

Gestörte intrinsische zerebrale Netzwerke vermitteln zwischen Amyloid Pathologie und eingeschränkter Kognition bei prodromaler Alzheimer-Erkrankung

Göttler J.¹, Koch K.¹, Myers N.², Zimmer C.¹, Drzezga A.³, Sorg C.¹

¹Technische Universität München, Abt. für Neuroradiologie, Klinikum rechts der Isar, München

²Oxford University, Dept. of Experimental Psychology, Oxford

³Universität Köln, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Köln

Einleitung und Fragestellung

Amyloid Plaques (AP) gehören zu den neuropathologischen Kennzeichen der Alzheimer-Erkrankung (AE) und führen zu einem schleichenden kognitiven Verfall. Eine erhöhte AP-Dichte geht ebenfalls einher mit einer Beeinträchtigung von intrinsischen zerebralen Netzwerken (IZN), die charakterisiert sind durch räumlich synchrone neurale Aktivität. Es ist jedoch noch unklar, ob die IZN im Ruhezustand und während einer aufmerksamkeitserfordernden Aufgabenbedingung durchgängig gestört sind, und zweitens, ob die Veränderungen der IZN im Ruhezustand mit dem Grad der kognitiven Störung und der lokalen AP-Dichte assoziiert sind.

Methoden

Bei 24 Patienten mit prodromaler AE und 16 gesunden Kontrollen wurde mittels Pittsburgh Compound B Positronenemissionstomographie (PiB PET) quantitativ die AP-Ablagerung in vivo bestimmt, mit funktioneller Magnetresonanztomographie die IZN während Ruhe- und Aufmerksamkeitsbedingungen identifiziert und die kognitive Leistungsfähigkeit mit neuropsychologischen Tests gemessen.

Ergebnisse

Es wurden überlappende Regionen im mesialen posterioren Parietalkortex des Default Mode Networks (DMN) mit reduzierter funktioneller Konnektivität (FK) unter Ruhebedingung und erhöhter FK während der Aufmerksamkeitsaufgabe identifiziert. Die reduzierte FK unter Ruhebedingung ging sowohl mit einer größeren Ausprägung der kognitiven Störung als auch mit einer erhöhten lokalen AP-Ablagerung einher. Diese Ergebnisse waren nicht nur auf das DMN beschränkt, sondern konnten ebenfalls analog hierzu im Gyrus angularis in einem rechts lateralisierten frontoparietalen Aufmerksamkeitsnetzwerk beobachtet werden.

Zusammenfassung

Die Ergebnisse deuten auf einen allgemeinen Mechanismus hin, wonach AP zu Kognitionsdefiziten führen, indem sie die regionale Netzwerkaktivität bei Patienten mit prodromaler AE stören.

	Patienten	Kontrollen
N	24	16
Alter	68.2 (8.4)	64.8 (5.4)
Geschlecht (W / M)	10/14	9/7
CDR	0.5 (0)	0 (0)*
CDR-SB	1.6 (0.5)	0 (0)*
CERAD-gesamt	66.3 (10.8)	88.1 (6.8)*

Tab. 1: Demographische und klinisch-neuropsychologische Daten.

CDR: Clinical Dementia Rating; CDR-SB: CDR Summe der Boxen; CERAD: battery of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; CERAD-gesamt: Summe der CERAD Teilergebnisse; Gruppenvergleiche: χ^2 (Geschlecht), Zweistichproben-t-Test (Alter, CDR, CDR-SB, CERAD-gesamt); * zeigen einen signifikanten Gruppenunterschied von $p < 0.05$ an.

