

Aus der
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Rudolf Alexander Werner

**Metabolische Konnektivität bei Patienten mit DLB und im gesunden
Alterungsprozess bei Mäusen:
die Rolle der dopaminergen Degeneration und der Glukoseaufnahme
von Immunzellen**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Maria Barbara Grießl, geb. Huber

aus
Rosenheim

Jahr
2025

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. Matthias Brendel

Mitberichterstatter: PD Dr. Robert Forbrig

Prof. Dr. Thomas Klopstock

Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin: PD Dr. Leonie Beyer

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 05.06.2025

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	3
Affidavit	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Publikationsliste	6
2. Beitrag zu den Veröffentlichungen	7
2.1. Beitrag zu „Metabolic Correlates of Dopaminergic Loss in Dementia with Lewy Bodies“ (Paper I)	7
2.2. Beitrag zu „Astroglial glucose uptake determines brain FDG-PET alterations and metabolic connectivity during healthy aging in mice“ (Paper II)	7
3. Einleitung	8
3.1. Definition, Ätiologie, Epidemiologie und Einordnung in den Formenkreis der Demenzen.....	8
3.2. Pathophysiologie	9
3.3. Diagnosekriterien	9
3.4. Diagnostik.....	11
3.4.1. Klinische Basisdiagnostik.....	11
3.4.2. Bildgebende Diagnostik.....	11
3.4.3. Nuklearmedizinische Diagnostik.....	12
3.4.4. Metabolische Konnektivität als Biomarker für neurodegenerative Erkrankungen	13
3.5. Zielsetzung der Promotionsarbeit	15
4. Inhalte der Promotionsarbeit	16
4.1. Metabolische Korrelate des dopaminergen Verlustes bei Lewy Body Demenz.....	16
4.2. Die astrogliale Glukoseaufnahme bestimmt die FDG-PET-Veränderungen im Gehirn und die metabolische Konnektivität während des gesunden Alterns bei Mäusen.....	23
5. Zusammenfassung	27
6. Summary	30
Veröffentlichung I	33
Veröffentlichung II	34
Literaturverzeichnis	35

Danksagung.....41

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Patientenkollektiv.....	17
Abbildung 2: Assoziation zwischen Dopamintransporter-Verfügbarkeit und relativem Glukosemetabolismus gemessen in FDG-PET-SUVr im Putamen.	18
Abbildung 3: Regionenbasierte Assoziation von DaT-Verfügbarkeit und relativem Glukosemetabolismus (FDG-PET-SUVr)	19
Abbildung 4: Darstellung der Cluster.....	20
Abbildung 5: Metabolische Konnektivität in den drei Phasen des Dopamindefizits bei DLB im Vergleich zu HC	21
Abbildung 6: FDG-PET-SUV während des Alterungsprozesses.....	24
Abbildung 7: Darstellung der metabolischen Konnektivität im Gehirn der Maus.	25

Affidavit

	LUDWIG- MAXIMILIANS- UNIVERSITÄT MÜNCHEN	Promotionsbüro Medizinische Fakultät	 
Eidesstattliche Versicherung			

Maria, Grießl

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

„Metabolische Konnektivität bei Patienten mit DLB und im gesunden Alterungsprozess bei Mäusen: die Rolle der dopaminergen Degeneration und der Glukoseaufnahme von Immunzellen“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Traunstein, 11.01.2025

Ort, Datum

Maria Grießl

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

Abkürzungsverzeichnis

AD	Alzheimer's disease (Alzheimer-Krankheit)
AUC	area under the curve (Fläche unter der Kurve)
CIS	cingulate-island-sign (Inselzeichen des Gyrus cinguli)
CT	computed tomography (Computertomographie)
DaT-SPECT	¹²³ I-Ioflupane brain single-photon emission computed tomography
DICOM	digital imaging and communication in medicine
DLB	Dementia with Lewy bodies (Demenz mit Lewy-Körperchen)
DLBRP	DLB related pattern (mit DLB vergesellschaftete Muster)
E-DLB-Consortium	Europäisches Consortium für Demenz mit Lewy-Körperchen
EEG	Elektroenzephalographie
FDG-PET	¹⁸ F-Fluorodeoxyglucose-Positronenemissions-Tomographie
GBM	global mean (globaler Mittelwert)
HC	healthy control (gesunde Kontrollgruppe)
MMST	Mini-Mental-State-Test
MRT	Magnetresonanztomographie
MSA	Multisystematrophie
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
PD	Parkinson's disease (Parkinson-Krankheit)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PSP	Progressive supranukleäre Blickparese
PSG	Polysomnographie
REM-Schlafphase	Rapid eye movement – Schlafphase
ROC	Receiver Operating Characteristic
SUVr	Standardized uptake value ratio (standardisiertes Aufnahmeverhältnis)
SUV	Standardized uptake value (standardisierter Aufnahmewert)
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale (Einheitliche Bewertungsskala für die Parkinson-Krankheit)
VOI	volume of interest (Zielregion)

Publikationsliste

M. Huber*, L. Beyer*, C. Prix, S. Schonecker, C. Palleis, B.S. Rauchmann, S. Morbelli, A. Chincarini, R. Bruffaerts, R. Vandenberghe, K. Van Laere, M.G. Kramberger, M. Trost, M. Grmek, V. Garibotto, N. Nicastro, G.B. Frisoni, A.W. Lemstra, J. van der Zande, A. Pilotto, A. Padovani, S. Garcia-Ptacek, I. Savitcheva, M.A. Ochoa-Figueroa, A. Davidsson, V. Camacho, E. Peira, D. Arnaldi, M. Bauckneht, M. Pardini, G. Sambuceti, J. Voglein, J. Schnabel, M. Unterrainer, R. Perneczky, O. Pogarell, K. Buerger, C. Catak, P. Bartenstein, P. Cumming, M. Ewers, A. Danek, J. Levin, D. Aarsland, F. Nobili, A. Rominger, and M. Brendel.

Metabolic Correlates of Dopaminergic Loss in Dementia with Lewy Bodies.

Mov Disord. 2020 Apr;35(4):595-605. doi: 10.1002/mds.27945. Epub 2019 Dec 16.

*Geteilte Erstautorenschaft

A. Stockbauer, L. Beyer, **M. Huber**, A. Kreuzer, C. Palleis, S. Katzdobler, B. S. Rauchmann, S. Morbelli, A. Chincarini, R. Bruffaerts, R. Vandenberghe, M. G. Kramberger, M. Trost, V. Garibotto, N. Nicastro, A. Lathuiliere, A. W. Lemstra, B. N. M. van Berckel, A. Pilotto, A. Padovani, M. A. Ochoa-Figueroa, A. Davidsson, V. Camacho, E. Peira, M. Bauckneht, M. Pardini, G. Sambuceti, D. Aarsland, F. Nobili, M. Gross, J. Voglein, R. Perneczky, O. Pogarell, K. Buerger, N. Franzmeier, A. Danek, J. Levin, G. U. Hoglinger, P. Bartenstein, P. Cumming, A. Rominger, M. Brendel.

Metabolic network alterations as a supportive biomarker in dementia with Lewy bodies with preserved dopamine transmission.

Eur J Nucl Med Mol Imaging . 2024 Mar;51(4):1023-1034. doi: 10.1007/s00259-023-06493-w. Epub 2023 Nov 16.

L. M. Bartos, S. T. Kunte, S. Wagner, P. Beumers, R. Schaefer, A. Zatcepin, Y. Li, **M. Griessl**, L. Hoermann, K. Wind-Mark, P. Bartenstein, S. Tahirovic, S. Ziegler, M. Brendel, J. Gnörich.

Astroglial glucose uptake determines brain FDG-PET alterations and metabolic connectivity during healthy aging in mice.

Neuroimage 2024 Oct 15;300:120860. doi: 10.1016/j.neuroimage.2024.120860. Epub 2024 Sep 25.

2. Beitrag zu den Veröffentlichungen

2.1. Beitrag zu „Metabolic Correlates of Dopaminergic Loss in Dementia with Lewy Bodies” (Paper I)

Die Tätigkeitsschwerpunkte bei der vorliegenden Studie bestanden aus der Datenakquise, der Zusammenarbeit und Koordination mit den beteiligten Zentren des European Dementia with Lewy Bodies Consortiums (E-DLB-Consortium) und der anschließenden Klassifizierung der Patienten gemäß der aktuellen Diagnosekriterien. Zudem wurden die FDG-PETs und DaT-SPECTs visuell geprüft und schrittweise prozessiert, gefolgt von der statistischen Auswertung. Im Rahmen der Konnektivitätsanalysen wurden für die verschiedenen Stadien des Dopaminmangels interregionale Korrelationsmatrizen aus je 77x77 Hirnregionen erstellt. Die genaue Beschreibung der eigenständig entwickelten Methodik findet sich bei Huber et al 2020.

Die geteilte Erstautorenschaft ergibt sich durch die Zusammenarbeit mit Dr. med. L. Beyer bei der Verschriftlichung, Visualisierung und Finalisierung der Ergebnisse.

2.2. Beitrag zu „Astroglial glucose uptake determines brain FDG-PET alterations and metabolic connectivity during healthy aging in mice” (Paper II)

Der Beitrag zu diesem Manuskript bestand insbesondere aus dem Methodentransfer der etablierten Konnektivitätsanalysen. Darüber hinaus bestand der Eigenanteil aus der kritischen Überprüfung der Ergebnisse sowie der Finalisierung des Manuskriptes.

3. Einleitung

3.1. Definition, Ätiologie, Epidemiologie und Einordnung in den Formenkreis der Demenzen

Durch den zunehmenden demografischen Wandel und die höhere Lebenserwartung der Gesellschaft stellt die Demenz eine Erkrankung mit wachsender Bedeutung für das Gesundheitssystem und die Gesellschaft dar. Laut ICD-10 Definition ist eine Demenz

„(...) ein Syndrom als Folge einer meist chronischen oder fortschreitenden Krankheit des Gehirns mit Störung vieler höherer kortikaler Funktionen, einschließlich Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache, Sprechen und Urteilsvermögen im Sinne der Fähigkeit zur Entscheidung.“ (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, 2016).

Ätiologisch sind die Demenzen anhand des klinischen Phänotyps charakterisiert und mittels spezifischer Diagnosekriterien kategorisiert: Alzheimer-Krankheit (AD), vaskuläre Demenz, gemischte Demenz, frontotemporale Demenz (FTLD), Demenz bei Morbus Parkinson (Parkinson Demenz, PD) sowie Lewy-Körperchen Demenz (Dementia with Lewy Bodies, DLB). Unter den spät beginnenden Demenzformen ist die DLB, nach der AD, die zweithäufigste degenerative Demenzerkrankung (Barker et al., 2002; Huber et al., 2020). Somit handelt es sich bei etwa 7 % aller Demenzformen älterer Patienten um eine DLB-Erkrankung (McKeith et al., 2020). Aufgrund der Herausforderung die Erkrankung im klinischen Alltag zu erkennen und präzise zu diagnostizieren, ist von einer hohen Dunkelziffer auszugehen (Zahirovic et al., 2016). Limitierende Faktoren in der Diagnostik sind vor allem die multifforme Symptomatik sowie eine aufwendige, kostenintensive und nicht flächendeckend verfügbare apparative Diagnostik. In der Folge ergibt sich daraus ein suboptimaler Therapieverlauf für die Patienten, die somit einem unvollständigem und potentiell schadhaften Krankheitsmanagement ausgeliefert sind (Aarsland et al., 2005; Yousaf et al., 2019). Daher ist ein besseres Verständnis der pathophysiologischen Zusammenhänge essentiell, um mittels präziser Diagnostik und adäquater Therapie die Patientenversorgung zu optimieren.

3.2. Pathophysiologie

Namensgebend für die DLB ist die zugrundeliegende Pathologie. Hierbei handelt es sich um unlösliche Aggregate aus phosphoryliertem α -Synuclein sogenannte „Lewy Bodies“, die in Zellen kumulieren. Histopathologische Studien haben gezeigt, dass es sich in den meisten Fällen der DLB um Mischformen der neurodegenerativen Pathologien handelt (Barker et al., 2002). Beispielsweise finden sich Amyloid-Beta-Plaques und Tau-Bündel, die auch für die AD typisch sind (Elahi and Miller, 2017; Yousaf et al., 2019). Die α -Synuclein-Anlagerungen sind auch bei der PD und der Multisystematrophie (MSA) belegt (Kon et al., 2020). Es wird daher auch von α -Synucleinopathien gesprochen (Braak et al., 2003). Die Akkumulation der α -Synucleine verursacht eine synaptische Dysfunktion, die zu einer Neurodegeneration führt (Caminiti et al., 2017).

