

Aus dem deutschen Zentrum für Neurodegenerative
Erkrankungen e.V. (DZNE) und
der Klinik für Neurologie
der Universitätsmedizin
Magdeburg

Locus coeruleus als Biomarker für
Mild Cognitive Impairment

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Araks Avetisyan
aus Schwerin

Magdeburg 2024

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung

Avetisyan, Araks

Locus coeruleus als Biomarker für Mild Cognitive Impairment

2024 – 89 Bl., 24 Abb., 3 Tab., 1 Anl.

Kurzreferat

Eine zunehmend alternde Gesellschaft führt auch zu vermehrtem Auftreten von Erkrankungen. Dazu gehören insbesondere neurodegenerative Krankheiten wie Demenz, die mit steigendem Alter zunimmt. Die Vorstufe dieser Erkrankung wird als *Mild Cognitive Impairment* (MCI) bezeichnet. Die ersten strukturellen Veränderungen im Gehirn finden bereits vor Symptombeginn statt. Dabei spielt der *Locus coeruleus* (LC) eine prägende Rolle, da die ersten Veränderungen in dieser Hirnstruktur beobachtet werden. Aufgrund dieser Tatsache wird dieser Kern immer weiter in den Fokus der Wissenschaft für die Frühdiagnostik gerückt.

Die aktuellen Diagnosemöglichkeiten für die Demenz und deren prodromales Stadium werden vor allem von invasiven Verfahren wie der Liquorpunktion sowie Bildgebung mit radioaktiver Strahlung bestimmt. Aufgrund der zunehmenden Nachfragen nach Früherkennung von dementiellen Erkrankungen, um eine Lebensstil-Modifikation bzw. Therapieansätze anzuwenden, damit die Symptomausbreitung vermindert wird, ist es wichtig eine alternative, nicht invasive und aussagekräftige Diagnostik zu generieren. Dafür wurden gesunde Kontrollprobanden und MCI-Patienten gegenübergestellt und die Ergebnisse für die neuropsychologische Testung mit dem CERAD-Plus sowie MRT-Aufnahmen des LC untersucht. Dabei ging hervor, dass ein schlechtes Testergebnis auch mit einer verminderten LC-Intensität einhergeht. Damit kann der LC als Biomarker für die Diagnostik von MCI anhand der erhobenen Ergebnisse diskutiert werden. Für die Demenz wurden in neueren Studien Veränderungen bei der LC-Konnektivität zu verschiedenen Hirnarealen nachgewiesen (Liebe et al., 2020; Serra et al.). Die Begutachtung der Konnektivität des LC mit verschiedenen Hirnarealen ermöglicht einen Einblick in den frühen Veränderungen bei Demenzpatienten und Menschen mit MCI. Eine Kombination unterschiedlicher Untersuchungsmethoden ermöglicht eine bessere Diagnostik sowie im Verlauf auch eine Aussage hinsichtlich der Progression der Erkrankung.

Inhaltsverzeichnis

I. Abbildungsverzeichnis	IV
II. Tabellenverzeichnis	VI
III. Abkürzungsverzeichnis	VII
1. Theoretische Grundlagen.....	1
1.1. Epidemiologie der Demenz.....	1
1.2. Pathophysiologie der Demenz.....	3
1.3. Mild Cognitive Impairment	6
1.4. Diagnostik.....	9
1.5. Locus coeruleus	13
2. Einleitung und Zielstellung	17
3. Methoden	19
3.1. Studiendesign.....	19
3.2. Studienteilnehmer	19
3.2.1. Patientenrekrutierung	19
3.2.2. Probandenrekrutierung.....	20
3.3. Modifizierte CERAD-Plus Testbatterie	20
3.4. Olfaktorische Testung	21
3.5. MRT	21
3.6. Analyse der Aufnahmen.....	22
3.7. Statistische Auswertung.....	23
4. Ergebnisse	24
4.1. CERAD-Plus.....	25
4.2. Sniffin Sticks.....	26
4.3. LC-Intensität	26

4.4.	Logistische Regression und Prognose der Gruppenzugehörigkeit	32
4.5.	Unterteilung der Patienten in Subtypen des MCI	34
4.6.	fMRT-LC-Konnektivität.....	35
5.	Diskussion.....	37
5.1.	Neuropsychologische Tests und Sniffin Sticks	37
5.2.	Verminderung der LC-Intensität bei AD und MCI	38
5.3.	Lateralisation des LC	40
5.4.	LC-Konnektivität.....	41
5.5.	LC als Biomarker für MCI.....	42
5.6.	LC als Prognosemarker für Demenz	44
5.7.	Diagnose MCI.....	46
6.	Zusammenfassung.....	48
7.	Ausblick und Limitierung	49
IV.	Literaturverzeichnis.....	VIII
	Danksagung.....	XXII
	Ehrenerklärung	XXIII
	Erklärung zur strafrechtlichen Verurteilung	XXIV
	Lebenslauf	XXV
	Publikationsliste	XXVI
	Anlagen	XXVII

I. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bevölkerungspyramide für Deutschland im Jahr 2020 und einer Voraussage für das Jahr 2050 (Thiel & Statistisches Bundesamt (Destatis), 2021)....	1
Abbildung 2: Darstellung der unterschiedlichen Demenzformen	2
Abbildung 3: Verlaufsentwicklung der Demenz	3
Abbildung 4: Pathologische Ablagerung im Gehirn bei der Alzheimer-Demenz im Vergleich zum gesunden Zustand (Bright Focus Foundation, 2000).....	4
Abbildung 5: Hypothetisches Modell der pathologischen Veränderung im Verlauf einer Demenzerkrankung (Jack, Knopman, et al., 2010)	5
Abbildung 6: Zeitlicher Verlauf der Abnahme der kognitiven Funktion bei der Demenz im Vergleich zum normalen Altern (Sperling et al., 2011)	7
Abbildung 7: Subtypen von MCI mit der Unterteilung der betroffenen Domänen sowie der Prognose zur Entwicklung der jeweiligen Demenzform (Petersen, 2004)	9
Abbildung 8: Projektion und Innervation des LC im gesamten Gehirn (Giorgi et al., 2019; Lin & Vartanian, 2018).....	14
Abbildung 9: Ausschlusskriterien für die MCI-Patienten und Probanden In den beiden Flussdiagrammen wird die Anzahl der MCI-Patienten sowie der Kontrollprobanden gegenübergestellt, sowie die Anzahl der ausgeschlossenen Personen aufgeführt. .	20
Abbildung 10: MRT-Aufnahmen mit den einzelnen Schichten zur Messung des LC (Dordevic et al., 2017) Darstellung der unterschiedlichen Schichten des LC-Messung, dabei konnte die höchste Intensität des LC in den Schichten 3 und 4 gemessen werden. Die Messung wurde im Verhältnis zur Referenzstruktur (R-slice) gesetzt. .	23
Abbildung 11: Graphische Darstellung der z-Werte für die Untertest des CERAD für die Kontrollprobanden und MCI-Patienten.....	25
12: Graphische Darstellung der Ergebnisse des Sniffin Sticks bei MCI-Patienten und Kontrollprobanden.....	26
Abbildung 13: Graphische Darstellung der LC-Intensitäten für den linken LC	27
Abbildung 14: Graphische Darstellung der LC-Intensitäten für den rechten LC.....	28
Abbildung 15: Darstellung der Ergebnisse für den Zusammenhang von dem MMST (hier MMSE) für MCI und Kontrollprobanden (Liebe et al., 2022).....	29
Abbildung 16 b,c,e,f: Darstellung der Ergebnisse für die LC-Intensität rechts und links zwischen Kontrollprobanden und MCI (Liebe et al., 2022).....	30
Abbildung 17: Darstellung positiven Korrelation des MMST zur rechten LC-Intensität bei 7,5 mm.....	31

Abbildung 18: Graphische Darstellung der ROC-Kurve für den rechten LC.....	32
Abbildung 19: Graphische Darstellung der Prognosewahrscheinlichkeit	33
Abbildung 20: Graphische Darstellung der Korrelation zwischen MMST und der rechten LC-Intensität	34
Abbildung 21: Unterteilung der MCI-Patienten in die Subtypen.....	35
Abbildung 22: Darstellung der funktionellen LC-Konnektivität zu verschiedenen Gehirnstrukturen (Liebe et al., 2022)	35
Abbildung 23: LC-Konnektivität zu den unterschiedlichen Hirnregionen für die MCI- Patienten (blau) sowie den gesunden Kontrollprobanden (rot) (Liebe et al., 2022) ...	36
Abbildung 24: Funktionelle LC-Konnektivität bei MCI-Patienten (Liebe et al., 2022).	36

II. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verteilung der MCI-Patienten und der gesunden Probanden	24
Tabelle 2: Gegenüberstellung MCI und Kontrollprobanden für die rs-fMRT- Aufnahmen.....	28
Tabelle 3: Vorhersagewahrscheinlichkeit der Gruppenzugehörigkeit anhand verschiedener einbezogener Variablen.....	33

III. Abkürzungsverzeichnis

ACC	anteriorer cingulärer Cortex
AD	Alzheimer Demenz
APO E	Apolipoprotein E
AUC	Area under the curve
BOLD	Blood Oxygenation Level Dependent
CERAD	Consortium to establish a registry of Alzheimer´s disease
cCT	craniale Computertomographie
cMRT	craniale Magnetresonanztomographie
CSF	Cerebrospinalflüssigkeit
CT	Computertomographie
DZNE	Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen
EADC	European Alzheimer´s Disease Consortium
fMTR	funktionelle Magnetresonanztomographie
FOV	Field-of-view (Bildfeld)
FDG	Fluodesoxyglucose
FTD	Frontotemporale Demenz
GDS	Geriatrische Depressionsskala
LBD	Lewy-Body Demenz
LC	Locus coeruleus
LOC	lateraler okzipitaler Cortex
MCI	Mild Cognitive Impairment
MMST	Mini Mental Status Test
MMSE	Mini Mental State Examination
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
N	Anzahl
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
ROC	Receiver-Operating-Characteristic
Rs-fMRT	Resting-state-funktionelle Magnetresonanztomographie
SD	Standardabweichung
VD	vaskuläre Demenz

1. Theoretische Grundlagen

In Kapitel 1 Theoretische Grundlagen wird auf die Epidemiologie und Charakteristika der Demenz, insbesondere deren prodromales Stadium als *Mild Cognitive Impairment* (MCI), sowie Pathophysiologie und Diagnostik eingegangen. Es wird auch der *Locus coeruleus* (LC) als Biomarker für die Früherkennung beschrieben und dessen Relevanz für die zukünftige Diagnostik und Forschung aufgezeigt.

1.1. Epidemiologie der Demenz

Laut den Schätzungen von der Weltgesundheitsorganisation und *Alzheimer's Disease International* leiden weltweit 50 Millionen Menschen an Demenz (Bickel, 2020). Im Jahr 2020 lebten in Deutschland 1,6 Millionen Menschen mit dieser Erkrankung mit steigender Tendenz für die kommenden Jahre. Die demographische Entwicklung der Welt und insbesondere von Deutschland mit einer zunehmend alternden Gesellschaft erhöht die Prävalenz. Jährlich kommt es zu etwa 300000 neuen Diagnosen. Die Anzahl an Menschen mit einer Demenzerkrankung nimmt aufgrund der geringeren Sterbefälle im Vergleich zur zunehmenden Zahl der Neuerkrankungen kontinuierlich zu. Die Bevölkerungspyramide in Abbildung 1 zeigt die Altersverteilung in Deutschland für das Jahr 2020. Es wird ersichtlich, dass die Zahl der Menschen im hohen Alter stark vertreten ist und auch im weiteren Verlauf ansteigen wird. Schätzungen der deutschen Alzheimer Gesellschaft e.V. zur Folge soll die Zahl der Demenzerkrankten in Deutschland für das Jahr 2050 auf 2,4 – 2,8 Millionen Menschen ansteigen und somit das Gesundheitssystem sowie die Gesellschaft vor gravierenden Problemen stellen (Bickel, 2020).

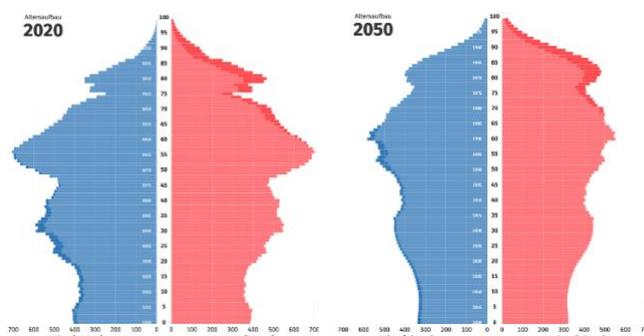


Abbildung 1: Bevölkerungspyramide für Deutschland im Jahr 2020 und einer Voraussage für das Jahr 2050 (Thiel & Statistisches Bundesamt (Destatis), 2021)

Die Bevölkerungspyramide für Deutschland zeigt die Altersverteilung der Bevölkerung für das Jahr 2020 und einer Prognose für 2050. Es lässt sich eine Urnenform für 2050 erkennen, welches auf ein vermehrtes Vorkommen der älteren Bevölkerungsgruppen hinweist.

Bei der Demenz handelt es sich um ein Syndrom, welches mit zunehmendem Alter häufig vorkommt. Diese Erkrankung geht mit einer Funktionsstörung bzw. einem Verlust der kognitiven Leistung einher. Die Auffälligkeiten der Erkrankung finden schleichend statt, die in einer allmählichen Verschlechterung der geistigen Leistung resultieren (Haupt, 2018).

Die Patienten weisen im Anfangsstadium Schwierigkeiten im Kurzzeitgedächtnis und in der Merkfähigkeit auf, die sich dann über die Jahre verschlimmern und in den Verlust von im Leben erworbenen Fähigkeiten sowie Orientierungs- und Denkstörungen gipfeln. Es können auch Sprache, Motorik und Persönlichkeit betroffen sein. Klinisch zeigt der Patient ein Bild der Desorientierung mit fehlender Einstellung zu Zeit, Lokalisation und Person. Der Abbau von emotionalen und sozialen Fähigkeiten wird auch im Zusammenhang mit dieser Erkrankung gebracht. Aufgrund all der Symptome resultiert die Erkrankung in dem Verlust des Vermögens den Alltag zu bewältigen und mündet oftmals in der Pflegebedürftigkeit. Meistens zeigen die Patienten auch eine mangelnde Krankheitseinsicht (Karttunen et al., 2011).

Nach ICD-10 wird die Demenz als „ein Syndrom als Folge einer meist chronischen oder fortschreitenden Krankheit des Gehirns mit Störung vieler höherer kortikaler Funktionen“ beschrieben (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2021). Dabei werden verschiedene Formen unterschieden, die sich aufgrund von neurodegenerativen bzw. vaskulären Veränderungen unterteilen lassen. In Abbildung 2 sind die Demenzformen dargestellt. Die häufigste Demenzform ist die Alzheimer-Demenz (AD) mit 56%, gefolgt von der vaskulären (VD) mit 21% und frontotemporalen Demenz (FD) mit 9% sowie die Lewy-Body Demenz (LBD) mit 2% (Chiu et al., 2006).

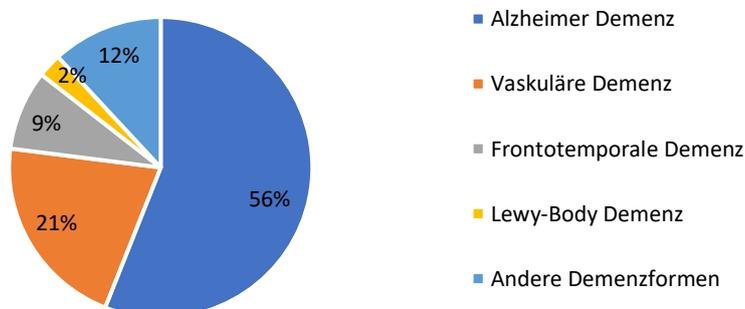


Abbildung 2: Darstellung der unterschiedlichen Demenzformen

Die häufigste Form der Demenz ist die Alzheimer Demenz (56%), gefolgt von der vaskulären (21%) und frontotemporalen (9%) Demenz. Diese Demenzformen können auch als Mischformen vorkommen oder im Rahmen anderer Erkrankungen auftreten. Die mit Parkinson in Verbindung gebracht Lewy-Body Demenz kommt im Vergleich eher selten vor (2%) (Chiu et al., 2006).

Die unterschiedlichen Demenzformen beginnen mit ersten schleichenden Beeinträchtigungen des Gedächtnisses. In Abbildung 3 wird der Verlauf der Demenz aufgezeigt, die mit dem *Mild Cognitive Impairment* (MCI) beginnt, welche als leichte kognitive Beeinträchtigung als prodromales Stadium der Demenz gesehen wird (Gomersall et al., 2017). Des Weiteren wird die Demenz in drei Stadien aufgeteilt, die nach dem Schweregrad der Erkrankung gemessen an der Zunahme des Gedächtnisverlustes sowie weiterer Beeinträchtigungen von alltäglichen Aufgaben klassifiziert werden (Giau et al., 2019). Patienten, die eine mittelgradige bis schwere Demenz aufweisen, sind auf Hilfe angewiesen, da sie den Alltag nicht mehr eigenständig bewältigen können (Knopman & Petersen, 2014a).



Abbildung 3: Verlaufsentwicklung der Demenz

Die ersten Auffälligkeiten der kognitiven Beeinträchtigung als MCI stellen die Vorstufe der Demenz, die je nach Schweregrad in leichte, mittelgradige und schwere Demenz unterteilt werden kann.

MCI, als Vorstufe der Demenz gewinnt für die Frühdiagnostik und für mögliche Therapieansätze immer mehr an Wert in der Wissenschaft und findet sich wiederholt im Fokus der Forschung (Dubois & Albert, 2004; Gauthier et al., 2006; Gomersall et al., 2017).

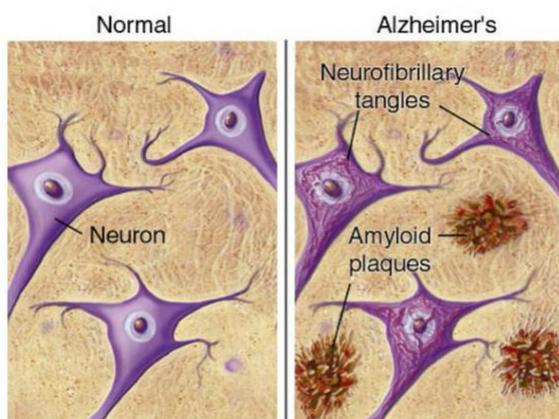
1.2. Pathophysiologie der Demenz

Zum Verständnis des Pathomechanismus muss zunächst betrachtet werden, ob es sich um eine primäre oder sekundäre Demenz handelt. Die primäre Demenz geht mit einem chronischen Zustand und mit Veränderungen des Gehirns einher, welche irreversibel sind, wohingegen die sekundäre Demenz infolge von unterschiedlichen Erkrankungen oder Mangelzuständen wie z.B. Vitamin B12-Mangel auftreten kann und somit bei Beseitigung der Ursache eine Verbesserung des Gesundheitszustands bis hin zur vollständigen Genesung erreicht werden kann (Müller et al., 2017; Prince et al., 2014).

Bei der primären Demenz werden verschiedene Mechanismen bei der Ursacheneinstellung unterschieden. Zum einen kommt es bei der vaskulären Demenz zu Mikroinfarkten im Gehirn, die einen Verlust von bestimmten Gehirnarealen, die u.a. für die Gedächtnisfunktion notwendig sind, herbeiführen, zum anderen kann

sie auch als Mischform aus degenerativen und vaskulären Veränderungen auftreten (Korczyn et al., 2012).

Bei der Lewy-Body-, frontotemporalen und Alzheimer-Demenz kommt es zur progredienten neurodegenerativen Veränderung im Gehirn mit Synapsenverlust. Bei der Alzheimer-Demenz ist der Prozess der Pathophysiologie durch zwei Faktoren gekennzeichnet, die sich auf molekularer Ebene abspielen. Dazu zählen die Bildung von Tau-Fibrillen sowie die Entstehung von amyloiden Plaques (Higuchi et al., 2002; Wider & Wszolek, 2008). Durch einen fehlerhaften Prozess wird das Protein nicht mehr abgebaut und das überschüssige β -Amyloid führt bei der Alzheimer-Demenz zur Plaquebildung, welches sich extrazellulär ansammelt und nicht mehr abgebaut werden kann (Jacobs et al., 2015). Diese Ansammlung wird mittlerweile auch mit der Auslösung einer neuroinflammatorischen Reaktion in Zusammenhang gebracht, die zum Zelluntergang führt (Shen et al., 2013). Im Gegensatz dazu reichern sich die Tau-Fibrillen intrazellulär an, welche normalerweise für die Aufrechterhaltung der Struktur und der Stabilisierung der Mikrotubuli verantwortlich sind. Durch pathologische Prozesse kommt es zur Veränderung der Tau-Proteine, die sich im Inneren der Zelle zu Fibrillen zusammenschließen und die Stabilität der Zelle nicht mehr gewährleisten können (Braak & del Tredici, 2012). Neuropathologisch lassen sich die Amyloidplaques und Tau-Fibrillen in den Gehirnen von Demenzpatienten aufzeigen, wie es schematisch in Abbildung 4 dargestellt ist.



© 2000 BrightFocus Foundation

 BrightFocus®
Foundation
Cure in Mind. Cure in Sight.

Abbildung 4: Pathologische Ablagerung im Gehirn bei der Alzheimer-Demenz im Vergleich zum gesunden Zustand (Bright Focus Foundation, 2000)

Bei der Alzheimer-Demenz lagern sich Amyloid-Plaques extrazellulär an, während sich intrazellulär pathologische Tau-Proteine zu Bündeln von Neurofibrillen ansammeln und die Stabilität der Zelle beeinträchtigen. Beide Mechanismen führen zum Zelluntergang (Braak & del Tredici, 2012).

Durch diese Fehlfunktionen der beiden Proteine kommt es zur Degeneration der Neurone sowie zur Apoptose der Zellen mit Atrophie in den Gehirnbereichen, die für das Gedächtnis und das Lernen verantwortlich sind, wie z.B. die Großhirnrinde im Temporal- und Frontallappen sowie der Hippocampusformation (Montine et al., 2012; Morris, 2005). Die Atrophie resultiert in einer Hirnvolumenabnahme in diesen Gehirnstrukturen. Dadurch kommt es auch zu einem kortikokortikalen Diskonnektionssyndrom, sodass die neuronalen Verbindungen im Kortex verloren gehen. Diese Veränderungen werden bestimmten Cortexarealen zugeschrieben. Neuste Erkenntnisse zeigen jedoch, dass diese Pathophysiologie auch bereits subkortikal im Bereich des *Locus coeruleus* stattfinden (Delbeuck et al., 2007). Die pathologischen Veränderungen finden noch vor Beginn der Symptome statt und sind deshalb ein wichtiger Ansatzpunkt in der Frühdiagnostik. In Abbildung 5 wird ein hypothetisches Modell mit veränderten Biomarker in Abhängigkeit des klinischen Krankheitsstadiums dargestellt. Der Beginn bildet die langsame und progrediente Akkumulation von β -Amyloid mit einer daraus resultierenden synaptischen Dysfunktion, gefolgt von einer Beschädigung der Neuronen durch die Tau-Proteine. Dies alles findet noch im präklinischen Stadium statt, die zu Veränderungen im Gehirn führen und dann in der Phase des MCI mit leichten kognitivem Symptombeginn mit der Magnetresonanztomographie (MRT) aufgezeigt werden können (Sperling et al., 2011).

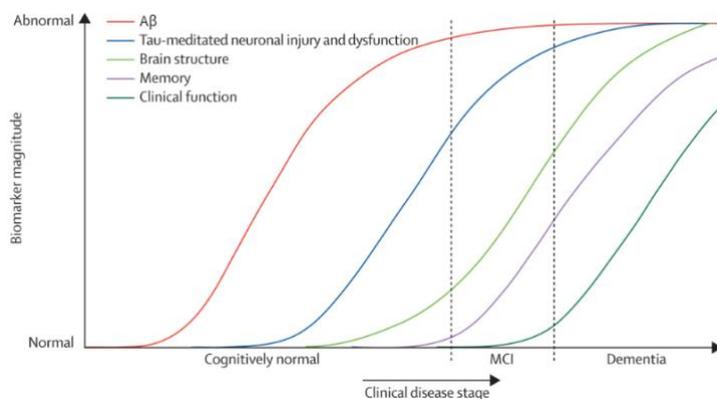


Abbildung 5: Hypothetisches Modell der pathologischen Veränderung im Verlauf einer Demenzerkrankung (Jack, Knopman, et al., 2010)

Die ersten Veränderungen deuten sich in der präklinischen Phase mit einer Akkumulation von β -Amyloid, Synapsenverlust und Schädigung der Neurone durch Tau-Proteine an. Diese führen gemeinsam zu Schäden der Gehirnstruktur, welche im Stadium des MCI verfolgt werden kann, noch bevor die Erkrankung Demenz die vollständige klinische Symptomatik eröffnet (Sperling et al., 2011).

Zahlreiche Untersuchungen der letzten Jahre konnten mit hoher diagnostischer Stärke eine Verschlechterung des Riechvermögens bei Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen wie Parkinson oder Alzheimer-Demenz feststellen (Eibenstein et al., 2005a; Hüttenbrink et al., 2013; Roberts et al., 2016a; Wilson Schneider et al., 2007; Yu et al., 2018). Auch bei leichten kognitiven Beeinträchtigungen scheint die olfaktorische Störung der kognitiven vorauszugehen. Die olfaktorische Störung liegt in der Volumenminderung des Bulbus olfactorius begründet (Hüttenbrink et al., 2013).

Sowohl bei der AD als auch bei MCI lässt sich eine Atrophie des olfaktorischen Kortex mit dem MRT aufzeigen (Vasavada et al., 2015). Der Geruchsverlust bei Demenz und Parkinson-Patienten liegt wohl an der Ansammlung von Neurofibrillen und Amyloidplaques im olfaktorischen Gehirnbereich (Wilson, Arnold, et al., 2007). Nach der derzeitigen Literatur scheint die Beeinträchtigung des Geruchs anderen klinischen Symptomen vorauszugehen, wodurch der Geruchstest eine Möglichkeit der Früherkennung darstellt und auch als frühzeitiger Biomarker für die Diagnose von MCI als auch im weiteren Verlauf für die Demenz vorgeschlagen und teilweise auch verwendet wird (Devanand et al., 2010; Wilson et al., 2009).

Als mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung von Demenz gelten vor allem ein hohes Alter, ein niedriger Bildungsstand sowie verschiedene Grunderkrankungen wie eine Hypertension oder vaskuläre Veränderungen (Tervo et al., 2004). Außerdem wird auch noch eine genetische Komponente in Betrachtung gezogen, nämlich das Vorhandensein von einem bzw. zwei $\epsilon 4$ Allelen im Gen des Apolipoproteins E (APO E) (Bertram et al., 2010).

1.3. Mild Cognitive Impairment

Die Prävalenz von *Mild Cognitive Impairment* (MCI) in der Bevölkerung beträgt bei Menschen über 65 Jahren 10 – 25% (Luck et al., 2007).

Eine altersgerechte Beeinträchtigung der kognitiven Leistung spielt in der Differenzierung zu MCI eine wichtige Rolle. Um eine sichere Abgrenzung zu der altersassoziierten Vergesslichkeit und schwindenden Gedächtnisleistung von der pathologischen leichten kognitiven Beeinträchtigung vorzunehmen, ist es elementar sich nachfolgende Kriterien für MCI bewusst zu machen. Laut Petersen et al. und der *Mayo Clinic* werden folgende Merkmale zusammengefasst (Petersen, 2004).

- Subjektive Beschwerden über gestörtes Gedächtnis bzw. Bestätigung durch das soziale Umfeld

- Keine Beeinträchtigung des Alltags: Ausführung alltäglicher Aufgaben möglich
- Erhalt der essentiellen kognitiven Fähigkeiten
- Objektiv bewertete abnorme Gedächtnisfunktion für das jeweilige Alter
- Abwesenheit von Demenz

Diese Diagnosekriterien werden auch von den amerikanischen Institutionen wie *National Institute on Aging* sowie der *Alzheimer's Association* bestätigt und um den Faktor ergänzt, dass die Patienten teilweise Schwierigkeiten mit funktionellen Aufgaben wie z.B. Einhalten von Termine bzw. das Zahlen Rechnungen haben, aber die Unabhängigkeit im Alltag größtenteils bewahrt bleibt (M. S. Albert et al., 2011).

Die kognitive Dysfunktion setzt sich aus folgenden Domänen zusammen: Lernen und Gedächtnis, Sprache, räumliche-visuell, exekutive und psychomotorische Fähigkeiten. Bei MCI-Patienten genügt es, wenn eine der fünf Domänen beeinträchtigt ist, wohingegen bei Alzheimer-Demenz mehrere Domänen Schaden genommen haben. Das Vergessen von Terminen oder Namen nimmt mit dem Alter zu, jedoch zeigt die Frequenz die Pathologie an (Knopman & Petersen, 2014b).

Der kognitive Verfall von MCI-Patienten ist stärker im Vergleich zu Menschen im gleichen Alter und ähnlicher Ausbildung wie in Abbildung 6 gezeigt. Als Abgrenzung zur Demenz ist zu nennen, dass keine Störung der alltäglichen Gewohnheiten bei MCI-Patienten vorhanden ist (Dubois & Albert, 2004).

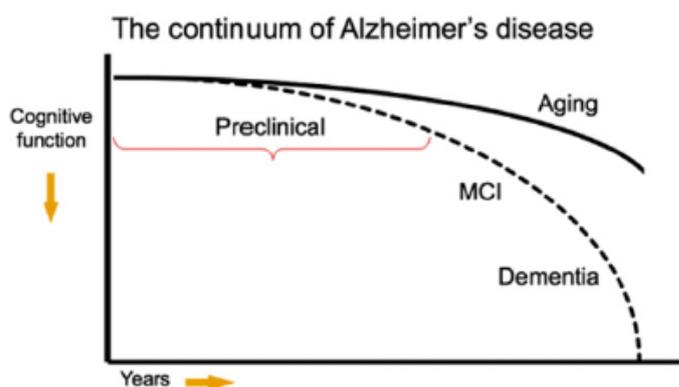


Abbildung 6: Zeitlicher Verlauf der Abnahme der kognitiven Funktion bei der Demenz im Vergleich zum normalen Altern (Sperling et al., 2011)

Es wird deutlich, dass MCI als Vorstufe der Demenz angesehen wird und leichte kognitive Funktionsstörungen bereits früher klinisch auffällig werden. Die gesunde Bevölkerung dagegen weist keine so starke Abnahme der kognitiven Fähigkeit auf (Sperling et al., 2011).

Der Übergang zwischen normaler altersgerechter kognitiver Beeinträchtigung und der Diagnose Demenz wird durch den Begriff MCI vervollständigt. Die Beeinträchtigung von Aufmerksamkeit, Denkvermögen und Gedächtnis nimmt stärkere Ausmaße an als die alters- und bildungsentsprechende Leistung (Farias et al., 2009). Deshalb wird in der Literatur MCI als Vorstadium der Demenz gewertet, die jährlich in 10 - 15% der Fälle in eine Demenz übergehen kann (Busse et al., 2003; Petersen, 2016; Petersen et al., 1997). Wobei es auch Studien gibt, die aufzeigen, dass MCI reversibel ist und nicht zwangsläufig in einer Progredienz ausarten muss (Gomersall et al., 2017). Die genaue Konversionsrate von MCI zur Demenz liegt an der Form der Demenzerkrankung und inwieweit das Gedächtnis bzw. andere Domänen betroffen sind.

In der Literatur wird von Petersen et al. eine Unterteilung in die amnestische und nicht amnestische Form vorgenommen (Petersen et al., 1997). Anhand der Abbildung 7 lässt sich der Sachverhalt genauer darstellen. Bei dem amnestischen Subtyp ist primär das Gedächtnis betroffen, wohingegen die nicht amnestische Form keine Beeinträchtigung des Gedächtnisses miteinschließt, sondern andere kognitiven Dysfunktionen wie Aufmerksamkeit, Sprache oder exekutive Funktion begutachtet (Giau et al., 2019). Zusätzlich zu der Unterteilung in die beiden Typen, lässt sich auch eine Differenzierung vornehmen, die die Anzahl der verschiedenen Domänen berücksichtigt. Je nachdem, ob eine oder mehrere Domänen betroffen sind, wird eine Unterteilung vorgenommen, um somit eine Prognose zu der jeweiligen Demenzform vorherzusagen. Patienten, bei denen mehrere Domänen betroffen sind, haben eine höhere Wahrscheinlichkeit eine Demenz zu entwickeln (Giau et al., 2019; Petersen et al., 2009). Patienten mit der nicht amnestischen MCI neigen dazu eine andere Form der Demenz zu entwickeln wie z.B. die frontotemporale Demenz bzw. Lewy-Body Demenz. Der amnestische Subtyp hingegen bei den mehreren Domänen betroffen sind, weist eine hohe Möglichkeit auf, dass eine Alzheimer-Demenz entstehen wird (Giau et al., 2019).