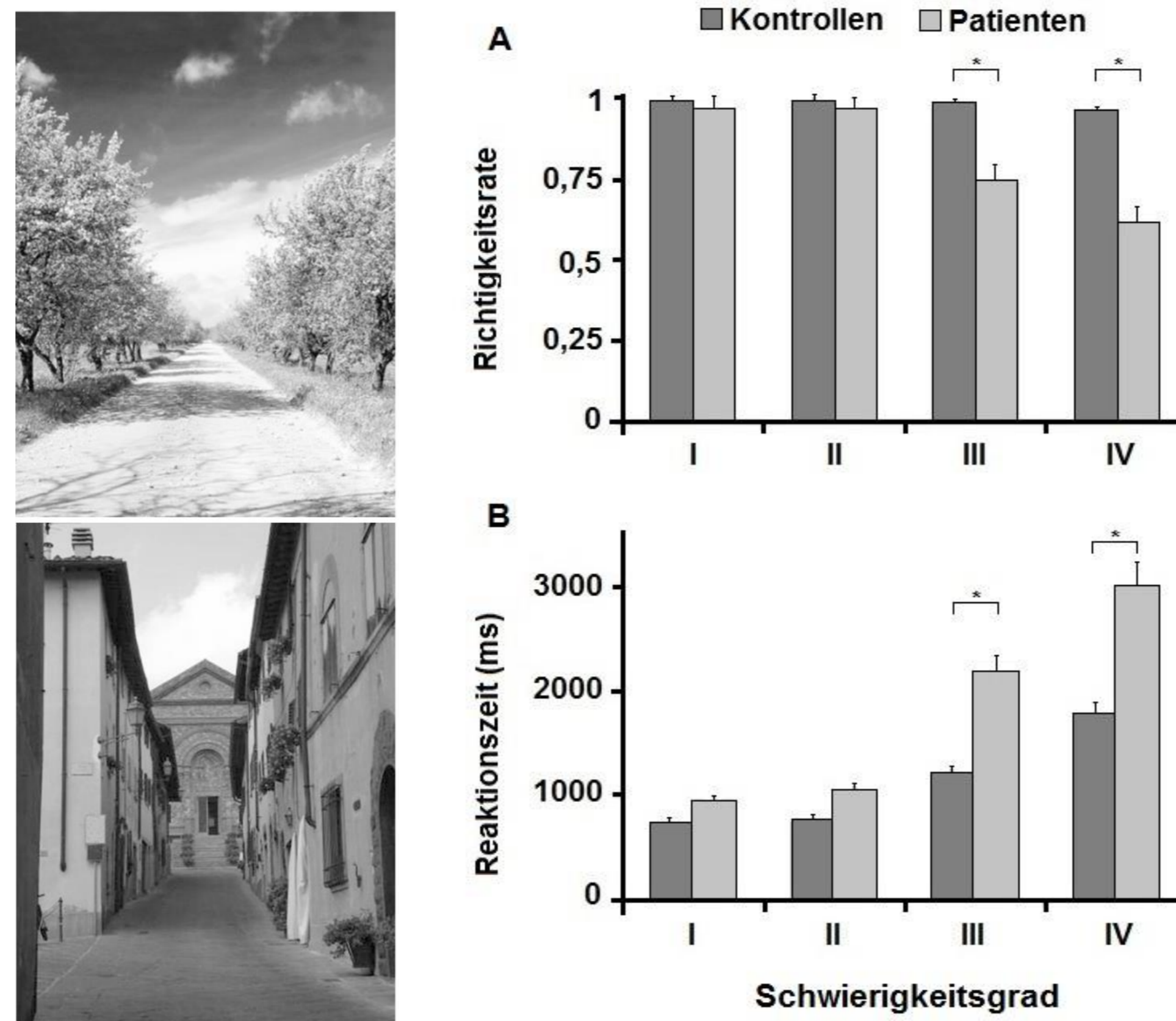


Abb. 1: Visuelles fMRT-Aufgabenparadigma mit verschiedenen Schwierigkeitsgraden (SG).

Die Probanden sollten auf visuelle Stimuli mit einem Tastendruck des Zeige- oder Mittelfingers der linken oder rechten Hand reagieren; SG-I: durchmischte Bilder, Antwort mit einer Hand; SG-II: durchmischte Bilder, Antwort mit beiden Händen; SG-III: Kategorisierung Gasse/Allee, Antwort mit einer Hand; SG-IV: Kategorisierung Gasse/Allee, Antwort mit beiden Händen.

Links: Beispiel einer präsentierten Allee (oben) und einer Gasse (unten)

Rechts: A: Die Richtigkeitsrate der Patienten nahm mit zunehmendem SG ab, wohingegen die der Kontrollen weiterhin nahezu unverändert blieb. B: Die Reaktionszeiten stiegen mit zunehmendem SG bei den Patienten signifikant stärker an als bei den Kontrollen. * t-Test mit $p < 0.001$.