Im Falle der DLB kommt es zu einer Degeneration der cholinergen und dopaminergen Signalwege (Schmeichel et al., 2008; Seidel et al., 2015). Die Pathologie kann das zentrale und periphere Nervensystem betreffen und aufgrund der Verteilung der Lewy Bodies den klinischen Phänotyp beeinflussen (Kon et al., 2020). Im Gegensatz zu anderen neurodegenerativen Erkrankungen, wie etwa der Alzheimer-Krankheit, bei der Amyloid-Positronen-Emissions-Tomographie (Amyloid-PET) oder Tau-PET eingesetzt werden können (Ikonovic et al., 2008), fehlt bislang für die DLB die Möglichkeit, direkte Korrelate der zugrunde liegenden Neuropathologie in vivo abzubilden. Daher spielt die Untersuchung der zellulären Einflüsse auf FDG-PET-Signale eine besondere Rolle (Bartos et al., 2024). Der histopathologische Nachweis von Lewy Bodies post-mortem gilt zwar weiterhin als Goldstandard der Diagnostizierung der DLB (Ferrer et al., 2011), eine Obduktion wird jedoch nur in Einzelfällen durchgeführt.

3.3. Diagnosekriterien

Die Diagnosekriterien der DLB werden in Hauptkriterium, Nebenkriterien, supportive und indikative Kriterien unterteilt (vgl. Tabelle 1). Das klinische Erscheinungsbild der DLB ist neben einer voranschreitenden kognitiven Beeinträchtigung von folgenden Hauptsymptomen geprägt: (1) Fluktuation der Kognition und Aufmerksamkeit. Meist wird von Schläfrigkeit untertags, verwirrter Sprache, Lethargie oder In-die-Luft-Starren berichtet. (2) Ein Großteil der Patienten (85 %) zeigen Symptome eines Parkinsonismus mit Bradykinese, Tremor, Rigor oder Akinese. (3) Wiederkehrende, lebendige, visuelle Halluzinationen treten bei ca. 80 % der DLB-

Patienten auf. (4) Bei etwa 76 % der durch Autopsie bestätigten DLB-Patienten wurde retrospektiv eine REM-Schlafstörung in Form eines Verlustes der atonen REM-Schlafphase gefunden (Ferman et al., 2011; McKeith et al., 2017; McKeith et al., 2005).

Die Nebenkriterien können facettenreich sein. Sie treten oft vor einer eindrücklichen kognitiven Beeinträchtigung auf. Beschrieben sind vegetative Symptome wie Obstipation (Sakakibara et al., 2019), Harninkontinenz, Hypersomnie, orthostatische Dysfunktion und wiederholte Synkopen. Auch Hyposmie, Apathie, ausgeprägte Ängstlichkeit oder Depression können auftreten. Ebenfalls als Nebenkriterium werden Halluzinationen genannt, die nicht visueller Natur oder nicht repetitiv auftreten, gezählt (McKeith et al., 2016; McKeith et al., 2017; McKeith et al., 2020). Weiterhin ist eine erhöhte Neuroleptika-Sensitivität beschrieben (McKeith et al., 2005). Die Anwendung von Neuroleptika sollte vermieden werden, da sie die Morbidität und Mortalität durch Exazerbation der Parkinson-Symptome deutlich erhöht.

Obwohl die Diagnosekriterien klar definiert sind, ist es vor allem im frühen Krankheitsstadium eine Herausforderung, die Krankheit präzise zu diagnostizieren (McKeith et al., 2017; Morbelli et al., 2019). Dies zeigt sich auch durch die Unterteilung in „wahrscheinliche“ und „mögliche“ DLB. Eine „wahrscheinliche“ wahrscheinlichen DLB-Erkrankung wird auch ausgegangen, wenn ein Hauptkriterium sowie eines oder mehrere der indikativen Kriterien erfüllt sind. Die Diagnose „wahrscheinliche“ DLB sollte nicht ausschließlich auf Grundlage supportiven Kriterien gestellt werden (McKeith et al., 2017; McKeith et al., 2005).

Eine „mögliche“ DLB-Erkrankung liegt vor, wenn ein Hauptkriterium erfüllt ist, die typischen indikativen Kriterien jedoch fehlen. Eine „mögliche“ DLB liegt auch dann vor, wenn ein oder mehrere indikative Biomarker vorhanden sind, jedoch kein klinisches Hauptkriterium erfüllt ist (McKeith et al., 2017; McKeith et al., 2005).

Tabelle 1: Diagnose-Kriterien der DLB nach McKeith et al., 2017

Hauptkriterien	Nebenkriterien	Indikative Kriterien	Supportive Kriterien
Fluktuierende Kognition	<ul style="list-style-type: none"> • Schwere Sensitivität auf Neuroleptika • Depression, Ängstlichkeit • Halluzinationen (nicht visuell) • Autonome Dysfunktion (Obstipation, orthostatische Hypotension, Inkontinenz, Hypersomnie) • posturale Instabilität/Stürze • Apathie • Hyposmie 	<ul style="list-style-type: none"> • Reduzierter Tracer Uptake der Basalganglien in der DaT-SPECT • Abnormal niedriger Uptake in der MIBG-Myokardszintigraphie • Polysomnographie: REM-Schlafphase ohne Atonie 	<ul style="list-style-type: none"> • Generalisiert verringerter Tracer Uptake im Okzipitallappen +/- Cingulate Island sign in der FDG-PET • Relativer Erhalt des medialen Temporallappens im CT/MRT • EEG: posteriore Slow-Wave-Aktivität mit periodischer pre-α/θ-Aktivität
Visuelle Halluzinationen			
Parkinsonismus			
REM-Schlafstörungen			

3.4. Diagnostik

Wie bereits erwähnt, kann eine sichere Diagnose der DLB erst post mortem anhand der Histopathologie gestellt werden. Trotz derzeit fehlendem kurativem Therapieansatz profitieren die Patienten von einer möglichst präzisen Diagnose und Abgrenzung gegenüber anderen neurodegenerativen Erkrankungen, um ein optimiertes Krankheitsmanagement und eine suffiziente symptomorientierte Therapie gewährleisten zu können. Hierzu ist neben einer klinischen Basisdiagnostik eine spezifische Bildgebung notwendig.

3.4.1. Klinische Basisdiagnostik

Zur groben Quantifizierung der kognitiven Defizite werden beispielsweise der international anerkannte Mini-Mental-State-Test (MMST) und der Montreal-Cognitive-Assessment-Test (MoCA) herangezogen. Wesentliche Bestandteile der apparativen Basisdiagnostik stellen die Elektroenzephalographie (EEG) und die Polysomnographie (PSG) dar.

3.4.2. Bildgebende Diagnostik

Strukturelle Veränderungen im Sinne von krankheitsspezifischen Atrophie-Mustern können mittels Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) visualisiert werden. MRT und CT dienen der Diagnostik von pathologischen Auffälligkeiten, beispielsweise

durch Hämatome oder Tumoren, die einen DLB ähnlichen Phänotyp verursachen können (Barber et al., 1999; Yousaf et al., 2019). Analysen der kortikalen Dichte von DLB-Patienten zeigten einen Volumenverlust im Bereich des Temporallappens, der Amygdala und des Hippocampus (Barber et al., 2000; Saha and Banerjee, 2021). Als Differenzierungsmerkmal der DLB gegenüber AD im MRT gilt die relative Aussparung der Atrophie im Bereich des medialen Temporallappens (Filippi et al., 2012; Harper et al., 2016).

3.4.3. Nuklearmedizinische Diagnostik

Die beschriebene Routinediagnostik kann bereits Hinweise auf das Vorliegen einer DLB geben. In vielen, weniger eindeutigen Fällen, ist eine weiterführende Diagnostik notwendig. In der Differentialdiagnostik der neurodegenerativen Erkrankungen spielen nuklearmedizinische Verfahren eine bedeutende Rolle und sind mittlerweile in den oben genannten Diagnosekriterien der DLB verankert (McKeith et al., 2017; Morbelli et al., 2019). Zudem geben die Bildgebungsverfahren Einblicke in die Pathophysiologie und haben für das fortschreitende Verständnis der Erkrankung eine wesentliche Bedeutung. Besonders die Dopamintransporter-single-photon-emission-computed-tomography (DaT-SPECT) und die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) gelten als etablierte Methoden (McKeith et al., 2007; McKeith et al., 2017).

3.4.3.1. Dopamintransporter-single-photon-emission-computed-tomography (DaT-SPECT)

Die DaT-SPECT ist eine etablierte Methode, um die dopaminerge Funktion in vivo darzustellen (Yousaf et al., 2019). Sie ermöglicht die Visualisierung einer nigrostriatalen Degeneration, die die DLB kennzeichnet. Ein dopaminerges Defizit in der DaT-SPECT ist folglich als supportives Kriterium in den Diagnosekriterien der DLB verankert (McKeith et al., 2017; O'Brien et al., 2004). Die von Brigo et al. beschriebene Sensitivität von 88% zeigt, dass nicht alle DLB-Patienten, insbesondere in der Frühphase, durch eine DaT-SPECT erfasst werden (Brigo et al., 2015; Walker et al., 2007). Eine weitere Herausforderung ergibt sich durch die mittels DaT-SPECT unzureichende Differenzierungsmöglichkeit von pathophysiologisch verwandten Erkrankungen wie beispielsweise der PD, die ebenfalls durch einen Verlust der Dopamintransporter gekennzeichnet sind (Takaya et al., 2018; Yousaf et al., 2019).

3.4.3.2. [¹⁸F]-Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET)

Die FDG-PET entspricht einer funktionellen Messung des Glukosemetabolismus im Gehirn. Sie gilt als favorisiertes Bildgebungsverfahren, um veränderte Signalwege, synaptische Dysfunktionen und die Verbreitung von Proteinopathien in vivo darzustellen (Caminiti et al., 2017; Perani et al., 2014). Die Anwendung u.a. bei DLB, FTLD, progressiver supranukleärer Blickparese und AD ermöglicht eine Darstellung krankheitsspezifischer Verteilungsmuster des Metabolismus und dient somit der Differenzierung der Erkrankungen des neurodegenerativen Formenkreises (Nicastro et al., 2017; Nobili et al., 2018).

Das Cingulate-Island-Sign (CIS) (Graff-Radford et al., 2014) ist als metabolisches Muster bei DLB in der FDG-PET und somit als supportives Diagnostikum etabliert (Chiba et al., 2019; McKeith et al., 2017). Iizuka et al. konnten einen Zusammenhang zwischen dem CIS, kognitiver Beeinträchtigung und visuellen Halluzinationen zeigen (Iizuka et al., 2017) - beide Symptome stellen Hauptsymptome der DLB dar. Der okzipitale Hypometabolismus in der FDG-PET entspricht der zugrundeliegenden Neuropathologie im Bereich des visuellen Kortex (McKeith et al., 2017). Im klinischen Alltag kann dieses Merkmal zur Differenzierung zwischen AD und DLB herangezogen werden (Minoshima et al., 2001).

Für das genauere Verständnis der Pathophysiologien ist die Entstehung des FDG-PET-Signals entscheidend. Lange galt die Glukoseaufnahme durch Neuronen als Hauptquelle für das FDG-PET-Signal (Rocha et al., 2022). Mittlerweile ist bekannt, dass die Glukoseaufnahme der Astrozyten einen wesentlichen Beitrag zu FDG-PET-Signalen leistet (Zimmer et al., 2017). Zudem zeigten Xiang et al., dass die Aktivierung der Mikroglia bei neurodegenerativen Erkrankungen das FDG-PET-Signal bestimmt (Xiang et al., 2021).

3.4.4. Metabolische Konnektivität als Biomarker für neurodegenerative Erkrankungen

In der Forschung rund um neurodegenerative Erkrankungen hat sich ein Paradigmenwechsel vollzogen: Konzentrierten sich Forschungsgruppen lange auf die Alteration, beispielsweise des Glukosestoffwechsels, und die einhergehenden Rückschlüsse auf die Pathophysiologie, liegt der Fokus nun zunehmend auf der Auswirkung pathophysiologischer Muster auf miteinander verbundene neuronale Netzwerke (Fornito et al., 2015; Sala and Perani, 2019). Man geht nun davon aus, dass Neuropathologien nicht auf eine fokale Läsion - mit histopathologischem und nuklearmedizinischem Korrelat - beschränkt sind, sondern dass der Pathomechanismus Auswirkungen auf eine komplexe Organisation von Netzwerken hat (Fornito et al., 2015). Ein

genauerer Verständnis dieser Netzwerke ist somit für das Verständnis der Pathophysiologien unerlässlich (Fornito et al., 2015). Bei der Analyse der zerebralen Netzwerke können strukturelle, funktionelle und metabolische Netzwerke mittels nuklearmedizinischer oder radiologischer Bildgebung dargestellt werden (Sala and Perani, 2019).

Die strukturelle Konnektivität bezieht sich auf anatomische Verbindungen zwischen den Gehirnregionen (Bennett and Rypma, 2013; Sporns, 2013). Die funktionelle Konnektivität beschreibt die synchronisierte Aktivität zwischen verschiedenen Gehirnregionen und kann beispielsweise mittels funktioneller Magnetresonanztomographie dargestellt werden (Bennett and Rypma, 2013; Kelly and Castellanos, 2014). Die metabolische Konnektivität beschreibt die Interaktion und Wechselwirkung zwischen verschiedenen Zellen. Zur Darstellung wird die FDG-PET eingesetzt. Für die Analyse der metabolischen Konnektivität stehen verschiedene Methoden auf Gruppenebene zur Verfügung. Beispiele hierfür sind die „sparse inverse covariance estimation“ (SICE) (Huang et al., 2010) und die unabhängige Komponentenanalyse (ICA) (Di et al., 2012).

