

**Ermittlung spezifischer Muster kortikaler Atrophie
bei älteren Erwachsenen in Abhängigkeit von
genetischen Risikoscores für die „late-onset“
Alzheimer-Erkrankung**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen-Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Melanie Elisabeth Röckner

aus Gütersloh

2021

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Markus M. Nöthen
2. Gutachter: Prof. Dr. Henning Boecker

Tag der Mündlichen Prüfung: 08.06.2021

Aus dem Institut für Humangenetik
Direktor: Prof. Dr. med. Markus M. Nöthen

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	4
1.	Deutsche Zusammenfassung	5
1.1	Einleitung	5
1.2	Material und Methoden	8
1.3	Ergebnisse	11
1.4	Diskussion	13
1.5	Zusammenfassung	17
1.6	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	18
2.	Veröffentlichung	28
	Abstract	28
	Introduction	29
	Materials and Methods	29
	Results	33
	Discussion	33
	References	35
3.	Danksagung	39

Abkürzungsverzeichnis

ACC = anteriorer cingulärer Cortex

AD = Alzheimer Erkrankung

aMCC = anteriorer mittlerer cingulärer Cortex

APOE = Apolipoprotein E

APP = Apolipoprotein precursor

CT = Cortical thickness = Hirnrindendicke

CWP = Cluster wise probability

EOAD = (early-onset) Alzheimer Erkrankung im Lebensalter < 50 Jahre

GRS = Genetischer Risikoscore

GWAS = genomweite Assoziationsstudie

IFS = inferiorer frontaler Sulcus

ITG = inferiorer temporaler Gyrus

LD = Linkage disequilibrium

LOAD = (Late-onset) Alzheimer Erkrankung im Lebensalter > 50 Jahre

MAPT = microtubuli-assoziiertes Protein

MCI = Mild Cognitive Impairment = Leichte kognitive Störung

OR = Odds ratio

SNP = Singulärer Nucleotid Polymorphismus

GRS_{total} = Genetischer Risikoscore auf der Basis aller SNPs

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Die Alterung des Gehirns geht mit einer kontinuierlichen Veränderung der neuronalen Strukturen sowie einer allgemeinen strukturellen Atrophie und damit einem Leistungsverlust einher (Reuter-Lorenz und Lustig, 2005; Goh und Park, 2009). Diese Vorgänge zeigen eine hohe individuelle Variabilität. Dabei ist der Übergang in eine klinische Krankheitsmanifestation einer neurodegenerativen Erkrankung häufig fließend (Pini et al., 2016). Ein Beispiel hierfür ist die Alzheimer-Erkrankung, die in industrialisierten Gesellschaften mit gesteigerter Lebenserwartung einen wachsenden Anteil unter den älteren Erwachsenen hat. Für die Untersuchung der Alterungseffekte auf die Hirnstruktur stellt insbesondere die Hirnrindendicke (Englisch: cortical thickness, CT) einen sensitiven Biomarker dar (Reuter-Lorenz und Park, 2014). Neben verschiedenen Faktoren, wie z.B. Umweltfaktoren wie Ausprägungen von Lebensstil, Bildung, Beruf oder Suchtmittelkonsum, ist ebenso der Einfluss der genetischen Faktoren im Rahmen des Alterungsprozesses von großer Bedeutung. Daher ordnet man die Alzheimer-Erkrankung den multifaktoriellen Krankheiten zu. Die Alzheimer-Erkrankung stellt bis heute eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen des Gehirns dar (Lanzillotta et al., 2019). Sie ist eine heterogene Erkrankung mit zugrundeliegenden komplexen Pathomechanismen (Long und Holtzman, 2019). Dabei unterscheidet man die frühe (Early Onset Alzheimer's Disease - EOAD) von der späten Form (Late Onset Alzheimer's Disease - LOAD). Während die frühe Alzheimer-Erkrankung monogen erblich ist und durch hoch-penetrante Mutationen in Genen wie z.B. *PSEN1*, *PSEN2* oder *APP* entsteht (Campion et al., 1999), konnten bis heute die genauen Pathomechanismen der LOAD nicht vollständig aufgeschlüsselt werden. Unter Annahme einer multifaktoriellen Ätiologie kann man das Gesamtkrankheitsrisiko bei LOAD durch viele, in der Bevölkerung häufige, genetische Faktoren mit kleinen Einzeleffekten erklären, die teilweise untereinander, teilweise mit den erwähnten Umweltfaktoren in Wechselwirkungen stehen (Whalley et al., 2006). Die bislang durchgeführten genomweiten Assoziationsstudien deuten auf eine polygene Architektur hin, die LOAD zugrunde liegt (Wright et al., 2003). Nach diesem genetischen Modell werden viele genetische Einzelvarianten (Suszeptibilitätsvarianten)

von den beiden Eltern auf das Kind übertragen. Die Vererbungsmuster folgen in der Regel nicht einem klaren Mendelschen Erbgang. Dies ist typisch für eine polygene Vererbung.

Um den Effekt bereits identifizierter, assoziierter Varianten für LOAD auf andere Phänotypen untersuchen zu können, werden in letzter Zeit zunehmend genetische Risiko-Scores untersucht (Englisch: genetic risk scores, GRS). Hierbei wird beispielsweise individuell ein kumulativer Score aus den bekannten Suszeptibilitätsvarianten gebildet. Die Effektstärke der einzelnen Varianten wird dabei durch eine Gewichtung mit einbezogen. Die Anwendung des GRS hat in der Alzheimerforschung mittlerweile an großer Bedeutung gewonnen (Chasioti et al., 2019; Hannah L. Chandler et al., 2020).

Der bisher stärkste, in der Bevölkerung häufige genetische Risikofaktor für LOAD ist das *APOE* Gen (A. M. Saunders et al., 1993; EH Corder et al., 1993). 60 % der LOAD Patienten tragen wenigstens eines von möglichen zwei (Risiko-) *APOE* *e4* Allelen (Riedel et al., 2016). In darauffolgend durchgeführten GWAS wurden weitere genomweit assoziierte SNPs für LOAD identifiziert (Rebecca Sims und Julie Williams, 2016). In unserer Studie habe wir SNPs mit genomweiter Signifikanz ($n = 20$) in einen GRS integriert (Guerreiro et al., 2013). Diese 20 Loci umfassen Gene, die sieben verschiedenen biologischen Signal- und Stoffwechselwegen zugeordnet werden können (Karch und Goate, 2015; Caroline Van Cauwenberghe et al., 2016). Der Cholesteroll Signalweg enthält vier LOAD assoziierte Gene (*APOE*, *ABCA7*, *CLU*, *SLC-24A4-RIN3*). Dabei spielt das *APOE* Gen eine Rolle im Cholesteroll-Transport, in der Ausbildung neuronaler Strukturen und in Entzündungsreaktionen. Der APP Metabolismus und der Cholesteroll Metabolismus überlappen für drei LOAD-assozierte Gene (*APOE*, *ABCA7*, *CLU*), der APP Signalweg beinhaltet aber drei zusätzliche LOAD assoziierte Gene (*INPP5D*, *PICALM*, *SORL1*). Der MAPT Metabolismus wird durch drei LOAD Gene abgebildet (*BIN1*, *CASS4*, *FERMT2*) und spielt eine Schlüsselrolle im Metabolismus des Tau Proteins. Das Tau Protein als Teil des Pathomechanismus der LOAD kann neben seiner Aufgabe, der Stabilisierung von axonalen Mikrotubuli, im Rahmen der LOAD noch mehr Funktionen übernehmen (Tong Guo et al., 2017). *CASS4* und *FERMT2* mit zwei weiteren Loci (*CELF1*, *NME8*) sind am Signalweg der axonalen und zytoskelettalen Entwicklung beteiligt. Dabei sind im Signalweg der Immunantwort insgesamt acht der LOAD Loci eingeschlossen (*BIN1*, *CD2AP*, *EPHA1*, *MEF2C*, *PICALM*, *PTK2B*, *SLC24A4-*

RIN3, *SORL1*). Zum epigenetischen Signalweg zählt nur ein einzelner assoziierter SNP in einem einzelnen Gen (*ZCWPW1*). Da zur Berechnung eines GRS mindestens zwei genetische Loci vorhanden sein müssen, war die Berechnung eines GRS zu diesem Signalweg nicht möglich. Insgesamt sind die meisten der LOAD Gene zwei bzw. mehr als zwei Signalwegen zugeordnet. Es wird daher vermutet, dass spezifische Genfunktionen in der Pathogenese der LOAD miteinander vernetzt sind. Einige Studien haben bereits einen GRS in Stichproben aus bereits an LOAD Erkrankten und Gesunden zur Charakterisierung der Effekte der oben genannten Loci gebildet und die Assoziation zu verschiedenen Phänotypen, wie dem Hippocampusvolumen oder dem Test für Mild cognitive impairment (MCI), also einem etablierten Test zur Demenzfrüherkennung, getestet (M Habes et al., 2016; Lupton et al., 2016; Louwersheimer et al., 2016; Harrison et al., 2016).

Die Atrophie der Hirnrinde ist aber auch Teil des allgemeinen Alterungsprozesses und die Messung der Hirnrindenatrophie wird bereits als sensitiver Biomarker in die Erforschung des Übergangs hin zu neurodegenerativen Erkrankungen einbezogen (Winkler et al., 2010; Mert R. Sabuncu et al., 2011; Hwang et al., 2016). Es ist gut vorstellbar, dass genetische Varianten für LOAD auch einen Einfluss auf die Hirnrindendicke bei Gesunden bzw. bei normalen Hirnalterungsprozessen haben. Hinweise auf eine Assoziation zwischen erhöhtem genetischen Risiko für LOAD und reduzierter Hirnrindendicke bei gesunden älteren Probanden sowie reduziertem Hippocampus-Volumen bei gesunden, jungen Probanden wurden auch bereits berichtet (Sabuncu et al., 2012; Foley et al., 2017).

In unserer Studie wollten wir diesen Aspekt weiterverfolgen und eine differenziertere Analyse durchführen. Hierzu haben wir Stoffwechselweg-spezifische GRS gebildet und deren Einfluss auf Atrophiemuster in der Großhirnrinde bei älteren Erwachsenen aus einer bevölkerungsbasierten Stichprobe (1000 Gehirne-Studie) untersucht. Im Folgenden werden das Design und die Ergebnisse im Detail vorgestellt und anschließend diskutiert.

1.2 Material und Methoden

Probandenauswahl

Die untersuchte Stichprobe bestand aus älteren Erwachsenen (mittleres Alter: 67,3 Jahre, Tabelle 2) aus der Allgemeinbevölkerung. Die Probanden stellen eine Sub-Gruppe der populationsbasierten Heinz-Nixdorf Recall Studie dar (Schmermund et al., 2002), für die 4200 Personen randomisiert aus den Daten der Einwohnermeldeämter der Ruhrgebiets-Städte Essen, Bochum und Mülheim ausgewählt wurden. Bei der Sub-Gruppe (zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Arbeit $n = 558$), der „1000 Gehirne-Studie“ (Caspers et al., 2014) wurden MRT-Daten erhoben, um die Einflüsse des Alterns auf die interindividuelle Variabilität der Gehirnstruktur zu untersuchen. Da es sich um eine populationsbasierte Studie handelt, mussten $n = 14$ Probanden von den Analysen ausgeschlossen werden, z.B. aufgrund von Grunderkrankungen ($n = 2$ Apoplex, $n = 5$ keine ausreichend qualitativen MRT Daten, $n = 7$ keine ausreichende Qualität der genetischen Daten).

Insgesamt standen für die vorliegende Arbeit genetische und MRT-Daten von 544 Probanden zur Verfügung und wurden in die Analysen eingeschlossen (siehe Tabelle 2).

Genetische Daten

Die genomische DNA wurde aus Lymphozyten aus venösem Blut gewonnen und genomweit durch Infinium-Assays (Illumina San Diego, CA, USA) mit den Microarrays HumanOmniExpress ($n = 391$), HumanOmni1-Quad ($n = 115$), und HumanCoreExome ($n = 52$) genotypisiert. Bei der Qualitätskontrolle der Genotypisierungsdaten wurden SNPs und DNA-Proben ausgeschlossen, die nicht vorab definierte Kriterien erfüllten: Individuelle Proben wurden ausgeschlossen, wenn eine Abweichung vom Hardy-Weinberg-Equilibrium mit einer Signifikanz von $P \leq 1 \times 10^{-4}$ vorlag; SNPs wurden ausgeschlossen, wenn die Genotypisierungs- Call Rate (CR) ≤ 95 % war oder die Frequenz des selteneren Allels (Minor Allele Frequency, MAF) ≤ 3 % war. Außerdem wurden individuelle Proben ausgeschlossen, wenn das selbst angegebene Geschlecht nicht mit der in der Genotypisierung festgestellten Anzahl von X-Chromosomen übereinstimmte. Um die Zahl der für die Analyse zur Verfügung stehenden SNPs zu

maximieren und die Zahl fehlender, individueller Genotypen zu verringern, wurden die Genotyp-Daten mittels IMPUTE (Version 2.3.1) auf die frei verfügbaren 1000 Genomes-Daten imputiert (ALL macGT1 Referenz-Panel). Alle Microarray-Daten wurden getrennt imputiert und anschließend zusammengeführt. Eine MDS (Multidimensional Scaling) – Analyse der kombinierten Daten ergab keine Hinweise auf Microarray-spezifische Batch-Effekte.

SNP-Auswahl

Die SNPs für den GRS wurden aus den Ergebnissen einer LOAD GWAS (Denise Harold et al., 2009; Jean-Charles Lambert et al., 2013), sowie einer LOAD-Kandidatengenstudie der Initiative für Neuroimaging für Alzheimer (ADNI) (Sabuncu et al., 2012) ausgewählt. Konkret waren es 20 voneinander unabhängige SNPs von hoher analytischer Güte (genomweiter Signifikanz: $P < 5 \times 10^{-8}$; paarweises LD: $r^2 < 0,8$), die mit Hilfe von Kopplungsungleichgewichtsbeziehungen (LD) zu benachbarten SNPs dem nächstgelegenen Gen zugeordnet wurden. Zur Herstellung des GRS wurde zunächst aus allen 20 SNPs ein Gesamt-GRS (GRS_{total}) konstruiert. Um mögliche gleichgerichtete Effekte zu berücksichtigen, die sich auf biologische Zusammenhänge in der Kaskade der Krankheitsentstehung stützen, haben wir zusätzliche Stoffwechsel- bzw. Signalweg-spezifische GRS entwickelt. Die Zuordnung der einzelnen Varianten zu den Signalwegen erfolgte nach Maßgabe der Publikationen von (Karch und Goate, 2015) und (Guerreiro et al., 2013), wodurch die Varianten insgesamt sieben Signalwegen zugeteilt werden konnten. Für den Signalweg „Epigenetics“ konnte dabei kein eigener GRS berechnet werden, da ihm nur ein Gen zugeteilt werden konnte. Der Epigenetics-SNP ist jedoch im GRS_{total} berücksichtigt.

