



An die  
Brandau-Laibach-Stiftung

## **Einfluss von Cortisol auf die funktionelle Konnektivität neutraler Netzwerke bei Alzheimer-Patienten**

Sehr geehrte Damen, sehr geehrte Herren,

Kortisol ist ein körpereigenes Stresshormon, dessen Ausschüttung aus der Nebennierenrinde von verschiedenen anderen Hormonen und Gehirnregionen, u.a. dem Hippocampus und dem präfrontalen Cortex, reguliert wird.

Die Rolle von Kortisol bei psychischen Störungen wie der Depression und Angststörungen ist gut belegt. Das Hormon scheint darüber hinaus aber auch auf verschiedene Arten mit der Alzheimer-Erkrankung und kognitivem Altern in Verbindung zu stehen. So sind erhöhte Kortisolspiegel im Blut von Alzheimer-Patienten schon seit längerem bekannt. Auch scheinen sich erhöhte Spiegel des Hormons negativ auf Struktur und Funktion von gedächtnisrelevanten Gehirnarealen wie dem Hippocampus auszuwirken. Die Gedächtnisfunktion scheint konsekutiv ebenfalls unter erhöhten Kortisolspiegeln zu leiden.

Unser Ziel war es, die Zusammenhänge zwischen Kortisol-Blutspiegel, Gehirnstruktur, Gehirnfunktion und Gedächtnisleistung systematisch zu untersuchen. Hierfür wurden die Daten von 131 Probanden der COPCAD-Studie verarbeitet. Nach sorgfältiger Qualitätskontrolle haben wir unsere Auswertung dabei auf alte gesunde Kontrollprobanden (n=28) und Patienten mit einer frühen Alzheimer-Erkrankung beschränkt (n=34).

Wir konnten zunächst auch in unserem Kollektiv die aus der Literatur bekannten erhöhten Serum-Kortisolspiegel bei Alzheimer Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden nachweisen (Abb. 1).

**Direktor der Klinik:**  
**Univ.-Prof. Dr. G.R. Fink**  
Telefon: (+49) 0221/478-4000  
Fax: (+49) 0221/478-7005  
[www.neurologie.koeln](http://www.neurologie.koeln)

**Köln, den 20.12.2018**  
**Ansprechpartner: PD Dr. Onur**  
**Durchwahl: 478-86067**

**Leitende Oberärzte:**  
Univ.-Prof. Dr. M. Schroeter  
Telefon: (+49) 0221/478-87239  
E-Mail: michael.schroeter@uk-koeln.de

Frau PD Dr. M. Hesse  
Telefon: (+49) 0221/478-6191  
E-Mail: maike.hesse@uk-koeln.de

**Geschäftsführender Oberarzt**  
PD Dr. Ö. Onur  
Telefon: (+49) 0221/478-86067  
E-Mail: oezguer.onur@uk-koeln.de

**Oberärzte:**  
Univ.-Prof. Dr. M. Barbe  
Telefon: (+49) 0221/478-7494  
E-Mail: michael.barbe@uk-koeln.de

Univ.-Prof. Dr. T. van Eimeren  
Telefon: (+49) 0221/478-82843  
E-Mail: thilo.van-eimeren@uk-koeln.de

Prof. Dr. N. Galldiks (Neuroonkologie)  
Telefon: (+49) 0221/478-4015  
E-Mail: norbert.galldiks@uk-koeln.de

Univ.-Prof. Dr. C. Grefkes  
Telefon: (+49) 0221/478-87695  
E-Mail: christian.grefkes@uk-koeln.de

Prof. Dr. H. Lehmann  
Telefon: (+49) 0221/478-87091  
E-Mail: helmar.lehmann@uk-koeln.de

Frau Dr. S. Leuenhagen  
Telefon: (+49) 0221/478-6191  
E-Mail: silvia.leuenhagen@uk-koeln.de

PD Dr. M. Malter  
Telefon: (+49) 0221/478-4598  
E-Mail: michael.malter@uk-koeln.de

Frau Dr. J. Neuneier  
Telefon: (+49) 0221/478-30706  
E-Mail: janina.neuneier@uk-koeln.de

Frau PD Dr. Dr. M.A. Rüger  
Telefon: (+49) 0221/478-87803  
E-Mail: maria.rueger@uk-koeln.de

Dr. H. Stetefeld  
Telefon: (+49) 0221/478-98648  
E-Mail: henning.stetefeld@uk-koeln.de