In dieser Arbeit wurde wie auch in anderen Studien (Gnorich et al., 2023; Stockbauer et al., 2023) die metabolische Konnektivität mittels interregionaler Korrelationsanalysen (Pearson Korrelation) analysiert (Horwitz et al., 1984). Man geht davon aus, dass die Hirnregionen funktionell miteinander assoziiert sind, wenn die SUV-Werte (standardized uptake value) in der FDG-PET korrelieren. Horwitz et al. postulierten, dass die Stärke der Assoziation der Hirnregionen proportional zur Höhe der Korrelationskoeffizienten ist (Horwitz et al., 1984). Es gibt immer mehr Evidenz dafür, dass die metabolische Konnektivität als Indikator für gesunde und gestörte kognitive Funktionen genutzt werden kann (Yakushev et al., 2017). In einer anknüpfenden Studie zeigten wir auf, wie metabolische Konnektivitätsmuster bei prodromaler DLB als Differenzierungsmerkmal gegenüber anderen α -Synucleinopathien genutzt werden können (Stockbauer et al., 2023).

3.5. Zielsetzung der Promotionsarbeit

Die vorliegende Promotionsarbeit hatte zum Ziel eine Verknüpfung beider nuklearmedizinischen Methoden herauszuarbeiten, um Erkenntnisse über DLB-spezifische Zusammenhänge zwischen der nigrostriatalen Degeneration (DaT-SPECT) und dem sichtbar veränderten Glukosemetabolismus (FDG-PET) bei DLB zu gewinnen. Es wurde untersucht, inwiefern sich die metabolische Konnektivität spezifischer Hirnregionen mit fortschreitendem Dopaminverlust verändert. Darüber hinaus wurden metabolische Konnektivitätsmuster während des physiologischen Alterungsprozesses anhand eines Mausmodells untersucht. Ein besonderer Fokus lag auf den zellulären Einflüssen, insbesondere der Rolle der Immunzellen (Astrozyten und Mikroglia), auf die metabolische Konnektivität. Ziel der Arbeit war es, Unterschiede und Gemeinsamkeiten zwischen neurodegenerativen und altersbedingten Veränderungen im zerebralen Glukosemetabolismus aufzuzeigen.

4. Inhalte der Promotionsarbeit

4.1. Metabolische Korrelate des dopaminergen Verlustes bei Lewy Body Demenz

Die erste vorgestellte Studie erforschte den Zusammenhang der DLB-spezifischen metabolischen Veränderungen in Abhängigkeit von der verringerten dopaminergen Innervation sowie die Veränderung der metabolischen Konnektivität in verschiedenen Stadien des Dopaminverlusts.

Der Fokus lag zunächst auf der retrospektiven Erfassung der DLB-Patienten, die im Zeitraum zwischen 2010 und 2018 zusätzlich zur routinemäßigen klinischen Diagnostik eine FDG-PET und eine DaT-SPECT erhalten haben. Die Patienten erfüllten die Diagnosekriterien „wahrscheinliche“ oder „mögliche“ DLB-Erkrankung (vgl. Punkt 3.3), was der Einschätzung der klinischen Diagnose der DLB diene, da eine endgültige Diagnosestellung erst post mortem möglich ist (McKeith et al., 2017).

Um ein möglichst präzises Abbild des Patientenkollektivs im Hinblick auf die Komplexität der Erkrankung zu erhalten, wurden folgende Daten in einer standardisierten, internationalen Tabelle des E-DLB-Consortiums erfasst: Haupt- und Nebenkriterien, Erkrankungsdauer, Alter, Geschlecht, Bildungsjahre, MMST und MoCA. Eingeschlossen wurden Patientendaten aus insgesamt neun verschiedenen Zentren des E-DLB-Consortiums. Von den ursprünglichen 189 Patienten, die eine FDG-PET erhalten haben, wurde bei 89 Patienten zusätzlich ein DaT-SPECT durchgeführt.

Aufgrund fehlender demographischer Informationen mussten fünf der untersuchten Patienten von der Studie ausgeschlossen werden. Damit konnte das bisher größte Patientenkollektiv mit insgesamt 84 DLB-Patienten, bei denen sowohl ein FDG-PET, als auch eine DaT-SPECT durchgeführt wurden, zusammengestellt werden (Huber et al., 2020).

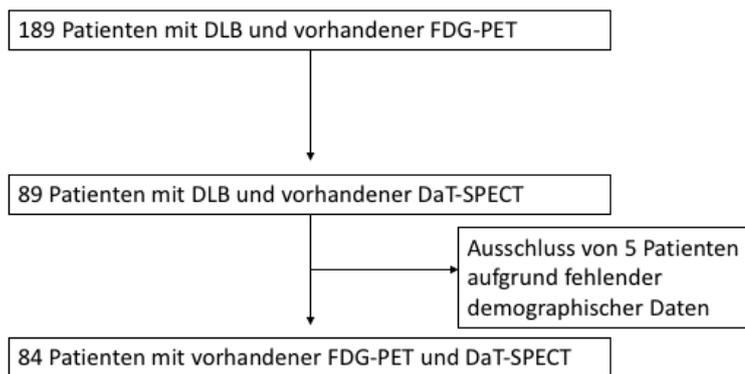


Abbildung 1: Patientenkollektiv

Als altersentsprechende, gesunde Kontrollgruppe dienten 28 FDG-PETs sowie 37 DaT-SPECTs von gesunden Probanden. Letztere wurden auch in einer zuvor veröffentlichten Studie verwendet (Albert et al., 2016).

Alle FDG-PETs wurden im DICOM-Format (Digital Imaging and Communications in Medicine - Format) gesammelt und an der Ludwig-Maximilians-Universität München prozessiert. Zur Prozessierung des Bildmaterials wurde PMOD verwendet (V3.5; PMOD Technologies, Basel, Schweiz). Zunächst erfolgte eine räumliche Normierung der DICOM-Bilddateien (nichtlineare Verzerrung; transienter Filter 8mm^3 ; 16 Iterationen; Frequenz-Cutoff 3; Regularisierung 1.0; kein Schwellenwert). Im nächsten Schritt folgte die Normierung auf deren globalen Mittelwert (GBM, global mean) und darauffolgend die Glättung mit einem Gaußschen-Filter (8mm^3).

Aus den so prozessierten Dateien wurden dann standardisierte Aufnahmewerte (standardized uptake value ratios, SUVr) von 77 durch einen Hammers-Atlas (Hammers et al., 2003) vordefinierte kortikale und subkortikale Regionen extrahiert. Nach jedem Prozessierungsschritt wurde das Bildmaterial visuell geprüft. Die DaT-SPECT-Aufnahmen wurden aus allen beteiligten Zentren im DICOM-Format gesammelt und mit der Standardeinstellung von Hermes HybridBRASS analysiert.

Zunächst erfolgte eine visuelle Beurteilung des Bildmaterials. Um die Verfügbarkeit von Dopamintransportern zu quantifizieren, wurde beidseits eine Zielregion (volume of interest, VOI) im Bereich der Putamina erstellt und der beidseitige Okzipitallappen als Referenzregion ausgewählt. Nach Korrektur für die Kovariable Alter wurden in Referenz zu den gesunden

Kontrollprobanden Z-Scores generiert. Zwischen FDG-PET- und DaT-SPECT-Aufnahmen vergingen im Mittel +3,0 bis 4,8 Monate (Huber et al., 2020).

Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte unser Patientenkollektiv eine stark reduzierte Dopamin-Transporter-Verfügbarkeit im bilateralen Putamen (-48 %, $P < 0,001$, t-Test). Gleichzeitig ergab sich ein signifikant höherer relativer Glukosestoffwechsel (7,5 %, $P < 0,001$, t-Test) im bilateralen Putamen. Nach Adjustierung der Daten für Bildgebungszentrum, Alter, Geschlecht und Bildungsjahre stellte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen DaT-Z-Scores und FDG-PET-SUVr im Putamen dar ($R = -0,269$; $P = 0,016$, partielle Korrelation). Auch nach Kontrolle für die Krankheitsdauer ($n = 84$, $R = -0,253$; $P = 0,030$, partielle Korrelation) und die Ergebnisse im MMST ($n = 70$, $R = -0,318$; $P = 0,009$, partielle Korrelation) blieb der Zusammenhang statistisch signifikant (Huber et al., 2020).

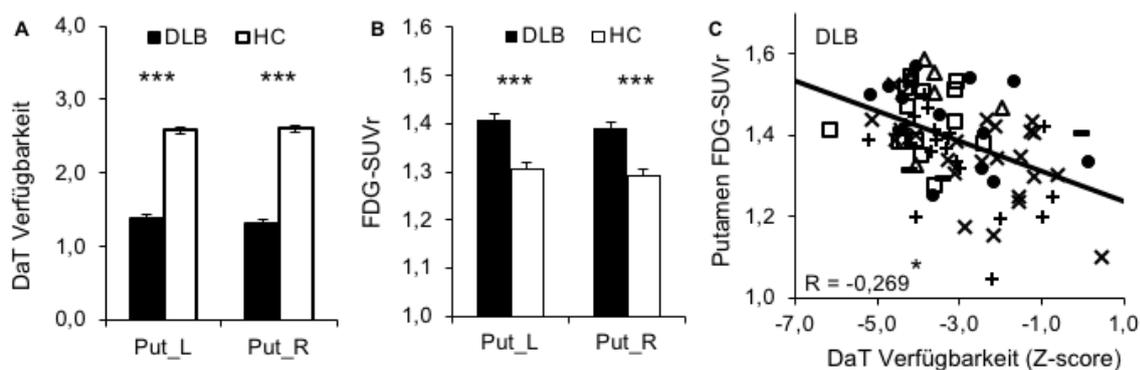


Abbildung 2: Assoziation zwischen Dopamintransporter-Verfügbarkeit und relativem Glukosemetabolismus gemessen in FDG-PET-SUVr im Putamen.

(A) Die DaT-Verfügbarkeit ist bei DLB sowohl im linken Putamen (Put_L) als auch im rechten Putamen (Put_R), signifikant geringer im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden (HC, healthy control). (B) Der relative Glukosemetabolismus sowohl im linken Putamen (Put_L) als auch im rechten Putamen (Put_R) ist im Vergleich zu HC signifikant höher. (C) Signifikant negative Korrelation zwischen DaT-Verfügbarkeit und FDG-PET-SUVr im beidseitigem Putamen. Darstellung der verschiedenen Zentren durch verschiedene Symbole. (Modifiziert nach Huber et al., 2020)

Nach dem gleichen Prinzip wurde von allen 77 Hirnregionen ein lineares Regressionsmodell erstellt. Die Daten wurden für die Kovariablen Alter, Geschlecht, Bildungsjahre, Krankheitsdauer und MMST adjustiert. Es ergaben sich signifikante negative Korrelationen im Bereich des rechten Nucleus accumbens, dem rechten Thalamus, dem bilateralen anterioren Gyrus cinguli, dem rechten posterioren Gyrus cinguli und im Bereich der rechten Area subcallosa (Huber et al., 2020).

