

Pathophysiologie der gestörten Verhaltenskontrolle

PD Dr. Christian Kell

Klinik für Neurologie

Brain Imaging Center

Goethe Universität Frankfurt

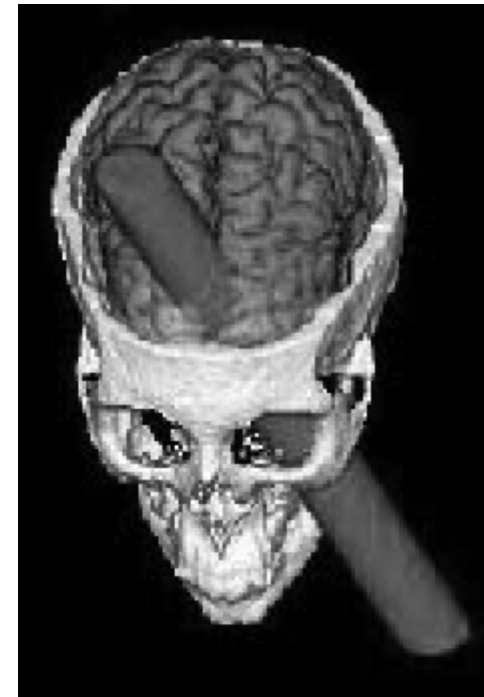
c.kell@em.uni-frankfurt.de

www.brainclocks.com

Wie wird Verhalten kontrolliert?



Phineas Gage 1823-1860



Wie wird Verhalten kontrolliert?

Kognitive Psychologie schlägt als abstraktes Konzept Exekutivfunktionen vor

Funktionen, die verhaltensrelevante Subprozesse steuern

Energization (Standgas)

Planen (bedarf gelernter Regeln und eines Arbeitsgedächtnis)

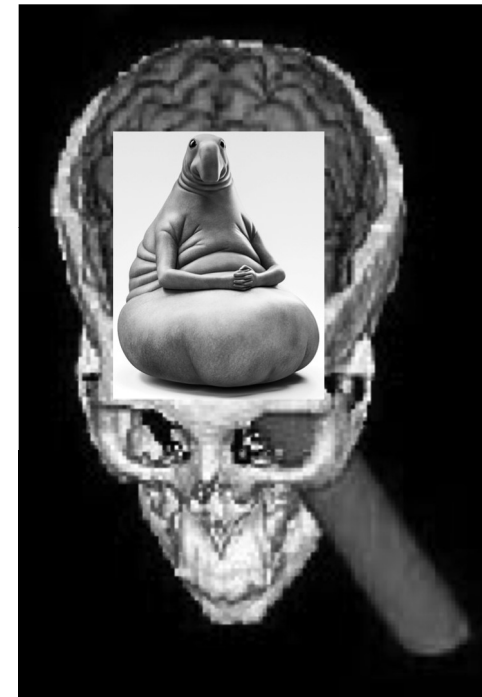
Kognitive Flexibilität

Monitoring und Fehlerkorrektur

Wo wird Verhalten kontrolliert?

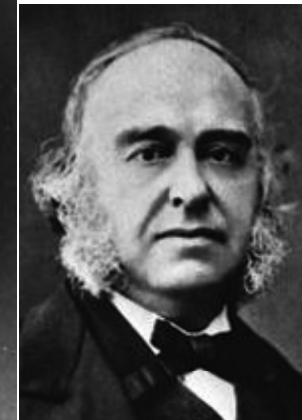
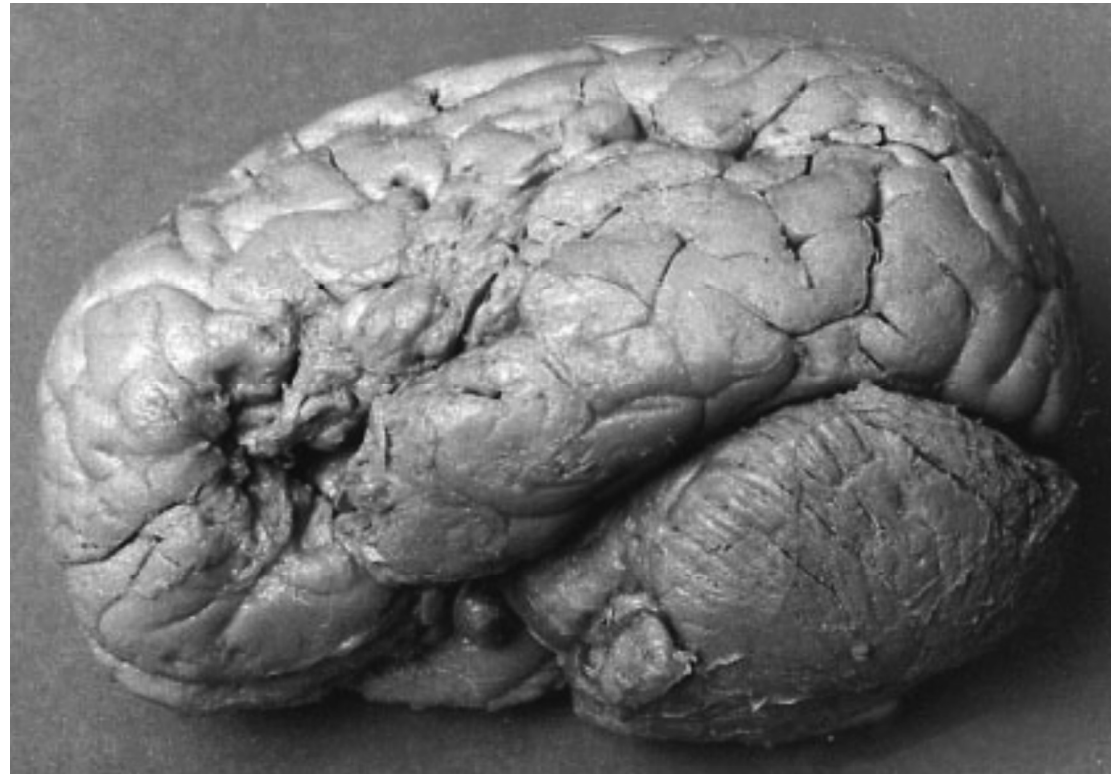