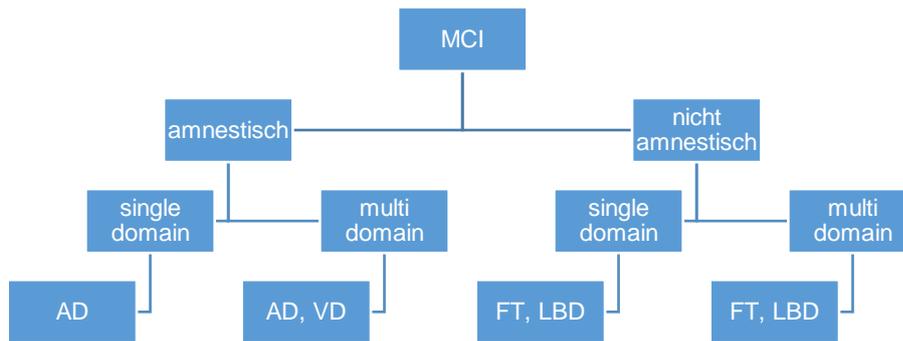


Abbildung 7: Subtypen von MCI mit der Unterteilung der betroffenen Domänen sowie der Prognose zur Entwicklung der jeweiligen Demenzform (Petersen, 2004)

MCI wird abhängig von der Beteiligung des Gedächtnisses in amnestische und nicht amnestisch unterteilt. Zusätzlich erfolgt eine Differenzierung anhand der Anzahl der betroffenen Domänen, die dann eine Prognose hinsichtlich der zu entwickelnden Demenzform ermöglichen (Petersen, 2004).

Somit ist die frühzeitige Erkennung von leichter kognitiver Beeinträchtigung und die Diagnose MCI wichtig, um geeignete Therapiemaßnahmen rechtzeitig zu ergreifen, um nicht nur eine kognitive Leistungsverbesserung zu erzielen, sondern auch eine Progredienz der Erkrankung Demenz zu verhindern.

Es muss bei der Diagnoseerhebung auch eine mögliche Depression abgeklärt werden, da depressive Symptomatik auch mit einer Beeinträchtigung der kognitiven Leistung einhergeht. Hierbei ist der Übergang von Depression zur Demenz häufig fließend und schwierig einzuschätzen, ob die kognitive Beeinträchtigung aufgrund einer psychiatrischen oder neurodegenerativen Erkrankung zustande kommt. Bei Verbesserung der kognitiven Leistung durch Behandlung der Depression, kann eine Demenz vorerst jedoch ausgeschlossen werden. Dennoch muss die Depression als potenzieller Risikofaktor weiterhin beobachtet und als mögliche Entwicklung einer Demenz in Betracht gezogen werden (Korczyn & Halperin, 2009) .

1.4. Diagnostik

Für die Diagnostik von Demenz wird ein breites Spektrum an medizinischen Untersuchungsmethoden in Anspruch genommen. Dafür kommen sowohl invasive Verfahren in Form von Punktionen als auch Bildgebung mittels Magnetresonanz- und Computertomographie (CT) sowie das Durchführen von neuropsychologischen Tests zum Einsatz, um das Gesamtbild bei der Diagnosestellung zu vervollständigen. Die Anamnese mit klinischer Untersuchung sowie die Fremdanamnese sind ebenso unverzichtbarer Bestandteil der Diagnostik.

- **Invasiv**

Um den Liquor cerebrospinalis, die auch als cerebrospinale Flüssigkeit (CSF) bezeichnet wird, zu untersuchen, findet eine invasive Lumbalpunktion statt. Bereits in der Prodromalphase der Erkrankung sind veränderte Proteinkonzentrationen im Liquor nachweisbar. Der Nachweis der Biomarker β -Amyloid und den Tau-Proteinen gibt Auskunft über die Krankheit (Giau et al., 2019). Jedoch wird die Indikation zur Untersuchung meist erst nach ersten klinischen Symptomen gestellt, sodass ein frühzeitiges Screening aufgrund der unerwünschten Nebenwirkungen und der Invasivität des Verfahrens nicht in Frage kommt. Die Aussagekraft ist zwar sehr gut, dennoch müssen die Risiken bei symptomlosem Verlauf bzw. Patienten mit leichten Symptomen abgewogen werden, da durch die Punktion vielfältige Komplikationen wie Schmerzen infolge eines Liquorlecks, Blutungen, Infektionen an der Punktionsstelle sowie zerebrale Einklemmungen auftreten können (Strupp & Katsarava, 2009).

- **Neuropsychologische Tests**

Für die Diagnose einer Demenz zeigt sich ein breites Spektrum an neuropsychologischen Tests, die schnell Auskunft über das Vorliegen einer kognitiven Beeinträchtigung geben können. Zu den unterschiedlichen Verfahren zählen der klassische Uhrentest, der Mini Mental Status Test (MMST), Demenz-Detection-Test (DemTec), Test zur Früherkennung von Demenzen mit Depressionsabgrenzung (TFDD), Montreal Cognitive Assessment Test (MoCA) sowie die CERAD-Plus Testbatterie (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, & Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2016). Der Uhrentest nach Shulman ist ein einfaches und schnelles Verfahren zur Beurteilung erster kognitiver Störungen. Dafür erhält der Patient einen aufgezeichneten Kreis mit der Aufforderung das fehlende Ziffernblatt in der richtigen Reihenfolge der Zahlen zu ergänzen und eine bestimmte Uhrzeit anhand selbst eingefügter Zeigerblätter für die Stunde und Minute einzuzeichnen. Damit wird die visuelle Orientierung mit der Merkfähigkeit und dem Gedächtnis gezielt untersucht. Die Auswertung erfolgt mit einer Bewertung nach Schulnoten von 1 bis 6, wobei die 1 sehr gute Leistungen aufzeigt mit chronologischer Verschlechterung der Bewertung (Shulman, 2000).

Nachfolgend wird auf die CERAD-Plus Testbatterie eingegangen, da dieser Bestandteil der vorliegenden Arbeit ist.

- **CERAD-Plus**

Das Akronym CERAD steht für *Consortium to establish a registry of Alzheimer's Disease*. Mit diesem neuropsychologischen Test wird das Ziel verfolgt eine neurodegenerative Erkrankung objektiv und vergleichbar zu eruieren. Die Testbatterie wurde 1987 vom National Institute of Aging entwickelt und 1997 von der Universität Basel ins Deutsche übersetzt, um einen Diagnosestandard im deutschsprachigen Raum zu schaffen. Das Untersuchungsverfahren gliedert sich in verschiedenen Untertests, die die Elemente Sprache, Orientierung, Episodisches Gedächtnis sowie konstruktive Praxis aufzeigen (Barth et al., 2005; Fillenbaum et al., 2008).

Der anfängliche Test, welcher als CERAD bezeichnet wird, besteht aus folgenden Bestandteilen:

- Verbale Flüssigkeit: Kategorie „Tiere“
- Boston Naming Test
- Mini-Mental Status Examination
- Wortliste Lernen, Abrufen und Wiedererkennen
- Figuren Abzeichnen und Abrufen

Der erste Teil des Testes soll die verbale Produktionsfähigkeit und auch das semantische Gedächtnis bewerten. Mit dem Boston Naming Test, der hier in einer verkürzten Variante mit 15 Objekten durchgeführt wird, soll die Wortfindung und -benennung mit der visuellen Komponente verbinden. Der MMST untersucht alle Komponenten, die bei der Demenz beeinträchtigt sind, dazu zählen Orientierung, Konzentrations- und Merkfähigkeit, Sprache und konstruktive Praxis. Die Wortlisten mit den einzelnen Lerndurchgängen sollen die unmittelbare Merkfähigkeit aufzeigen mit nachfolgendem Abrufen und auch Wiedererkennen. Dadurch wird auch die Diskriminierungsfähigkeit der gelernten Wörter von aufgezeigten nicht gelernten Wörtern beurteilt. Die verzögerte verbale Merkfähigkeit sowie das Aufzeigen von Speicherdefiziten spielen hierbei eine wichtige Rolle. Die visokonstruktive Praxis wird mit dem Untertest des Figuren Abzeichnens realisiert und mündet in einer verzögerten figuralen Merkfähigkeit (Barth et al., 2005).

Um auch die exekutiven Funktionen zu berücksichtigen, wurde die Testbatterie mit folgenden Aufgaben ergänzt: Trail Making A und B. Außerdem wurde die phonematischen Wortflüssigkeit anhand von S-Wörtern hinzugefügt, sodass der vollständige CERAD-Plus Test entstand (Verhülsdonk et al., 2015).

Die Validität des Testes wurde in einer multizentrischen Studie mit 16 Kliniken durchgeführt bei der gezeigt wurde, dass der Test zwischen gesunden Probanden und Patienten mit Demenz unterscheidet. Die Sensitivität für den Test beträgt 98% und die Spezifität 87% (Aebi, 2002). Die Testgütekriterien der Auswertungsobjektivität, Retest-Reliabilität sowie Validität wurden untersucht und für gut befunden (Morris et al., 1989). Die Auswertung erfolgt über alters-, ausbildungs- und geschlechtskorrigierten z-Werte im Vergleich zur gesunden Population.

- **Bildgebung**

Die Leitlinie für Demenzerkrankung für Deutschland empfiehlt bei einem dementiellen Syndrom eine craniale Computertomographie (cCT) oder eine craniale Magnetresonanztomographie (cMRT) durchzuführen, um mögliche Veränderungen im Gehirn zu beurteilen (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, & Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2016). Da es sich bei der Computertomographie (CT) um ein Verfahren mit Strahlenbelastung und somit auch möglicher Gefährdung des Patienten handelt, eignet sich dieses Verfahren nicht als Screening-Methode, da die Abwägung einer Strahlenbelastung bei einem gesunden Organismus vorgenommen werden muss. Auch die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) arbeitet mit radioaktiver Strahlung und spielt für die Diagnostik eine wichtige Rolle. Dabei kann zum einen ein Amyloid-PET durchgeführt werden, um die Plaqueablagerungen im Rahmen einer Demenz nachzuweisen bzw. ein Fluodesoxyglucose – PET (FDG-PET), wodurch der zerebrale Metabolismus sichtbar gemacht und die Hirnareale mit reduziertem Stoffwechsel lokalisiert werden können (Foster et al., 2007; Johnson et al., 2013). Auch die Single-Photon-Emissions-Tomographie arbeitet mit einem Radiopharmakon. Beide Verfahren sind nicht nur minimal invasiv durch die intravenöse Applikation von radioaktiven Substanzen, sondern weisen auch eine Strahlenbelastung auf, sodass sie für Verlaufsuntersuchungen bzw. eine mehrfache Anwendung nicht geeignet sind, da beim Patienten Schäden auftreten können (Pimlott & Ebmeier, 2007).

Deshalb wird in dieser Arbeit die Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) untersucht, da die Demenz mit Atrophieerscheinungen im gesamten Gehirn, insbesondere in der Hippocampusformation gekennzeichnet ist (Visser et al., 1999). Zusätzlich können mit der Bildgebung weitere Ursachen wie Tumore, ein Normaldruckhydrozephalus oder ein subdurales Hämatom ausgeschlossen werden (Knopman & Petersen, 2014b). Neueste Forschungen hinsichtlich der Bildgebung und

der Weiterentwicklung der MRT-Protokolle ermöglichen es auch den *Locus coeruleus* zu visualisieren (Tona et al., 2017).

Es wurde eine Neuromelanin-sensitive Methode entwickelt, um den *Locus coeruleus* aufgrund seines Gehalts an dem Neuromelaninpigmenten darzustellen (Sasaki et al., 2016). Damit eröffnet sich die Möglichkeit einer nicht invasiven *in vivo* Darstellung des *Locus coeruleus* (Dahl et al., 2019). Studien zeigten bereits, dass mithilfe von Schnittaufnahmen, die die sich 7,5 – 10 mm unter den *Colliculi inferiores* befinden, ein optimaler Cut-off-Wert für die Untersuchung des LC mit dem MRT ermittelt werden und somit eine Diskriminierungsrate zwischen gesunden Probanden und Patienten dargestellt werden konnte (Dordevic et al., 2017). Aufgrund dieser Forschungsergebnisse wurden in dieser Arbeit die MRT-Aufnahmen in den aufgeführten Sequenzen untersucht.

Zusätzlich zu den herkömmlichen MRT-Verfahren hat sich seit einige Jahre eine neue Methode etabliert, die auch als Resting-State-funktionelle MRT (rs-fMRT) bekannt ist. Dabei befindet sich das Gehirn im Ruhezustand ohne äußere Einflüsse und es werden die einzelnen Interaktionen zwischen den Hirnarealen untersucht. Die Methode beruht auf den Effekt des *Blood Oxygenation Level Dependent* (BOLD), welcher die neuronalen Aktivitäten im Gehirn darstellt (Liebe et al., 2020).

Veränderte Aktivitäten konnten bei verschiedenen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen nachgewiesen werden. Für die Demenz wurden in neuerer Studien Veränderungen bei der LC-Konnektivität zu verschiedenen Hirnarealen nachgewiesen (Liebe et al., 2020; Serra et al., 2018). Die Begutachtung der Konnektivität des LC mit verschiedenen Hirnarealen ermöglicht einen Einblick in den frühen Veränderungen bei Demenzpatienten und Menschen mit MCI.

1.5. Locus coeruleus

Der *Locus coeruleus* (LC) ist ein bilateral vorkommendes Kerngebiet im Hirnstamm, welches sich in der vorderen Rautengrube der dorsalen Brückenhaube kaudal von den *Colliculi inferiores* des Mesencephalons befindet und sich bis in den vierten Ventrikel ausbreitet (Benarroch, 2018; Dordevic et al., 2017). Makroskopisch ist der Kern durch seine blau-schwarze Farbe zu erkennen, die aufgrund des vorhandenen Neuromelanins zustande kommt, welches als Nebenprodukt in der Monoaminsynthese anfällt (Brunnström et al., 2011). Der LC ist die Hauptquelle für den Neurotransmitter Noradrenalin, welcher im gesamten Gehirn wirkt. Als sogenannter Neuromodulator

sorgt der Neurotransmitter für die Kommunikation von Nervenzellen untereinander. Die Projektion der efferenten Fasern des LC betreffen Neocortex, Hippocampus, Amygdala, Thalamus, Cerebellum und Rückenmark wie in Abbildung 8 dargestellt. (Benarroch, 2018; Kelly et al., 2017). Damit erfüllt es wesentliche Aufgaben im zentralen Nervensystem und ist beteiligt an Gedächtnisvorgängen, der Orientierung, Aufmerksamkeit und bei Stressreaktionen. Der LC kann in verschiedene Teile unterteilt werden, die zu verschiedenen Arealen des Gehirns Verbindungen besitzen. Die Fasern aus dem rostralen Bereich projizieren in das Vorderhirn und ins Diencephalon, wohingegen die kaudalen Bereiche ihre Efferenzen zum Rückenmark und Cerebellum leiten. Unabhängig von der Projektion zu verschiedenen Neuronen im Gehirn, ist in Abbildung 8 dargestellt, dass auch Astrozyten und zerebrale Blutgefäße innerviert werden (Giorgi et al., 2019). Außerdem reguliert diese Hirnstruktur auch noch die synaptische Plastizität und die Schmerzreaktion. Es befindet sich ca. 45000 - 50000 Neuronen in beiden LC des erwachsenen Menschen. Mithilfe ihrer Projektion zum Hippocampus ist der LC an der Langzeitpotenzierung und -depression der synaptischen Plastizität und somit der Gedächtnisfunktion beteiligt (Dahl et al., 2019).

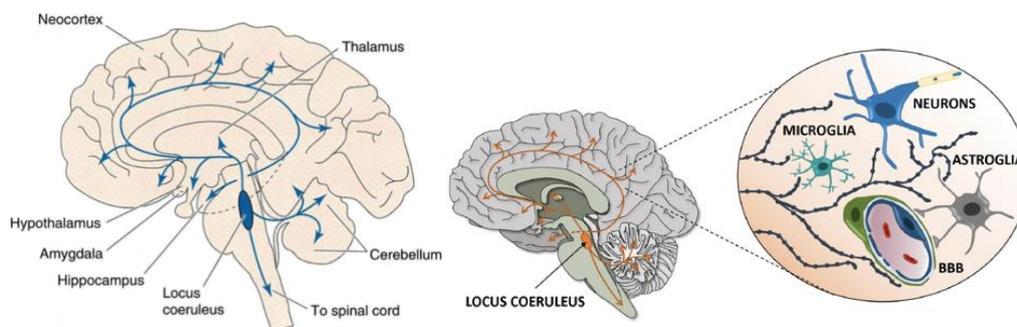


Abbildung 8: Projektion und Innervation des LC im gesamten Gehirn (Giorgi et al., 2019; Lin & Vartanian, 2018)
 Der LC sendet seine Efferenzen in verschiedenen Bereichen des Gehirns, wie zum Neocortex, Thalamus, Hippocampus, Cerebellum und Rückenmark. Dabei werden nicht nur die Neurone innerviert, sondern auch die Astrozyten und zerebralen Blutgefäße (Dahl et al., 2019).

Der LC rückte in den letzten Jahren immer wieder in den Fokus der Wissenschaft, da viele neurodegenerative Erkrankungen mit einer Veränderung dieser Struktur in Zusammenhang gebracht werden (Betts et al., 2019; Dordevic et al., 2017; Grudzien et al., 2007). Darauf beruhend fand der LC auch Aufmerksamkeit mit kognitiven Beeinträchtigungen und wurde in der Forschung berücksichtigt. Es wurde festgestellt, dass der Verlust von LC-Neuronen bei der Alzheimer-Demenz und Parkinson größer

ist als der derzeitige Wissenstand es hergab (Brunnström et al., 2011; Zarow et al., 2003).

Die Tatsache, dass der Verlust der Neuronen und damit des sinkenden Gehalts an Noradrenalin mit einer Atrophie des LC verbunden ist, kann als diagnostisches Mittel in der Bildgebung fungieren (Dordevic et al., 2017; Zweig et al., 1988). Des Weiteren wurde dieser Verlust auch bereits in frühen Stadien der Demenz erfasst, sodass der LC auch als Frühdiagnostikmarker sowie als prognostische Struktur gesehen werden kann (Jacobs et al., 2015; Theofilas et al., 2017). Die ersten Auffälligkeiten, die mit einer Demenzerkrankungen einhergehen, sind die hyperphosphorylierten Tau-Proteine, die mehrere Jahre vor Krankheitsbeginn und Ausprägung der Symptome in den Axonen der LC-Neurone gefunden werden können und im Verlauf dann auch in den Neuronen des LC, die dann schlussendlich zum symptomatischen Hervortreten der Krankheit führen (Braak et al., 2011). Damit zeigen die neusten Forschungen, dass der *Locus coeruleus* infolge einer Demenzerkrankung Degenerationen aufweist, noch bevor klinische Symptome eintreten, sodass sich diese Struktur im Gehirn als mögliche Frühdiagnoseparameter bzw. Biomarker eignet und als Screening-Methode verwendet werden kann (Brunnström et al., 2011; Dordevic et al., 2017; Zarow et al., 2003).

Mit zunehmendem Alter zeigt der LC Verfallserscheinungen, die aufgrund von molekularen Prozessen stattfinden (Grudzien et al., 2007). Dabei wird auch deutlich, dass der LC altersabhängigen Schwankungen unterliegt und bis zu einem Alter von 40 - 59 Jahren zunimmt und anschließend an Größe verliert. Bei jungen Menschen herrscht eine niedrige LC-Intensität (Shibata et al., 2006).

Aufgrund seiner Größe und Lage war es schwer diese Hirnstruktur zu untersuchen, weshalb der Kern nicht von Beginn an in die Pathophysiologie der kognitiven Beeinträchtigung eingegangen ist. Mithilfe neuester MRT-Untersuchungsmethoden ist es nun möglich die Struktur auch aufgrund seines Neuromelaningehalts kenntlich zu machen (Sasaki et al., 2016).

Zudem schüttet der LC auch weitere Neuromodulatoren aus wie z.B. Galanin oder das Neuropeptid Y, welche einen protektiven Effekt hinsichtlich der Pathogenese der AD besitzen (Angelucci et al., 2014; Counts et al., 2010; Spencer et al., 2016). Zusätzlich zu seinen bereits genannten Funktionen, darf auch diese neuroprotektive Wirkung des Noradrenalins aus dem LC nicht unberücksichtigt bleiben, da dies als Schutz vor dem Altersprozess des Gehirns betrachtet wird. Noradrenalin schützt vor Neuroinflammation durch die Regulation von inflammatorischer Genexpression und

sorgt auch für den Abbau von β -Amyloid durch die Aktivierung von Mikroglia. Dabei wird nicht nur die pro-inflammatorische Genexpression unterdrückt, sondern auch die anti-inflammatorischen Gene gefördert (Giorgi et al., 2019). Durch seine ungünstige Lage zum vierten Ventrikel ist der LC Toxinen und oxidativem Stress ausgesetzt, sodass sich dort die ersten neurodegenerativen Veränderungen aufzeigen (Weinshenker, 2018). Damit wird deutlich, dass der Verlust von Noradrenalinproduzierenden Zellen sowohl Einfluss auf das Gedächtnis als auch auf die Integrität und die Gesundheit des Gehirns hat (Dahl et al., 2019).

2. Einleitung und Zielstellung

Durch die zunehmend alternde Gesellschaft kommt es auch zur Anhäufung von verschiedenen Erkrankungen, die nicht nur den betroffenen Menschen belasten, sondern auch die Familie, die Gesellschaft und auch das Gesundheitssystem. Eine wichtige Erkrankungsgruppe, dessen Prävalenz mit steigendem Alter zunimmt, sind die neurodegenerativen Veränderungen wie z.B. Demenz. Meistens wird die kognitive Beeinträchtigung in einem Stadium entdeckt, in dem eine Therapie kaum noch möglich ist und der zunehmende Verfall der geistigen Fähigkeit nur noch beobachtet werden kann. In der Medizin gibt es eine Reihe von Therapiemöglichkeiten, die ihre höchste Wirksamkeit im besten Fall dann entfalten können, wenn eine Krankheit im frühen Stadium bzw. sogar noch vor Symptombeginn entdeckt wird. In diesem Fall können verschiedene Therapieansätze verwendet bzw. Lebensstil-Modifikationen getroffen werden, um eine Progression der Erkrankung zu verhindern.

Das Frühstadium der Demenz wird als MCI bezeichnet und geht mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen einher, die noch nicht den Alltag einschränken und somit nicht als Demenz klassifiziert werden. Die Diagnostik in diesem Stadium gestaltet sich aufgrund fehlender Screening-Maßnahmen schwierig, da es keine geeigneten und zuverlässigen Verfahren gibt, dieses prodromale Stadium der Krankheit zu erfassen. Die Diagnosemethoden sind entweder invasiv und bergen somit auch Komplikationen für einen gesunden Patienten oder können nur im Rahmen der Bildgebung durch ein CT oder PET, welche Strahlenbelastungen hervorrufen, erreicht werden. Die Methoden, welche am schonendsten für die Patienten sind, können mit dem MRT und neuropsychologischen Tests realisiert werden.

Das Ziel ist es deshalb bereits die ersten Veränderungen im Gehirn, die im Verlauf mit kognitiven Einschränkungen einhergehen zu erfassen und ein diagnostisches Tool zu entwickeln, welches frühzeitig und zielgerecht die Diagnose von MCI stellt bzw. die Prognose zur Entwicklung einer Demenz herbeiführt. Dabei soll nicht nur der LC als geeignete Hirnstruktur verwendet werden, sondern eine Kombination mit neuropsychologischem Test geschaffen werden, um eine frühe Diagnose zu stellen und somit auch verschiedenen Therapieansätzen die Möglichkeit geben die Progression zu verlangsamen und im besten Fall zu stoppen.

Der LC ist eine kleine blau-schwarzer Kern im Pons, welcher Noradrenalin produziert und in Kommunikation mit zahlreichen Hirnstrukturen steht wie dem Cortex, dem Hippocampus sowie dem Rückenmark. Die ersten neurodegenerativen

Veränderungen, die dann zur Demenz führen, werden dem LC zugeschrieben. Der Verlust der Konnektivität zu bestimmten Hirnstrukturen mit denen der LC kommuniziert, kann ebenso Aufschluss über die Erkrankung geben. Aufgrund dieser Tatsache soll untersucht werden, ob die Hypothese bestätigt werden kann, dass der LC als Biomarker für MCI fungiert und für die Diagnostik verwendet werden kann. Darauf beruhend kann in naher Zukunft ein Risikomodell mit geeigneten Bio- und Prognosemarkern etabliert werden, um eine mögliche Erkrankung mit eventueller Progression vorherzusagen.

3. Methoden

Die Studie wurde unter dem Titel „Bestimmung des optimalen Cut-Off-Wertes für das Locus Coeruleus-zu-Pons-Intensitätsverhältnis im MRT als klinischen Biomarker für Alzheimer Krankheit und leichte kognitive Beeinträchtigung (MCI)“ im Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) Magdeburg sowie in Kooperation mit dem Universitätsklinikum Magdeburg durchgeführt.

3.1. Studiendesign

Es handelt sich um eine klinische Querschnittstudie, die im DZNE und der neurologischen Universitätsklinik in Magdeburg realisiert wurde. Dabei wurden gesunde Probanden als Kontrollgruppe gewählt und Patienten mit MCI gegenübergestellt. Die ethische Zustimmung erfolgte über die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg.

3.2. Studienteilnehmer

Die Teilnahme an der Studie fand freiwillig statt und wurde von dem DZNE geleitet. Der Zeitraum der Studie erstreckte sich von Februar 2019 bis März 2020.

3.2.1. Patientenrekrutierung

Die Patienten wurden durch die neurologische Gedächtnissprechstunde des DZNE Magdeburgs vorgegeben. Die Diagnose von MCI wurden von erfahrenen Neurologen der Gedächtnissprechstunde gestellt. Dabei fand aufgrund der geeigneten Teilnahme am MRT eine Selektion der Patienten statt. Die Ausschlusskriterien waren das Vorhandensein von Metallgegenständen im Körper, welche eine Kontraindikation für das MRT darstellen würden. Für die Studie wurden 37 Patienten ausgewählt, wovon 21 männlich und 16 weiblich waren. Die Altersbreite war von 48 bis 87 Jahre. Dabei wurden nicht nur das Geschlecht und das Geburtsdatum erfasst, sondern auch die berufliche Ausbildung berücksichtigt. Einige Patienten brachen die neuropsychologische Testung ab, sodass die Ergebnisse nicht vollständig zur Verfügung stehen. In Abbildung 9 sind die MCI-Patienten sowie Kontrollprobanden gegenübergestellt.

3.2.2. Probandenrekrutierung

Die Probendenauswahl erfolgte über die Datenbank des DZNE sowie externer Rekrutierung. An der Studie nahmen 25 gesunde Probanden teil, wovon 15 männlich und 10 weiblich waren. Die Altersbreite erstreckt sich von 50 und 83 Jahren. Dabei wurden die ausgewählten Probanden in Alter, Geschlecht und Anzahl an Bildungsjahren zu den ausgewählten Patienten abgestimmt. Ausgeschlossen wurden Probanden mit schlechter Qualität der MRT-Aufnahmen. Zudem gab es teilweise nicht genügend abgestimmte Probanden zu den jeweiligen Patienten, sodass diese nicht in die Auswertung aufgenommen wurden.

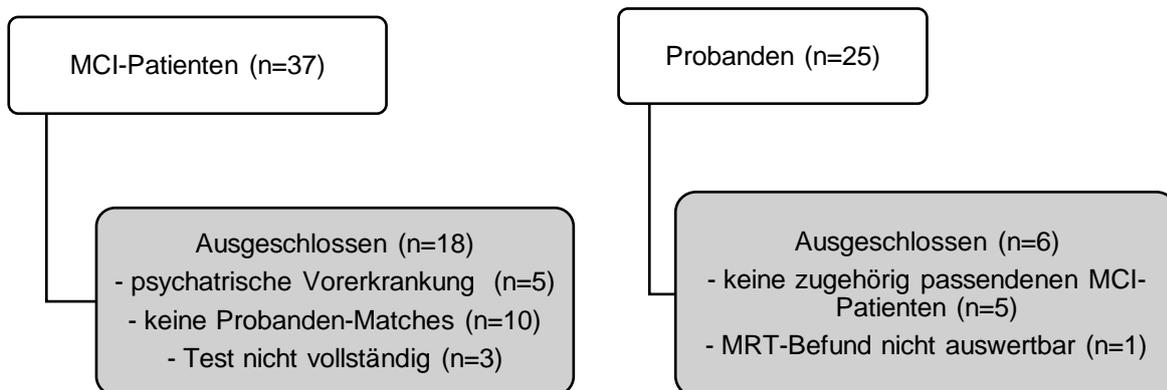


Abbildung 9: Ausschlusskriterien für die MCI-Patienten und Probanden

In den beiden Flussdiagrammen wird die Anzahl der MCI-Patienten sowie der Kontrollprobanden gegenübergestellt, sowie die Anzahl der ausgeschlossenen Personen aufgeführt.

3.3. Modifizierte CERAD-Plus Testbatterie

Im Rahmen der Studie erfolgte die Teilnahme an der CERAD-Plus Testbatterie, die abhängig vom jeweiligen Patienten bzw. Probanden ca. 45 - 60 Minuten dauerte. Folgende Aufgaben wurden im Test realisiert:

- Uhrentest
- Verbale Flüssigkeit: Kategorie „Tiere“
- Boston Naming Test
- Mini-Mental Status
- Wortliste Lernen
- Figuren Abzeichnen
- Wortliste Abrufen
- Wortliste Wiedererkennen
- Figuren Abrufen
- Trail Making A und B
- Phonematische Flüssigkeit: S-Wörter

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte nach dem dafür vorgesehenen CERAD-Auswertungsprogramm der *Memory Clinic* in Basel (<https://www.memoryclinic.ch/de/>). Dabei wurden die Ergebnisse im Zusammenhang zu alters- und ausbildungsspezifischen Charakteristika analysiert und verglichen, sodass die Abweichung, die durch die z-Werte angegeben werden, den Vergleich zur entsprechenden Population darstellt und Unterschiede zur Diagnosefindung beitragen. Außerdem wurde der Uhrentest ergänzend dem herkömmlichen CERAD-Plus vorangestellt, da es als diagnostisches Kriterium eine hohe Relevanz in der Praxis besitzt.

Es erfolgte zusätzlich noch die Erfassung des Fragebogens der Geriatrische Depressionsskala (GDS) zur Beurteilung einer senilen Depression sowie die Untersuchung zur olfaktorischen Fähigkeit mittels sogenannten *Sniffin Sticks*.

3.4. Olfaktorische Testung

Zur Erfassung der olfaktorischen Funktion erfolgte die Untersuchung mit dem *Sniffin´ Sticks* nach Kobal et al. (Kobal et al., 1996). Dabei wurde die Identifikation von Gerüchen ermittelt. Bei der Prüfung wurden den Patienten und gesunden Probanden zwölf verschiedenen Gerüche anhand von Stiften mit darin enthaltenen Duftstoffen dargeboten und unter beiden Nasenlöchern gehalten. Die Teilnehmer konnten aus einem Lösungsvorschlag von vier Gerüchen die jeweilige Antwort wählen. Es konnten anhand der richtigen Antwort, Punktwerte von 0 bis 12 erreicht werden.

3.5. MRT

Die MRT-Untersuchung wurde mit dem Siemens MAGNETOM Verio 3T Skyra Scanner mit einem 32-Kanal phased-array brain coil (Siemens Healthineers, Erlangen) der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg durchgeführt. Der Kopf der Probanden wurde mithilfe des Originalkissen Junior (Tempur World, Inc.) immobilisiert, um eine adäquate Sequenz aufnehmen zu können und gleichzeitig den Patientenkomfort zu gewährleisten. Jeder Probanden wurden mittels strukturellem MRT, Resting-State fMRT (rs-fMRT) und Neuromelanin-sensitivem Turbo-Spin-Echosequenzen aufgenommen. Für die Aufnahme der LC-Struktur war es wichtig eine hochauflösende T1-Wichtung Turbo-Spin-Echo (TSE) zu nutzen. Dafür wurden folgende Parameter verwendet, die auch in Dordevic et al. für die MRT-Aufnahmen eingesetzt wurden:

Flächenauflösung: 0,5 x 0,5 mm²; Bildfeld = Field-of-view (FOV): 192 mm x 192 mm; Matrix: 384 x 384; Schichtdicke: 2,5 mm; Zwischenschichtenabstand 0,5 mm; Echozeit: 10 ms; Wiederholungszeit: 634 ms; Turbo Factor: 3; Bandbreite: 221Hz/Pixel; Scandauer: 10 Minuten 50 Sekunden. Es wurden 14 axiale Schichten senkrecht zum 4. Ventrikel ausgerichtet (Dordevic et al., 2017).

Für die rs-fMRT-Aufnahmen mit geschlossenen Augen wurden T2*-gewichtete Echo-planar-Aufnahmen mit folgenden Parametern verwendet: Echozeit = 30 ms, Wiederholungszeit = 2,0s, Sichtfeld 220mm, 66 axiale Schichten parallel zu der anterior-posterioren Kommissur. Die Parameter der einzelnen Aufnahmen wurden gemäß Liebe et al. durchgeführt (Liebe et al., 2022).