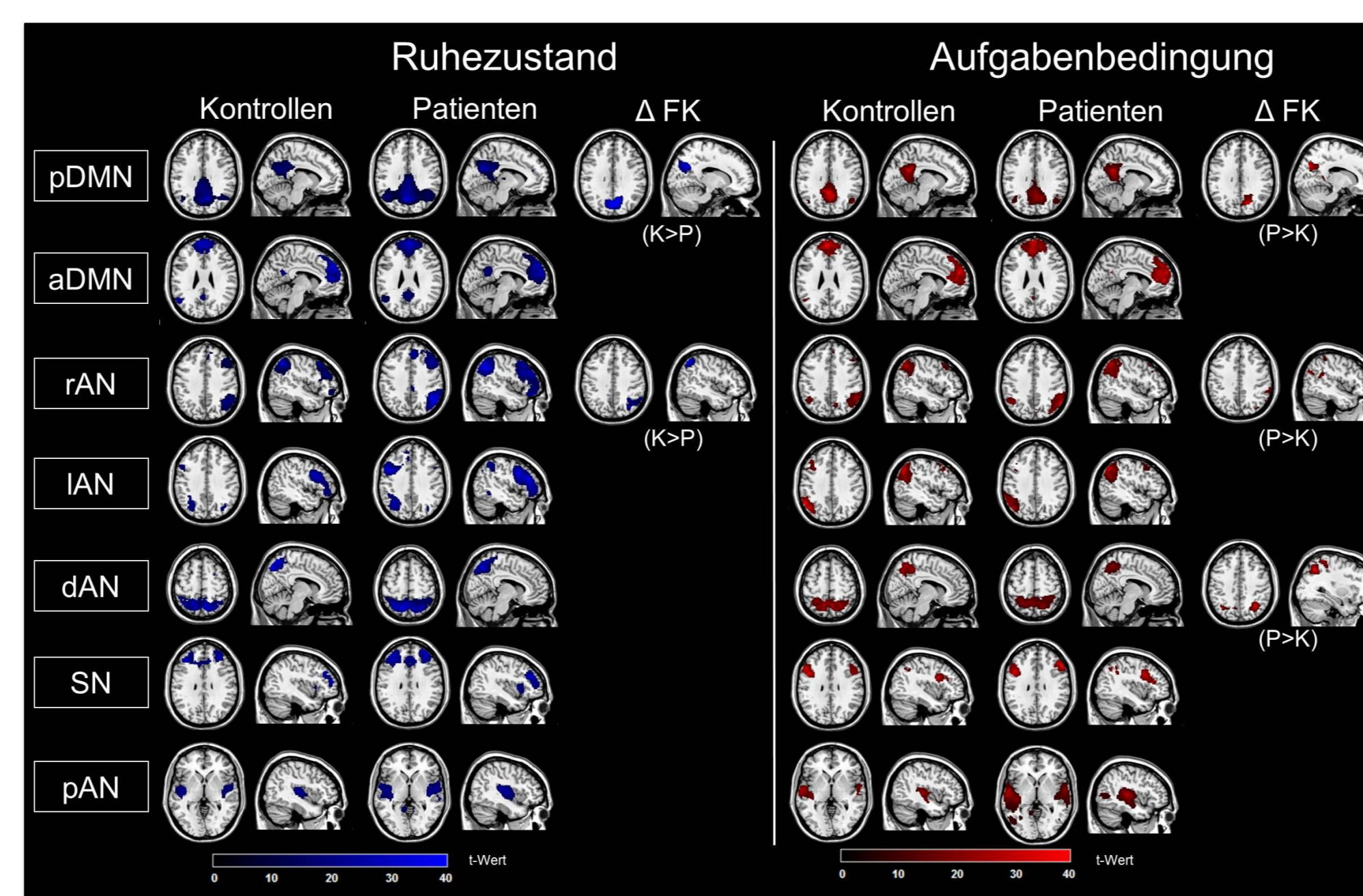


Abb. 2: Intrinsische zerebrale Netzwerke (IZN) und Gruppenunterschiede.

In den Spalten 1-4 und 7-10 sind während des Ruhezustands sowie während der Aufgabenbedingung die IZN der Kontrollen und Patienten abgebildet, die durch ein räumliches Muster von funktioneller Konnektivität (FK) charakterisiert sind (voxelweise durchgeführter Einstichproben-t-Tests für jedes IZN der Kontrollen und Patienten; $p < 0.05$ FWE). Die Spalten 5, 6 und 11, 12 zeigen erhöhte und erniedrigte FK der Patienten (zweiseitige Zweistichproben-t-Tests; $p < 0.05$ FWE Cluster-korrigiert, zur visuellen Demonstration wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0.05$ unkorrigiert, $k > 10$, verwendet).