Phineas Gage 1823-1860



„Und find' ich hier das Seltsamste beisammen,
Durchforsch' ich ernst dies Labyrinth der Flammen.“

Goethe, Faust II



1865: Paul Broca beschreibt Sprachproduktionsdefizite bei Läsion des linken inferioren frontalen Gyrus

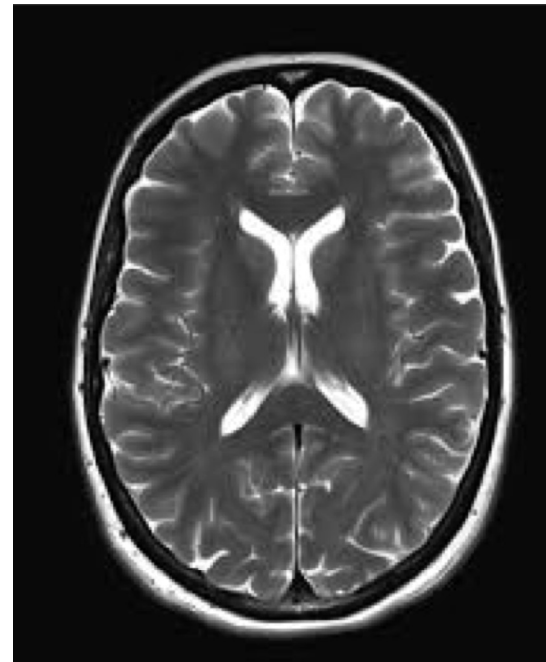
Dronkers et al., Brain 2007

Strukturelle Bildgebung

1971



1973

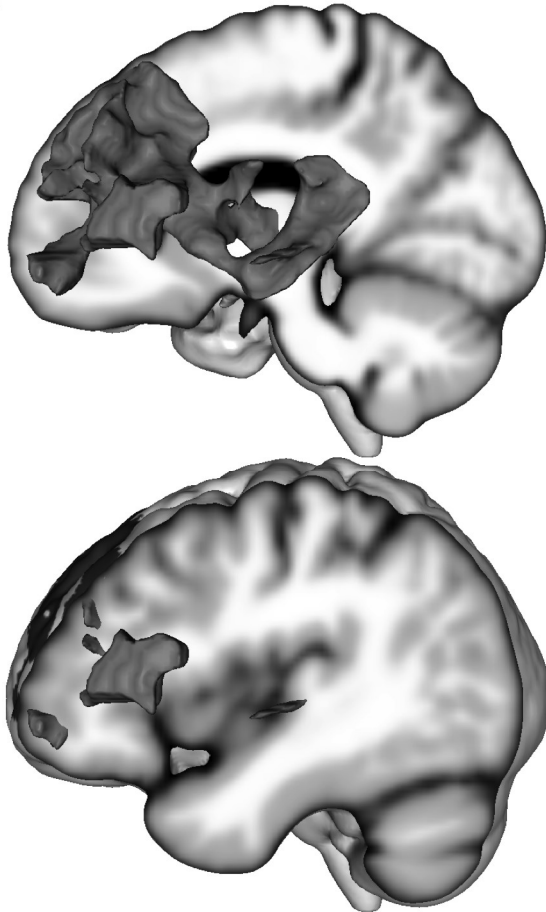


erlaubt das Studium von Läsions-Dysfunktionsbeziehungen im Lebenden

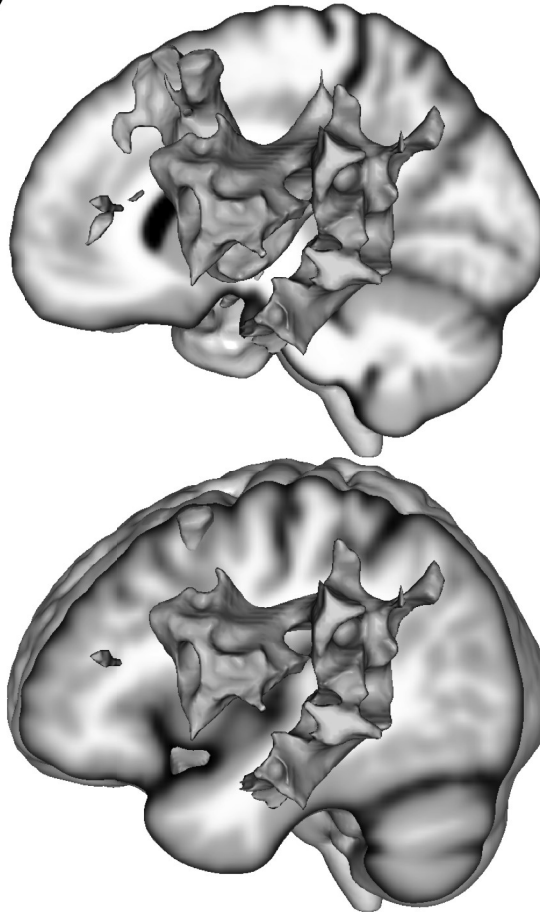
‘Nothing defines the function of a neuron better than its connections ...
Understanding these patterns of cortical connectivity is absolutely essential
for understanding the relational architecture, and therefore function, of
large-scale neurocognitive networks’ Mesulam 2006

MR-Traktographie (Probabilistisches Fiber Tracking)