3.6. Analyse der Aufnahmen

Die Auswertung der Signalintensitäten der MRT-Aufnahmen erfolgte mithilfe der FSL Software Bibliothek (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki>; Oxford, UK), um eine quantitative Bewertung der hochauflösenden T1-gewichteten Bilder zu gewährleisten. Vor der Bildanalyse wurden alle Aufnahmen einer Sinc-Interpolation mit rechteckigem Fenster von 11 Voxel mit einer Flächenauflösung von 0,25mm mithilfe des FSL-Flirts unterzogen.

Aufgrund der Ergebnisse von Dordevic et al. wurde diese Untersuchungsregion in 5 Schichten je 2,5mm unterteilt, beginnend unterhalb der Referenzschicht (R-slice) auf Höhe der *Substantia nigra pars compacta* und des *Colliculus inferior*. Dabei wurde gezeigt, dass die höchste Intensität des LC in den Schichten 3 und 4 auftritt, die sich 7,5 bzw. 10mm unterhalb des *Colliculus inferior* befinden (Dordevic et al., 2017). Darauf beruhend wurden die nachfolgende Untersuchung mit diesen Schichtaufnahmen durchgeführt. Die Auswertung der Daten erfolgte für die Schichtdicken 7,5 sowie 10 mm unterhalb des *Colliculus inferior*. Für jede Schicht wurden vier Punkte für die Auswertung gewählt, dazu zählen der linke und rechte LC und die linke sowie rechte pontine Referenzregion. Dabei wurde die höchste Intensität mithilfe von `fslmaths` and `fslstats` berechnet. Für die Ergebnisse wurde die maximale Intensität des linken LC (left LC) mit der dazugehörigen Referenzregion des linken Pons (left reference) dividiert. Das gleiche Vorgehen wurde für die rechte Seite angewandt, bei der die Intensität des rechten LC mit der pontinen Referenzstruktur der rechten Seite ins Verhältnis gesetzt wurde. In Abbildung 10 sind die gemessenen Strukturen dargestellt.

Mit dieser Auswertungsmethode ergaben sich zwei Werte für jeden Schnitt, da der linke und rechte LC separat betrachtet wurden.

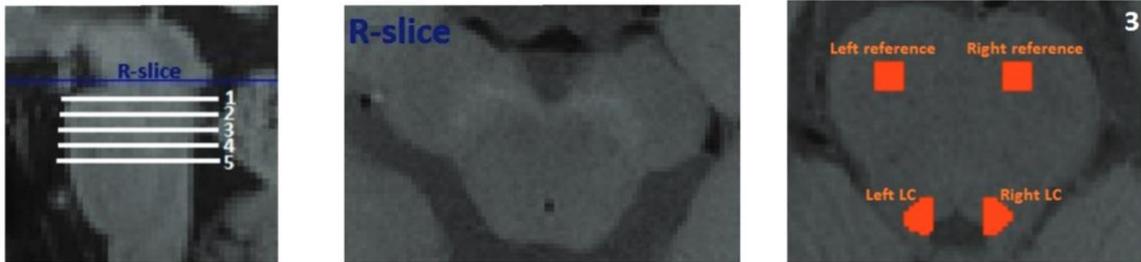


Abbildung10: MRT-Aufnahmen mit den einzelnen Schichten zur Messung des LC (Dordevic et al., 2017) Darstellung der unterschiedlichen Schichten des LC-Messung, dabei konnte die höchste Intensität des LC in den Schichten 3 und 4 gemessen werden. Die Messung wurde im Verhältnis zur Referenzstruktur (R-slice) gesetzt.

3.7. Statistische Auswertung

Der Unterschied zwischen den Gruppen wird in absoluten Zahlen oder in Prozenten angegeben. Die Durchschnittswerte werden als Mittelwert \pm Standardabweichung aufgezeigt. Um einen Gruppenunterschied und die Signifikanz zu kalkulieren, erfolgte ein T-Test mit der Annahme einer gleichen Varianz, diese wurde mithilfe von Microsoft Excel 16.47.1 durchgeführt. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte unter Verwendung der Software *SPSS Statistic Subscription* 1.0.0.1508 (SPSS, Chicago, IL, USA). Als signifikant wurden Ergebnisse von $p < 0,05$ gewertet.

4. Ergebnisse

Im nachfolgenden Kapitel werden die Ergebnisse der Studie dargestellt. Dabei werden zuerst die MCI und die Probanden anhand ihrer Charakteristika gegenübergestellt. Die Werte sind als Mittelwert (MW) und der dazugehörigen Standardabweichung (SD) aufgezeigt.

Tabelle 1: Verteilung der MCI-Patienten und der gesunden Probanden

	MCI N=19	Kontrolle N=19	p-Wert
Geschlecht (m/w)	11/8	11/8	1
Frauen in %	42,1	42,1	
Alter (MW±SD)	74 ± 8,3	73,3 ± 8,1	0,8
Spanne	51 – 85	50 – 83	
Bildungsjahre (MW±SD)	13,3 ± 2,5	14,4 ± 2,2	0,15
Spanne	8 – 16,5	11 – 18	

Tabelle 1 zeigt die Geschlechts- und Altersverteilung der 19 MCI-Patienten sowie der dazugehörigen Probanden. Der Anteil der Frauen beträgt 42,1% ($p=1$). Der Altersdurchschnitt beträgt bei den Patienten $74 \pm 8,3$ Jahre mit einer Altersspanne 51 – 85 Jahre. Die Probanden sind im Durchschnitt $73,3 \pm 8,1$ Jahre alt und weisen eine Altersspanne von 50 – 83 Jahre auf. Die beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant voneinander.

Die Verteilung der Bildungsjahre der MCI-Patienten reicht von 8 bis 16,5 Jahren und der Mittelwert beträgt $13,3 \pm 2,5$ Jahre. Die Probanden weisen einen Wert von $14,4 \pm 2,2$ Jahre auf und zeigen eine Spanne der Bildungsjahre von 11 - 18 Jahren an. Es gibt keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Geschlechts, Alters und den Bildungsjahren bei den MCI-Patienten verglichen mit der Kontrollgruppe. Die Kontrollprobanden erreichten bei dem MMST einen Wert von mindestens 26. Der Mittelwert beträgt $28,9 \pm 1$. Die MCI-Patienten hingegen weisen Ergebnisse von $25,8 \pm 2,5$ auf.

4.1. CERAD-Plus

Für die Auswertung des CERAD-Plus wurden die alters-, ausbildungs- und geschlechtsbezogenen z-Werte herangezogen und in Abbildung 11 für die einzelnen Untertest graphisch dargestellt.

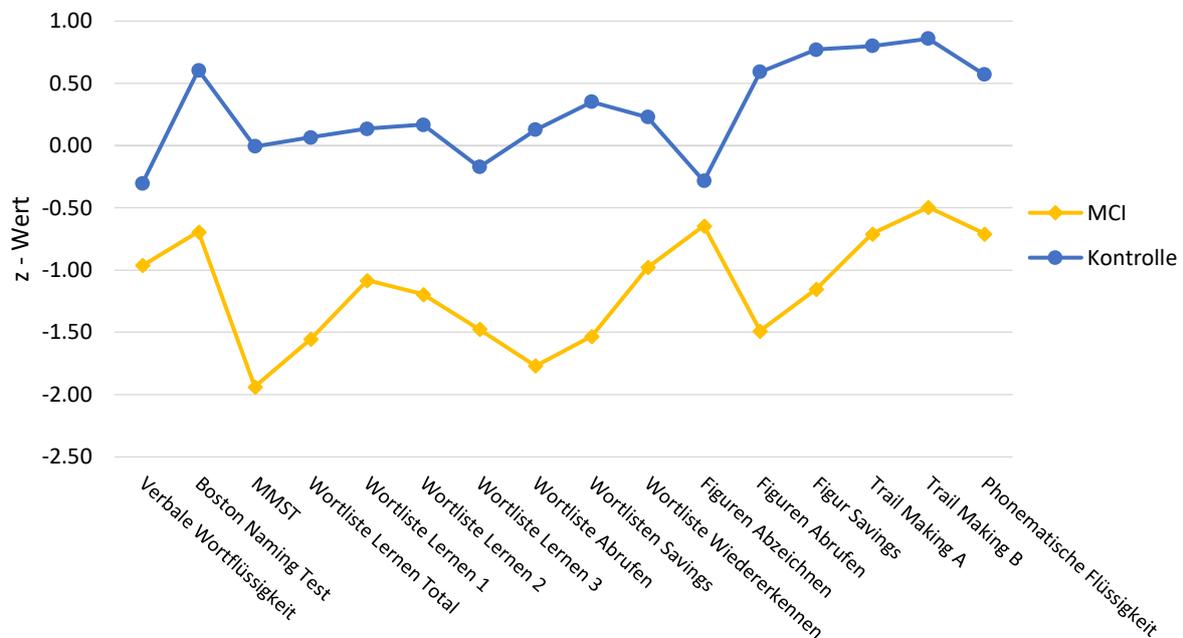


Abbildung 11: Graphische Darstellung der z-Werte für die Untertest des CERAD für die Kontrollprobanden und MCI-Patienten

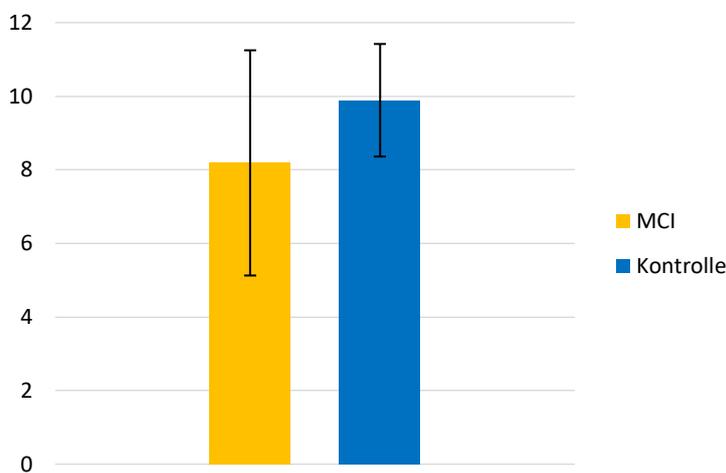
Die Abbildung zeigt für die Kontrollgruppe (blau) z-Werte, die etwas über den Durchschnitt und minimal darunter liegen. Im Vergleich dazu sind die Werte für die MCI-Patienten (gelb) schlechter als die gesunden Probanden und zeigen in allen Untertest unterdurchschnittliche Ergebnisse ($p < 0,05$).

Grundsätzlich ist zu erkennen, dass die Ergebnisse der Kontrollprobanden (blau) besser sind als die der MCI-Patienten (gelb). Die gesunde Gruppe zeigt Werte an, die im ähnlichen Bereich liegen wie die alters- und ausbildungsentsprechenden Gruppen. Lediglich für die Untertest wie Verbale Wortflüssigkeit (-0,3), der dritte Lerndurchgang (-0,17) und das Abzeichnen der Figuren (-0,28) liegen die Werte minimal unter den Durchschnittswerten.

Die MCI-Patienten zeigen in allen Test unterdurchschnittliche Ergebnisse mit z-Werten von -0,64 bis -1,77. Dabei wurde für alle Untertests ein signifikanter Unterschied zwischen MCI-Patienten und Kontrollprobanden ermittelt ($p < 0,05$).

4.2. Sniffin Sticks

Die Untersuchung mit den *Sniffin Sticks* wurde im Anschluss der neuropsychologischen Testung durchgeführt. Dabei konnte eine maximale Punktzahl von zwölf bei allen richtig benannten Gerüchen erreicht werden. Von den 19 Kontrollprobanden wurde einer ausgeschlossen, da eine bekannte Geruchsstörung vorlag. Die gesunde Gruppe erreichte einen Mittelwert von $9,9 \pm 1,5$. Die Ergebnisse sind in Abbildung 12 graphisch dargestellt. Die Verteilung der Punktzahl lag bei 7 – 12. Bei den MCI-Patienten lag der Wert bei $8,2 \pm 3,1$, wobei die Spanne von 0 – 12 reichte. Gleichzeitig liegen die Ergebnisse für 3 Patienten nicht vor, da sie eine Teilnahme an dem Test aus persönlichen Gründen verweigerten. Es konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p=0,045$)



12: Graphische Darstellung der Ergebnisse des Sniffin Sticks bei MCI-Patienten und Kontrollprobanden

Die olfaktorische Testung zeigt bei MCI-Patienten (gelb) ein geringeres Geruchsvermögen als bei den Kontrollprobanden (blau).

4.3. LC-Intensität

Die nachfolgenden Diagramme stellen den Zusammenhang der LC-Intensität der Schichten 7,5mm (1) bzw. 10mm (2) und den Probanden bzw. Patienten her. Dabei wurden die Seiten separat betrachtet.

In Abbildung 13 zeigt sich, dass die Werte unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit variieren. Dabei ist auch ersichtlich, dass die Intensität des linken LC bei den Patienten teilweise auch höher ist als bei den gegenübergestellten Probanden. Damit lässt sich sagen, dass bei dem linken LC für beide Schichten keine Regelmäßigkeit der LC-

Intensität zu erkennen ist, die eine Gruppenzugehörigkeit als Patient oder Kontrollproband zulässt.

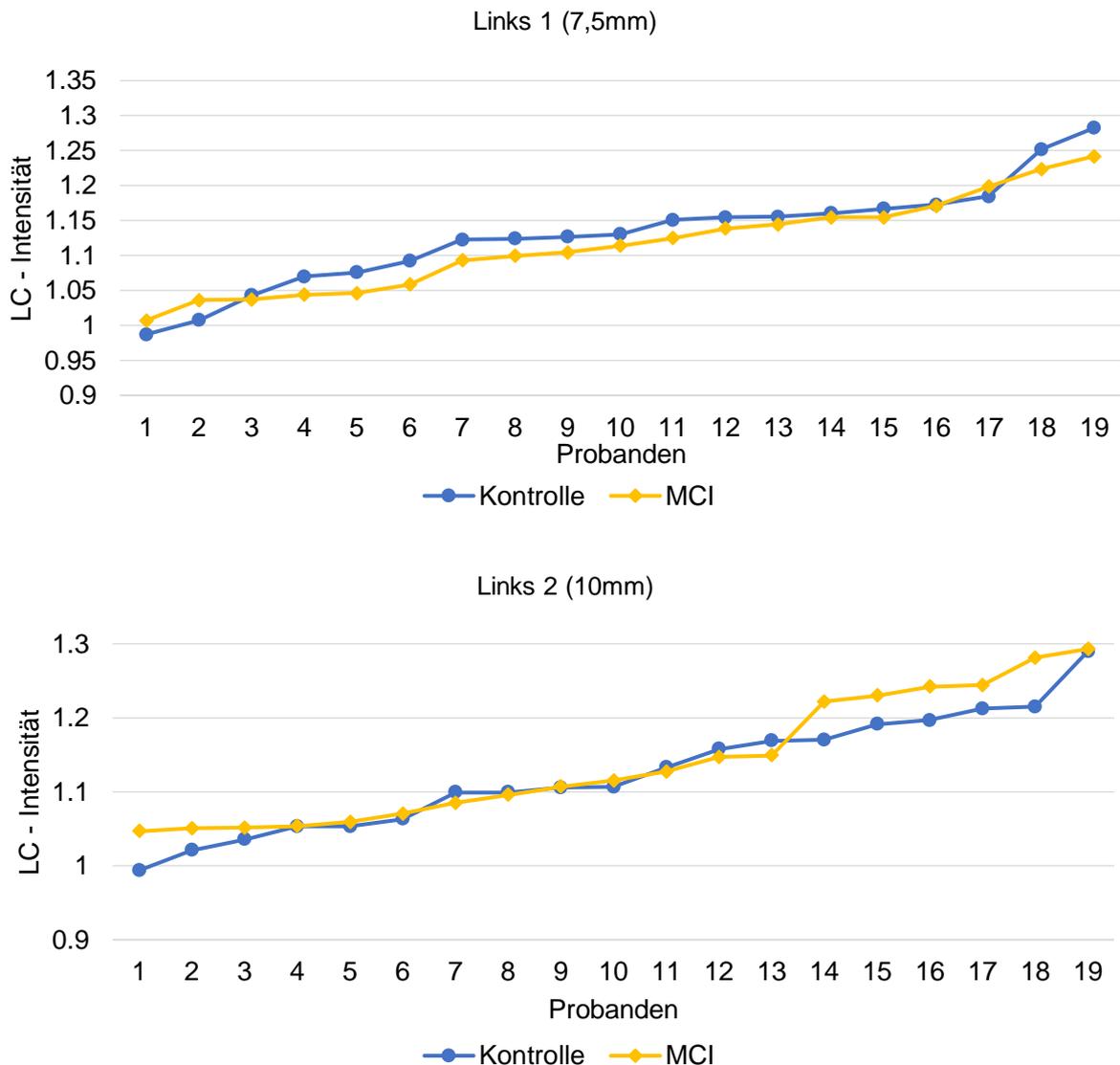


Abbildung 13: Graphische Darstellung der LC-Intensitäten für den linken LC

Beide Abbildungen zeigen keine eindeutige Zuordnungsmöglichkeit als Patienten und Kontrollprobanden.

Vergleichend dazu sind in den Abbildung 14 die Graphen für den rechten LC auf gleicher Schichthöhe wie beim linken LC dargestellt. Hier lässt sich eine Abgrenzung zwischen Patienten und gesunden Kontrollen feststellen. Die Probanden zeigen in allen Fällen eine höhere LC-Intensität auf der rechten Seite im Vergleich zu den MCI-Patienten. Da die Ergebnisse für die Schicht 7,5mm unterhalb des *Colliculus inferior* (Rechts 1) am aussagekräftigsten sind, wird die nachfolgende Betrachtung mit dieser Schicht durchgeführt ($p=0,025$).

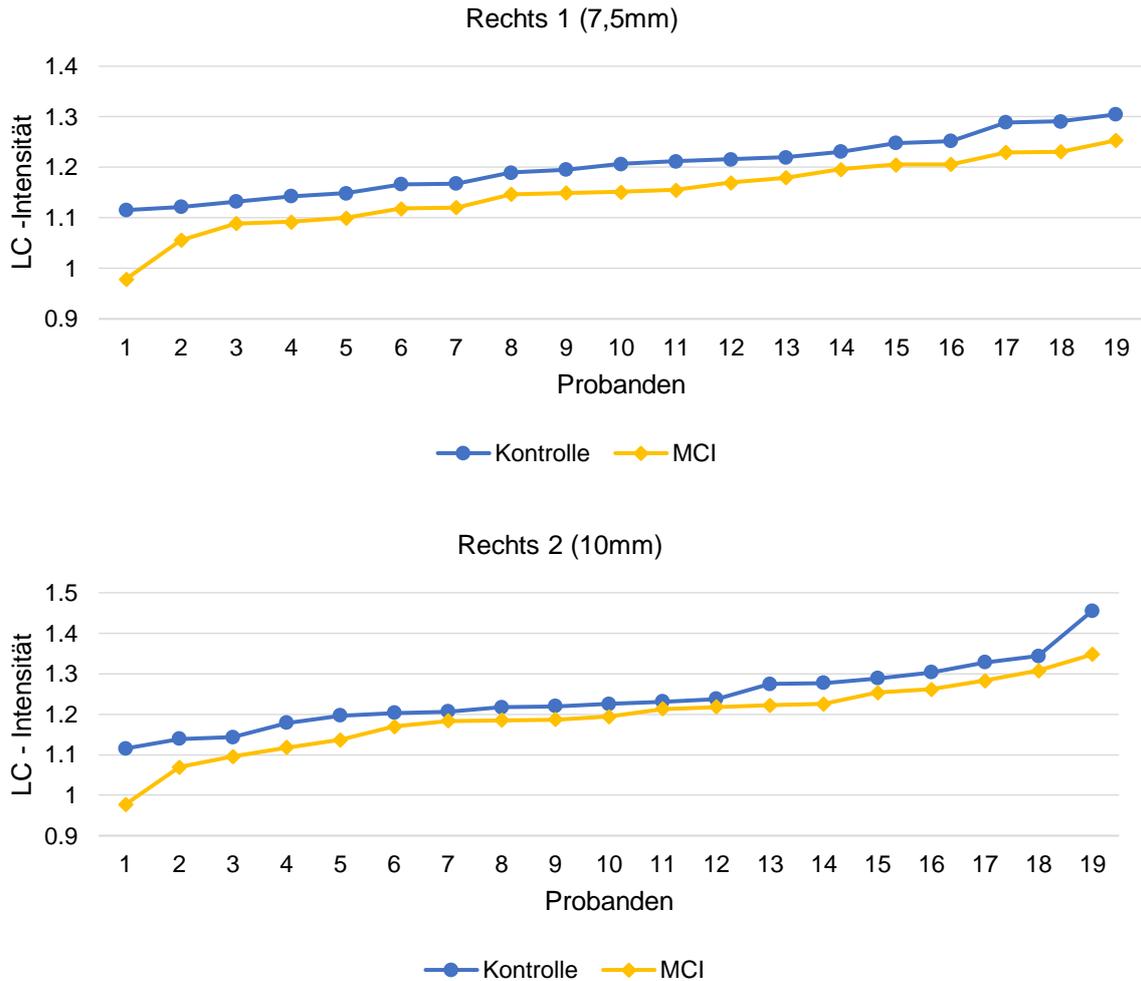


Abbildung 14: Graphische Darstellung der LC-Intensitäten für den rechten LC

Die LC-Intensität für den rechten LC zeigt Unterschiede zwischen MCI-Patienten und Probanden für beide Schichten. Die Werte für die Intensität liegen bei den Kontrollprobanden höher als bei den Patienten. Nachfolgend wird die Betrachtung anhand der Schicht 7,5mm unterhalb des *Colliculus inferior* durchgeführt, da es den besten Unterschied aufzeigt ($p=0,025$).

Im Verlauf der Studie wurden weitere Probanden rekrutiert, sodass für die rs-fMRT-Aufnahmen und die Konnektivitätsanalysen mehr Studienteilnehmer für die Auswertung zur Verfügung standen. In der nachfolgenden Tabelle 2 sind die Probanden sowie Patienten gegenübergestellt.

Tabelle 2: Gegenüberstellung MCI und Kontrollprobanden für die rs-fMRT-Aufnahmen

	MCI N=28	Kontrolle N=29	p-Wert
Geschlecht (m/w)	14/14	14/15	
Frauen in %	50	52	
Alter (MW±SD)	73,3 ± 7,5	71,8 ± 8,1	0,496
Spanne	51 – 83	50 – 85	

Für die fMRT-Untersuchungen wurden die Aufnahme erneut einer Analyse unterzogen, sodass 28 Patienten und Alters- sowie Geschlecht angepasste gesunde Probanden der Kontrollgruppe getestet. Es bestand kein signifikanter Unterschied im Alter der Patienten. Die Teilnehmer der Kontrollgruppe hatten ein MMST-Ergebnis von 26 oder höher (Liebe et al., 2022).

In Abbildung 15 wird der Zusammenhang der neuropsychologischen Testung der MCI-Patienten vergleichenden zu Kontrollgruppe dargestellt. Dabei kann nachgewiesen werden, dass die Punktzahlen des MMST bei den Kontrollprobanden höher sind als bei den MCI-Patienten (MCI: $25,79 \pm 2,41$; Kontrollprobanden: $28,91 \pm 1,02$; $p < 0,001$).

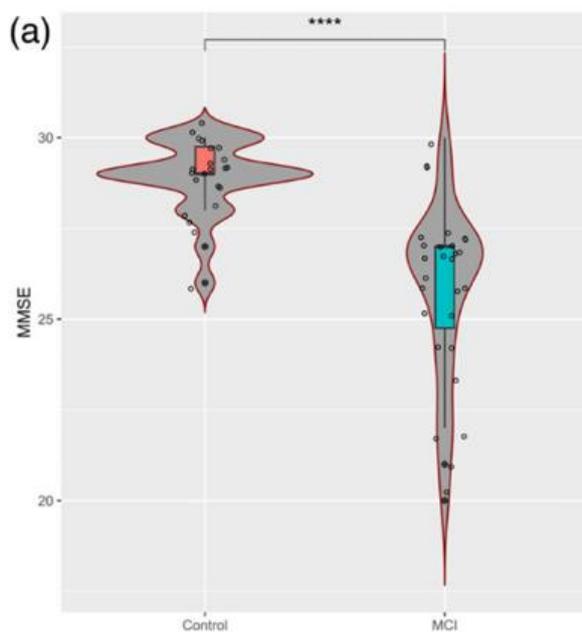


Abbildung 15: Darstellung der Ergebnisse für den Zusammenhang von dem MMST (hier MMSE) für MCI und Kontrollprobanden (Liebe et al., 2022)

Es zeigen sich bessere Werte für den MMST bei den Kontrollprobanden im Vergleich zu den MCI ($p < 0,001$). (Liebe et al., 2022)

Die Abbildung 16 bestätigt auch in diesem Fall, dass die die LC-Intensität auf beiden Seiten unterschiedlich ist. Die Aufnahmen des rechten LC in der Schicht von 7,5mm zeigen in dem Fall ebenso wie in den vorherigen Aufnahmen einen signifikanten Unterschied zwischen der Kontrollgruppe sowie den MCI-Patienten ($p = 0,01$).

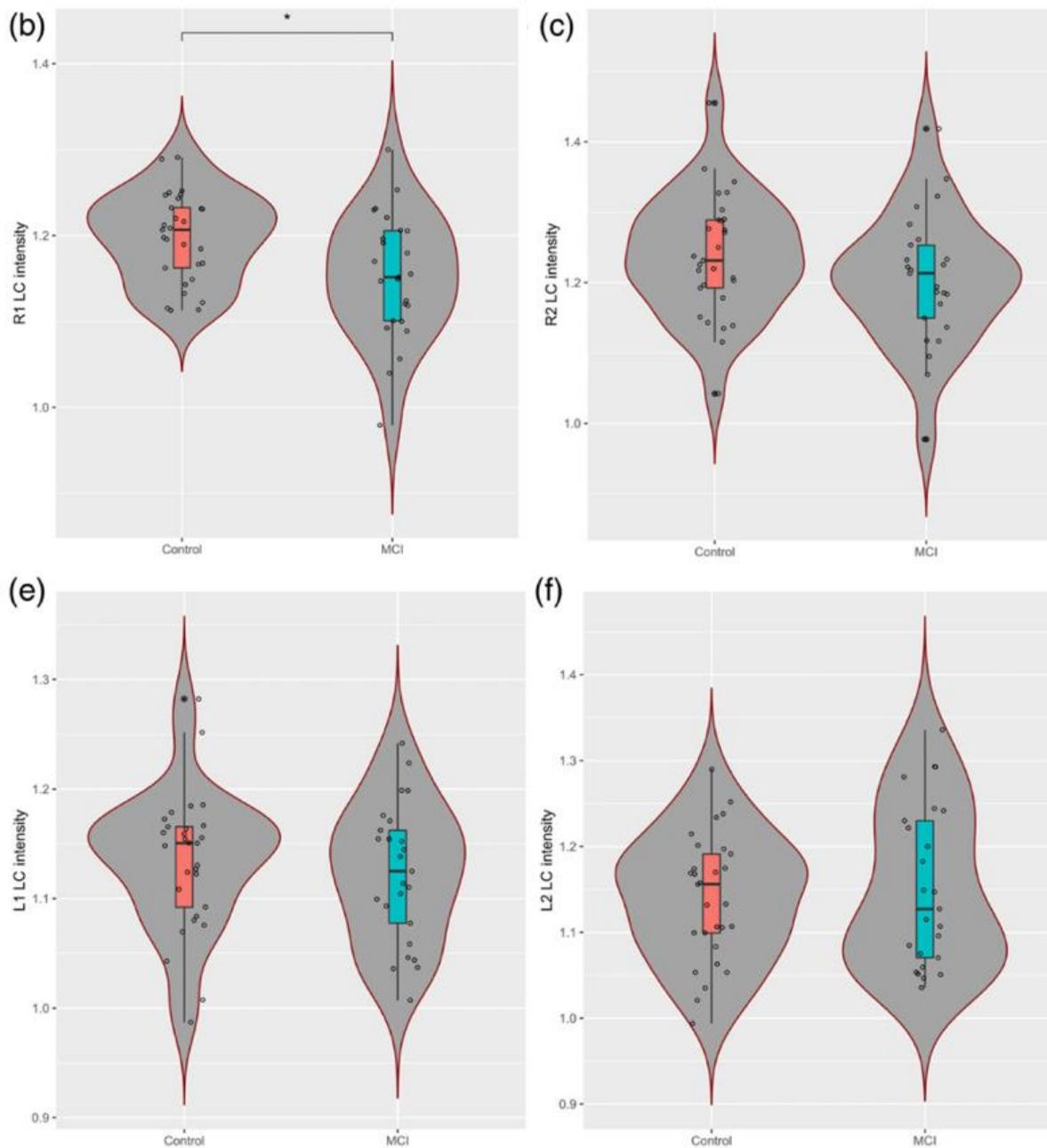


Abbildung 16 b,c,e,f: Darstellung der Ergebnisse für die LC-Intensität rechts und links zwischen Kontrollprobanden und MCI (Liebe et al., 2022)

Die LC-Intensität der beiden LC-Kerne in den verschiedenen Schichten ist mit signifikantem Unterschied des rechten LC bei 7,5mm ($p=0,01$) aufgezeigt (Liebe et al., 2022).

Außerdem ist eine positive Korrelation zwischen der Signalintensität des rechten LC bei 7,5mm (R1-LC) sowie den MMST-Ergebnissen zu sehen ($r=0,357$, $p=0,04$, Abbildung 17d).

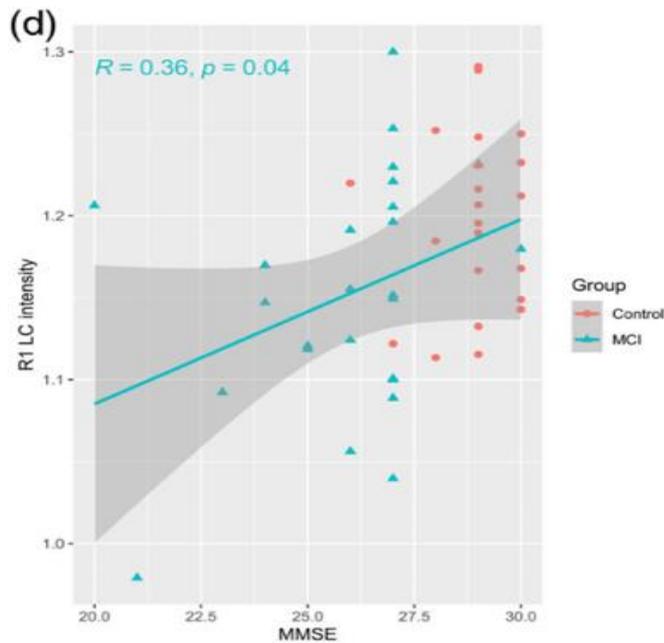


Abbildung 17: Darstellung positiven Korrelation des MMST zur rechten LC-Intensität bei 7,5 mm
 Es konnte eine signifikante positive Korrelation des MMSE sowie der R1-LC-Intensität konnte ermittelt werden ($p=0,04$). Ein hoher Wert für die LC-Intensität geht mit einer besseren Punktzahl beim MMSE einher

Die graphische Darstellung mittels *Receiver Operating Characteristic* (ROC)-Kurve für den rechten LC ist in Abbildung 18 dargestellt. Dabei ist der Zusammenhang zwischen Sensitivität auf der Ordinate und 1-Spezifität auf der Abszisse dargestellt.

Die grüne Diagonale repräsentiert als Vergleich Ergebnisse, die aus reinem Zufall entstanden sind. Das beste Modell zur Differenzierung ist theoretisch links oben zu finden, wo Sensitivität und Spezifität 100% betragen. Die Trennschärfe der Untersuchung lässt sich deshalb anhand des blauen Graphen ermitteln, da die Entfernung zur Diagonalen das Ergebnis aufzeigt, welches aus keinem Zufall entstanden ist. Der Wert für die *Area under the Curve* (AUC) liegt bei 0,709.

Somit zeigt der rechte LC eine gute Möglichkeit zur Unterscheidung von gesunden Probanden und MCI-Patienten, die aus keinem zufälligen Ergebnis bedingt ist.

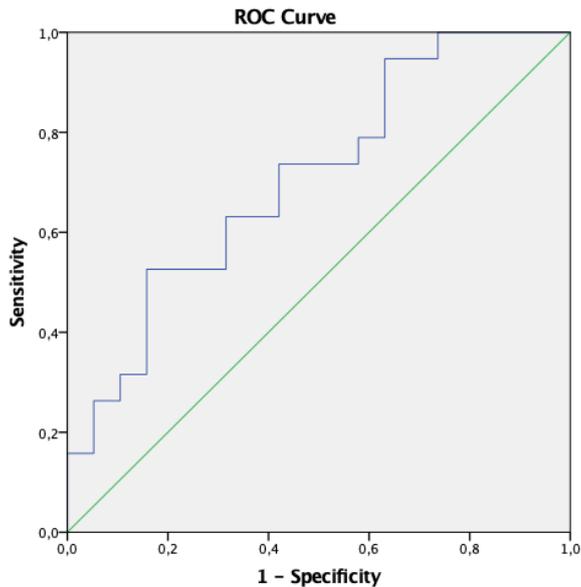


Abbildung 18: Graphische Darstellung der ROC-Kurve für den rechten LC

Der Zusammenhang zwischen Sensitivität und Spezifität ermöglicht Aussagen zur Trennschärfe von Untersuchungen. Die grüne Diagonale gibt Zufallsbefunde an, wohingegen der blaue Graph die Ergebnisse für den rechten LC darstellt und deutlich macht, dass diese Untersuchung zur Differenzierung zwischen gesunden Kontrollen und MCI-Patienten ermöglicht.

