

Dauerhaft veränderte Gyrfizierung mediiert spezifisch den Effekt von Frühgeburtlichkeit auf den Gesamt-IQ im Erwachsenenalter

Dennis M. Hedderich¹, Maria Berndt¹, Aurore Menegaux¹, Lukas Scheef², Marcel Daamen², Peter Bartmann³, Claus Zimmer¹, Henning Boecker², Dieter Wolke⁴, Christian Sorg^{1,5}, Josef G. Bäuml¹

¹ Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München

² Functional Neuroimaging Group, Radiologische Universitätsklinik Bonn

³ Zentrum für Kinderheilkunde, Universitätsklinikum Bonn

⁴ University of Warwick, Warwick Medical School, Coventry, England

⁵ Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München

Hintergrund & Zielsetzung

Die Gyrfizierung, d.h. die Ausbildung von Gyri und Sulci, ist ein wesentlicher Prozess bei der Entwicklung des menschlichen Gehirns. Die Gyrfizierung beginnt in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft und setzt sich in die Postnatalperiode fort [1]. Sowohl Frühgeburtlichkeit als auch Gyrfizierung sind mit der kognitiven Leistungsfähigkeit verknüpft [2,3]. Ziel der aktuellen Studie ist es zu testen ob Frühgeburtlichkeit langfristige Auswirkungen auf die Gyrfizierung des menschlichen Gehirns hat und ob diese Gyrfizierungsveränderungen kognitive Einbußen bei frühgeborenen Erwachsenen vermitteln.

Material & Methoden

Es wurden n=101 sehr frühreif geborene Erwachsene („FGE“, definiert durch Geburtswoche < 32 und/oder Geburtsgewicht < 1500g) und n=111 reif geborene Kontrollprobanden („Kontrollen“) im Alter von ca. 27 Jahren eingeschlossen und mittels struktureller MRT und kognitiver Testung im Rahmen der Bayrischen Entwicklungsstudie untersucht. Die Gyrfizierung wurde kurvaturbasiert („absolute mean curvature“ = „AMC“) mittels CAT12-Toolbox bestimmt [4,5]. Der Gesamt-IQ wurde auf Grundlage des Wechsler-Intelligenz-Tests (III. Edition) für Erwachsene ermittelt. Die Ermittlung des Gruppenunterschieds erfolgte durch einen vertexweisen Two-sample t-test, korrigiert für Geschlecht und Scanner. Innerhalb des Gruppenunterschiedsclusters wurde für die Frühreifgeborenen Multiple Regressionen zwischen Gyrfizierung und Gestationswoche („GA“) und zwischen Gyrfizierung und Gesamt-IQ berechnet. Zur Bestimmung zeitlicher und ursächlicher Zusammenhänge zwischen Frühgeburtlichkeit, AMC und Gesamt-IQ wurden Mediationsanalysen durchgeführt. Der mittlere AMC wurde aus dem Gruppenunterschiedscluster extrahiert. Um regionale Unterschiede der Assoziation zwischen Gyrfizierung und Gesamt-IQ zu untersuchen, wurden ROI-basiert (Desikan-Killiany-Atlas) mittlere AMC-Werte aus dem Gyrus postcentralis (PoCG, einem sich primär gyrfizierenden Hirnareal) und dem superolateralen Temporalkortex (SLTC, einem sich sekundär gyrfizierenden Hirnareal) extrahiert. Um direkte Korrelationen zwischen Frühgeburtlichkeit und Gesamt-IQ zu testen wurden partielle Korrelationen bzw. multiple Regressionsanalysen durchgeführt. Signifikanzschwelle p<0.05, FWE-korrigiert nach Threshold-Free-Cluster-Enhancement.