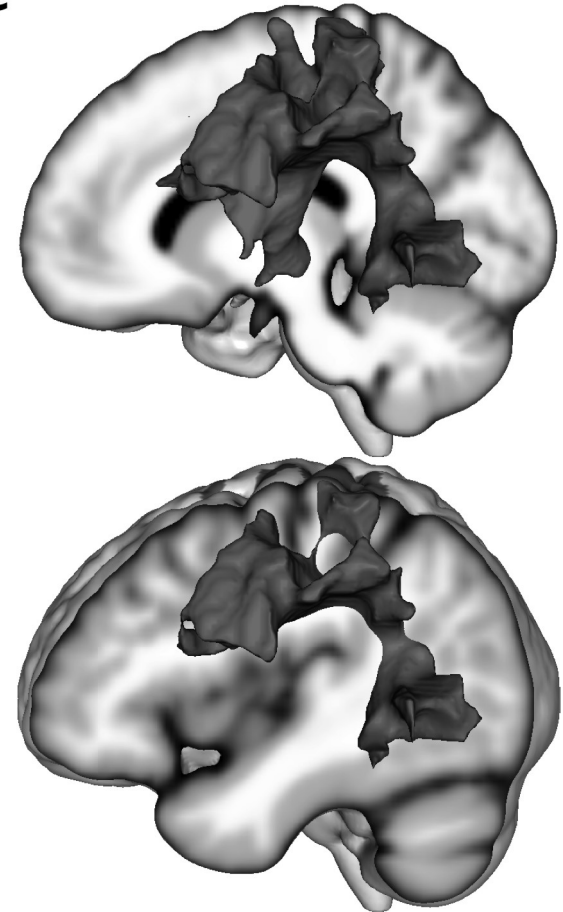
a



b



c



Hok et al., unpublished results

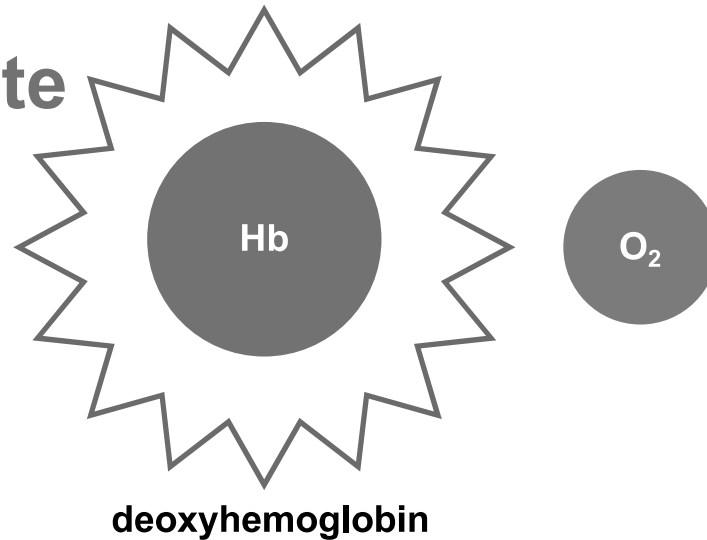
Funktionelle Bildgebung

fMRT (T2*-gewichtete Sequenzen) erlaubt auf der Basis neurovaskulärer Kopplung die indirekte Messung von regionaler Hirnaktivität mittels Messung des BOLD-Kontrastes



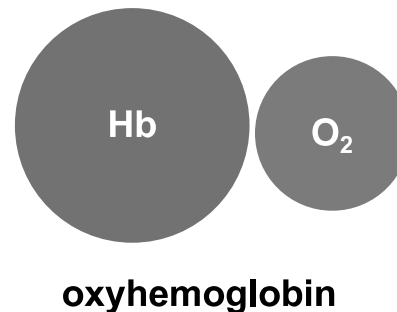
Der BOLD Effekt

Resting State



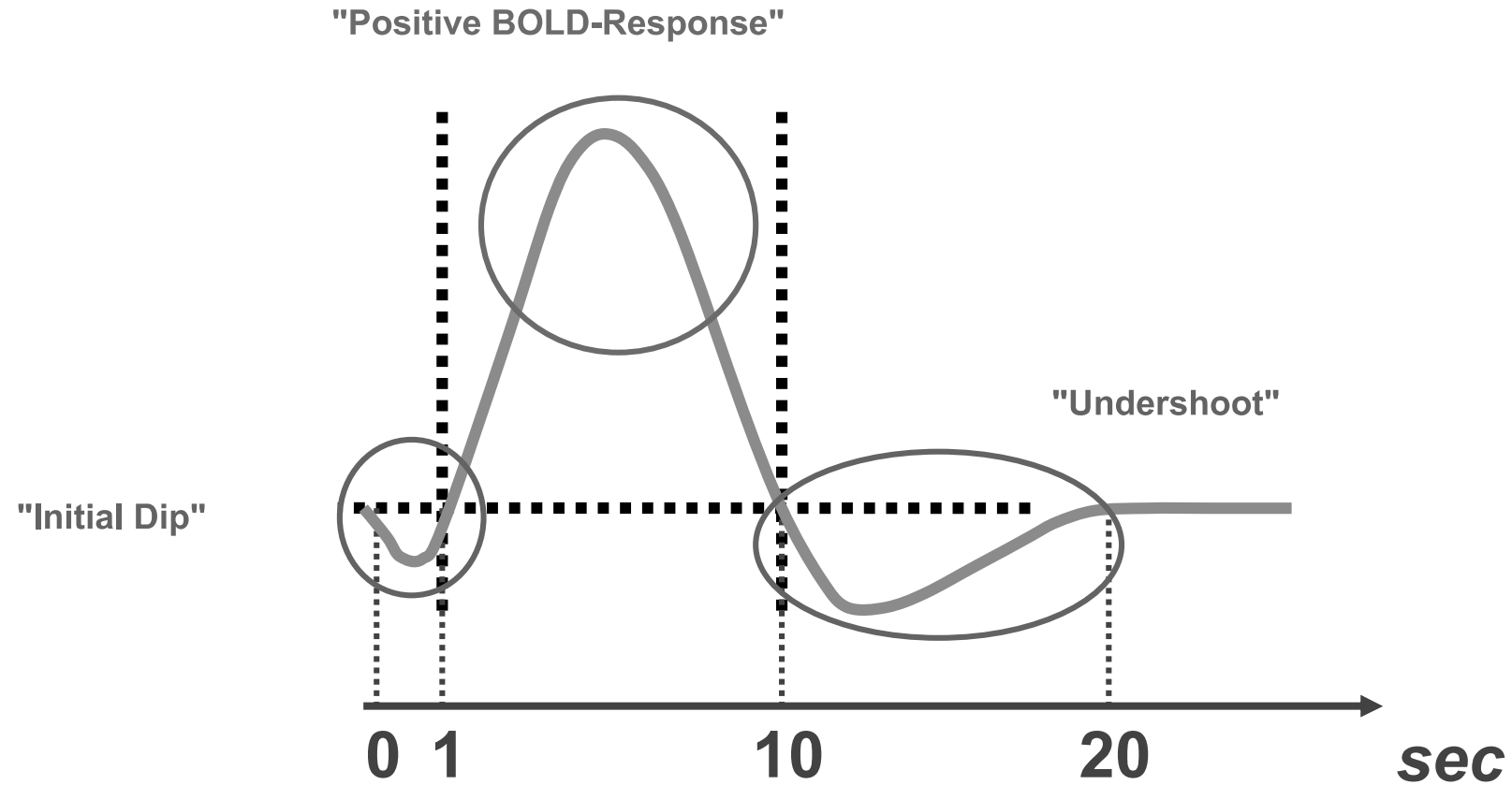
- Paramagnetic
(but tissue is diamagnetic!)
 - Distorts Magnetic Field
- ***Reduced T₂****