MRT Daten

Hochauflösende T1-gewichtete MRT Scans wurden durch einen 3 Tesla Magnetom Tim-Trio Scanner (Firma Siemens, Erlangen, Deutschland) unter Benutzung eines 32-Kanal-head-coil (176 Schnitte, Schnittdicke 1 mm, Wiederholungsrate (TR) = 2250 ms, Echo Zeit (TE) 3,03 ms, field of view (FoV) = 256 x 256 mm, Winkel = 9°, voxel Auflösung 1 x 1

x 1 mm) nach Maßgabe des MRT Protokolls der 1000 Gehirne-Studie (Caspers et al., 2014) erstellt.

Bildbearbeitung und Messung der Hirnrindendicke

Unter Zuhilfenahme der Software: FreeSurfer (Version 5.3.0, (Dale et al., 1999; Bruce Fischl und Anders M. Dale, 2000)) wurden die MRT Bilder verarbeitet. Durch Segmentierung der weißen und grauen Substanz sowie der Liquorräume konnte die Kortexdicke dargestellt werden (Ashburner und Friston, 2005). Die Dateien wurden automatisch durch FreeSurfer verarbeitet. Im Rahmen des Vorbereitungsprozesses wurde der Schädelknochen aus den Bilddateien entfernt. Die Hirnrindendicke (CT) wurde als die kürzeste Distanz zwischen einem Vertex (Punkt) auf der rekonstruierten Hirnoberfläche der grauen Substanz und der rekonstruierten Oberfläche der weißen Substanz definiert. Schließlich wurden alle gemessenen CTs auf ein in FreeSurfer implementiertes Modellgehirn (fsaverage) zur Darstellung übertragen.

Die GRS wurden für jeden einzelnen Probanden auf Basis der zuvor ausgewählten SNPs (Denise Harold et al., 2009; Jean-Charles Lambert et al., 2013) individuell mit gewichteten Allelen unter Zuhilfenahme des PLINK-Werkzeugs (Version 1.9; <https://www.cog-genomics.org/plink/1.9/score>) berechnet. Ein GRS muss dabei grundsätzlich mindestens aus zwei SNPs bestehen. Insgesamt wurden sechs verschiedene GRS auf den von uns zuvor ausgewählten Grundlagen generiert: Cholesterolemie, APP Metabolismus, MAPT Metabolismus, Zytoskeletale/axonale Entwicklung, Immunantwort, Endozytose und der bereits erwähnte GRS_{total} . Um die Stärke des Effektes von *APOE* zu adressieren, wurden zusätzlich sowohl *APOE*-Einzelanalysen als auch für *APOE* korrigierte Analysen durchgeführt. Eine Übersicht ist in Abbildung 1 dargestellt.

Korrelationsanalysen von Risikoscores und Kortexdicke

Zur Berechnung der CT in der populationsbasierten Stichprobe wurde unsere Analyse für verschiedene Störfaktoren korrigiert, damit die genetischen Effekte der GRS auf die Hirnrindendicke von diesen unbeeinflusst dargestellt werden konnten. So ist bekannt,

dass unter anderem Alter und Geschlecht einen großen Einfluss auf die Hirnstruktur haben (Winkler et al., 2010). Auch Probanden mit MCI, einem Vorstadium der Demenz, weisen bereits unterschiedliche Hirnrindendicken im Vergleich zu gesunden Probanden auf (Bakkour et al., 2013). Auf dieser Grundlage erfolgte die Aufnahme von Alter, Geschlecht und das Ergebnis des DemTects als Kovariaten in unser lineares Korrelationsmodell. Die Berechnung linearer Korrelationen ist innerhalb von FreeSurfer mithilfe des Unterprogramms QDEC möglich. In der *APOE* adjustierten Analyse wurde ebenfalls für *APOE* $\epsilon 4$ Träger korrigiert. Die jeweils obere und untere Signifikanzgrenze wurde auf $P = 0,05$ und $P = 1 \times 10^{-5}$ gesetzt. Anschließend wurden die P-Werte durch eine Monte Carlo Simulation adjustiert.

Identifizierung der Kortexareale

Für eine exakte Definition der Kortexregionen wurden die auf dem von FreeSurfer implementierten Gehirn-Modell (fsaverage) abgebildeten Muster auf die Regionen des zytoarchitektonisch-probabilistischen Julich-Brain Atlas (Katrin Amunts et al., 2020) vertex-weise projiziert. Die Vertex-Übertragung der einzelnen Messungen gelang unter der Zuhilfenahme der SPM Anatomy Toolbox (Version 2.2b by January 2016; (Eickhoff et al., 2005)). Da noch nicht alle Regionen im Julich-Brain Atlas erschlossen sind, wurden im Falle einer fehlenden Überlappung makroanatomische Label zur Beschreibung der betroffenen Areale verwendet.

1.3 Ergebnisse

In der Analyse konnten signifikante Cluster von Vertices identifiziert werden, die durchweg eine negative Korrelation zwischen CT und den jeweiligen GRS aufweisen. Es zeigte sich also eine zunehmend geringere CT, desto höher die „genetische Last“ war (Fig.2; Supplementary figure S2).

Gesamtanalyse

Insgesamt wurden drei signifikante Ergebnisse gefunden, eins in der rechten und zwei in der linken Hemisphäre.

In der rechten Hemisphäre umschloss ein signifikanter Cluster (Englisch: Cluster wise probability (CWP) = 1×10^{-4}) den subzentralen und den ventralen Gyrus, sowie den kaudalen Anteil des Operculum parietale (area OP1; (Eickhoff et al., 2006a; Eickhoff et al., 2006b) und den rostral gelegenen Anteil des ventralen präzentralen Sulcus am Übergang zum kaudalen unteren frontalen Sulcus (IFS). In der linken Hemisphäre befand sich einer der signifikanten Cluster (CWP = 1×10^{-4}) im medialen okzipitalen Cortex um den Sulcus calcarinus, der den visuellen Cortex (primärer, sekundärer und dorsaler extrastriater Kortex) beinhaltet (Area hOc1/V1, hOc2/V2, (Amunts et al., 2000); hOc3d/V3d, (Milenko Kujovic et al., 2013)). Ein weiteres signifikantes Cluster in der linken Hemisphäre (CWP = $3,4 \times 10^{-2}$) breitete sich über den posterioren Anteil des mittleren Gyrus temporalis, angrenzend an den lateralen okzipitalen Cortex (Area hOc5, (Malikovic et al., 2007)) aus und reichte bis in den superioren und inferioren Sulcus temporalis und den inferioren Gyrus temporalis (ITG). In der *APOE*-adjustierten Analyse wiesen die Cluster keine Signifikanz auf. Währenddessen ließen sich die Muster in der *APOE* spezifischen Analyse reproduzieren, sogar mit Erweiterungen des rechten frontalen Clusters in den rostralen Anteil des IFS und des linken temporalen Clusters weiter in den ITG. Ein zusätzliches Cluster zeigte sich im rechten medialen okzipitalen Cortex spiegelbildlich zum okzipitalen Cluster der linken Hemisphäre.

Signalweg-spezifische Analysen

In der Analyse des genetischen Risikoscore für den Cholesterol-Signalweg zeigte sich ein ähnliches Muster wie in der Gesamtanalyse, mit Änderungen im Bereich der kontralateralen Seiten der jeweiligen Cluster, so dass ein nahezu symmetrisches Muster entstand. In der Analyse für den APP Metabolismus wurde ebenfalls ein ähnliches Muster wie in der Gesamtanalyse gefunden, dieses wies jedoch kein rechtes okzipitales Cluster auf. Darüber hinaus zeichnete sich ein Cluster im superioren parietalen Kortex ab (Areas 7A, 7P; (Scheperjans et al., 2008b; Scheperjans et al., 2008a)), welches als einzige Region der Adjustierung für *APOE* standhielt.

In der Analyse für den Endozytose Metabolismus stellte sich ein Cluster (CWP = $4,08 \times 10^{-2}$) im Bereich des linken anterioren cingulären Kortex (ACG; Areas 25a, 25p, s24a, s32,

33; (Palomero-Gallagher et al., 2015)) und des anterioren mittleren cingulären Kortex (aMCC) dar. Bis auf das Cluster des APP Metabolismus war kein anderes Ergebnis der Analysen nach Adjustierung für *APOE* signifikant.

1.4 Diskussion

In der vorliegenden Studie haben wir den kumulativen Effekt von 20 mit LOAD assoziierten SNPs auf die CT bestimmter Gehirnregionen von älteren Personen aus der Normalbevölkerung untersucht. Neben der Generierung eines GRS aus allen 20 SNPs, wurde auch eine biologische Untergruppierung nach Signalwegen vorgenommen und hieraus jeweils Signalweg-basierte GRS berechnet. Das Konzept der Unterteilung bestand in der gemeinsamen Gruppierung von SNPs, die im selben Signalweg eine Rolle spielen, um so mögliche gleichgerichtete bzw. verstärkende Effekte in der Gesamtanalyse mit einzubeziehen. Gleichzeitig sollte dadurch eine sensitivere Analyse ermöglicht werden, falls sich bei der Betrachtung aller 20 assoziierten SNPs gemeinsam molekularbiologisch entgegengesetzt wirkende Effekte gegenseitig aufheben. Unter Berücksichtigung der jeweiligen Beteiligung der einzelnen SNPs in verschiedenen Signalwegen konnten so insgesamt sieben Signalwege herausgearbeitet werden. Wir haben in unserer populations-basierten Subgruppe von gesunden, älteren Menschen ein Muster kortikaler Atrophie sowohl in der Gesamtanalyse als auch verschiedene spezifische Muster in den Signalweg Analysen ermitteln können, die mit einem genetischen Risiko für LAOD assoziiert sind. Alle Ergebnisse zeigen: Je höher die genetische Last des jeweiligen Probanden ist, desto größer ist die Atrophie der grauen Substanz in den betroffenen Regionen und damit die Neurodegeneration. Die meisten Cluster wurden hierbei durch den starken Effekt von *APOE* beeinflusst.

Gesamtanalyse zeigt bekannte Muster der kortikalen Atrophie

Das ähnliche Muster von kortikaler Atrophie in der Gesamtanalyse sowie in den Analysen des Cholesteroll- und APP-Metabolismus könnten als Netzwerk verschiedener Hirnregionen interpretiert werden. In diesem Fall zeigte sich ein Atrophie-Muster über den inferioren frontalen und benachbarten prä-zentralen Sulcus und den posterioren

temporalen und medialen okzipitalen Kortex hinweg. Insgesamt decken sich die in dieser Arbeit gefundenen Muster kortikaler Atrophie gut mit atrophierten Regionen, die bereits bei Patienten mit bestehender LOAD oder MCI beschrieben wurden (Mert R. Sabuncu et al., 2011). Vermehrte kortikale Atrophie wurde bei Patienten mit LOAD oder MCI im lateralen präfrontalen und prämotorischen Kortex, im posterioren temporalen sowie im inferioren parietalen Kortex beobachtet (Dickerson et al., 2009; Lehmann et al., 2011; Mak et al., 2015; Weston et al., 2016). Zusammenfassend zeigten sich in den bestehenden Publikationen bei LAOD und MCI Patienten größere Flächen kortikaler Atrophie, die mit vielen unserer Regionen übereinstimmen bzw. unsere Cluster beinhalten. Der IFG war wenig involviert, die kortikale Atrophie reichte vom IFS und dem benachbarten Gyrus präcentralis bis hin zum dorsal gelegenen lateralen präfrontalen Kortex. Der posteriore temporale Kortex war ebenfalls durchweg von kortikaler Atrophie betroffen. Die Überlappung der von uns gefundenen atrophierten Regionen mit bereits publizierten Regionen sind von großem Interesse. Gewisse Unterschiede sind zu erwarten, da es sich in unserer Studie um eine populations-basierte Auswahl an Probanden und nicht um eine vorausgewählte Gruppe in Bezug auf die genetische Vorbelastung oder bereits bestehender Alzheimer Erkrankung handelt. Wir haben die kortikale Atrophie lediglich im IFS und benachbarten Sulcus präcentralis, sowie den frontalen Regionen als auch im posterioren temporalen Kortex feststellen können. Eine mögliche Schlussfolgerung wäre, dass unsere Muster eine frühe kortikale Atrophie bei gesunden älteren Menschen repräsentieren. Ob diese Befunde Effekte einer beginnenden LOAD Pathologie oder des normalen Alterungsprozesses sind, wird derweil noch kontrovers diskutiert (Bakkour et al., 2013; Fjell et al., 2014). Innerhalb der Muster kortikaler Atrophie ist unser Ergebnis im Bereich der frontalen Regionen von besonderem Interesse, denn diese Regionen sind vom normalen Alterungsprozess und der damit einhergehenden Atrophie ausgeschlossen (Bakkour et al., 2013). Die Atrophie im inferioren Kortex umfasst eine Region, die insbesondere in frühen Stufen von LOAD betroffen ist. Bei fortgeschrittener Erkrankung zeigen sich im Vergleich andere Regionen deutlicher atrophiert (Giovanni B. Frisoni et al., 2009). Wenn wir uns die Alterungsprozesse als Kontinuum vorstellen, das sowohl durch die Atrophie des normalen Alterns als auch durch genetische Risikofaktoren für eine neurodegenerative Erkrankung wie LOAD gekennzeichnet ist, könnten wir das von uns gefundene Muster als ein genetisch beeinflusstes Muster kortikaler Atrophie verstehen,

das später zur Entwicklung von LOAD möglicherweise beiträgt (Liddell et al., 2007; Reinvang et al., 2013).

