



Einflussfaktoren von Ernährung, Bildung und Lebensumstände auf das Altern und deren Korrelate in der modernen Neurobiologie

Marco Essig

Auszug aus dem Jahresbericht
„Marsilius-Kolleg 2010/2011“



Als aktives Mitglied sowohl der Fellowklasse als auch des Marsilius-Projekts „Perspectives of Ageing“ war es mir ein besonderes Anliegen, für einen kontinuierlichen Austausch zwischen beiden Foren zu sorgen. Das Marsilius-Projekt befasst sich damit, individuelle, soziale und gesellschaftliche Bedingungen für gesundes Altern am Beispiel neurodegenerativer Erkrankungen (Demenz) herauszuarbeiten und interdisziplinär miteinander zu verknüpfen. Mit meiner Berufung als Marsilius-Fellow war auch das Ziel verbunden, Neuroimaging-Fragen noch stärker in die Diskussionen des Projekts einzubeziehen.

Bei der Suche nach effektiven Strategien zur Prävention und zur frühen Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen ist eine möglichst exakte Charakterisierung des normalen physiologischen Alterns des Gehirns und deren Einfluss durch äußere Faktoren eine wichtige Voraussetzung. Die Kenntnis typischer altersphysiologischer morphologischer und funktioneller Änderungen des Gehirns ist notwendig, um diese von frühen pathologischen Prozessen wie sie bei neurodegenerativen Erkrankungen wie sie z. B. bei der Alzheimer Demenz vorkommen, differenzieren zu können. Dies ist wichtig, da für eine adäquate und frühe Therapie eine korrekte und frühe Diagnose der typischen Gehirnveränderungen eine wesentliche Voraussetzung ist. Nur eine frühzeitig einsetzende Therapie kann effektiv die Erkrankung in einem frühen noch biologisch sehr aktiven Stadium bremsen.

In meinem Fellowjahr habe ich mich mit meiner interdisziplinären Arbeitsgruppe weiter intensiv mit der Rolle der nichtinvasiven Bildgebung, welche heute nicht mehr aus dem standarddiagnostischen Procedere von Patienten mit nachlassender Gedächtnisleistung wegzudenken ist, beschäftigt. Zunächst haben wir auf der Basis vorhandener Untersuchungsdaten nochmals die Hauptrolle der Bildgebung, die Identifikation sogenannter sekundärer, behandelbarer Ursachen für eine Demenz wie z. B. der Normaldruckhydrozephalus, Tumoren, vaskuläre oder infektiöse Erkrankungen untersucht. In einem weiteren Schritt wurden die altersphysiologischen Veränderungen der Hirnstruktur wie Volumenverlust der grauen und weißen Hirnsubstanz, Veränderungen der weißen Hirnsubstanz und im Eisengehalt des Gehirns quantitativ auf der Basis der ADNI Datenbanken

Einflussfaktoren von Ernährung, Bildung und Lebensumstände auf das Altern und deren Korrelate in der modernen Neuro-bildgebung

Marco Essig

bestimmt (Schuster et al, 2011). So fanden sich beim erfolgreichen Altern bis ins hohe Lebensalter normale Strukturen des Gehirns mit nur sehr geringem Verlust an Hirnsubstanz und nur vereinzelt Schädigungen der weißen Hirnsubstanz. Die Unterscheidung zwischen einem normalen und pathologischen Altern war jedoch fließend und im Einzelfall nicht sicher zu trennen, da bei beiden sowohl eine Veränderung des Volumens des Hirnparenchyms als auch vereinzelte Veränderungen in der weißen Hirnsubstanz vorkommen können. Bei den Untersuchungen kam auch ein in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Informatik entwickelter Auswerte-Algorithmus zum Einsatz (Fritzsche et al, 2010), welcher im Weiteren auch bei Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung oder beginnender Alzheimer Demenz angewendet wurde. Der entwickelte Algorithmus erwies sich als sehr stabil und erlaubte eine deutlich schnellere Auswertung der Patientendaten, was sich wiederum positiv auf den täglichen Ablauf auswirkte. Die Bildgebung erbrachte in diesem Zusammenhang einen interessanten Brückenschlag zwischen den Lebens- und Sozialwissenschaften. Die von der Gedächtnisambulanz der Klinik für Allgemeine Psychiatrie rekrutierten Patienten wurden neuropsychologisch und radiologisch untersucht. Die entstandenen Bilddaten wurden mit Unterstützung der Informatik ausgewertet und die Ergebnisse abschließend in einem interdisziplinären Seminar besprochen. In diesem Rahmen wurden auch die Probleme der einzelnen Fächer und die Interpretation der Befunde thematisiert.

