



NeuroMET Forschungs Projekt

»Finale Projektinformationen für
Proband:innen und Angestellte
Dezember 2022«

*Innovative Messmethoden für eine ver-
besserte Diagnostik und Behandlung
neurodegenerativer Erkrankungen*

Diagnose der Alzheimer-Krankheit

Zur Diagnose von neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimer-Krankheit, zur Überwachung des Krankheitsverlaufs und zur Bewertung der Wirkung von Arzneimitteln kann eine Vielzahl von Messverfahren eingesetzt werden. Bisher unterscheiden sich diese Messmethoden jedoch zwischen verschiedenen Ländern, Kliniken und sogar Laboren. Innerhalb des NeuroMET-Konsortiums wurde zum ersten Mal ein metrologisches Forschungsprojekt durchgeführt, um Referenzen zu entwickeln und die Genauigkeit der verfügbaren Diagnosemethoden zu verbessern, wobei anspruchsvolle mathematische Modelle zum Einsatz kamen.



Metrologie

Die Genauigkeit von Diagnosen ist wichtig, damit Ärzt:innen die geeignete Behandlung für Patient:innen mit neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimer-Krankheit auswählen können. Metrologieexpert:innen untersuchen, wie Messungen richtig durchgeführt werden, um bestimmte Fragen zu beantworten. Sie erforschen, wie **genaue** (nahe am wahren Wert) und **vergleichbare** (dieselben Ergebnisse werden bei verschiedenen Visiten, in verschiedenen Kliniken und Laboren auf der ganzen Welt erzielt) Messwerte erzeugt werden können. Sie legen auch fest, wie **zuverlässig** die gewonnenen Messwerte sind (wie variabel sind die Daten).



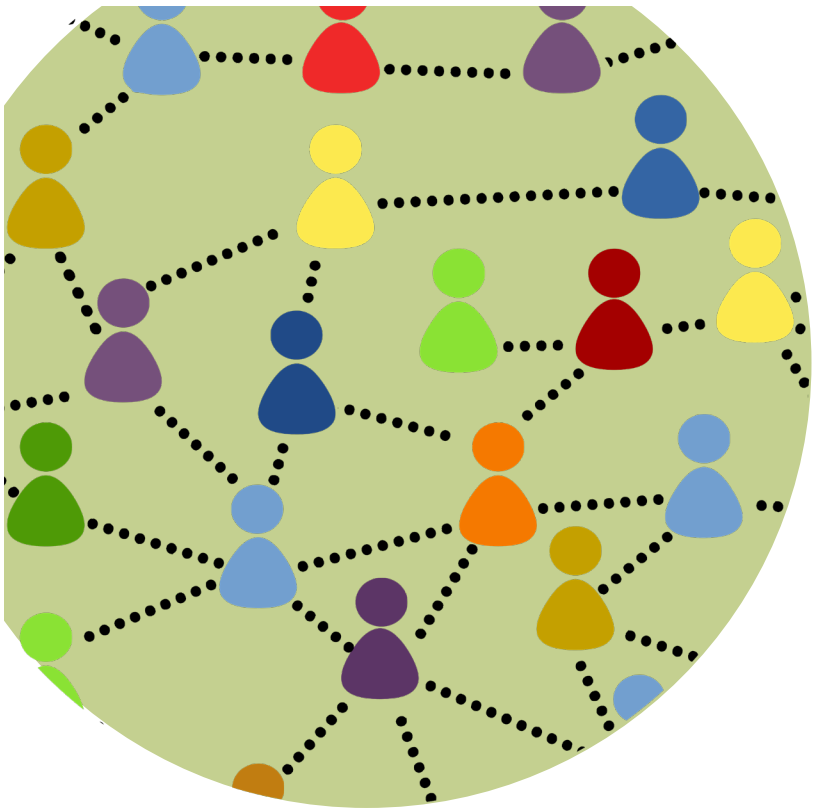


Die Forschungsprojekte NeuroMET & NeuroMET2

Die NeuroMET-Forschungsprojekte (2016-2022) vereinten ein starkes Konsortium aus Metrolog:innen, Psycholog:innen, Neurowissenschaftler:innen, Software- und Biomediziningenieur:innen sowie Ärzt:innen. Gemeinsam strebten wir eine Verbesserung der diagnostischen Messmethoden für neurodegenerative Erkrankungen an, insbesondere für die Alzheimer-Krankheit. Dafür haben wir uns auf die folgenden Ziele konzentriert:



- Aufbau einer Kohorte, die es uns ermöglicht, die besten Methoden für die Frühdiagnose der Alzheimer-Krankheit zu definieren
- Verbesserung der MRT-Verfahren für Menschen, die frühe Symptome der Alzheimer-Krankheit aufweisen
- Die Verbesserung der Qualität laborbasierter Messungen von Liquor- und Bluttests zur Früherkennung der Alzheimer-Krankheit
- Bewertung des Gedächtnisses durch neuropsychologische Tests verstehen und verbessern
- Entwicklung eines digitalen Instruments, welches Ärzt:innen und Wissenschaftler:innen eine genauere und vergleichbare Bewertung der Gedächtnisleistung ermöglicht



Anzahl

Durschnitt Alter [Jahre]

Weiblich

Durschnitt Bildung [Jahre]

Wer wurde in die NeuroMET-Kohorte aufgenommen?