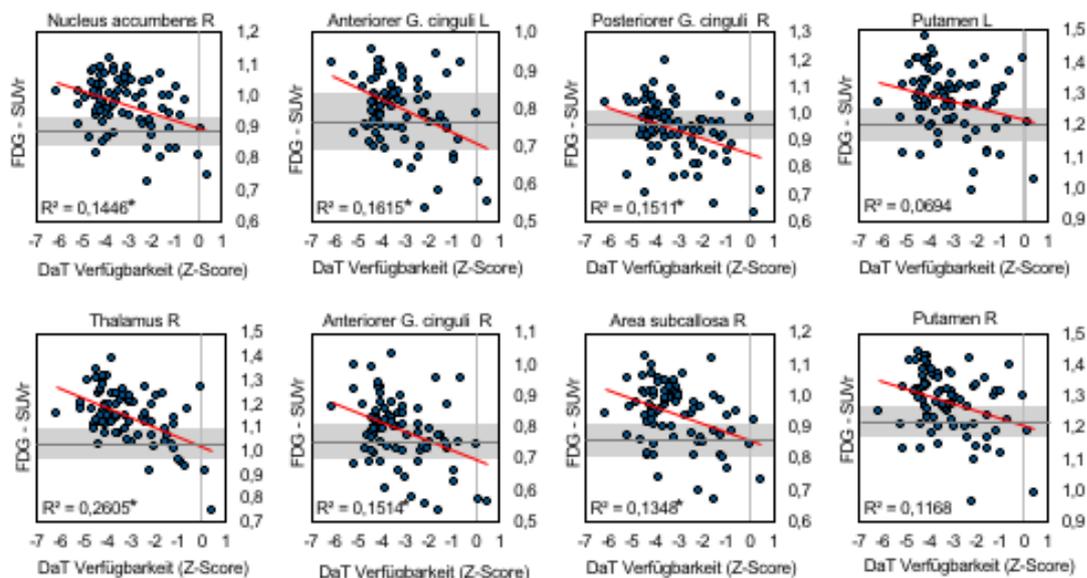


Abbildung 3: Regionenbasierte Assoziation von DaT-Verfügbarkeit und relativem Glukosemetabolismus (FDG-PET-SUVr)

Signifikante Korrelation zwischen DaT-Verfügbarkeit und relativem Glukosemetabolismus in 6 von 77 getesteten Regionen. Die FDG-PET-SUVr der HCs +/- Standardabweichung wurden grau hinterlegt. R, rechts. L, links. (Modifiziert nach Huber et al., 2020)

Für die Visualisierung des veränderten Glukosemetabolismus bei DLB nutzten wir eine Clusterdarstellung. Hierfür wurden voxelweise Regressionsanalysen durchgeführt. Der DaT-Z-Score des Putamens fungierte als Prädiktor und der FDG-PET-SUVr der jeweiligen Region als Variable. Es stellten sich Cluster mit negativer Korrelation in den Basalganglien und im limbischen System dar (vgl. Abbildung 4: Darstellung der Cluster, Figur A, rot). Eine positive Korrelation wurde im parietalen und okzipitalen Kortex sowie im Kleinhirn festgestellt (vgl. Abbildung 4: Darstellung der Cluster, Figur A, blau).

Ein voxelweiser Kontrast wurde zwischen den SUVr-Werten der DLB-Gruppe und der Kontrollgruppe (HCs) mithilfe eines t-Tests durchgeführt, wobei regionale t-Scores der o.g. Regressionsanalyse mit dem Kontrast gegenüber der Kontrollgruppe verglichen wurden. Daraus resultierten DLB spezifische Stoffwechsellmuster (DLBRP, DLB related pattern). Diese zeigten einen Hypometabolismus parietal, okzipital und in geringerer Ausprägung auch frontal. Ein relativer Hypermetabolismus zeigte sich in den Basalganglien, dem limbischen System, dem motorischen Kortex und dem Kleinhirn (vgl. Abbildung 4: Darstellung der Cluster, B) (Huber et al., 2020).

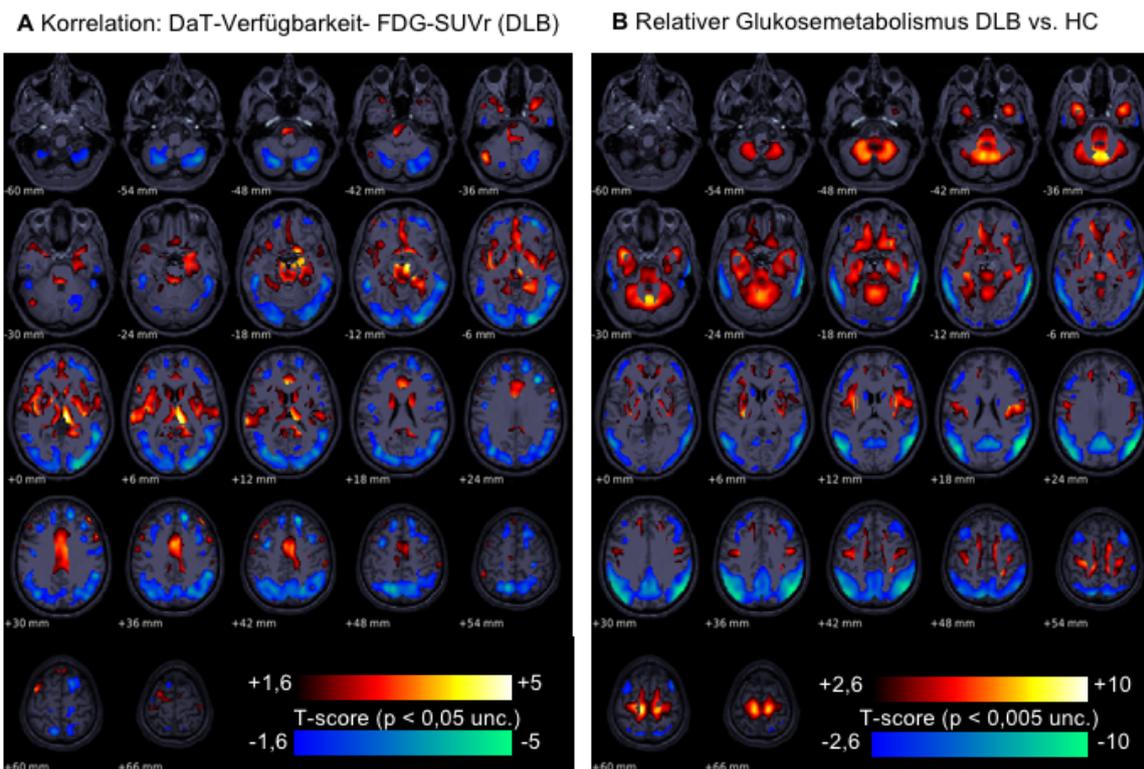


Abbildung 4: Darstellung der Cluster

(A): Cluster mit negativer (rot) und positiver (blau) Korrelation, DaT-Verfügbarkeit als Prädiktor und relativer Glukosemetabolismus als Variable. **(B):** Clusterdarstellung des relativen Hypo-/ Hypermetabolismus (blau/rot) im Vergleich von DLB zu HC. (Modifiziert nach Huber et al., 2020)

Für die Analyse der metabolischen Konnektivität teilten wir unser Patientenkollektiv anhand des Levels des Dopamindefizits in drei Subgruppen mit jeweils 28 Patienten ein:

- 1) Leichtes Dopamindefizit: mittlerer DaT-Z-Score von $-1,6 \pm 0,9$
- 2) Mittelschweres Dopamindefizit: mittlerer DaT-Z-Score von $-3,5 \pm 0,3$
- 3) Schweres Dopamindefizit: mittlerer DaT-Z-Score von $-4,5 \pm 0,5$

Die oben genannte Kontrollgruppe (HCs) verfügte über intakte nigrostriatale Dopamin-Innervation. Im nächsten Schritt berechneten wir die metabolische Konnektivität anhand der interregionalen Koeffizienten des FDG-PET-SUVr für DLB-Patienten in diesen drei Stadien und für die gesunde Kontrollgruppe. Es wurden für alle 77 Regionen FDG-PET-SUVr-Werte extrahiert und eine interregionale Korrelationsmatrix erstellt. Die Koeffizienten der vier Gruppen wurden mittels Varianzanalyse verglichen.

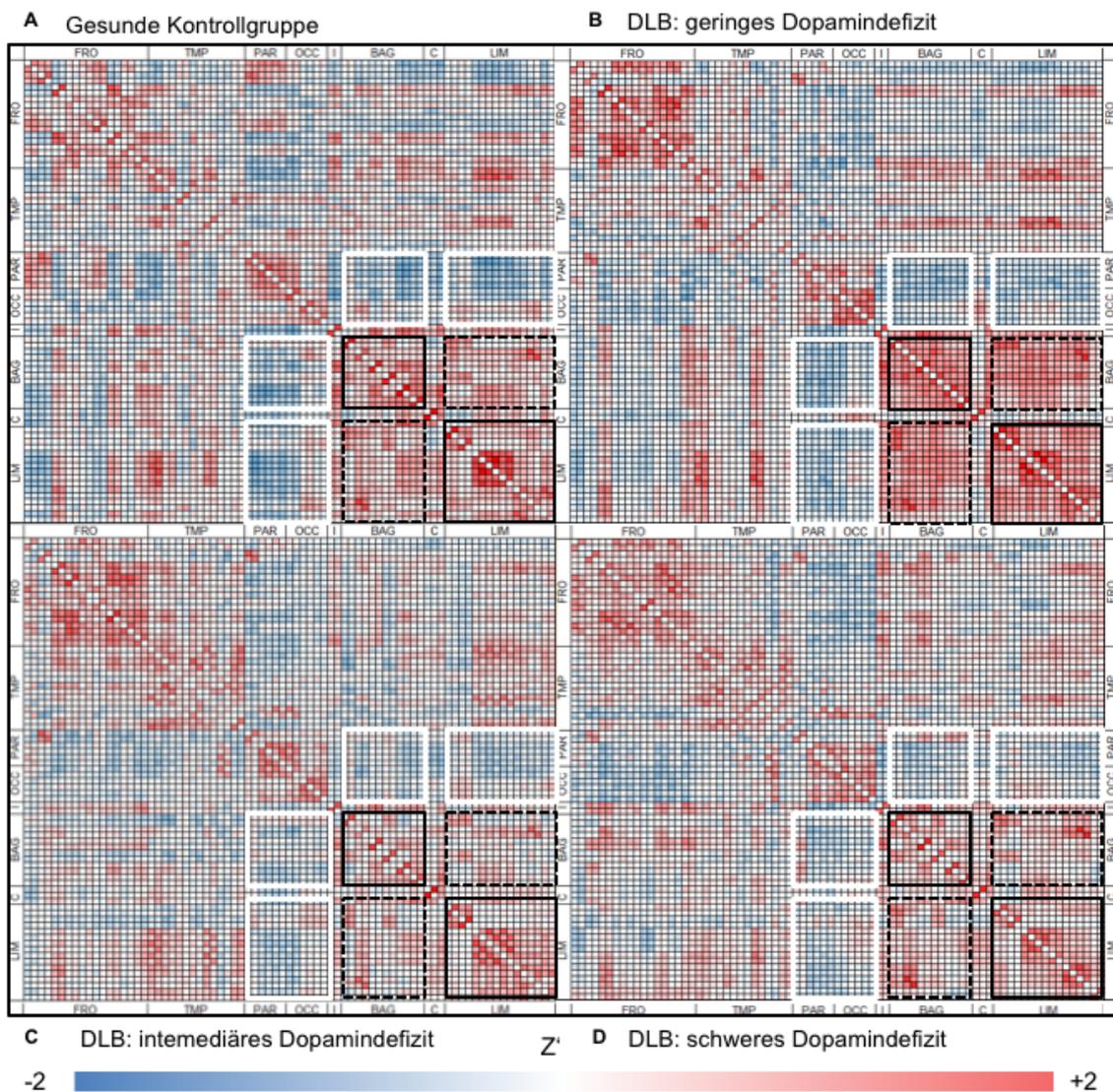


Abbildung 5: Metabolische Konnektivität in den drei Phasen des Dopamindefizits bei DLB im Vergleich zu HC

Die einzelnen Boxen (A-D) veranschaulichen die verschiedenen Stadien des Dopamindefizits anhand des DaT-SPECT-Z-Scores. Dargestellt ist die interregionale Konnektivität. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sind weiß, schwarz gestrichelt und schwarz umrandet. FRO: frontaler Kortex. TMP: temporaler Kortex. PAR: parietaler Kortex. OCC: okzipitaler Kortex. BAG: Basalganglien. C: Cerebellum. LIM: limbisches System. (Modifiziert nach Huber et al., 2020)

Die stärkste Veränderung der metabolischen Konnektivität zeigte sich zwischen den Basalganglien und dem limbischen System (schwarz-gestrichelte Box, Abbildung 5: Metabolische Konnektivität in den drei Phasen des Dopamindefizits bei DLB im Vergleich zu HC, A-D). Die metabolische Konnektivität war in der Gruppe mit geringem Dopaminmangel im Vergleich zu den gesunden Probanden erhöht. Mit Fortschreiten des Dopaminverlustes (in der Gruppe des mittelschweren und schweren Dopaminmangels) sank die Konnektivität der

genannten Areale signifikant. Zwischen parieto-okzipitalen Hirnarealen und dem limbischen System/Basalganglien konnte im Laufe des Dopaminverlustes eine signifikante Abnahme der Konnektivität beobachtet werden (weiß umrandete Box, Abbildung 5: Metabolische Konnektivität in den drei Phasen des Dopamindefizits bei DLB im Vergleich zu HC, A-D). Die Ergebnisse unterstützen die Theorie, dass die initial erhöhte metabolische Konnektivität einen Kompensationsmechanismus oder Disinhibition in frühen Krankheitsstadien darstellt. Bei fortgeschrittenem Dopaminverlust scheint es zu einer Dekompensation der metabolischen Konnektivität zu kommen (Huber et al., 2020).

Die dargelegten Ergebnisse wurden im Rahmen meiner geteilten Erstautorenschaft „Metabolic correlates of Dopaminergic Loss in Dementia with Lewy Bodies“ im April 2020 in *Movement Disorders* veröffentlicht.