4.4. Logistische Regression und Prognose der Gruppenzugehörigkeit

Zur Entscheidung der Gruppenzugehörigkeit hinsichtlich gesunder Kontrollgruppe bzw. MCI-Patienten wurde eine lineare Regression durchgeführt. In die Betrachtung fließen verschiedenen Charakteristika wie Alter, Bildungsjahre, Resultate des MMSE sowie die rechte LC-Intensität ein. Dabei wurden mit allen vorhandenen Elementen begonnen, sowie immer ein Element entfernt, um die Prognosewahrscheinlichkeit getrennt zu betrachten. In Tabelle 3 sind die Werte für die Vorhersage dargestellt, wobei A alle Variablen miteinschließt, dazu zählen Alter, Bildungsjahre, Ergebnisse des MMST und rechte LC-Intensität. Dabei wurde ein Prognosewert von 89,5% für die Kontrollgruppe und 84,2 % für die MCI-Patienten erreicht. In der Tabelle B wurde der MMST herausgenommen, da der Test eine hohe Aussagekraft besitzt und betrachtet werden soll, wie die Prognose für die Variablen Alter, Bildungsjahre und rechte LC-Intensität zusammenhängen, womit eine Wahrscheinlichkeit von 78,9% erreicht werden konnte. In C wurde das Alter, welches ebenfalls zu einem möglichen hohen prädiktiven Wert beitragen kann, herausgenommen und der gleiche Vorhersagewert ermittelt. In D wird die LC-Intensität separat betrachtet und erreicht einzeln betrachtet einen Vorhersagewert von 63,2 %.

Tabelle 3: Vorhersagewahrscheinlichkeit der Gruppenzugehörigkeit anhand verschiedener einbezogener Variablen

A: Alter, Bildungsjahre, MMST, LC-Intensität; B: Alter, Bildungsjahre, LC-Intensität; C: Bildungsjahre, LC-Intensität; D: LC-Intensität

A					B				
Vorhersage					Vorhersage				
Gruppe					Gruppe				
Kontrolle					Kontrolle				
MCI					MCI				
Gruppe	Kontrolle	17	2	89,5	Gruppe	Kontrolle	15	4	78,9
	MCI	3	16	84,2		MCI	4	15	78,9
Gesamt-Prozentwert				86,8	Gesamt-Prozentwert				78,9

C					D				
Vorhersage					Vorhersage				
Gruppe					Gruppe				
Kontrolle					Kontrolle				
MCI					MCI				
Gruppe	Kontrolle	15	4	78,9	Gruppe	Kontrolle	12	7	63,2
	MCI	4	15	78,9		MCI	7	12	63,2
Gesamt-Prozentwert				78,9	Gesamt-Prozentwert				63,2

Die graphische Darstellung der Prognosewerte ist in Abbildung 19 aufgezeigt. Dabei wird ersichtlich, dass durch die Abnahme der Inputs die Prognosewahrscheinlichkeit abnimmt, aber dennoch die LC-Intensität einzeln betrachtet immer noch eine Differenzierungsprognose von 63,2% ausmacht.

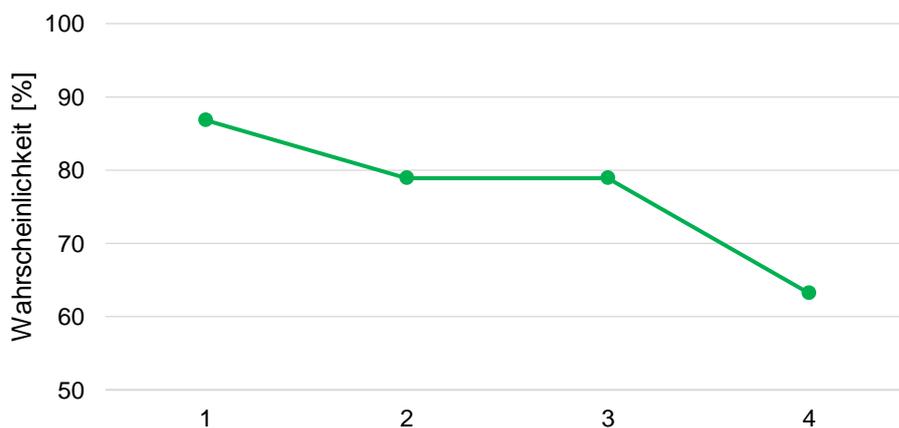


Abbildung 19: Graphische Darstellung der Prognosewahrscheinlichkeit

1: Alter, Bildungsjahre, MMST, LC-Intensität; 2: Alter, Bildungsjahre, LC-Intensität, 3: Bildungsjahre, LC-Intensität; 4: LC-Intensität

Die beste Prognosewahrscheinlichkeit zeigt sich bei allen betrachteten Elementen. Mit der Kenntnis der Bildungsjahre in Kombination mit der LC-Intensität ergibt sich eine Prognosewahrscheinlichkeit von 78,9%.

Für die Korrelation wurde die LC-Intensität der rechten Seite sowie der MMST als etablierte Methode zur Diagnostik für Demenz betrachtet. In Abbildung 20 ist die Korrelationsanalyse dargestellt, dabei wurden nur die Ergebnisse für die MCI-Patienten berücksichtigt. Es zeigt sich eine positive Korrelation zwischen den Variablen, da eine bessere Punktzahl beim MMST auch mit einer höheren LC-Intensität einhergeht. Der Korrelationskoeffizient beträgt 0,406. Aufgrund dieses Wertes lässt sich das Ergebnis als moderate positive Korrelation einordnen, da auch Punkte in der graphischen Darstellung vorhanden sind, die nicht sehr nah an der Korrelationsgerade zu finden sind. Dennoch kann ein Zusammenhang zwischen der LC-Intensität und dem MMST gesehen werden.

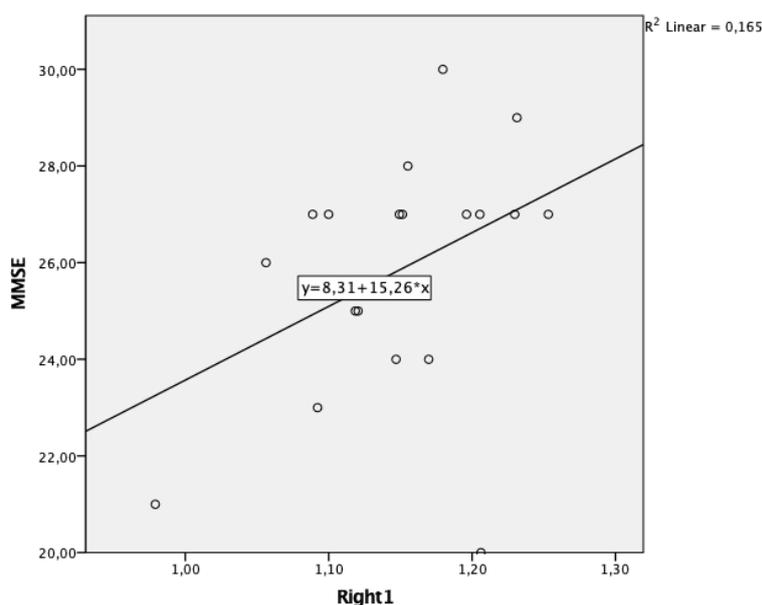


Abbildung 20: Graphische Darstellung der Korrelation zwischen MMST und der rechten LC-Intensität
Die Gerade zeigt die Korrelationsanalyse. Es ist zu erkennen, dass ein besseres Ergebnis beim MMST mit einer höheren LC-Intensität korreliert, damit lässt sich ein mittelgradiger positiver Zusammenhang aufzeigen.

4.5. Unterteilung der Patienten in Subtypen des MCI

Es erfolgte die Unterteilung der MCI-Patienten in die Subtypen amnestisch und nicht amnestisch. Diese wurden anhand der Ergebnisse des CERAD-Plus den einzelnen Gruppen zugeordnet. Je nachdem welche Domänen Beeinträchtigungen aufweist, konnte eine Zuordnung erfolgen. Dabei wurde als Kriterium ein z-Wert von -1,5 zur alters-und bildungsspezifischen Referenz gewertet und damit die Unterscheidung festgelegt. Abbildung 21 zeigt die Unterteilung der 19 MCI-Patienten, wovon 13 eine amnestische und 6 eine nicht amnestische Form aufweisen.

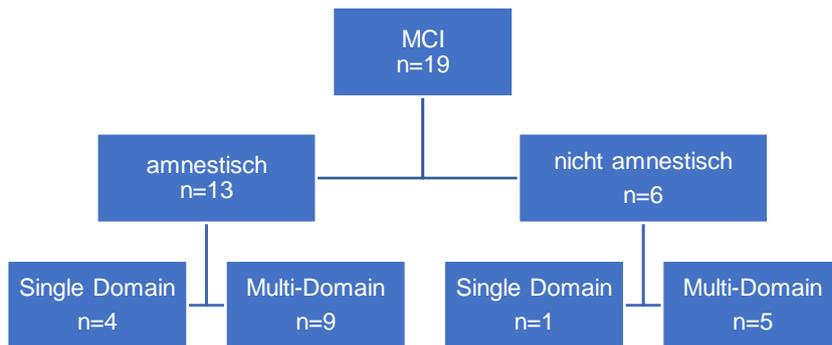


Abbildung 21: Unterteilung der MCI-Patienten in die Subtypen

Die MCI-Patienten wurden anhand der beeinträchtigten Domäne in amnestisch und nicht amnestische unterteilt. Dabei wurden auch die Domänen berücksichtigt, die betroffen waren. Als Differenzierungskriterium wurde ein z-Wert von -1,5 festgelegt.

Für die nachfolgende Betrachtung wurde diese Unterteilung nicht berücksichtigt, da die Probandenanzahl zu gering war, um darauf beruhend Aussagen zu treffen.

4.6. fMRT-LC-Konnektivität

Für die Bestimmung der Ergebnisse wurde zunächst der Durchschnittswert für die funktionellen LC-Konnektivität aller Teilnehmer gebildet. Dabei wird in Abbildung 22 ersichtlich, dass der LC, welcher in grün dargestellt ist, mit den umliegenden Hirnstrukturen, dem Cerebellum, den Gyrus *parahippocampalis* bilateral und mit der rechten und linken Insel verbunden ist. Die verbundenen Strukturen sind in rot dargestellt.

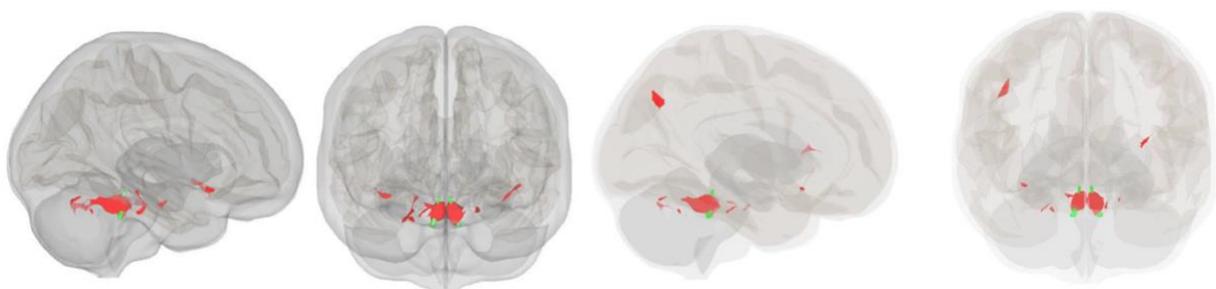


Abbildung 22: Darstellung der funktionellen LC-Konnektivität zu verschiedenen Gehirnstrukturen (Liebe et al., 2022)
Der LC (grün) ist mit der umliegenden Gehirnregion, dem Cerebellum, dem Gyrus *parahippocampalis* bilateral sowie der rechten und linken Insel verbunden (rote Flächen).

In einer getrennten Betrachtung der einzelnen Gruppen konnte zwischen den Kontrollprobanden und den MCI-Patienten insbesondere im rechten lateralen okzipitalen Cortex (LOC) ein Unterschied gesehen werden. In Abbildung 23 sind die

diese Ergebnisse dargestellt, dabei sind die MCI-Patienten in blau und die Kontrollprobanden in rot aufgezeigt.

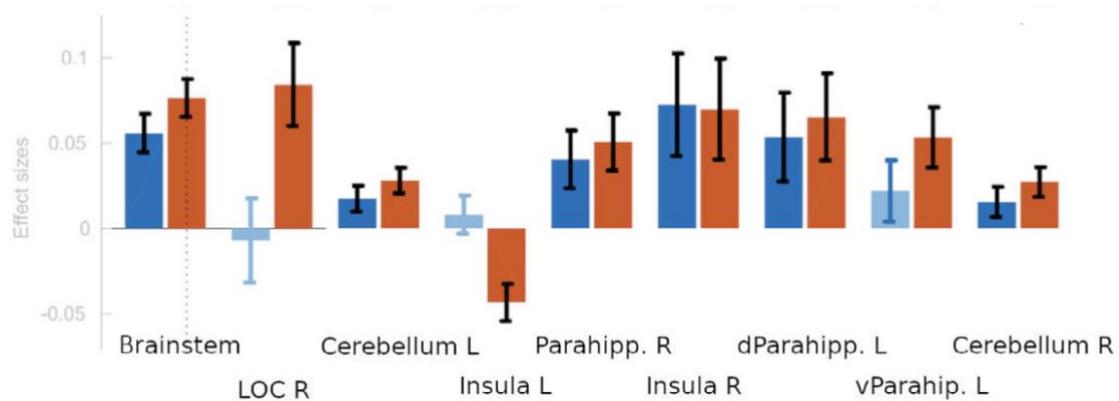


Abbildung 23: LC-Konnektivität zu den unterschiedlichen Hirnregionen für die MCI-Patienten (blau) sowie den gesunden Kontrollprobanden (rot) (Liebe et al., 2022)

Es ist ein deutlicher Unterschied beider Gruppen insbesondere bei dem rechten lateralen okzipitalen Cortex (LOCR) zu erkennen.

Es konnten auch weitere Gruppenunterschiede bei der funktionellen LC-Konnektivität zu verschiedenen Hirnstrukturen gefunden werden. In Abbildung 24 ist zu erkennen, dass die LC-Konnektivität bei MCI-Patienten zur linken Insel sowie dem anterioren cingulären Cortex (ACC) höher ist als bei den gesunden Probanden. Gleichzeitig wird ein niedriger Wert für die LC-Konnektivität bei MCI-Patienten im rechten lateralen Cortex bzw. okzipitalen Cortex sowie im posterioren cingulären Cortex (PCC) gesehen.

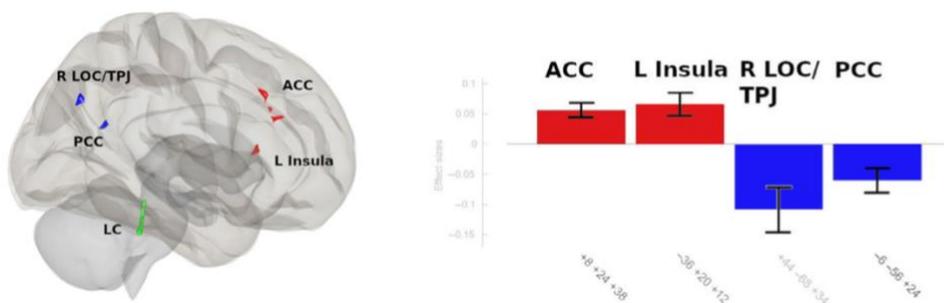


Abbildung 24: Funktionelle LC-Konnektivität bei MCI-Patienten (Liebe et al., 2022)

Die Abbildung zeigt eine verminderte LC-Konnektivität (grün) zu dem rechten lateralen Cortex (R LOC) (bestehend aus der temporoparietalen Junction TPJ) sowie dem posterioren cingulären Cortex (blau) und eine vermehrte Verbindung zum anterioren cingulären Cortex (ACC) und der linken Insel.

5. Diskussion

In diesem Kapitel wird auf die LC-Veränderung bei MCI-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden sowie Alzheimer-Patienten eingegangen und die Frage hinsichtlich der Verfügbarkeit von Biomarkern anhand bereits vorhandener Literatur diskutiert und mit den Ergebnissen dieser Arbeit verglichen. Außerdem werden die Ergebnisse des neuropsychologischen sowie des *Sniffin Sticks* Tests von Patienten und Probanden gegenübergestellt.

Das Ziel den LC als geeignete Hirnstruktur für Screening-Methoden des MCI in die Liste der nicht invasiven Diagnostik zu ergänzen, lässt sich mit der vorliegenden Arbeit bestätigen.

5.1. Neuropsychologische Tests und Sniffin Sticks

In der Literatur wird der *Sniffin Sticks* Test als mögliches Diagnosekriterium für die Unterscheidung von gesunden Probanden und MCI-Patienten diskutiert. Die Studie von Eibenstein et al. zeigt sogar einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (Eibenstein et al., 2005b). Auch Quarmley et al. bestätigen den Unterschied zwischen gesunden Probanden im Vergleich zu AD oder MCI (Quarmley et al., 2017). Die Ergebnisse dieser Arbeit können den in der Literatur festgestellten Unterschied zwischen den Gruppen ebenso weiterhin ergänzen ($p=0,045$). In den betrachteten Studien, die MCI-Patienten in Subtypen unterteilen, wird festgestellt, dass bei den amnestischen MCI-Patienten ein stärkerer Geruchsverlust gesehen wurde (Eibenstein et al., 2005b; Quarmley et al., 2017). Auch Roberts et al. zeigten in ihrer Langzeitstudie, dass die Patienten mit amnestischer MCI, die auch eher dazu neigen, dass sich die Erkrankung in eine AD ausweitet, eine stärkere olfaktorische Störung aufweisen (Roberts et al., 2016b). In dieser Arbeit wurde jedoch eine gesamte Betrachtung aller Patienten hinsichtlich der *Sniffin Sticks* durchgeführt, unabhängig von der Unterteilung in die Subtypen, da die Probandenzahl nicht ausreichend war, um eine Analyse der Ergebnisse in den unterteilten Gruppen durchzuführen.

Studien zeigen nachdrücklich, dass eine olfaktorische Untersuchung eine gute Möglichkeit für einen prädiktiven Biomarker darstellt (Devanand et al., 2010; Eibenstein et al., 2005b; Roberts et al., 2016b). Diesem kann nur zugestimmt werden, da der *Sniffin Sticks* Test sich nicht nur als Biomarker für die Demenz eignet, sondern auch für die MCI, da der Geruchsverlust vor klinischer Symptomatik, die das

Gedächtnis betreffen, stattfindet, jedoch erst spät von den Patienten wahrgenommen wird. Aufgrund dieser Tatsache könnte eine Screening-Untersuchung mit dem *Sniffin Sticks* Test im Rahmen von neurologischen Untersuchungen aber auch von Früherkennungsuntersuchungen ergänzend aufgenommen werden, da es einfach, schnell und kostengünstig ist und dem Patienten keine Nachteile entstehen. Quarmeley et al. schlagen den *Sniffin Sticks* in Kombination mit neuropsychologischen Tests vor, um eine bessere Aussagekraft zu gewährleisten (Quarmley et al., 2017). Damit würden nicht invasive und schnelle Untersuchungsmethoden angewandt werden, die eine frühe Diagnose ermöglichen. Da in dieser Arbeit der neuropsychologische Test CERAD-Plus angewandt wurde, wäre eine Kombination von *Sniffin Sticks* Test sowie dem CERAD-Plus zu erwägen, da die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit für den CERAD-Plus eine gute Differenzierungsmöglichkeit zwischen gesunden Kontrollprobanden und MCI-Patienten aufzeigen, was auch von Barth et al. bestätigt wird (Barth et al., 2005). Dies wird auch in anderen Publikationen wie in Schreiber et al. festgehalten, die den CERAD-Plus als valide Screening-Untersuchung sehen (Schreiber et al., 2005). Aber auch Seo et al. betonen den Nutzen des CERAD-Plus für die frühzeitige Diagnose und die Überwachung der Progression in eine Demenz (Seo et al., 2010).

In Zusammenschau der Ergebnisse dieser Arbeit mit dem Vergleich der Literatur lässt sich sagen, dass der CERAD-Plus ein gutes Screening-Instrument für die MCI darstellt und den weiteren Verlauf auch beurteilen kann. In Kombination mit dem *Sniffin Sticks* Test können bei größer angelegten Studien aussagekräftigere Ergebnisse erzielt werden, um eine Etablierung des Diagnoseverfahrens zu ermöglichen.

5.2. Verminderung der LC-Intensität bei AD und MCI

Im Rahmen der MCI-Erkrankung wird eine Abnahme der LC-Intensität verglichen zur gesunden Kontrollgruppe festgestellt. Zahlreiche Studien belegen die Abnahme von LC-Neuronen nicht nur bei der Alzheimer-Demenz, sondern auch bei MCI (Betts et al., 2019; Braak & del Tredici, 2012; Grudzien et al., 2007; Theofilas et al., 2017; Zarow et al., 2003; Zweig et al., 1988). Dafür wurden zu Beginn postmortale Untersuchungen an Gehirnen durchgeführt und anhand der Zellzählung eine Abnahme der Neuronen in neurodegenerativen Erkrankungen festgestellt (Zarow et al., 2003; Zweig et al., 1988).

In Zarow et al. wird aufgezeigt, dass bei der AD der Verlust der Neuronen im LC größer ist als im Nucleus Basalis. Somit zeigt sich, dass der LC die ersten pathologischen Veränderungen aufweist (Zarow et al., 2003). Der LC bei den MCI-Patienten wurde erst in den letzten Jahren als Thema der Forschung betrachtet, nachdem nachgewiesen wurde, dass die ersten neurodegenerativen Veränderungen in diesem Kern stattfinden. In Grudzien et al. wird als Begründung für den Untergang der LC-Neuronen die Ansammlung von Tau-Neurofibrillenbündel sowohl in AD als auch MCI aufgeführt (Grudzien et al., 2007).

Kelly et al. stellten für die MCI-Patienten einen Untergang von LC-Neuronen von bis zu 30% im Vergleich zur Kontrollgruppe fest und weitere 25% bei AD-Patienten, sodass ein Untergang von LC-Neuronen von 55% resultiert, was als starkes Zeichen für die Atrophie des LC bei neurodegenerativen Erkrankungen und deren Vorstufen gesehen werden kann (Kelly et al., 2017).

Auch Theofilas et al. sehen eine Abnahme des LC-Volumens in Autopsien von Gehirnen und stellen die These auf, dass eine *in vivo* MRT-Bildgebung des LC eine Möglichkeit darstellt den Krankheitsverlauf frühzeitig zu erkennen (Theofilas et al., 2017). Diese Abnahme der LC-Intensität wurde für AD im Vergleich zu Kontrollprobanden in diversen Studien nachgewiesen (Betts et al., 2019; Dordevic et al., 2017). Takahashi et al. belegen eine signifikante Abnahme der Intensität von Kontrollprobanden im Vergleich zu MCI oder AD bei der gesamten Betrachtung des LC. Dabei kann aber keine Differenzierung von der Vorstufe sowie der eigentlichen Demenzerkrankung anhand der Ergebnisse vorgenommen werden. (Takahashi et al., 2015). Eine Abnahme der LC-Intensität im MRT für MCI-Patienten wie sie in dieser Arbeit für die rechte Seite gezeigt wurde, ist nach derzeitigem Kenntnisstand noch nicht signifikant bestätigt worden. Bei den Ergebnissen der verschiedenen Studien ist auch in Betracht zu ziehen, dass ein anderes MRT-Protokoll verwendet und in der vorliegenden Arbeit der LC schichtweise und nicht als Ganzes betrachtet wurde, sodass Unterschiede klarer in den Schichten auftreten können als bei der Aufnahme und Messung des gesamten Kerns.

Mit den Ergebnissen dieser Arbeit lässt sich der LC-Neuronenverlust, welcher in postmortalen Studien belegt wurde, auch mit dem MRT für die rechte Seite in der Schicht 7,5 mm unterhalb des *Colliculus inferior* aufzeigen. Dennoch muss der Verlust der LC-Intensität im Zusammenhang mit dem Alter betrachtet werden. Es wird nämlich in der Literatur eine altersabhängige Zunahme der LC-Intensität gesehen, die bis ca.

60 Jahre stattfindet. Erst danach fanden Liu et al. eine Abnahme der LC-Intensität in Verbindung mit neurodegenerativen Erkrankungen (Liu et al., 2019). Dies muss für die weiteren Betrachtungen in Erwägung gezogen werden und das mögliche Studiendesign auf Patienten ab 60 Jahren angepasst werden.

5.3. Lateralisation des LC

Die Ergebnisse zeigen, dass der rechte LC eine größere Differenzierbarkeit zwischen gesunden Kontrollen und MCI-Patienten aufzeigt.

In der Literatur wurde der Lateralisationseffekt des LC als möglicher weiterer Forschungsschwerpunkt im Jahr 2017 von Tona et al. das erste Mal erwähnt. Bis zu dem Zeitpunkt waren sich die Forscher einig, dass es keinen nennenswerten und relevanten Unterschied zwischen den beiden Kernen gibt und betonten die bilaterale Symmetrie des LC (Tona et al., 2017). Diese Einigkeit über die bilaterale Symmetrie des LC wurde in vielen Studien bestätigt bei der eine geringe Abweichung als individuelle Beschaffenheit angesehen wurde (Chan-Palay & Asan, 1989; Fernandes et al., 2012; German et al., 1988; Keren et al., 2009; Ohm et al., 1997). Es wurden in German et al. jedoch ein Seitenunterschied von 3% postuliert, die sich in den untersuchten Gehirnen postmortal an einem größeren linken LC aufzeigte. In einem Gehirn jedoch fanden sie heraus, dass die rechte Seite größer erschien. Somit wurde diese Lateralisation früh erkannt, jedoch nicht als Bestandteil der damaligen Forschung erachtet (German et al., 1988). In Chan-Palay und Asan wurde eine Seitendifferenz von 1 - 8,5 % festgestellt, ohne eine nennenswerte Schlussfolgerung zu ziehen und als individuelle Abweichung festgehalten (Chan-Palay & Asan, 1989). In Tona et al. wurde eine höhere Intensität für den rechten LC festgestellt und deshalb Vermutungen hinsichtlich der Größe angestrebt, die den rechten LC größer als den linken sehen (Tona et al., 2017). Bei Keren et al. hingegen wurde die Dominanz des linken Kernes betont, die auch in Dordevic et al. durch die höchste Intensität auf der linken Seite bestätigt und damit auch die beste Differenzierung zwischen Gesunden und Patienten auf der linken Seite nachgewiesen wurde (Dordevic et al., 2017; Keren et al., 2015). Auch Liu et al. betätigten 2019 diese Beobachtungen, indem sie herausfanden, dass der linke LC eine höhere Intensität aufwies, dies ließ sich auch in Betts et al. mit einer stärkeren Aussagekraft der linken Seite bekräftigen (Betts et al., 2019; Liu et al., 2019).

Eine genaue Aussage hinsichtlich der Lateralisation lässt sich mit der recherchierten Literatur nicht machen, da eine Inkonsistenz hinsichtlich der Intensität im Seitenvergleich herrscht. Aufgrund dieser Uneinigkeit in der Literatur und mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, die einer höheren Intensität der rechten Seite zustimmen, ist es notwendig mögliche Erklärungen für dieses Lateralisationsphänomen zu finden. Möglicherweise kann dies durch die unterschiedliche Radiofrequenz bei der Messung und den verwendeten Scannern begründet sein, wodurch ein technischer Effekt bezüglich der Lateralisation zustande kommt (Liu et al., 2019).

Eine weitere Theorie ist die Dominanz bzw. Aktivierungstheorie, bei der der LC auf einer Seite dominanter ausfällt, die in der Aktivierung des LC begründet ist (Liu et al., 2017). Diese Aktivierung kann auf einer einzelnen Seite bzw. auf beiden Seiten parallel stattfinden, wodurch auch damit keine vertrauenswürdige Aussage gemacht werden kann. Bei Stress und Schmerzen werden beiden Seiten aktiviert. Die Fähigkeit der Aufmerksamkeit wird der rechten Seite zugeschrieben, die der Entscheidungsfindung der linken Seite. Dennoch lassen sich keine eindeutigen Aussagen hinsichtlich der Aktivierung im Allgemeinen treffen, weshalb weitere Studien zur Aufklärung der Lateralisation im Zusammenhang mit der Aktivierung durchgeführt werden müssen (Liu et al., 2019).

Zusätzlich ist auch bekannt, dass verschiedenen Hirnstrukturen, die paarig angelegt sind eine solche Lateralisation aufweisen, wie z.B. der Hippocampus oder die Amygdala, sodass dies auch für den LC zutreffen kann (Cahill et al., 2004; Frings et al., 2006; Iglói et al., 2010; Tona et al., 2017).

In Anbetracht der Ergebnisse dieser Arbeit mit dem Vergleich der Literatur lässt sich sagen, dass weitere Untersuchungen notwendig sind, um diese Theorie der Lateralisation zu bekräftigen und eine Ursachenforschung betrieben werden sollte, um den Zusammenhang der höheren Intensität auf der jeweiligen Seite herauszufinden.

5.4. LC-Konnektivität

In den hier aufgezeigten Ergebnissen wird deutlich, dass es Unterschiede der LC-Konnektivität mit bestimmten Hirnarealen bei MCI und Kontrollprobanden gibt. In der Literatur wird dieser Sachverhalt ebenfalls diskutiert. In Engels et al. wird festgestellt, dass eine Hypokonnektivität des LC zum medialen temporalen Lappen bei Alzheimer-Patientin vorhanden ist (Engels et al., 2020).

Die Reduktion der Konnektivität des LC zu bestimmten Hirnregionen konnte bereits von Jacobs et al. aufgezeigt werden. Dabei zeigt sich eine verminderte Konnektivität des LC zum parahippocampalen Gyrus bei MCI-Patienten, so wie die hier dargestellten Ergebnisse diesen Zusammenhang auch aufzeigen (Jacobs et al., 2015). Auch Serra et al. stellten fest, dass die Konnektivität des LC zur ventralen tegmental Area bei MCI und Alzheimer-Patientin reduziert ist (Serra et al., 2018). Dadurch zeigt der Verlust der Konnektivität insbesondere zu Hirnarealen, die im Zusammenhang mit dem Gedächtnis stehen, ein wichtiges Kriterium und Unterscheidungsmerkmal zwischen Patienten und Kontrollprobanden. Damit kann bei der Diagnosestellung auch diese Hypokonnektivität miteinbezogen und im Rahmen einer Frühdiagnostik eingesetzt werden.

5.5. LC als Biomarker für MCI

Für die Diagnosestellung ist es wichtig geeignete Marker für bestimmte Erkrankungen anzuwenden. Für die Demenzdiagnostik stehen eine Reihe an Markern zur Verfügung. MCI stellt die Ärzte und Forscher immer noch vor Herausforderungen und bedarf spezifischer Marker, um die Erkrankung frühzeitig zu diagnostizieren. In der Literatur werden unterschiedliche Biomarker diskutiert, die für die Demenzdiagnostik zum Einsatz kommen und auch auf MCI angewendet werden sollen (Petersen et al., 2013). Bocchetta et al. untersuchten die Biomarker für die Alzheimer-Demenz und beurteilen deren Anwendbarkeit für die Diagnosestellung von MCI. Dazu zählen das MRT mit der Darstellung der medialen temporalen Atrophie, die Marker der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) wie β -Amyloid ($A\beta_{42}$), die Gesamt-Tauproteine sowie das phosphorylierte Tauprotein und das FDG-PET. Dafür wurden 37 Kliniken der European Alzheimer's Disease Consortium (EADC) anhand eines Fragebogens über die Verfügbarkeit und Nutzbarkeit von Biomarkern und deren Relevanz für die Diagnosestellung von MCI sowie der Prognose zu AD befragt. Das MRT ist in allen Kliniken verfügbar und wird in 92% der Fälle verwendet, da es einfach und aussagekräftig ist. Gefolgt wird die Darstellung der Temporallappenatrophie von den CSF-Markern mit 84% und dem PET (Bocchetta et al., 2015). In Eliassen et al. werden auch das β -Amyloid ($A\beta_{42}$) sowie die Gesamt-Tauproteine und das phosphorylierte Tauprotein im CSF als Biomarker untersucht sowie ein FDG-PET angewandt und die Dicke des entorhinalen Kortex mit dem MRT aufgezeigt. Dabei werden hier 3 Gruppen unterteilt in amnestische sowie nicht-amnestische MCI und subjektiv kognitive Verschlechterung. Es konnte

aufgezeigt werden, dass die amnestische MCI anhand der untersuchten Biomarker pathologische Werte erreicht und einen Unterschied bezüglich der beiden anderen Gruppen aufzeigt (Eliassen et al., 2017).

Auch Giau et al. gehen auf die gängigen Diagnosemöglichkeiten mit Bildgebung mittels MRT oder PET ein. Sie konzentrieren sich aber in ihrer Publikation auf potenzielle fluide Biomarker im CSF und diskutieren auch Charakteristika im Blut wie z.B. Micro-RNA. Sie kommen zum Entschluss, dass die Biomarker im CSF aussagekräftig sind (Giau et al., 2019).

