demenzursachen voranzutreiben, könnten für die jeweilige Erkrankung sensitive Areale identifiziert werden. Ein Forschungsansatz hierfür könnte die automatisierte Untersegmentierung des Hippocampus (Jack et al., 2011) sein, mit deren Hilfe ein noninvasiver Biomarker zur Verfügung stünde.

Hinsichtlich der Perfusion ist noch immer nicht geklärt, weshalb die Atrophie bestimmter Areale nicht unbedingt mit einem Perfusionsrückgang einhergeht. Dieses Paradox gilt es aufzuklären.

Die ASL-Technik bedarf weiterer Entwicklung und wird sich dieser auch unterziehen. Dem Problem der hohen Anfälligkeit für Bewegungsartefakte könnte beispielsweise mit Korrekturalgorithmen entgegengesteuert werden. Auch eine weitere Lärmreduktion im MR-Tomographen könnte einen Beitrag leisten. Neuere ASL-Implementationen wissen auch zum Beispiel über ein verlängertes Intervall zwischen Labelling und Bildaufnahme von 2000 ms das watershed-Phänomen zu verringern. Es besteht zurecht die Hoffnung, dass die ASL-Technik in den kommenden Jahren methodische Aufwertungen erfahren wird und als derzeit einzige non-invasive Perfusionsquantifizierungstechnologie, nicht nur in der Demenzdiagnostik, klinische Relevanz erhält.

5. Zusammenfassung

M. Alzheimer ist eine neurodegenerative Erkrankung mit weitreichenden Folgen für das Leben der betroffenen Patienten. Auch sozioökonomisch fällt sie ins Gewicht.

Ein Patientenkollektiv der Gedächtnissprechstunde und der Psychiatriestationen des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf unterzog sich von 2012 bis 2015 einem MRT-Routineprotokoll (*PRODI*, Protocol of Dementia Imaging). Anhand von 36 mit M. Alzheimer diagnostizierten Patienten wurden im Vergleich zu Literaturwerten Unterschiede in Volumen und Perfusion diverser Areale herausgearbeitet.

Die Hirnvolumina von Hippocampus, Precuneus, inferiorparietaler und mittlerer temporaler Region waren im Vergleich zu den Werten normaler Alterung signifikant erniedrigt. Außerdem stellten wir in der Patientenkohorte eine signifikante Hyperperfusion im Hippocampus, in der entorhinalen und überwiegend auch in der mittleren temporalen Region fest. Die inferiorparietalen Region indes erschien hypoperfundiert.

Zusätzlich wurden die Perfusionsdifferenzbilder zweier gesunder Probanden, die mit einer bislang nur zu Forschungszwecken zugelassenen Sequenz (MEVIS-3dASL) erstellt wurden, zum methodischen Vergleich herangezogen. Dieser Vergleich zeigte eine deutliche Überlegenheit der Forschungssequenz gegenüber der klinisch etablierten 3D-ASL in den Punkten Auflösung, Perfusionshomogenität und SNR.

Eine aus der Literatur aufgegriffene Theorie lautet, dass das verbliebene Gewebe, der Atrophie geschuldet, kompensatorisch vermehrt durchblutet wird. Ebenfalls denkbar wäre ein *Selection-Bias*, der daraus resultiert, dass lokal lediglich Patienten untersucht wurden, wohingegen die gesunden Kontrollwerte aus nordamerikanischen Studien stammen.

Insbesondere die ASL-Technik bedarf nach wie vor starker methodischer Entwicklung und erfährt diese auch weiterhin. Dem enormen Vorteil der Noninvasivität und der damit breiten Anwendbarkeit stehen zum heutigen Zeitpunkt noch die Anfälligkeit für diverse Artefakte und Unschärfen gegenüber.

5. Summary

M. Alzheimer is a neurodegenerative disease with far-reaching impact on the life of affected patients. Beyond, there is a growing socio-economic interest in handling potential future challenges.

A sample of patients of the psychiatric department of the University Medical Center Hamburg-Eppendorf underwent an MRI-routine-protocol (PRODI, Protocol of Dementia Imaging) from 2012 until 2015. Among them, 36 M. Alzheimer-diagnosed patients were drawn into comparison to healthy control data on volume and perfusion of certain brain areas using MPRAGE and 3DASL sequences.