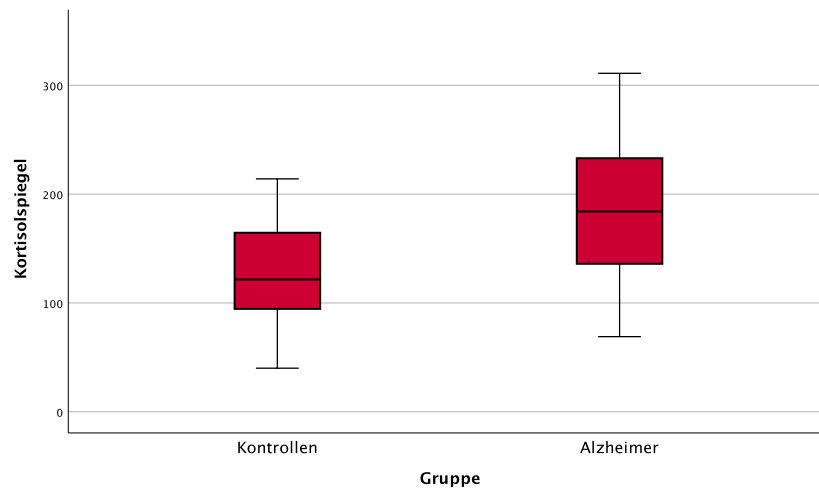
PD Dr. C. Warnke  
Telefon: (+49) 0221/478-4015  
E-Mail: clemens.warnke@uk-koeln.de

**Leiter der Poliklinik:**  
Dr. G. Wunderlich  
Telefon: (+49) 0221/478-4015  
E-Mail: gilbert.wunderlich@uk-koeln.de

**Case Management:**  
Telefon: (+49) 0221/478-89058  
Fax: (+49) 0221/478-87619  
[neurologie-casemanagement@uk-koeln.de](mailto:neurologie-casemanagement@uk-koeln.de)

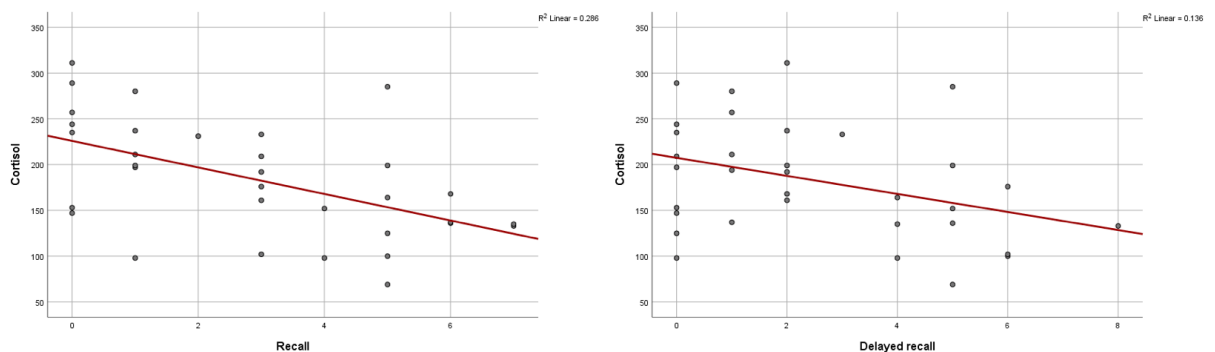
**Poliklinik und Spezialsprechstunden:**  
Telefon: (+49) 0221/478-4015  
Fax: (+49) 0221/478-5669