Ton et al. fassen alle in der Literatur gefundenen Biomarker zusammen, dazu zählen die Untersuchung von CSF sowie von Blut. Auch wenn noch keine validierten Biomarker im Blut vorhanden sind, wird in Ton et al. der Micro-RNA ein hoher Wert zugesprochen. Für die Bildgebung wird ein Überblick mit dem MRT sowie funktionellen MRT, PET und FDG-PET geschaffen, jedoch ohne Beachtung der Struktur des LC. Dabei kommen die Autoren zum Entschluss, dass der Bedarf an spezifischen Biomarkern im präklinischen Stadium notwendig ist (Tan et al., 2014).

Es ist bei diesen Diagnosekriterien anzumerken, dass es sich bei der Bestimmung der CSF-Marker um ein invasives Verfahren handelt und mögliche Nebenwirkungen auftreten können wie Schmerzen, Infektionen, Blutungen oder das Liquorlecksyndrom (Strupp & Katsarava, 2009). Das PET arbeitet auch teilweise invasiv mit einer intravenösen Injektion einer radioaktiven Substanz sowie der Verwendung von Strahlung. Beide Verfahren bergen somit ein höheres Risiko den Patienten Schaden zu zufügen, deshalb ist es wichtig hinsichtlich der Anwendung dieser diagnostischen Verfahren abzuwägen, welche Methode am schonendsten für die Patienten sind und sie keine Befürchtung vor Langzeitfolgen bzw. Schäden haben müssen. Da die mediale Temporallappenatrophie erst sehr spät im Demenzstadium auftritt, ist es notwendig Biomarker zu verwenden, die sich bei solch einer Erkrankung als erstes verändern und das ist mit der Hirnstruktur des LC gegeben.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass die MRT-Aufnahme des LC als diagnostischer Biomarker für MCI-Diagnostik ergänzt werden können, da neurodegenerative Veränderungen in diesem Kern frühzeitig stattfinden. Aufgrund der Tatsache, dass es sich um ein nicht invasives Verfahren handelt, entstehen den Patienten auch keine Nachteile und das Verfahren ist leicht sowie schnell anzuwenden. Es muss aber auch bedacht werden, dass aktuell keine präventiven Therapiemöglichkeiten für MCI-Patienten sowie auch Demenz vorliegen. Die

Erkrankung kann in ihrer Symptomatik gemildert bzw. der Progress verlangsamt werden. Es ist aber keine vollständige Heilung möglich. Durch verschiedene Änderungen des Lifestyles kann die Erkrankung in ihrem Verlauf auch positiv beeinflusst werden. Es ist dabei jedoch auch kritisch zu betrachten, dass eine frühe Diagnosestellung nicht immer mit positiven Effekten einhergeht und die Patienten und deren Familien auch vor Herausforderungen stellen kann. Dennoch sind aktuelle Forschungen stets bemüht neue Therapieansätze zu finden, sodass zukünftig eine frühzeitige Diagnose auch mit neuen Forschungsansätzen therapiert werden könnte.

5.6. LC als Prognosemarker für Demenz

Da MCI auch ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Demenz ist, muss anhand der Ergebnisse eine mögliche Prognosemöglichkeit diskutiert werden. In der Literatur finden sich Veröffentlichungen, die den LC als Prognosemarker identifizieren wollen. In Albert et al. wird ein ähnlicher Ansatz verfolgt wie in dieser Arbeit. Der Unterschied liegt jedoch darin, dass die Forschungsgruppe die Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung von MCI bei gesunden Probanden über eine Langzeitstudie untersucht. Dabei wurden verschiedene Charakteristika als Prognosemarker verwendet wie z.B. phosphoryliertes Tau-Protein im CSF, der genetische APOE-Status, kognitive Tests und die Bildgebung mit dem MRT vom Hippocampus und dem entorhinalen Kortex. Außerdem werden in die Prognose noch das Alter und die Bildungsjahre einbezogen, wie in der vorliegenden Arbeit. Es zeigt sich die beste Vorhersage in Anwesenheit aller vorhandener Inputs, wobei es Unterschiede in der einzelnen Aussagekraft gibt. Das MRT bringt als einzelne Ergänzung keine starke Verbesserung, was von den Autoren als Biomarker dennoch nicht ausgeschlossen wird, sondern empfohlen wird eine andere sensitivere MRT-Aufnahme als besseren prädiktive Möglichkeit zu nutzen. Gleichzeitig wird betont, dass die CSF p-Tau Proteine die besten Ergebnisse für die Vorhersage liefern (M. Albert et al., 2018). In Anbetracht der Tatsache, dass laut Grudzien et al. die ersten degenerativen Neurofibrillenbündel mit abnormalen Tauproteinen im LC gesehen werden, bietet dieser Kern die Möglichkeit den Empfehlungen der vorher genannten Studie mit sensitiveren MRT-Verfahren gerecht zu werden und den LC als Prognosemarker zu verwenden (Grudzien et al., 2007). Auch wenn Albert et al. die Progression von gesunden Probanden zu MCI betrachten, ist ihr Ansatz auch für die vorliegende Arbeit und dem Gedanken der Progression von MCI zu AD anzuwenden, da MCI die Vorstufe von Demenz darstellen kann und

kognitive Veränderungen im Gehirn auch bei MCI-Patienten frühzeitig stattfinden. Albert et al. betrachtet mit ihrer Theorie die Progression einen Schritt vorher, deshalb ist im Verlauf im Rahmen von Langzeitstudien auch die Beurteilung der Progression zu AD ein interessanter Forschungsschwerpunkt. (M. Albert et al., 2018).

Giau et al. sehen in den fluiden Biomarker nicht nur eine Diagnosemöglichkeit, sondern auch Prognosemarker, um eine mögliche Erkrankung vorherzusagen, dabei postulieren sie ebenfalls die CSF als wichtigen prognostischen Bestandteil in der Diagnostik (Giau et al., 2019). Weiterhin wird in diversen Studien CSF und das MRT vom Hippocampus als Prognosemarker für entweder die Entwicklung von einem gesunden Zustand zu MCI bzw. von MCI zu AD festgehalten (Coupé et al., 2015; Csernansky et al., 2005; Desikan et al., 2010; Devanand et al., 2007; Holtzman, 2011; Jack, Wiste, et al., 2010; Landau et al., 2010; Leung et al., 2010; Moghekar et al., 2013; Soldan et al., 2015; Toledo et al., 2014; Vemuri et al., 2009). Der Zusammenhang mit einer MRT-Aufnahme des LC und dem Vergleich von CSF wurde in der Literatur bis zum jetzigen Kenntnisstand noch nicht berücksichtigt.

Für die Beurteilung als Prognosemarker ist es notwendig ein Risikomodell zu generieren, in dem verschiedene Faktoren hineinspielen, um die richtige Diagnose zu gewährleisten. Stephan et al. haben zu einem herkömmlichen Risikomodell bestehend aus 13 Modulen, welches sich u.a. aus Angaben zum Alter, den Bildungsjahren, Geschlecht sowie kognitiven Tests, Gesundheit, Lebensstil und genetische Faktoren zusammensetzt, noch das MRT ergänzt. Dabei wurden die Gehirnstrukturen des Hippocampus, das Volumen der weißen Substanz und des gesamten Gehirns analysiert. Sie kamen zum Entschluss, dass das MRT keine nennenswerte signifikante Verbesserung zu dem bereits vorhandenen Modell beiträgt (Stephan et al., 2015). Hierbei ist aber ein wichtiger Unterschied zu der vorliegenden Arbeit zu nennen, denn bei Stephan et al. wurden andere Strukturen untersucht, sodass im Fall vom LC noch keine endgültige Aussage hinsichtlich der Relevanz als zusätzlicher Prognosemarker getroffen werden kann, zumal diese Struktur als erste neurodegenerative Veränderungen aufweist.

Die Ergebnisse dieser Arbeit nehmen den LC auch in die Liste der Prognosemarker für die Demenz auf. Dennoch ist eine alleinige Betrachtung des LC anhand von MRT-Aufnahmen nicht vollständig ausreichend, um eine Zuordnung zu einer Gruppe zu gewährleisten. Wie in Tan et al. sowie in diversen anderen Veröffentlichungen, aber auch in dieser Arbeit wird eine Kombination von mehreren Markern angestrebt, um

eine Progression vorherzusagen (Giau et al., 2019; Soldan et al., 2015; Tan et al., 2014). Die Kombination mit anderen diagnostischen Methoden wie z.B. neuropsychologischen Tests bzw. Kenntnisse über die Bildungsjahren führen zu besseren Ergebnissen der Zuordnung zu der jeweiligen Gruppe. Im weiteren Verlauf und der Beobachtung der MCI-Patienten mit dem Wissen der entsprechenden Konversionsrate lässt sich in der Zukunft dann auch ein prognostischer Wert für die Entwicklung einer Demenz vorhersagen.

Theofilas et al. sehen auch im LC einen hohen Wert als Biomarker, um die Progression von AD zu verfolgen. Genau wie Betts et al. stützen sie sich darauf, dass die *in vivo* Messung des LC Hinweise auf den weiteren Verlauf der Erkrankung bietet (Betts et al., 2017; Theofilas et al., 2017). Somit wird deutlich, dass auch in der Literatur das Potential des LC als möglicher Prognosemarker vertreten ist und weiter betrachtet werden sollte.

5.7. Diagnose MCI

Mithilfe der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit soll die Diagnosestellung des MCI erweitert werden. In der Literatur ist die frühzeitige Diagnose von leichter kognitiver Beeinträchtigung schwierig und bedarf geeigneter Screenings, um rechtzeitig und zielgerecht erkannt zu werden. Es ist wichtig insbesondere den Typ von MCI zu erkennen, die auch im Verlauf dazu neigen eine AD zu entwickeln. Die frühzeitige Entdeckung von MCI zeigt viele Herausforderungen, was darin begründet liegt, dass es in der Diagnosestellung eine starke Heterogenität gibt und kein Konsens vorhanden ist, welche Kriterien genau in den Entscheidungsprozess einbezogen werden sollten. Die Frage ist auch zu welchem Zeitpunkt solch ein Screening angewandt werden soll und ob es in die herkömmliche Untersuchung bei symptomlosen Patienten eingegliedert werden sollte, was aufgrund einiger Diagnoseverfahren mit möglichen Komplikationen bzw. Schäden durch Strahlen kontrovers ist. Deshalb sind einfache und gleichzeitig sichere Diagnosetools notwendig, um dies in den Praxis- und Klinikalltag zu integrieren.

Eine weitere Schwierigkeit stellt die Konversion zu AD dar. Auch wenn eine sichere Diagnostik erfolgt, ist die Frage nach dem Mehrwert solch einer Diagnosestellung zu untersuchen. Patienten, die eventuell keine AD entwickeln, würden verunsichert werden. Zudem würde sich das Phänomen der Überdiagnostik mit einer stark vertretenen Repräsentanz der Erkrankung präsentieren. Deshalb muss eine Diagnosestellung

aufgrund der variablen Progressionsrate gut abgewogen werden. Ein weiterer Punkt ist die Sensitivität und Spezifität von kognitiven Tests und deren Auswertung (Quarmley et al., 2017). Die Untersuchung des LC in Verbindung mit dem CERAD wurde auch von Kelly et al. durchgeführt, jedoch postmortal. Dabei ließ sich erkennen, dass nicht nur eine Verschlechterung des episodischen Gedächtnisses mit einer geringeren LC-Neuronenzahl verbunden ist, sondern auch mit den Ergebnissen des CERAD, die eine mögliche Demenz bzw. MCI zu Lebzeiten angezeigt hatten. Außerdem belegen sie eine Korrelation zwischen niedriger LC-Neuronenzahl sowie einer schlechteren Punktzahl im MMST, wie es auch in dieser Arbeit für die abnehmende LC-Intensität analog betrachtet wurde (siehe Abbildungen 17) (Kelly et al., 2017).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass eine Kombination aus Bildungsjahren und LC-Intensität ein Vorhersagewahrscheinlichkeit von 79,8% liefern. Dabei gibt es keinen Unterschied, wenn das Alter aus der Betrachtung ausgeschlossen wird. Beruhend auf die Literatur, in der das Alter als Risikofaktor für Demenz gesehen wird, sollte diese Erkenntnis aus der Arbeit kritisch betrachtet werden (van der Flier & Scheltens, 2005).

In Zusammenschau der Ergebnisse dieser Arbeit kann festgehalten werden, dass die Untersuchung des LC mit dem MRT in die Liste der Diagnosemethoden für MCI aufgenommen werden sollte, In Kombination mit den demographischen Angaben, wie dem Alter und den Bildungsjahren sowie neuropsychologischen Tests wie dem CERAD-Plus und auch einer olfaktorischen Testung mit dem *Sniffin Sticks* Test kann eine mögliche Diagnosestellung zur MCI erleichtert werden.

6. Zusammenfassung

Das prodromale Stadium der Demenz wird auch als *Mild Cognitive Impairment* (MCI) bezeichnet. Damit werden Einschränkungen des Gedächtnisses aufgegriffen, die in einem frühen Stadium stattfinden und die Patienten nicht im Alltag einschränken. Die kognitiven Einbußen können sowohl das Gedächtnis, die Fähigkeit von exekutiven Funktionen sowie auch die Sprache betreffen. Die ersten strukturellen Veränderungen werden in verschiedenen Bereichen im Gehirn beobachtet, dabei tritt der bilateral vorkommende Kern, der *Locus coeruleus* (LC) in den Vordergrund. Um eine geeignete therapeutische Intervention einzusetzen, ist es notwendig Vorstufen frühzeitig und richtig zu erkennen. Dafür stehen unterschiedliche diagnostische Maßnahmen zur Verfügung. Es ist wichtig eine nicht invasive, einfache und schnelle Möglichkeit für die Diagnosestellung zu finden, wovon die Patienten profitieren und keine Nebenwirkungen zu befürchten sind. Das MRT als bildgebendes Verfahren kann den LC aufgrund seines Neuromelaningehalts spezifisch darstellen. In Kombination mit neuropsychologischen Tests wie dem CERAD-Plus, aber auch einer olfaktorischen Testung, ist es möglich einfache Diagnosemethoden zu schaffen, um frühzeitig die Erkrankung zu erkennen und gezielt einzugreifen.

Es werden MCI-Patienten und gesunde Probanden gegenübergestellt. Es zeigt sich, dass die Punktzahlen in den Tests bei MCI niedriger sind ($p < 0,05$). Zudem kann ein Verlust der rechten LC-Intensität in der Schicht 7,5mm bei MCI-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden verzeichnet werden ($p = 0,025$). Außerdem wurde eine positive Korrelation zwischen MMST und LC-Intensität gefunden ($r = 0,357$, $p = 0,04$). Damit lässt sich der Zusammenhang zwischen verschlechterter kognitiver Leistung und der Abnahme der LC-Intensität zeigen. Zusätzlich ist eine Einordnung der Gruppenzugehörigkeit zur gesunden oder erkrankten Gruppe anhand der rechten LC-Intensität und der Kenntnis über die Bildungsjahre zu nahezu 80% möglich.

Damit kann gezeigt werden, dass der LC eine elementare Rolle in der Diagnostik der Demenz und des MCI einnehmen sollte, um eine frühzeitige Entdeckung zu gewährleisten und mögliche Therapieansätze anzuwenden. Dennoch bedarf es weiterer Forschung in diesem Bereich, um den LC als einen validierten Bio- und Prognosemarker zu etablieren.

Ergänzend zum MRT des LC sind neuropsychologische Tests wie z.B. der CERAD-Plus wichtig, um eine Differenzierung zwischen gesunden Probanden und MCI festzustellen und das Bild der Diagnosestellung zu vervollständigen.

7. Ausblick und Limitierung

Eine frühzeitige Diagnose von MCI bringt verschiedene Vorteile, wovon der Patient profitieren kann. Dadurch stehen viele Möglichkeiten der therapeutischen Intervention offen, die in ein frühzeitiges Stadium der Demenz eingreifen können und den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen, sodass eine Progression verhindert und möglicherweise eine Rückführung in einen adäquaten Gesundheitszustand herbeigeführt werden kann. Um solche therapeutischen Möglichkeiten ausschöpfen zu können, müssen geeignete diagnostische Verfahren zur Verfügung stehen. Dabei bildet der LC eine Möglichkeit eine frühzeitige Veränderung im Rahmen von MCI zu beurteilen und somit die Diagnose in einen früheren Zeitpunkt zu verlagern. Dennoch ist auch kritisch zu betrachten, dass eine vollständige Heilung nicht möglich ist und auch die symptomatische Therapiemöglichkeiten begrenzt sind.

Der Kern bildet in Kombination mit neuropsychologischen Tests eine Möglichkeit der Früherkennung von Demenzpatienten, ohne einen Schaden oder Nachteil für diese Patienten zu erzeugen, da das Verfahren nicht invasiv, schnell und einfach durchzuführen ist sowie keine Strahlung benötigt. In Zukunft kann der LC in der Diagnosestellung in Kombination mit anderen diagnostischen Verfahren berücksichtigt werden.

In der vorliegenden Arbeit zeigen sich aber auch Limitierungen wie z.B. die kleine Anzahl an Probanden, wodurch es schwierig wird eine Unterteilung der MCI-Patienten vorzunehmen, um gezielte Analysen für die Subtypen durchzuführen und konkrete Aussagen zu treffen. Des Weiteren ist auch eine Langzeitstudie notwendig, um herauszufinden, welche der MCI-Patienten über die Jahre eine Demenz entwickeln, um die Progression abschätzen zu können und den LC als möglichen Progressionsmarker zu beurteilen bzw. möglicherweise auch zu klassifizieren. Diese Untersuchung der Progredienz in eine Demenz sollte analog auch für die Kontrollprobanden zu MCI getroffen werden, da in dieser Gruppe aufgrund der hohen Prävalenz von MCI auch die Probanden ab 65 Jahren im Verlauf kognitive Störungen entwickeln könnten. Dadurch könnte der LC in Anbetracht der jetzigen Ergebnisse vielleicht sogar noch vor den Symptomen des MCI als Marker gesehen werden. Die Forschung im Bereich der Erkennung von MCI bleibt weiterhin notwendig.

IV. Literaturverzeichnis

1. Aebi, C. (2002). Validierung der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP Eine Multi-Center Studie. octoral Thesis, University of Basel, Faculty of Humanities and Social Sciences. <https://doi.org/0.5451/unibas-002728525>
2. Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gamst, A., Holtzman, D. M., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Snyder, P. J., Carrillo, M. C., Thies, B., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 7(3), 270–279. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
3. Albert, M., Zhu, Y., Moghekar, A., Mori, S., Miller, M. I., Soldan, A., Pettigrew, C., Selnes, O., Li, S., & Wang, M. C. (2018). Predicting progression from normal cognition to mild cognitive impairment for individuals at 5 years. *Brain*, 141(3), 877–887. <https://doi.org/10.1093/brain/awx36>
4. Angelucci, F., Gelfo, F., Fiore, M., Croce, N., Mathé, A. A., Bernardini, S., & Caltagirone, C. (2014). The effect of neuropeptide Y on cell survival and neurotrophin expression in in-vitro models of Alzheimer's disease. In *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* (Vol. 92, Issue 8, pp. 621–630). National Research Council of Canada. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2014-0099>
5. Barth, S., Schönknecht, P., Pantel, J., & Schröder, J. (2005). Neuropsychologische Profile in der Demenzdiagnostik: Eine Untersuchung mit der CERAD-NP-Testbatterie. *Fortschritte Der Neurologie Psychiatrie*, 73(10), 568–576. <https://doi.org/10.1055/s-2004-8302496>.
6. Benarroch, E. E. (2018). Locus coeruleus. In *Cell and Tissue Research* (Vol. 373, Issue 1). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00441-017-2649-1>
7. Bertram, L., Lill, C. M., & Tanzi, R. E. (2010). The genetics of alzheimer disease: Back to the future. In *Neuron* (Vol. 68, Issue 2, pp. 270–281). <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.10.013>
8. Betts, M. J., Cardenas-Blanco, A., Kanowski, M., Jessen, F., & Düzel, E. (2017). In vivo MRI assessment of the human locus coeruleus along its rostrocaudal extent in young and older adults. *NeuroImage*, 163, 150–159. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.09.042>
9. Betts, M. J., Cardenas-Blanco, A., Kanowski, M., Spottke, A., Teipel, S. J., Kilimann, I., Jessen, F., & Düzel, E. (2019). Locus coeruleus MRI contrast is reduced in Alzheimer's disease dementia and correlates with CSF A β levels. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*, 11, 281–285. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2019.02.001>

10. Bickel, H. (2020). *Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen Anzahl der Menschen mit Demenz (Prävalenz)*.
11. Bocchetta, M., Galluzzi, S., Kehoe, P. G., Aguera, E., Bernabei, R., Bullock, R., Ceccaldi, M., Dartigues, J. F., de Mendonça, A., Didic, M., Eriksdotter, M., Félician, O., Frölich, L., Gertz, H. J., Hallikainen, M., Hasselbalch, S. G., Hausner, L., Heuser, I., Jessen, F., ... Frisoni, G. B. (2015). The use of biomarkers for the etiologic diagnosis of MCI in Europe: An EADC survey. *Alzheimer's and Dementia*, 11(2), 195-206.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.06.006>
12. Braak, H., & del Tredici, K. (2012). Alzheimer's disease: Pathogenesis and prevention. *Alzheimer's and Dementia*, 8(3), 227–233. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.01.011>
13. Braak, H., Thal, D. R., Ghebremedhin, E., & Tredici, K. del. (2011). *Stages of the Pathologic Process in Alzheimer Disease: Age Categories From 1 to 100 Years*. <https://academic.oup.com/jnen/article/70/11/960/2917408>
14. Bright Focus Foundation. (n.d.). *Amyloid Plaques and Neurofibrillary Tangles*. Retrieved May 5, 2021, from <https://www.brightfocus.org/alzheimers-disease/infographic/amyloid-plaques-and-neurofibrillary-tangles>
15. Brunnström, H., Friberg, N., Lindberg, E., & Englund, E. (2011). Differential degeneration of the locus coeruleus in dementia subtypes. *Clinical Neuropathology*, 30(3), 104–110. <https://doi.org/10.5414/NPP30104>
16. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Hrsg.) (2019). Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD) *ICD-10-GM*, <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-who/kode-suche/htmlamtl2019/block-f00-f09.htm>, abgerufen am 04.05.2021 um 16:20 Uhr
17. Busse, A., Bischof, J., Riedel-Heller, S. G., & Angermeyer, M. C. (2003). Mild cognitive impairment: Prevalence and predictive validity according to current approaches. *Acta Neurologica Scandinavica*, 108(2), 71–81. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2003.00118>.
18. Cahill, L., Uncapher, M., Kilpatrick, L., Alkire, M. T., & Turner, J. (2004). Sex-related hemispheric lateralization of amygdala function in emotionally influenced memory: An fMRI investigation. *Learning and Memory*, 11(3), 261–266. <https://doi.org/10.1101/lm.70504>
19. Chan-Palay, V., & Asan, E. (1989). Quantitation of catecholamine neurons in the locus coeruleus in human brains of normal young and older adults and in

depression. *Journal of Comparative Neurology*, 287(3), 357–372.
<https://doi.org/10.1002/cne.902870307>

20. Chiu, M. J., Chen, T. F., Yip, P. K., Hua, M. S., & Tang, L. Y. (2006). Behavioral and psychologic symptoms in different types of dementia. *Journal of the Formosan Medical Association*, 105(7), 556–562.
[https://doi.org/10.1016/S0929-6646\(09\)60150-9](https://doi.org/10.1016/S0929-6646(09)60150-9)
21. Counts, S. E., Perez, S. E., Ginsberg, S. D., & Mufson, E. J. (2010). *Neuroprotective Role for Galanin in Alzheimer's Disease*.
22. Coupé, P., Fonov, V. S., Bernard, C., Zandifar, A., Eskildsen, S. F., Helmer, C., Manjón, J. v., Amieva, H., Dartigues, J. F., Allard, M., Catheline, G., & Collins, D. L. (2015). Detection of Alzheimer's disease signature in MR images seven years before conversion to dementia: Toward an early individual prognosis. *Human Brain Mapping*, 36(12), 4758–4770. <https://doi.org/10.1002/hbm.22926>
23. Csernansky, J. G., Wang, L., Swank, J., Miller, J. P., Gado, M., McKeel, D., Miller, M. I., & Morris, J. C. (2005). Preclinical detection of Alzheimer's disease: Hippocampal shape and volume predict dementia onset in the elderly. *NeuroImage*, 25(3), 783–792. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.12.036>
24. Dahl, M. J., Mather, M., Düzel, S., Bodammer, N. C., Lindenberger, U., Kühn, S., & Werkle-bergner, M. (2019). Rostral locus coeruleus integrity is associated with better memory performance in older adults. *Nature Human Behaviour*.
<https://doi.org/10.1038/s41562-019-0715-2>
25. Delbeuck, X., Collette, F., & van der Linden, M. (2007). Is Alzheimer's disease a disconnection syndrome? Evidence from a crossmodal audio-visual illusory experiment. *Neuropsychologia*, 45(14), 3315–3323.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.05.001>
26. Desikan, R. S., Cabral, H. J., Settecase, F., Hess, C. P., Dillon, W. P., Glastonbury, C. M., Weiner, M. W., Schmansky, N. J., Salat, D. H., & Fischl, B. (2010). Automated MRI measures predict progression to Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 31(8), 1364–1374.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.04.023>
27. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, & Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.). (2016). S3-Leitlinie „Demenzen“ – Langfassung
<https://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/Alz/pdf/pressemitteilungen/S3-LL-Demenzen-240116.pdf>, Abgerufen am 24.09.2022 um 17:51 Uhr
28. Devanand, D. P., Pradhaban, ; G, Liu, ; X, Khandji, ; A, de Santi, ; S, Segal, ; S, Rusinek, ; H, Pelton, ; G H, Honig, ; L S, Mayeux, ; R, Stern, ; Y, Tabert, ; M H,

- & de Leon, M. J. (2007). *Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment Prediction of Alzheimer disease.*
29. Devanand, D. P., Tabert, M. H., Cuasay, K., Manly, J. J., Schupf, N., Brickman, A. M., Andrews, H., Brown, T. R., DeCarli, C., & Mayeux, R. (2010). Olfactory identification deficits and MCI in a multi-ethnic elderly community sample. *Neurobiology of Aging*, *31*(9), 1593–1600. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.09.008>
30. Dordevic, M., Müller-Fotti, A., Müller, P., Schmicker, M., Kaufmann, J., & Müller, N. G. (2017). Optimal Cut-Off Value for Locus Coeruleus-to-Pons Intensity Ratio as Clinical Biomarker for Alzheimer’s Disease: A Pilot Study. *Journal of Alzheimer’s Disease Reports*, *1*(1), 159–167. <https://doi.org/10.3233/adr-170021>
31. Dubois, B., & Albert, M. L. (2004). Amnestic MCI or prodromal Alzheimer’s disease? In *Lancet Neurology* (Vol. 3, Issue 4). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00710-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00710-0)
32. Eibenstein, A., Fioretti, A. B., Simaskou, M. N., Sucapane, P., Mearelli, S., Mina, C., Amabile, G., & Fusetti, M. (2005a). Olfactory screening test in mild cognitive impairment. *Neurological Sciences*, *26*(3), 156–160. <https://doi.org/10.1007/s10072-005-0453-2>
33. Eibenstein, A., Fioretti, A. B., Simaskou, M. N., Sucapane, P., Mearelli, S., Mina, C., Amabile, G., & Fusetti, M. (2005b). Olfactory screening test in mild cognitive impairment. *Neurological Sciences*, *26*(3), 156–160. <https://doi.org/10.1007/s10072-005-0453-2>
34. Eliassen, C. F., Reinvang, I., Selnes, P., Grambaite, R., Fladby, T., & Hessen, E. (2017). Biomarkers in subtypes of mild cognitive impairment and subjective cognitive decline. *Brain and Behavior*, *7*(9). <https://doi.org/10.1002/brb3.776>
35. Engels, N., Prokopiou, P. C., Uquillas, F. d’Oleire, Scott, M. R., Schultz, A. P., Papp, K. V., Farrell, M. E., Rentz, D. M., Sperling, R. A., Johnson, K. A., & Jacobs, H. I. L. (2020). Hypoconnectivity between locus coeruleus and medial temporal lobe during novelty predicts accelerated A β -related cognitive decline. *Alzheimer’s & Dementia*, *16*(S2). <https://doi.org/10.1002/alz.041323>
36. Farias, S. T., Mungas, D., Reed, B. R., Harvey, D., & Decarli, C. (2009). Progression of Mild Cognitive Impairment to Dementia in Clinic- vs Community-Based Cohorts. *ARCH NEUROL*, *66*, 1151–1157. <http://archneur.jamanetwork.com/>
37. Fernandes, P., Regala, J., Correia, F., & Gonçalves-Ferreira, A. J. (2012). The human locus coeruleus 3-D stereotactic anatomy. *Surgical and Radiologic Anatomy*, *34*(10), 879–885. <https://doi.org/10.1007/s00276-012-0979-y>

38. Fillenbaum, G. G., van Belle, G., Morris, J. C., Mohs, R. C., Mirra, S. S., Davis, P. C., Tariot, P. N., Silverman, J. M., Clark, C. M., Welsh-Bohmer, K. A., & Heyman, A. (2008). Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): The first twenty years. In *Alzheimer's and Dementia* (Vol. 4, Issue 2, pp. 96–109). <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2007.08.005>
39. Foster, N. L., Heidebrink, J. L., Clark, C. M., Jagust, W. J., Arnold, S. E., Barbas, N. R., DeCarli, C. S., Scott Turner, R., Koeppe, R. A., Higdon, R., & Minoshima, S. (2007). FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain*, *130*(10), 2616–2635. <https://doi.org/10.1093/brain/awm177>
40. Frings, L., Wagner, K., Unterrainer, J., Spreer, J., Halsband, U., & Schulze-Bonhage, A. (2006). *Gender-related differences in lateralization of hippocampal activation and cognitive strategy*. www.mathworks.com
41. Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., Belleville, S., Brodaty, H., Bennett, D., Chertkow, H., Cummings, J. L., de Leon, M., Feldman, H., Ganguli, M., Hampel, H., Scheltens, P., Tierney, M. C., Whitehouse, P., & Winblad, B. (2006). Mild cognitive impairment. In *Lancet* (Vol. 367, Issue 9518, pp. 1262–1270). Elsevier B.V. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68542-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68542-5)
42. German, D. C., Walker, B. S., Manaye, ' K, Smith, W. K., Woodward, D. J., & North', A. J. (1988). The Human Locus Coeruleus: Computer Reconstruction of Cellular Distribution. *The Journal of Neuroscience*, *8*(5), 1778–1788.
43. Giau, V. van, Bagyinszky, E., & An, S. S. A. (2019). Potential fluid biomarkers for the diagnosis of mild cognitive impairment. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 20, Issue 17). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms20174149>
44. Giorgi, F. S., Saccaro, L. F., Galgani, A., Busceti, C. L., Biagioni, F., Frati, A., & Fornai, F. (2019). The role of Locus Coeruleus in neuroinflammation occurring in Alzheimer's disease. In *Brain Research Bulletin* (Vol. 153, pp. 47–58). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2019.08.007>
45. Gomersall, T., Smith, S. K., Blewett, C., & Astell, A. (2017). 'It's definitely not Alzheimer's': Perceived benefits and drawbacks of a mild cognitive impairment diagnosis. *British Journal of Health Psychology*, *22*(4), 786–804. <https://doi.org/10.1111/bjhp.12255>

46. Grudzien, A., Shaw, P., Weintraub, S., Bigio, E., Mash, D. C., & Mesulam, M. M. (2007). Locus coeruleus neurofibrillary degeneration in aging, mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 28(3), 327–335. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.02.007>
47. Haupt, M. (2018). *Die Diagnose der Alzheimer-Krankheit und anderer Demenzerkrankungen*. www.deutsche-alzheimer.de
48. Higuchi, M., M-Y Lee, V., & Trojanowski, J. Q. (2002). Tau and Axonopathy in Neurodegenerative Disorders. In *NeuroMolecular Medicine* (Vol. 131). <https://doi.org/10.1385/nmm:2:2:131>
49. Holtzman, D. M. (2011). CSF biomarkers for Alzheimer's disease: Current utility and potential future use. *Neurobiology of Aging*, 32(SUPPL. 1), S4. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.09.003>
50. Hüttenbrink, K. B., Hummel, T., Berg, D., Gasser, T., & Hähner, A. (2013). Riechstörungen: Häufig im alter und wichtiges frühsymptom neurodegenerativer erkrankungen. *Deutsches Arzteblatt International*, 110(1–2), 1–8. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2013.0001>
51. Iglói, K., Doeller, C. F., Berthoz, A., Rondi-Reig, L., & Burgess, N. (2010). Lateralized human hippocampal activity predicts navigation based on sequence or place memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(32), 14466–14471. <https://doi.org/10.1073/pnas.1004243107>
52. Jack, C. R., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, M. W., Petersen, R. C., & Trojanowski, J. Q. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. In *The Lancet Neurology* (Vol. 9, Issue 1, pp. 119–128). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70299-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70299-6)
53. Jack, C. R., Wiste, H. J., Vemuri, P., Weigand, S. D., Senjem, M. L., Zeng, G., Bernstein, M. A., Gunter, J. L., Pankratz, V. S., Aisen, P. S., Weiner, M. W., Petersen, R. C., Shaw, L. M., Trojanowski, J. Q., & Knopman, D. S. (2010). Brain beta-amyloid measures and magnetic resonance imaging atrophy both predict time-to-progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain*, 133(11), 3336–3348. <https://doi.org/10.1093/brain/awq277>
54. Jacobs, H. I. L., Wiese, S., van de Ven, V., Gronenschild, E. H. B. M., Verhey, F. R. J., & Matthews, P. M. (2015). Relevance of parahippocampal-locus coeruleus connectivity to memory in early dementia. *Neurobiology of Aging*, 36(2), 618–626. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.10.041>