K: gesunde Kontrollen, P: Patienten, ΔFK : Gruppenunterschiede der funktionellen Konnektivität, pDMN: posteriores Default Mode Network, aDMN: anteriores Default Mode Network, rAN: rechtes Aufmerksamkeitsnetzwerk, IAN: linkes Aufmerksamkeitsnetzwerk, dAN: dorsales Aufmerksamkeitsnetzwerk, SN: Salienznetzwerk, pAN: primäres auditorisches Netzwerk.

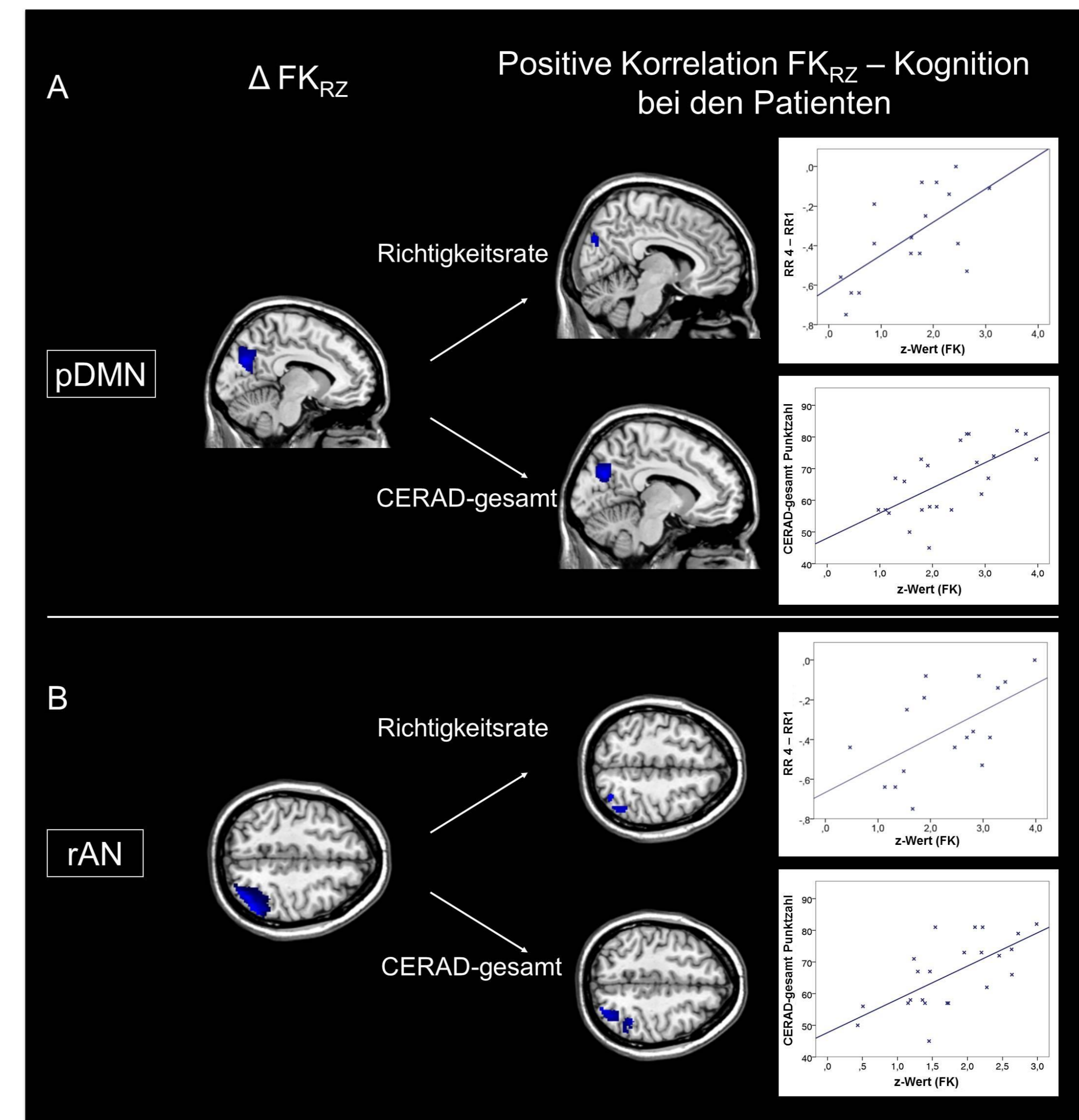


Abb. 3: Die reduzierte funktionelle Konnektivität des pDMN und rAN geht bei den Patienten mit eingeschränkter Kognition einher.

