

Amyloidablagerungen, Hypometabolismus und funktionelle Konnektivität bei Patienten mit M. Alzheimer – eine Längsschnittstudie (Studie2)

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

Hypometabolismus kann sich bei Alzheimer-Patienten auch in Bereichen des Gehirns **ohne lokale Amyloidablagerungen** entwickeln, was nicht einfach durch die lokal-toxische Wirkung des Amyloids erklärt werden kann.

In einer **Querschnittsstudie (Studie 1)** konnten wir bereits **Zusammenhänge** zwischen dem **Hypometabolismus** in einem Hirnareal ohne ausgeprägte lokale Amyloidablagerungen und **Alzheimer-charakteristischen Pathologien** in entfernt gelegenen, jedoch **funktionell verbundenen Hirnarealen** zeigen.

In dieser **longitudinalen multimodalen Studie** sollen **Zusammenhänge** zwischen **longitudinalen Veränderungen** des Hypometabolismus und longitudinalen Veränderungen von Amyloidablagerungen **innerhalb intrinsischer Konnektivitätsnetzwerke** untersucht werden.

Hypothese

→ **Hypometabolismus** in Hirnarealen, welche lokal relativ wenig durch das toxische Amyloid beeinträchtigt sind, könnte durch eine über die Zeit zunehmende Amyloid-Pathologie in entfernten jedoch funktionell verbundenen Hirnarealen verursacht werden.

Methodik

1. Identifizierung eines hypometabolen Hirnareals, welches nur geringe lokale Amyloid-ablagerungen aufweist (Alzheimer-Patienten)

→ Siehe Studie 1

→ 15 Alzheimer-Patienten wurden zweimal mittels [11C]PiB- und [18F]FDG-PET untersucht. Der Follow-up Zeitraum betrug 27.8 ± 3.57 Monate.

→ 15 ältere gesunde Probanden (Kontrollstichprobe) wurden einmalig mittels [11C]PiB- und [18F]FDG-PET untersucht.

	AD-Patienten	Kontrollprobanden	Gruppenvergleich (p)
N	15	15	
Frauen (%)	40%	67%	
Alter	65.00±8.80	64.60±5.77	.884
MMSE (BL)	23.80±3.34	29.27±0.70	.000*
MMSE (FU)	17.93±8.44	29.27±0.70	.000*
CDR (BL)	0.73±0.26	0.00±0.00	.000*
CDR (FU)	1.30±0.62	0.00±0.00	.000*
Apo Eε4 +	10	8	

Tabelle 1: Demographische Merkmale der Probanden

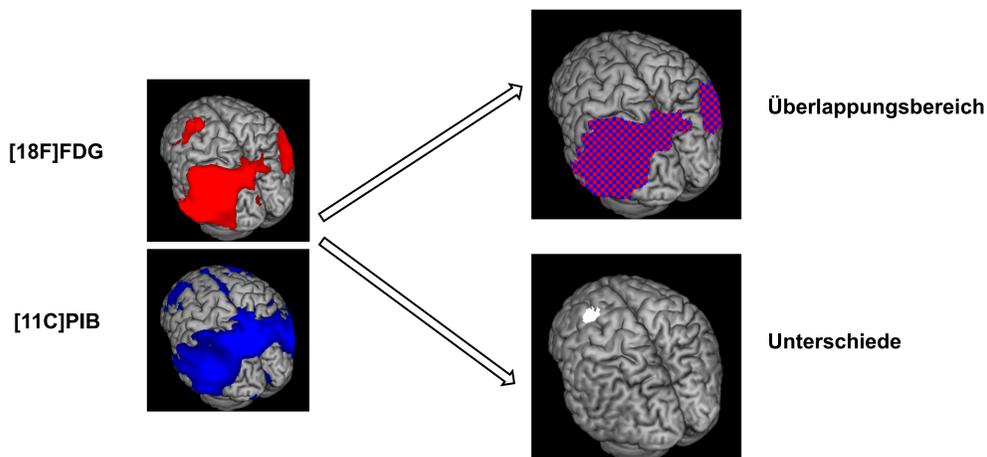


Abb. 1: Links: Ergebnisse der Voxel-basierten Gruppenvergleiche (Follow-up) zwischen Alzheimer-Patienten und gesunden Kontrollprobanden (oben: FDG-PET, unten: PiB-PET). Rechts: Überlappungsbereich dieser Pathologien (oben), hypometaboles Areal ohne Amyloidablagerungen (unten).

2. Verwendung von diesem hypometabolen Hirnareal als Seed für eine funktionelle Konnektivitätsanalyse (gesunde Probanden)

→ siehe Studie 1

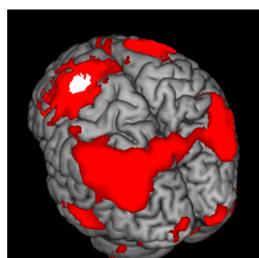


Abb. 2: Seed & die funktionell verbundenen Hirnareale

1. Abteilung für Neuroradiologie, Klinikum rechts der Isar, TU München
2. Klinik für Nuklearmedizin, Klinikum Bayreuth
3. Klinik für Nuklearmedizin, Klinikum rechts der Isar, TU München
4. Pharmaceutical Radiochemistry, TU München
5. Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinikum rechts der Isar, TU München
6. Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Köln

Kontakt:
Elisabeth Klupp, Assistenzärztin
Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie
Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München
Ismaninger Str. 22, 81675 München
Tel.: 089 4140 7639
Email: Elisabeth.Klupp@tum.de

