

Projektbericht



Sander Groeneweg

Universität zu Lübeck, Studium der Humanmedizin

Titel des Promotionsprojektes

Chronisches Müdigkeits- und Erschöpfungssyndrom junger Erwachsener nach Krebserkrankung im Kindesalter („post cancer Fatigue“):

Veränderungen der Ruhenetzwerke im funktionellen MRT

Sehr geehrte Freunde und Förderer der Deutschen Stiftung für junge Erwachsene mit Krebs, hiermit möchte ich Ihnen einen Einblick in mein Promotionsprojekt geben, welches Sie durch Ihre Unterstützung für mich erst möglich gemacht haben.

Einleitung:

In unserer Lübecker kideronkologischen Nachsorgesprechstunde werden die Kinder und Jugendlichen auch nach Eintritt in das Erwachsenenalter weiter betreut. Dieser Umstand macht die Sprechstunde zur größten Anlaufstelle ihrer Art für junge Erwachsene in Norddeutschland. Dabei ist immer wieder aufgefallen, dass Teile der Patienten über eine chronische Müdigkeit und Erschöpfung klagen, die in keinem normalen Verhältnis zur körperlichen und psychischen Belastung steht. Diese ist teilweise so schwer, dass es unmöglich ist einer normalen Arbeit nachzugehen. Eine klinische Ursache wie Anämie, Hypothyreose oder schwere Depression ist dabei häufig nicht nachweisbar, weswegen der Verdacht eines chronischen Leidens im Rahmen der Krebserkrankung oder der Krebstherapie im Raume steht.

Ich bin Teil einer interdisziplinären Arbeitsgruppe, die es sich zur Aufgabe gemacht hat, das Krankheitsbild des „chronischen Müdigkeits- und Erschöpfungssyndroms nach Krebserkrankung im Kindesalter“ näher zu untersuchen, und damit zu einer Aufnahme des Krankheitsbildes in den WHO Katalog und damit auch ins ärztliche Bewusstsein beizutragen.

Als Teil des neuroradiologischen Studienarms befasse ich mich in meiner Doktorarbeit mit der Untersuchung der neuronalen Aktivität des Gehirns in Ruhe. Dabei werden funktionell verwandte Hirnareale zusammen zyklisch durchblutet, sodass man durch die zeitliche Korrelation der Hirnblutung Aussagen über funktionelle Netzwerke wie z.B. das somatosensorische, visuelle oder „Default Mode“ Netzwerk treffen kann.

Ergebnisse:

Independent Component Analyse (ICA)

Eine Möglichkeit der Auswertung von „Resting State“ Aufnahmen ist die Independent Component Analyse (ICA). Sie ist eine Methode der multivariaten Statistik, die zur Berechnung von unabhängigen Komponenten aus einer Mischung statistisch unabhängiger Zufallsvariablen dient. In Anwendung auf funktionelle MRT Daten des Gehirns handelt es sich bei den Zufallsvariablen um den zeitlichen Durchblutungsverlauf einzelner Voxel (Pixel im 3D Datensatz) und bei den unabhängigen Komponenten um die daraus zu berechnenden räumlichen Netzwerke. Smith et al. konnten mit dieser Methode bestimmte Netzwerke wie das somatosensorische, auditorische oder das linke und rechte frontoparietale Netzwerk reproduzierbar in Analogie zu Aufgaben-basierten fMRT Analysen nachweisen (Abb. 1)