Spalte 1: Ergebnisse der Gruppenvergleiche zwischen Patienten und Kontrollen für die FK der IZN im Ruhezustand (ΔFK_{RZ}) für (A) das pDMN und (B) das rAN (siehe Abb. 2, Spalte 5 und 6). Spalte 2: Ergebnisse der Regressionsanalysen, bei denen voxelweise die veränderte FK der Patienten mit der jeweiligen normalisierten Richtigkeitsrate (RR4-RR1, ermittelt während der dualen Aufgabe im MRT) bzw. der CERAD-gesamt-Punktzahl (neuropsychologische Untersuchung außerhalb des MRTs) verglichen wurde ($p < 0.05$ unkorrigiert und $k > 40$). Rechtsseitiges Diagramm: Funktionelle Abhängigkeit der kognitiven Leistungsfähigkeit von der lokal gemittelten FK (Voxel aus Spalte 2) (alle $p < 0.05$; pDMN: Pearson Korrelation der z-Werte mit RR4-RR1/CERAD-gesamt-Punktzahl: $r = 0.65/0.64$; rAN: Pearson Korrelation der z-Werte mit RR4-RR1/CERAD-gesamt-Punktzahl: $r = 0.66/0.62$).

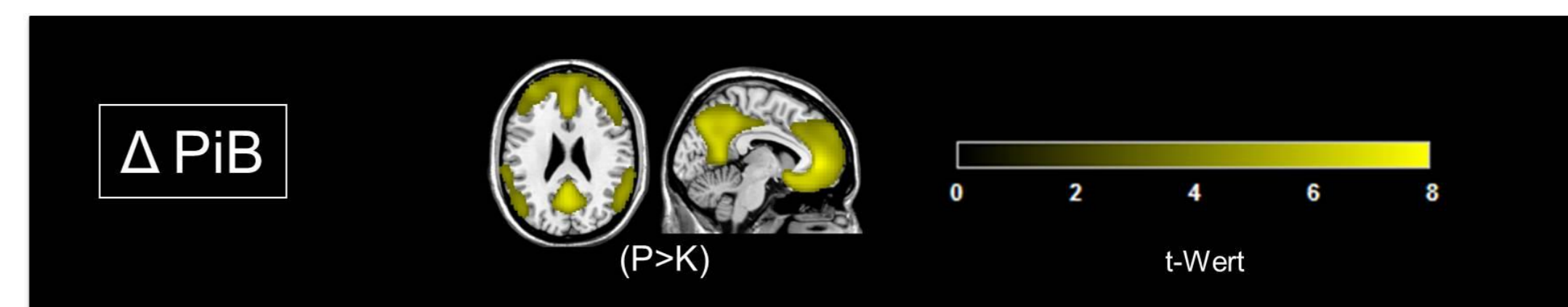


Abb. 4: Erhöhte PiB-Anreicherung bei Patienten im Vergleich zu den Kontrollen. T-Werte eines t-Tests zwischen beiden Gruppen Patienten>Kontrollen ($P > K$), $p < 0.001$ unkorrigiert, Clustergröße $k > 100$; der Gruppenunterschied ΔPiB wurde einem T1-gewichteten Bild des MNI-Gehirns überlagert.