Als morphologisches Korrelat von neuropsychologischen Funktionsverlusten fand man eine mit dem Alter zunehmende Schrumpfung des Hirnvolumens (Atrophie). Pathophysiologisch wurde interpretiert und durch die Ergebnisse der Feinstrukturanalyse bestätigt, dass sich hinter der altersassoziierten Atrophie weniger eine Reduktion der Neuronendichte, sondern vielmehr eine Schrumpfung der Neuronen selbst verbirgt.

Der altersbedingte Hirnvolumenverlust wies in der Regel ein diskontinuierliches Verteilungsmuster auf. Der Frontallappen neigt dabei stärker zur Altersinvolution als andere Regionen des Neokortex. Neben dem Frontallappen scheint auch der Thalamus eine im Vergleich zu anderen zerebralen Strukturen höhere Anfälligkeit für altersbedingte Schrumpfungsprozesse aufzuweisen. Der Thalamus, das Striatum und Regionen im Frontallappen sind an einem neuronalen Schaltkreis beteiligt, welcher die präfrontalen Strukturen, das Stria-

tum und den Thalamus durch Projektionsfasern miteinander verbindet. In diesen neuronalen Schaltkreis integriert sind ferner der Globus pallidus und die Substantia nigra. Diesem frontostriatothalamischen Fasernetz wird eine große Bedeutung für die Planung komplexer Handlungsvorgänge, das Arbeitsgedächtnis, die Kognition und die Ausführung exekutiver Funktionen zugeschrieben, Funktionen welche bei neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimerischen Demenz bereits früh in der Erkrankungsphase substantiell eingeschränkt sind. Auf der anderen Seite bieten sich die strukturellen Veränderungen im frontostriatothalamischen neuronalen Kreislauf als plausible Erklärung für typische kognitive Funktionseinbußen des älteren Menschen an.

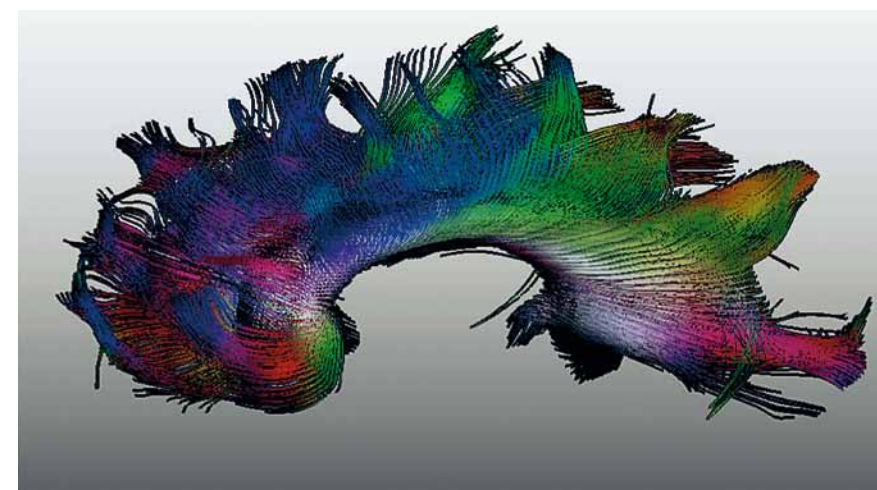


Abb.: Dreidimensionale Darstellung der Nervenbahnen des Balkens (Corpus Callosum) mittels Diffusions-Tensor Bildgebung. Diese Methode erlaubt die Visualisierung von angelegten oder erworbenen Strukturveränderungen der Nervenfasern des Gehirns.

Generell neigt der Assoziationskortex stärker zu altersbedingter Atrophie als der Motor- oder sensorische Kortex. Die Hippokampusatrophie hingegen ist das typische morphologische Korrelat einer Alzheimer Demenz, wobei häufig ein Volumenverlust im medialen Temporallappen schon nachweisbar war bevor sich erste klinische Zeichen der Demenz manifestierten.