Neuronal Activation



- Diamagnetic
 - Increases Homogeneity
- ***Increased T₂****

Hämodynamische Antwortfunktion



Repräsentation von Handlungsregeln

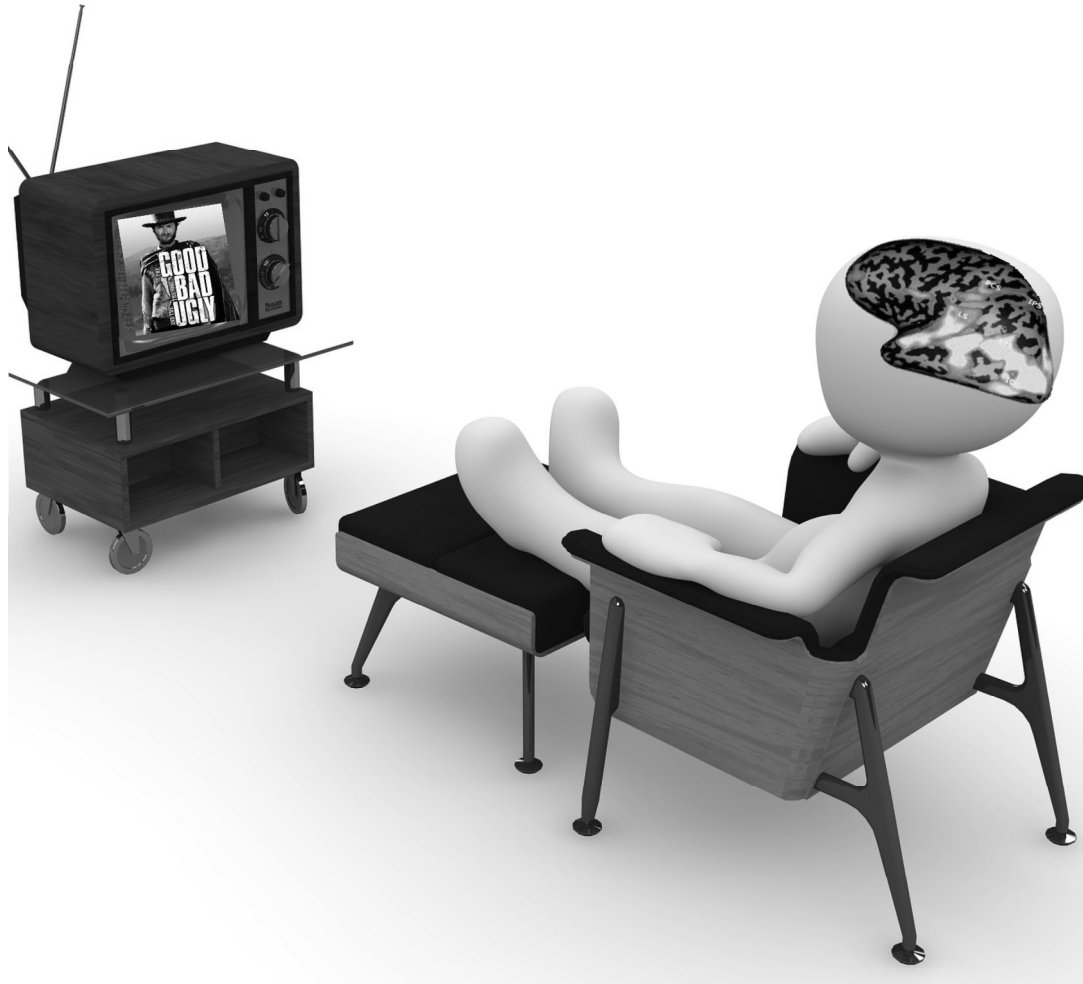


Grün: Hirnaktivierung in Vorbereitung auf lautes > leises Lesen

Rot: Hirnaktivierung während lautem > leisem Lesen

Gelb: Overlay

„Seeing the world in the same way“ vs. individuelle Bewertung, Assoziation und Reaktion