**Privatambulanz:**  
Telefon: (+49) 0221/478-4455  
Fax: (+49) 0221/478-7005



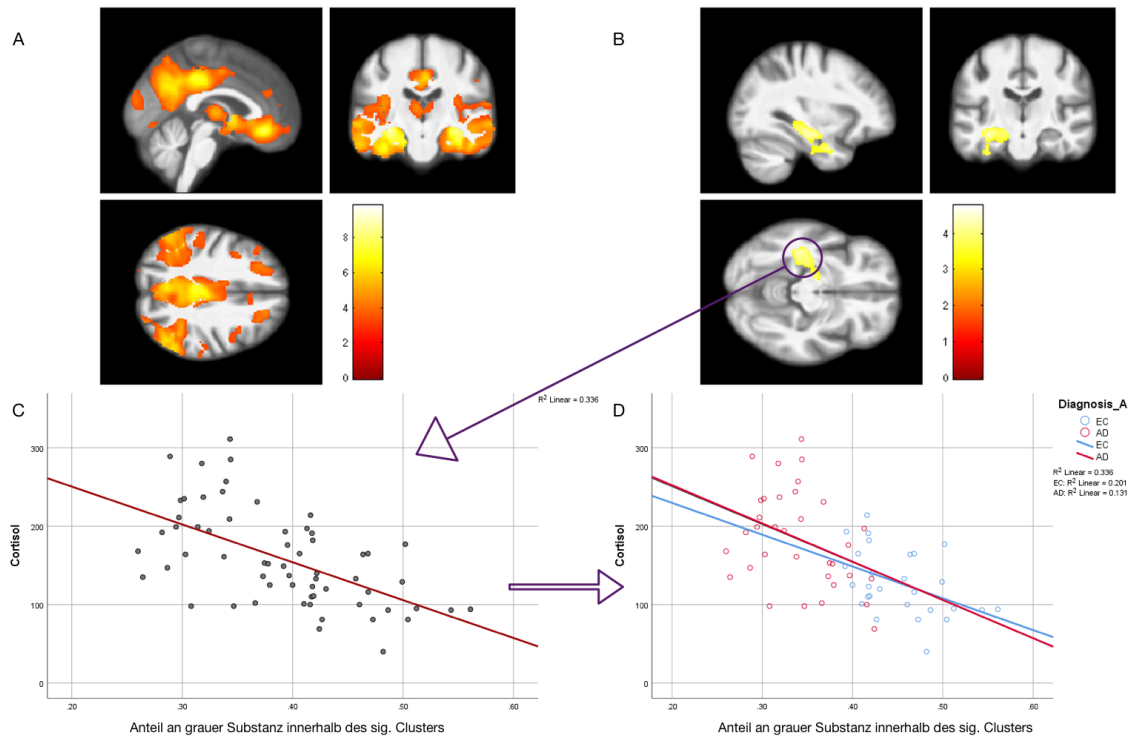
**Abbildung 1**

Darüber hinaus zeigten sich signifikante negative Zusammenhänge des Kortisolspiegels mit der Gedächtnisleistung, insbesondere bei den Alzheimer-Patienten: Je höher der Hormonspiegel, desto schlechter die Leistung in verschiedenen Tests des verbalen Gedächtnisses (Abb. 2). Bei den gesunden älteren Probanden scheint v.a. auch das Alter sowohl den Kortisolspiegel (steigt mit zunehmendem Alter) wie auch die Gedächtnisleistung negativ zu beeinflussen.



**Abbildung 2**

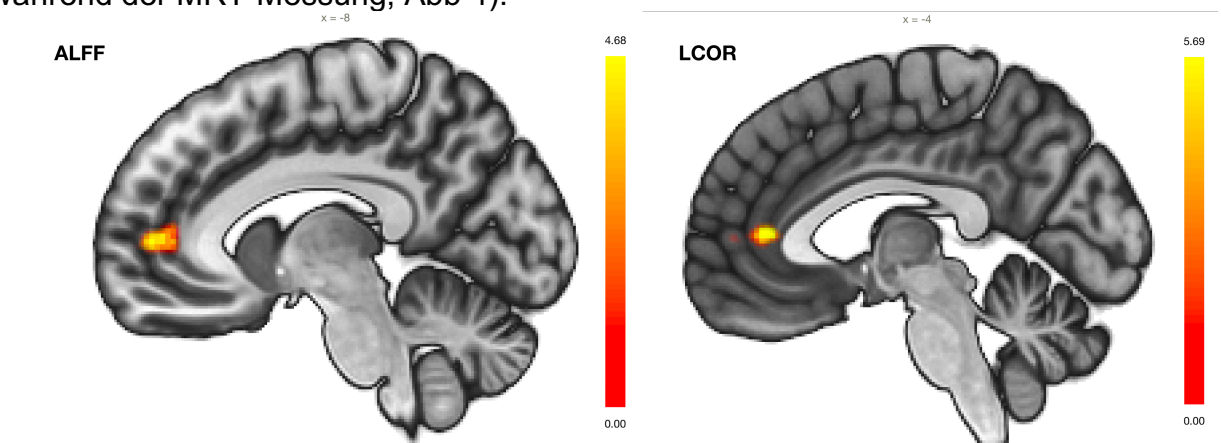
Alzheimer-Patienten zeigen eine Abnahme grauer Substanz in aus der Literatur gut bekannten Arealen (Abb. 3A). Darüber hinaus ist der Anteil grauer Masse im Bereich des Hippocampus signifikant negativ ( $r = -0,58$ ) mit dem Kortisolspiegel assoziiert, d.h. Probanden mit einem höheren Kortisolspiegel zeigen einen größeren Volumenverlust in dieser für das Gedächtnis hochrelevanten Struktur (Abb. 3B). Dieser Effekt findet sich sowohl in der gesamten Kohorte (Abb. 3C), wie auch innerhalb der beiden Gruppen (Abb. 3D, rot=Alzheimer-Patienten, blau=Kontrollprobanden). Der Anteil grauer Masse in diesen Arealen ist wiederum ebenfalls stark mit der Gedächtnisleistung korreliert, sodass man an dieser Stelle die Hypothese aufstellen kann, das schädliche Einflüsse des Kortisols auf die Gedächtnisleistung über eine Schädigung dieser für das Gedächtnis relevanten Struktur verursacht werden.