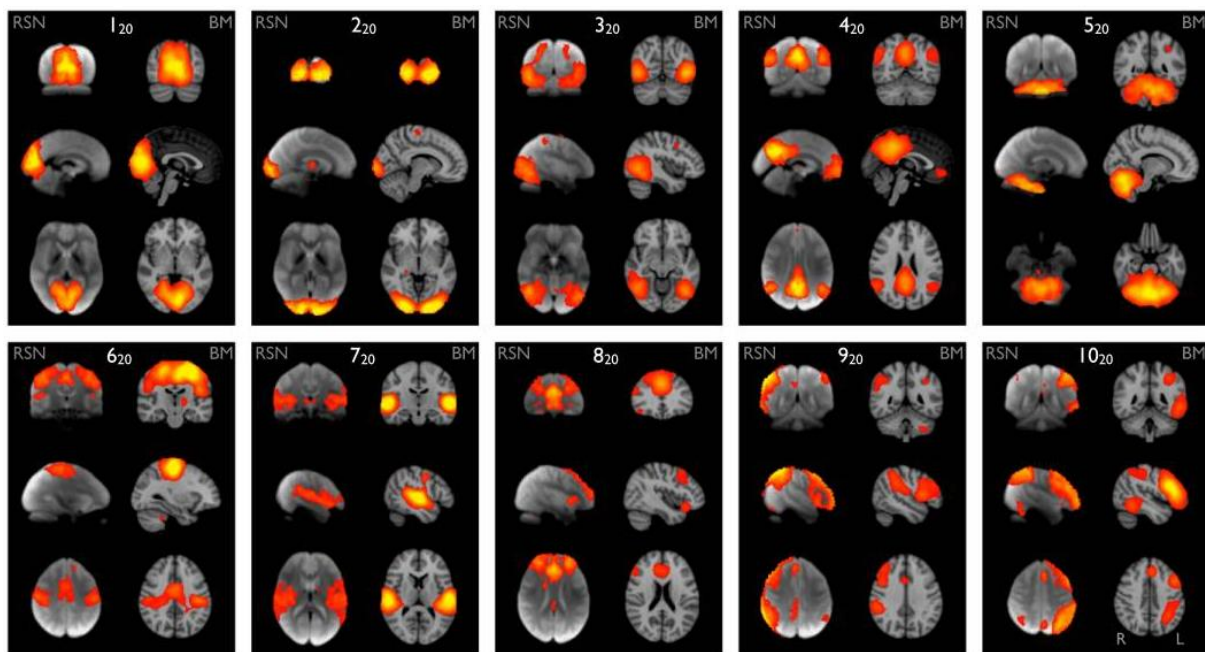


Abb. 1: ICA-abgeleitete Ruhenetzwerke (Smith et al., 2009). 1) visuell (medial). 2) visuell (occipital). 3) visuell (lateral). 4) Default Mode Netzwerk. 5) Cerebellum. 6) sensomotorisch. 7) auditorisch. 8) exekutives Kontroll Netzwerk. 9) rechtes fronto-parietales Netzwerk (perception-somethesis-pain). 10) linkes fronto-parietales Netzwerk (cognition-language)

Bei der Bestimmung von 25 räumlich unabhängigen Komponenten und deren Zuordnung zu dem Modell von Smith et al., konnte ich im Gruppenvergleich zwischen ehemaligen pädiatrischen Krebspatienten mit und ohne chronischer Fatigue Veränderungen im Bereich des Default-mode Netzwerkes, des linken fronto-parietalen Netzwerkes und dem ventralen Aufmerksamkeits-Netzwerk (erweitertes Modell, Touroutoglou et al, 2012) nachweisen. Diese Veränderungen waren zudem signifikant mit dem Anstieg der subjektiven Fatigue-Scores korreliert. Im Speziellen zeigte sich eine Erhöhung der Konnektivität innerhalb des Default Mode Netzwerkes im Bereich des präzentralen posterioren Cingulums und der beiden frontalen Pole, eine Erhöhung der Konnektivität innerhalb des linken fronto-parietalen Netzwerkes im

Bereich des linken mittleren frontalen Gyrus und eine Verminderung der Konnektivität innerhalb des ventralen Aufmerksamkeitsnetzwerkes im Bereich des orbitofrontalen Gyrus links.

Seed-to-Voxel Analyse: Fokus Thalamus

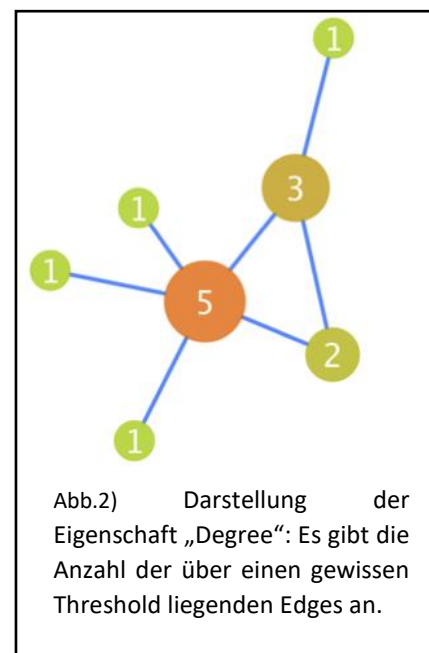
Eine weitere Möglichkeit der Auswertung von „Resting State“ Aufnahmen ist die gezielte Untersuchung bestimmter Hirnareale und die Beschreibung der Konnektivität dieses Hirnareals zum restlichen Gehirn. Da der Thalamus eine zentrale Rolle im aufsteigenden retikulären Aktivierungssystem und damit der Wachheit eines Menschen spielt und der Thalamus zudem bei „Resting State“ Aufnahmen während des Schlafes eines der ersten Hirnareale darstellt, deren Konnektivitätsprofil sich ändert (im Sinne einer globalen Dekonnektivierung zu Kortex; Tagliazucchi et al., 2014), ist der Thalamus hypothesenorientiert eine Region von Interesse bei chronischer Müdigkeit.

Bei einer Seed-to-Voxel Analyse des Thalamus konnte ich bei chronischer Fatigue im Wachzustand eine verminderte Konnektivität zwischen Thalamus und parietalen sensorischen Assoziationszentren, dem mittleren frontalen Gyrus, weiteren frontalen Hirnregionen und Teilen des Kleinhirns nachweisen – ähnlich zu der von Tagliazucchi et al. beschriebenen Dekonnektivierung im ersten Schlafstadium.