Im Jahr 2016 haben wir damit begonnen, Patient:innen und Betreuer:innen in die Charité einzuladen. Unsere Gruppe besteht aus insgesamt 127 älteren Menschen, die sich wie folgt aufteilen lassen: kognitiv gesunde Kontrollen (HC), Teilnehmende mit subjektivem Gedächtnisbeschwerden (SCD), Patient:innen mit leichter kognitiver Beeinträchtigung (MCI) oder Alzheimer-Krankheit (AD). Zwei weitere Teilnehmende absolvierten ihre Erstuntersuchung, konnten aber in keine der Studiengruppen eingeteilt werden.

HC	SCD	MCI	AD
35	35	30	27
71	69	71	75
51%	63%	27%	56%
15	16	15	14

Ergebnisse

Magnetresonanzspektroskopie (MRS)

Mit der MRS können wir Konzentrationen von Metaboliten messen, die Informationen über biochemische Prozesse im Gehirn enthalten. Diese Konzentrationen verändern sich, wenn eine Krankheit vorliegt, wie z. B. bei der Alzheimer-Krankheit. Bislang wird die MRS nicht in der klinischen Routine eingesetzt, obwohl sie eine vergleichsweise kostengünstige und nicht-invasive Methode ist. Das liegt daran, dass die Metaboliten-Konzentrationen und ihre Veränderungen im Laufe der Zeit so gering sind, dass es eine Herausforderung ist, zu bestimmen, ob die Veränderungen auf eine pathologische Veränderung oder nur auf statistische Schwankungen hinweisen. Um dies zu klären, haben wir einen neuen statistischen Untersuchungsansatz entwickelt, der es uns ermöglicht, die Messunsicherheiten von Konzentrationsveränderungen von Metaboliten zu analysieren [Riemann et al, 2022].

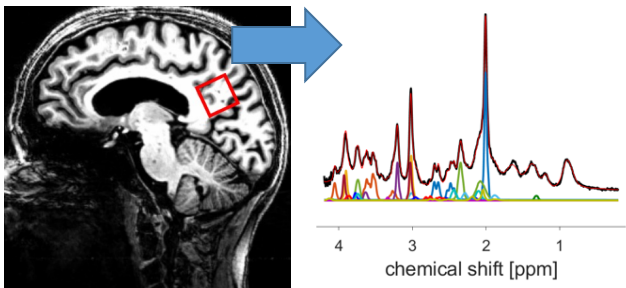


Abbildung 1: Mit der Magnetresonanzspektroskopie (MRS) nehmen wir Spektren auf, die Informationen über die Konzentrationen von Metaboliten in einem bestimmten Voxel (roter Würfel) enthalten.

Bewertung der Gedächtnisleistung

Wir haben Gedächtnisaufgaben aus gängigen kognitiven Tests ausgewählt, um eine überlegene, messtechnisch (metrologisch) gültige Skala für das Gedächtnis zu erstellen - den NeuroMET Memory Metric. Die Auswahl dieser Aufgaben basierte auf modernen Messtheorien und entropiebasierter Konstruktspezifikationsgleichungen. Der NeuroMET Memory Metric bietet dank der einzigartigen Kombination und Begründung der ausgewählten Gedächtnisaufgaben eine verbesserte **Genauigkeit** in Form von deutlich reduzierten Messunsicherheiten, **Vergleichbarkeit** über eine Konversionstabelle und ein erhöhtes **Vertrauen** in die Messung des Gedächtnisses [Melin et al 2021].

Um den NeuroMET Memory Metric für Mediziner:innen und Wissenschaftler:innen zugänglich zu machen, haben wir mit der Forschungsplattform THREAD eine App entwickelt, welche die erforderlichen kognitiven Tests liefert.