55. Johnson, K. A., Minoshima, S., Bohnen, N. I., Donohoe, K. J., Foster, N. L., Herscovitch, P., Karlawish, J. H., Rowe, C. C., Hedrick, S., Pappas, V., Carrillo, M. C., & Hartley, D. M. (2013). Update on appropriate use criteria for amyloid PET imaging: Dementia experts, mild cognitive impairment, and education. *Alzheimer's and Dementia*, 9(4). <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.06.001>
56. Karttunen, K., Karppi, P., Hiltunen, A., Vanhanen, M., Välimäki, T., Martikainen, J., Valtonen, H., Sivenius, J., Soininen, H., Hartikainen, S., Suhonen, J., & Pirttilä, T. (2011). Neuropsychiatric symptoms and quality of life in patients with very mild and mild Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 26(5), 473–482. <https://doi.org/10.1002/gps.2550>
57. Kelly, S. C., He, B., Perez, S. E., Ginsberg, S. D., Mufson, E. J., & Counts, S. E. (2017). Locus coeruleus cellular and molecular pathology during the progression of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica Communications*, 5(1), 8. <https://doi.org/10.1186/s40478-017-0411-2>
58. Keren, N. I., Lozar, C. T., Harris, K. C., Morgan, P. S., & Eckert, M. A. (2009). In vivo mapping of the human locus coeruleus. *NeuroImage*, 47(4), 1261–1267. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.06.012>
59. Keren, N. I., Taheri, S., Vazey, E. M., Morgan, P. S., Granholm, A. C. E., Aston-Jones, G. S., & Eckert, M. A. (2015). Histologic validation of locus coeruleus MRI contrast in post-mortem tissue. *NeuroImage*, 113, 235–245. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.03.020>
60. Knopman, D. S., & Petersen, R. C. (2014a). Mild cognitive impairment and mild dementia: A clinical perspective. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 89, Issue 10, pp. 1452–1459). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.06.019>
61. Knopman, D. S., & Petersen, R. C. (2014b). Mild cognitive impairment and mild dementia: A clinical perspective. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 89, Issue 10, pp. 1452–1459). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.06.019>
62. Kobal, G., Hummel, T., Sekinger, B., Barz, S., Roscher, S., & Wolf, S. (1996). "Sniffin" sticks": screening of olfactory performance." *Rhinology*, 34(4), 222–226.
63. Korczyn, A. D., & Halperin, I. (2009). Depression and dementia. *Journal of the Neurological Sciences*, 283(1–2), 139–142. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.02.346>
64. Korczyn, A. D., Vakhapova, V., & Grinberg, L. T. (2012). Vascular dementia. *Journal of the Neurological Sciences*, 322(1–2), 2–10. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.03.027>
65. Landau, S. M., Harvey, D., Madison, C. M., Reimann, E. M., Foster, N. L., Aisen, P. S., Petersen, R. C., Shaw, L. M., Trojanowski, J. Q., Jack, C. R.,

- Weiner, M. W., & Jagust, W. J. (2010). Comparing predictors of conversion and decline in mild cognitive impairment. *Neurology*, *75*, 230–238. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.10.019>
66. Leung, K. K., Barnes, J., Ridgway, G. R., Bartlett, J. W., Clarkson, M. J., Macdonald, K., Schuff, N., Fox, N. C., & Ourselin, S. (2010). Automated cross-sectional and longitudinal hippocampal volume measurement in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *NeuroImage*, *51*(4), 1345–1359. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.03.018>
67. Liebe, T., Dordevic, M., Kaufmann, J., Avetisyan, A., Skalej, M., & Müller, N. (2022). Investigation of the functional pathogenesis of mild cognitive impairment by localisation-based locus coeruleus resting-state fMRI. *Human Brain Mapping*, *43*(18), 5630–5642. <https://doi.org/10.1002/hbm.26039>
68. Liebe, T., Kaufmann, J., Li, M., Skalej, M., Wagner, G., & Walter, M. (2020). In vivo anatomical mapping of human locus coeruleus functional connectivity at 3 T MRI. *Human Brain Mapping*, *41*(8), 2136–2151. <https://doi.org/10.1002/hbm.24935>
69. Lin, H., & Vartanian, O. (2018). A Neuroeconomic Framework for Creative Cognition. *Perspectives on Psychological Science*, *13*(6), 655–677. <https://doi.org/10.1177/1745691618794945>
70. Liu, K. Y., Acosta-Cabronero, J., Cardenas-Blanco, A., Loane, C., Berry, A. J., Betts, M. J., Kievit, R. A., Henson, R. N., Düzel, E., Howard, R., & Hämmerer, D. (2019). In vivo visualization of age-related differences in the locus coeruleus. *Neurobiology of Aging*, *74*, 101–111. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.10.014>
71. Liu, K. Y., Marijatta, F., Hämmerer, D., Acosta-Cabronero, J., Düzel, E., & Howard, R. J. (2017). Magnetic resonance imaging of the human locus coeruleus: A systematic review. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 83, pp. 325–355). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.10.023>
72. Luck, T., Riedel-Heller, S. G., Kaduszkiewicz, H., Bickel, H., Jessen, F., Pentzek, M., Wiese, B., Koelsch, H., van den Bussche, H., Abholz, H. H., Moesch, E., Gorfer, S., Angermeyer, M. C., Maier, W., & Weyerer, S. (2007). Mild cognitive impairment in general practice: Age-specific prevalence and correlate results from the German study on ageing, cognition and dementia in primary care patients (AgeCoDe). *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *24*(4), 307–316. <https://doi.org/10.1159/000108099>
73. Moghekar, A., Li, S., Lu, Y., Li, M., Wang, M.-C., Albert, M., & O'Brien, R. (2013). CSF biomarker changes precede symptom onset of mild cognitive impairment. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000435558.98447.17>

74. Montine, T. J., Phelps, C. H., Beach, T. G., Bigio, E. H., Cairns, N. J., Dickson, D. W., Duyckaerts, C., Frosch, M. P., Masliah, E., Mirra, S. S., Nelson, P. T., Schneider, J. A., Thal, D. R., Trojanowski, J. Q., Vinters, H. v., & Hyman, B. T. (2012). National institute on aging-Alzheimer's association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: A practical approach. *Acta Neuropathologica*, *123*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0910-3>
75. Morris, J. C. (2005). Dementia Update 2005. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, *19*(2), 100–117. <https://doi.org/10.1097/01.wad.0000167923.56275.d8>
76. Morris, J. C., Heyman, A., Mohs, R. C., Hughes, J. P., van Belle, G., Fillenbaum, G., Mellits, E. D., & Clark, C. (1989). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *NEUROLOGY*, *39*, 1159–1165.
77. Müller, P., Schmicker, M., & Müller, N. G. (2017). Präventionsstrategien gegen Demenz. *Zeitschrift Für Gerontologie Und Geriatrie*, 1–7. <https://doi.org/10.1007/s00391-017-1202-x>
78. Ohm, T. G., Busch, C., Bohl, J., & Busch, C. H. (1997). Unbiased Estimation of Neuronal Numbers in the Human Nucleus Coeruleus during Aging. In *NEUROBIOL AGING* (Vol. 18, Issue 4).
79. Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*, *256*, 183–194. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>
80. Petersen, R. C. (2016). Mild cognitive impairment. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*, *22*(2, Dementia), 404–418. <https://doi.org/10.1212/con.0000000000000313>
81. Petersen, R. C., Aisen, P., Boeve, B. F., Geda, Y. E., Ivnik, R. J., Knopman, D. S., Mielke, M., Pankratz, V. S., Roberts, R., Rocca, W. A., Weigand, S., Weiner, M., Wiste, H., & Jack, C. R. (2013). Mild cognitive impairment due to Alzheimer disease in the community. *Annals of Neurology*, *74*(2), 199–208. <https://doi.org/10.1002/ana.23931>
82. Petersen, R. C., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Geda, Y. E., Ivnik, R. J., Smith, G. E. & Jack, C. R. (2009). Mild cognitive impairment. *Archives Of Neurology*, *66*(12). <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.266>
83. Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Kokmen, E., & Tangalos, E. G. (1997). Aging, Memory, and Mild Cognitive Impairment. In *International Psychogeriatric Association* (Vol. 9). <https://doi.org/10.1017/s1041610297004717>

84. Pimlott, S. L., & Ebmeier, K. P. (2007). SPECT imaging in dementia. In *British Journal of Radiology* (Vol. 80, Issue SPEC. ISS. 2).
<https://doi.org/10.1259/bjr/89285735>
85. Prince, M., Albanese, E., Guerchet, M., Prina, M., Pender, R., Ferri, C., Mazzotti, D. R., Piovezan, R. D., Padilla, I., & Luchsinger, J. A. (2014). *World Alzheimer Report 2014 Dementia and Risk Reduction*. www.daviddesigns.co.uk
86. Quarmley, M., Moberg, P. J., Mechanic-Hamilton, D., Kabadi, S., Arnold, S. E., Wolk, D. A., & Roalf, D. R. (2017). Odor Identification Screening Improves Diagnostic Classification in Incipient Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *55*(4), 1497–1507. <https://doi.org/10.3233/JAD-160842>
87. Roberts, R. O., Christianson, T. J. H., Kremers, W. K., Mielke, M. M., Machulda, M. M., Vassilaki, M., Alhurani, R. E., Geda, Y. E., Knopman, D. S., & Petersen, R. C. (2016a). Association between olfactory dysfunction and amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer disease dementia. *JAMA Neurology*, *73*(1), 93–101. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.2952>
88. Roberts, R. O., Christianson, T. J. H., Kremers, W. K., Mielke, M. M., Machulda, M. M., Vassilaki, M., Alhurani, R. E., Geda, Y. E., Knopman, D. S., & Petersen, R. C. (2016b). Association between olfactory dysfunction and amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer disease dementia. *JAMA Neurology*, *73*(1), 93–101. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.2952>
89. Sasaki, M., Shibata, E., Tohyama, K., Takahashi, J., Otsuka, K., Tsuchiya, K., Takahashi, S., Ehara, S., Terayama, Y., & Sakai, A. (2016). Neuromelanin magnetic resonance imaging of locus ceruleus and substantia nigra in Parkinson's disease. *NEUROREPORT*, *17*(11), 1215–1218.
<https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000227984.84927.a7>
90. Schreiber, Y. A., Ackl, N., Sonntag, A., & Zihl, J. (2005). Charakterisierung kognitiver Einbußen von Patienten mit "Mild Cognitive Impairment" (MCI) in der CERAD- Screeningbatterie. *Zeitschrift Für Neuropsychologie*, *16*(3), 139–149.
<https://doi.org/10.1024/1016-264x.16.3.139>
91. Seo, E. H., Lee, D. Y., Lee, J. H., Choo, I. H., Kim, J. W., Kim, S. G., Park, S. Y., Shin, J. H., Do, Y. J., Yoon, J. C., Jhoo, J. H., Kim, K. W., & Woo, J. I. (2010). Total scores of the CERAD neuropsychological assessment battery: Validation for mild cognitive impairment and dementia patients with diverse etiologies. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, *18*(9), 801–809.
<https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181cab764>
92. Serra, L., D'Amelio, M., Di Domenico, C., Dipasquale, O., Marra, C., Mercuri, N. B., Caltagirone, C., Cercignani, M., & Bozzali, M. (2018). In vivo mapping of brainstem nuclei functional connectivity disruption in Alzheimer's disease.

Neurobiology of Aging, 72, 72–82.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.08.012>

93. Shen, Y., Yang, L., & Li, R. (2013). What does complement do in Alzheimer's disease? Old molecules with new insights. *Translational Neurodegeneration*, 2(1). <https://doi.org/10.1186/2047-9158-2-21>

94. Shibata, E., Sasaki, M., Tohyama, K., Kanbara, Y., Otsuka, K., Ehara, S., & Sakai, A. (2006). Age-related Changes in Locus Ceruleus on Neuromelanin Magnetic Resonance Imaging at 3 Tesla. In *Magn Reson Med Sci* (Vol. 5, Issue 4). *Sciences*, 5(4), 197–200. <https://doi.org/10.2463/mrms.5.197>

95. Shulman, K. I. [. (2000). Clock-Drawing: Is it the ideal cognitive screening test ? *INTERNATIONAL JOURNAL OF GERIATRIC PSYCHIATRY Int*, 15, 548–561. [https://doi.org/10.1002/1099-1166\(200006\)15:6](https://doi.org/10.1002/1099-1166(200006)15:6)

96. Soldan, A., Pettigrew, C., Lu, Y., Wang, M. C., Selnes, O., Albert, M., Brown, T., Ratnanather, J. T., Younes, L., Miller, M. I., Rodzon, B., Gottesman, R., Sacktor, N., McKhann, G., Turner, S., Farrington, L., Grega, M., D'Agostino, D., Feagen, S., ... Evans, J. (2015). Relationship of medial temporal lobe atrophy, APOE genotype, and cognitive reserve in preclinical Alzheimer's disease. *Human Brain Mapping*, 36(7), 2826–2841. <https://doi.org/10.1002/hbm.22810>

97. Spencer, B., Potkar, R., Metcalf, J., Thrin, I., Adame, A., Rockenstein, E., & Masliah, E. (2016). Systemic central nervous system (CNS)-targeted delivery of neuropeptide y (NPY) reduces neurodegeneration and increases neural precursor cell proliferation in a mouse model of Alzheimer disease. *Journal of Biological Chemistry*, 291(4), 1905–1920. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.678185>

98. Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., Iwatsubo, T., Jack, C. R., Kaye, J., Montine, T. J., Park, D. C., Reiman, E. M., Rowe, C. C., Siemers, E., Stern, Y., Yaffe, K., Carrillo, M. C., Thies, B., Morrison-Bogorad, M., ... Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 7(3), 280–292. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>

99. Stephan, B. C. M., Tzourio, C., Auriacombe, S., Amieva, H., Dufouil, C., Alperovitch, A., & Kurth, T. (2015). Usefulness of data from magnetic resonance imaging to improve prediction of dementia: Population based cohort study. *BMJ (Online)*, 350. <https://doi.org/10.1136/bmj.h2863>

100. Strupp, M., & Katsarava, Z. (2009). Postpunktionelles und spontanes Liquorunterdrucksyndrom. In *Nervenarzt* (Vol. 80, Issue 12, pp. 1509–1519). <https://doi.org/10.1007/s00115-009-2833-y>

101. Takahashi, J., Shibata, T., Sasaki, M., Kudo, M., Yanezawa, H., Obara, S., Kudo, K., Ito, K., Yamashita, F., & Terayama, Y. (2015). Detection of changes in the locus coeruleus in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: High-resolution fast spin-echo T1-weighted imaging. *Geriatrics and Gerontology International*, 15(3), 334–340. <https://doi.org/10.1111/ggi.12280>
102. Tan, C. C., Yu, J. T., & Tan, L. (2014). Biomarkers for preclinical alzheimer's disease. In *Journal of Alzheimer's Disease* (Vol. 42, Issue 4). IOS Press. <https://doi.org/10.3233/JAD-140843>
103. Tervo, S., Kivipelto, M., Hänninen, T., Vanhanen, M., Hallikainen, M., Mannermaa, A., & Soininen, H. (2004). Incidence and risk factors for mild cognitive impairment: A population-based three-year follow-up study of cognitively healthy elderly subjects. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 17(3), 196–203. <https://doi.org/10.1159/000076356>
104. Theofilas, P., Ehrenberg, A. J., Dunlop, S., di Lorenzo Alho, A. T., Nguy, A., Leite, R. E. P., Rodriguez, R. D., Mejia, M. B., Suemoto, C. K., Ferretti-Rebustini, R. E. D. L., Polichiso, L., Nascimento, C. F., Seeley, W. W., Nitrini, R., Pasqualucci, C. A., Jacob Filho, W., Rueb, U., Neuhaus, J., Heinsen, H., & Grinberg, L. T. (2017). Locus coeruleus volume and cell population changes during Alzheimer's disease progression: A stereological study in human postmortem brains with potential implication for early-stage biomarker discovery. *Alzheimer's and Dementia*, 13(3), 236–246. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.06.2362>
105. Thiel, G., & Statistisches Bundesamt (Destatis). (n.d.). *Bevölkerungspyramide: Altersstruktur Deutschlands von 1950 - 2060*. <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2024>, Abgerufen am 05.05.2021 um 14:21 Uhr
106. Toledo, J. B., Weiner, M. W., Wolk, D. A., Da, X., Chen, K., Arnold, S. E., Jagust, W., Jack, C., Reiman, E. M., Davatzikos, C., Shaw, L. M., & Trojanowski, J. Q. (2014). Neuronal injury biomarkers and prognosis in ADNI subjects with normal cognition. In *Acta Neuropathologica Communications* (Vol. 2, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/2051-5960-2-26>
107. Tona, K. D., Keuken, M. C., de Rover, M., Lakke, E., Forstmann, B. U., Nieuwenhuis, S., & van Osch, M. J. P. (2017). In vivo visualization of the locus coeruleus in humans: quantifying the test–retest reliability. *Brain Structure and Function*, 222(9), 4203–4217. <https://doi.org/10.1007/s00429-017-1464-5>
108. van der Flier, W. M., & Scheltens, P. (2005). Epidemiology and risk factors of dementia. In *Neurology in Practice* (Vol. 76, Issue SUPPL. 5). <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.082867>

109. Vasavada, M. M., Wang, J., Eslinger, P. J., Gill, D. J., Sun, X., Karunanayaka, P., & Yang, Q. X. (2015). Olfactory Cortex Degeneration in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, *45*(3), 947–958. <https://doi.org/10.3233/JAD-141947>
110. Vemuri, P., Wiste, H. J., Weigand, B. S. D., Shaw, L. M., Trojanowski, J. Q., Weiner, M. W., Knopman, D. S., Petersen, R. C., & Jack, C. R. (2009). *MRI and CSF biomarkers in normal, MCI, and AD subjects Predicting future clinical change On behalf of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative**. www.loni.ucla.edu/ADNI/Collaboration/ADNI_Manuscript_Citations.pdf.
111. Verhülsdonk, S., Hellen, F., Höft, B., Supprian, T., & Lange-Asschenfeldt, C. (2015). Attention and CERAD test performances in cognitively impaired elderly subjects. *Acta Neurologica Scandinavica*, *131*(6), 364–371. <https://doi.org/10.1111/ane.12346>
112. Visser, P. J., Scheltens, P., Verhey, F. R. J., Schmand, B., Launer, L. J., Jolles, J., & Jonker, C. (1999). Medial temporal lobe atrophy and memory dysfunction as predictors for dementia in subjects with mild cognitive impairment. *J Neurol*, *246*, 477–485. <https://doi.org/10.1007/s004150050387>
113. Weinshenker, D. (2018). Long Road to Ruin: Noradrenergic Dysfunction in Neurodegenerative Disease. In *Trends in Neurosciences* (Vol. 41, Issue 4, pp. 211–223). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2018.01.010>
114. vWider, C., & Wszolek, Z. K. (2008). Etiology and pathophysiology of frontotemporal dementia, Parkinson disease and Alzheimer disease: Lessons from genetic studies. *Neurodegenerative Diseases*, *5*(3–4), 122–125. <https://doi.org/10.1159/000113680>
115. Wilson, R. S., Arnold, S. E., Schneider, J. A., Boyle, P. A., Buchman, A. S., & Bennett, D. A. (2009). Olfactory impairment in presymptomatic Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1170*, 730–735. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04013.x>
116. Wilson, R. S., Arnold, S. E., Schneider, J. A., Tang, Y., & Bennett, D. A. (2007). The relationship between cerebral Alzheimer's disease pathology and odour identification in old age. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *78*(1), 30–35. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.099721>
117. Wilson, R. S., Schneider, J. A., Arnold, S. E., Tang, Y., Boyle, P. A., & Bennett, D. A. (2007). Olfactory Identification and Incidence of Mild Cognitive Impairment in Older Age Main Outcome Measures: Incidence of MCI and rate of decline in cognitive function. In *Arch Gen Psychiatry* (Vol. 64, Issue 7). <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.7.802>

118. Yu, Q., Guo, P., Li, D., Zuo, L., Lian, T., Yu, S., Hu, Y., Liu, L., Jin, Z., Wang, R., Piao, Y., Li, L., Wang, X., & Zhang, W. (2018). Olfactory dysfunction and its relationship with clinical symptoms of Alzheimer disease. *Aging and Disease*, 9(6), 1084–1095. <https://doi.org/10.14336/AD.2018.0819>
119. Zarow, C., Lyness, S. A., Mortimer, J. A., & Chui, H. C. (2003). Neuronal Loss Is Greater in the Locus Coeruleus Than Nucleus Basalis and Substantia Nigra in Alzheimer and Parkinson Diseases. In *Arch Neurol* (Vol. 60). <https://doi.org/10.1001/archneur.60.3.337>
120. Zweig, R. M., Ross, C. A., Hedreen, J. C., Steele, C., Cardillo, J. E., Whitehouse, P. J., Folstein, M. F., & Price, D. L. (1988). The neuropathology of aminergic nuclei in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 24(2), 233–242. <https://doi.org/10.1002/ana.410240210>

Danksagung

Als erstes möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. Notger Müller für die Vergabe der interessanten Thematik bedanken.

Mein ausgesprochener Dank gilt insbesondere Herrn Dr. Milos Dordevic, der immer hilfreiche Antworten auf meine Fragen hatte. Ganz besonders möchte ich mich bei ihm für die zahlreichen Tipps sowie die Ideen und konstruktiven Korrekturhinweise bedanken.

Außerdem möchte ich mich bei Ilona Wiedenhoeft und Kerstin Moehring für die schnelle Terminabsprechen für die MRT-Untersuchungen bedanken. Auch Herrn Dr. Thomas Liebe gilt mein Dank für Unterstützungen bei Fragen bezüglich der radiologischen Messverfahren und -auswertungen.

Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Locus coeruleus als Biomarker für Mild Cognitive Impairment

in der Klinik für Neurologie bzw. im DZNE mit Unterstützung durch Prof. Dr. Notger Müller, Dr. Milos Dordevic und Dr. Thomas Liebe ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Arnsberg, den 1.09.2024

Erklärung zur strafrechtlichen Verurteilung

Ich erkläre hiermit, nicht wegen einer Straftat verurteilt worden zu sein, die
Wissenschaftsbezug hat.

Arnsberg, den 1.09.2024

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name: Araks Avetisyan
Geburtsdatum: 26.04.1994
Geburtsort: Schwerin
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung

2000 – 2004: Grundschule Nils Holgersson
2004 – 2012: Gymnasium Fridericianum, Abitur (Note 1,6)

Studium

10/2012 – 09/2015 Hochschule für Technik und Wirtschaft Berlin
Studiengang: Life Science Engineering, Bachelor of Science (Note 1,6)
10/2015 – 09/2016 Technische Universität Berlin
Studiengang: Master Biotechnologie
10/2016 – 12/2022 Otto-von-Guericke Universität Magdeburg
Studiengang: Humanmedizin, Approbation als Ärztin

Praktisches Jahr

15.11.2021 – 09.01.2022 Universitätsklinikum Magdeburg: Allgemein- und Viszeralchirurgie
10.01.2022 – 06.03.2022 Universitätsklinikum Magdeburg: Plastische, Ästhetische und Handchirurgie
07.03.2022 – 26.06.2022 Christliches Klinikum Unna: Innere Medizin
27.06.2022 – 16.10.2022 Klinikum Hochsauerland Arnsberg: Gynäkologie und Geburtshilfe

Beruflicher Werdegang

Seit 03/2023 Klinikum Hochsauerland Arnsberg
Assistenzärztin Gynäkologie und Geburtshilfe

Arnsberg, den 1.09.2024

Publikationsliste

Liebe, T., Dordevic, M., Kaufmann, J., Avetisyan, A., Skalej, M. & Müller, N. (2022). Investigation of the functional pathogenesis of mild cognitive impairment by localisation-based locus coeruleus resting-state fMRI. *Human Brain Mapping*, 43(18), 5630–5642. <https://doi.org/10.1002/hbm.26039>



Received: 11 April 2022 | Revised: 27 June 2022 | Accepted: 25 July 2022

DOI: 10.1002/hbm.26039

RESEARCH ARTICLE

WILEY

Investigation of the functional pathogenesis of mild cognitive impairment by localisation-based locus coeruleus resting-state fMRI

Thomas Liebe^{1,2,3,4} | Milos Dordevic⁵ | Jörn Kaufmann⁶ | Araks Avetisyan⁷ | Martin Skalej⁸ | Notger Müller⁵ ¹Department of Psychiatry, Medical University of Vienna, Vienna, Austria²Department of Radiology, University Hospital Jena, Jena, Germany³Department of Psychiatry, University Hospital Jena, Jena, Germany⁴Clinical Affective Neuroimaging Laboratory, Leibniz Institute for Neurobiology, Magdeburg, Germany⁵Department of Degenerative and Chronic Diseases, University Potsdam, Potsdam, Germany⁶Department of Neurology, University Hospital Magdeburg, Magdeburg, Germany⁷Neuroprotection Lab, German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Magdeburg, Germany⁸Department of Neuroradiology, Clinic and Polyclinic of Radiology, University Hospital Halle, Halle, Germany

Correspondence

Thomas Liebe, University Clinic for Psychiatry and Psychotherapy, Währinger Gürtel 18-20, 1090 Vienna, Austria.

Email: thomas.liebe@meduniwien.ac.at

Funding information

Deutsche Forschungsgemeinschaft, Grant/Award Number: 449879371

Abstract

Dementia as one of the most prevalent diseases urges for a better understanding of the central mechanisms responsible for clinical symptoms, and necessitates improvement of actual diagnostic capabilities. The brainstem nucleus locus coeruleus (LC) is a promising target for early diagnosis because of its early structural alterations and its relationship to the functional disturbances in the patients. In this study, we applied our improved method of localisation-based LC resting-state fMRI to investigate the differences in central sensory signal processing when comparing functional connectivity (fc) of a patient group with mild cognitive impairment (MCI, $n = 28$) and an age-matched healthy control group ($n = 29$). MCI and control participants could be differentiated in their Mini-Mental-State-Examination (MMSE) scores ($p < .001$) and LC intensity ratio ($p = .010$). In the fMRI, LC fc to anterior cingulate cortex (FDR $p < .001$) and left anterior insula (FDR $p = .012$) was elevated, and LC fc to right temporoparietal junction (rTPJ, FDR $p = .012$) and posterior cingulate cortex (PCC, FDR $p = .021$) was decreased in the patient group. Importantly, LC to rTPJ connectivity was also positively correlated to MMSE scores in MCI patients ($p = .017$). Furthermore, we found a hyperactivation of the left-insula salience network in the MCI patients. Our results and our proposed disease model shed new light on the functional pathogenesis of MCI by directing to attentional network disturbances, which could aid new therapeutic strategies and provide a marker for diagnosis and prediction of disease progression.

KEYWORDS

attention, locus coeruleus, mild cognitive impairment, resting-state fMRI

Abbreviations: ACC, anterior cingulate cortex; AD, Alzheimer disease; BOLD, blood-oxygen-dependent; DMN, the default mode network; EPI, echo-planar imaging; FDR, false discovery rate; FOV, fields of view; LC, locus coeruleus; LOC, lateral occipital cortex; MCI, mild cognitive impairment; MMSE, mini-mental state examination; MRI, magnetic resonance imaging; PCC, posterior cingulate cortex; ROI, region of interest; rs-fMRI, resting-state functional MRI; TE, echo time; TI, inversion time; TPJ, temporoparietal junction; TR, repetition time.

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2022 The Authors. Human Brain Mapping published by Wiley Periodicals LLC.

1 | INTRODUCTION

Dementia is one of the most prevalent and compelling diseases arising in the 21st century (Cao et al., 2020; Prince et al., 2013) with an expected number of 135 million patients worldwide in 2050 (Robinson et al., 2015). There is urgent need for an improvement of understanding of the underlying mechanisms in the brain responsible for clinical symptoms, and improvement and extension of diagnostic capabilities (Lorking et al., 2021; McCarthy et al., 2018; Tsoi et al., 2015). Especially, an early diagnosis is crucial for a timely intervention aiming at preventing disease progression and at alleviating of symptom severity (Barnett et al., 2014; Crous-Bou et al., 2017; Robinson et al., 2015). In this respect, the small bilateral brainstem nucleus locus coeruleus (LC) gains increasingly attention because of both its functionality related to dementia symptoms and its known early structural alterations in dementia (Betts et al., 2019; German et al., 1992; Samuels & Szabadi, 2008; Tomlinson et al., 1981). The disturbances in LC structure appear in line with early clinical symptoms and long before classical structural alterations like volume loss of temporal lobes can be detected in magnetic resonance imaging (MRI; Olivieri et al., 2019; Takahashi et al., 2015). Both mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer disease (AD) studies could show an increase of plaques accumulating within the LC, and the relationship of those molecular changes was correlated to the early symptoms and the progression of the disease (Elman et al., 2021; Markesbery, 2010; Tomlinson et al., 1981). Furthermore, the signal intensity of the LC as seen in specialised MRI sequences correlates to the LC noradrenaline cell count (Keren et al., 2015), and was found to be directly aligned to disease severity (Betts et al., 2019; Clewett et al., 2016; Dordevic et al., 2017; Liu et al., 2020).

Beyond assessing structural alterations, functional methods can provide insight into the disturbances in brain networks related to dementia, improve the understanding of the impact of the structural changes within and between the affected brain areas, and may support the early diagnosis of the disease even before structural disturbances become evident. One important capacity of human behaviour that is heavily affected in MCI patients is human attention: Dementia patients are characterised by difficulties in activities of daily living such as spatial orientation, concentration, and planning, especially in the early stages of dementia, which may often have been overlooked (Bradford et al., 2009; Coughlan et al., 2018; Sanders et al., 2014; Saunders & Summers, 2011). Those symptoms underlie impairments in visuospatial attention, sustained attention, and executive functioning, respectively—which constitute the major facets of attention network functions (Baddeley et al., 1999; Berardi et al., 2005; Brandt et al., 2009; Costa et al., 2020; Faust & Balota, 1997; Redel et al., 2012; Waninger et al., 2018).

The LC is directly related to the clinical alteration and networks found here: It is involved in sustained attention and vigilance, and further in the selection of relevant sensory signals within the alerting, frontal and dorsal attention networks (Aston-Jones & Cohen, 2005a; Corbetta et al., 2008; Périn et al., 2010). Beyond and bound to the LC, the salience network is widely described as the relevant entity to transfer information of the relevance of sensory signals to the frontal

brain to guide decision processes (Aston-Jones & Cohen, 2005b; Seeley, 2019). Within the salience network, the insula receives information about the quality of internal and external world signals and transfers those signals to the anterior cingulate cortex (ACC). The ACC as the frontal-brain hub for decision making, then controls the LC in its electrophysiological behaviour in respect to the behavioural relevance of those signals (Aston-Jones & Cohen, 2005b). The LC—in dependence of the ACC control—can then enhance sensory signals in all the brain by promoting noradrenaline spillover to a wide range of target cells, and selectively enhance memory, reaction, and consciousness (Berridge & Foote, 1991; Berridge & Waterhouse, 2003).

Still, there are limitations in investigating those functional relationships between brain regions—especially, the LC is a very small nucleus and could benefit from improved methods when measuring functional MRI (fMRI). In our previous work, we advanced the measurement of the LC functional connectivity (fc) signal by previous delineation of the nucleus based on its neuromelanin contrast and extraction of the blood-oxygen-dependent (BOLD) signal at the exact intraindividual position of the nucleus in the brainstem (Liebe et al., 2020).

In the following study, we investigated the rs-fc of the LC comparing a group of MCI patients and a group of age-matched healthy control participants. For measurement of the BOLD signal, we applied our improved method of LC fc measurement. We expected disturbances in the LC network and salience network in the MCI patients, and predicted, that those networks would be related to behavioural measures of the mini-mental state examination (MMSE), which is the score that is most widely validated and assessed in dementia patients (Arevalo-Rodriguez et al., 2015), and broadly investigated in conjunction with fMRI studies (Balthazar et al., 2014; Cha et al., 2013; Liao et al., 2018; Yokoi et al., 2018; Zheng et al., 2019).

We aim to advance the understanding of how brain networks are affected in MCI and to show a practical use case for the application of improved methods in terms of LC fc.

2 | MATERIALS AND METHODS

2.1 | Study design and ethical approval

This study was designed as cross-sectional with one factor: group (control, MCI). All measurements took place from February 2019 to March 2020 in Magdeburg at two sites—namely, the German Center for Neurodegenerative Diseases and the Department of Neurology of the Otto von Guericke University Clinic. Ethical approval (165/18) was obtained from the ethics committee of the Otto von Guericke University—Medical Faculty, Magdeburg, Germany.