Korrelation des BOLD-Signals
zwischen Probanden, die
während fMRT den
Gleichen Film anschauen

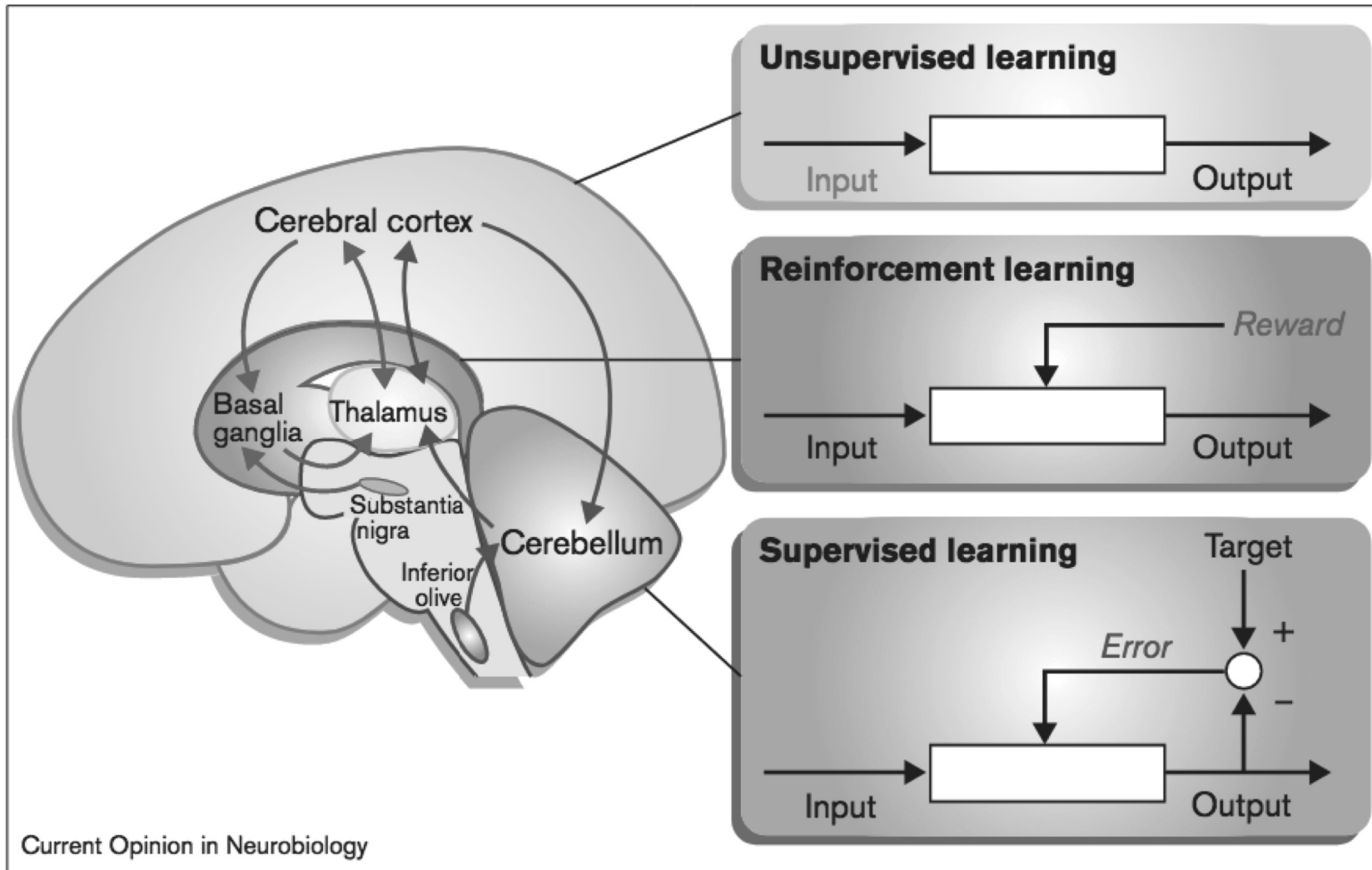
Aktivität im präfrontalen Kortex
korreliert deutlich weniger als
in sensorischen Arealen

Hasson et al., Science 2004

Wie kontrolliert der präfrontale Kortex im Wechselspiel mit dem Rest des Gehirns Verhalten?