The brain volume of the hippocampal, precuneus, inferiorparietal and middle-temporal regions were significantly lower compared to healthy aging. Regarding perfusion, we discovered a significant hyperperfusion in the hippocampal, the entorhinal and mostly also inferiorparietal and middle-temporal regions.

Furthermore, perfusion imaging has been conducted among two healthy controls using a MEVIS-3dASL sequence, which until today has not been authorized for clinical application. However, this experimental sequence provided far better results in resolution, homogeneity of perfusion and signal-to-noise-ratio compared to the established sequences.

Contemporary literature suggests a compensatory hyperperfusion as a response to atrophy. We also consider a selection-bias as a result of the comparison of local patients with control data from North America.

The ASL-technique in particular has been under huge modification and improvement in the past years. The enormous advantage of non-invasive and broadly accessible feasibility stands in contrast to a susceptibility to diverse artefacts and inaccuracy.

6. Abkürzungsverzeichnis

PSEN1	Presenilin-Protein
APP-Gen	amyloid precursor protein-Gen
PRODI	Protocol of Dementia Imaging
MPRAGE	Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo
3D-ASL	3-dimensional Arterial Spin Labelling
pASL	pulsed Arterial Spin Labelling
cASL	continuous Arterial Spin Labelling
NO	Stickstoffmonoxid
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomograph
GDS	Global Deterioration Scale
CT	Computertomographie
SPECT	Single-Proton-Emissions-Tomographie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
CBF	Cerebral Blood Flow
SNR	signal-to-noise-ratio
PACS	Picture Archiving and Communication System
ADNI	Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative

7. Bibliografie

GALTON, C. J., PATTERSON, K., XUERE, J. H. & HODGES, J. R. 2000. Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain*, 123 Pt 3, 484-98.

MENDEZ, M. F., MENDEZ, M. A., MARTIN, R., SMYTH, K. A. & WHITEHOUSE, P. J. 1990. Complex visual disturbances in Alzheimer's disease. *Neurology*, 40, 439-43.

PARAKH, R., ROY, E., KOO, E. & BLACK, S. 2004. Pantomime and imitation of limb gestures in relation to the severity of Alzheimer's disease. *Brain Cogn*, 55, 272-4.

CARLESIMO, G. A. & OSCAR-BERMAN, M. 1992. Memory deficits in Alzheimer's patients: a comprehensive review. *Neuropsychol Rev*, 3, 119-69.

PAPASTAVROU, E., CHARALAMBOUS, A., TSANGARI, H. & KARAYIANNIS, G. 2012. The burdensome and depressive experience of caring: what cancer, schizophrenia, and Alzheimer's disease caregivers have in common. *Cancer Nurs*, 35, 187-94.

BICKEL, H. 2016. Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen. *Deutsche Alzheimer-Gesellschaft e.V. Selbsthilfe Demenz*, Informationsblatt 1.

BOESS, F. G., LIEB, M., SCHNEIDER, E., ZIMMERMANN, T. M., DODEL, R. & BELGER, M. 2016. Kosten der Alzheimer-Erkrankung in Deutschland - aktuelle Ergebnisse der GERAS-Beobachtungsstudie. *Gesundheitsökonomie Und Qualitätsmanagement*, 21, 232-241.

FERRI, C. P., PRINCE, M., BRAYNE, C., BRODATY, H., FRATIGLIONI, L., GANGULI, M., HALL, K., HASEGAWA, K., HENDRIE, H., HUANG, Y., JORM, A., MATHERS, C., MENEZES, P. R., RIMMER, E., SCAZUFCA, M. & ALZHEIMER'S DISEASE, I. 2005. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, 366, 2112-7.

ZEMPEL, H. & MANDELKOW, E. 2014. Lost after translation: missorting of Tau protein and consequences for Alzheimer disease. *Trends Neurosci*, 37, 721-32.

REISBERG, B., FERRIS, S. H., DE LEON, M. J. & CROOK, T. 1982. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry*, 139, 1136-9.

ANDREASEN, N., VANMECHELEN, E., VAN DE VOORDE, A., DAVIDSSON, P., HESSE, C., TARVONEN, S., RAIHA, I., SOURANDER, L., WINBLAD, B. & BLENNOW, K. 1998. Cerebrospinal fluid tau protein as a biochemical marker for Alzheimer's disease: a community based follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 64, 298-305.

KLATKA, L. A., SCHIFFER, R. B., POWERS, J. M. & KAZEE, A. M. 1996. Incorrect diagnosis of Alzheimer's disease. A clinicopathologic study. *Arch Neurol*, 53, 35-42.