Ein anderer Grund für das Vorliegen verschiedener Atrophiemuster bei unterschiedlichen genetischen Risikoprofilen für LOAD stellt sicherlich auch die Tatsache der Heterogenität der Symptomabfolge zu Beginn der LOAD dar. Neben dem typischen Symptom des Gedächtnisverlusts beginnt die späte Manifestation unter anderem mit Symptomen wie Koordinationsstörungen, Dysfunktion der exekutiven Funktionen des Gehirns, Sprachstörungen, visuelle Wahrnehmungsstörungen und einer Unfähigkeit zu Schreiben (Galton et al., 2000; Dubois et al., 2010; McKhann et al., 2011; van der Flier, Wiesje M et al., 2011; Crutch et al., 2012). In einer großen Studie mit insgesamt 8000 Patienten konnte in diesem Zusammenhang eine Vielzahl an verschiedenen frühen kognitiven Symptomen und Verhaltensauffälligkeiten (Sprachstörungen, herabgesetzte Fähigkeit der Lösung von Problemen, visuelle Wahrnehmungsstörungen) zu Beginn der LOAD erfasst werden (Barnes et al., 2015). Bisher wurde allerdings noch nicht untersucht, ob diese Symptome den Substanzverlusten der entsprechenden Hirnregionen zuzuordnen sind. Insbesondere unsere Befunde im Bereich des okzipitalen Kortex sind daher interessant, da sich die visuellen Fehlfunktionen bei 60 % der Demenzerkrankten auf LOAD zurückführen lassen (Armstrong und Kergoat, 2015). In der Spätform des MCI beginnen die ersten Atrophieprozesse des visuellen Kortex im Bereich des Gyrus lingualis und des lateralen okzipitalen Kortex (McDonald et al., 2009). Währenddessen ist bei Patienten in der frühen Phase der LOAD auch der mediale okzipitale Kortex betroffen (Giovanni B. Frisoni et al., 2009), vor allem im Cuneus (McDonald et al., 2009). Die deutlichere Atrophie im visuellen Kortex findet man dann am okzipitalen Pol im fortgeschrittenen Stadium der LOAD (Giovanni B. Frisoni et al., 2009).

Es ist bemerkenswert, welchen starken Effekt das *APOE e4* Allel auf die Atrophiemuster ausübt. Am ausgeprägtesten lässt sich der Effekt im Vergleich zwischen der Gesamtanalyse und der *APOE*-spezifischen Analyse visualisieren. Hier zeigt sich ein beinahe gleiches Muster kortikaler Atrophie. Die zusätzlichen beidseitigen Cluster im medialen okzipitalen Kortex in der Gesamtanalyse könnten einen Effekt aus Interaktionen zwischen den genetischen Varianten darstellen, die im *APOE* spezifischen Score nicht mit eingeschlossen sind. Um diese Effekte von Interaktionen genetischer Varianten

besser zu adressieren, haben wir eine Übersicht unkorrigierter CT Daten erstellt, woraus *APOE* Effekte und unterschwellige Effekte der anderen SNPs ersichtlich sind (Supplementary Fig. S3). (Darst et al., 2017) haben zur Herausarbeitung der Effekte von *APOE* einen ähnlichen genetischen Risikoscore entwickelt. Demnach ist *APOE* ein wichtiger Einflussfaktor bei der Entstehung von kognitiven Dysfunktionen und der Beta-Amyloid-Plaques bei älteren Probanden mit erhöhtem genetischem Risiko für LOAD.

Außerdem konnten wir in unseren für *APOE*-adjustierten Analysen zeigen, dass hier zum Teil sogar Negativ-Effekte entstehen, bis auf ein Atrophieareal im Precuneus im APP Metabolismus Score. Das OR des *e4* Allels beträgt 2,53, wohingegen die ORs der restlichen genetischen Varianten zwischen 1,22 und 0,77 liegen. Wir vermuten, dass die genetischen Effekte nicht stark genug waren, um den Korrekturen für multiples Testen standzuhalten. Unsere Ergebnisse bestätigen, dass *APOE* auch in gesunden Probanden eine Schlüsselrolle bei der Veränderung von Hirnstrukturen spielt, die auch bei der LOAD involviert sind. Für eine weiterführende Ausarbeitung dieser Aspekte werden weitaus größere Studien mit zusätzlichen longitudinalen Daten benötigt.

Singalweg-spezifische Variationen des Musters kortikaler Atrophie

Um die Auswirkungen von Risiko-Allelen, die in definierte Signalwege fallen, genauer untersuchen zu können, haben wir neben der Gesamtanalyse aller 20 SNPs auch SNPs nach biologischen Signalwegen gruppiert. Hierbei konnten wir Variationen gegenüber dem durch die Gesamtbetrachtung der 20 SNPs beobachteten Atrophiemuster erkennen. Unsere Ergebnisse untermauern die zuvor diskutierten möglichen Erklärungen zu den unterschiedlichen genetischen Effekten der gewählten genetischen Varianten. In der Gesamtanalyse zeigte sich ein uneindeutiges Muster an von Atrophie betroffenen Regionen, während in der Analyse der Varianten des APP Metabolismus und der des Cholesterometabolismus die Muster im Bereich des inferioren frontalen Kortex und im Bereich des posterioren temporalen Kortex beidseitig und symmetrisch ermittelt werden konnten. Da *APOE* in beiden Signalwegen eine Rolle spielt, könnten zusätzliche gemeinsame Faktoren in beiden Signalwegen wie *ABCA7* und *INPP5D* durchaus eine

unterstützende Rolle des *APOE* Effekts darstellen und so signifikantere Ergebnisse in zusätzlichen Arealen erzielen.

Ein spezifisches Muster kortikaler Atrophie wurde bei der Analyse der Varianten des Endozytose Signalwegs demonstriert. Hier wurden Atrophieregionen im Bereich des ACC und aMCC gefunden, während alle weiteren zuvor gefunden Regionen nicht signifikant betroffen waren. Die Beteiligung der beiden Regionen bei LOAD Patienten im Vergleich zu Gesunden wurde bereits beschrieben (Mak et al., 2015). Nachdem die Regionen einzeln in Bezug auf die LOAD Patienten mit einem signifikanten Defizit im visuospatialen Gedächtnis analysiert wurden, zeigte sich eine deutliche Atrophie im linken ACC und benachbarten aMCC. Diese Regionen sind an einer Vielzahl von Funktionen beteiligt, wie z.B. kognitive und exekutive Kontrolle, vor allem aber wichtig für Aufgaben, für die eine größere Gedächtnisleistung erforderlich ist (Umemoto und Holroyd, 2016). Diese Regionen sind insbesondere bei der LOAD betroffen (Mak et al., 2015). Die weiteren Signalweg-basierten GRS Analysen (MAPT Metabolismus, zytoskelettale Entwicklung, Immunantwort) verblieben ohne signifikante Ergebnisse. Mögliche Gründe bestehen in einer zu kleinen Probandenzahl, genetischen Interaktionen und in den deutlich kleineren ORs der einzelnen Varianten. Da es sich beim Signalweg des MAPT Metabolismus um den einzigen Signalweg handelt, der sich auf die Tau-Pathologie bezieht, ist dieses Set an Genen sicher ein interessanter Ansatz für weitere zukünftige Studien.

1.5 Zusammenfassung

Die LOAD stellt in industrialisierten Gesellschaften mit hoher Lebenserwartung eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen dar. Bislang haben nur wenige Bildgebungs-Studien die kombinierten Effekte von häufigen genetischen Varianten (SNPs als GRS), die mit LOAD assoziiert sind, auf die Struktur der Großhirnrinde (kortikale Dicke) von älteren Menschen untersucht. Wir konnten zeigen, dass ein genetisches Risikoprofil von 20 LOAD-assoziierten SNPs sowie für bestimmte biologische Signalwege spezifische GRS, verschiedene Muster von kortikaler Atrophie in insgesamt 544 gesunden, älteren Probanden erzeugen. Die gefundenen Atrophiemuster ähneln unabhängig berichteten Atrophiemustern bei LOAD und MCI. Durch unsere Analysen

konnten wir den starken Effekt des *APOE* $\epsilon 4$ Allels auf die kortikale Atrophie bestätigen und in Ansätzen die Signalweg-spezifischen genetischen Effekte herausarbeiten. Unser Ansatz könnte in zukünftigen größeren Probandenzahlen und Longitudinalstudien zur Verbesserung des Verständnisses der Krankheitsentstehung beitragen. Unsere Ergebnissen sind ein erster Schritt, um Rückschlüsse auf den Zusammenhang eines genetischen Risikos für LOAD und die Verringerung der CT in spezifischen Kortexregionen bei (noch) gesunden älteren Menschen zu ziehen. Um die Frage umfassender zu beantworten, ob diese Atrophiemuster individuell lediglich die normale Hirnalterung abbilden oder aber das Frühstadium einer sich entwickelnden LOAD oder milder dementieller Symptome vorhersagen, sind weitere größer angelegte Langzeitstudien erforderlich. Als Schlussfolgerung kann festgehalten werden, dass unsere Studie Hinweise darauf liefert, dass ein höheres genetisches Risikoprofil für LOAD die strukturelle Hirnvariabilität im normalen Alterungsprozess beeinflusst. Langfristig könnte ein besseres Verständnis der Pathomechanismen neue Therapieansätze zur Verbesserung der Prädiktion und Behandlung der LOAD ermöglichen.

1.6 Literaturverzeichnis

A. M. Saunders, W. J. Strittmatter, D. Schmechel, P. H. St. George-Hyslop, M. A. Pericak-Vance, S. H. Joo, B. L. Rosi, J. F. Gusella, D. R. Crapper-MacLachlan, M. J. Alberts, C. Hulette, B. Crain, D. Goldgaber, A. D. Roses. Association of apolipoprotein E allele $\epsilon 4$ with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 1993; 43: 1467

Amunts K, Malikovic A, Mohlberg H, Schormann T, Zilles K. Brodmann's areas 17 and 18 brought into stereotaxic space-where and how variable? *NeuroImage* 2000; 11: 66–84

Armstrong R, Kergoat H. Oculo-visual changes and clinical considerations affecting older patients with dementia. *Ophthalmic & physiological optics : the journal of the British College of Ophthalmic Opticians (Optometrists)* 2015; 35: 352–376

Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *NeuroImage* 2005; 26: 839–851

Bakkour A, Morris JC, Wolk DA, Dickerson BC. The effects of aging and Alzheimer's disease on cerebral cortical anatomy: specificity and differential relationships with cognition. *NeuroImage* 2013; 76: 332–344

Barnes J, Dickerson BC, Frost C, Jiskoot LC, Wolk D, van der Flier, Wiesje M... Alzheimer's disease first symptoms are age dependent: Evidence from the NACC dataset. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* 2015; 11: 1349–1357

Bruce Fischl, Anders M. Dale. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *PNAS* 2000; 97: 11050–11055

Campion D, Dumanchin C, Hannequin D, Dubois B, Belliard S, Puel M, Thomas-Anterion C, Michon A, Martin C, Charbonnier F, Raux G, Camuzat A, Penet C, Mesnage V, Martinez M, Clerget-Darpoux F, Brice A, Frebourg T. Early-Onset Autosomal Dominant Alzheimer Disease: Prevalence, Genetic Heterogeneity, and Mutation Spectrum. *The American Journal of Human Genetics* 1999; 65: 664–670

Caroline Van Cauwenberghe, Christine Van Broeckhoven, Kristel Sleegers. The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives. *Genet Med* 2016; 18: 421–430

Caspers S, Moebus S, Lux S, Pundt N, Schütz H, Mühleisen TW, Gras V, Eickhoff SB, Romanzetti S, Stöcker T, Stirnberg R, Kirlangic ME, Minnerop M, Pieperhoff P, Mödder U, Das S, Evans AC, Jöckel K-H, Erbel R, Cichon S, Nöthen MM, Sturma D, Bauer A, Jon Shah N, Zilles K, Amunts K. Studying variability in human brain aging in a population-based German cohort-rationale and design of 1000BRAINS. *Frontiers in aging neuroscience* 2014; 6: 149

Chasioti D, Yan J, Nho K, Saykin AJ. Progress in Polygenic Composite Scores in Alzheimer's and Other Complex Diseases. *Trends in Genetics* 2019; 35: 371–382

Cortical surface-based analysis: II: inflation, flattening, and a surface-based coordinate system 1999

Crutch SJ, Lehmann M, Schott JM, Rabinovici GD, Rossor MN, Fox NC. Posterior cortical atrophy. *The Lancet Neurology* 2012; 11: 170–178

Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical Surface-Based Analysis: I. Segmentation and Surface Reconstruction. *NeuroImage* 1999; 9: 179–194

Darst BF, Kosciak RL, Racine AM, Oh JM, Krause RA, Carlsson CM, Zetterberg H, Blennow K, Christian BT, Bendlin BB, Okonkwo OC, Hogan KJ, Hermann BP, Sager MA, Asthana S, Johnson SC, Engelman CD. Pathway-Specific Polygenic Risk Scores as Predictors of Amyloid- β Deposition and Cognitive Function in a Sample at Increased Risk for Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 2017; 55: 473–484

Denise Harold, Richard Abraham, Paul Hollingworth, Rebecca Sims, Amy Gerrish, Marian L Hamshere, Jaspreet Singh Pahwa, Valentina Moskvina, Kimberley Dowzell, Amy Williams, Nicola Jones, Charlene Thomas, Alexandra Stretton, Angharad R Morgan, Simon Lovestone, John Powell, Petroula Proitsi, Michelle K Lupton, Carol Brayne, David C Rubinsztein, Michael Gill, Brian Lawlor, Aoibhinn Lynch, Kevin Morgan, Kristelle S Brown, Peter A Passmore, David Craig, Bernadette McGuinness, Stephen Todd, Clive Holmes, David Mann, A David Smith, Seth Love, Patrick G Kehoe, John Hardy, Simon Mead, Nick Fox, Martin Rossor, John Collinge, Wolfgang Maier, Frank Jessen, Britta Schürmann, Reinhard Heun, Hendrik van den Bussche, Isabella Heuser, Johannes Kornhuber, Jens Wiltfang, Martin Dichgans, Lutz Frölich, Harald Hampel, Michael Hüll, Dan Rujescu, Alison M Goate, John S K Kauwe, Carlos Cruchaga, Petra Nowotny, John C Morris, Kevin Mayo, Kristel Sleegers, Karolien Bettens, Sebastiaan Engelborghs, Peter P De Deyn, Christine Van Broeckhoven, Gill Livingston, Nicholas J Bass, Hugh Gurling, Andrew McQuillin, Rhian Gwilliam, Panagiotis Deloukas, Ammar Al-Chalabi, Christopher E Shaw, Magda Tsolaki, Andrew B Singleton, Rita Guerreiro, Thomas W Mühleisen, Markus M Nöthen, Susanne Moebus, Karl-Heinz Jöckel, Norman Klopp, H-Erich Wichmann, Minerva M Carrasquillo, V Shane Pankratz, Steven G Younkin, Peter A Holmans, Michael O'Donovan, Michael J Owen, Julie Williams. Genome-wide association study identifies variants at *CLU* and *PICALM* associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2009; 41: 1088–1093

Dickerson BC, Bakkour A, Salat DH, Feczko E, Pacheco J, Greve DN, Grodstein F, Wright CI, Blacker D, Rosas HD, Sperling RA, Atri A, Growdon JH, Hyman BT, Morris JC, Fischl B, Buckner RL. The cortical signature of Alzheimer's disease: regionally specific cortical thinning relates to symptom severity in very mild to mild AD dementia and is detectable in

asymptomatic amyloid-positive individuals. *Cerebral cortex* (New York, N.Y. : 1991) 2009; 19: 497–510

Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Delacourte A, Frisoni G, Fox NC, Galasko D, Gauthier S, Hampel H, Jicha GA, Meguro K, O'Brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Sarazin M, Souza LC de, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *The Lancet Neurology* 2010; 9: 1118–1127

EH Corder, AM Saunders, WJ Strittmatter, DE Schmechel, PC Gaskell, GW Small, AD Roses, JL Haines, MA Pericak-Vance. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993; 261: 921–923

Eickhoff SB, Amunts K, Mohlberg H, Zilles K. The human parietal operculum. II. Stereotaxic maps and correlation with functional imaging results. *Cerebral cortex* (New York, N.Y. : 1991) 2006a; 16: 268–279

Eickhoff SB, Schleicher A, Zilles K, Amunts K. The human parietal operculum. I. Cytoarchitectonic mapping of subdivisions. *Cerebral cortex* (New York, N.Y. : 1991) 2006b; 16: 254–267

Eickhoff SB, Stephan KE, Mohlberg H, Grefkes C, Fink GR, Amunts K, Zilles K. A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *NeuroImage* 2005; 25: 1325–1335

Fjell AM, McEvoy L, Holland D, Dale AM, Walhovd KB. What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer's disease on the cerebral cortex and the hippocampus. *Progress in neurobiology* 2014; 117: 20–40

Foley SF, Tansey KE, Caseras X, Lancaster T, Bracht T, Parker G, Hall J, Williams J, Linden DEJ. Multimodal Brain Imaging Reveals Structural Differences in Alzheimer's Disease Polygenic Risk Carriers: A Study in Healthy Young Adults. *Biological psychiatry* 2017; 81: 154–161

Galton CJ, Patterson K, Xuereb JH, Hodges JR. Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain* 2000; 123: 484–498

Giovanni B. Frisoni, Annapaola Prestia, Paul E. Rasser, Matteo Bonetti, Paul M. Thompson. In vivo mapping of incremental cortical atrophy from incipient to overt Alzheimer's disease. *J Neurol* 2009; 256: 916–924

Goh JO, Park DC. Neuroplasticity and cognitive aging: The scaffolding theory of aging and cognition. *Restorative Neurology and Neuroscience* 2009; 27: 391–403

Guerreiro R, Brás J, Hardy J. SnapShot: genetics of Alzheimer's disease. *Cell* 2013; 155: 968-968.e1

Hannah L. Chandler, Carl J. Hodgetts, Xavier Caseras, Kevin Murphy, Thomas M. Lancaster. Polygenic risk for Alzheimer's disease shapes hippocampal scene-selectivity. *Neuropsychopharmacol.* 2020: 1–8

Harrison TM, Mahmood Z, Lau EP, Karacozoff AM, Burggren AC, Small GW, Bookheimer SY. An Alzheimer's Disease Genetic Risk Score Predicts Longitudinal Thinning of Hippocampal Complex Subregions in Healthy Older Adults. *eNeuro* 2016; 3

Hwang J, Kim CM, Jeon S, Lee JM, Hong YJ, Roh JH, Lee J-H, Koh J-Y, Na DL. Prediction of Alzheimer's disease pathophysiology based on cortical thickness patterns. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring* 2016; 2: 58–67

Jean-Charles Lambert, Carla A Ibrahim-Verbaas, Denise Harold, Adam C Naj, Rebecca Sims, Céline Bellenguez, Gyungah Jun, Anita L DeStefano, Joshua C Bis, Gary W Beecham, Benjamin Grenier-Boley, Giancarlo Russo, Tricia A Thornton-Wells, Nicola Jones, Albert V Smith, Vincent Chouraki, Charlene Thomas, M Arfan Ikram, Diana Zelenika, Badri N Vardarajan, Yoichiro Kamatani, Chiao-Feng Lin, Amy Gerrish, Helena Schmidt, Brian Kunkle, Melanie L Dunstan, Agustin Ruiz, Marie-Thérèse Bihoreau, Seung-Hoan Choi, Christiane Reitz, Florence Pasquier, Paul Hollingworth, Alfredo Ramirez, Olivier Hanon, Annette L Fitzpatrick, Joseph D Buxbaum, Dominique Campion, Paul K Crane, Clinton Baldwin, Tim Becker, Vilmundur Gudnason, Carlos Cruchaga, David Craig, Najaf Amin, Claudine Berr, Oscar L Lopez, Philip L De Jager, Vincent Deramecourt, Janet A Johnston, Denis Evans, Simon Lovestone, Luc Letenneur, Francisco J Morón, David C Rubinsztein, Gudny Eiriksdottir, Kristel Sleegers, Alison M Goate, Nathalie Fiévet, Matthew J Huentelman, Michael Gill, Kristelle Brown, M Ilyas Kamboh, Lina Keller, Pascale Barberger-Gateau, Bernadette McGuinness, Eric B Larson,

Robert Green, Amanda J Myers, Carole Dufouil, Stephen Todd, David Wallon, Seth Love, Ekaterina Rogaeva, John Gallacher, Peter St George-Hyslop, Jordi Clarimon, Alberto Lleó, Anthony Bayer, Debby W Tsuang, Lei Yu, Magda Tsolaki, Paola Bossù, Gianfranco Spalletta, Petroula Proitsi, John Collinge, Sandro Sorbi, Florentino Sanchez-Garcia, Nick C Fox, John Hardy, Maria Candida Deniz Naranjo, Paolo Bosco, Robert Clarke, Carol Brayne, Daniela Galimberti, Michelangelo Mancuso, Fiona Matthews, Susanne Moebus, Patrizia Mecocci, Maria Del Zompo, Wolfgang Maier, Harald Hampel, Alberto Pilotto, Maria Bullido, Francesco Panza, Paolo Caffarra, Benedetta Nacmias, John R Gilbert, Manuel Mayhaus, Lars Lannfelt, Hakon Hakonarson, Sabrina Pichler, Minerva M Carrasquillo, Martin Ingelsson, Duane Beekly, Victoria Alvarez, Fanggeng Zou, Otto Valladares, Steven G Younkin, Eliecer Coto, Kara L Hamilton-Nelson, Wei Gu, Cristina Razquin, Pau Pastor, Ignacio Mateo, Michael J Owen, Kelley M Faber, Palmi V Jonsson, Onofre Combarros, Michael C O'Donovan, Laura B Cantwell, Hilikka Soininen, Deborah Blacker, Simon Mead, Thomas H Mosley, David A Bennett, Tamara B Harris, Laura Fratiglioni, Clive Holmes, Renee F A G de Bruijn, Peter Passmore, Thomas J Montine, Karolien Bettens, Jerome I Rotter, Alexis Brice, Kevin Morgan, Tatiana M Foroud, Walter A Kukull, Didier Hannequin, John F Powell, Michael A Nalls, Karen Ritchie, Kathryn L Lunetta, John S K Kauwe, Eric Boerwinkle, Matthias Riemenschneider, Mercè Boada, Mikko Hiltunen, Eden R Martin, Reinhold Schmidt, Dan Rujescu, Li-San Wang, Jean-François Dartigues, Richard Mayeux, Christophe Tzourio, Albert Hofman, Markus M Nöthen, Caroline Graff, Bruce M Psaty, Lesley Jones, Jonathan L Haines, Peter A Holmans, Mark Lathrop, Margaret A Pericak-Vance, Lenore J Launer, Lindsay A Farrer, Cornelia M van Duijn, Christine Van Broeckhoven, Valentina Moskva, Sudha Seshadri, Julie Williams, Gerard D Schellenberg, Philippe Amouyel. Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2013; 45: 1452–1458

Karch CM, Goate AM. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biological psychiatry* 2015; 77: 43–51

Katrin Amunts, Hartmut Mohlberg, Sebastian Bludau, Karl Zilles. Julich-Brain: A 3D probabilistic atlas of the human brain's cytoarchitecture. *Science* 2020; 369: 988–992

Lanzillotta C, Di Domenico F, Perluigi M, Butterfield DA. Targeting Mitochondria in Alzheimer Disease: Rationale and Perspectives. *CNS drugs* 2019; 33: 957–969

Lehmann M, Crutch SJ, Ridgway GR, Ridha BH, Barnes J, Warrington EK, Rossor MN, Fox NC. Cortical thickness and voxel-based morphometry in posterior cortical atrophy and typical Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* 2011; 32: 1466–1476

Liddell BJ, Paul RH, Arns M, Gordon N, Kukla M, Rowe D, Cooper N, Moyle J, Williams LM. Rates of decline distinguish Alzheimer's disease and mild cognitive impairment relative to normal aging: integrating cognition and brain function. *Journal of integrative neuroscience* 2007; 6: 141–174

Long JM, Holtzman DM. Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies. *Cell* 2019; 179: 312–339

Louwersheimer E, Wolfsgruber S, Espinosa A, Lacour A, Heilmann-Heimbach S, Alegret M, Hernández I, Rosende-Roca M, Tárraga L, Boada M, Kornhuber J, Peters O, Frölich L, Hüll M, Rüter E, Wiltfang J, Scherer M, Riedel-Heller S, Jessen F, Nöthen MM, Maier W, Koene T, Scheltens P, Holstege H, Wagner M, Ruiz A, van der Flier, Wiesje M., Becker T, Ramirez A. Alzheimer's disease risk variants modulate endophenotypes in mild cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia* 2016; 12: 872–881

Lupton MK, Strike L, Hansell NK, Wen W, Mather KA, Armstrong NJ, Thalamuthu A, McMahon KL, Zubizaray GI de, Assareh AA, Simmons A, Proitsi P, Powell JF, Montgomery GW, Hibar DP, Westman E, Tsolaki M, Kloszewska I, Soininen H, Mecocci P, Velas B, Lovestone S, Brodaty H, Ames D, Trollor JN, Martin NG, Thompson PM, Sachdev PS, Wright MJ. The effect of increased genetic risk for Alzheimer's disease on hippocampal and amygdala volume. *Neurobiology of Aging* 2016; 40: 68–77

M Habes, D Janowitz, G Erus, J B Toledo, S M Resnick, J Doshi, S Van der Auwera, K Wittfeld, K Hegenscheid, N Hosten, R Biffar, G Homuth, H Völzke, H J Grabe, W Hoffmann, C Davatzikos. Advanced brain aging: relationship with epidemiologic and genetic risk factors, and overlap with Alzheimer disease atrophy patterns. *Transl Psychiatry* 2016; 6: e775-e775

Mak E, Su L, Williams GB, Watson R, Firbank MJ, Blamire AM, O'Brien JT. Progressive cortical thinning and subcortical atrophy in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* 2015; 36: 1743–1750

Malikovic A, Amunts K, Schleicher A, Mohlberg H, Eickhoff SB, Wilms M, Palomero-Gallagher N, Armstrong E, Zilles K. Cytoarchitectonic Analysis of the Human Extrastriate Cortex in the Region of V5/MT+: A Probabilistic, Stereotaxic Map of Area hOc5. *Cereb Cortex* 2007; 17: 562–574

McDonald CR, McEvoy LK, Gharapetian L, Fennema-Notestine C, Hagler DJ, Holland D, Koyama A, Brewer JB, Dale AM. Regional rates of neocortical atrophy from normal aging to early Alzheimer disease. *Neurology* 2009; 73: 457–465

McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. The diagnosis of dementia 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 & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* 2011; 7: 263–269

Mert R, Sabuncu, Rahul S, Desikan, Jorge Sepulcre, Boon Thye T. Yeo, Hesheng Liu, Nicholas J. Schmansky, Martin Reuter, Michael W. Weiner, Randy L. Buckner, Reisa A. Sperling, Bruce Fischl, for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. The Dynamics of Cortical and Hippocampal Atrophy in Alzheimer Disease. *Arch Neurol* 2011; 68: 1040–1048

Milenko Kujovic, Karl Zilles, Aleksandar Malikovic, Axel Schleicher, Hartmut Mohlberg, Claudia Rottschy, Simon B. Eickhoff, Katrin Amunts. Cytoarchitectonic mapping of the human dorsal extrastriate cortex. *Brain Struct Funct* 2013; 218: 157–172

Palomero-Gallagher N, Eickhoff SB, Hoffstaedter F, Schleicher A, Mohlberg H, Vogt BA, Amunts K, Zilles K. Functional organization of human subgenual cortical areas: Relationship between architectonical segregation and connectional heterogeneity. *NeuroImage* 2015; 115: 177–190

Rebecca Sims, Julie Williams. Defining the Genetic Architecture of Alzheimer's Disease: Where Next? *NDD* 2016; 16: 6–11

Reinvang I, Espeseth T, Westlye LT. APOE-related biomarker profiles in non-pathological aging and early phases of Alzheimer's disease. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2013; 37: 1322–1335

Reuter-Lorenz PA, Lustig C. Brain aging: reorganizing discoveries about the aging mind. *Current Opinion in Neurobiology* 2005; 15: 245–251

Riedel BC, Thompson PM, Brinton RD. Age, APOE and sex: Triad of risk of Alzheimer's disease. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2016; 160: 134–147

Sabuncu MR, Buckner RL, Smoller JW, Lee PH, Fischl B, Sperling RA. The association between a polygenic Alzheimer score and cortical thickness in clinically normal subjects. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 2012; 22: 2653–2661

Scheperjans F, Eickhoff SB, Hömke L, Mohlberg H, Hermann K, Amunts K, Zilles K. Probabilistic maps, morphometry, and variability of cytoarchitectonic areas in the human superior parietal cortex. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 2008a; 18: 2141–2157

Scheperjans F, Hermann K, Eickhoff SB, Amunts K, Schleicher A, Zilles K. Observer-independent cytoarchitectonic mapping of the human superior parietal cortex. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 2008b; 18: 846–867

Schmermund A, Möhlenkamp S, Stang A, Grönemeyer D, Seibel R, Hirche H, Mann K, Siffert W, Lauterbach K, Siegrist J, Jöckel K-H, Erbel R. Assessment of clinically silent atherosclerotic disease and established and novel risk factors for predicting myocardial infarction and cardiac death in healthy middle-aged subjects: Rationale and design of the Heinz Nixdorf RECALL Study. *American Heart Journal* 2002; 144: 212–218

Tong Guo, Wendy Noble, Diane P. Hanger. Roles of tau protein in health and disease. *Acta Neuropathol* 2017; 133: 665–704

Umemoto A, Holroyd CB. Exploring individual differences in task switching: Persistence and other personality traits related to anterior cingulate cortex function. *Progress in brain research* 2016; 229: 189–212

van der Flier, Wiesje M, Pijnenburg YAL, Fox NC, Scheltens P. Early-onset versus late-onset Alzheimer's disease: the case of the missing APOE ϵ 4 allele. *The Lancet Neurology* 2011; 10: 280–288