**Abbildung 3**

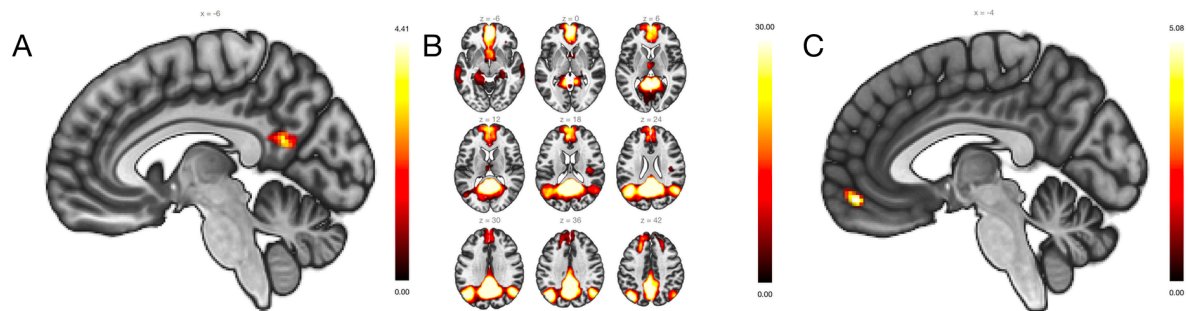
Diese Ergebnisse sind Teil der Doktorarbeit von Frau Anna Ohndorf und werden derzeit für eine Publikation vorbereitet.

Wir haben uns darüber hinaus neben der Gehirnstruktur die Zusammenhänge zwischen Kortisolspiegel und der Gehirnaktivität angeschaut. Hierfür haben wir mehrere Maße der regionalen Hirnaktivität (Amplitude Of Low Frequenz Fluctuation, ALFF, Fractional Amplitude of Low Frequency Fluctuation, fALFF sowie Local Correlation, LCOR) und der funktionellen Konnektivität (Intrinsic Connectivity Contrast, ICC), also der Stärke der Verbindung von Hirnregionen mit anderen Teilen des Gehirns, betrachtet. Hierbei zeigte sich, dass insbesondere die lokale Hirnaktivität in Teilen des präfrontalen Kortex negativ mit dem Kortisolspiegel korreliert ist (korrigiert für Alter und das Ausmaß von Bewegung während der MRT-Messung, Abb 4).



**Abbildung 4**

Darüber hinaus ist die funktionelle Konnektivität im Bereich des Precuneus negativ mit dem Kortisolspiegel korreliert (Abb. 5A). Betrachtet man von dort ausgehend mit Hilfe einer sogenannten "Seed-basierten Konnektivitätsanalyse" das Netzwerk zu dem die so "entkoppelte" Hirnregion gehört, so handelt es sich um das bei der Alzheimer-Erkrankung gut dokumentierte sog. Default Mode Network (DMN), ein Netzwerk von Gehirnregionen, innerhalb dessen u.a. die Ablagerung krankhafter Eiweißstoffe bei der Erkrankung beginnt und das im Verlauf weiter Hauptzielort von schädigenden Einflüssen auf Gehirnstruktur und -funktion bleibt (s. Abb. 5B). Innerhalb des DMN scheint wiederum eine besonders starke Entkopplung von präfrontalen Arealen vorzuliegen (Abb. 5C).



**Abbildung 5**

Somit scheinen erhöhte Kortisolspiegel nicht nur dafür zu sorgen, dass die Verbindung innerhalb gedächtnisrelevanter Netzwerken gestört wird, sondern auch dafür, dass die Aktivität in eigentlich hemmend auf die Kortisolausschüttung wirkenden Hirnregionen (präfrontaler Kortex) abnimmt, und somit u.U. eine Art Teufelskreis entsteht. Diese Ergebnisse befinden sich in Vorbereitung für eine weitere Publikation. Zusammenfassend haben die Fördermittel der Brandau-Laibach Stiftung essentiell dazu beigetragen, zwei wichtige Aspekte des Kortisols bei der Alzheimer-Erkrankung zu untersuchen. Dies stellt einen wichtigen Baustein zum Verständnis der Zusammenhänge zwischen Stress, Depression, Angst und der Alzheimer-Erkrankung dar. Hierfür möchten wir uns ganz herzlich bedanken.

Mit freundlichen Grüßen,

PD Dr. Ö. Onur

PD Dr. J. Kukulja

Dr. J. Dronse