Neben den kortikalen Veränderungen konnten jedoch auch Auffälligkeiten in der weißen Substanz im Sinne von Veränderungen in der Mikrostruktur und einem zunehmenden Verlust an Integrität der Faserbündel nachgewiesen werden. Selbst gesunde ältere Menschen wiesen in der MRT-Bildgebung auf den sogenannten T2-gewichteten Aufnahmen häufig asymptomatische Signalanhebungen, sogenannte „white matter hyperintensities“ (WMH) auf. Neuropathologisch entstehen diese Signalalterationen durch Gliazellnarben, atrophische Veränderungen sowie die Degeneration von Myelinscheiden.

Anamnestisch begünstigt wird das Entstehen dieser Läsionen durch eine Arterielle Hypertonie, Arteriosklerose und Diabetes mellitus, ebenfalls häufige Erkrankungen im hohen Lebensalter.

Aufgrund der doch häufig fließenden Übergänge der normalen zu den pathologischen Veränderungen des Gehirns wurden im Projekt auch sogenannte „funktionelle“ Untersuchungsmethoden eingesetzt, welche es erlauben neben der Morphologie auch physiologische und patho-physiologische Gewebefunktionsparameter nichtinvasiv mit der MRT zu beschreiben. Diese waren die diffusionsgewichtete MRT (DWI) und die Diffusionstensor-Bildgebung (DTI) mit welchen sich makroskopisch unsichtbare Veränderungen in der Mikrostruktur der weißen Substanz und der Faserkonnektivität darstellen lassen. Zwei wesentliche Parameter werden üblicherweise mit Hilfe der DTI ermittelt: Die mittlere Diffusivität (MD) entspricht der allgemeinen Auslenkung von Wassermolekülen innerhalb eines bestimmten Zeitintervalls, die fraktionierte Anisotropie (FA) der Richtung der Diffusion, also der Ausbreitung der Wassermoleküle. Die Degeneration der Axone infolge des voranschreitenden Alterungsprozesses spiegelt sich in einem Anstieg des freien extrazellulären Wassers und einer überproportionalen Zunahme der longitudinalen in Relation zur transversalen Diffusivität wider, eine Demyelinisierung bzw. der Zusammenbruch der Myelinscheiden führt zu einem Anstieg der transversalen Diffusivität. Die Abnahme des Faserbündelumfanges bei steigendem Alter manifestiert sich in einem Abfall der FA. Das Ausmaß des Abfalls der FA scheint dabei mit der Zahl der Läsionen und der Schwere der Atrophie in der weißen Substanz zu korrelieren.

Untersuchungsobjekt in unserer interdisziplinären Arbeitsgruppe war jedoch der Balken (Corpus Callosum), als Faserstruktur der Konnektivität der beiden

Gehirnhälften. Da Teile des Balkens durch Kommissurenfasern mit dem Frontallappen verbunden sind und mit dem Okzipitallappen verknüpfte Faserbündel in das Splenium projizieren, scheint die Architektur der weißen Substanz im Balken ein Spiegel der Integrität übergeordneter neokortikaler Funktionseinheiten zu sein.

Im Fellowjahr wurde eine bereits vor mehreren Jahren begonnene prospektive Studie zur Integrität des Balkens bei Patienten mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen fortgesetzt und zum Abschluss gebracht. Hierbei konnten erstmalig mit einer nichtinvasiven Methode Patienten identifiziert werden, welche von der MCI in eine manifeste Alzheimer Demenz konvertieren. Dieser Nachweis gelang bereits mehrere Jahre vor dieser Konversion. Dieser Nachweis legte den Grundstein für ein weiteres interdisziplinäres, von der Deutschen Forschungsgemeinschaft mittlerweile gefördertes Projekt zur Identifikation weiterer Strukturen, welche sich bereits frühzeitig in der Erkrankungsphase verändern. Das Projekt vereinigt auch hier die Fächer Psychologie, Psychiatrie, Radiologie und Informatik.

