

Einführung

In zahlreichen elektrophysiologischen und bildgebenden Studien wurde für die Alzheimererkrankung (AD) eine Abnahme von zerebraler Konnektivität beschrieben¹, vorwiegend zwischen Hirnarealen innerhalb der Default Mode Networks (DMN) und dem Hippokampus^{2,3}. Kognitiv wurde letztere mit den AD-assoziierten Veränderungen im deklarativen Gedächtnis diskutiert. Doch trotz wachsender Erkenntnis über Aufmerksamkeitsdefizite in schon frühen Stadien der AD^{4,5}, wurden Veränderungen in der Konnektivität von aufmerksams-assoziierten Netzwerken selten berichtet⁶. Diese Studie beinhaltet daher die Untersuchung von Konnektivitätsveränderungen in drei verschiedenen Aufmerksamkeitsnetzwerken sowie die Integration hippokampaler Strukturen innerhalb dieser Netzwerke bei Patienten mit leichten gedächtnisbetonten kognitiven Störungen (amnesic mild cognitive impairment, aMCI).

Methoden

Probanden: 24 Patienten mit aMCI im Alter von 58 bis 80 Jahren wurden im Vergleich zu 16 gesunden Probanden (Alter: 63-73 Jahre) untersucht. Alle Teilnehmer absolvierten eine 4-minütigen Ruhemessung im MR-Tomographen.

MR-Sequenzen: 1.5T Siemens Symphony, EPI: TE = 50 ms, TR = 3,000 ms, flip angle = 90°, FoV = 200 mm², Matrix 64 x 64, 33 Schichten, Schichtdicke = 4 mm, interslice gap = 0.4-mm. T1: TE = 3.93 ms, TR = 1,500 ms, TI = 760 ms, flip angle = 5°, FoV = 256mm², Matrix = 256 x 256, 160 Schichten, Voxelgröße = 1 x 1 x 1 mm³.

Funktionelle Konnektivität auf Netzwerkebene: Unter Anwendung der GIFT toolbox wurde eine räumliche Independent Component Analysis (rICA) durchgeführt zur Identifizierung der zerebralen Ruhenetzwerke.

Kohärenz (K) als Maß bilateraler Konnektivität: Für die region-of-interest (ROI)-basierte Analyse wurden die Regionen der maximalen Koaktivierung innerhalb der Aufmerksamkeitsnetzwerke identifiziert. Aus einem Bereich von 6mm um das Maximum wurden die MR-Zeitreihen extrahiert und auf bilaterale Kohärenzen hin analysiert (Abb. 1/2). In dieser Studie wurden K-Koeffizienten zwischen den Regionen innerhalb verschiedener Aufmerksamkeitsnetzwerke bestimmt sowie zwischen den Netzwerkregionen und den Hippokampi. In letzterem galt die K als Maß der hippokampalen Integration. Die Kohärenzkoeffizienten wurden auf Gruppenunterschiede hin analysiert und für multiples Testen korrigiert.

$$K(x, y, f) = \frac{P_{xy}(f)}{\sqrt{P_{xx}(f)P_{yy}(f)}}$$

Abb. 1. Kohärenz zwischen den Signalen x und y in der Frequenz f, mit den spektralen Leistungsdichten P_{xx} und P_{yy} und der gekreuzten spektralen Leistungsdichte P_{xy}²

Ergebnisse:

Die rICA identifizierte drei verschiedene Aufmerksamkeitsnetzwerke,

ein fronto-parietal betontes dorsales (dAN), ein temporo-parietal betontes ventrales Aufmerksamkeitsnetzwerk sowie ein bilaterales superior parietales Netzwerk für räumliche Aufmerksamkeit (sAN), so dass zwischen 21 Regionen inkl. beider Hippokampi Kohärenz-Koeffizienten ermittelt wurden. Es zeigten sich signifikante Gruppenunterschiede im vAN und dAN. Innerhalb der Aufmerksamkeitsnetzwerke (Abb.2/3, dunkelblau-rot) zeigten sich im vAN eine signifikant verringerte fronto-temporale