Regeln müssen gelernt werden



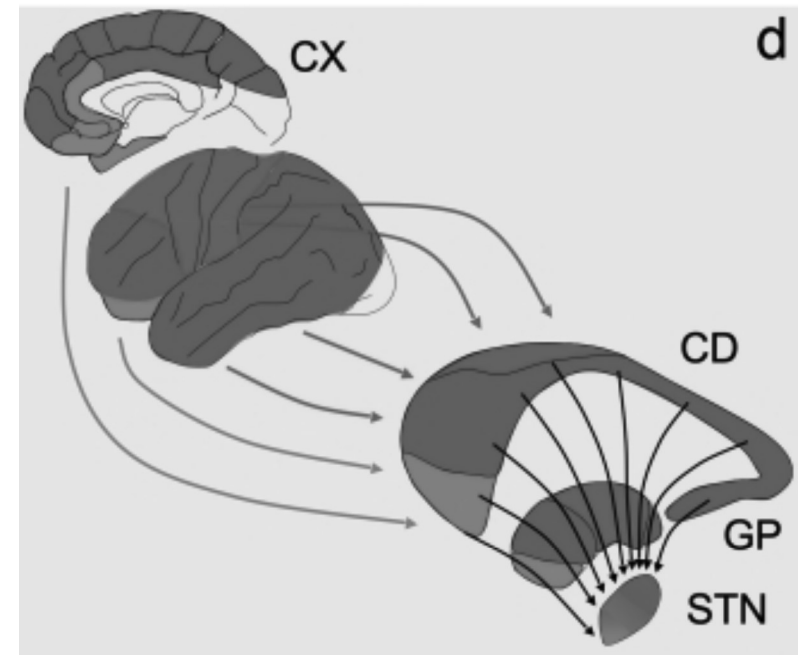
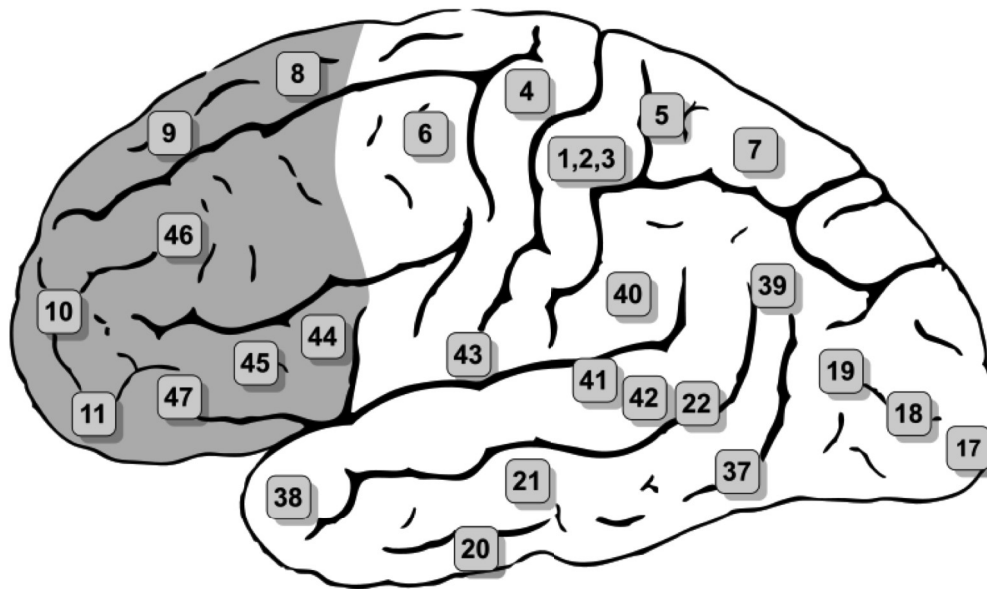
Doya, Curr Opin Neurobiol 2000

Interaktion zwischen kontextueller und affektiver Kontrolle

Präfrontaler Kortex

vs.

Limbisches System

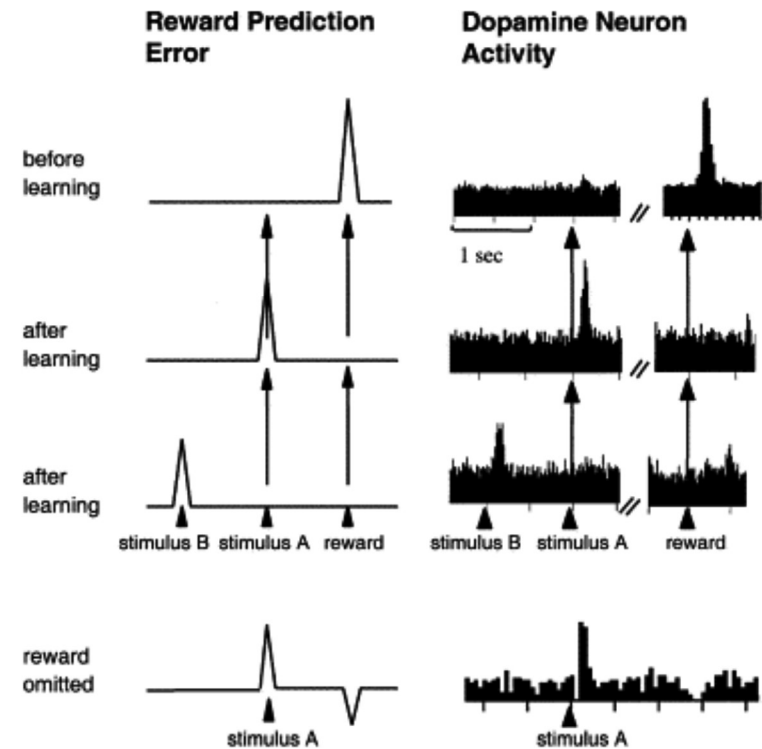
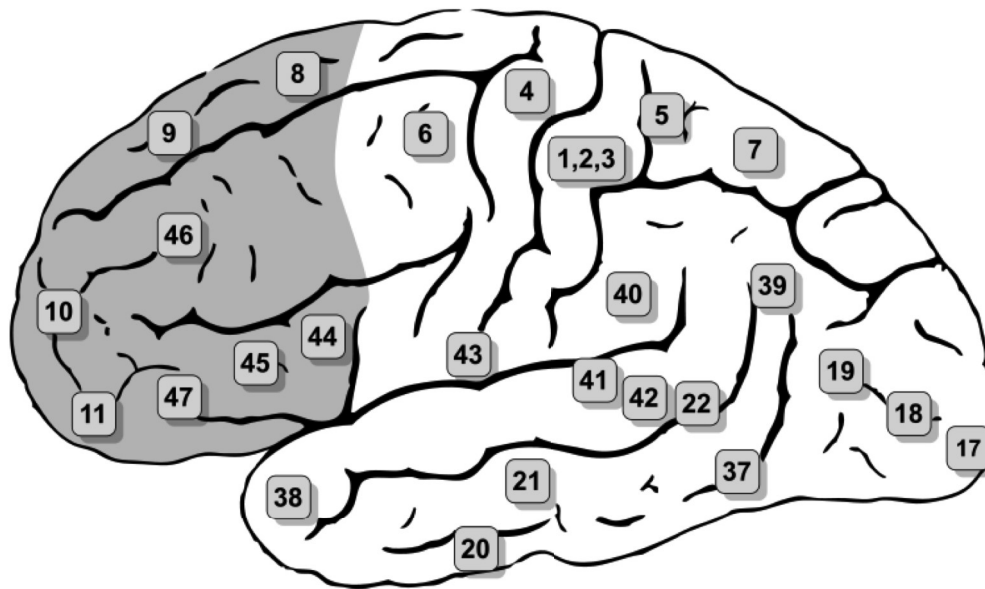


Rolle nigrostriatalen Dopamins beim Reinforcement Learning im Belohnungssystem

Präfrontaler Kortex

vs.