Graphen-Theorie-Analyse: Degree

Auch die sogenannte Graphen-Theorie findet in der Analyse von „Resting State“ Aufnahmen ihre Anwendung. Sie beschreibt die Eigenschaften von Netzwerken, aufgebaut aus „Nodes“ und „Edges“, wobei „Edges“ die „Nodes“ verbinden. Eine einfache Form der Auswertung ist die Beschreibung der „Degrees“ der „Nodes“. Sie gibt an über wie viele „Edges“ ein „Node“ verfügt (Abb.2). Bei Resting State Analysen werden die „Nodes“ zum Beispiel anhand eines Atlases im Gehirn verteilt. Übersteigt eine Korrelation zwischen zwei Hirnregionen einen bestimmten Wert, werden sie als konnektiviert definiert und werden über eine „Edge“ verbunden.

Im Gruppenvergleich zwischen Patienten mit und ohne chronischer Fatigue zeigt sich bei Verwendung des Harvard-Oxford-Atlases (Makris et al, 2006) eine Erhöhung des Degress im Bereich der Hippocampi, der anterioren frontalen Gyri und im Bereich der Amygdala rechts.



Schlussfolgerung

Patienten mit chronischer Fatigue nach Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter scheinen im Wachzustand bestimmte Attribute des Schlafes aufzuzeigen. Eine Dekonnektivierung des Thalamus im ersten Schlafstadium, sorgt im Regelfall dafür, dass die Aufweckschwelle für Umweltreize, durch verminderten Einfluss kortikaler Areale auf den Thalamus, ansteigt. Dass es sich hierbei um einen trainierbaren Prozess handelt, kann durch ein einfaches Beispiel

nachvollzogen werden: die sofortige Erweckbarkeit einer Mutter bei den Lauten ihres Kindes im Gegensatz zur Fähigkeit des Durchschlafens bei einem vorbeifahrenden LKW. Bei chronischer Fatigue scheint diese Reizschwelle jedoch chronisch erhöht zu sein, sodass ein stärkerer Umweltreiz (kortikaler Reiz) benötigt wird, um wach zu bleiben. Dies könnte auch die erhöhte Konnektivität innerhalb des Default-Mode Netzwerkes erklären, dem einzigen Netzwerk welches in Ruhe stärker aktiv. Das Netzwerk ist daher auch mit Selbstreflexion, emotionaler Bewertung und der Zuordnung autobiographischer Inhalte assoziiert. Das Training von Aufmerksamkeit durch Meditation führt zu einer verringerten Ausprägung des Default-Mode Netzwerkes (Garrison et al., 2015) und könnte damit auch Menschen mit chronischer Fatigue behilflich sein. Bezüglich der Resultate der Graphen-Theorie Analyse, könnten die erhöhten „Degrees“ der Hippocampi durch eine vermehrte Reflexion autobiographischer Inhalte bei stärkerer Default-Mode-Aktivität erklärt werden (Geib et al., 2017).

Es ist jedoch wichtig zu unterstreichen, dass es sich hierbei nur um Hypothesen handelt, die durch weitere Studien zu belegen sind. Die Resting State Analyse ist hoch volatil und wird daher (außer für die OP-Planung komatöser Patienten) im klinischen Alltag noch nicht verwendet. Zudem ist meine Gruppengröße von 18 Patienten/Gruppe zwar ausreichend für eine Studie dieser Art, jedoch wären 30 Patienten/Gruppe deutlich valider. Leider war eine Rekrutierung von weiteren Patienten nicht möglich. Daher muss diese Studie eher als Pilotstudie eingeordnet werden.

Schlusswort

Ich möchte Ihnen an dieser Stelle noch einmal herzlichst für ihre Unterstützung danken. Ich bin mit Freude Teil der Deutschen Stiftung für junge Erwachsene mit Krebs und werde mich nun nach Anstellung als Arzt in der Neuroradiologie auch weiter über Forschung und Klinik für das Patientenwohl einsetzen.

Literatur

- Garrison, Kathleen A et al. "Meditation leads to reduced default mode network activity beyond an active task" *Cognitive, affective & behavioral neuroscience* vol. 15,3 (2015): 712-20.
- Geib, Benjamin R et al. "From hippocampus to whole-brain: The role of integrative processing in episodic memory retrieval" *Human brain mapping* vol. 38,4 (2017): 2242-2259.
- Makris N, Goldstein JM, Kennedy D, Hodge SM, Caviness VS, Faraone SV, Tsuang MT, Seidman LJ. Decreased volume of left and total anterior insular lobule in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2006 Apr;83(2-3):155-71
- Smith, Stephen M et al. "Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest" *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* vol. 106,31 (2009): 13040-5
- Tagliazucchi E, Laufs H. "Decoding Wakefulness Levels from Typical fMRI Resting-State Data Reveals Reliable Drifts between Wakefulness and Sleep". *Neuron.* 2014;82(3):695-708.
- Touroutoglou, Alexandra et al. "Dissociable large-scale networks anchored in the right anterior insula subserve affective experience and attention" *NeuroImage* vol. 60,4 (2012): 1947-58