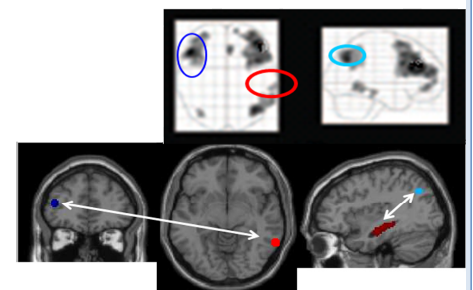


Abb. 2. vAN: oben: ein fronto-parietales Netzwerk, ermittelt durch die rICA für die gesamte Gruppe; unten: Gruppenunterschiede in bilateraler Konnektivität, bestimmt anhand der Kohärenzanalysen.

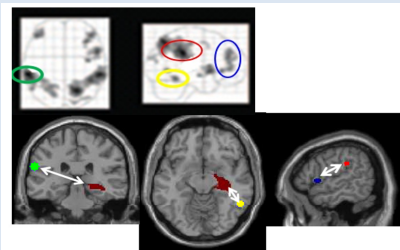


Abb. 3. dAN: oben: ein temporo-parietales Netzwerk, ermittelt durch die rICA für die gesamte Gruppe; unten: Gruppenunterschiede in bilateraler Konnektivität, bestimmt anhand der Kohärenzanalysen.

Konnektivität, im dAN eine fronto-parietale. Es zeigten sich eine verminderte Koaktivierung des rechten Hippokampus (rH), im vAN zwischen dem rH und den rechten supramarginalen Gyrus (dunkelrot-hellblau), im dAN zwischen dem rHC und dem rechten inferioren Temporalgyrus (dunkelrot-gelb) sowie dem linken inferioren Parietallappen (dunkelrot-grün).

Schlussfolgerungen

- (1) Hinweise auf eine Abnahme der Top-Down Kontrolle
verminderte Konnektivität wurde nur in den Netzwerken mit frontaler Beteiligung, zwischen frontalen und netzwerk-spezifischen Arealen (vAN: fronto-temporal, dAN: fronto-parietal) gefunden, das bilaterale superior parietale sAN wies keine signifikanten Gruppenunterschiede auf.
- (2) verminderte Konnektivität zwischen dem Hippokampus und parietalen Arealen
Attention to Memory-Model⁸: beschreibt den Beitrag aufmerksams-assoziiert parietaler Funktionen derart, dass der dorsale Parietalkortex (supramarginaler Gyrus) die Memorierziele im Gedächtnis hält, der ventrale Parietalkortex (z.B. der ipl) hingegen die zu memorierenden Informationen entdeckt. Die Befunde weisen auf eine Schädigung beider Prozesse im Kontext der Alzheimererkrankung hin.

Referenzen

(1) Delbeuck X, van der Linden M, Colette F, 2003. Alzheimer's Disease as a Disconnection Syndrome? *Neuropsychology Review* 13, 79-92. (2) Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, Menon V, 2004. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:4637-4642. (3) Wang L, Zang Y, He Y, Liang M, Zhang X, Tian L, et al. 2006. Changes in hippocampal connectivity in the early stages of Alzheimer's disease: evidence from a resting state fMRI. *NeuroImage* 31:496-504. (4) Saunders NL, Summers MJ, 2009. Attention and working memory deficits in mild cognitive impairment. *J Clin Exp Neuropsychol*. 25:1-8. (5) Bublak P, Redel P, Sorg C, Kurz A, Förstl H, Müller HJ, et al., 2009. Staged decline of visual processing capacity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. ahead of print (6) Sorg C, Riedl V, Mühlau M, Calhoun VD, Eichele T, Laer L, et al., 2007. Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 18760-18765. (7) Kamiński M, Multichannel data analysis in biomedical research in Jirsa VK, McIntosh AR (eds) *Handbook of brain connectivity*, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York. (8) Cabeza R, Ciaramelli E, Olson IR, Moscovitch M, 2008. Parietal cortex and episodic memory: an attentional account. *Nat Rev Neurosci* 9, 613-625.