

Amyloidablagerungen, Hypometabolismus und funktioneller Konnektivität bei Patienten mit M. Alzheimer – eine Querschnittsstudie (Studie1)

Klupp E.¹, Förster S.^{2,3}, Yakushev I.³, Yousefi B.H.^{3,4}, Grimmer T.⁵, Sorg C.^{1,5}, Drzezga A.⁶, Zimmer C.¹

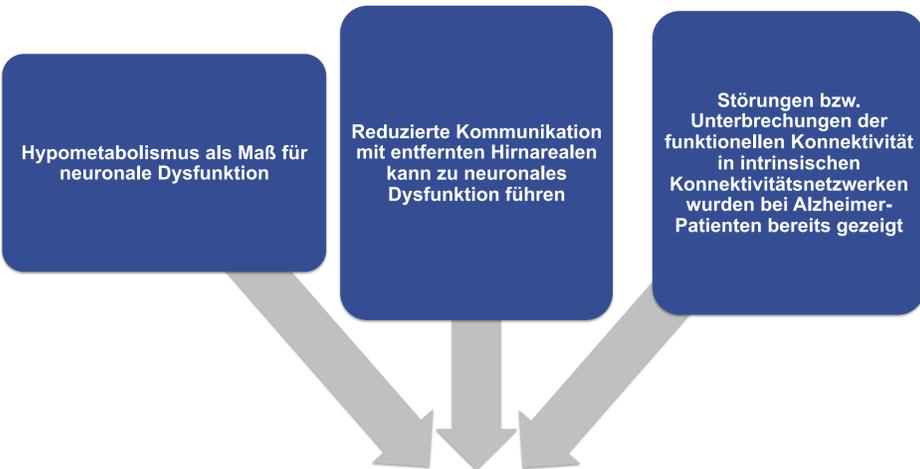
Einleitung

Bei Alzheimer-Patienten wurden bereits deutliche regionale **Überlappungsbereiche** von **Amyloid-Ablagerungen** ([11C]PiB-PET) und **neuronaler Dysfunktion**, die sich mit Hilfe des [18F]FDG-PETs als Hypometabolismus erfassen lässt, gezeigt.

Neuronale Dysfunktion kann jedoch auch in **Bereichen des Gehirns ohne lokale Amyloidablagerungen** entstehen, was nicht durch die lokal-toxische Wirkung des Amyloids erklärt werden kann.

Ziel der vorliegenden multimodalen Bildgebungsstudie war es, zu untersuchen, ob dieser Hypometabolismus eine **Konsequenz von Pathologien in entfernt gelegenen, jedoch funktionell verbundenen Hirnarealen** darstellen könnte.

Hypothese



Hypometabolismus in Hirnarealen ohne ausgeprägte lokale Amyloid-Pathologie könnte eine Konsequenz von Alzheimer-charakteristischen Pathologien in entfernt gelegenen jedoch funktionell verbundenen Hirnarealen darstellen

Methodik

1. Identifizierung eines hypometabolen Hirnareals ohne ausgeprägte lokale Amyloidablagerungen bei Alzheimer-Patienten

19 Alzheimer-Patienten und 15 ältere Kontrollprobanden wurden mittels [11C]PiB-PET und [18F]FDG-PET untersucht. Das hypometabole Hirnareal wurde durch Subtraktion der Ergebnis-Templates der voxel-basierten Gruppenvergleiche (SPM5, $p < .01$ FDR-corr.) identifiziert:

„Hypometabolismus minus Amyloidablagerung“

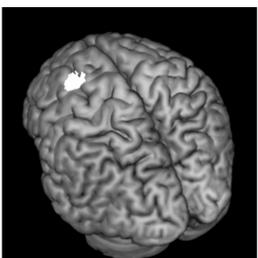


Abb. 1: Hypometaboles Hirnareal ohne Amyloidablagerung

	Alzheimer Patienten	Kontroll-Probanden	t Test (p)
N	19	15	
Frauen (%)	42%	67%	
Alter (yrs)	67.21±7.96	64.60±5.77	.294
MMSE	18.17±8.64	29.27±0.70	.000*
CDR	1.26±.61	.0±.0	.000*
APO-E ε4	11	7	

Tabelle 1: Demographische Merkmale der Probanden

2. Verwendung von diesem hypometabolen Hirnareal als Seed-Region in einer funktionellen Konnektivitätsanalyse bei gesunden älteren Probanden

→Identifikation von Hirnarealen, die normalerweise bei gesunden Probanden mit diesem hypometabolen Seed verbunden sind (n=17 (59% Frauen), Alter: 65±5, MMSE: 29.2±0.8).