DE LA TORRE, J. C. 2004. Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma, and dialectics. *Lancet Neurol*, 3, 184-90.

KELLEHER, R. J. & SOIZA, R. L. 2013. Evidence of endothelial dysfunction in the development of Alzheimer's disease: Is Alzheimer's a vascular disorder? *Am J Cardiovasc Dis*, 3, 197-226.

GRAMMAS, P. 2011. Neurovascular dysfunction, inflammation and endothelial activation: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*, 8, 26.

YAMAGATA, K., TAGAMI, M., TAKENAGA, F., YAMORI, Y. & ITOH, S. 2004. Hypoxia-induced changes in tight junction permeability of brain capillary endothelial cells are associated with IL-1beta and nitric oxide. *Neurobiol Dis*, 17, 491-9.

PERRY, G., NUNOMURA, A., HIRAI, K., TAKEDA, A., ALIEV, G. & SMITH, M. A. 2000. Oxidative damage in Alzheimer's disease: the metabolic dimension. *Int J Dev Neurosci*, 18, 417-21.

ROMAN, G. C. & KALARIA, R. N. 2006. Vascular determinants of cholinergic deficits in Alzheimer disease and vascular dementia. *Neurobiol Aging*, 27, 1769-85.

KALARIA, R. N., AKINYEMI, R. & IHARA, M. 2012. Does vascular pathology contribute to Alzheimer changes? *Journal of the Neurological Sciences*, 322, 141-147.

DI MARCO, L. Y., VENNERI, A., FARKAS, E., EVANS, P. C., MARZO, A. & FRANGI, A. F. 2015. Vascular dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease - A review of endothelium-mediated mechanisms and ensuing vicious circles. *Neurobiology of Disease*, 82, 593-606.

ALSOP, D. C., DETRE, J. A., GOLAY, X., GUNTHER, M., HENDRIKSE, J., HERNANDEZ-GARCIA, L., LU, H., MACINTOSH, B. J., PARKES, L. M., SMITS, M., VAN OSCH, M. J., WANG, D. J., WONG, E. C. & ZAHARCHUK, G. 2015. Recommended implementation of arterial spin-labeled perfusion MRI for clinical applications: A consensus of the ISMRM perfusion study group and the European consortium for ASL in dementia. *Magn Reson Med*, 73, 102-16.

POLLOCK, J. M., TAN, H., KRAFT, R. A., WHITLOW, C. T., BURDETTE, J. H. & MALDJIAN, J. A. 2009. Arterial spin-labeled MR perfusion imaging: clinical applications. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 17, 315-38.

REIMER, P., PARIZEL, P. M. & STICHNOTH, F.-A.-. 2003. Klinische MR-Bildgebung Eine praktische Anleitung. *Springer-Verlag Berlin Heidelberg*.

CHEN, J. J., ROSAS, H. D. & SALAT, D. H. 2011a. Age-associated reductions in cerebral blood flow are independent from regional atrophy. *Neuroimage*, 55, 468-78.

FISCHL, B. & DALE, A. M. 2000. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97, 11050-5.

CLARKSON, M. J., CARDOSO, M. J., RIDGWAY, G. R., MODAT, M., LEUNG, K. K., ROHRER, J. D., FOX, N. C. & OURSELIN, S. 2011. A comparison of voxel and surface based cortical thickness estimation methods. *Neuroimage*, 57, 856-65.

WINKLER, A. M., KOCHUNOV, P., BLANGERO, J., ALMASY, L., ZILLES, K., FOX, P. T., DUGGIRALA, R. & GLAHN, D. C. 2010. Cortical thickness or grey matter volume? The importance of selecting the phenotype for imaging genetics studies. *Neuroimage*, 53, 1135-46.

NAKAMURA, K., FOX, R. & FISHER, E. 2011. CLADA: cortical longitudinal atrophy detection algorithm. *Neuroimage*, 54, 278-89.

ZITOVA, B. & FLUSSER, J. 2003. Image registration methods: a survey. *Image and Vision Computing*, 21, 977-1000.

XU, Z., LEE, C. P., HEINRICH, M. P., MODAT, M., RUECKERT, D., OURSELIN, S., ABRAMSON, R. G. & LANDMAN, B. A. 2016. Evaluation of Six Registration Methods for the Human Abdomen on Clinically Acquired CT. *IEEE Trans Biomed Eng*, 63, 1563-72.