3. Quantitative Erfassung der longitudinalen Amyloid-Zunahme: [11C]PiB-Differenzbilder (Alzheimer-Patienten)

→ Follow-Up [11C]PiB minus Baseline [11C]PiB / Follow-Up Zeitraum (in Jahren)

→ Erfassung der jährlichen Amyloid-Zunahme für jeden Proband

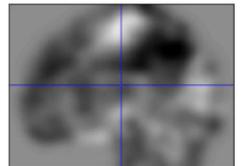


Abb. 3: Beispiel für ein PiB-Differenzbild

4. Korrelationsanalysen (Alzheimer-Patienten)

→ Berechnung von **1. voxelbasierten Korrelationen** und **2. ROI-basierten Korrelationen** zwischen **longitudinalen [11C]PiB-Veränderungen** und **[18F]FDG-Metabolismus (BL & FU)** im hypometabolen Areal, intrinsischen Konnektivitätsnetzwerk sowie in Alzheimer-typischen Hirnarealen

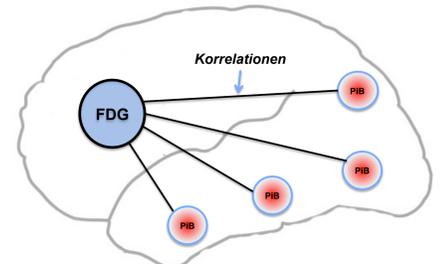


Abb. 4: Schamische Darstellung der Berechnung der ROI-basierten Korrelationen

Ergebnisse

→ Voxelbasierte Korrelationsanalysen (Alzheimer-Patienten):

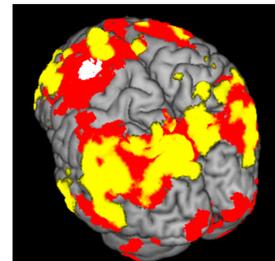


Abb. 5: Überlappungsbereich Konnektivitätsnetzwerk & Ergebnis der Voxel-basierten Korrelationsanalyse

→ Signifikanter Zusammenhang zwischen dem Metabolismus im hypometabolen Hirnareal frontal links (weiß) und der longitudinalen Amyloid-Zunahme bihemisphärisch in frontalen und parietal-temporalen Hirnarealen (gelb).
→ Diese Areale zeigen eine deutliche regionale Überlappung mit dem intrinsischen Konnektivitätsnetzwerk (rot), vor allem in den entfernt gelegenen Hirnarealen
→ Hinweis auf starken Zusammenhang dieser Pathologien

→ ROI-basierte Korrelationsanalysen (Alzheimer-Patienten):

1. Konnektivitätsnetzwerk

→ Signifikant positive ROI-basierte Korrelationen zwischen der longitudinalen Veränderung des Metabolismus ([11F]FDG-PET) in der **hypometabolen Seedregion** (x-Achse) und der longitudinalen Zunahme der Amyloidablagerungen ([11C]PiB-PET) im entfernt gelegenen **intrinsischen Konnektivitätsnetzwerk** (y-Achse)

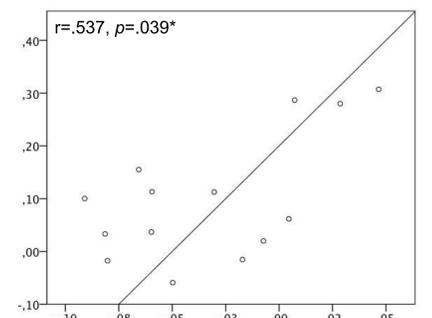


Abb. 6: ROI-basierte Korrelationen Konnektivitätsnetzwerk

2. Alzheimer-charakteristische Hirnareale

→ Signifikant positive ROI-basierte Korrelationen zwischen der longitudinalen Veränderung des **Metabolismus** ([11F]FDG-PET, x-Achse) und der longitudinalen Zunahme der **Amyloidablagerungen** ([11C]PiB-PET, y-Achse) **lokal** innerhalb des **Precuneus** als Alzheimer-charakteristische Hirnregion.

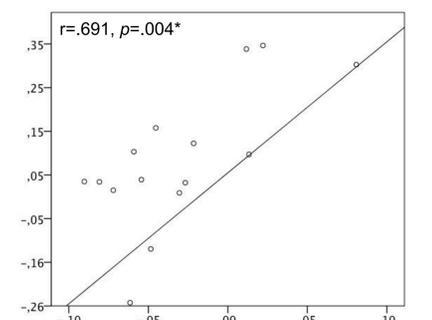


Abb. 7: ROI-basierte Korrelationen Precuneus

Zusammenfassung

Bei Alzheimer-Patienten konnten starke quantitative **Zusammenhänge** zwischen der **longitudinalen Zunahme** des toxischen **Amyloids** und **longitudinalen Veränderungen** des **Hypometabolismus** gezeigt werden.

Diese Zusammenhänge wurden zum einen **lokal** innerhalb von **Alzheimer-typischen Hirnarealen** nachgewiesen, zum anderen auch zwischen **entfernten** jedoch funktionell verbundenen **Hirnarealen** eines **Konnektivitätsnetzwerks**.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine **zunehmende Amyloidpathologie** in entfernt gelegenen, jedoch funktionell verbundenen Hirnarealen, **zur longitudinalen Entwicklung von Hypometabolismus** in Arealen **ohne ausgeprägte lokale Amyloidablagerungen** beitragen können, was sowohl für die **Amyloid-** als auch für die **Netzwerkdegenerations-hypothese** spricht.