	FGE			Kontrollen			p value
	M	SD	Range	M	SD	Range	
Sex (male/female)	58/43			66/45			0.167
Age (years)	27.71	± 0.61	25.7 – 28.3	26.84	± 0.74	25.5 – 28.9	0.765
GA (weeks)	30.51	± 2.13	25 - 36	39.71	± 1.06	37 - 42	<0.001
BW (g)	1324.70	± 312.55	630-2070	2298.46	± 444.35	2120-4670	<0.001
INTI	11.56	± 3.77	3 – 18	-	-	-	n.a.
SES ^a	29/44/28		1-3	35/50/26		1-3	0.760
Maternal age (years)	29.5	± 4.8	16 - 41	29.4	± 5.2	18 - 42	0.889
Full-scale IQ	94.13	± 12.70	64 - 131	102.52	± 11.91	77 - 130	<0.001

Tab. 1: Demographische Daten der Studienteilnehmer.

Ergebnisse

Demographische Daten der Studienteilnehmer finden sich in Tab. 1.

Es zeigen sich ausgedehnte Gyrfizierungsunterschiede zwischen frühreif geborenen Erwachsenen und Kontrollen im Sinne einer AMC-Erhöhung in frontotemporoparietalen Kortexarealen beider Hemisphären (Abb. 1A). Der Gruppenunterschied zeigt sich sowohl in der Zentralregion als auch in Assoziationskortexen. Die Gyrfizierungserhöhung ist insbesondere rechtshemisphärisch stark assoziiert mit GA (Abb. 1B). Der Gesamt-IQ zeigt sich signifikant assoziiert mit erhöhter Gyrfizierung im lateralen Temporalkortex (Abb. 1C).

Ergebnisse (Fortsetzung)

Frühgeburtlichkeit ist direkt signifikant assoziiert mit geringerem Gesamt-IQ: $r=8.35\pm 1.71$, 95%-CI: 4.97-11.73 $p<0.001$ (Abb. 2).

Die mittlere AMC des Gruppenunterschiedes mediiert den Einfluss von Frühgeburtlichkeit auf den Gesamt-IQ (5.09±1.39; 95%-CI: 2.55-7.96). Die Gyrfizierung im SLTC, aber nicht die Gyrfizierung im PoCG, mediiert den Effekt von Frühgeburtlichkeit auf Gesamt-IQ (1.41±0.71; 95%-CI: 0.23-3.00). In einer sequentiellen Mediationsanalyse zeigt sich der signifikante indirekte Einfluss von der Gyrfizierung im PoCG über SLTC auf den Gesamt-IQ (1.22±0.56; 95%-CI: 0.23-2.39) (Abb. 2).

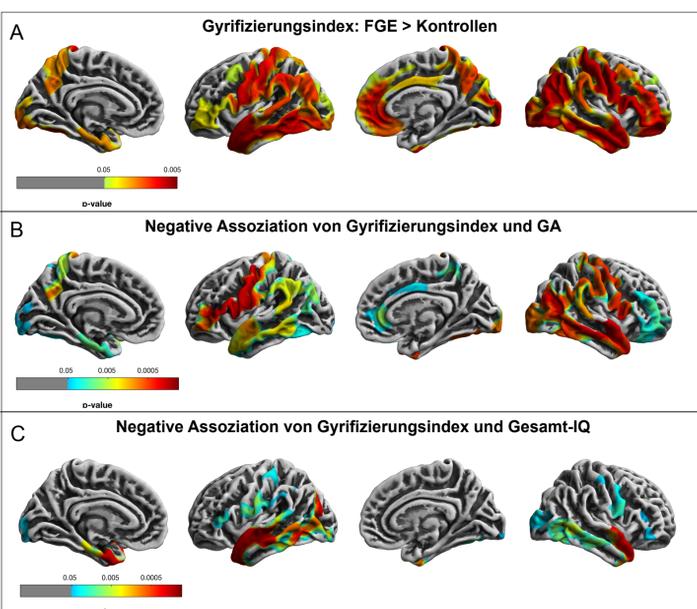


Abb. 1A: Signifikant erhöhter AMC-basierter Gyrfizierungsindex bei frühreif geborenen Erwachsenen (Two-sample t-test), $p<0.05$, FWE-korrigiert, TFCE.
Abb. 1B: Negative Korrelation der Gestationswoche bei Geburt mit dem Gyrfizierungsindex.
Abb. 1C: Negative Korrelation des Gesamt-IQ im Erwachsenenalter mit dem Gyrfizierungsindex.
Für alle SPM gilt: $p<0.05$, TFCE, FWE-korrigiert.
Abk.: GA=Gestational age; AMC=absolute mean curvature