Weston PSJ, Nicholas JM, Lehmann M, Ryan NS, Liang Y, Macpherson K, Modat M, Rossor MN, Schott JM, Ourselin S, Fox NC. Presymptomatic cortical thinning in familial Alzheimer disease: A longitudinal MRI study. *Neurology* 2016; 87: 2050–2057

Whalley LJ, Dick FD, McNeill G. A life-course approach to the aetiology of late-onset dementias. *The Lancet Neurology* 2006; 5: 87–96

Winkler AM, Kochunov P, Blangero J, Almasy L, Zilles K, Fox PT, Duggirala R, Glahn DC. Cortical thickness or grey matter volume? The importance of selecting the phenotype for imaging genetics studies. *NeuroImage* 2010; 53: 1135–1146

Wright A, Charlesworth B, Rudan I, Carothers A, Campbell H. A polygenic basis for late-onset disease. *Trends in Genetics* 2003; 19: 97–106

2. Veröffentlichung



Cerebral Cortex, February 2020;30: 801–811

doi: 10.1093/cercor/bhz127

Advance Access Publication Date: 9 August 2019

Original Article

ORIGINAL ARTICLE

Pathway-Specific Genetic Risk for Alzheimer's Disease Differentiates Regional Patterns of Cortical Atrophy in Older Adults

Svenja Caspers^{1,2,3,*}, Melanie E. Röckner^{1,4,*}, Christiane Jockwitz^{1,3,5}, Nora Bittner^{1,2}, Alexander Teumer⁶, Stefan Herms^{7,4,8}, Per Hoffmann^{1,7,4,8}, Markus M. Nöthen^{4,8}, Susanne Moebus⁹, Katrin Amunts^{1,3,10}, Sven Cichon^{1,7,11,4,8,*} and Thomas W. Mühleisen^{1,7,10,*}

¹Institute of Neuroscience and Medicine (INM-1), Research Centre Jülich, D-52428 Jülich, Germany, ²Institute for Anatomy I, Medical Faculty, Heinrich Heine University Düsseldorf, D-40225 Düsseldorf, Germany, ³JARA-BRAIN, Jülich-Aachen Research Alliance, D-52428 Jülich, Germany, ⁴Institute of Human Genetics, University Hospital Bonn, D-53127 Bonn, Germany, ⁵Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics, RWTH Aachen University, Medical Faculty, D-52074 Aachen, Germany, ⁶Institute for Community Medicine, University Medicine Greifswald, D-17475 Greifswald, Germany, ⁷Department of Biomedicine, University of Basel, CH-4031 Basel, Switzerland, ⁸Department of Genomics, Life & Brain Center, University of Bonn, D-53127 Bonn, Germany, ⁹Institute for Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, University of Duisburg-Essen, D-45122 Essen, Germany, ¹⁰C. & O. Vogt Institute for Brain Research, Heinrich Heine University Düsseldorf, D-40225 Düsseldorf, Germany and ¹¹Institute of Medical Genetics and Pathology, University Hospital Basel, CH-4031 Basel, Switzerland

Address correspondence to Sven Cichon, Institute of Neuroscience and Medicine (INM-1), Research Centre Jülich, Leo-Brandt-Strasse, D-52428 Jülich, Germany. Email: s.cichon@fz-juelich.de

*Svenja Caspers, Melanie E. Röckner, Sven Cichon, and Thomas W. Mühleisen contributed equally to this work

Abstract

Brain aging is highly variable and represents a challenge to delimit aging from disease processes. Moreover, genetic factors may influence both aging and disease. Here we focused on this issue and investigated effects of multiple genetic loci previously identified to be associated with late-onset Alzheimer's disease (AD) on brain structure of older adults from a population sample. We calculated a genetic risk score (GRS) using genome-wide significant single-nucleotide polymorphisms from genome-wide association studies of AD and tested its effect on cortical thickness (CT). We observed a common pattern of cortical thinning (right inferior frontal, left posterior temporal, medial occipital cortex). To identify CT changes by specific biological processes, we subdivided the GRS effect according to AD-associated pathways and performed follow-up analyses. The common pattern from the main analysis was further differentiated by pathway-specific effects yielding a more bilateral pattern. Further findings were located in the superior parietal and mid/anterior cingulate regions representing 2 unique pathway-specific patterns. All patterns, except the superior parietal pattern, were influenced by

© The Author(s) 2019. Published by Oxford University Press.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. For commercial re-use, please contact journals.permissions@oup.com

apolipoprotein E. Our step-wise approach revealed atrophy patterns that partially resembled imaging findings in early stages of AD. Our study provides evidence that genetic burden for AD contributes to structural brain variability in normal aging.

Key words: aging, Alzheimer's disease, atrophy, cortical thickness, genetic risk score, SNP

Introduction

Aging of the brain is accompanied by a decline of cognitive functions, the reorganization of functional networks, and structural atrophy (Reuter-Lorenz and Lustig 2005; Goh and Park 2009; Park and Reuter-Lorenz 2009; Reuter-Lorenz and Park 2014). The degree of such changes, however, is highly variable between individuals and there is a continuous transition from normal variability into clinically relevant states of disease (Pini et al. 2016). Late-onset Alzheimer's disease (AD) is an increasingly prevalent neurodegenerative disease that is associated with gray matter (GM) atrophy (Karlavish et al. 2017). Since neurodegenerative and aging processes are influenced by genetic and environmental factors, one may speculate to what extent these factors contribute to brain variability observed in normal aging.

The apolipoprotein E gene (APOE) has been identified as the first susceptibility locus for AD (Saunders et al. 1993, Strittmatter et al. 1993). Genome-wide association studies (GWAS) have later explored additional loci of AD (Sims and Williams 2016). Since we aimed to focus on loci that show the highest probability of being associated with AD, we preferred single-nucleotide polymorphisms (SNPs) that provide genome-wide significance and evidence for replication. In doing so, we selected SNPs from GWAS of AD at 20 loci that harbor genes with functions in 7 biological pathways (Guerreiro et al. 2013; Rosenthal and Kamboh 2014; Karch and Goate 2015; Van Cauwenberghe et al. 2016; Table 1). The pathway cholesterol metabolism contains 4 AD associated gene loci (APOE, ABCA7, CLU, SLC24A4-RIN3) from which APOE plays a role in cholesterol transport, neural plasticity, and inflammation. Apolipoprotein precursor (APP) metabolism shares 3 AD genes with cholesterol metabolism (APOE, ABCA7, CLU), while 3 AD genes are different (INPP5D, PICALM, SORL1). Microtubule-associated protein tau (MAPT) metabolism comprises 3 AD genes (BIN1, CASS4, FERMT2) and plays a key role in tau pathology. CASS4 and FERMT2 add up with 2 other AD genes (CELF1, NME8) in the cytoskeleton/axon development pathway. The immune response pathway harbors 8 AD gene loci (ABCA7, CLU, CR1, EPHA1, HLA-DRB5-DRB1, INPP5D, MEF2C, MS4A6A) of which CR1, HLA-DRB5-DRB1, and MS4A6A do not overlap with the other pathways. APP trafficking and amyloid β clearance via clathrin-mediated endocytosis is a pathway that integrates 8 AD gene loci (BIN1, CD2AP, EPHA1, MEF2C, PICALM, PTK2B, SLC24A4-RIN3, SORL1) in which CD2AP and PTK2B occur only here and BIN1 is shared with MAPT metabolism. Epigenetics is the only pathway that includes a single gene (ZCWPW1). Overall, the majority of AD genes contribute to 2 or more pathways suggesting that specific gene functions are linked in AD pathogenesis.

Several studies have used a genetic risk score (GRS) approach to characterize effects of these loci in parallel and found associations with cognitive decline, hippocampal volume loss in young individuals, and in population life-span cohorts as well as in patients with mild cognitive impairment (MCI) or dementia, for whom also a relation to AD pathology and clinical progression has been demonstrated (Martiskainen et al. 2015; Habes et al. 2016; Harrison et al. 2016; Louwersheimer et al. 2016; Lupton et al. 2016; Mormino et al. 2016). However, another study has

found no association between a GRS for AD risk and cognition in a large group of older subjects (Harris et al. 2014).

It has been demonstrated that cortical thickness (CT) is a heritable and sensitive biomarker to investigate the effects of aging on brain structure (Winkler et al. 2010; Sabuncu et al. 2011; Hwang et al. 2016). In fact, reduced CT in healthy older adults (Sabuncu et al. 2012) and reduced hippocampal volume in healthy young subjects with higher AD-GRS, even after exclusion of APOE from the risk score has been reported (Foley et al. 2017). Moreover, APOE seemed to have a more pronounced influence on cognitive function in the general population than other AD-associated risk genes (Verhaaren et al. 2013) and cognition and beta-amyloid deposition in a large sample of older adults with increased risk for AD (Darst et al. 2016). These findings suggest that susceptibility genes for AD may have differential effects on cognition and brain structure in normal aging and that APOE plays a strong role in these processes.

In the present study, we aimed to extend this knowledge by investigating developing patterns of cortical atrophy (CT) in normal aging attributable to different loads of risk for AD (overall and pathway-specific analyses) using older adults from a large population-based cohort from Germany (1000BRAINS).

Materials and Methods

Sample Data

The study sample consisted of older adults from the general population in Western Germany (Bochum, Essen, Mülheim a. d. Ruhr). The sample was drawn from 1000BRAINS, an epidemiological cohort investigating influences of interindividual variability of brain structure, function, and connectivity at higher age (Caspers et al. 2014), based on the Heinz Nixdorf Recall study (Schmermund et al. 2002). Written informed consent was obtained from all individuals before participation. Protocols and procedures were approved by the Ethics Committee of the Essen University Hospital, Germany.

Since 1000BRAINS follows a population design, no a priori exclusion criteria were applied on the study sample. Participants were screened for symptoms of dementia (score < 9) or MCI ($9 \leq \text{score} < 12$) using the DemTect Test (Kalbe et al. 2004). German ancestry was assigned to participants based on self-reported ancestry, with possible population stratification being checked by a SNP-based principal component analysis. Of 558 participants, 14 were excluded due to the following reasons: stroke ($n = 2$), failed magnetic resonance (MR) image processing ($n = 5$), genetic quality control and imputation ($n = 7$), resulting in a final sample of 544 individuals with mean age of 67.3 years. An overview of the major demographic variables of the study sample is provided by Table 2.

Genetic Data

Extraction of DNA, Microarray Genotyping, and Computational Imputation of SNPs

Lymphocyte DNA from participants was isolated from ethylenediaminetetraacetic acid-coagulated venous blood by a Chemagic

HE

Table 1 Composition of the GRS total

Chr	Gene	SNP	MA	OR	Cholesterol metabolism	APP metabolism	MAPT metabolism	Cytoskeleton, axon development	Immune response	Endocytosis	Epigenetics
19q13.32	TOMM40/APOE	rs2075650	G	2.53	█	█				█	
2q14.3	BIN1	rs6733839	T	1.22		█				█	
1q32.2	CR1	rs6656401	A	1.18				█	█		
19p13.3	ABCA7	rs4147929	A	1.15	█						
14q22.1	FERMT2	rs17125944	C	1.14		█					
6p21.32	HLA-DRB5, HLA-DRB1	rs9271192	C	1.11				█			
8p21.2	PTK2B	rs28834970	C	1.10					█	█	
6p12.3	CD2AP	rs10948363	G	1.10					█	█	
2q37.1	INPP5D	rs35349669	T	1.08		█					
11p11.2	CELF1	rs10838725	C	1.08			█				
5q14.3	MEF2C	rs190982	G	0.93				█			
7p14.1	NME8	rs2718058	G	0.93			█				
7q22.1	ZCWPW1	rs1476679	C	0.91							█
14q32.12	SLC24A4, RIN3	rs10498633	T	0.91	█					█	
11q12.2	MS4A6A	rs983392	G	0.90					█		
7q35	EPHA1	rs1177145	A	0.90					█		
20q13.31	CASS4	rs7274581	C	0.88					█		
11q14.2	PICALM	rs10792832	A	0.87			█				
8p21.1	CIU	rs9331896	C	0.86	█					█	
11q24.1	SORL1	rs11218343	C	0.77							█

Genes were sorted according to effects from SNPs (vertical) and pathways were sorted according to effects from pathway-specific GRS (horizontal). APP, amyloid β precursor protein; MA, minor allele in controls of European ancestry; MAPT, microtubuli-associated protein tau; OR, odds ratios (SNP effects) refer to minor alleles according to Lambert et al. (2013).

Table 2 Demographic data of the study sample from 1000BRAINS

Participants (n = 544)	
Age (mean ± SD)	67.3 ± 6.7
Gender (male/female)	298/246
APOE ε4 carriers (rs2075650-G) risk alleles/non-risk alleles (GG + GA/AA)	150/394

Magnetic Separation Module I (Perkin-Elmer, Rodgau, Germany). DNA samples were genome-wide genotyped using Infinium assays (Illumina, San Diego, CA, USA) for the microarrays HumanOmniExpress (n = 391), HumanOmni1-Quad (n = 115), and HumanCoreExome (n = 52). Quality control of raw genotype data comprised an exclusion of SNPs (deviation from Hardy-Weinberg equilibrium: $P \leq 1 \times 10^{-4}$; genotyping call rate: $cr \leq 95\%$; minor allele frequency: $MAF \leq 3\%$) and participants (SNP-based principal component analysis: > 8 s.d. of the mean in 1 of the first 10 principal components; mismatch between self-reported and X-chromosomal-derived sex). To increase the number of available SNPs and decrease the number of missing genotype calls, dosage data were generated for all participants using IMPUTE (version 2.3.1) as tool and phased haplotypes from The 1000 Genomes Project (ALL macGT1 reference panel, phase 1, release 3, March 2012) as reference. Genetic data were imputed for each microarray type separately and combined afterwards. A multidimensional scaling of the combined data was performed which showed no indication of array-specific batch effects (Supplementary Fig. S1).

Selection of SNPs, Genes, and Pathways Associated with Alzheimer's Disease

Selection of candidate SNPs based on designs and results from GWAS of the International Genomics of Alzheimer's Project (Harold et al. 2009; Lambert et al. 2013) and the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (Sabuncu et al. 2012), and other groups (Chauhan et al. 2015). SNPs were extracted from genome-wide imputed data of participants using the most likely genotypes that were generated by an R software package (R Development Core Team 2010). The resulting 20 genome-wide significant, linkage disequilibrium-independent SNPs ($P < 5 \times 10^{-8}$; $r^2 < 0.8$) were mapped to the nearest genes (RefSeq definitions, GRCh37/hg19 genome assembly). For the construction of GRS, we used a two-tiered strategy: we first constructed a "total" GRS including all 20 selected SNPs, a commonly used strategy to perform GRS analyses. This strategy does not include biological information and may include a mixture of SNPs acting in different or even opposite directions at a biological level. In order to address this point and disentangle the action of different biological pathways, we aimed at grouping the GRS-SNPs into different biological processes and build "pathway-specific" GRS. For this step, all SNPs had to be linked to genes through linkage disequilibrium (LD) with SNPs located in these genes. These genes were subsequently annotated to biological pathways according to definitions reported by Karch and Goate (2015) and Guerreiro et al. (2013), resulting in 7 pathways of interest (Table 1).