2.2 | Participants

Patients aged between 50 and 85 years were recruited between February 2019 and March 2020 from the memory clinic at the Department of Neurology of the Otto von Guericke University Clinic,

Magdeburg, Germany (Figure S2). The diagnosis of MCI had been established by an experienced neurologist of the memory clinic according to the NINCDS-ADRDA criteria (McKhann et al., 1984). Their MMSE scores were at minimum 20 or higher. Patients were excluded from the study if they had any systemic neurological, orthopaedic, cardiologic, or metabolic disease, tattoo or metal-based implants in the body, a brain operation which would affect MRI analysis, or uncorrected reduced visual ability. In total, 28 patients were tested and were age- and gender-matched with healthy participants of the control group; there was no significant difference in age between the patient ($n = 28$, 73.3 ± 7.5 years [range 51–85], 14 females) and control ($n = 29$, 71.8 ± 8.1 years [range 50–85], 15 females) groups ($p = .496$). The participants of the healthy control group had an MMSE score of 27 or higher.

2.3 | Neuropsychological tests (CERAD-Plus)

The applied version of CERAD-Plus test-battery includes 11 subtests: Verbal Fluency (animals in 60 s), 15-item Boston Naming Test, MMSE, Word List Learning, Word List Recall, Word List Recognition, Constructional Praxis, Delayed Constructional Praxis, Clock Drawing, Trail-Making Tests A and B and Phonemic Fluency (S-words in 60s). In this study, the MMSE was used to assess the relationship between rs-fc and behavioural score, since the MMSE is the most widely used screening tool, has a high acceptance as a diagnostic instrument and provides an overall view about patients' abilities (Arevalo-Rodriguez et al., 2015). All patients were tested with the CERAD-Plus. In the healthy control group, with 22 from 29 participants, the CERAD-Plus test battery could be performed. MMSE results were compared between MCI and control groups with a *t*-test of independent samples.

2.4 | MRI data acquisition

MR images were acquired on a high-field 3 T Skyra MR tomograph with a 32-channel head array coil (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany). Every subject underwent structural MRI, resting-state fMRI (rs-fMRI) and neuromelanin-sensitive Turbo spin echo (TSE) sequence acquisition in the same session.

The high-resolution T1-weighted anatomical MR image was acquired, using a magnetisation-prepared rapid gradient-echo sequence with the parameters as follows: echo time (TE) = 4.32 ms, repetition time (TR) = 2500 ms, inversion time (TI) = 1100 ms, flip angle = 7°, fields of view (FOV) = 256 mm, 192 sagittal slices, acc. Factor: grappa 2, bandwidth = 140 Hz/pixel, and isotropic voxel size = 1 mm.

For the eyes-closed rs-fMRI scans a T2*-weighted echo-planar imaging (EPI) sequence was applied with the following parameters: TE = 30 ms, TR = 2.0 s, FOV = 220 mm, 66 axial slices parallel to the anterior–posterior commissure plane covering the whole brain acquired in interleaved order, slice thickness = 2.20 mm, isotropic

voxel size = 2.20 mm, multiband acceleration factor = 2, acceleration factor = grappa 2, flip angle = 80°, 320 volumes in total, and scan duration = 11 min.

Since geometric distortions are caused by magnetic field inhomogeneities in EPI sequences, a field map was acquired using a double-echo gradient recalled echo sequence (TE 1/2 = 4.92 ms/7.38 ms, TR = 660 ms, flip angle = 60°, isometric voxels size of 2.2 mm, FOV = 220 × 220 mm², 66 slices aligned with the fMRI slices, and scan duration = 2 min 13 s).

Neuromelanin serves as an endogenous MR contrast agent: by shortening the longitudinal relaxation time T₁, the LC becomes visible hyperintense in high-resolution T1-weighted MRI. Thus, we acquired a neuromelanin sensitive TSE sequence, according to the original publication 41 with the following parameters: 14 axial slices, acquisition volume = 192 × 192 × 42 mm³, slice thickness = 2.50 mm, inter-slice gap 0.5 mm, leading to an effective slice thickness of 3 mm, TR = 634.0 ms, TE = 10.0 ms, bandwidth = 165 Hz/Pixel, flip angle = 180°, and scan duration = 10 min 50s.

2.5 | MRI data pre-processing

We pre-processed our data in accordance with our previous publication (Liebe et al., 2020), as we compared pipelines with extraction of the LC signal in both subject and Montreal Neurological Institute (MNI) space. In this study, we focussed on our advanced method of extracting the BOLD signal from the individual LC location in every subject and only exploratory investigated LC fc based on the MNI space approach.

LC masks for fMRI signal extraction were drawn by a radiologist experienced in neuroradiology in FSLview (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>) based on the neuromelanin contrast of the nucleus. For registration, binarisation, and interpolation of the mask, FSL FLIRT and fslmaths (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>) were used. For details of our method, we refer to our previous publication (Liebe et al., 2020).

The sizes of the masks were compared using fslstats (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>), revealing no difference in the size between groups (at 1 mm isotropic voxel size resolution: Controls mean = 143.6 voxels, SD = 14.60; MCI mean = 140.4, SD = 19.00; two-sample *t*-test $p = .475$). In line with our previous publication (Liebe et al., 2020), the masks were in the mean smaller than a commonly used MNI space mask (216 voxels, Keren et al. 2SD mask; Keren et al., 2009), reflecting the improvement in individual localisation of the nucleus compared with using a mean MNI space group mask based on a representative population.

Detailed processing of LC intensity was published in our previous work (Dordevic et al., 2017). In brief, before image analysis, all scans were sinc-interpolated with a rectangular window of 11 voxels to the in-plane resolution of 0.25 mm using FSL flirt. For quantitative evaluation of the high-resolution TSE T1-weighted image, signal intensities were measured using the FSL software library (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>; Oxford, UK). In fslview, masks were created in two subsequent tomographic slices (each 2.5-mm thick) starting with the slice

7.5 mm below the level of the substantia nigra-pars compacta and the inferior colliculus (Figure S1). Within both slices, four masks were manually created: (1) left LC, (2) right LC, (3) left pontine reference region, and (4) right pontine reference region. Using functions `fsmaths` and `fsstats`, the maximum intensity values were extracted from each of the masks created. Finally, ratios were determined within each slice by dividing the maximum value of the left LC with its respective left pontine reference region and for the right LC with the respective right pontine reference region. In this way, we obtained two intensity ratios for each slice, one for each side; given that we measured two subsequent slices, we acquired a total of four values for the intensity ratios per subject. A total of three subjects had to be excluded from this analysis because of bad image quality due to motion artefacts. LC intensity values were compared between groups with a *t*-test of independent samples. The significance threshold was set to a $p = .0125$ by Bonferroni correction to the number of four slices.

For the pre-processing of the fMRI data, the standard CONN pre-processing pipeline, which is based on the SPM12 toolbox (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>; Whitfield-Gabrieli & Nieto-Castanon, 2012), was used with some modifications. The pre-processing steps included simultaneous realignment, unwarp, and field map correction of functional data, slice time correction (with slice timings provided to SPM, as we used a multiband sequence), ART-based outlier detection (conservative settings), and direct functional-to-anatomical registration for every subject. We denoised the data by regression of white matter and CSF signals, removal of linear/quadratic trends, regression of subject motion (three-rotation and three-translation parameters as well as their first-order temporal derivatives), removal of motion outliers (scrubbing) and band-pass filtering at 0.008–0.09 Hz. In comparison to our previous publication, we further advanced the definition of white and grey matter anatomy for the denoising step by applying the FreeSurfer segmentation algorithm (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>, as suggested by Reuter et al., 2012) and importing the segmentation maps of grey and white matter into CONN. The mean BOLD signal was then extracted from the unsmoothed EPI data in the individual anatomical image subject space within the individual LC masks created as formerly described. This process was followed by structural and functional direct normalisation of the EPI images to MNI space (structural target resolution 1 mm, functional target resolution 2 mm) and smoothing with a 4 mm kernel. The extracted subject-specific, individual LC time courses were then voxel-wise correlated to the individual whole-brain MNI space functional data. The target regions of interest (ROIs) were defined by the default atlas implemented in CONN which covers the whole brain (comprising the FSL Harvard-Oxford Atlas; <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>) and cerebellar parcellation from automated anatomical atlas (AAL) (Tzourio-Mazoyer et al., 2002). Second, we extracted the LC signal from the individual unsmoothed, MNI space registered functional volumes with a widely validated MNI space mask (Keren et al., 2009, 2015) to show the superiority of the subject-specific approach, as previously reported (Liebe et al., 2020).

To be able to sub-specify connectivity results of our main pipeline in a secondary analysis, we additionally sub-segmented the brain based on the parcellation of Glasser et al. (2016) to gain insights into functionally relevant subregions: We processed the T1 images using the FreeSurfer pipeline (Fischl, 2012) version 7.0 with default parameters, with ROIs defined according to the HCP MMP 1.0 atlas (Glasser et al., 2016). The output of every subject was checked visually by viewing the subcortical segmentation and the white and pial surfaces using the `freeview` FreeSurfer tool. The resulting segmentations (`aparc-` and `aseg-`files) comprised all cortical and subcortical regions (180 atlas regions on each cortical hemisphere, plus 19 subcortical regions [2×9 plus brainstem]), which resulted in a total of 379 nodes as target ROIs. By using the MRtrix (Tournier et al., 2019) tools `mrcalc` and `mrtransform`, the individual segmented LC region masks were integrated into the parcellation image. The parcellation image was then used to extract timecourses of the individual segmented LC brain regions and individual segmented target ROIs within the same CONN pre-processing pipeline as delineated above from the unsmoothed EPI data within the individual anatomical image subject space.

2.6 | fMRI—statistical analysis

Equations for our calculation of seed-to-voxel analysis within CONN (Whitfield-Gabrieli & Nieto-Castanon, 2012) are reported in the Supplementary Material of our previous publication (Liebe et al., 2020). For all analyses, the cluster defining threshold was set to a threshold of $p < .001$ at voxel level. Only clusters below a threshold of a False Discovery Rate corrected (FDR) $p < .05$ were reported to be significant in the seed-to-voxel analysis.

Whole sample LC connectivity was reported after conducting a one-sample *t*-test. We additionally investigated the whole sample LC connectivity with a *F*-test combining the separate effects of MCI and control groups (contrast [1 1]) to visualise the differences in LC group connectivity (any-effects analysis).

Since changes in left parahippocampal connectivity of LC were previously highlighted in MCI patients (Engels et al., 2020; Jacobs et al., 2015), we extracted the beta-values of the two clusters in the left parahippocampal gyrus, which were significantly connected to the LC in the whole sample assessment, and compared the group effects with a two-sample *t*-test in SPSS. Since two clusters were investigated, we adjusted the result according to the Bonferroni correction.

This hypothesis-driven assessment was followed by a one-way Analysis of Covariance (ANCOVA) covariate control analysis contrasting seed-based anatomical LC fc of MCI and control groups at whole brain level, while controlling for LC intensity values (slice r1, which differed MCI and Control groups).

Subnuclei ROI-to-ROI analysis was applied on a constrained subset of regions (left frontal opercular [FOP]2, FOP3, FOP4, FOP5, AAI, ACI, AI, POI1, POI2, and Ig; for definition see Glasser et al., 2016) representing the left insula region that was found significant in the main test to sub-specify the result. LC to left insula subnuclei connectivity was FDR $p < .05$ corrected on seed-level with a one-sided

(positive) test (two-sample *t*-test with factor group), after permutation testing was performed (1000 iterations). Within-left insula connectivity was investigated FDR $p < .05$ corrected on analysis-level with a two-sided test (two-sample *t*-test with factor group), to account for multiple testing of all subnuclei without previous hypothesis, after permutation testing was performed (1000 iterations).

Left-insula salience network connectivity (based on the CONN predefined left insular salience network mask, see Table S2) was then investigated with a two-sample *t*-test on whole-brain level comparing MCI and control groups.

To compare regressions of MMSE scores between groups on a whole brain seed-to-voxel basis, one-way ANCOVA covariate interaction was assessed for LC and salience network seed-based connectivity (first factor LC or salience network fc of MCI and Control groups, second factor MMSE scores of MCI against Control groups).

Since MMSE scores were positively correlated to LC–right lateral occipital cortex (LOC) connectivity investigating the whole sample on whole-brain level, beta-values of significant change of LC–

right LOC difference between MCI and control groups were extracted, outliers removed (2 SD above or below the mean), and Pearson correlated to MMSE scores (positive directed one-side test, Figure 3c). In the bar graphs of Figures 2, 3 and 4, *h* values were reported as a measure of effect size. The *h* values represent the mean Fischer transformed pairwise correlations between the source region (LC or left insula salience network seed) and the significant whole-brain voxel clusters.

3 | RESULTS

3.1 | Behavioural results

The MMSE scores significantly differed between MCI and Control groups, as expected with lower scores of the MCI patients in the MMSE (MCI mean = 25.79, SD = 2.409; Control mean = 28.91, SD = 1.019; $p < .001$, Figure 1a).

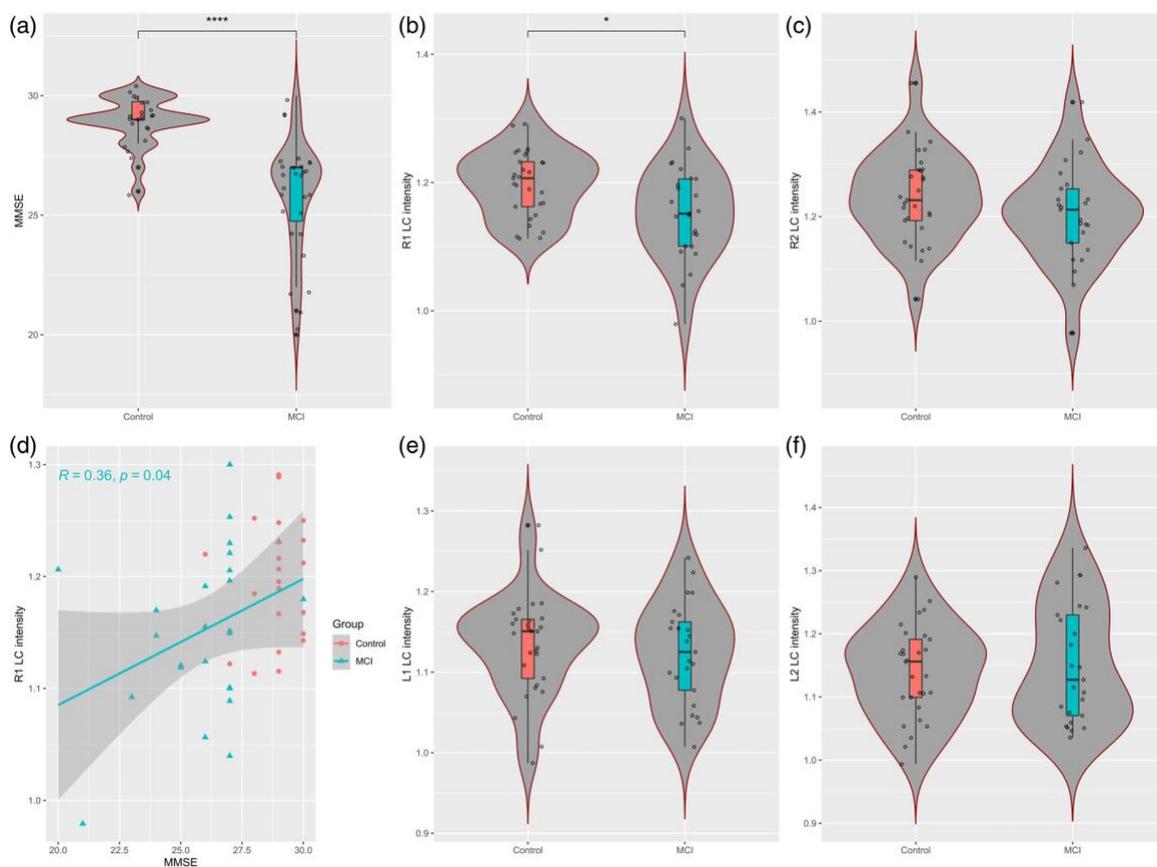


FIGURE 1 (a) Behavioural data and LC intensity results. MCI and control groups significantly differed in the mini-mental state examination (MMSE) scores. (b,c,e,f) In the four positions of locus coeruleus (LC) neuromelanin signal extraction, MCI patients showed lower intensity ratios in region r1 (b) compared with healthy control participants ($p = .010$). (d) We found a significant correlation between the signal intensity of r1 and MMSE scores (MCI group $p = .040$)

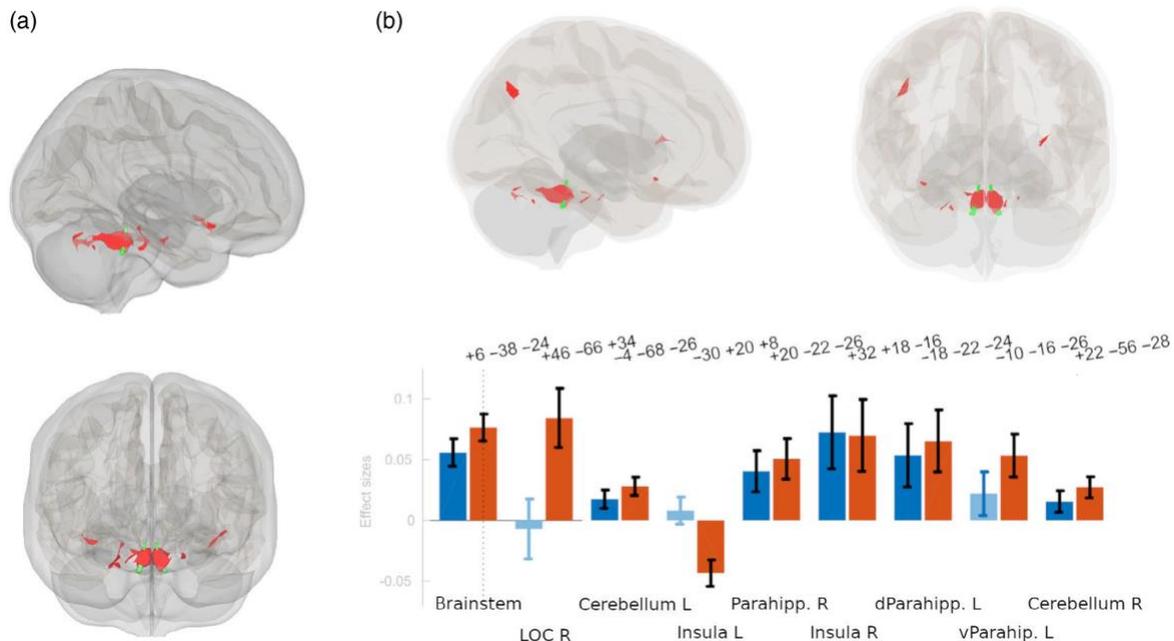


FIGURE 2 Baseline findings of localisation-based LC functional connectivity to the whole brain. (a) The whole brain analysis over all participants reveals strong LC (green) connectivity to brainstem, cerebellum, parahippocampal gyrus and insula bilaterally (red). (b) An any-effects analysis reveals differences of LC connectivity in the mild-cognitive impairment (MCI, blue) group compared with age-matched control group (red) in respect to the left insula, left ventral parahippocampal gyrus and right lateral occipital cortex (LOC)

3.2 | LC intensity results

In one of the four extracted positions of LC signal intensity, the ratio differed between age-matched control and MCI groups, and was found significant when controlling for all slices investigated (slice r1; MCI mean = 1.15, SD = 0.07; Control mean = 1.20, SD = 0.05; $p = .010$, Figure 1b). Furthermore, there was a significant positive correlation between the signal intensity of this slice and the MMSE scores of the MCI group ($r = 0.357$, $p = .04$, Figure 1d).

3.3 | fMRI LC connectivity

First, we averaged the results of all participants to investigate the overall LC fc as a whole. The LC was connected with the surrounding brainstem, the cerebellum, the parahippocampal gyrus bilaterally and with left and right insula (Figure 2a). An any-effect analysis revealed the same effects, but additionally showed the relevance of the right LOC in the general LC connectivity within the two groups (Figure 2b). Furthermore, the comparison of LC connectivity to the respective regions with significant LC interaction showed the general tendency of the MCI group to exhibit difference in LC fc to the LOC and the insular cortex (Figure 2b).

3.4 | fMRI LC connectivity group differences

Comparing the MCI and control group LC fc on the whole brain level, we found increased fc from the LC to the left insula (FDR $p = .012$) and ACC/paracingulate cortex (FDR $p < .001$), and reduced fc from the LC to the right LOC (FDR $p = .012$) and to the dorsal posterior cingulate cortex (PCC; FDR $p = .021$; Figure 3a,b).

Based on the previous findings from Jakobs et al. (Engels et al., 2020; Jacobs et al., 2015), we additionally focussed on the LC-left parahippocampal connectivity, and could find a reduced connectivity of the LC to the left ventral parahippocampal gyrus in the MCI patients ($p = .042$).

3.5 | ROI-to-ROI subnuclei analysis

To further specify our main finding of LC-insula connectivity changes, we analysed the connectivity of the LC signal in an ROI-to-ROI analysis to the Glasser-parcelled left insula. LC connectivity decrease was found in the left anterior ventral insular (FDR $p = .03$), and within the insula a connectivity decrease was found between left anterior agranular insula and left FOP5 (FDR $p = .006$).

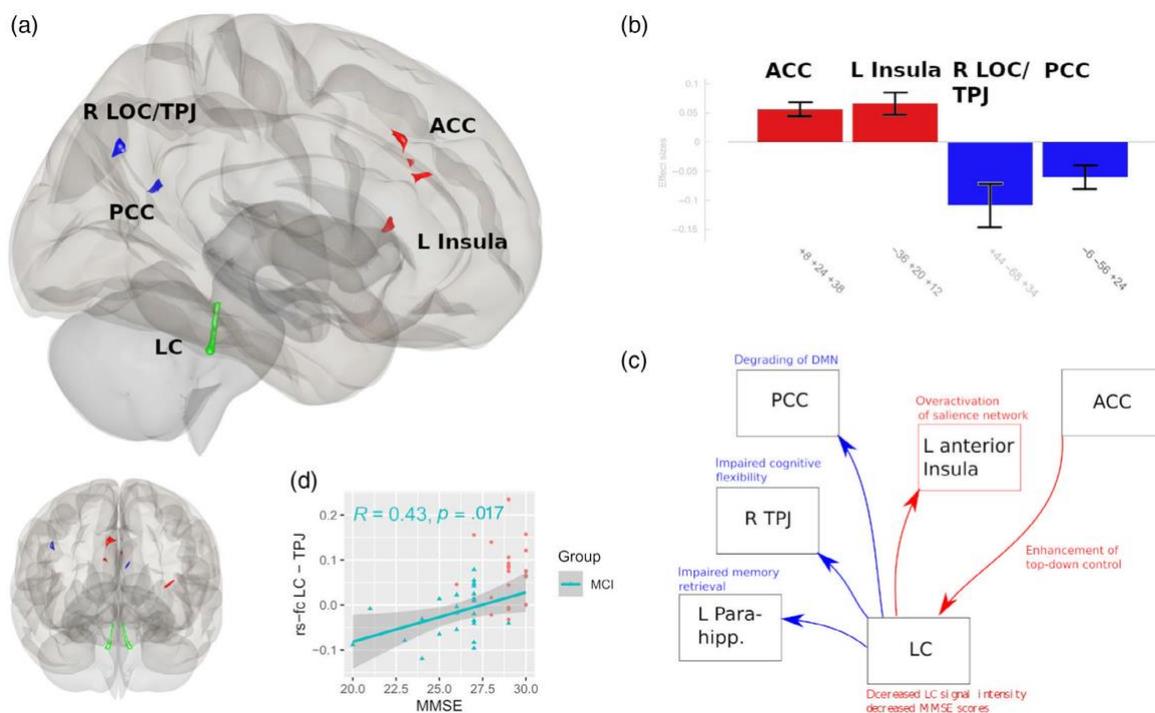


FIGURE 3 Differences of locus coeruleus (LC, green) resting-state functional connectivity (rs-fc) between mild-cognitive impairment (MCI) and age matched control group. (a,b) the LC rs-fc of the MCI patients was higher (red) to the ACC (FDR $p < .001$) and left insula (FDR $p = .012$), and lower (blue) to the posterior cingulate cortex (PCC, FDR $p = .021$) and right lateral occipital cortex (LOC, FDR $p = .012$). (c) Significant correlation of LC-temporoparietal junction (TPJ) connectivity and MMSE scores in the MCI group ($p = .017$). (d) Proposed model of impaired information processing in MCI patients based on the results of this study

3.6 | Relationship of LC fc to MMSE scores

LC fc to right LOC was positively correlated to MMSE scores in the MCI patients on whole brain level (FDR $p = .003$), which means that patients with higher LC LOC connectivity could better preserve their behavioural scores. We also extracted the beta-values of the LC fc to the LOC ROI shown to differ in the LC fc between MCI and control groups (Figure 3a,b) and could demonstrate a significant positive correlation to the MMSE scores in MCI patients ($p = .017$; Figure 3c for correlation of extracted beta-values of MCI patients to LC LOC fc).

3.7 | Salience network group differences

Since we found the left insula involved in the fc differences and based on previous research, we investigated the fc differences between MCI and control group regarding the left insula–salience network. The MCI and control groups differed in their fc to the bilateral cerebellum (right cerebellum FDR $p = .025$, left cerebellum FDR $p = .049$) and the left frontal pole (FDR $p = .028$; Figure 4b).

3.8 | fMRI LC and salience network group differences in respect to the MMSE

For the whole sample MMSE correlation to LC fc, we found significant clusters in the right LOC (FDR $p < .001$), the frontal pole left (FDR $p = .013$) and right precuneus (FDR $p = .036$). Comparing the MCI and control groups in terms of their relationship to the MMSE, we found more negative fc to the LC to the left frontal pole (FDR $p = .007$), middle/superior temporal gyrus (FDR $p = .007$) and the left hippocampus and parahippocampal gyrus (FDR $p = .013$) in the MCI patients in correlation to higher MMSE scores (Figure 4a). The relation of MMSE and left-insula salience network connectivity differed to big clusters of the frontal brain involving the frontal pole bilaterally, the superior frontal gyrus bilaterally and the paracingulate gyrus bilaterally (all FDR $p < .001$), the left middle and inferior temporal gyrus (FDR $p < .001$; Figure 4c). Post hoc tests revealed that those effects were driven by strong negative correlation of left and right frontal pole left-insular connectivity to MMSE in the MCI group (FDR $p < .001$); whereas in the control group strong positive correlations were found to the superior frontal gyrus and paracingulate gyrus, which were not found in the MCI group.

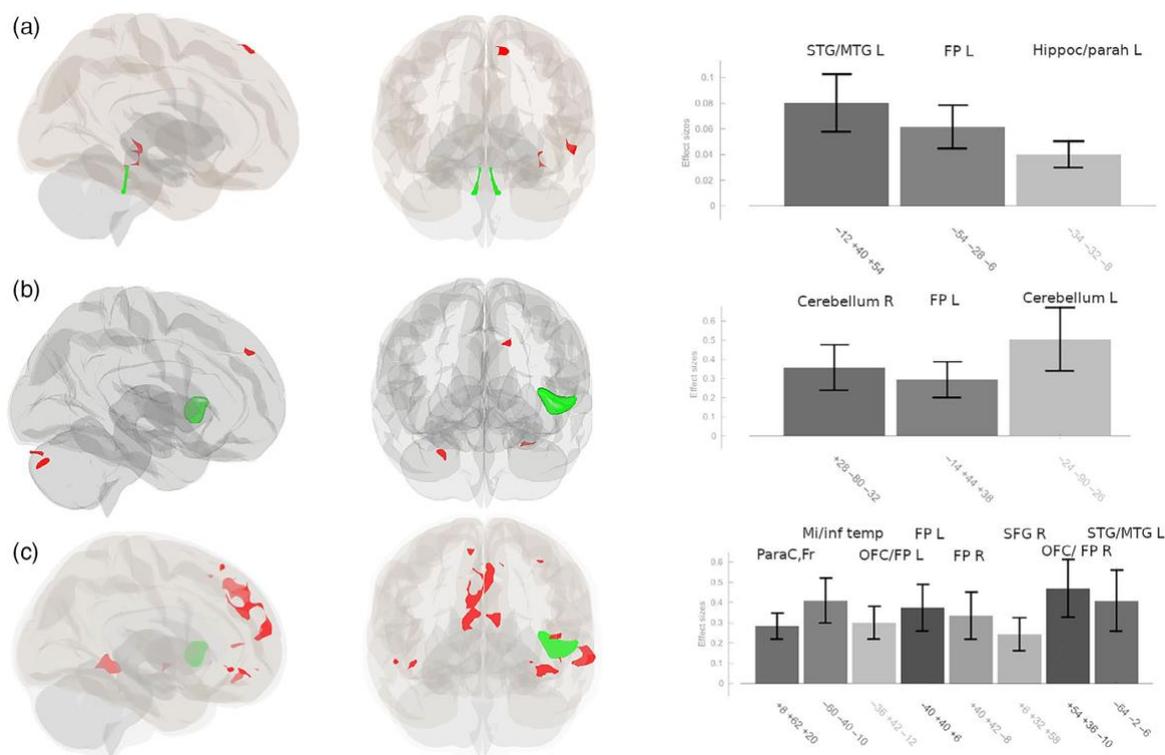


FIGURE 4 (a) Difference of relationship of the mini-mental state examination (MMSE) between MCI and control group in locus coeruleus (LC, green) functional connectivity (fc), where the hippocampal region, the frontal pole and the left temporal cortex differ in their correlation to the score. (b) Group differences of insula-salience network fc (green) reveals overactivation/increased connectivity to the frontal brain and bilateral cerebellum in MCI patients. (c) Correlation differences within anterior insula left-salience network (green) fc between MCI and control groups were found to frontal brain and left temporal regions

3.9 | MNI space LC mask

Additionally, to replicate our former results of superiority of subject-masked based LC signal extraction (Liebe et al., 2020), we extracted the LC signal out of the MNI space mask only. The whole sample results were similar, but the approach—as previously investigated—was not sensitive enough to reveal group differences between MCI and control participants as reported here.

4 | DISCUSSION

By advancing the measurement of LC fc by extracting the signal from the exact intraindividual location of the nucleus, we could uncover the involvement of LC and its link to the concomitant salience network in the functional pathogenesis of MCI. Furthermore, we show how both of these networks are related to a widely used behavioural score of dementia, to underpin their relevance for a concept of LC and salience network-related attentional changes in early dementia.

First, comparing our patient and healthy control study population showed a clear impairment of the MMSE values and of LC signal

intensity in the MCI group (in line with Dordevic et al., 2017; Figure 1a,b). Importantly, a direct relationship of this structural alteration of the LC and the behavioural score was found with high LC signal intensity maintaining adequate behaviour (Figure 1d).

In respect to our primary research question of functional disturbances in MCI patients, we then mapped the whole sample fc of the LC and found our results compatible with previous studies revealing LC connectivity (Jacobs et al., 2018; Liebe et al., 2018; 2020; Murphy et al., 2014; Wagner et al., 2018; Zhang et al., 2016) to the cerebellum, the brainstem, the parahippocampal gyrus and the insula.

An analysis of group differences between MCI and healthy controls revealed that ACC to LC connectivity is elevated in MCI patients. As pointed out in our former methodological study (Liebe et al., 2020), LC ACC connectivity could be a marker of how the frontal brain controls LC activity within the executive control network from “top-down” (Aston-Jones & Cohen, 2005b; Petersen & Posner, 2012; Posner, 2012). This process could initiate concomitant changes in attentional processing networks we also found: The connectivity between LC and the anterior insula, which is the seed region of the salience network, was heightened in our MCI patient group. In principle, the interaction between LC and the salience network is expected

to decline with ageing (Lee et al., 2020). In line with this view, especially the connectivity of LC to the left insula was found to be very low in our elderly control group, even in the negative, disconnected range. In our MCI disease study population, we however revealed a marked increase in the connectivity from LC to the left anterior insula (Figure 3).

Following this result and based on the hypothesis of attention network disturbances in the early stages of dementia, we found a hyperactivation of the left anterior insula salience network. The anterior insula forms an input hub of salience by receiving information of internal (body sensations) and external (outer) world (Farb et al., 2013; Mesulam & Mufson, 1982; Wang, Wu, et al., 2019; Witzel et al., 2018). In this process, the insula is responsible for weighting those inputs by interoceptive predictive coding and, in the last instance, integrate them into our subjective sense of reality and of the view of the self within the world (Seth, 2013; Seth et al., 2012). Consequently, insula pathology in dementia was discussed in terms of the loss of sense of self (Bonthuis et al., 2005), apathy (Moon et al., 2014), self-concept (Philippi et al., 2020), and insula activity even seems to be protective in AD (Lin et al., 2016). Importantly, several other studies also found the insular network to be altered in dementia (Lu et al., 2020; Wang et al., 2021; Xie et al., 2012). Furthermore, studies revealed a phase of hyper- before a phase of hypoconnectivity within the salience network in respect to TAU and amyloid deposition in the brain (Schultz et al., 2017). The hyperconnectivity found here in the early stage of MCI as in our patient population suggests a compensatory mechanism of a hyperactive salience processing, that may be necessary to maintain behavioural performance (Zhou et al., 2010).