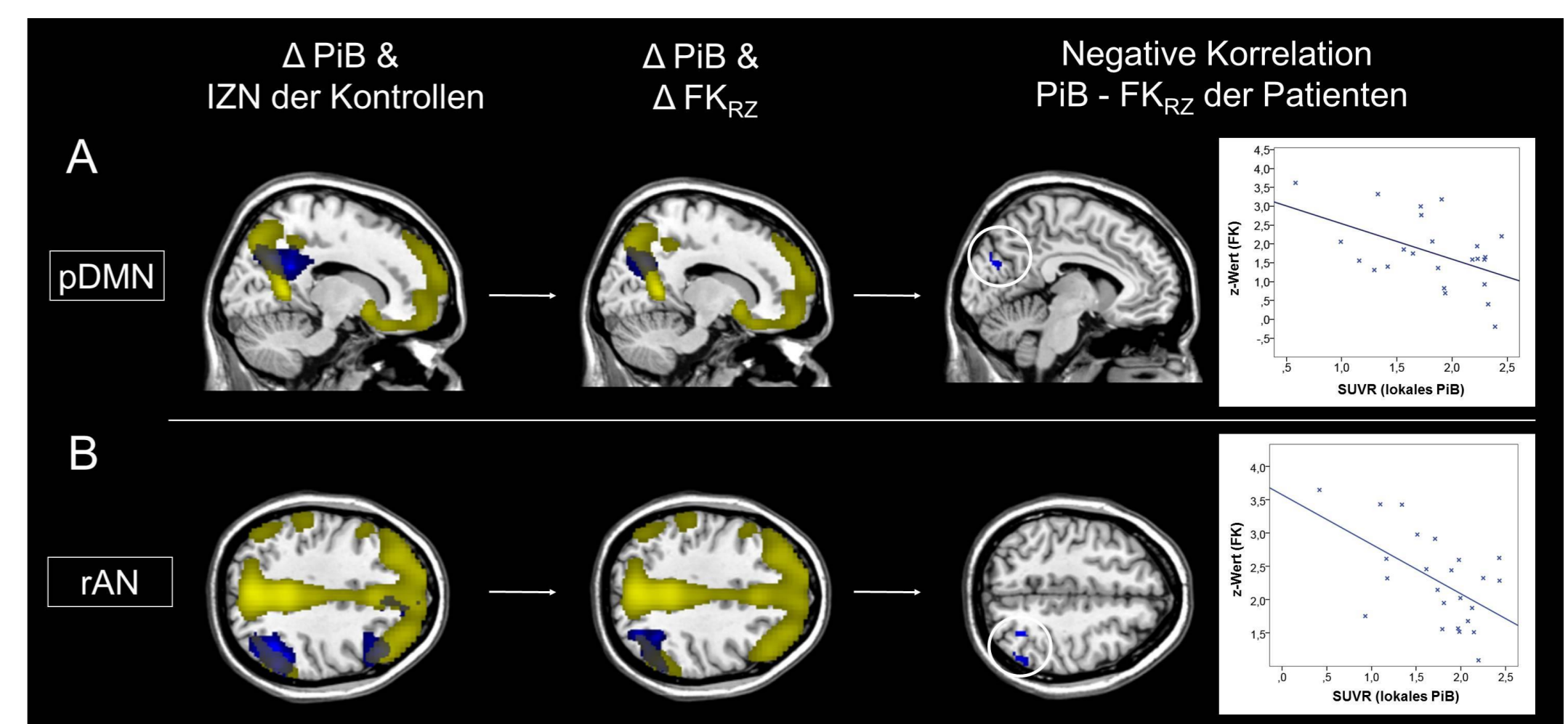


Abb. 5: Die verringerte funktionelle Konnektivität (FK) des pDMN und rAN der Patienten ist assoziiert mit einer lokal erhöhten Pittsburgh Compound B (PiB)-Anreicherung.

Spalte 1,2: Die erhöhte PiB-Anreicherung bei den Patienten (in gelb, siehe Abb. 4) wurde (A) dem pDMN und (B) dem rAN der Kontrollen sowie dem jeweiligen Gruppenunterschied der FK im Ruhezustand (ΔFK_{RZ}) überlagert (in blau, siehe Abb. 2, Spalte 5 und 6). Spalte 3: Regressionsanalyse der gemittelten lokalen PiB-Anreicherung und der verminderten FK im RZ (voxelweise) für das pDMN bzw. rAN der Patienten ($p < 0.05$ unkorrigiert und $k > 40$). Rechtsseitige Diagramme: Abhängigkeit der FK von der lokalen Dichte der Amyloid Plaques (Pearson Korrelation der lokalen gemittelten standardizierten uptake value ratio (SUVR)-Werte mit den gemittelten z-Werten für das pDMN mit $r = -0.50$ bzw. das rAN mit $r = -0.56$). IZN: intrinsische zerebrale Netzwerke.

Kontakt:

Jens Göttler, Assistenzarzt
Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie
Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München
Ismaninger Str. 22, 81675 München
Tel.: 089 4140 7639
Email: jens.goettler@tum.de