Limbisches System



Wolfram Schultz et al.

Wie kontrolliert der präfrontale Kortex im Wechselspiel mit dem Rest des Gehirns Verhalten?



Kontext Experiment: An Regeln halten => spätere Belohnung



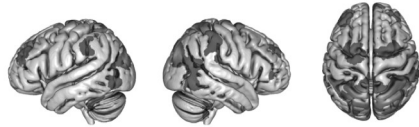
Grün: Hirnaktivierung in Vorbereitung auf lautes > leises Lesen

Rot: Hirnaktivierung während lautem > leisem Lesen

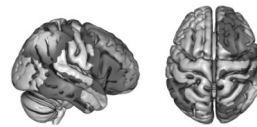
Gelb: Overlay

Wie bilden sich flexible Netzwerke, die adaptives Verhalten ermöglichen?

Dorsal Attention Network



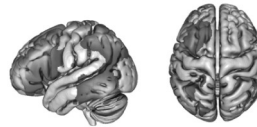
rFrontoparietal Network



Default Mode Network



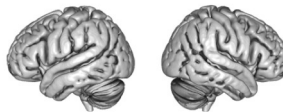
lFrontoparietal Network



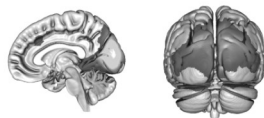
Ventral Attention Network and Saliency Network



Cerebellum



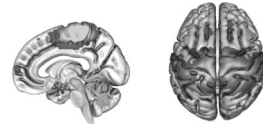
Visual Cortex



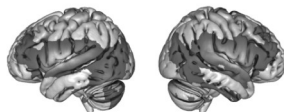
Thalamus



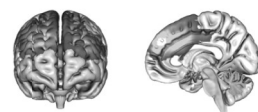
Sensorimotor Cortex



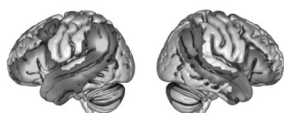
Perisylvian Cortex



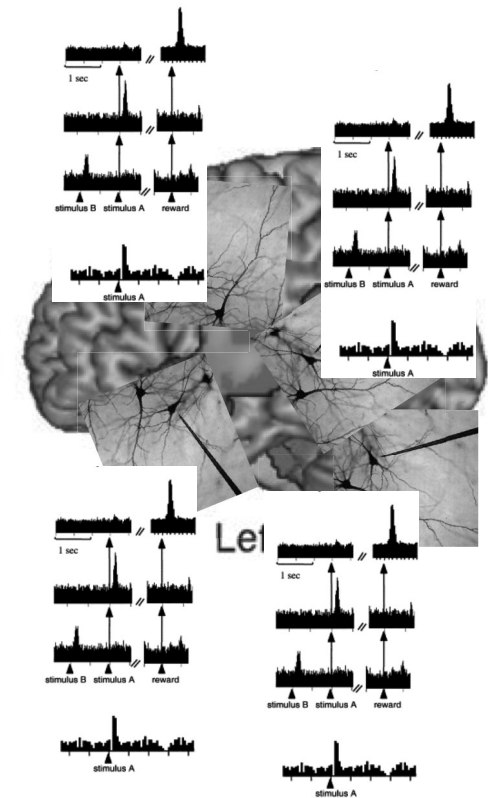
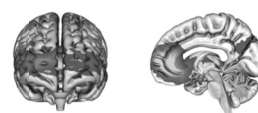
Dorsal Frontomesial Cortex



Language Network

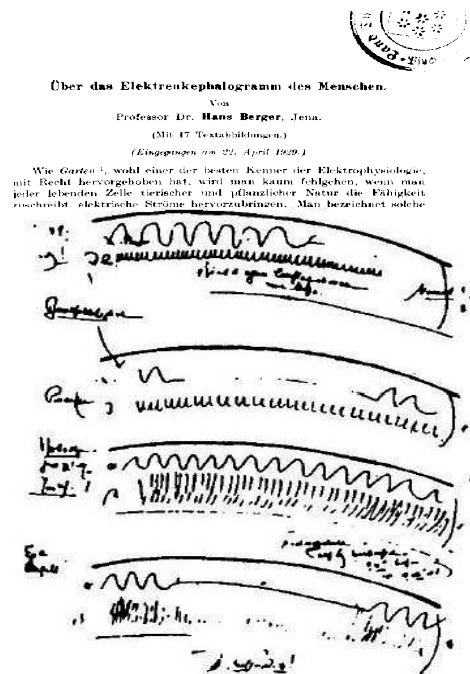


Ventral Frontomesial Cortex



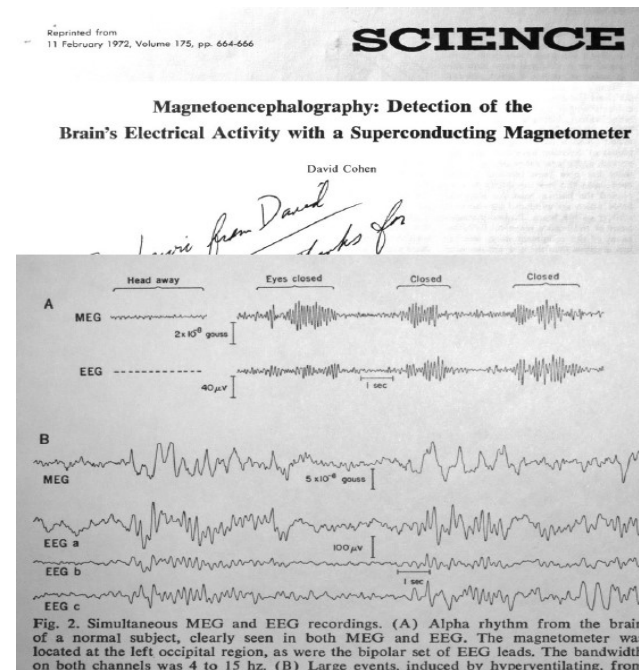
EEG (Elektroenzephalographie) MEG (Magnetoenzephalographie)