4.2. Die astrogliale Glukoseaufnahme bestimmt die FDG-PET-Veränderungen im Gehirn und die metabolische Konnektivität während des gesunden Alterns bei Mäusen

Die FDG-PET ist auch bei der Untersuchung des zerebralen Glukosemetabolismus von Mäusen etabliert (Bartos et al., 2024). Die Besonderheit liegt darin, dass der Glukosemetabolismus auf zellulärer Ebene untersucht werden kann und so in Korrelation zur In-vivo-Darstellung des Glukosemetabolismus zu einem tieferen Verständnis der humanen Pathophysiologie beiträgt (Bartos et al., 2024). Verschiedene Studien belegen den Einfluss der Glukoseaufnahme der Astrozyten und Mikroglia auf FDG-PET-Signale (Bartos et al., 2024; Rocha et al., 2022; Xiang et al., 2021; Zimmer et al., 2017). Es wurde bereits gezeigt, dass die Mikroglia die metabolische Konnektivität bei Nagetieren stark beeinflussen (Gnorich et al., 2023). Ziel der hier vorgestellten Studie war es, die Veränderung der Glukoseaufnahme der verschiedenen Zelltypen (Astrozyten, Mikroglia und Neuronen) im Laufe des Alterungsprozesses von Mäusen und dem damit einhergehenden Einfluss auf die metabolische Konnektivität im Gehirn darzustellen (Bartos et al., 2024).

Zusammenfassend zeigte sich ein zunehmender Glukosemetabolismus während des Alterungsprozesses im Gehirn gesunder Mäuse, wobei ein starker Anstieg der Glukoseaufnahme der Neuronen bis zum Alter von 12 Monaten, gefolgt von einer Abnahme in späteren Lebensmonaten, verzeichnet wurde. Die Astrozyten und Mikroglia zeigten hingegen einen U-förmigen Verlauf der Glukoseaufnahme. In der späteren Lebensphase scheint die Glukoseaufnahme der Astroglia die Hauptquelle für den Anstieg der FDG-PET-Signale darzustellen. In jungen Jahren sind hingegen die Neuronen für die zerebrale Glukoseaufnahme hauptverantwortlich (Bartos et al., 2024).

Vor diesem Hintergrund konnte eine Schätzung des zellulären Beitrags zum FDG-PET-Signal vorgenommen werden (siehe Abbildung 6: [C]). Astroglia tragen demnach zwischen 53 und 89 % zum gesamten FDG-PET-Signal bei (Bartos et al., 2024). Dieses Ergebnis stimmt mit einer früheren Studie überein, die den Anteil der Astrozyten am FDG-PET-Signal auf etwa 85 % schätzte (Bartos et al., 2024; Ryu et al., 2021). Das Glia-zu-Neuronen-Verhältnis wurde als vergleichbares Maß etabliert, welches unabhängig von der tatsächlichen Größe und Struktur der Zellen ist. Dieses Konzept ist bereits in der biologischen Forschung etabliert und ermöglicht einen Vergleich der Ergebnisse zwischen verschiedenen Spezies (Bartos et al., 2024; von Bartheld et al., 2016).

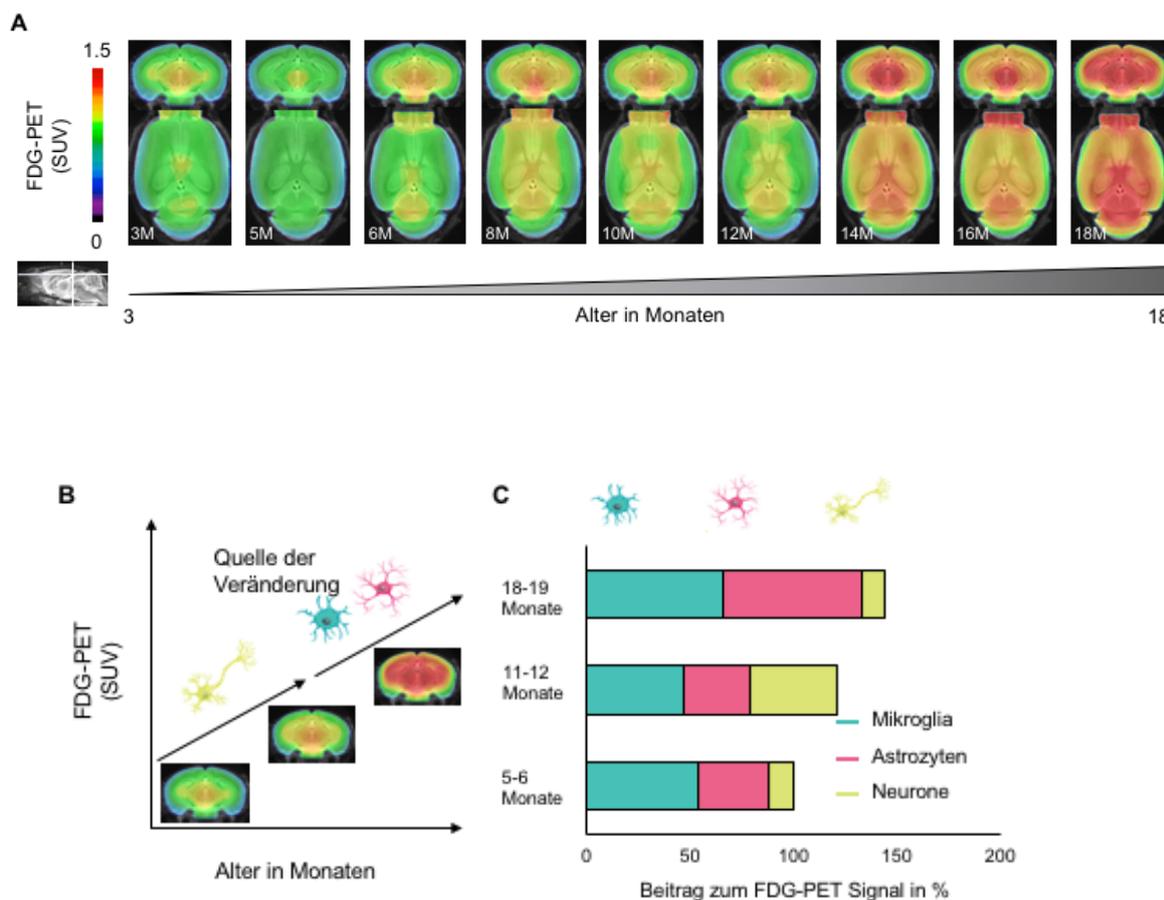


Abbildung 6: FDG-PET-SUV während des Alterungsprozesses.

(A) Axiale und koronare FDG-PET-Aufnahmen in verschiedenen Altersstufen. (B) Schematische Darstellung der zellulären Beiträge zur Veränderung der FDG-PET-Signale mit fortschreitendem Alter. (C) Geschätzte zelluläre Verteilung des FDG-PET-Signals mit zunehmendem Alter. (Modifiziert nach Bartos et al., 2024)

Die metabolische Konnektivität wurde in neun Altersgruppen untersucht. Die Analyse ergab eine Abnahme der kortikalen metabolischen Konnektivität vom jungen bis zum mittleren Alter (bis 12 Monate), gefolgt von einem Anstieg der kortikalen metabolischen Konnektivität mit weiter zunehmendem Alter. Im subkortikalen Netzwerk veränderte sich die metabolische Konnektivität nicht signifikant (Bartos et al., 2024).

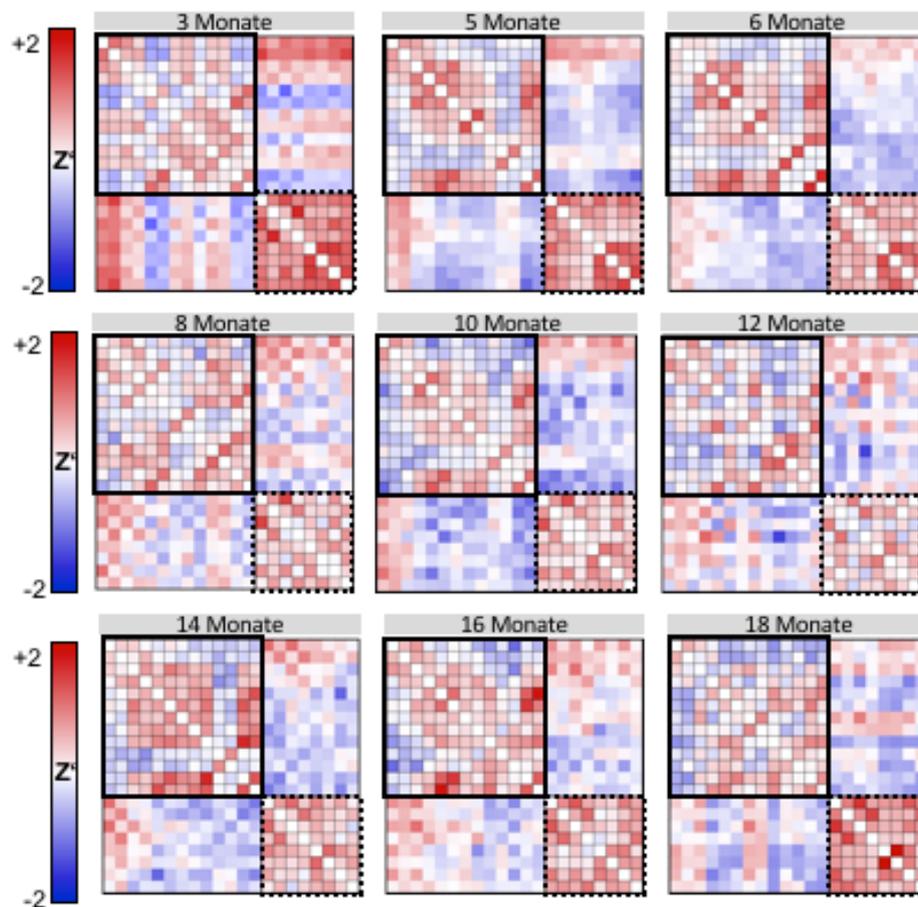


Abbildung 7: Darstellung der metabolischen Konnektivität im Gehirn der Maus.

Die einzelnen Kästchen zeigen die interregionalen Z' -Werte als Index der metabolischen Konnektivität zwischen den Hirnregionen (subkortikal: schwarze Linien; kortikal: gestrichelte Linien). (Modifiziert nach Bartos et al., 2024)

Die Entwicklung der kortikalen metabolischen Konnektivität folgte einer quadratischen Funktion und verlief parallel zur Entwicklung des Glia-zu-Neuronen-Verhältnisses. Eine Verbindung zwischen der Veränderung der subkortikalen Konnektivität und dem Glia-zu-Neuronen-Verhältnis wurde nicht festgestellt. Die Ergebnisse zeigen den engen Zusammenhang zwischen der Entwicklung der kortikalen metabolischen Konnektivität und dem Verhältnis zwischen der Glukoseaufnahme von Gliazellen und Neuronen (Bartos et al., 2024). Aus den Ergebnissen wurde abgeleitet, dass die Astroglia eine entscheidende Rolle für die metabolische Konnektivität im Alter spielen und dass das Glia-zu-Neuronen-Verhältnis als Marker für die Veränderung der metabolischen Konnektivität des Kortex dienen kann (Bartos et al., 2024).

Ein weiterer Aspekt der Studie war es zu zeigen, dass die Veränderungen des Glukosemetabolismus auf zellulärer Ebene (Astrozyten/Mikroglia/Neuronen) nicht durch den altersspezifisch veränderten Blutzuckerspiegel beeinflusst werden (Bartos et al., 2024).

Die dargelegten Ergebnisse wurden im Rahmen meiner Koautorenschaft „Astroglial glucose uptake determines brain FDG-PET alterations and metabolic connectivity during healthy aging in mice“ im Oktober 2024 in Neuroimage veröffentlicht.

.

5. Zusammenfassung

Die metabolische Konnektivität spielt eine zentrale Rolle im Verständnis der zerebralen Prozesse unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen (Fornito et al., 2015; Sala and Perani, 2019). Ziel der vorliegenden Arbeit war es den Zusammenhang zwischen dopaminerger Degeneration und Veränderung der metabolischen Konnektivität bei DLB zu beleuchten. Darüber hinaus wurden Veränderungen der metabolischen Konnektivität während des physiologischen zerebralen Alterns und die Rolle der Astroglia in diesem Prozess untersucht. Die Untersuchung der metabolischen Konnektivität erfolgte im Rahmen beider Studien anhand von interregionalen Korrelationsanalysen.

In der ersten dargestellten Studie wurde mittels eines internationalen Patientenkollektivs von 84 DLB-Patienten die negative Korrelation des Dopamintransporterdefizits mit dem Hypermetabolismus im bilateralen Putamen belegt. Durch eine Clusterdarstellung wurden krankheitsspezifische Stoffwechsellmuster bei DLB visualisiert. Diese „DLB-related-patterns“ (DLBRP) zeigten sich in der Studie sowohl als Hypometabolismus (parietal, okzipital und frontal) als auch als Hypermetabolismus in den Basalganglien, dem limbischen System, dem motorischen Kortex und dem Kleinhirn (Huber et al., 2020).