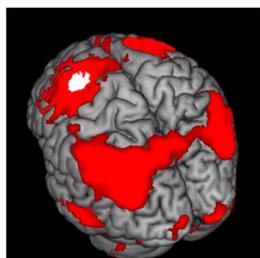


Abb. 2: Seed & die funktionell verbundenen Hirnareale

3. Rücktransfer dieses Netzwerks in die Gehirne der Alzheimer-Patienten um die Alzheimer-typischen Pathologien innerhalb dieses Konnektivitätsnetzwerkes zu analysieren

→ Untersuchung der **Überlappungsbereiche** von Konnektivitätsnetzwerk, Hypometabolismus und Amyloidablagerungen

→ Durchführung **ROI-basierter Korrelationsanalysen**: Korrelation des mittleren FDG-Uptake Values des Seeds (SUVR, relativ zum Cerebellum) mit den mittleren FDG-SUVRs des Konnektivitäts-Netzwerkes

→ Durchführung von **voxel-basierten Korrelationsanalysen** mit dem Ziel, Hirnareale zu identifizieren, deren Metabolismus positiv mit dem Metabolismus des Seeds (SUVR) korreliert. Vergleich dieser Hirnareale mit dem Konnektivitätsnetzwerk sowie dem Verteilungsmuster der Alzheimer-charakteristischen Pathologien

Ergebnisse

→ Im linken Gyrus frontalis medialis konnte bei den Alzheimer-Patienten ein hypometaboles Areal ohne lokale Amyloidablagerungen identifiziert werden (Abb. 1). Das intrinsische Konnektivitätsnetzwerk (rechts) der gesunden Population war insbesondere frontoparietal lokalisiert (Abb. 2). Es zeigte sich ein großer Überlappungsbereich (violett) dieses Netzwerkes mit Hirnarealen, die bei der untersuchten Alzheimer-Population sowohl von Amyloidablagerungen als auch Hypometabolismus (blau) betroffen sind (Abb. 3).

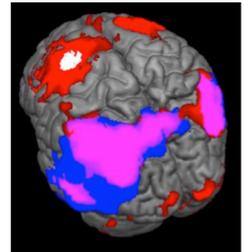


Abb. 3: Überlappungsbereich Konnektivitätsnetzwerk mit Alzheimer-typischen Pathologien

→ Dieser Zusammenhang konnte auch mit Hilfe der ROI-basierten Korrelationsanalysen quantifiziert werden. Diese ergaben einen sehr hohen Zusammenhang zwischen dem Metabolismus im Seed und dem Metabolismus im Netzwerk ($r=0.9$).

→ Diese Korrelation war signifikant höher als zwischen dem Metabolismus im Seed und dem Metabolismus in nicht verbundenen Hirnarealen ($p=0.027$).

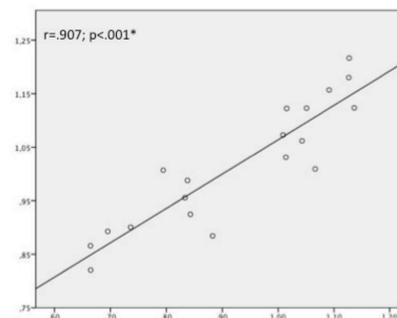


Abb. 4: Korrelationen zwischen dem Metabolismus in der Seedregion (x-Achse) und dem Metabolismus im intrinsischen Konnektivitätsnetzwerk (y-Achse).

→ Die Voxel-basierte Korrelationsanalyse ergab einen hohen Zusammenhang zwischen dem Metabolismus im frontalen Seed und dem Metabolismus in links parietalen Hirnarealen (grün), welche sowohl Bestandteile des Konnektivitätsnetzwerkes sind (orange) als auch deutlich von den Alzheimer-charakteristischen Pathologien betroffen sind (türkis).

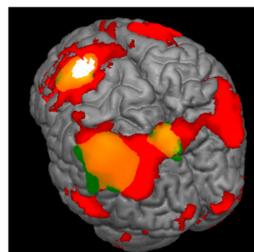


Abb. 5: Überlappungsbereich Konnektivitätsnetzwerk mit dem Ergebnis der voxel-basierten Korrelationsanalyse

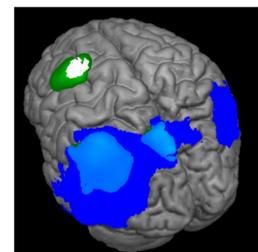


Abb. 6: Überlappungsbereich Alzheimer-typische Pathologien mit dem Ergebnis der voxel-basierten Korrelationsanalyse

Zusammenfassung

Bei Alzheimer-Patienten konnten starke **Zusammenhänge zwischen dem Hypometabolismus in einem Hirnareal ohne lokale Amyloid-Ablagerungen und Alzheimer-charakteristischen Pathologien in entfernt gelegenen, jedoch funktionell verbundenen Arealen** gefunden werden.

Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass **Hypometabolismus** bei Alzheimer-Patienten, als Maß für neuronale Dysfunktion, eine **Konsequenz von unterschiedlichen**, sowohl lokalen als auch entfernten, **pathologischen Prozessen** darstellt.

Hypometabolismus in Hirnarealen ohne ausgeprägte Amyloid-Ablagerungen könnte durch einen **verminderten neuronalen Input aus entfernt gelegenen, jedoch funktionell verbundenen Hirnarealen** hervorgerufen werden, die wiederum deutlich **von der neurotoxischen Wirkung des Amyloids beeinträchtigt** sind.