Most of the GRS-SNPs tag variation within AD-associated genes. However, 4 GRS-SNPs may be considered as "intergenic" since they are not directly mapping to a gene. Knowledge about expressed quantitative trait loci (eQTLs) shows that they tag variation in regions regulating expression of genes in cis.

The GWAS SNP rs6733839 is located on chromosome 2q14.3 between genes BIN1 and CYP27C1. In particular, rs6733839 points to a small region (LD block) where a neighboring marker (rs59335482) increases BIN1 expression in the frontal cortex (Chapuis et al. 2013). Analysis of cell type-specific expression showed that BIN1 is most highly expressed in microglia (Karch et al. 2016). Functional studies in *Drosophila* and human neuroblastoma cells suggest that BIN1 mediates AD risk by modulating Tau pathology (Chapuis et al. 2013).

SNP rs2718058 (7p14.1) is located at the GWAS locus GPR141-NME8. In the brain, rs2718058 drives expression of GPR141 in the frontal cortex and putamen (Karch et al. 2016). GPR141 encodes an orphan receptor of the Class A rhodopsin-like G protein-coupled receptors; an important paralog is GPR174 that encodes a putative receptor for purine ligands (www.genecards.org).

SNP rs9271192 (6p21.32) tags a larger cluster of 5 genes (MS4A3, MS4A2, MS4A6A, MS4A4A, MS4A6E) from the human leukocyte antigen (HLA) system. The risk allele of rs9271192 significantly associated with HLA-DRB1 expression in both temporal cortex and cerebellum in patients with AD (Allen et al. 2015); HLA-DRB1 is 1 of the 2 genes closest to the SNP. As BIN1, HLA-DRB1 shows the highest expression in microglia (Karch et al. 2016).

SNP rs10792832 (11q14.2) is located at the PICALM-EED locus. In the brain, rs10792832 influences EED expression in putamen, thalamus, and medulla (Karch et al. 2016). Moreover, EED expression is neuron-specific in brains of AD patients (Karch et al. 2016). EED encodes a transcriptional repressor of the Polycomb-group family (www.genecards.org).

MRI data

Image Acquisition

High-resolution T1-weighted MRIs were acquired on a 3 Tesla Magnetom Tim-Trio scanner (Siemens, Erlangen, Germany) using a 32-channel head coil (176 slices, slice thickness 1 mm, repetition time [TR] = 2250 ms, echo time [TE] 3.03 ms, field of view [FoV] = 256 × 256 mm, flip angle = 9°, voxel resolution 1 × 1 × 1 mm), as part of the MRI protocol from 1000BRAINS (Caspers et al. 2014).

Image Processing and Computation of CT

T1-weighted structural MRI were preprocessed using the automated pipeline for surface reconstruction implemented in the FreeSurfer Software package (version 5.3.0; Dale et al. 1999; Fischl et al. 1999; Fischl and Dale 2000; <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>). Before entering the FreeSurfer pipeline, MRI data were segmented into GM, white matter (WM), and cerebrospinal fluid using the unified segmentation approach (Ashburner and Friston 2005) implemented in statistical parametric mapping (SPM; version 8; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). GM and WM segmentations were combined to generate a robust brain mask, which was used to extract brains from skulls, which then entered the FreeSurfer pipeline. Subsequent steps involved Talairach transformation, GM/WM segmentation, and tessellation of the boundary between GM/WM to construct the WM surface including a correction of topological defects. After that, the pial surface was generated by inflation of the WM surface to the interface between GM and cerebrospinal fluid. The surface reconstruction generated a surface mesh model. CT was then defined as the shortest distance between a vertex on the reconstructed pial surface and the corresponding vertex on the WM surface and vice versa and then averaging both values.

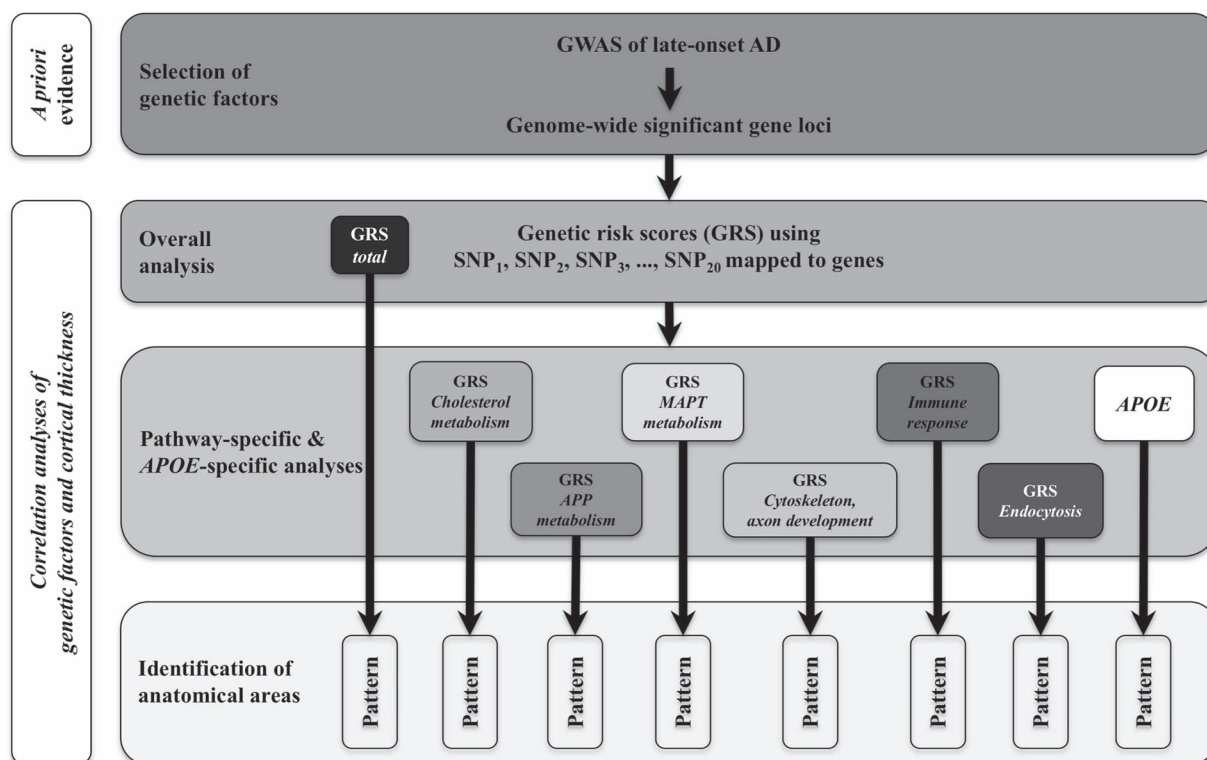


Figure 1. Overview of the study design.

The procedure resulted in ~150 000 measurements of CT per hemisphere, i.e., 300 000 vertices per whole brain. Finally, all CT maps were transformed onto the fsaverage brain template created in the Montreal Neurological Institute 305 space and smoothed using a Gaussian kernel of 10 mm.

Statistical Analysis

Computation of Genetic Risk Scores

The annotated SNP sets were used to generate GRS for each participant. GRS were calculated using weighted allelic scoring implemented in PLINK (version 1.9; <https://www.cog-genomics.org/plink/1.9/score>). In particular, effect alleles and sizes were defined according to Harold et al. (2009) and Lambert et al. (2013), i.e., the SNP effect (odds ratio, OR) corresponded to the log OR of the minor allele. A GRS value represented the mean of the summarized effects in a set of at least 2 SNPs. This procedure lead to 6 pathway-specific GRS (cholesterol metabolism, APP metabolism, MAPT metabolism, cytoskeleton/axon development, immune response, endocytosis), and a total GRS (total) that summarizes the effects across all pathways (overall analysis). Since epigenetics received support from only 1 SNP (rs1476679, ZCWPW1), an individual GRS for this pathway could not be calculated. However, the effect of rs1476679 was introduced to the GRS total. To follow-up the effect of APOE, APOE-adjusted pathway analyses and an APOE-specific single-gene analysis were performed. An overview of the study design is provided by Figure 1.

Correlation Analyses of GRS and CT

To assess CT differences in a population sample under the influence of a genetic burden for AD, any known factor that

possibly confound the statistical analysis of this relationship should be addressed by a correction. Age has a strong effect on brain structure and there are multiple studies that have systematically investigated this effect on imaging traits such as CT (Winkler et al. 2010). A very recent study of the large UK Biobank sample has provided convincing evidence for an influence of sex on CT, i.e., females show higher raw CT than males (Ritchie et al. 2018). Already patients with MCI, the prodromal stage of AD, show regional differences in CT compared to controls (Bakkour et al. 2013). Based on this knowledge, age, sex, and DemTect, were introduced as covariates to a general linear model (GLM) in all analyses. The GLM was implemented in FreeSurfer's QDEC interface (mri_glmfit). In the APOE-adjusted analyses, the GLM was additionally corrected for the APOE- ϵ 4 status (rs2075650). In each analysis, the lower and upper threshold of achievable significance levels (P -values) were set to $P=0.05$ and $P=1\times 10^{-5}$. Finally, results were corrected for multiple testing using Monte Carlo simulation (mri_glmfit-sim tool with 10 000 iterations). Contiguous clusters of vertices indicating correlations between CT and GRS correlations were considered to be significant at a cluster-wise P -value (CWP) < 0.05 . The pathway-specific GRS are based on SNP subsets from GRS total, i.e., each pathway analysis shows a full dependence from GRS total. Moreover, some pathways are partially dependent from each other since several of the investigated genes contribute to more than one pathway; all overlapping genes of the study are indicated as crossbars in Table 1. As a consequence, we have considered the overall analysis (GRS total) as the main analysis and each pathway analysis as a follow-up. A second correction for the number of tested pathways would require a complete independence of individual analyses. Since this requirement is not met

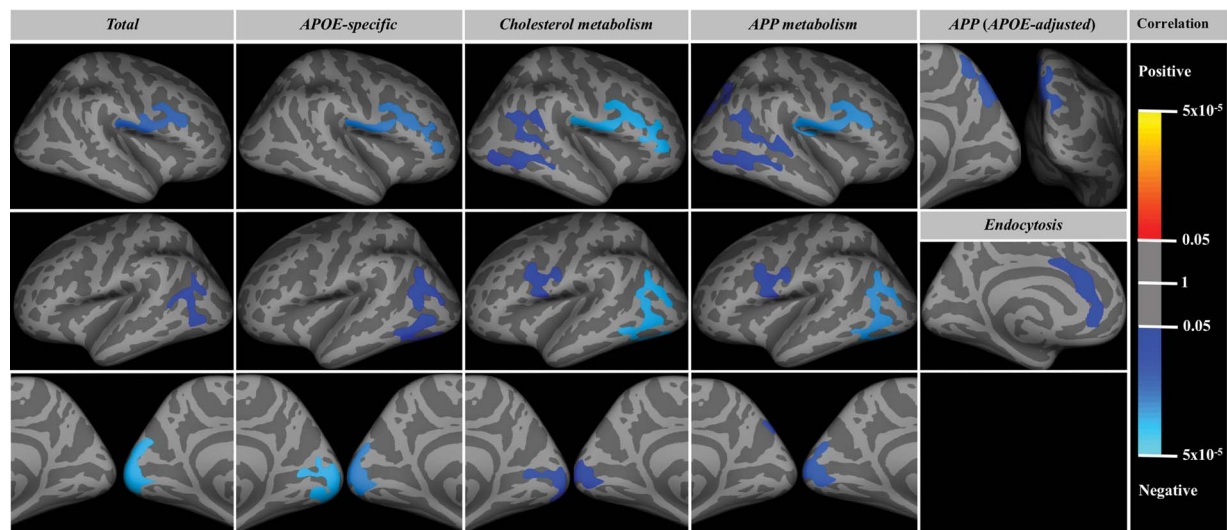


Figure 2. Patterns of cortical atrophy in older adults are influenced by genetic factors for late-onset AD. Dark gray regions represent sulci and light gray regions represent gyri on the inflated surface of the cortex. The blue colored clusters reflect significant negative correlations between the GRS and CT indicating atrophy in the GM ($CWP < 0.05$). Significant positive correlations (red clusters) were not observed. CWP values were encoded by a red-to-yellow color scale indicating a weak-to-strong positive correlation, while a dark blue-to-light blue color scale reflected a weak-to-strong negative correlation.

in our study design, CWP values were not additionally corrected.

Identification of Cortical Areas

To identify cortical areas, significant clusters were mapped to areas of the cytoarchitectonic JuBrain atlas (Zilles and Amunts 2010; <http://jubrain.fz-juelich.de>) using the SPM Anatomy Toolbox (version 2.2b by January 2016; Eickhoff et al. 2005). If a cluster did not overlap with a JuBrain area, because the cortical region has not been cytoarchitecturally mapped or the overlap between cluster and JuBrain area was too small, the localization of the cluster was described by a macroanatomical label. Identified JuBrain areas were denoted in accordance with the original publications.

Results

We identified significant clusters of vertices indicating negative correlations between CT and genetic factors for total, cholesterol metabolism, APP metabolism, APP metabolism adjusted for APOE, endocytosis, and APOE-specific (Fig. 2; Supplementary Fig. S2). The result of the overall analysis (total) was utilized as a basic reference to interpret CT changes of the pathway-specific and other follow-up analyses.

Overall Analysis

Three significant findings were generated by the GRS total: in the right hemisphere, a cluster ($CWP = 1.0 \times 10^{-3}$) encompassed the subcentral and ventral precentral gyrus and the caudally adjacent parietal operculum (area OP1; Eickhoff et al. 2006a; Eickhoff et al. 2006b) as well as the rostrally adjacent ventral precentral sulcus at the transition to caudal inferior frontal sulcus (IFS); in the left hemisphere, a cluster ($CWP = 1.0 \times 10^{-4}$) was located in the medial occipital cortex around the calcarine sulcus including primary, secondary, and dorsal extrastriate cortex (areas hOc1/V1, hOc2/V2, Amunts et al. 2000; hOc3d/V3d,

Kujovic et al. 2013), whereas another cluster ($CWP = 3.4 \times 10^{-2}$) spanned posterior parts of the middle temporal gyrus bordering the lateral occipital cortex (area hOc5, Malikovic et al. 2007) and reaching into the adjacent superior and inferior temporal sulci and the inferior temporal gyrus (ITG). In the GRS total-adjusted for APOE analysis, the pattern of 3 clusters did not appear. In the APOE-specific analysis, the pattern was found again, whereas the right frontal cluster extended more into rostral parts of the IFS, and the left temporal cluster extended more into the ITG; an additional cluster appeared in the right medial occipital cortex mirroring the respective left hemisphere occipital cluster.