PERTHEN, J. E., LANSING, A. E., LIAU, J., LIU, T. T. & BUXTON, R. B. 2008. Caffeine-induced uncoupling of cerebral blood flow and oxygen metabolism: a calibrated BOLD fMRI study. *Neuroimage*, 40, 237-47.

ADDICOTT, M. A., YANG, L. L., PEIFFER, A. M., BURNETT, L. R., BURDETTE, J. H., CHEN, M. Y., HAYASAKA, S., KRAFT, R. A., MALDJIAN, J. A. & LAURIENTI, P. J. 2009. The effect of daily caffeine use on cerebral blood flow: How much caffeine can we tolerate? *Hum Brain Mapp*, 30, 3102-14.

MIDDELKOOP, H. A., VAN DER FLIER, W. M., BURTON, E. J., LLOYD, A. J., PALING, S., BARBER, R., BALLARD, C., MCKEITH, I. G. & O'BRIEN, J. T. 2001. Dementia with Lewy bodies and AD are not associated with occipital lobe atrophy on MRI. *Neurology*, 57, 2117-20.

BOUTAJANGOUT, A., BOOM, A., LEROY, K. & BRION, J. P. 2004. Expression of tau mRNA and soluble tau isoforms in affected and non-affected brain areas in Alzheimer's disease. *FEBS Lett*, 576, 183-9.

GREENE, S. J., KILLIANY, R. J. & ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING, I. 2010. Subregions of the inferior parietal lobule are affected in the progression to Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 31, 1304-11.

JACOBS, H. I., VAN BOXTEL, M. P., JOLLES, J., VERHEY, F. R. & UYLINGS, H. B. 2012. Parietal cortex matters in Alzheimer's disease: an overview of structural, functional and metabolic findings. *Neurosci Biobehav Rev*, 36, 297-309.

VON SAMSON-HIMMELSTJERNA, F., MADAI, V. I., SOBESKY, J. & GUENTHER, M. 2016. Walsh-ordered hadamard time-encoded pseudocontinuous ASL (WH pCASL). *Magn Reson Med*, 76, 1814-1824.

CHO, H., KIM, J. H., KIM, C., YE, B. S., KIM, H. J., YOON, C. W., NOH, Y., KIM, G. H., KIM, Y. J., KIM, J. H., KIM, C. H., KANG, S. J., CHIN, J., KIM, S. T., LEE, K. H., NA, D. L., SEONG, J. K. & SEO, S. W. 2014. Shape changes of the basal ganglia and thalamus in Alzheimer's disease: a three-year longitudinal study. *J Alzheimers Dis*, 40, 285-95.

PETCHARUNPAISAN, S., RAMALHO, J. & CASTILLO, M. 2010. Arterial spin labeling in neuroimaging. *World J Radiol*, 2, 384-98.

RATHAKRISHNAN, B. G., DORAISWAMY, P. M. & PETRELLA, J. R. 2014. Science to practice: translating automated brain MRI volumetry in Alzheimer's disease from research to routine diagnostic use in the work-up of dementia. *Front Neurol*, 4, 216.

BURTON, E. J., BARBER, R., MUKAETOVA-LADINSKA, E. B., ROBSON, J., PERRY, R. H., JAROS, E., KALARIA, R. N. & O'BRIEN, J. T. 2009. Medial temporal lobe atrophy on MRI differentiates Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies and vascular cognitive impairment: a prospective study with pathological verification of diagnosis. *Brain*, 132, 195-203.

WESTON, P. S., NICHOLAS, J. M., LEHMANN, M., RYAN, N. S., LIANG, Y., MACPHERSON, K., MODAT, M., ROSSOR, M. N., SCHOTT, J. M., OURSELIN, S. & FOX, N. C. 2016. Presymptomatic cortical thinning in familial Alzheimer disease: A longitudinal MRI study. *Neurology*, 87, 2050-2057.

WOLZ, R., JULKUNEN, V., KOIKKALAINEN, J., NISKANEN, E., ZHANG, D. P., RUECKERT, D., SOININEN, H., LOTJONEN, J. & ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING, I. 2011. Multi-method analysis of MRI images in early diagnostics of Alzheimer's disease. *PLoS One*, 6, e25446.