Zum besseren Verständnis der Pathophysiologie des veränderten Metabolismus bei DLB wurde die metabolische Konnektivität verschiedener Hirnregionen in der FDG-PET in Abhängigkeit von der Schwere des Dopaminverlustes analysiert (Huber et al., 2020). Im Vergleich mit den gesunden Kontrollprobanden, wurde die stärkste Veränderung der metabolischen Konnektivität im Bereich des limbischen Systems und der Basalganglien nachgewiesen. Bei geringem Dopaminverlust war die Konnektivität in diesen Bereichen erhöht, wohingegen mit steigendem Dopaminverlust ein signifikantes Absinken verzeichnet wurde. Die dargestellten Ergebnisse zeigten, dass die metabolische Konnektivität zunächst anstieg, jedoch in einem fortgeschrittenen Stadium des Dopamindefizits, insbesondere in den Basalganglien und im limbischen System, wieder abnahm. Wir interpretierten den anfänglichen Anstieg der metabolischen Konnektivität bei geringem Dopamindefizit als Ausdruck einer Disinhibition oder eines Kompensationsmechanismus. Das spätere Abklingen der metabolischen Konnektivität werteten wir hingegen als Zusammenbruch dieses Kompensationsmechanismus (Huber et al., 2020).

In der zweiten Studie wurde gezeigt, dass die Astroglia eine Schlüsselrolle bei der Aufnahme von Glukose im Alter spielen (Bartos et al., 2024). Mit fortschreitendem Alter wurde bei Mäusen ein globaler Anstieg des Glukosemetabolismus festgestellt. Bei der Untersuchung der Glukoseaufnahme der einzelnen Zellen wurde nachgewiesen, dass die Astroglia die globale Glukoseaufnahme vor allem im höheren Alter dominieren, während der Hauptanteil der Glukoseaufnahme vom jungen bis zum mittleren Alter durch Neurone entsteht (Bartos et al., 2024).

Bei der Analyse der metabolischen Konnektivität zeigte sich vom jungen bis zum mittleren Alter ein Abflauen der kortikalen Konnektivität und vom mittleren bis zum hohen Alter ein Wiederanstieg. In den subkortikalen Regionen waren keine signifikanten Veränderungen nachweisbar (Bartos et al., 2024). Es wurde eine Korrelation zwischen der Entwicklung der metabolischen Konnektivität und dem Glia-zu-Neuronen-Verhältnis während des Alterungsprozesses festgestellt (Bartos et al., 2024). Obwohl bekannt ist, dass Neuronen in humanen Gehirnen eine deutlich höhere Anzahl ausmachen (Herculano-Houzel, 2009), hat unsere Studie gezeigt, dass die Astroglia einen hohen Anteil des FDG-PET Signals ausmachen und einen erheblichen Einfluss auf die metabolischen Konnektivität haben (Bartos et al., 2024). Damit wurde deutlich, dass die Rolle der Astroglia bei der Analyse der metabolischen Veränderungen im FDG-PET berücksichtigt werden sollte (Bartos et al., 2024; Morbelli et al., 2013).

Beim Vergleich der Ergebnisse fällt auf, dass im Mausmodell während des physiologischen Alterungsprozesses keine signifikanten Veränderungen der metabolischen Konnektivität in den subkortikalen Regionen festgestellt wurden (Bartos et al., 2024). Im Gegensatz dazu zeigten die retrospektiven Daten bei DLB-Patienten, dass insbesondere die Basalganglien und das limbische System von den Veränderungen der metabolischen Konnektivität im Zusammenhang mit dem fortschreitenden Dopaminverlust betroffen sind (Huber et al., 2020). Zusammenfassend deutet dies darauf hin, dass im Rahmen der DLB eine Aktivierung der Astroglia in den Basalganglien und im limbischen System, den besonders betroffenen Regionen (Jellinger and Attems, 2006), erfolgen könnte. Im Rahmen der ersten Studie postulierten wir, dass der relative Hypermetabolismus des limbischen Systems eine Disinhibition oder Kompensation der gestörten Signalwege in den Basalganglien darstellt (Huber et al., 2020). Im Kontext der präklinischen Studie könnte die zelluläre Grundlage der zuvor beschriebenen Disinhibition oder Kompensation in einer gesteigerten astroglialen

Aktivität liegen, die sich in Form einer erhöhten Glukoseaufnahme in der FDG-PET manifestiert. Zwar wurde die metabolische Konnektivität in der ersten Studie nicht altersabhängig untersucht, jedoch handelt es sich bei der DLB, wie eingangs erläutert, um eine altersassoziierte Erkrankung (das durchschnittliche Alter des Patientenkollektivs lag bei 72,6 +/- 7 Jahren) (Huber et al., 2020). Daher kann die Rückprojektion der experimentellen Ergebnisse sinnvoll für die Hypothesengenerierung weiterer Studien sein.

Kritisch anzumerken ist, dass die Lebenserwartung von Mäusen nicht ohne weiteres auf die humane Lebenserwartung übertragen werden kann und somit ein Altersvergleich und die Interpretation der Ergebnisse herausfordernd sind (Bartos et al., 2024; Kakimoto et al., 2016; Kalpouzos et al., 2009). Weiterhin wurde bereits beschrieben, dass das alternde Gehirn von Mäusen nicht direkt mit dem alternden Hirn von Menschen verglichen werden kann (Bartos et al., 2024; Brendel et al., 2017).

Wie zu Beginn erwähnt, profitieren DLB-Patienten von einer präzisen Diagnosestellung, da diese zu einer Optimierung des Therapiemanagements beiträgt. In einer an die hier beschriebene DLB-Studie anschließenden Arbeit konnte bereits gezeigt werden, dass die metabolische Konnektivität ein Instrument in der Differenzialdiagnostik der prodromalen DLB ist (Stockbauer et al., 2023). Eine kausale Therapie der DLB gibt es bislang nicht. Am 14.11.2024 sprach sich die EMA (Europäische Arzneimittel Agentur) für die Zulassung des krankheitsverzögernden Medikaments (Lecanemab) aus. Hierbei handelt es sich um einen monoklonalen Antikörper gegen Amyloid-Beta-Proteine, der bei prodromaler AD eingesetzt werden kann (van Dyck et al., 2023). Durch die Entwicklung dieses im Frühstadium der Erkrankung einsetzbaren Medikaments (van Dyck et al., 2023) wird die Wichtigkeit der präzisen, frühen Diagnosestellung und somit die Differenzialdiagnostik im Spektrum der neurodegenerativen Erkrankungen deutlich. Darin ist wiederum das Potential der metabolischen Konnektivität zur Verbesserung der Spezifität der FDG-PET als Diagnostikum zu sehen (Sala and Perani, 2019). In Zusammenschau trägt diese Arbeit folglich zu einem tieferen Verständnis der Pathophysiologie der DLB bei und optimiert die Nutzung der metabolischen Konnektivität, dargestellt in der FDG-PET, für diagnostische und künftige therapeutische Zwecke.

6. Summary

Metabolic connectivity is considered a key player in the understanding of cerebral processes under physiological and pathophysiological circumstances (Fornito et al., 2015; Sala and Perani, 2019). This thesis aimed to highlight the connection between dopaminergic degeneration and alterations in metabolic connectivity in DLB. Furthermore, changes in metabolic connectivity during physiological cerebral aging and the role of astroglia in this process were examined. In both studies, metabolic connectivity was analyzed by interregional correlation.

The first displayed paper demonstrated the negative correlation of dopamine deficiency with hypermetabolism in the bilateral putamen based on an international collective of 84 DLB patients. By clusters, disease specific metabolic patterns in DLB were visualized. These “DLB-related-patterns” (DLBRP) were characterized in this study as hypometabolism parietal, occipital and frontal, as well as hypermetabolism in the basal ganglia, the limbic cortex, the motor cortex, and the cerebellum (Huber et al., 2020). For a better insight into the pathophysiology of altered metabolism in DLB, the metabolic connectivity of different cerebral regions in FDG-PET as a function of the severity of dopamine loss was analyzed (Huber et al., 2020). Compared to healthy controls the most distinct alteration in metabolic connectivity was found in the limbic system and the basal ganglia. With a slight dopamine deficiency, the connectivity in this area was enhanced, while a significant reduction was found with further progression of dopamine deficit. The results demonstrated an initial rise in metabolic connectivity, although, with further dopamine deficiency, a drop in metabolic connectivity occurred, especially in the basal ganglia and the limbic system. The initial rise in metabolic connectivity at a state of mild dopamine deficiency is interpreted as a compensatory mechanism or disinhibition, whereas the late decrease in metabolic connectivity is thought to be a collapse of this compensatory mechanism (Huber et al., 2020). The second paper demonstrated the key role of astroglia in glucose uptake in aging (Bartos et al., 2024). A global rise in glucose metabolism could be observed with advancing age of the mice. Analysis of glucose uptake of the individual cells displayed domination of glucose uptake by astroglia especially in higher age, whereas the majority of glucose uptake in young age and midlife is attributed to neurons (Bartos et al., 2024). Analysis of metabolic connectivity demonstrated a drop in cortical connectivity from a young age to midlife and a rebound from midlife to advanced age. In subcortical regions, no significant alterations could be observed

(Bartos et al., 2024). A correlation between the development of metabolic connectivity and the glia-to-neuron ratio was identified (Bartos et al., 2024). Although neurons occur in an appreciably higher quantity in human brains (Herculano-Houzel, 2009), our study found that astroglia account for a vast segment of the FDG-PET signal and have a profound influence on metabolic connectivity (Bartos et al., 2024). This emphasized that the impact of astroglia should be considered in the analysis of metabolic connectivity in FDG-PET (Bartos et al., 2024; Morbelli et al., 2013).

Comparing the results, the lack of significant alterations in metabolic connectivity in subcortical regions during the aging of rodents is apparent (Bartos et al., 2024). In contrast, in the retrospective data on DLB patients, alterations in metabolic connectivity with the progression of dopamine deficiency, especially in the basal ganglia and the limbic system, are shown (Huber et al., 2020). For the disease course of DLB, this suggests an activation of astroglia in the basal ganglia and the limbic system- the particularly affected cerebral regions (Jellinger and Attems, 2006). Within the scope of the first study, we postulate that the relative hypermetabolism of the limbic system is a compensatory mechanism or disinhibition of altered signaling pathways in the basal ganglia (Huber et al., 2020). Taking the preclinical trial into account, the cellular basis of the mentioned compensatory mechanism or disinhibition could be enhanced astroglial activity, which is visualized by higher glucose uptake in FDG-PET. Metabolic connectivity was not investigated as a function of age in the first study, though DLB is, as mentioned before, an age-related disease (mean age of the collective was 72,6 +/- 7 years) (Huber et al., 2020). Therefore, a back-translation of the test results is necessary for further hypothesis and studies. A point of criticism is that translation of life span effects from rodent to human is difficult and therefore an age comparison and interpretation of results are challenging (Bartos et al., 2024; Kakimoto et al., 2016; Kalpouzos et al., 2009). Furthermore, the extant literature has already outlined that the aging rodent brain cannot be directly translated to the senescent human brain (Bartos et al., 2024; Brendel et al., 2017).

As mentioned before, precise diagnosis and, therefore, optimized therapy management are beneficial for DLB patients. In another study by our group that followed the outlined DLB study, metabolic connectivity was found to be an instrument for differential diagnosis of prodromal DLB (Stockbauer et al., 2023).

To date, there is no causal therapy for DLB. On the 14th of November, the EMA (European Medicines Agency) advised the approval of Lecanemab, an inhibitor of disease progression.

Lecanemab is a monoclonal antibody versus amyloid-beta proteins, which can be prescribed in prodromal AD (van Dyck et al., 2023). This development highlights the importance of a precise and early diagnosis and thus a differential diagnosis in the spectrum of neurodegenerative disease in the early stages of the disease (van Dyck et al., 2023). This implies the potential of metabolic connectivity to improve the specificity of FDG-PET as a diagnostic tool (Sala and Perani, 2019). Altogether, this work contributes to a deeper understanding of DLB pathophysiology and helps to optimize the usage of metabolic connectivity, displayed in FDG-PET, for diagnostic and upcoming therapeutic purposes.

Veröffentlichung I

Huber, M., L. Beyer, C. Prix, S. Schonecker, C. Palleis, B.S. Rauchmann, S. Morbelli, A. Chincarini, R. Bruffaerts, R. Vandenberghe, K. Van Laere, M.G. Kramberger, M. Trost, M. Grmek, V. Garibotto, N. Nicastro, G.B. Frisoni, A.W. Lemstra, J. van der Zande, A. Pilotto, A. Padovani, S. Garcia-Ptacek, I. Savitcheva, M.A. Ochoa-Figueroa, A. Davidsson, V. Camacho, E. Peira, D. Arnaldi, M. Bauckneht, M. Pardini, G. Sambuceti, J. Voglein, J. Schnabel, M. Unterrainer, R. Perneczky, O. Pogarell, K. Buerger, C. Catak, P. Bartenstein, P. Cumming, M. Ewers, A. Danek, J. Levin, D. Aarsland, F. Nobili, A. Rominger, and M. Brendel. 2020. Metabolic Correlates of Dopaminergic Loss in Dementia with Lewy Bodies. *Mov Disord* 35:595-605. <https://doi.org/10.1002/mds.27945>.

