

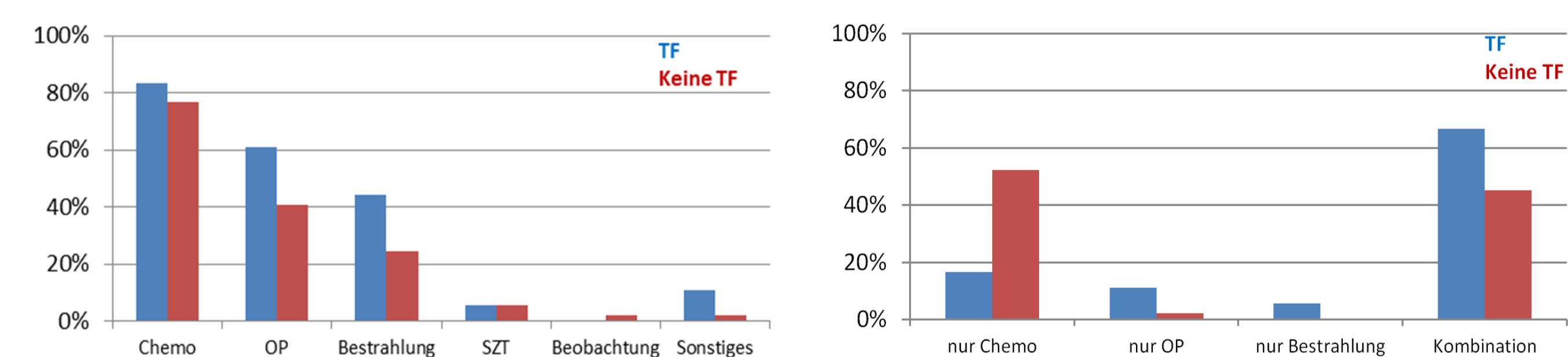
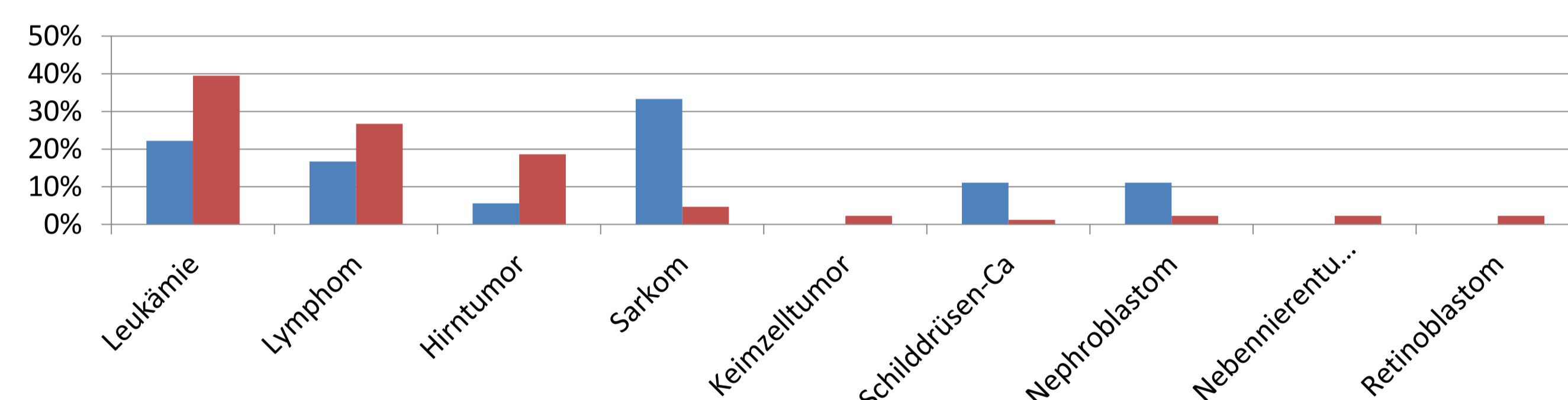
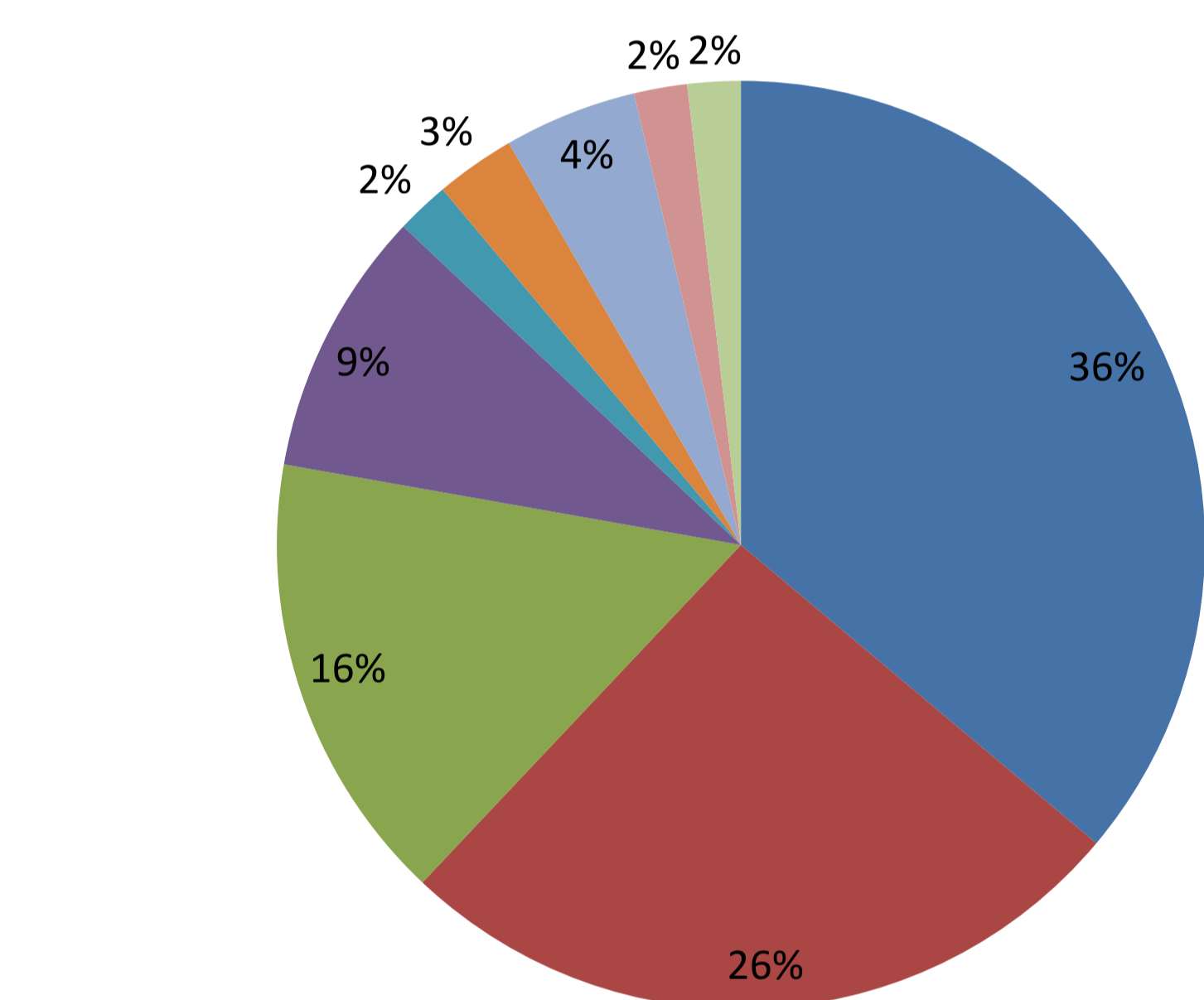
### Hintergrund: Krebs-assoziierte Fatigue

- ist ein „persistierendes Symptom, mit dem subjektiven Gefühl der physischen, emotionalen und kognitiven Müdigkeit oder Erschöpfung in Zusammenhang mit einer Tumorerkrankung oder deren Therapie“
- steht in keinem Verhältnis zur vorherigen Belastung
- bessert sich nicht nach adäquaten Erholungsphasen
- akut (60-95%) vs. chronisch (20-50%)
- Ätiologie nicht abschließend geklärt
  - vermutlich komplexe, multikausale Zusammenhänge, die sowohl somatische, affektive, kognitive und psychosoziale Faktoren einbeziehen

### Probandenkollektiv

Gesamtkollektiv: n=108  
Fatigue-Verdachtsfälle: n = 22

- Leukämie n=39
- Lymphom n=28
- Hirntumor n=17
- Sarkom n=10
- Keimzelltumor n=2



### Arbeitshypothesen

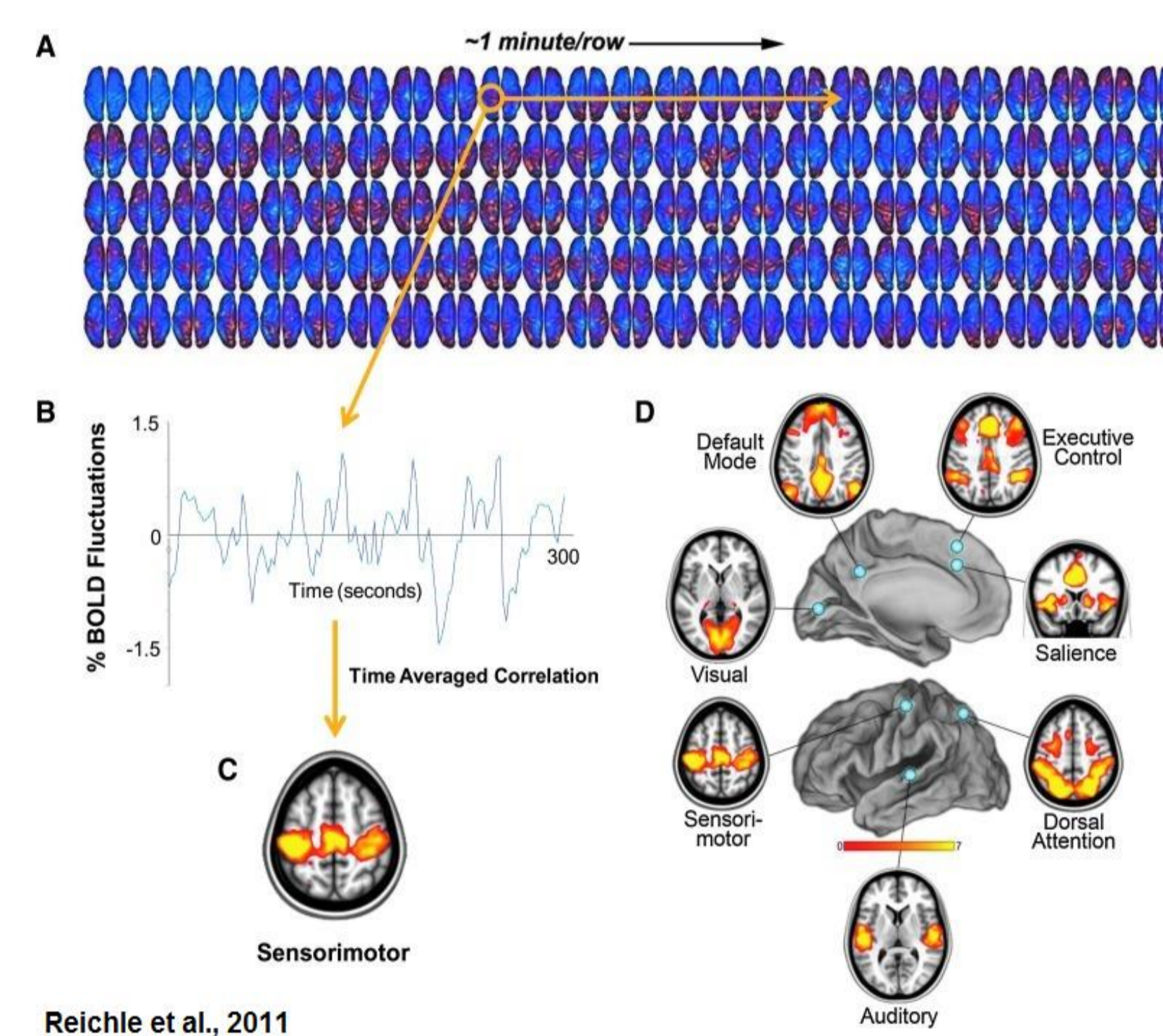
1. Bei chronischer Fatigue nach abgeschlossener Krebsbehandlung im Kindesalter finden sich Veränderungen der Ruhenetzwerke.
2. Diese Veränderungen korrelieren mit dem klinischen Schweregrad der Fatigue.
3. Es finden sich auch anatomische Korrelate für die Veränderungen der funktionellen Konnektivität in der weißen und grauen Substanz.

1. Raichle, M. E. & al., et. Two views of brain function. *Trends Cogn. Sci.* **14**, 180–190 (2010).  
 2. Raichle, M. E. The Restless Brain. *Brain Connect.* **1**, 3–12 (2011).  
 3. Picchioni D, Pixa ML, Fukunaga M, et al. Decreased Connectivity between the Thalamus and the Neocortex during Human Nonrapid Eye Movement Sleep. *Sleep.* 2014;37(2):387-397. doi:10.5665/sleep.3422.

### Hintergrund: Ruhenetzwerke

- = Netzwerke, die sich auf Basis der Ruheaktivität des Gehirns ermitteln lassen
- Obwohl das Gehirn nur 2% unserer Körpermasse ausmacht, verbraucht es in Ruhe 20% des Grundumsatzes. Während einer Aufgabe steigt der Energiebedarf meist nur um 5% zum Ruheumsatz an. (1)
- Bei neuraler Aktivität werden die betreffenden Gehirnareale verstärkt durchblutet.
- In Ruhe sind die meisten Hirnareale weniger stark aktiv – das sogenannte „Default Mode Network“ ist jedoch in Ruhe aktiver als bei Ausführung von Aufgaben. (1)
- Die verschiedenen Hirnregionen werden auch in Ruhe periodisch aktiviert und deaktiviert.
- Areale, die zusammen aktiviert werden, bezeichnet man als Netzwerk.
- Veränderungen der Ruhenetzwerke können Basis zur Diagnostik von Pathologien sein, z.B. bei M. Alzheimer, Schizophrenie und Autismus.

### Ruhenetzwerk-Analyse

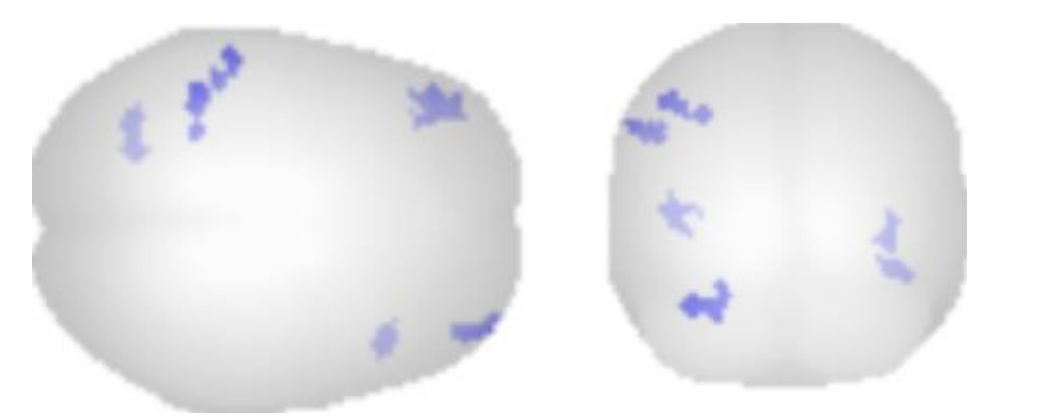


### Seed-to-Voxel-Analyse: Thalamus

- Bei Patienten mit Krebs-assoziierte chronischer Fatigue zeigt sich eine verminderte Konnektivität von fronto-parietal und cerebellär zum Thalamus.
- Eine solche Dekonnektivierung findet sich auch in der 1. Schlafphase bei gesunden Menschen<sup>3</sup>
- Schlaf wurde bei unseren Probanden während der Messung per Videoüberwachung ausgeschlossen.

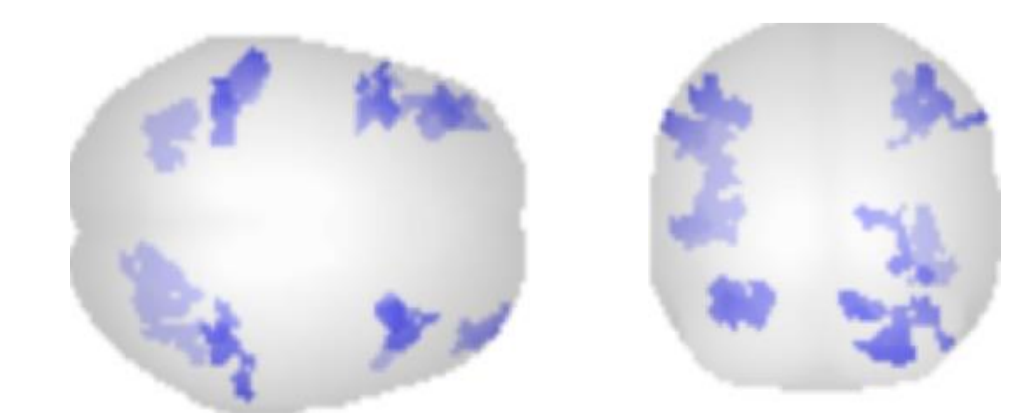
$P_{Voxel} = 0.001$   
 $P_{Cluster\_FDR} = 0.05$

BDI-corrected



$P_{Voxel} = 0.01$   
 $P_{Cluster\_FDR} = 0.05$

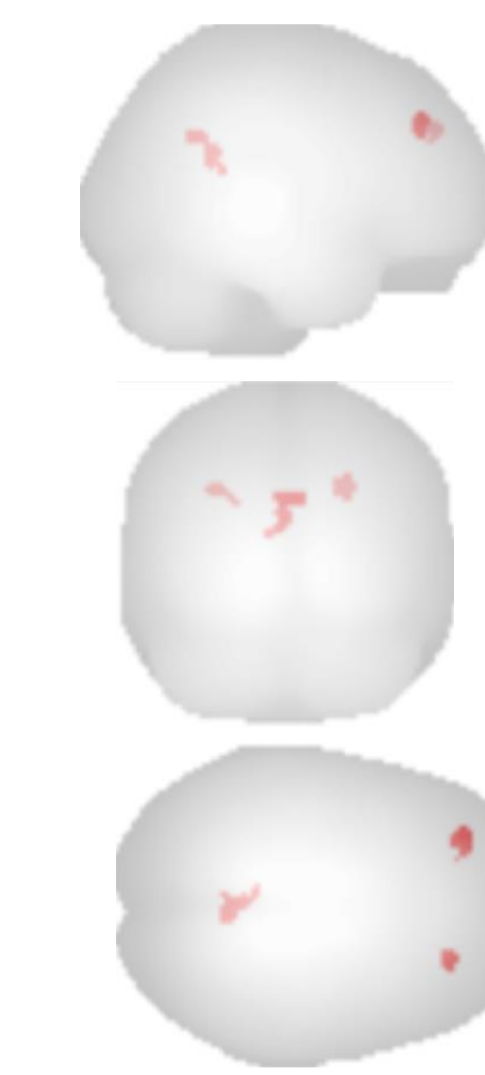
BDI-corrected



### Independent Component Analyse

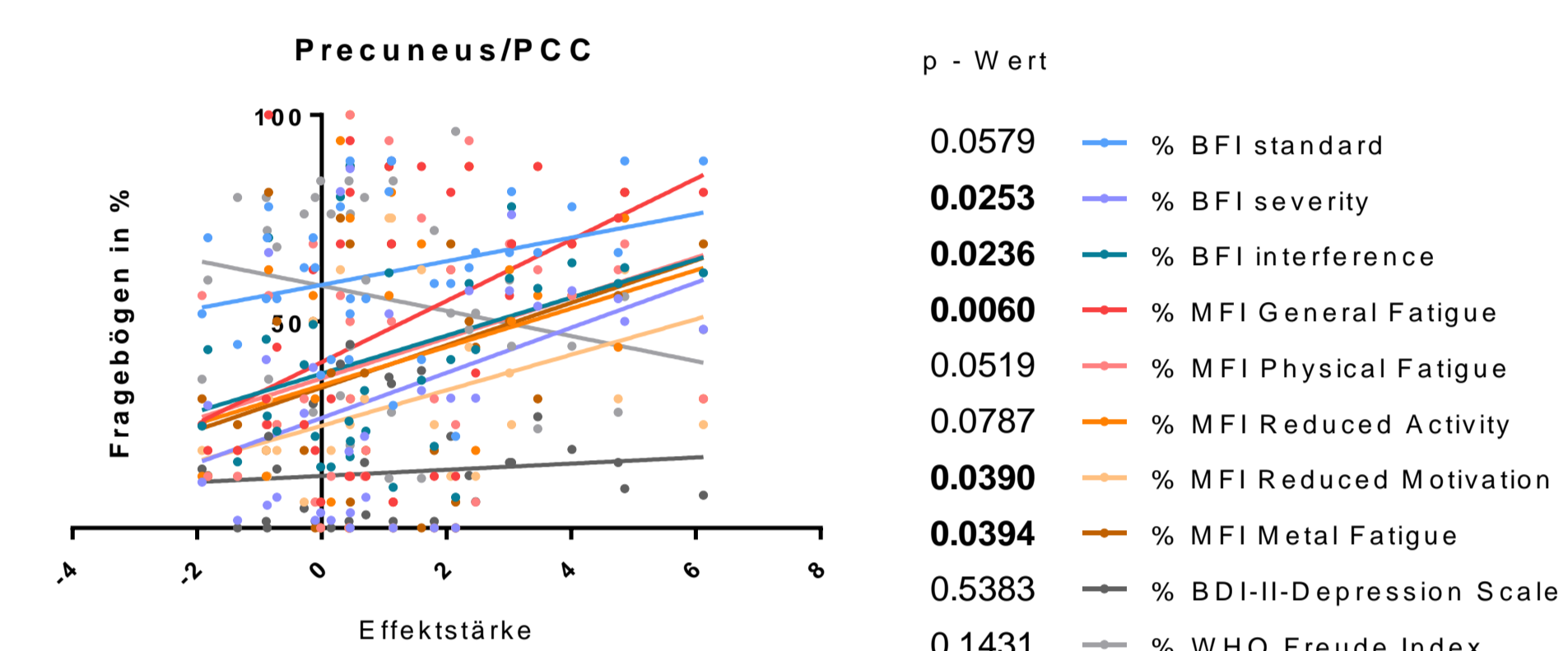
Bei einer Analyse von 25 unabhängigen Komponenten des Probandenkollektivs zeigten sich innerhalb von 3 Netzwerken signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne krebs-assoziierte chronischer Fatigue:

#### 1) Default Mode Network (Ruhe)



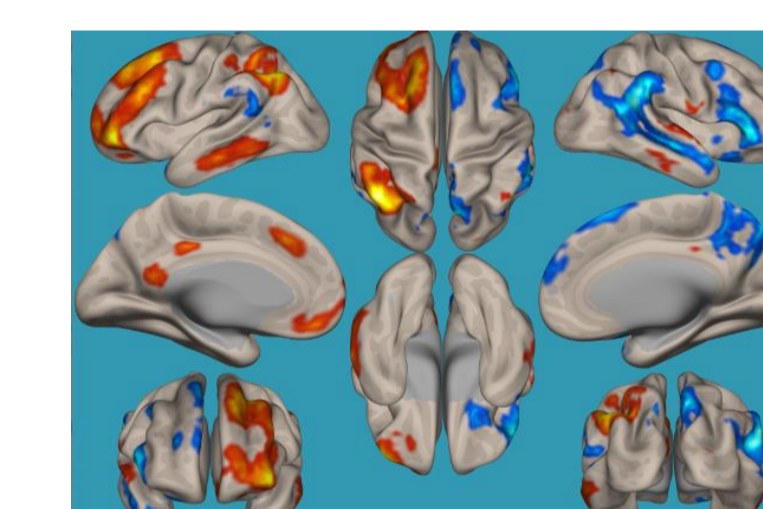
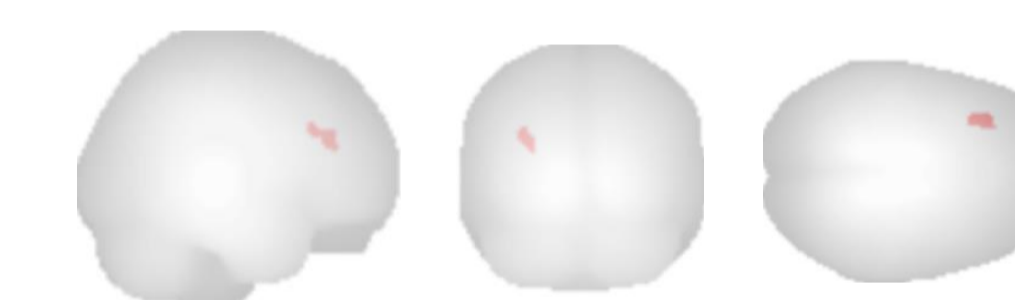
Links, unten: Darstellung des Default Mode Netzwerk über das Gesamtkollektiv. Links, oben: Kontrast Patienten mit chronischer Fatigue > ohne chronische Fatigue (Precuneus/PCC, 2 Areale im Bereich der frontalen Pole). Unten: Korrelation der Areale zu Fatigue-Scores beispielhaft anhand des Areals im Precuneus/PCC.

$P_{Voxel} = 0.001$ ,  $P_{Cluster\_FDR} = 0.05$ , BDI korrigiert.



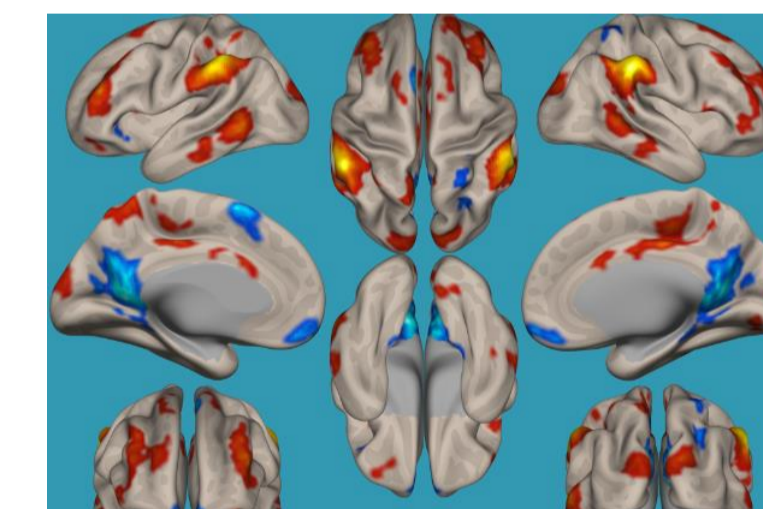
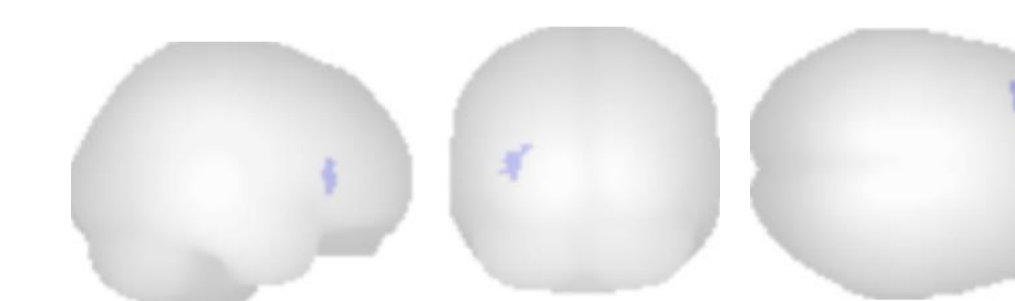
#### 2) Linkes frontoparietales Netzwerk (Kognition, Sprache)

Vermehrte Konnektivität des mittleren frontalen Gyrius im linken frontoparietalen Netzwerk.



#### 3) Ventrales Aufmerksamkeitsnetzwerk

Verminderte Konnektivität des orbitofrontalen Gyrius im ventralen Aufmerksamkeitsnetzwerk.



### Zusammenfassung

Bei chronischer Fatigue nach abgeschlossener Krebsbehandlung im Kindesalter zeigen sich Veränderungen der Ruhekonnektivität, insbesondere zum Thalamus. Bei gesunden Menschen kommt es mit zunehmender Schlafentiefe zu einem Zusammenbruch der interregionalen Konnektivität. Dieser Prozess beginnt ebenfalls am Thalamus<sup>3</sup>. Als „Ausführungsorgan“ des ARAS geht hiermit eine Erhöhung der Schwelle für Umweltreize einher, die für eine Weckreaktion notwendig sind. Da dieser Zustand bei unserem Patientenkollektiv bereits in der Wachphase auftritt, kann die Hypothese formuliert werden, dass eine verminderte Fähigkeit kortikale Reize nach subkortikal weiterzuleiten, Ursache (oder zumindest Ausdruck einer tiefergehenden Ursache) der chronischen Fatigue ist. Reaktiv lässt sich die verstärkte Konnektivität innerhalb des Default Mode Netzwerkes erklären, welches als einziges Netzwerk in Ruhe aktiv ist und mit Selbstreflexion und Introversion assoziiert ist. Da die Resting State Analyse jedoch sehr volatil ist, bedarf also weiterer Studien, mit mehr Probanden um die Reliabilität und Validität der Ergebnisse zu bestätigen. Zudem könnte eine veränderte anatomische Konnektivität, nachgewiesen über die Auswertung von DTI-Daten, die hier getroffenen Aussagen festigen. Dies ist Gegenstand meiner aktuellen Arbeit.