SIERRA-MARCOS, A. 2017. Regional Cerebral Blood Flow in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease Measured with Arterial Spin Labeling Magnetic Resonance Imaging. *Int J Alzheimers Dis*, 2017, 5479597.

ANCES, B. M., LIANG, C. L., LEONTIEV, O., PERTHEN, J. E., FLEISHER, A. S., LANSING, A. E. & BUXTON, R. B. 2009. Effects of aging on cerebral blood flow, oxygen metabolism, and blood oxygenation level dependent responses to visual stimulation. *Hum Brain Mapp*, 30, 1120-32.

CHEN, W., SONG, X., BEYEA, S., D'ARCY, R., ZHANG, Y. & ROCKWOOD, K. 2011b. Advances in perfusion magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7, 185-96.

ALSOP, D. C., CASEMENT, M., DE BAZELAIRE, C., FONG, T. & PRESS, D. Z. 2008. Hippocampal hyperperfusion in Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 42, 1267-74.

DESAI, B. S., SCHNEIDER, J. A., LI, J. L., CARVEY, P. M. & HENDEY, B. 2009. Evidence of angiogenic vessels in Alzheimer's disease. *J Neural Transm (Vienna)*, 116, 587-97.

BERRIDGE, M. S., ADLER, L. P., NELSON, A. D., CASSIDY, E. H., MUZIC, R. F., BEDNARCZYK, E. M. & MIRALDI, F. 1991. Measurement of human cerebral blood flow with [15O]butanol and positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab*, 11, 707-15.

IIDA, H., LAW, I., PAKKENBERG, B., KRARUP-HANSEN, A., EBERL, S., HOLM, S., HANSEN, A. K., GUNDERSEN, H. J., THOMSEN, C., SVARER, C., RING, P., FRIBERG, L. & PAULSON, O. B. 2000. Quantitation of regional cerebral blood flow corrected for partial volume effect using O-15 water and PET: I. Theory, error analysis, and stereologic comparison. *J Cereb Blood Flow Metab*, 20, 1237-51.

JACK, C. R., JR., BARKHOF, F., BERNSTEIN, M. A., CANTILLON, M., COLE, P. E., DECARLI, C., DUBOIS, B., DUCHESNE, S., FOX, N. C., FRISONI, G. B., HAMPEL, H., HILL, D. L., JOHNSON, K., MANGIN, J. F., SCHELTENS, P., SCHWARZ, A. J., SPERLING, R., SUHY, J., THOMPSON, P. M., WEINER, M. & FOSTER, N. L. 2011. Steps to standardization and validation of hippocampal volumetry as a biomarker in clinical trials and diagnostic criterion for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7, 474-485 e4.

HAMPEL, H., PADBERG, F. & MÖLLER, H. J. 2003. Alzheimer-Demenz: Klinische Verläufe, diagnostische Möglichkeiten, moderne Therapiestrategien. *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart*.

BEYREUTHER, K., EINHÄUPL, K. M., FÖRSTL, H. & KURZ, A. 2002. Demenzen - Grundlagen und Klinik. *Thieme*.

POUPIN, C. 2015 Warum ist ein Kernspintomograf so laut? *Spektrum der Wissenschaft* [URL] <http://www.spektrum.de/frage/warum-ist-ein-kernspintomograf-so-laut/1360321> aufgerufen am 30.12.2018 um 11:10

CHAPPELL, M., MACINTOSH, B., OKELL, T. 2018 Introduction to Perfusion Quantification Using Arterial Spin Labelling S. 69 OXFORD UNIVERSITY PRESS

8. Danksagung

In erster Linie danke ich Priv. Doz. Dr. rer. nat. Jan Sedlacik für die exzellente Betreuung zu jeder Zeit. Das gesamte Team der Neuroradiologie half zudem mit Anregungen und praktischer Unterstützung inner- und außerhalb der Forschungsbesprechung. Herrn Dr. med. Holger Jahn und Dr. med. univ. Amir Yassari stellten mir Daten und Informationen zur Verfügung und leisteten damit einen unabdingbaren Anteil.

Besondere Unterstützung erfuhr ich durch Patrick Borchert, dessen Leben unvergessen bleibt.

Darüber hinaus gilt unendlicher Dank meiner Familie, meinen Freunden, insbesondere meinen Studienbegleitern Mustafa Pamirsad, Lara-Sophie Wedekind und Tatiana Urbanowicz, sowie meiner Frau Julia.

9. Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt

10. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: