

* Increased hippocampal activation in mild cognitive impairment compared to normal aging and AD

B.C. Dickerson, MD; R.A. Sperling, MD et al., 2005

* Alzheimer Demenz:

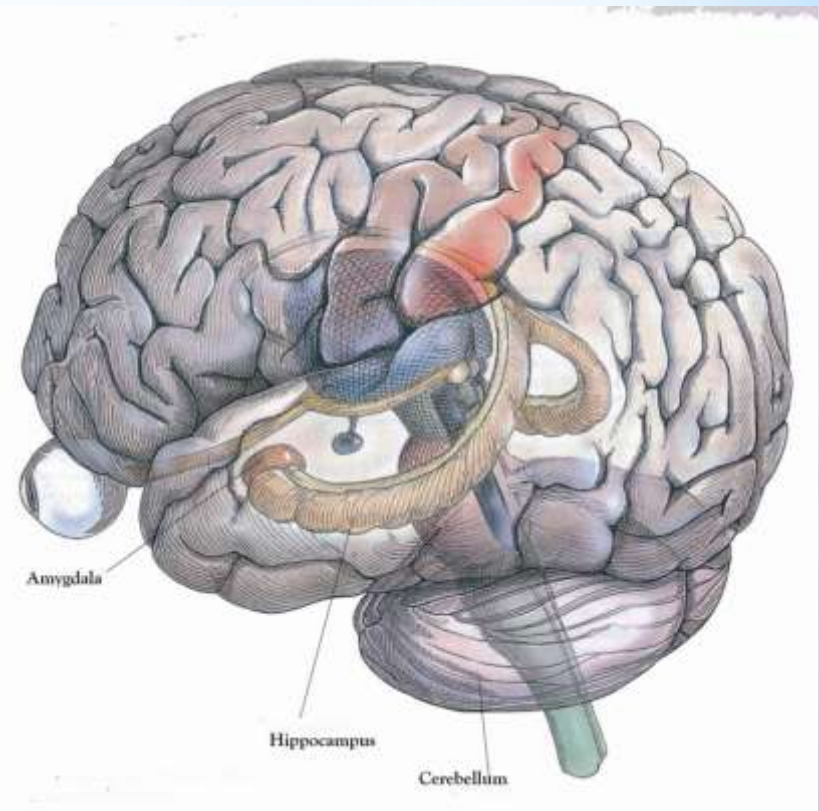
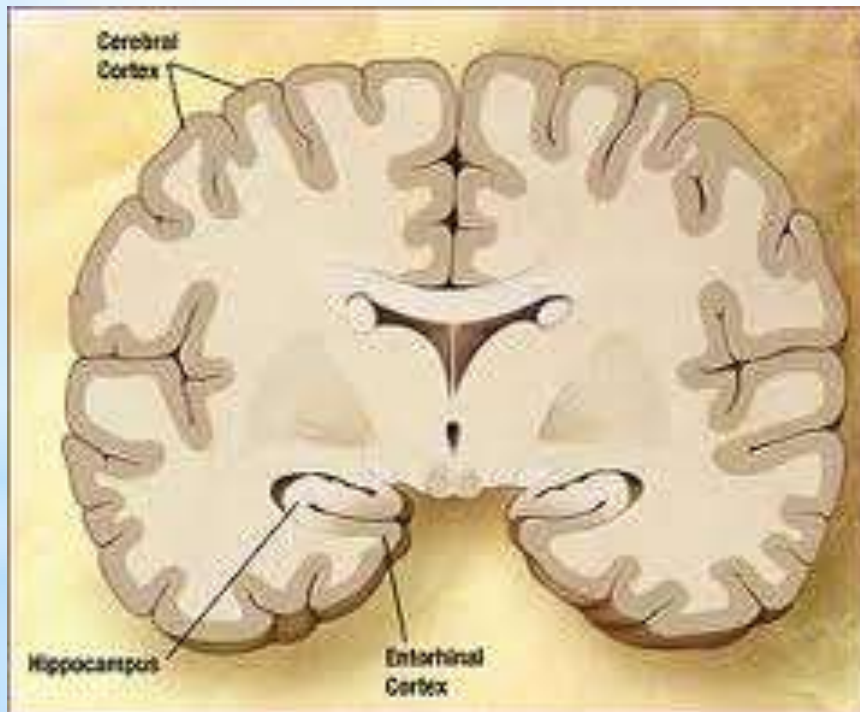
- häufigste Form der degenerativen Demenz
- Leitsymptom: schwere Gedächtnisstörung
- Im Verlauf weitere neuropsychol. Symptome: fortschreitender Sprachzerfall, räuml. Orientierungsstörung, Wahrnehmungsstörungen etc.

* „mild cognitive impairment (MCI)“:

- = leichte kognitive Störung
- Beeinträchtigung der Denkleistung, im Alltag jedoch keine wesentliche Behinderung
- Symptome: geringere Merkfähigkeit, Konzentrationsprobleme, Grübeln, Depressivität etc.
- Frühestes Stadium der Demenz? (Übergang zw. normalem Altern und Demenz)

*Ziel der Studie:

Ist die hippokampale und entorhinale Aktivierung während Lernvorgängen im frühen Stadium der MCI verändert?

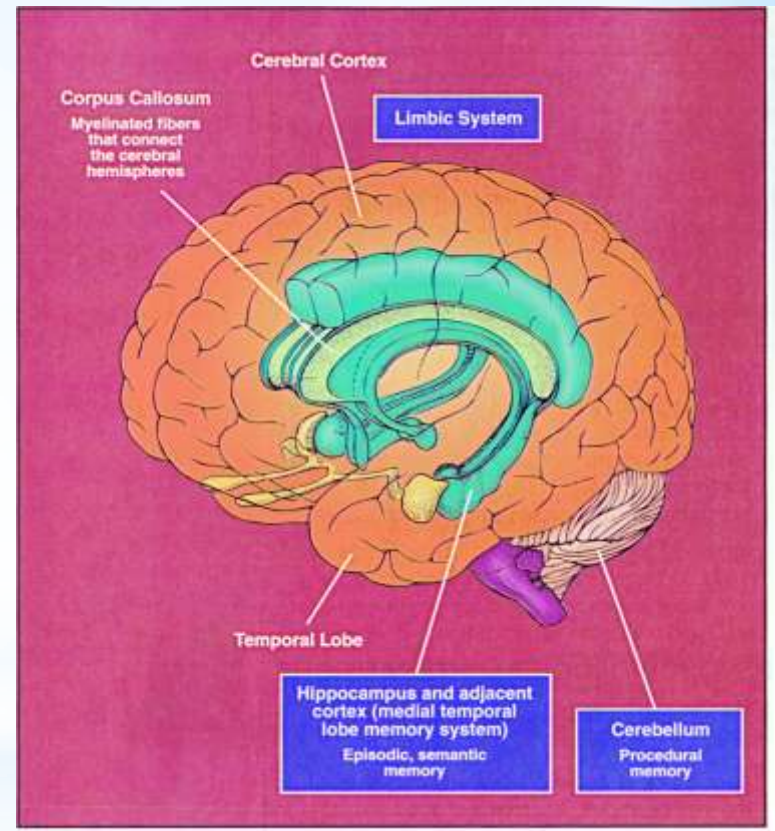


***Untersuchung von 3 Gruppen älterer Personen:**

- 1.** 10 Kontrollpersonen mit normaler kognitiver Funktion (klinisches Demenzrating von 0)
- 2.** 9 Probanden in der frühen Phase von MCI (= klinisches Demenzrating 0,5 bis 1,5)
- 3.** 10 Probanden mit wahrscheinlicher AD

* Grundsätzliche Annahmen und frühere Befunde:

- Früheste patholog. Veränderungen bei AD treten im **medialen Temporallappen** auf, insbesondere in der
 - Hippokampalen Formation und
 - dem entorhinalen Kortex
- Die MTL Aktivierung ist bei AD Patienten im Vergleich zu gesunden Älteren verringert
- Die MTL Aktivierung bei MCI Probanden ist im Vergleich zu den Kontrollpersonen erhöht



***Weitere Annahmen:**

- **Vermindertes Volumen** in MTL Regionen bei **AD** Patienten
- Keine signifikante MTL Atrophie bei MCI Probanden