Veröffentlichung II

Bartos, L.M., S.T. Kunte, S. Wagner, P. Beumers, R. Schaefer, A. Zatcepin, Y. Li, **M. Griessl**, L. Hoermann, K. Wind-Mark, P. Bartenstein, S. Tahirovic, S. Ziegler, M. Brendel, and J. Gnorich. 2024. Astroglial glucose uptake determines brain FDG-PET alterations and metabolic connectivity during healthy aging in mice. *Neuroimage* 300:120860. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2024.120860>.

Literaturverzeichnis

- Aarsland, D., R. Perry, J.P. Larsen, I.G. McKeith, J.T. O'Brien, E.K. Perry, D. Burn, and C.G. Ballard. 2005. Neuroleptic sensitivity in Parkinson's disease and parkinsonian dementias. *J Clin Psychiatry* 66:633-637.
- Albert, N.L., M. Unterrainer, M. Diemling, G. Xiong, P. Bartenstein, W. Koch, A. Varrone, J.C. Dickson, L. Tossici-Bolt, T. Sera, S. Asenbaum, J. Booij, L.O. Kapucu, A. Kluge, M. Ziebell, J. Darcourt, F. Nobili, M. Pagani, O. Sabri, S. Hesse, T.V. Borghat, K. Van Laere, K. Tatsch, and C. la Fougere. 2016. Implementation of the European multicentre database of healthy controls for [(123)I]FP-CIT SPECT increases diagnostic accuracy in patients with clinically uncertain parkinsonian syndromes. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 43:1315-1322.
- Barber, R., A. Gholkar, P. Scheltens, C. Ballard, I.G. McKeith, and J.T. O'Brien. 2000. MRI volumetric correlates of white matter lesions in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 15:911-916.
- Barber, R., P. Scheltens, A. Gholkar, C. Ballard, I. McKeith, P. Ince, R. Perry, and J. O'Brien. 1999. White matter lesions on magnetic resonance imaging in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, vascular dementia, and normal aging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67:66-72.
- Barker, W.W., C.A. Luis, A. Kashuba, M. Luis, D.G. Harwood, D. Loewenstein, C. Waters, P. Jimison, E. Shepherd, S. Sevush, N. Graff-Radford, D. Newland, M. Todd, B. Miller, M. Gold, K. Heilman, L. Doty, I. Goodman, B. Robinson, G. Pearl, D. Dickson, and R. Duara. 2002. Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 16:203-212.
- Bartos, L.M., S.T. Kunte, S. Wagner, P. Beumers, R. Schaefer, A. Zatcepin, Y. Li, M. Griessl, L. Hoermann, K. Wind-Mark, P. Bartenstein, S. Tahirovic, S. Ziegler, M. Brendel, and J. Gnorich. 2024. Astroglial glucose uptake determines brain FDG-PET alterations and metabolic connectivity during healthy aging in mice. *Neuroimage* 300:120860.
- Bennett, I.J., and B. Rypma. 2013. Advances in functional neuroanatomy: a review of combined DTI and fMRI studies in healthy younger and older adults. *Neurosci Biobehav Rev* 37:1201-1210.
- Braak, H., K. Del Tredici, U. Rub, R.A. de Vos, E.N. Jansen Steur, and E. Braak. 2003. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 24:197-211.
- Brendel, M., C. Focke, T. Blume, F. Peters, M. Deussing, F. Probst, A. Jaworska, F. Overhoff, N. Albert, S. Lindner, B. von Ungern-Sternberg, P. Bartenstein, C. Haass, G. Kleinberger, J. Herms, and A. Rominger. 2017. Time Courses of Cortical Glucose Metabolism and Microglial Activity Across the Life Span of Wild-Type Mice: A PET Study. *J Nucl Med* 58:1984-1990.
- Brigo, F., G. Turri, and M. Tinazzi. 2015. 123I-FP-CIT SPECT in the differential diagnosis between dementia with Lewy bodies and other dementias. *J Neurol Sci* 359:161-171.
- Caminiti, S.P., M. Tettamanti, A. Sala, L. Presotto, S. Iannaccone, S.F. Cappa, G. Magnani, D. Perani, and I. Alzheimer's Disease Neuroimaging. 2017. Metabolic connectomics targeting brain pathology in dementia with Lewy bodies. *J Cereb Blood Flow Metab* 37:1311-1325.
- Chiba, Y., H. Fujishiro, E. Iseki, K. Kasanuki, and K. Sato. 2019. The Cingulate Island Sign on FDG-PET vs. IMP-SPECT to Assess Mild Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease vs. Dementia with Lewy Bodies. *J Neuroimaging* 29:712-720.
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, P.u.N.e.V.D., Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN). 2016. S3 Leitlinie - Demenzen.

- Di, X., B.B. Biswal, and I. Alzheimer's Disease Neuroimaging. 2012. Metabolic brain covariant networks as revealed by FDG-PET with reference to resting-state fMRI networks. *Brain Connect* 2:275-283.
- Elahi, F.M., and B.L. Miller. 2017. A clinicopathological approach to the diagnosis of dementia. *Nat Rev Neurol* 13:457-476.
- Ferman, T.J., B.F. Boeve, G.E. Smith, S.C. Lin, M.H. Silber, O. Pedraza, Z. Wszolek, N.R. Graff-Radford, R. Uitti, J. Van Gerpen, W. Pao, D. Knopman, V.S. Pankratz, K. Kantarci, B. Boot, J.E. Parisi, B.N. Dugger, H. Fujishiro, R.C. Petersen, and D.W. Dickson. 2011. Inclusion of RBD improves the diagnostic classification of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 77:875-882.
- Ferrer, I., A. Martinez, R. Blanco, E. Dalfo, and M. Carmona. 2011. Neuropathology of sporadic Parkinson disease before the appearance of parkinsonism: preclinical Parkinson disease. *J Neural Transm (Vienna)* 118:821-839.
- Filippi, M., F. Agosta, F. Barkhof, B. Dubois, N.C. Fox, G.B. Frisoni, C.R. Jack, P. Johannsen, B.L. Miller, P.J. Nestor, P. Scheltens, S. Sorbi, S. Teipel, P.M. Thompson, L.O. Wahlund, and S. European Federation of the Neurologic. 2012. EFNS task force: the use of neuroimaging in the diagnosis of dementia. *Eur J Neurol* 19:e131-140, 1487-1501.
- Fornito, A., A. Zalesky, and M. Breakspear. 2015. The connectomics of brain disorders. *Nat Rev Neurosci* 16:159-172.
- Gnorich, J., A. Reifschneider, K. Wind, A. Zatcepin, S.T. Kunte, P. Beumers, L.M. Bartos, T. Wiedemann, M. Grosch, X. Xiang, M.K. Fard, F. Ruch, G. Werner, M. Koehler, L. Slemann, S. Hummel, N. Briel, T. Blume, Y. Shi, G. Biechele, L. Beyer, F. Eckenweber, M. Scheifele, P. Bartenstein, N.L. Albert, J. Herms, S. Tahirovic, C. Haass, A. Capell, S. Ziegler, and M. Brendel. 2023. Depletion and activation of microglia impact metabolic connectivity of the mouse brain. *J Neuroinflammation* 20:47.
- Graff-Radford, J., M.E. Murray, V.J. Lowe, B.F. Boeve, T.J. Ferman, S.A. Przybelski, T.G. Lesnick, M.L. Senjem, J.L. Gunter, G.E. Smith, D.S. Knopman, C.R. Jack, Jr., D.W. Dickson, R.C. Petersen, and K. Kantarci. 2014. Dementia with Lewy bodies: basis of cingulate island sign. *Neurology* 83:801-809.
- Hammers, A., R. Allom, M.J. Koeppe, S.L. Free, R. Myers, L. Lemieux, T.N. Mitchell, D.J. Brooks, and J.S. Duncan. 2003. Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe. *Hum Brain Mapp* 19:224-247.
- Harper, L., G.G. Fumagalli, F. Barkhof, P. Scheltens, J.T. O'Brien, F. Bouwman, E.J. Burton, J.D. Rohrer, N.C. Fox, G.R. Ridgway, and J.M. Schott. 2016. MRI visual rating scales in the diagnosis of dementia: evaluation in 184 post-mortem confirmed cases. *Brain* 139:1211-1225.
- Herculano-Houzel, S. 2009. The human brain in numbers: a linearly scaled-up primate brain. *Front Hum Neurosci* 3:31.
- Horwitz, B., R. Duara, and S.I. Rapoport. 1984. Intercorrelations of glucose metabolic rates between brain regions: application to healthy males in a state of reduced sensory input. *J Cereb Blood Flow Metab* 4:484-499.
- Huang, S., J. Li, L. Sun, J. Ye, A. Fleisher, T. Wu, K. Chen, E. Reiman, and I. Alzheimer's Disease Neuroimaging. 2010. Learning brain connectivity of Alzheimer's disease by sparse inverse covariance estimation. *Neuroimage* 50:935-949.
- Huber, M., L. Beyer, C. Prix, S. Schonecker, C. Palleis, B.S. Rauchmann, S. Morbelli, A. Chincarini, R. Bruffaerts, R. Vandenberghe, K. Van Laere, M.G. Kramberger, M. Trost, M. Grmek, V. Garibotto, N. Nicastro, G.B. Frisoni, A.W. Lemstra, J. van der Zande, A. Pilotto, A. Padovani, S. Garcia-Ptacek, I. Savitcheva, M.A. Ochoa-Figueroa, A. Davidsson, V. Camacho, E. Peira, D. Arnaldi, M. Bauckneht, M. Pardini, G. Sambuceti,

- J. Voglein, J. Schnabel, M. Unterrainer, R. Perneczky, O. Pogarell, K. Buerger, C. Catak, P. Bartenstein, P. Cumming, M. Ewers, A. Danek, J. Levin, D. Aarsland, F. Nobili, A. Rominger, and M. Brendel. 2020. Metabolic Correlates of Dopaminergic Loss in Dementia with Lewy Bodies. *Mov Disord* 35:595-605.
- Iizuka, T., R. Iizuka, and M. Kameyama. 2017. Cingulate island sign temporally changes in dementia with Lewy bodies. *Sci Rep* 7:14745.
- Ikonomovic, M.D., W.E. Klunk, E.E. Abrahamson, C.A. Mathis, J.C. Price, N.D. Tsopelas, B.J. Lopresti, S. Ziolko, W. Bi, W.R. Paljug, M.L. Debnath, C.E. Hope, B.A. Isanski, R.L. Hamilton, and S.T. DeKosky. 2008. Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain* 131:1630-1645.
- Jellinger, K.A., and J. Attems. 2006. Does striatal pathology distinguish Parkinson disease with dementia and dementia with Lewy bodies? *Acta Neuropathol* 112:253-260.
- Kakimoto, A., S. Ito, H. Okada, S. Nishizawa, S. Minoshima, and Y. Ouchi. 2016. Age-Related Sex-Specific Changes in Brain Metabolism and Morphology. *J Nucl Med* 57:221-225.
- Kalpouzos, G., G. Chetelat, J.C. Baron, B. Landeau, K. Mevel, C. Godeau, L. Barre, J.M. Constans, F. Viader, F. Eustache, and B. Desgranges. 2009. Voxel-based mapping of brain gray matter volume and glucose metabolism profiles in normal aging. *Neurobiol Aging* 30:112-124.
- Kelly, C., and F.X. Castellanos. 2014. Strengthening connections: functional connectivity and brain plasticity. *Neuropsychol Rev* 24:63-76.
- Kon, T., M. Tomiyama, and K. Wakabayashi. 2020. Neuropathology of Lewy body disease: Clinicopathological crosstalk between typical and atypical cases. *Neuropathology* 40:30-39.
- McKeith, I., J. O'Brien, Z. Walker, K. Tatsch, J. Booij, J. Darcourt, A. Padovani, R. Giubbini, U. Bonuccelli, D. Volterrani, C. Holmes, P. Kemp, N. Tabet, I. Meyer, C. Reininger, and D.L.B.S. Group. 2007. Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. *Lancet Neurol* 6:305-313.
- McKeith, I., J.P. Taylor, A. Thomas, P. Donaghy, and J. Kane. 2016. Revisiting DLB Diagnosis: A Consideration of Prodromal DLB and of the Diagnostic Overlap With Alzheimer Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 29:249-253.
- McKeith, I.G., B.F. Boeve, D.W. Dickson, G. Halliday, J.P. Taylor, D. Weintraub, D. Aarsland, J. Galvin, J. Attems, C.G. Ballard, A. Bayston, T.G. Beach, F. Blanc, N. Bohnen, L. Bonanni, J. Bras, P. Brundin, D. Burn, A. Chen-Plotkin, J.E. Duda, O. El-Agnaf, H. Feldman, T.J. Ferman, D. Ffytche, H. Fujishiro, D. Galasko, J.G. Goldman, S.N. Gomperts, N.R. Graff-Radford, L.S. Honig, A. Iranzo, K. Kantarci, D. Kaufer, W. Kukull, V.M.Y. Lee, J.B. Leverenz, S. Lewis, C. Lippa, A. Lunde, M. Masellis, E. Masliah, P. McLean, B. Mollenhauer, T.J. Montine, E. Moreno, E. Mori, M. Murray, J.T. O'Brien, S. Orimo, R.B. Postuma, S. Ramaswamy, O.A. Ross, D.P. Salmon, A. Singleton, A. Taylor, A. Thomas, P. Tiraboschi, J.B. Toledo, J.Q. Trojanowski, D. Tsuang, Z. Walker, M. Yamada, and K. Kosaka. 2017. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* 89:88-100.
- McKeith, I.G., D.W. Dickson, J. Lowe, M. Emre, J.T. O'Brien, H. Feldman, J. Cummings, J.E. Duda, C. Lippa, E.K. Perry, D. Aarsland, H. Arai, C.G. Ballard, B. Boeve, D.J. Burn, D. Costa, T. Del Ser, B. Dubois, D. Galasko, S. Gauthier, C.G. Goetz, E. Gomez-Tortosa, G. Halliday, L.A. Hansen, J. Hardy, T. Iwatsubo, R.N. Kalaria, D. Kaufer, R.A. Kenny, A. Korczyn, K. Kosaka, V.M. Lee, A. Lees, I. Litvan, E. Londos, O.L. Lopez, S. Minoshima, Y. Mizuno, J.A. Molina, E.B. Mukaetova-Ladinska, F. Pasquier, R.H. Perry, J.B. Schulz, J.Q. Trojanowski, M. Yamada, and D.L.B. Consortium on. 2005.

- Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 65:1863-1872.
- McKeith, I.G., T.J. Ferman, A.J. Thomas, F. Blanc, B.F. Boeve, H. Fujishiro, K. Kantarci, C. Muscio, J.T. O'Brien, R.B. Postuma, D. Aarsland, C. Ballard, L. Bonanni, P. Donaghy, M. Emre, J.E. Galvin, D. Galasko, J.G. Goldman, S.N. Gomperts, L.S. Honig, M. Ikeda, J.B. Leverenz, S.J.G. Lewis, K.S. Marder, M. Masellis, D.P. Salmon, J.P. Taylor, D.W. Tsuang, Z. Walker, P. Tiraboschi, and D.L.B.D.S.G. prodromal. 2020. Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies. *Neurology* 94:743-755.
- Minoshima, S., N.L. Foster, A.A. Sima, K.A. Frey, R.L. Albin, and D.E. Kuhl. 2001. Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. *Ann Neurol* 50:358-365.
- Morbelli, S., A. Chincarini, M. Brendel, A. Rominger, R. Bruffaerts, R. Vandenberghe, M.G. Kramberger, M. Trost, V. Garibotto, N. Nicastro, G.B. Frisoni, A.W. Lemstra, J. van der Zande, A. Pilotto, A. Padovani, S. Garcia-Ptacek, I. Savitcheva, M.A. Ochoa-Figueroa, A. Davidsson, V. Camacho, E. Peira, D. Arnaldi, M. Bauckneht, M. Pardini, G. Sambuceti, D. Aarsland, and F. Nobili. 2019. Metabolic patterns across core features in dementia with lewy bodies. *Ann Neurol* 85:715-725.
- Morbelli, S., R. Perneczky, A. Drzezga, G.B. Frisoni, A. Caroli, B.N. van Berckel, R. Ossenkoppele, E. Guedj, M. Didic, A. Brugnolo, M. Naseri, G. Sambuceti, M. Pagani, and F. Nobili. 2013. Metabolic networks underlying cognitive reserve in prodromal Alzheimer disease: a European Alzheimer disease consortium project. *J Nucl Med* 54:894-902.
- Nicastro, N., V. Garibotto, G. Allali, F. Assal, and P.R. Burkhard. 2017. Added Value of Combined Semi-Quantitative and Visual [123I]FP-CIT SPECT Analyses for the Diagnosis of Dementia With Lewy Bodies. *Clin Nucl Med* 42:e96-e102.
- Nobili, F., J. Arbizu, F. Bouwman, A. Drzezga, F. Agosta, P. Nestor, Z. Walker, M. Boccardi, and E.-E.T.F.f.t.P.o.F.-P.f.D.N. Disorders. 2018. European Association of Nuclear Medicine and European Academy of Neurology recommendations for the use of brain (18) F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in neurodegenerative cognitive impairment and dementia: Delphi consensus. *Eur J Neurol* 25:1201-1217.
- O'Brien, J.T., S. Colloby, J. Fenwick, E.D. Williams, M. Firbank, D. Burn, D. Aarsland, and I.G. McKeith. 2004. Dopamine transporter loss visualized with FP-CIT SPECT in the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol* 61:919-925.
- Perani, D., P.A. Della Rosa, C. Cerami, F. Gallivanone, F. Fallanca, E.G. Vanoli, A. Panzacchi, F. Nobili, S. Pappata, A. Marcone, V. Garibotto, I. Castiglioni, G. Magnani, S.F. Cappa, L. Gianolli, and E.-P. Consortium. 2014. Validation of an optimized SPM procedure for FDG-PET in dementia diagnosis in a clinical setting. *Neuroimage Clin* 6:445-454.
- Rocha, A., B. Bellaver, D.G. Souza, G. Schu, I.C. Fontana, G.T. Venturin, S. Greggio, F.U. Fontella, M.L. Schiavenin, L.S. Machado, D. Miron, J.C. da Costa, P. Rosa-Neto, D.O. Souza, L. Pellerin, and E.R. Zimmer. 2022. Clozapine induces astrocyte-dependent FDG-PET hypometabolism. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 49:2251-2264.
- Ryu, W.I., M.K. Bormann, M. Shen, D. Kim, B. Forester, Y. Park, J. So, H. Seo, K.C. Sonntag, and B.M. Cohen. 2021. Brain cells derived from Alzheimer's disease patients have multiple specific innate abnormalities in energy metabolism. *Mol Psychiatry* 26:5702-5714.
- Saha, A., and D. Banerjee. 2021. Neuroimaging in Dementia With Lewy Bodies. *Cureus* 13:e15694.
- Sakakibara, R., H. Doi, and S. Fukudo. 2019. Lewy body constipation. *J Anus Rectum Colon* 3:10-17.

- Sala, A., and D. Perani. 2019. Brain Molecular Connectivity in Neurodegenerative Diseases: Recent Advances and New Perspectives Using Positron Emission Tomography. *Front Neurosci* 13:617.
- Schmeichel, A.M., L.C. Buchhalter, P.A. Low, J.E. Parisi, B.W. Boeve, P. Sandroni, and E.E. Benarroch. 2008. Mesopontine cholinergic neuron involvement in Lewy body dementia and multiple system atrophy. *Neurology* 70:368-373.
- Seidel, K., J. Mahlke, S. Siswanto, R. Kruger, H. Heinsen, G. Auburger, M. Bouzrou, L.T. Grinberg, H. Wicht, H.W. Korf, W. den Dunnen, and U. Rub. 2015. The brainstem pathologies of Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Brain Pathol* 25:121-135.
- Sporns, O. 2013. Structure and function of complex brain networks. *Dialogues Clin Neurosci* 15:247-262.
- Stockbauer, A., L. Beyer, M. Huber, A. Kreuzer, C. Palleis, S. Katzdobler, B.S. Rauchmann, S. Morbelli, A. Chincarini, R. Bruffaerts, R. Vandenberghe, M.G. Kramberger, M. Trost, V. Garibotto, N. Nicastrò, A. Lathuiliere, A.W. Lemstra, B.N.M. van Berckel, A. Pilotto, A. Padovani, M.A. Ochoa-Figueroa, A. Davidsson, V. Camacho, E. Peira, M. Bauckneht, M. Pardini, G. Sambuceti, D. Aarsland, F. Nobili, M. Gross, J. Voglein, R. Perneczky, O. Pogarell, K. Buerger, N. Franzmeier, A. Danek, J. Levin, G.U. Hoglinger, P. Bartenstein, P. Cumming, A. Rominger, and M. Brendel. 2023. Metabolic network alterations as a supportive biomarker in dementia with Lewy bodies with preserved dopamine transmission. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*
- Takaya, S., N. Sawamoto, T. Okada, G. Okubo, S. Nishida, K. Togashi, H. Fukuyama, and R. Takahashi. 2018. Differential diagnosis of parkinsonian syndromes using dopamine transporter and perfusion SPECT. *Parkinsonism Relat Disord* 47:15-21.
- van Dyck, C.H., C.J. Swanson, P. Aisen, R.J. Bateman, C. Chen, M. Gee, M. Kanekiyo, D. Li, L. Reyderman, S. Cohen, L. Froelich, S. Katayama, M. Sabbagh, B. Vellas, D. Watson, S. Dhadda, M. Irizarry, L.D. Kramer, and T. Iwatsubo. 2023. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 388:9-21.
- von Bartheld, C.S., J. Bahney, and S. Herculano-Houzel. 2016. The search for true numbers of neurons and glial cells in the human brain: A review of 150 years of cell counting. *J Comp Neurol* 524:3865-3895.
- Walker, Z., E. Jaros, R.W. Walker, L. Lee, D.C. Costa, G. Livingston, P.G. Ince, R. Perry, I. McKeith, and C.L. Katona. 2007. Dementia with Lewy bodies: a comparison of clinical diagnosis, FP-CIT single photon emission computed tomography imaging and autopsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78:1176-1181.
- Xiang, X., K. Wind, T. Wiedemann, T. Blume, Y. Shi, N. Briel, L. Beyer, G. Biechele, F. Eckenweber, A. Zatcepin, S. Lammich, S. Ribicic, S. Tahirovic, M. Willem, M. Deussing, C. Palleis, B.S. Rauchmann, F.J. Gildehaus, S. Lindner, C. Spitz, N. Franzmeier, K. Baumann, A. Rominger, P. Bartenstein, S. Ziegler, A. Drzezga, G. Respondek, K. Buerger, R. Perneczky, J. Levin, G.U. Hoglinger, J. Herms, C. Haass, and M. Brendel. 2021. Microglial activation states drive glucose uptake and FDG-PET alterations in neurodegenerative diseases. *Sci Transl Med* 13:eabe5640.
- Yakushev, I., A. Drzezga, and C. Habek. 2017. Metabolic connectivity: methods and applications. *Curr Opin Neurol* 30:677-685.
- Yousaf, T., G. Dervenoulas, P.E. Valkimadi, and M. Politis. 2019. Neuroimaging in Lewy body dementia. *J Neurol* 266:1-26.
- Zahirovic, I., C. Wattmo, G. Torisson, L. Minthon, and E. Londos. 2016. Prevalence of Dementia With Lewy Body Symptoms: A Cross-Sectional Study in 40 Swedish Nursing Homes. *J Am Med Dir Assoc* 17:706-711.

Zimmer, E.R., M.J. Parent, D.G. Souza, A. Leuzy, C. Lecrux, H.I. Kim, S. Gauthier, L. Pellerin, E. Hamel, and P. Rosa-Neto. 2017. [(18)F]FDG PET signal is driven by astroglial glutamate transport. *Nat Neurosci* 20:393-395.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen danken, die mich bei der Erstellung der Arbeit unterstützt haben:

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer, Prof. Dr. Dr. Matthias Brendel. Vielen Dank für die Überlassung dieses interessanten Projekts, sowie für die zuverlässige und kompetente Betreuung während des gesamten Zeitraums. Ebenso danke ich PD Dr. med. Leonie Beyer für ihre kollegiale Unterstützung und Zusammenarbeit.

Ich möchte mich insbesondere bei meinen Eltern, Sabine und Peter Huber, herzlich bedanken. Deren bedingungslose Unterstützung in vielfältiger Form ermöglichte es mir diesen Weg zu gehen.

Ebenso danke ich meinen Schwiegereltern von Herzen für die liebevolle Kinderbetreuung und die moralische Unterstützung während der letzten Phase.

Mein inniger Dank gilt meinem Ehemann, Michael Grießl, und meiner kleinen Tochter, Ada Rosa. Danke für eure ständige Begleitung, Ermutigung und Unterstützung.



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Dekanat Medizinische Fakultät
Promotionsbüro



Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation mit der elektronischen Fassung

Grießl, Maria Barbara

Name, Vorname

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel:

**Metabolische Konnektivität bei Patienten mit DLB und im
gesunden Alterungsprozess bei Mäusen: die Rolle der dopaminergen
Degeneration und der Glukoseaufnahme von Immunzellen**

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

Traunstein, 22.06.2025

Ort, Datum

Mari Grießl

Unterschrift Maria Barbara Grießl