Pathway-Specific Analyses

In the GRS analysis for cholesterol metabolism, the pattern of the overall analysis (total) re-appeared, but was amended by the contralateral counterparts of each cluster, giving rise to a symmetric, bilateral pattern. In the GRS analysis for APP metabolism, a similar bilateral pattern was found, except for the right occipital cluster. Instead, an additional cluster in the superior parietal cortex appeared (areas 7A, 7P; Scheperjans et al. 2008a; Scheperjans et al. 2008b), which was the only finding that survived the adjustment for APOE status (APOE-adjusted APP metabolism).

Patterns with unique clusters were generated in 2 analyses. In the GRS analysis for endocytosis, a cluster ($CWP = 4.08 \times 10^{-2}$) covered the left anterior cingulate cortex (ACC; areas 25a, 25p, s24a, s24b, s32, 33; Palomero-Gallagher et al. 2015) and the anterior midcingulate cortex (amCC). Except for APP metabolism, other pathway-specific analyses were not significant after adjustment for the APOE status.

Discussion

In the present study, we investigated the cumulative effect of 20 LD-independent SNPs that had convincingly been reported to be associated with AD in large GWAS, on regional CT. We not only analyzed the effect of the combined effect of all 20 SNPs, but

also aimed to include a biologically meaningful sub-grouping of these SNPs. The rationale behind this concept is to group single GRS-SNPs that are falling into a common biological pathway and separate them from GRS-SNPs falling into other pathways because the biological mechanisms might act in different or even opposite directions. These considerations resulted in the analysis of GRS falling into 7 distinct biological pathways.

In a population sample of older adults, we found a common and pathway-specific patterns of cortical atrophy associated with genetic risk for late-onset AD. All findings showed that the higher the genetic burden, the stronger the GM deficit in the affected region. Most findings were influenced by the strong effect of the APOE.

Overall Analysis Reveals a Common Pattern of Cortical Thinning

The common pattern of cortical thinning that appeared consistently across the overall analysis and the pathway analyses for cholesterol metabolism and APP metabolism can be interpreted as a network of brain regions between the inferior frontal and adjacent precentral sulcus as well as the posterior temporal and medial occipital cortex. Although being highly focused to parts of these brain regions, our pattern showed similarity with atrophy patterns observed in patients with AD or MCI, the prodromal state of AD. Since results by Sabuncu et al. (2011), who has found patchy patterns across the entire cortex of patients with incipient AD compared to healthy controls, are elusive in this respect, other studies have provided more consistent observations. Cortical thinning in AD and MCI has particularly been found in the lateral prefrontal and premotor cortex, the posterior temporal as well as the adjacent anterior temporal and inferior parietal cortex (Dickerson et al. 2009; Lehman et al. 2011; Mak et al. 2015; Weston et al. 2016). Interestingly, the pattern of cortical thinning has been either more circumscribed or more extended in these studies, but some commonalities have been identified. The IFG was barely involved, instead, thinning extended from the IFS and adjacent precentral gyrus and spread into the dorsally adjacent lateral prefrontal cortex. While the extent in posterior brain regions was quite diverse, the posterior temporal cortex was always involved.

These observations are of particular interest with regard to our study since our sample was population-based and not selected for a low genetic burden of late-onset AD. We found cortical thinning only in the IFS and adjacent precentral sulcus among all frontal regions as well as in the posterior temporal cortex. It might thus be assumed that our common pattern reflects early cortical atrophy that is already detectable in healthy older adults. If these effects are specific to AD pathology or just observed as a result of the aging process has been controversially discussed (Bakkour et al. 2013; Fjell et al. 2014). In this respect, our result in the frontal lobe are of special interest as this largely resembles the AD-specific pattern of the IFS and the adjacent precentral sulcus that has reported to be distinct from aging-associated atrophy more localized to the IFG (Bakkour et al. 2013). In fact, the thinning in the inferior frontal cortex particularly reflected brain regions affected in incipient AD as compared to later stages of mild and moderate AD in which other brain regions showed predominant structural decline (Frisoni et al. 2009). Considering a continuum ranging from normal to diseased states of neurodegeneration (Liddell et al. 2007; Reinvang et al. 2013), our finding could represent a pattern of cortical thinning in normal aging that is driven by

genetic factors relevant for AD located at the disease end of the spectrum. Our results thus extend previous findings of MCI and AD to the normal end of the spectrum, arguing in favor for a continuum of changes in brain structure from healthy aging to neurodegeneration determined by orchestrated genetic risk for AD.

Another reason why such diverse atrophy patterns have been found in individuals carrying genetic risk factors for AD may be the heterogeneity of symptomatology at the beginning of AD. While typically dominated by episodic memory loss, late-onset AD might manifest with a diversity of symptoms affecting several cognitive domains, including dyspraxia, executive dysfunction, literacy, and language problems, as well as visuospatial and visuoperceptual dysfunctions (Galton et al. 2000; Dubois et al. 2010; McKhann et al. 2011; van der Flier et al. 2011; Crutch et al. 2012). This has been systematically assessed in a study with about 8000 patients (Barnes et al. 2015), showing a considerable heterogeneity in the first cognitive or behavioral symptoms associated with AD, with cognitive symptoms (language, problem solving, and visuospatial dysfunction) yielding larger ORs. However, it has not been investigated if these dysfunctions are accompanied with deficits in the underlying brain structure. Hence, our results in the occipital cortex are highly interesting since 60% of dementias with visual dysfunction are attributable to AD (Armstrong and Kergoat 2015). In late MCI, first atrophy rates in the visual system can be detected at the lingual gyrus and lateral occipital cortex (McDonald et al. 2009). In incipient AD, atrophy spreads further at the medial occipital cortex (Frisoni et al. 2009), especially in the cuneus (McDonald et al. 2009). The severe atrophy in the visual system has been found at the occipital pole in moderate AD (Frisoni et al. 2009).

It is noteworthy that the common pattern was mainly driven by the APOE- ϵ 4 allele since the APOE-specific analysis yielded almost the same pattern as found for the overall analysis. The additional bilaterality of the medial occipital cluster might be a matter of counteracting effects from genetic variants in the GRS total, which are absent in the single-locus analysis of APOE, thus potentially allowing for a more expanded pattern. To reveal such counter-acting effects from individual and/or subgroups of SNPs, we prepared uncorrected CT maps where the APOE effects and subtle effects from other SNPs were clearly visible (Supplementary Fig. S3). Using a comparable GRS approach to investigate effects of biological pathways, Darst et al. (2016) have found APOE as being the driving factor for cognition function and beta-amyloid deposition in older individuals with increased risk for AD. Moreover, our results showed that a statistical adjustment against the APOE effect in the overall and pathway-specific analyses resulted in negative findings, apart from a thinning in the posterior parietal cortex (precuneus) in the GRS analysis for APP metabolism. A plausible explanation for these observations is that the ϵ 4 allele, as tagged by SNP rs2075650, has a comparably strong OR of 2.53. We assume that the remaining mix of effects (ORs between 1.22 and 0.77) was not strong enough to withstand correction for multiple comparisons. Hence, our results provide further evidence for a key role of APOE in AD-associated alterations and pathology. To further disentangle these aspects, future analyses with larger and longitudinal data are warranted.

Pathway-Specific Variations of the Common Pattern

The stratification of the overall effects (GRS total) into pathway-specific effects facilitated the discovery of 2 variations of the

common pattern. The common pattern was generally found symmetrically in both hemispheres (Lehmann et al. 2011; Mak et al. 2015), but partially also slightly right-lateralized in AD patients (Dickerson et al. 2009). While methodological reasons cannot be excluded, such as threshold or power issues, a biological underpinning might also be plausible. Our results might add up to this discussion from a genetic perspective. While the common pattern observed in the overall and APOE-specific analyses revealed an inconclusive picture in terms of lateralization, the APP metabolism and cholesterol metabolism analyses led to symmetrical, bilateral patterns in both inferior frontal and posterior temporal cortex. With the common pattern being mainly driven by APOE, it might be the case that other genetic variants could have partially counteracted the detrimental APOE effect, leading to non-significant thinning effects in one side of the brain, as discussed above. Both cholesterol metabolism and APP metabolism, contrarily, contain only a few variants in addition to APOE- ϵ 4. This might have led to more regions where thinning becomes significant, e.g., due to variation in ABCA7 and INPP5D which might have enhanced the APOE effect.

A unique pattern was identified in the GRS analysis for endocytosis, where a cortical thinning in the left ACC and aMCC was found, while cortical regions occurring within other atrophy patterns were spared. While a tendency towards such a pattern could be recognized in AD patients compared to healthy controls (Mak et al. 2015), the same study revealed a much more prominent association within this brain region: AD patients with pronounced deficits in visuospatial memory had predominant cortical atrophy particularly in the left ACC and adjacent aMCC. Involved in a variety of functions and emotional regulation, the ACC/aMCC region is also involved in cognitive and executive control, particularly for tasks with high working memory load (Paus et al. 1998; Umemoto and Holroyd 2016), which appears to be particularly impaired in AD patients and associated with respective cortical atrophy in this brain region (Mak et al. 2015).

The remaining pathway analyses (MAPT metabolism, cytoskeleton, immune response) did not reveal any significant CT change. Reasons may be small sample size, stringent control for multiple comparison, counteracting genetic effects, and biological cause. Since MAPT metabolism was the only pathway of tau pathology in the present study it might be an interesting gene set for more detailed assessment in future studies.

Strengths, Limitations, and Concluding Remarks

Given that CT is sensitive for GM changes and the investigated loci most likely contribute to AD susceptibility, we quantified the effects of the underlying common genetic variation on CT using a targeted GRS. This kind of GRS that solely based on a small set of highly selected SNPs has been proven successful in several studies of cognition and brain structure (Sabuncu et al. 2012; Verhaaren et al. 2013; Darst et al. 2016; Habes et al. 2016; Harrison et al. 2016; Louwersheimer et al. 2016). Of these, only Sabuncu et al. (2012) have focused on aging, AD risk, and CT in selected, clinically normal individuals. Our study sample, however, was drawn from a population-based cohort and no exclusion criteria, except MRI safety reasons, were applied. Therefore, our results reflect an association between genetic risk for late-onset AD and CT across a wide spectrum of normally aging older individuals. We did not replicate the findings in an independent sample. However, our sample was 5 times larger than that of the Sabuncu

et al. (2012) study. Moreover, we used a very stringent statistical threshold for selection of AD-associated SNPs (genome-wide significance in GWAS of AD) to allow in-depth investigation of literature-supported biological pathways underlying changes of cortical structure in normal aging. We did not investigate the relation between the total and pathway-specific GRS with cerebrospinal fluid biomarkers for beta-amyloid peptide and tau protein, as no such data were available for our sample (1000BRAINS). Since previous studies have sought for association between such biomarkers and brain structure and function (e.g., Sabuncu et al. 2011; Sabuncu et al. 2012; Darst et al. 2016), this will be an interesting aspect for follow-up studies using suitable study samples.

Based on the outcome of our study, we conclude that in later decades of life, susceptibility for AD may explain a fraction of the inter-individual variability of CT suggesting a partially overlapping genetic basis for structural brain changes within the spectrum from normal aging to neurodegenerative disease. Due to the complexity of biological processes underlying the association between APOE and late-onset AD as well as APOE and non-pathological aging (Reinvang et al. 2013), longitudinal and larger studies are warranted to further dissect the association between AD and cortical thinning in older individuals.

Supplementary Material

Supplementary material is available at *Cerebral Cortex* online.

Funding

European Union's Horizon 2020 Research and Innovation Programme under grant agreement no. 785907 (HBP SGA2; to S.Ci., S.Ca., and K.A.) as well as from the Initiative and Networking Fund of the Helmholtz Association (to S.Ca.). M.M.N. is a member of the DFG-funded Excellence Cluster ImmunoSensation.

Notes

This work used data from the 1000BRAINS Study and the Heinz Nixdorf Recall Study. We thank the Heinz Nixdorf Foundation, Germany, for the generous support of the Heinz Nixdorf Recall Study. *Conflict of Interest:* The authors declare that they have no conflict of interest.

References

- Allen M, Kachadoorian M, Carrasquillo MM, Karhade A, Manly L, Burgess JD, Wang C, Serie D, Wang X, Siuda J et al. 2015. Late-onset Alzheimer disease risk variants mark brain regulatory loci. *Neurol Genet.* 1:e15.
- Amunts K, Malikovic A, Mohlberg H, Schormann T, Zilles K. 2000. Brodmann's areas 17 and 18 brought into stereotaxic space—where and how variable? *Neuroimage.* 11:66–84.
- Armstrong R, Kergoat H. 2015. Oculo-visual changes and clinical considerations affecting older patients with dementia. *Ophthalmic Physiol Opt.* 35:352–376.
- Ashburner J, Friston KJ. 2005. Unified segmentation. *Neuroimage.* 26:839–851.
- Bakkour A, Morris JC, Wolk DA, Dickerson BC. 2013. The effects of aging and Alzheimer's disease on cerebral cortical anatomy: specificity and differential relationships with cognition. *Neuroimage.* 76:332–344.