* Aufgabe:

- Assoziative Gedächtnisaufgabe (Lernen von Gesichtern gepaart mit Vornamen)

3 Bedingungen:

- 1. Pro Block 7 Gesicht-Name-Paare, insgesamt 84 Paare
- 2. 2 wiederholte Paare, 1x kurz vor fMRI Aufnahme und 1x wiederholte Darbietung während Aufnahme, insgesamt 49 mal
- 3. Fixierung: Konzentration auf weißes Kreuz
- Aufnahme der MTL Aktivierung mittels fMRI
- 5 Minuten nach Beendigung „Wiedererkennungstest“ mit Darbietung v. 2 Namen unter einer Fotografie: 1 richtiger, ein falscher Name

*Erhebung struktureller MRI Daten

→ Analyse des Volumens von HF und EC

*Zusätzliche Erhebung, ob Proband Träger des ApoE 4 Allels

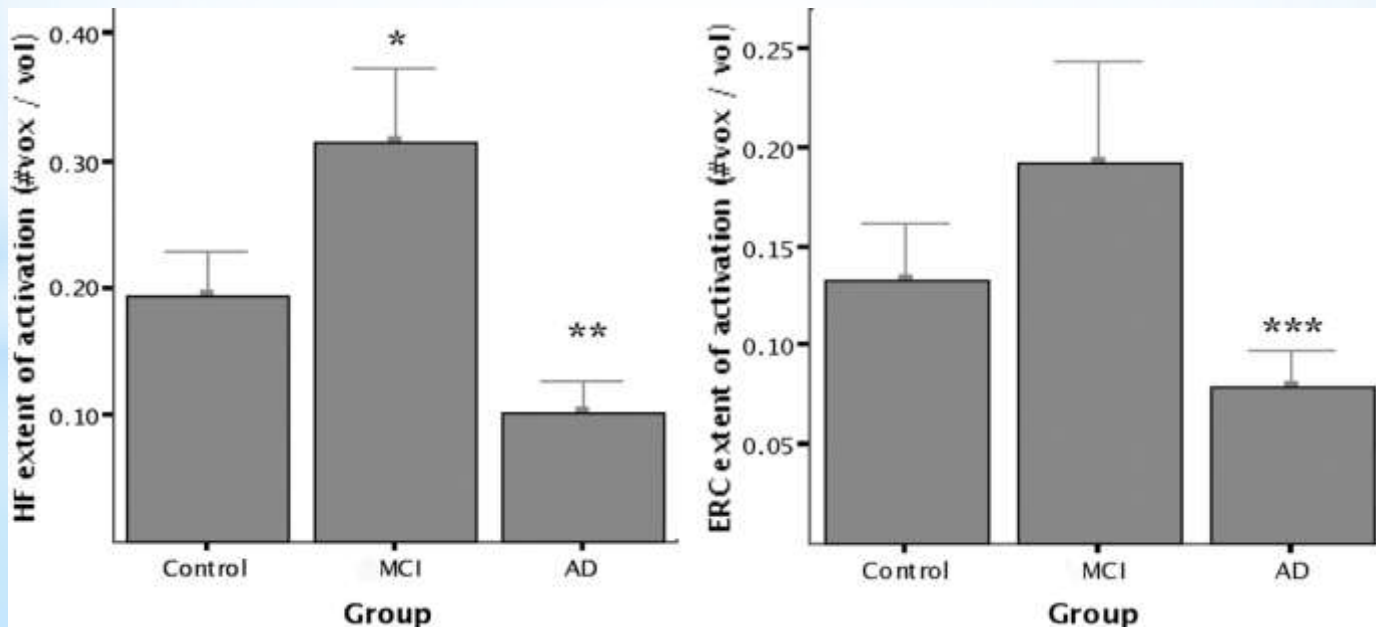
→ 13 (von 29) Träger des Allels: 2 Kontroll-, 4 MCI- und 7 AD-Probanden

*Ergebnisse

- * Leistung in der assoziativen Gedächtnisaufgabe:
 - Kein Unterschied im Wiedererkennungstest in der Leistung zwischen MCI- und Kontrollpersonen (85% vs 87% korrekt)
 - AD Patienten signifikant schlechtere Leistung im Vergleich zu beiden anderen Gruppen (66% korrekt)
 - Kein Unterschied in der Leistung zwischen APOE-Trägern und Nicht-Trägern

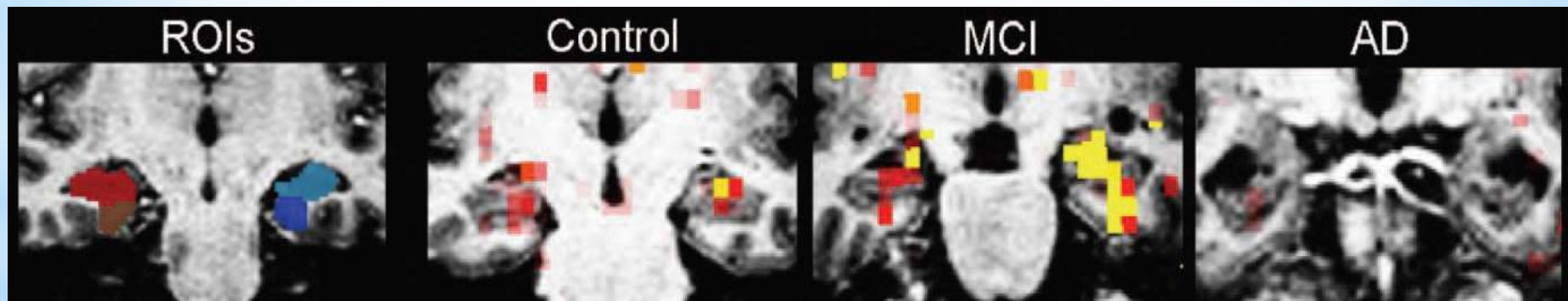
* fMRI Daten:

- MCI Probanden: größere Aktivierung in der hippocampalen Formation als AD - und Kontrollgruppe
- AD Probanden: geringere hippocampale und entorhinale Aktivierung als beide andere Gruppen
- ApoE-4-Allel-Träger: höhere Aktivierung im EC als Nicht-Träger



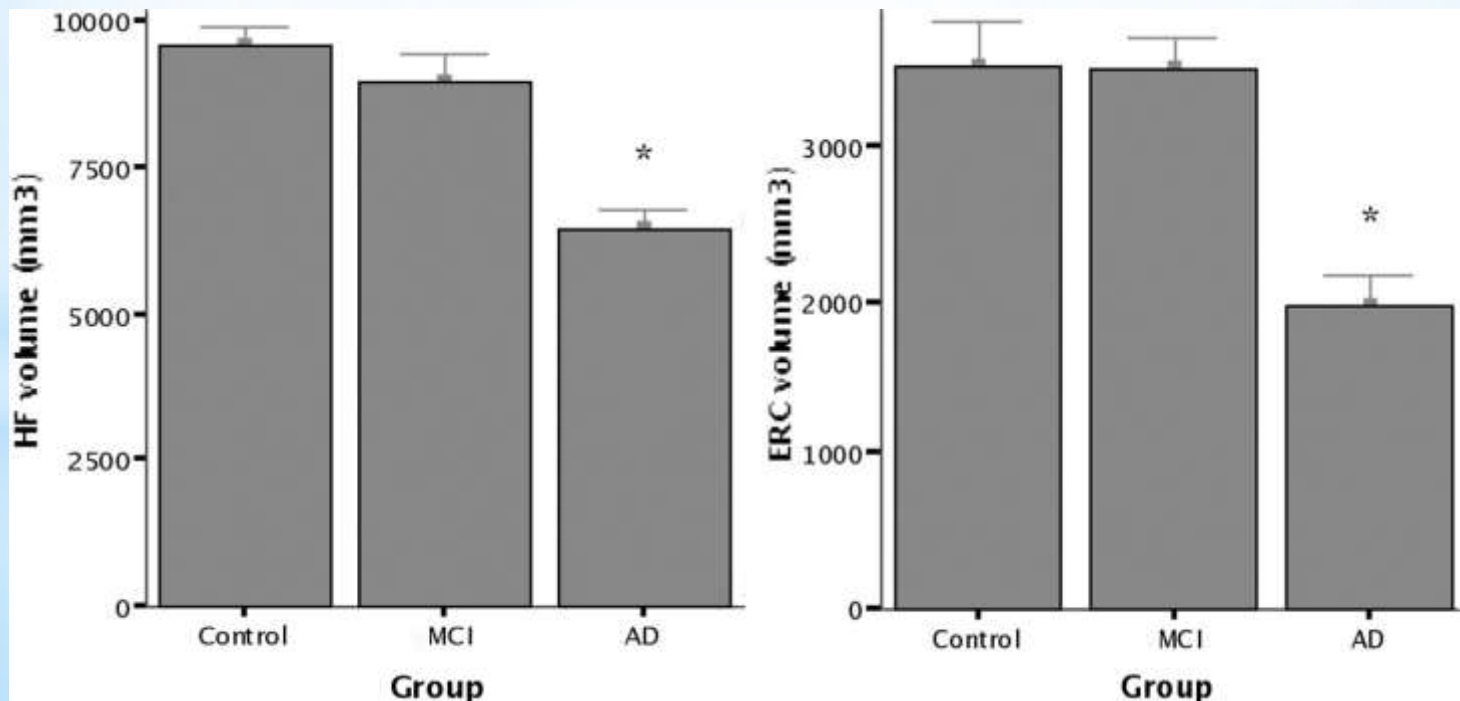
*ROIs: hippocampale Formation: rot + hellblau
entorhinaler Kortex: braun + dunkelblau

*Control, MCI und AD: Beispiele der fMRI
Aktivierung



* Strukturelle MRI Daten: Gruppenunterschiede in HF und EC Volumen

- Kein Unterschied zwischen MCI- und Kontrollgruppe im hippocampalen und entorhinalen Volumen
- Kleineres hippocampales und entorhinales Volumen bei AD Patienten → Evidenz für Atrophie!



*Diskussion

- * Signifikant geringere hippocampale Aktivierung bei AD Patienten, schlechtere Leistung
- * Größere hippocampale Aktivierung bei MCI Probanden (am milden Ende des Spektrums) während des Lernens als KG bei vergleichbarer Leistung in Gedächtnisaufgabe
- Schon frühere Studien berichteten von einer Phase der erhöhten MTL Aktivierung sehr früh im Verlauf der AD

***Mögliche Gründe der erhöhten MTL Aktivierung bei MCI**

- 1. Kompensation:** Aktivierung zusätzlicher neuraler Ressourcen zur Kompensation der AD Neuroathologie
- 2. Anwendung einer anderen kognitiven Prozessstrategie** bei MCI Probanden zur Enkodierung von Informationen
- 3. Hyperaktivierung von MTL als Marker des pathophysiologischen Prozesses an sich:** Bei AD Patienten werden Neuroplastizität Mechanismen abnorm und tragen so zur Neurodegeneration bei

- * MTL Volumen von MCI und KG unterschieden sich nicht signifikant, bei AD deutlich vermindertes Volumen
- Möglicherweise gehen funktionale Veränderungen in MTL Regionen während der Entwicklung von AD der Entwicklung von signifikanter Atrophie voraus
- * Größere MTL Aktivierung bei ApoE 4 Allel Trägern
- Genetischer Beitrag zur Aktivierung
- Versuchte Kompensation für verringerte synaptische Plastizität?

*Kritik

- Nur mildes Ende des Spektrums von MCI Probanden erfasst
- MCI Probanden waren relativ hochgebildet
- Kleine Stichprobe

*Ausblick

- Längsschnittstudien sind notwendig, um zu bestimmen, ob die MCI Probanden in der frühesten Phase von AD sind
- Untersuchung quer über das Kontinuum von MCI zur Feststellung, ob erhöhte Aktivierung tatsächlich Marker für frühe Krankheitserkennung

*Take home message

Es gibt eine Phase von erhöhter medialer temporaler Aktivierung früh im Verlauf der prodromalen AD, vor der klinischen Demenz
→ Ansatz für frühzeitige Therapien und neuroprotektive Strategien