We then found a decline in fc from the LC to the PCC. The PCC is the posterior hub of the default mode network (DMN) and has modulatory influence on the network (Wang, Chang, et al., 2019). The alteration of LC to PCC may suggest a degrading of the DMN in the noradrenergic enhancement circle of the LC, while the salience network is concomitant hyperactivated and increasingly upregulated for supporting the integration of novel information. Although results of DMN rs-fc show variable results comparing MCI and healthy controls, decrease of PCC activity seems to be the most prevailing pattern and fits well to our finding of LC-PCC reduction of fc (Eyler et al., 2019; Wang et al., 2012).

We could replicate that LC connectivity to the left parahippocampal gyrus is reduced in MCI patients, which was previously reported (Engels et al., 2020; Jacobs et al., 2015). The LC connectivity to parahippocampal gyrus is directly involved in memory functions (Berridge & Foote, 1991; Mather et al., 2016) and was found to be related to cognitive decline and beta-amyloid (Engels et al., 2020). Our result further supports those recent findings and validates the former results with our approach of extracting the LC BOLD signal from the individual anatomical location of the nucleus.

To further corroborate our pure fMRI results we assessed the relationship of LC resting state fc to MMSE scores. Importantly, the right LOC showed both a reduction in LC fc in MCI patients and a relationship between LC fc and MMSE scores. This connectivity of LC to right LOC can be attributed to the noradrenergic influence on the

temporoparietal junction (TPJ; for anatomical delineation as part of the LOC see Schurz et al., 2017). TPJ activity is suppressed during focussed attention, which supports ongoing task demands, and enhanced when new, unexpected stimuli enter the brain, accompanied by the EEG P300 wave (Aston-Jones & Cohen, 2005b; Knight et al., 1989; Verleger et al., 1994; Yamaguchi & Knight, 1992). The disturbances in LC to right TPJ connectivity fit to the idea of hyperactivated salience processing in MCI patients, may be a correlate to reduced LC phasic bursts (Aston-Jones & Cohen, 2005b; Braga et al., 2013; Corbetta et al., 2008; Janitzky, 2020; Vossel et al., 2014) and relevant for the known symptoms of behavioural flexibility decline in MCI patients (Guarino et al., 2020). Since we found a positive correlation between LC-TPJ rs-fc and MMSE scores, we speculate that LC-TPJ connectivity may be a connection that could serve as a marker for improvement of symptom severity in certain disease stages.

Then, we uncovered that the LC rs-fc to left parahippocampal gyrus differs between MCI and control groups in the relationship to MMSE score correlations, which further extends our result of reduced LC parahippocampal connectivity in MCI, as pointed out before.

Regarding salience network fc, MMSE score correlations differed between MCI and Control groups in the frontal pole, which was found to be less connected in the MCI group. In more detail, we found a negative correlation of the connectivity to that frontal area in high MMSE score patients. This means, that patients with higher MMSE scores will be able to decrease their pathological elevated salience network connectivity to frontal pole. On the other hand, we found that MCI patients lack on a relationship between MMSE scores to salience network connectivity to middle frontal brain including the paracingulate gyrus. Decreased salience network connectivity to superior and inferior frontal gyrus and to bilateral frontal pole was also found in trait anxiety (Geng et al., 2016) and panic disorder patients (Pannekoek et al., 2013), interpreted as lack of cognitive control. Elevated salience network connectivity to certain parts of the frontal brain by lack of correlation of central frontal brain connectivity to MMSE scores supports the idea of both disturbances regarding cognitive control in MCI patients, and a compensatory mechanism trying to balance this deficiency.

Summing up, the results of functional disturbances in MCI patients in comparison to an age-matched healthy control group and the relation to their MMSE scores come together in important brain regions for salience processing and emphasise how these brain structures are involved in the pathogenesis of early dementia.

On an electrophysiological level about LC function, neurodegenerative diseases were conceptualised as overactivation of LC tonic mode and decrease of LC phasic discharge (Janitzky, 2020), a model that would be in line with the rs functional disturbances we found here: we would expect elevated ACC-LC, LC-insula and salience network connectivity with elevated LC tonic mode (Aston-Jones & Cohen, 2005b) and a decrease of LC TPJ connectivity could be a correlate of decreased likelihood of phasic LC responses to novel information (Corbetta et al., 2008; Figure 2d, model). Janitzky (2020) pointed out how elevation of phasic LC response by vagal stimulation could

be a potential therapeutic option for MCI patients, which would be in line with a reconfiguration of LC-right TPJ connectivity (Corbetta et al., 2008). Essentially, since an overactivation of the LC tonic mode could be a negative predictor for disease progression, our results could provide a marker of the vulnerability of MCI patients for conversion to more severe dementia.

4.1 | Limitations

We did not find strong LC-ACC and LC-thalamic connectivity as previously described in our young healthy subject population (Liebe et al., 2020), which may be due to differences in rs alerting axis in elderly or may be more easily to uncover with ultra-high field strengths (7 T and above).

There is ongoing research about sub-specifying the origin of the hyperintense signal of neuromelanin in the MRI, which will aid better interpretability of our contrast ratio results in respect to clinical symptoms (Keren et al., 2015; Priovoulos et al., 2020).

The sensitivity of the MMSE score in the assessment of dementia is under debate (Creavin et al., 2016), but we evaluated our result by additionally analysing LC connectivity in respect to a summary score of all CERAD sub-scores (based on principal component analysis), further underpinning the importance of LC-ACC and LC-left insular connectivity in the functional pathogenesis of dementia (Text S1, Figures S3, S4, and Table S1).

Although longitudinal data collection is in progress, so far there is no follow-up data of our patient group in a stage when conversion from MCI to more severe forms of dementia can be expected. These data will inform, in which extend LC rs-fc can predict conversion to more severe disease. In this study and at this point, we provide stationary data about the network disturbances in our patients.

Although the connectivity differences between groups found here can inform about disturbances in MCI signal processing, some of the changes may be compensatory and help patients to maintain behavioural performance. Thus, task-based fMRI studies and longitudinal studies are needed to further investigate the relationship between MCI-related behavioural scores and the rs-fc changes found here, to underpin and further restrain the results with the aim to target those alterations of brain networks with new therapeutic strategies.

4.2 | Conclusions

By starting with localisation-based LC connectivity analysis followed by constrained hypotheses on brain networks, we could show that LC LOC connectivity, LC parahippocampal connectivity, LC left anterior insula connectivity and salience network to frontal brain connectivity are important pathways in the disturbances of MCI. The networks found affected here also showed a relationship to the widely used, clinical relevant MMSE score of dementia, which was strongly altered in our MCI patients compared with our healthy age-matched control group and related to impaired LC signal intensity, underpinning the

relevance of those networks in the functional pathogenesis of dementia. The attentional processing networks found disturbed in early dementia in this study and their theoretical implications could serve as targets for development of prevention strategies and therapeutics, and aid diagnostics and monitoring of treatment in dementia. Last, our study encourages the use of subject-specific masks to delineate the LC for fMRI measurements.

ACKNOWLEDGEMENTS

Funded by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, German Research Foundation) - Projektnummer 41466077. Thomas Liebe is supported by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, German Research Foundation) - 449879371. We would like to thank Friederike Mühler and Ilona Wiedenhoef for their help during data acquisition. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be perceived as a real or apparent conflict of interest in the context of this publication.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

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

ORCID

Notger Müller  <https://orcid.org/0000-0002-5483-6423>

REFERENCES

- Arevalo-Rodriguez, I., Smailagic, N., Figuls, M. R. I., Ciapponi, A., Sanchez-Perez, E., Giannakou, A., Pedraza, O. L., Cosp, X. B., & Cullum, S. (2015). Mini-mental state examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(3), CD010783. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010783>
- Aston-Jones, G., & Cohen, J. D. (2005a). Adaptive gain and the role of the locus coeruleus-norepinephrine system in optimal performance. *The Journal of Comparative Neurology*, 493(1), 99–110.
- Aston-Jones, G., & Cohen, J. D. (2005b). An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: Adaptive gain and optimal performance. *Annual Review of Neuroscience*, 28, 403–450.
- Baddeley, A., Cocchini, G., Della Sala, S., Logie, R. H., & Spinnler, H. (1999). Working memory and vigilance: Evidence from Normal aging and Alzheimer's disease. *Brain and Cognition*, 41(1), 87–108.
- Balthazar, M. L. F., de Campos, B. M., Franco, A. R., Damasceno, B. P., & Cendes, F. (2014). Whole cortical and default mode network mean functional connectivity as potential biomarkers for mild Alzheimer's disease. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 221(1), 37–42.
- Barnett, J. H., Lewis, L., Blackwell, A. D., & Taylor, M. (2014). Early intervention in Alzheimer's disease: A health economic study of the effects of diagnostic timing. *BMC Neurology*, 14(1), 101. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-14-101>
- Berardi, A. M., Parasuraman, R., & Haxby, J. V. (2005). Sustained attention in mild Alzheimer's disease. *Developmental Neuropsychology*, 28(1), 507–537. https://doi.org/10.1207/s15326942dn2801_4
- Berridge, C., & Foote, S. (1991). Effects of locus coeruleus activation on electroencephalographic activity in neocortex and hippocampus. *The*

- Journal of Neuroscience*, 11(10), 3135–3145. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.11-10-03135.1991>
- Berridge, C. W., & Waterhouse, B. D. (2003). The locus coeruleus-noradrenergic system: Modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Research Reviews*, 42(1), 33–84.
- Betts, M. J., Cardenas-Blanco, A., Kanowski, M., Spottke, A., Teipel, S. J., Killmann, I., Jessen, F., & Düzel, E. (2019). Locus coeruleus MRI contrast is reduced in Alzheimer's disease dementia and correlates with CSF A β levels. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 11(1), 281–285. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2019.02.001>
- Bonthuis, D. J., Solodkin, A., & Van Hoesen, G. W. (2005). Pathology of the insular cortex in Alzheimer disease depends on cortical architecture. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 64(10), 910–922. <https://doi.org/10.1097/01.jnen.0000182983.87106.d1>
- Bradford, A., Kunik, M. E., Schulz, P., Williams, S. P., & Singh, H. (2009). Missed and delayed diagnosis of dementia in primary care: Prevalence and contributing factors. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 23(4), 306–314.
- Braga, R. M., Wilson, L. R., Sharp, D. J., Wise, R. J. S., & Leech, R. (2013). Separable networks for top-down attention to auditory non-spatial and visuospatial modalities. *NeuroImage*, 74, 77–86.
- Brandt, J., Aretouli, E., Neijstrom, E., Samek, J., Manning, K., Albert, M. S., & Bandeen-Roche, K. (2009). Selectivity of executive function deficits in mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 23(5), 607–618. <https://doi.org/10.1037/a0015851>
- Cao, Q., Tan, C. C., Xu, W., Hu, H., Cao, X. P., Dong, Q., Tan, L., & Yu, J. T. (2020). The prevalence of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 73(3), 1157–1166. <https://doi.org/10.3233/JAD-191092>
- Cha, J., Jo, H. J., Kim, H. J., Seo, S. W., Kim, H. S., Yoon, U., Park, H., Na, D. L., & Lee, J. M. (2013). Functional alteration patterns of default mode networks: Comparisons of normal aging, amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *European Journal of Neuroscience*, 37(12), 1916–1924. <https://doi.org/10.1111/ejn.12177>
- Clewett, D. V., Lee, T. H., Greening, S., Ponzio, A., Margalit, E., & Mather, M. (2016). Neuromelanin marks the spot: Identifying a locus coeruleus biomarker of cognitive reserve in healthy aging. *Neurobiology of Aging*, 37, 117–126.
- Corbetta, M., Patel, G., & Shulman, G. L. (2008). The reorienting system of the human brain: From environment to theory of mind. *Neuron*, 58(3), 306–324.
- Costa, R. Q. M. D., Pompeu, J. E., de Viveiro, L. A. P., & Brucki, S. M. D. (2020). Spatial orientation tasks show moderate to high accuracy for the diagnosis of mild cognitive impairment: A systematic literature review. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 78(11), 713–723.
- Coughlan, G., Laczó, J., Hort, J., Minihane, A. M., & Hornberger, M. (2018). Spatial navigation deficits — Overlooked cognitive marker for preclinical Alzheimer disease? *Nature Reviews Neurology*, 14(8), 496–506.
- Creavin, S. T., Wisniewski, S., Noel-Storr, A. H., Trevelyan, C. M., Hampton, T., Rayment, D., Thom, V. M., Nash, K. J. E., Elhamoui, H., Milligan, R., Patel, A. S., Tsvivos, D. V., Wing, T., Phillips, E., Kellman, S. M., Shackleton, H. L., Singleton, G. F., Neale, B. E., Watton, M. E., ... Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group. (2016). Mini-mental state examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016(1), CD011145. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011145.pub2>
- Crous-Bou, M., Minguillón, C., Gramunt, N., & Molinuevo, J. L. (2017). Alzheimer's disease prevention: From risk factors to early intervention. *Alzheimer's Research & Therapy*, 9(1), 71. <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0297-z>
- Dordevic, M., Müller-Fötti, A., Müller, P., Schmicker, M., Kaufmann, J., & Müller, N. G. (2017). Optimal cut-off value for locus Coeruleus-to-pons intensity ratio as clinical biomarker for Alzheimer's disease: A pilot study. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*, 1(1), 159–167.
- Elman, J. A., Puckett, O. K., Beck, A., Fennema-Notestine, C., Cross, L. K., Dale, A. M., Eglit, G. M. L., Eyler, L. T., Gillespie, N. A., Granholm, E. L., Gustavson, D. E., Hagler, D. J., Jr., Hattton, S. N., Hauger, R., Jak, A. J., Logue, M. W., McEvoy, L. K., McKenzie, R. E., Neale, M. C., ... Kremen, W. S. (2021). MRI-assessed locus coeruleus integrity is heritable and associated with multiple cognitive domains, mild cognitive impairment, and daytime dysfunction. *Alzheimer's & Dementia*, 17(6), 1017–1025. <https://doi.org/10.1002/alz.12261>
- Engels, N., Prokopiou, P. C., Uquillas, F.d., Scott, M. R., Schultz, A. P., Papp, K. V., Farrell, M. E., Rentz, D. M., Sperling, R. A., Johnson, K. A., & Jacobs, H. I. L. (2020). Hypoconnectivity between locus coeruleus and medial temporal lobe during novelty predicts accelerated A β -related cognitive decline: The locus coeruleus: Nexus of behavioral and cognitive problems in dementia. *Alzheimer's & Dementia*, 16(S2), e041323. <https://doi.org/10.1002/alz.041323>
- Eyler, L. T., Elman, J. A., Hattton, S. N., Gough, S., Mischel, A. K., Hagler, D. J., Franz, C. E., Docherty, A., Fennema-Notestine, C., Gillespie, N., Gustavson, D., Lyons, M. J., Neale, M. C., Panizzon, M. S., Dale, A. M., & Kremen, W. S. (2019). Resting state abnormalities of the default mode network in mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 70(1), 107–120. <https://doi.org/10.3233/JAD-180847>
- Farb, N. A. S., Segal, Z. V., & Anderson, A. K. (2013). Attentional modulation of primary interoceptive and exteroceptive cortices. *Cerebral Cortex*, 23(1), 114–126. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr385>
- Faust, M. E., & Balota, D. A. (1997). Inhibition of return and visuospatial attention in healthy older adults and individuals with dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychology*, 11(1), 13–29. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.11.1.13>
- Fischl, B. (2012). FreeSurfer. *NeuroImage*, 62(2), 774–781.
- Geng, H., Li, X., Chen, J., Li, X., & Gu, R. (2016). Decreased intra- and inter-salience network functional connectivity is related to trait anxiety in adolescents. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9, 350. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00350/abstract>
- German, D. C., Manaye, K. F., White, C. L., 3rd, Woodward, D. J., McIntire, D. D., Smith, W. K., Kalaria, R. N., & Mann, D. M. (1992). Disease-specific patterns of locus coeruleus cell loss. *Annals of Neurology*, 32(5), 667–676. <https://doi.org/10.1002/ana.410320510>
- Glasser, M. F., Coalson, T. S., Robinson, E. C., Hacker, C. D., Harwell, J., Yacoub, E., Ugurbil, K., Andersson, J., Beckmann, C. F., Jenkinson, M., Smith, S. M., & van Essen, D. C. (2016). A multi-modal parcellation of human cerebral cortex. *Nature*, 536(7615), 171–178.
- Guarino, A., Forte, G., Giovannoli, J., & Casagrande, M. (2020). Executive functions in the elderly with mild cognitive impairment: A systematic review on motor and cognitive inhibition, conflict control and cognitive flexibility. *Aging & Mental Health*, 24(7), 1028–1045. <https://doi.org/10.1080/13607863.2019.1584785>
- Jacobs, H. I. L., Müller-Ehrenberg, L., Priovoulos, N., & Roebroeck, A. (2018). Curvilinear locus coeruleus functional connectivity trajectories over the adult lifespan: A 7T MRI study. *Neurobiology of Aging*, 69, 167–176.
- Jacobs, H. I. L., Wiese, S., van de Ven, V., Gronenschild, E. H., Verhey, F. R. J., & Matthews, P. M. (2015). Relevance of parahippocampal-locus coeruleus connectivity to memory in early dementia. *Neurobiology of Aging*, 36(2), 618–626.
- Janitzky, K. (2020). Impaired phasic discharge of locus Coeruleus neurons based on persistent high tonic discharge—A new hypothesis with potential implications for neurodegenerative diseases. *Frontiers in Neurology*, 11, 371. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00371/full>
- Keren, N. I., Lozar, C. T., Harris, K. C., Morgan, P. S., & Eckert, M. A. (2009). In vivo mapping of the human locus coeruleus. *NeuroImage*, 47(4), 1261–1267.

- Keren, N. I., Taheri, S., Vazey, E. M., Morgan, P. S., Granholm, A. C. E., Aston-Jones, G. S., & Eckert, M. A. (2015). Histologic validation of locus coeruleus MRI contrast in post-mortem tissue. *NeuroImage*, *113*, 235–245.
- Knight, R. T., Scabini, D., Woods, D. L., & Clayworth, C. C. (1989). Contributions of temporal-parietal junction to the human auditory P3. *Brain Research*, *502*(1), 109–116.
- Lee, T.-H., Kim, S. H., Katz, B., & Mather, M. (2020). The decline in intrinsic connectivity between the salience network and locus Coeruleus in older adults: Implications for distractibility. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *12*, 2. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00002/full>
- Liao, Z.-L., Tan, Y. F., Qiu, Y. J., Zhu, J. P., Chen, Y., Lin, S. S., Wu, M. H., Mao, Y. P., Hu, J. J., Ding, Z. X., & Yu, E. Y. (2018). Interhemispheric functional connectivity for Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment based on the triple network model. *Journal of Zhejiang University-Science B*, *19*(12), 924–934. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1800381>
- Liebe, T., Kaufmann, J., Li, M., Skalej, M., Wagner, G., & Walter, M. (2020). In vivo anatomical mapping of human locus coeruleus functional connectivity at 3 T MRI. *Human Brain Mapping*, *41*, 2136–2151. <https://doi.org/10.1002/hbm.24935>
- Liebe, T., Li, M., Colic, L., Munk, M. H. J., Sweeney-Reed, C. M., Woelfer, M., Kretschmar, M. A., Steiner, J., von Düring, F., Behnisch, G., Schott, B. H., & Walter, M. (2018). Ketamine influences the locus coeruleus norepinephrine network, with a dependency on norepinephrine transporter genotype – A placebo controlled fMRI study. *NeuroImage: Clinical*, *20*, 715–723.
- Lin, F., Ren, P., Lo, R. Y., Chapman, B. P., Jacobs, A., Baran, T. M., Porsteinsson, A. P., Foxe, J. J., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2016). Insula and inferior frontal gyrus' activities protect memory performance against Alzheimer's disease pathology in old age. *Journal of Alzheimer's Disease*, *55*(2), 669–678. <https://doi.org/10.3233/JAD-160715>
- Liu, K. Y., Kievit, R. A., Tsvetanov, K. A., Betts, M. J., Düzel, E., Rowe, J. B., Cam-CAN, Howard, R., & Hämmeler, D. (2020). Noradrenergic-dependent functions are associated with age-related locus coeruleus signal intensity differences. *Nature Communications*, *11*(1), 1712.
- Lorking, N., Murray, A. D., & O'Brien, J. T. (2021). The use of positron emission tomography/magnetic resonance imaging in dementia: A literature review. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *36*(10), 1501–1513. <https://doi.org/10.1002/gps.5586>
- Lu, L., Li, F., Chen, H., Wang, P., Zhang, H., Chen, Y. C., & Yin, X. (2020). Functional connectivity dysfunction of insular subdivisions in cognitive impairment after acute mild traumatic brain injury. *Brain Imaging and Behavior*, *14*(3), 941–948. <https://doi.org/10.1007/s11682-020-00288-5>
- Markesbery, W. R. (2010). Neuropathologic alterations in mild cognitive impairment: A review. *Journal of Alzheimer's Disease*, *19*(1), 221–228. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1220>
- Mather, M., Clewett, D., Sakaki, M., & Harley, C. W. (2016). Norepinephrine ignites local hotspots of neuronal excitation: How arousal amplifies selectivity in perception and memory. *Behavioral and Brain Sciences*, *39*, e200.
- McCarthy, J., Collins, D. L., & Ducharme, S. (2018). Morphometric MRI as a diagnostic biomarker of frontotemporal dementia: A systematic review to determine clinical applicability. *NeuroImage: Clinical*, *20*, 685–696.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology*, *34*(7), 939–944. <https://doi.org/10.1212/WNL.34.7.939>
- Mesulam, M. M., & Mufson, E. J. (1982). Insula of the old world monkey. III: Efferent cortical output and comments on function. *The Journal of Comparative Neurology*, *212*(1), 38–52. <https://doi.org/10.1002/cne.902120104>
- Moon, Y., Moon, W. J., Kim, H., & Han, S. H. (2014). Regional atrophy of the insular cortex is associated with neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease patients. *European Neurology*, *71*(5–6), 223–229.
- Murphy, P. R., O'Connell, R. G., O'Sullivan, M., Robertson, I. H., & Balsters, J. H. (2014). Pupil diameter covaries with BOLD activity in human locus coeruleus. *Human Brain Mapping*, *35*(8), 4140–4154.
- Olivieri, P., Lagarde, J., Lehericy, S., Valabrègue, R., Michel, A., Macé, P., Cailé, F., Gervais, P., Bottlaender, M., & Sarazin, M. (2019). Early alteration of the locus coeruleus in phenotypic variants of Alzheimer's disease. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, *6*(7), 1345–1351. <https://doi.org/10.1002/acn3.50818>
- Pannekoek, J. N., Veer, I. M., van Tol, M. J., van der Werff, S. J. A., Demenescu, L. R., Aleman, A., Veltman, D. J., Zitman, F. G., Rombouts, S. A. R. B., & van der Wee, N. J. A. (2013). Aberrant limbic and salience network resting-state functional connectivity in panic disorder without comorbidity. *Journal of Affective Disorders*, *145*(1), 29–35.
- Périn, B., Godefroy, O., Fall, S., & de Marco, G. (2010). Alertness in young healthy subjects: An fMRI study of brain region interactivity enhanced by a warning signal. *Brain and Cognition*, *72*(2), 271–281.
- Petersen, S. E., & Posner, M. I. (2012). The attention system of the human brain: 20 years after. *Annual Review of Neuroscience*, *35*, 73–89.
- Philippi, N., Noblet, V., Hamdaoui, M., Soulier, D., Botzung, A., Ehrhard, E., Cretin, B., Blanc, F., & AlphaLewyMA study group. (2020). The insula, a grey matter of tastes: A volumetric MRI study in dementia with Lewy bodies. *Alzheimer's Research & Therapy*, *12*(1), 79. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00645-y>
- Posner, M. I. (2012). Imaging attention networks. *NeuroImage*, *61*(2), 450–456.
- Prince, M., Bryce, R., Albanese, E., Wimo, A., Ribeiro, W., & Ferri, C. P. (2013). The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & Dementia*, *9*(1), 63. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.11.007>
- Priovoulos, N., van Boxel, S. C. J., Jacobs, H. I. L., Poser, B. A., Uludag, K., Verhey, F. R. J., & Ivanov, D. (2020). Unraveling the contributions to the neuromelanin-MRI contrast. *Brain Structure and Function*, *225*(9), 2757–2774. <https://doi.org/10.1007/s00429-020-02153-z>
- Redel, P., Bublak, P., Sorg, C., Kurz, A., Förstl, H., Müller, H. J., Schneider, W. X., Pernecky, R., & Finke, K. (2012). Deficits of spatial and task-related attentional selection in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *33*(1), 195.e27–195.e42.
- Reuter, M., Schmansky, N. J., Rosas, H. D., & Fischl, B. (2012). Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. *NeuroImage*, *61*(4), 1402–1418.
- Robinson, L., Tang, E., & Taylor, J. P. (2015). Dementia: Timely diagnosis and early intervention. *BMJ*, *350*, h3029. <https://doi.org/10.1136/bmj.h3029>
- Samuels, E., & Szabadi, E. (2008). Functional neuroanatomy of the noradrenergic locus Coeruleus: Its roles in the regulation of arousal and autonomic function part II: Physiological and pharmacological manipulations and pathological alterations of locus Coeruleus activity in humans. *Current Neuropharmacology*, *6*(3), 254–285.
- Sanders, C., Low, C., & Schmitter-Edgecombe, M. (2014). Assessment of planning abilities in individuals with mild cognitive impairment using an open-ended problem-solving task. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *36*(10), 1084–1097. <https://doi.org/10.1080/13803395.2014.983462>
- Saunders, N. L. J., & Summers, M. J. (2011). Longitudinal deficits to attention, executive, and working memory in subtypes of mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, *25*(2), 237–248. <https://doi.org/10.1037/a0021134>
- Schultz, A. P., Chhatwal, J. P., Hedden, T., Mormino, E. C., Hanseeuw, B. J., Sepulcre, J., Huijbers, W., LaPoint, M., Buckley, R. F., Johnson, K. A., & Sperling, R. A. (2017). Phases of Hyperconnectivity and Hypoconnectivity in the default mode and salience networks track with amyloid and tau in clinically Normal individuals. *The Journal of Neuroscience*,

- 37(16), 4323–4331. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3263-16.2017>
- Schurz, M., Tholen, M. G., Perner, J., Mars, R. B., & Sallet, J. (2017). Specifying the brain anatomy underlying temporo-parietal junction activations for theory of mind: A review using probabilistic atlases from different imaging modalities: Brain anatomy underlying Temporo-parietal junction. *Human Brain Mapping*, 38(9), 4788–4805. <https://doi.org/10.1002/hbm.23675>
- Seeley, W. W. (2019). The salience network: A neural system for perceiving and responding to homeostatic demands. *The Journal of Neuroscience*, 39(50), 9878–9882. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1138-17.2019>
- Seth, A. K. (2013). Interoceptive inference, emotion, and the embodied self. *Trends in Cognitive Sciences*, 17(11), 565–573.
- Seth, A. K., Suzuki, K., & Critchley, H. D. (2012). An interoceptive predictive coding model of conscious presence. *Frontiers in Psychology*, 2, 395. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00395/abstract>
- Takahashi, J., Shibata, T., Sasaki, M., Kudo, M., Yanezawa, H., Obara, S., Kudo, K., Ito, K., Yamashita, F., & Terayama, Y. (2015). Detection of changes in the locus coeruleus in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: High-resolution fast spin-echo T1-weighted imaging. *Geriatrics & Gerontology International*, 15(3), 334–340. <https://doi.org/10.1111/ggi.12280>
- Tomlinson, B. E., Irving, D., & Blessed, G. (1981). Cell loss in the locus coeruleus in senile dementia of Alzheimer type. *Journal of the Neurological Sciences*, 49(3), 419–428.
- Tournier, J.-D., Smith, R., Raffelt, D., Tabbara, R., Dhollander, T., Pietsch, M., Christiaens, D., Jeurissen, B., Yeh, C. H., & Connelly, A. (2019). MRtrix3: A fast, flexible and open software framework for medical image processing and visualisation. *NeuroImage*, 202, 116137.
- Tsoi, K. K. F., Chan, J. Y. C., Hirai, H. W., Wong, S. Y. S., & Kwok, T. C. Y. (2015). Cognitive tests to detect dementia: A systematic review and meta-analysis. *JAMA: Internal Medicine*, 175(9), 1450–1458. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.2152>
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B., & Joliot, M. (2002). Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical Parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage*, 15(1), 273–289.
- Verleger, R., Heide, W., Butt, C., & Kömpf, D. (1994). Reduction of P3b in patients with temporo-parietal lesions. *Cognitive Brain Research*, 2(2), 103–116.
- Vossel, S., Geng, J. J., & Fink, G. R. (2014). Dorsal and ventral attention systems: Distinct neural circuits but collaborative roles. *The Neuroscientist*, 20(2), 150–159. <https://doi.org/10.1177/1073858413494269>
- Wagner, G., Krause-Utz, A., de la Cruz, F., Schumann, A., Schmahl, C., & Bär, K. J. (2018). Resting-state functional connectivity of neurotransmitter producing sites in female patients with borderline personality disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 83, 118–126.
- Wang, R. W. Y., Chang, W. L., Chuang, S. W., & Liu, I. N. (2019). Posterior cingulate cortex can be a regulatory modulator of the default mode network in task-negative state. *Scientific Reports*, 9(1), 7565.
- Wang, S., Sun, H., Hu, G., Xue, C., Qi, W., Rao, J., Zhang, F., Zhang, X., & Chen, J. (2021). Altered insular subregional connectivity associated with cognitions for distinguishing the Spectrum of pre-clinical Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13, 597455. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.597455/full>
- Wang, X., Wu, Q., Egan, L., Gu, X., Liu, P., Gu, H., Yang, Y., Luo, J., Wu, Y., Gao, Z., & Fan, J. (2019). Anterior insular cortex plays a critical role in interoceptive attention. *eLife*, 8, e42265.
- Wang, Z., Liang, P., Jia, X., Jin, G., Song, H., Han, Y., Lu, J., & Li, K. (2012). The baseline and longitudinal changes of PCC connectivity in mild cognitive impairment: A combined structure and resting-state fMRI study. *PLoS One*, 7(5), e36838. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036838>
- Waninger, S., Berka, C., Meghdadi, A., Karic, M. S., Stevens, K., Aguero, C., Sitnikova, T., Salat, D. H., & Verma, A. (2018). Event-related potentials during sustained attention and memory tasks: Utility as biomarkers for mild cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 10(1), 452–460. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2018.05.007>
- Whitfield-Gabrieli, S., & Nieto-Castanon, A. (2012). Conn: A functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connectivity*, 2(3), 125–141.
- Witzel, C., Olkkonen, M., & Gegenfurtner, K. R. (2018). A Bayesian model of the memory colour effect. *Perception*, 9(3), 204166951877171. <https://doi.org/10.1177/2041669518771715>
- Xie, C., Bai, F., Yu, H., Shi, Y., Yuan, Y., Chen, G., Li, W., Chen, G., Zhang, Z., & Li, S. J. (2012). Abnormal insula functional network is associated with episodic memory decline in amnesic mild cognitive impairment. *NeuroImage*, 63(1), 320–327.
- Yamaguchi, S., & Knight, R. T. (1992). Effects of temporal-parietal lesions on the somatosensory P3 to lower limb stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 84(2), 139–148.
- Yokoi, T., Watanabe, H., Yamaguchi, H., Bagarinao, E., Masuda, M., Imai, K., Ogura, A., Ohdake, R., Kawabata, K., Hara, K., Riku, Y., Ishigaki, S., Katsuno, M., Miyao, S., Kato, K., Naganawa, S., Harada, R., Okamura, N., Yanai, K., ... Sobue, G. (2018). Involvement of the Precuneus/posterior cingulate cortex is significant for the development of Alzheimer's disease: A PET (THK5351, PiB) and resting fMRI study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10, 304. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00304/full>
- Zhang, S., Hu, S., Chao, H. H., & Li, C.-S. R. (2016). Resting-state functional connectivity of the locus Coeruleus in humans: In comparison with the ventral tegmental area/substantia nigra pars compacta and the effects of age. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 26(8), 3413–3427.
- Zheng, W., Cui, B., Han, Y., Song, H., Li, K., He, Y., & Wang, Z. (2019). Disrupted regional cerebral blood flow, functional activity and connectivity in Alzheimer's disease: A combined ASL perfusion and resting state fMRI study. *Frontiers in Neuroscience*, 13, 738. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00738/full>
- Zhou, J., Greicius, M. D., Gennatas, E. D., Growdon, M. E., Jang, J. Y., Rabinovici, G. D., Kramer, J. H., Weiner, M., Miller, B. L., & Seeley, W. W. (2010). Divergent network connectivity changes in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain*, 133(5), 1352–1367. <https://doi.org/10.1093/brain/awq075>

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Liebe, T., Dordevic, M., Kaufmann, J., Avetisyan, A., Skalej, M., & Müller, N. (2022). Investigation of the functional pathogenesis of mild cognitive impairment by localisation-based locus coeruleus resting-state fMRI. *Human Brain Mapping*, 43(18), 5630–5642. <https://doi.org/10.1002/hbm.26039>