Die Messung der Perfusion erlaubt weitere Einblicke in die Pathophysiologie dementieller Erkrankungen. Möglich ist sie durch kontrastmittelgestützte MRT-Techniken wie der dynamischen suszeptibilitätsgewichteten Bildgebung (DSC-MRI). Vor allem in der Frühdiagnostik von Schlaganfällen und bei Hirntumoren können mit diesen Methoden klinisch relevante Informationen gewonnen werden. In gesundem Hirnparenchym erreichen die Perfusionsparameter (CBV and CBF) in der grauen Substanz höhere Werte als in der weißen Substanz. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass sich im Laufe des Alterungsprozesses die Perfusionsmuster in unterschiedlichen Hirnregionen ändern. Global nimmt die Hirnperfusion mit steigendem Alter ab. In der Jugend manifestiert sich ein rascher Abfall des zerebralen Blutflusses akzentuiert in der grauen, etwas schwächer aber auch in der weißen Substanz. Im Folgenden nimmt die Hirnperfusion langsam aber kontinuierlich weiter ab. Obwohl die Hirnperfusion interindividuell stark variiert, konnten wir einige Areale mit altersbedingt verminderter bzw. alterungsassoziiert gesteigerter Durchblutung identifizieren. Am häufigsten beobachtet wurde ein Perfusionsabfall im Präkuneus (53%), im superioren Temporallappen (48%) sowie orbitofrontal (37%). Eine gesteigerte Durchblutung wurde bevorzugt im Nucleus caudatus (39%), im Gyrus cinguli

posterior und anterior (34 % bzw. 32 %) und im Mandelkern (32 %) gemessen. Bei Patienten mit beginnender Demenz konnte eine über dieses Normalmaß hinausgehende Verringerung der zerebralen Durchblutung in einer prospektiven Studie (Hauser et al, 2011) nachgewiesen werden. Bei Patienten mit Minor Cognitive Impairment gelang diese jedoch nicht.

Zusammengefasst wurden im Rahmen meines Fellowships in mehreren, zum Teil noch laufenden interdisziplinären Studien funktionell bildgebende Befunde mit neurobiologischen Auffälligkeiten korreliert und sehr wichtige Informationen insbesondere für die Frühdiagnostik der dementiellen Erkrankungen herausgearbeitet.

Die geplanten Korrelationen mit genetischen Polimorphismen und die Einflüsse äußerer Faktoren wie Ernährung, Bildung und Lebensumstände – zu Erfassen in prospektiven Studienansätzen – ist noch nicht vollständig gelungen, es sind jedoch bereits Studien initiiert und in Vorbereitung welche diese Parameter mit erfassen. Für eine der Studien haben wir eine Förderung von der DFG erhalten.

Publikationen im Projektjahr

- Hauser, T./ Gerigk, L./ Giesel, F./ Schuster, L./ Essig, M. (2010): *MR spectroscopy in dementia*. In: Radiologe 50, S. 791-798.
- Fritzsche, K. H./ Stieltjes, B./ Schlindwein, S./ van Bruggen, T./ Essig, M./ Meinzer, H. P. (2010): *Automated MR morphometry to predict Alzheimer's disease in mild cognitive impairment*. In: International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery 5, S. 623-632.
- Schönknecht, P./ Sattler, C./ Toro, P./ Essig, M. (2011): *Symptoms and imaging diagnostics of neurodegenerative dementia*. In: Radiologe 51 (4), S. 278-284.
- Schuster, L./ Essig, M./ Schröder, J. (2011): *Normal ageing and imaging correlations*. In: Radiologe 51 (4), S. 266-272.
- Hauser, T./ Thomann, P. A./ Stieltjes, B./ Essig, M. (2011): *Mild cognitive impairment: Diagnostic value of different MR techniques*. In: Radiologe 51 (4), S. 285-292.
- Stieltjes, B./ Thomann, P. A./ Freitag, M./ Schröder, J./ Essig, M. (eingereicht):

Minor cognitive impairment: Prediction of conversion with the use of diffusion tensor imaging. A prospective study.

- Hauser, T./ Thomann, P. A./ Gerigk, L./ Schröder, J./ Henze, R./ Essig, M. (eingereicht): *Changes of perfusion in patients with mild cognitive impairment and Alzheimers Disease using dynamic susceptibility (DSC) perfusion MRI.*