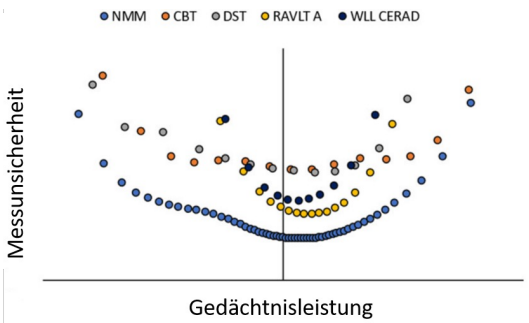


Abbildung 2: Der NeuroMET Memory Metric (NMM) hat geringere Messunsicherheiten als andere Tests, die üblicherweise als individuelle kognitive Messinstrumente verwendet werden, wie z. B. der Corsi-Block-Tapping-Test (CBT), der Digit-Span-Test (DST), der Rey-Auditory-Verbal-Learning-Test (RAVLT) oder die Wortlernliste der CERAD-Testbatterie (WLL CERAD).



Blut- und Nervenwasserbiomarker

Wir haben Methoden für eine verbesserte **Genauigkeit** und **Zuverlässigkeit** bei der Quantifizierung von α -Synuclein, Neurofilament light (NFL) und phosphoryliertem Tau (p-Tau) in Plasma und Nervenwasser entwickelt. Dabei handelt es sich um Proteine, die mit neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere der Alzheimer-Krankheit, in Verbindung gebracht werden. Diese Methoden werden auch dazu dienen, die **Vergleichbarkeit** der derzeit in der klinischen Praxis verwendeten diagnostischen Tests zu verbessern, was zu einer besseren Diagnosestellung der Patient:innen führt.

Zusammenführung von Informationen

Wir konnten bestätigen, dass Veränderungen bei gängigen Biomarkern für die Alzheimer-Krankheit zu Veränderungen der individuellen Gedächtnisleistung führen. Auffallend ist jedoch, dass die verbesserte Genauigkeit unseres NeuroMET Memory Metrics den bisher besten Grad an Korrelation mit Biomarkern ergab. Die vielversprechendsten Marker zur Messung von Schwankungen der Gedächtnisfunktionen wurden durch die Verknüpfung von MRT, MRS und blutbasierten Biomarkern mit dem NeuroMET Memory Metric identifiziert. Dies wiederum kann von Klinikern genutzt werden, um fundierte Entscheidungen über Diagnosen, Krankheitsverlauf und Arzneimittelwirkungen zu treffen.

Patientenbeteiligung

Während der gesamten Projektlaufzeit hatten das Wohlbefinden und die Zufriedenheit unserer Teilnehmenden für uns Priorität. Wir haben unsere Teilnehmenden zweimal eingeladen, um allgemeines und NeuroMET-bezogenes Wissen über die Alzheimer-Krankheit zu erwerben. In diesem Zusammenhang bekundeten unsere Teilnehmenden ihr besonderes Interesse an möglichen zukünftigen Projekten, wie zum Beispiel:

- Untersuchung der Hauptgründe warum Unterstützungen von Berliner Organisationen von pflegenden Angehörigen oftmals nicht in Anspruch genommen wird.
- Definition der Sicherheit von Stents und anderen Implantaten sowie deren Zulassung für 7T-MRT-Scanner

Open Data

Das NeuroMET-Konsortium möchte die Nachhaltigkeit in der Forschung verbessern. Deshalb werden die erzeugten Daten online veröffentlicht, damit andere Forscher:innen sie weiter nutzen können. Selbstverständlich werden sensible Daten nicht zugänglich sein.

Wenn Sie mehr über das NeuroMET-Konsortium erfahren möchten, besuchen Sie bitte unsere Website <https://www.lgcgroup.com/our-programmes/empir-neuromet/>.

Literatur

Melin, J., Cano, S., Flöel, A., Göschel, L., Pendrill, L., & EMPIR NeuroMET and NeuroMET2 consortiums. (2021). More than a memory test: A new metric linking blocks, numbers, and words. *Alzheimer's & Dementia*, 17(S6), e050291. <https://doi.org/10.1002/alz.050291>

Riemann LT, Aigner CS, Ellison SLR, Brühl R, Mекle R, Schmitter S, Speck O, Rose G, Ittermann B, Fillmer A. Assessment of measurement precision in single-voxel spectroscopy at 7 T: Toward minimal detectable changes of metabolite concentrations in the human brain in vivo. *Magn Reson Med*. 2022 Mar;87(3):1119-1135. doi: 10.1002/mrm.29034. Epub 2021 Nov 16. PMID: 34783376.

Danksagung

Wir möchten uns bei allen bedanken, die an dieser Studie teilgenommen haben.

Wir sind auch den Mitarbeitenden der Charité für ihre Hilfe und Unterstützung dankbar.

Gefördert durch Zuschüsse aus dem EURAMET
EMPIR Programm 2016-2022



The EMPIR initiative is co-funded by the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme and the EMPIR Participating States