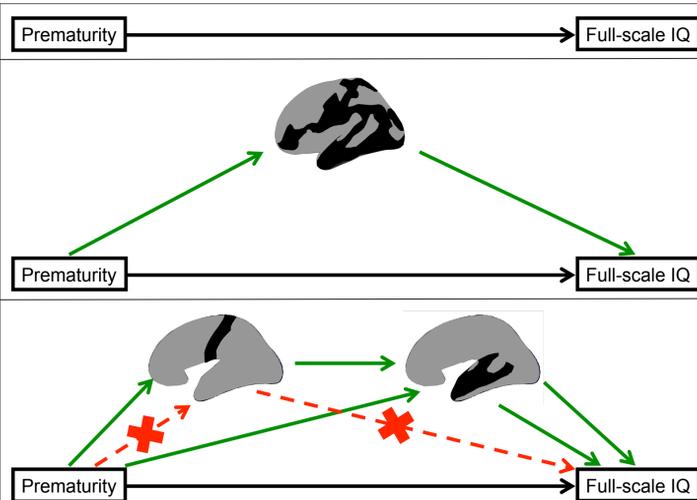


Abb. 2: Frühgeburtlichkeit besitzt einen direkten Einfluss auf den Gesamt-IQ im Erwachsenenalter (obere Reihe). Dieser Effekt wird mediiert durch die mittlere Veränderung des Gyrfizierungsindex (mittlere Reihe). Dieser Mediationseffekt ist spezifisch, da temporale Assoziationskortexen (G. temporalis medius und superior), nicht aber primär sich entwickelnde Kortexen (G. postcentralis) einen indirekten Effekt auf den Gesamt-IQ besitzen. Die sequentielle Mediation ist signifikant, sodass eine regionale Abhängigkeit der Gyrfizierung als Entwicklungsschritt anzunehmen ist.

Schlussfolgerung:

- Frühgeburtlichkeit hat einen langanhaltenden Einfluss auf die Gyrfizierung des menschlichen Gehirns.
- Veränderte Gyrfizierung der temporalen Assoziationskortexen vermittelt den Effekt von Frühgeburtlichkeit auf reduzierten IQ.
- Gyrfizierung primärer Cortices, die vor der Gyrfizierung der Assoziationskortexen beginnt, modifiziert diesen Mediationseffekt.
- Dieses Entwicklungsmodell der Gyrfizierung und ihr sequentieller Mediationseffekt auf den Einfluss von Frühgeburtlichkeit auf den IQ lassen vermuten, dass Gyrfizierung primärer Cortices ein prognostischer Marker für generelle Frühgeburtseffekte darstellt, während die Gyrfizierung in temporalen Assoziationskortexen ein Marker zur Therapiekontrolle sein kann.

Quellen

- Zilles K, Palomero-Gallagher N, Amunts K. Development of cortical folding during evolution and ontogeny. Trends Neurosci. Elsevier Ltd; 2013;36:275–84.
- Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. Lancet (London, England). England; 2008;371:261–9.
- Gregory MD, Kippenhan JS, Dickinson D, Carrasco J, Mattay VS, Weinberger DR, et al. Regional variations in brain gyrfication are associated with general cognitive ability in humans. Curr Biol. Elsevier Ltd.; 2016;26:1301–5.
- Gaser C, Dahnke R. CAT - A Computational Anatomy Toolbox for the Analysis of Structural MRI Data. Geneva; 2016. Available from: <http://www.neuro.uni-jena.de/hbm2016/GaserHBM2016.pdf>
- Luders E, Thompson PM, Narr KL, Toga AW, Jancke L, Gaser C. A curvature-based approach to estimate local gyrfication on the cortical surface. Neuroimage. 2006;29:1224–30.