- Barnes J, Dickerson BC, Frost C, Jiskoot LC, Wolk D, van der Flier WM. 2015. Alzheimer's disease first symptoms are age dependent: evidence from the NACC dataset. *Alzheimers Dement*. 11:1349–1357.
- Caspers S, Moebus S, Lux S, Pundt N, Schütz H, Mühleisen TW, Gras V, Eickhoff SB, Romanzetti S, Stöcker T et al. 2014. Studying variability in human brain aging in a population-based German cohort—rationale and design of 1000BRAINS. *Front Aging Neurosci*. 6:1–14.
- Chapuis J, Hansmann F, Gistelink M, Mounier A, Van Cauwenberghe C, Kolen KV, Geller F, Sottejeau D, Harold D, Dourlen P et al. 2013. Increased expression of BIN1 mediates Alzheimer genetic risk by modulating tau pathology. *Mol Psychiatry*. 18:1225–1234.
- Chauhan G, Adams HHH, Bis JC, Weinstein G, Yu L, Töglhofer AM, Smith AV, van der Lee SJ, Gottesman RF, Thomson R et al. 2015. Association of Alzheimer's disease GWAS loci with MRI markers of brain aging. *Neurobiol Aging*. 36:1765.e7–1765.e16.
- Crutch SJ, Lehmann M, Schott JM, Rabinovici GD, Rossor MN, Fox NC. 2012. Posterior cortical atrophy. *Lancet Neurol*. 11:170–178.
- Dale AM, Fischl B, Sereno MI. 1999. Cortical surface-based analysis I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*. 9:179–194.
- Darst BF, Kosciak RL, Racine AM, Oh JM, Krause RA, Carlsson CM, Zetterberg H, Blennow K, Christian BT, Bendlin BB et al. 2016. Pathway-specific polygenic risk scores as predictors of amyloid- β deposition and cognitive function in a sample at increased risk for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 55:473–484.
- Dickerson BC, Bakkour A, Salat DH, Feczko E, Pacheco J, Greve DN, Grodstein F, Wright CI, Blacker D, Rosas HD et al. 2009. The cortical signature of Alzheimer's disease: regionally specific cortical thinning relates to symptom severity in very mild to mild AD dementia and is detectable in asymptomatic amyloid-positive individuals. *Cereb Cortex*. 19:497–510.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Delacourte A, Frisoni G, Fox NC, Galasko D et al. 2010. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol*. 9:1118–1127.
- Eickhoff SB, Stephan KE, Mohlberg H, Grefkes C, Fink GR, Amunts K, Zilles K. 2005. A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage*. 25:1325–1335.
- Eickhoff SB, Schleicher A, Zilles K, Amunts K. 2006a. The human parietal operculum: I. Cytoarchitectonic mapping of subdivisions. *Cereb Cortex*. 16:254–267.
- Eickhoff SB, Amunts K, Mohlberg H, Zilles K. 2006b. The human parietal operculum: II. Stereotaxic maps and correlation with functional imaging results. *Cereb Cortex*. 16:268–279.
- Fischl B, Sereno MI, Dale AM. 1999. Cortical surface-based analysis II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *Neuroimage*. 9:195–207.
- Fischl B, Dale AM. 2000. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 97:11050–11055.
- Fjell AM, McEvoy L, Holland D, Dale AM, Wallhovd KB, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. 2014. What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer's disease on the cerebral cortex and the hippocampus. *Prog Neurobiol*. 117:20–40.
- Foley SF, Tansey KE, Caseras X, Lancaster T, Bracht T, Parker G, Hall J, Williams J, Linden DEJ. 2017. Multimodal brain imaging reveals structural differences in Alzheimer's disease polygenic risk carriers: a study in healthy young adults. *Biol Psychiatry*. 81:154–161.
- Frisoni GB, Prestia A, Rasser PE, Bonetti M, Thompson PM. 2009. In vivo mapping of incremental cortical atrophy from incipient to overt Alzheimer's disease. *J Neurol*. 256:916–924.
- Galton CJ, Patterson K, Xuereb JH, Hodges JR. 2000. Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain*. 123:484–498.
- Goh JO, Park DC. 2009. Neuroplasticity and cognitive aging: the scaffolding theory of aging and cognition. *Restor Neurol Neurosci*. 27:391–403.
- Guerreiro R, Brás J, Hardy J. 2013. SnapShot: genetics of Alzheimer's disease. *Cell*. 155:968.
- Habes M, Janowitz D, Erus G, Toledo JB, Resnick SM, Doshi J, Van der Auwera S, Wittfeld K, Hegenscheid K, Hoston N et al. 2016. Advanced brain aging: relationship with epidemiologic and genetic risk factors, and overlap with Alzheimer disease atrophy patterns. *Transl Psychiatry*. 6:e775.
- Harold D, Abraham R, Hollingworth P, Sims R, Gerrish A, Hamshere ML, Pahwa JS, Moskva V, Dowzell K, Williams A et al. 2009. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet*. 41:1088–1093.
- Harris SE, Davies G, Luciano M, Payton A, Fox HC, Haggarty P, Ollier W, Horan M, Porteous DJ, the Genetic and Environmental Risk for Alzheimer's disease Consortium et al. 2014. Polygenic risk for Alzheimer's disease is not associated with cognitive ability or cognitive aging in non-demented older people. *J Alzheimers Dis*. 39:565–574.
- Harrison TM, Mahmood Z, Lau EP, Karacozoff AM, Burggren AC, Small GW, Bookheimer SY. 2016. An Alzheimer's disease genetic risk score predicts longitudinal thinning of hippocampal complex subregions in healthy older adults. *eNeuro*. 3:ENEURO 0098-16:2016.
- Hwang J, Kim CM, Jeon S, Lee JM, Hong YJ, Roh JH, Lee JH, Koh JH, Na GL, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. 2016. Prediction of Alzheimer's disease pathophysiology based on cortical thickness patterns. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2:58–67.
- Kalbe E, Kessler J, Calabrese P, Smith R, Passmore AP, Brand M, Bullock R. 2004. DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 19:136–143.
- Karch CM, Goate AM. 2015. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biol Psychiatry*. 77:43–51.
- Karch CM, Ezerskiy LA, Bertelsen S, Alzheimer's Disease Genetics Consortium, Goate AM. 2016. Alzheimer's disease risk polymorphisms regulate gene expression in the ZCWPW1 and the CELF1 loci. *PLoS One*. 11:e0148717.
- Karlavish J, Jack CR, Rocca WA, Snyder HM, Carillo MC. 2017. Alzheimer's disease: the next frontier—special report 2017. *Alzheimers Dement*. 13:374–380.
- Kujovic M, Zilles K, Malikovic A, Schleicher A, Mohlberg H, Rottschy C, Eickhoff SB, Amunts K. 2013. Cytoarchitectonic mapping of the human dorsal extrastriate cortex. *Brain Struct Funct*. 218:157–172.
- Lambert JC, Ibrahim-Verbaas CA, Harold D, Naj AC, Sims R, Bellenguez C, Jun G, DeStefano AL, Bis JC, Beecham GW et al. 2013. Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. *Nat Genet*. 45:1452–1458.

- Lehmann M, Crutch SJ, Ridgway GR, Ridha BH, Barnes J, Warrington EK, Rossor MN, Fox NC. 2011. Cortical thickness and voxel-based morphometry in posterior cortical atrophy and typical Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 32:1466–1476.
- Liddell BJ, Paul RH, Arns M, Gordon N, Kukla M, Rowe D, Cooper N, Moyle J, Williams LM. 2007. Rates of decline distinguish Alzheimer's disease and mild cognitive impairment relative to normal aging: integrating cognition and brain function. *J Integr Neurosci*. 6:141–174.
- Louwersheimer E, Wolfgruber S, Espinosa A, Lacour A, Heilmann-Heimbach S, Alegret M, Hernández I, Rosende-Roca M, Tárraga L, Boada M et al. 2016. Alzheimer's disease risk variants modulate endophenotypes in mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement*. 12:872–881.
- Lupton MK, Strike L, Hansell NK, Wen W, Mather KA, Armstrong NJ, Thalamuthu A, McMahon KL, de Zubicaray GI, Assareh AA et al. 2016. The effect of increased genetic risk for Alzheimer's disease on hippocampal and amygdala volume. *Neurobiol Aging*. 40:68–77.
- Mak E, Su L, Williams GB, Watson R, Firbank MJ, Blamire AM, O'Brien JT. 2015. Progressive cortical thinning and subcortical atrophy in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 36:1743–1750.
- Malikovic A, Amunts K, Schleicher A. 2007. Cytoarchitectonic analysis of the human extrastriate cortex in the region of V5/MT+: a probabilistic, stereotaxic map of area hOc5. *Cereb Cortex*. 17:562–574.
- Martiskainen H, Helisalmi S, Viswanathan J, Kurki M, Hall A, Herukka SK, Sarajärvi T, Natunen T, Kurkinen KMA, Huvinen J et al. 2015. Effects of Alzheimer's disease-associated risk loci on cerebrospinal fluid biomarkers and disease progression: a polygenic risk score approach. *J Alzheimers Dis*. 43:565–573.
- McDonald CR, McEvoy LK, Gharapetian L, Fennema-Notestine C, Hagler DJ, Holland D, Koyama A, Brewer JB, Dale AM. 2009. Regional rates of neocortical atrophy from normal aging to early Alzheimer disease. *Neurology*. 73:457–465.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R et al. 2011. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 7:263–269.
- Mormino EC, Sperling RA, Holmes AJ, Buckner RL, De Jager PL, Smoller JW, Sabuncu MR. 2016. Polygenic risk of Alzheimer disease is associated with early- and late-life processes. *Neurology*. 87:481–488.
- Palomero-Gallagher N, Eickhoff SB, Hoffstaedter F, Schleicher A, Mohlberg H, Vogt BA, Amunts K, Zilles K. 2015. Functional organization of human subgenual cortical areas: relationship between architectural segregation and connective heterogeneity. *Neuroimage*. 115:177–190.
- Park DC, Reuter-Lorenz P. 2009. The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. *Annu Rev Psychol*. 60:173–196.
- Paus T, Koski L, Caramanos Z, Westbury C. 1998. Regional differences in the effects of task difficulty and motor output on blood flow response in the human anterior cingulate cortex: a review of 107 PET activation studies. *Neuroreport*. 9:R37–R47.
- Pini L, Pievani M, Bocchetta M, Altomare F, Bosco P, Cavado E, Galluzzi S, Marizzoni M, Frisoni GB. 2016. Brain atrophy in Alzheimer's disease and aging. *Ageing Res Rev*. 30:25–48.
- R Development Core Team. 2010. R: a language and environment for statistical computing [Computer programme]. URL <http://www.R-project.org/>.
- Reinvang I, Espeseth T, Westlye LT. 2013. APOE-related biomarker profiles in non-pathological aging and early phases of Alzheimer's disease. *Neurosci Biobehav Rev*. 37:1322–1335.
- Reuter-Lorenz PA, Lustig C. 2005. Brain aging: reorganizing discoveries about the aging mind. *Curr Opin Neurobiol*. 15:245–251.
- Reuter-Lorenz PA, Park DC. 2014. How does it STAC up? Revisiting the scaffolding theory of aging and cognition. *Neuropsychol Rev*. 24:355–370.
- Ritchie SJ, Cox SR, Shen X, Lombardo MV, Reus LM, Alloza C, Harris MA, Alderson HL, Hunter S, Neilson E et al. 2018. Sex differences in the adult human brain: evidence from 5216 UK biobank participants. *Cerebral Cortex*. 28(8):2959–2975.
- Rosenthal SL, Kamboh MI. 2014. Late-onset Alzheimer's disease genes and the potentially implicated pathways. *Curr Genet Med Rep*. 2:85–101.
- Sabuncu MR, Desikan RS, Sepulcre J, Yeo BTT, Liu H, Schmansky NJ, Reuter M, Weiner MW, Buckner RL, Sperling RA et al. 2011. The dynamics of cortical and hippocampal atrophy in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 68:1040–1048.
- Sabuncu MR, Buckner RL, Smoller JW, Lee PH, Fischl B, Sperling RA. 2012. The association between a polygenic Alzheimer score and cortical thickness in clinically normal subjects. *Cereb Cortex*. 22:2653–2661.
- Saunders AM, Roses AD, Pericak-Vance MA, Dole KC, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Szymanski MH, McCown N, Manwaring MG, Schmechel K et al. 1993. Apolipoprotein E epsilon 4 allele distributions in late-onset Alzheimer's disease and in other amyloid-forming diseases. *Lancet*. 342:710–711.
- Scheperjans F, Hermann K, Eickhoff SB, Amunts K, Schleicher A, Zilles K. 2008a. Observer-independent cytoarchitectonic mapping of the human superior parietal cortex. *Cereb Cortex*. 18:846–867.
- Scheperjans F, Eickhoff SB, Hömke L, Mohlberg H, Hermann K, Amunts K, Zilles K. 2008b. Probabilistic maps, morphometry, and variability of cytoarchitectonic areas in the human superior parietal cortex. *Cereb Cortex*. 18:2141–2157.
- Schmermund A, Möhlenkamp S, Stang A, Grönemeyer D, Seibel R, Hirche H, Mann K, Siffert W, Lauterbach K, Siegrist J et al. 2002. Assessment of clinically silent atherosclerotic disease and established and novel risk factors for predicting myocardial infarction and cardiac death in healthy middle-aged subjects: rationale and design of the Heinz Nixdorf RECALL study. Risk factors, evaluation of coronary calcium and lifestyle. *Am Heart J*. 144:212–218.
- Sims R, Williams J. 2016. Defining the genetic architecture of Alzheimer's disease: where next. *Neurodegener Dis*. 16:6–11.
- Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, Salvesen GS, Roses AD. 1993. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 90:1977–1981.
- Umemoto A, Holroyd CB. 2016. Exploring individual differences in task switching. Persistence and other personality traits related to anterior cingulate cortex function. *Prog Brain Res*. 229:189–212.
- Van Cauwenberghe C, Van Broeckhoven C, Sleegers K. 2016. The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives. *Genet Med*. 18:421–430.

- Van der Flier WM, Pijnenburg YA, Fox NC, Scheltens P. 2011. Early-onset versus late-onset Alzheimer's disease: the case of the missing APOE ϵ 4 allele. *Lancet Neurol.* 10:280–288.
- Verhaaren BF, Vernooij MW, Koudstaal PJ, Uitterlinden AG, van Duijn CM, Hofman A, Breteler MMB, Ikram MA. 2013. Alzheimer's disease genes and cognition in the nondemented general population. *Biol Psychiatry.* 73:429–434.
- Weston PS, Nicholas JM, Lehmann M, Ryan NS, Liang Y, Macpherson K, Modat M, Rossor MN, Schott JM, Ourselin S et al. 2016. Presymptomatic cortical thinning in familial Alzheimer disease—a longitudinal MRI study. *Neurology.* 87:2050–2057.
- Winkler AM, Kochunov P, Blangero J, Almasy L, Zilles K, Fox PT, Duggirala R, Glahn DC. 2010. Cortical thickness or grey matter volume? The importance of selecting the phenotype for imaging genetics studies. *Neuroimage.* 53:1135–1146.
- Zilles K, Amunts K. 2010. Centenary of Brodmann's map—conception and fate. *Nat Rev Neurosci.* 11:139–145.

3. Danksagung

Bedanken möchte ich mich ganz herzlich bei allen, die mich auf dem Weg zur Erstellung meiner Dissertation unterstützt haben:

- Prof. Dr. rer. nat. Sven Cichon für die Übergabe dieses interessanten Promotionsthemas und seine umfassende Betreuung während und nach dem Projekt
- Dr. rer. nat. Thomas Mühleisen für die Betreuung und praktische Unterstützung sowohl im Life&Brain in Bonn als auch im Forschungszentrum Jülich
- Prof. Dr. Dr. Svenja Caspers als Coautorin der Publikation für die gute Zusammenarbeit
- Prof. Dr. med. Markus Nöthen als Direktor des Instituts für Humangenetik für die Übernahme der Betreuung und Möglichkeit der Durchführung meiner Dissertation an seinem Institut
- meinem Ehemann und meiner Familie für die uneingeschränkte Unterstützung