1924
first electroencephalograph
(EEG)



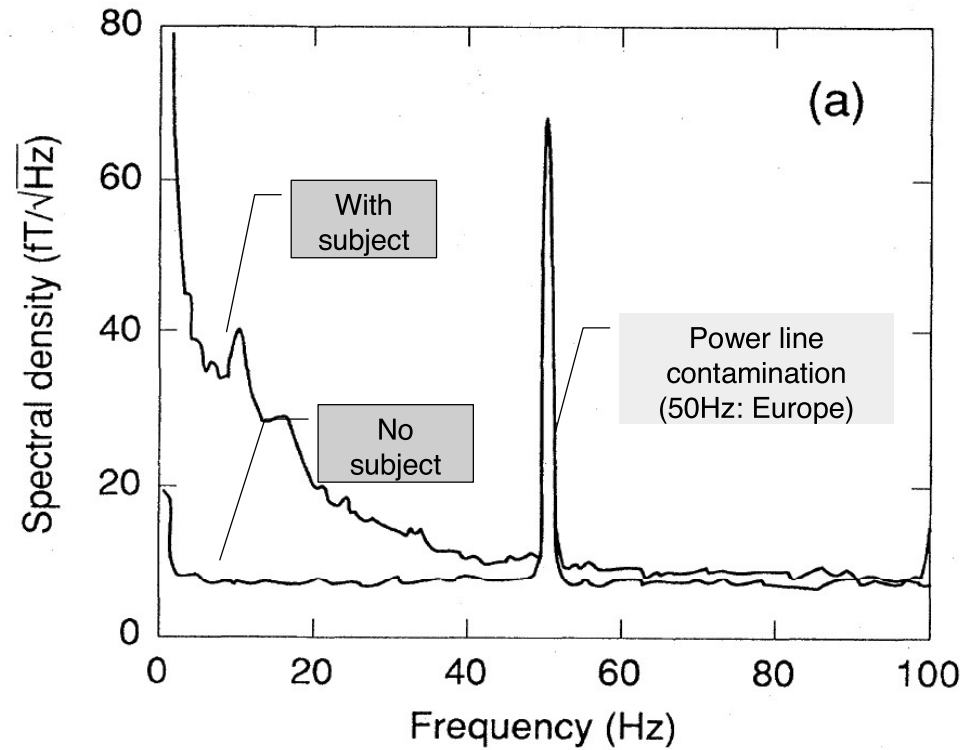
Sylvain Baillet
Origins of MEG/EEG signals

1968
first magnetoencephalograph
(MEG)



Oscillations, again...

EEG (Elektroenzephalographie) MEG (Magnetoenzephalographie)



Sylvain Baillet
Origins of MEG/EEG signals

Hamalainen et al., Rev. Mod. Phys., 1993

Klassische Hirnrhythmen (EEG-Bänder) – Rekurrente Netzwerke

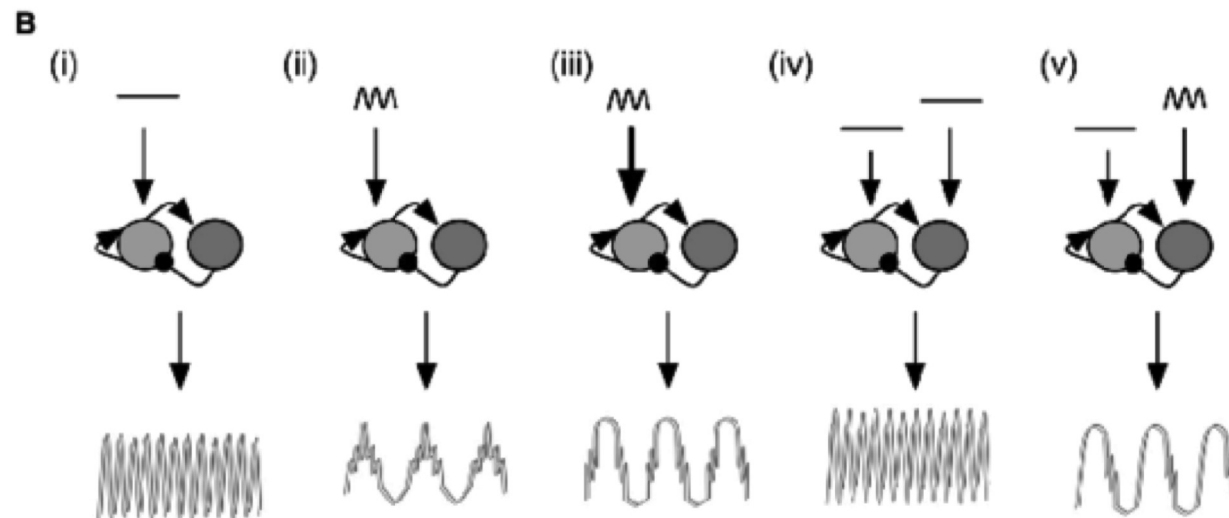
Theta Rhythmus 4-7 Hz: Wahrscheinlich lokale neuronale Ensembles

Alpha Rhythmus 9-13 Hz: Wahrscheinlich thalamo-kortical Schleifen

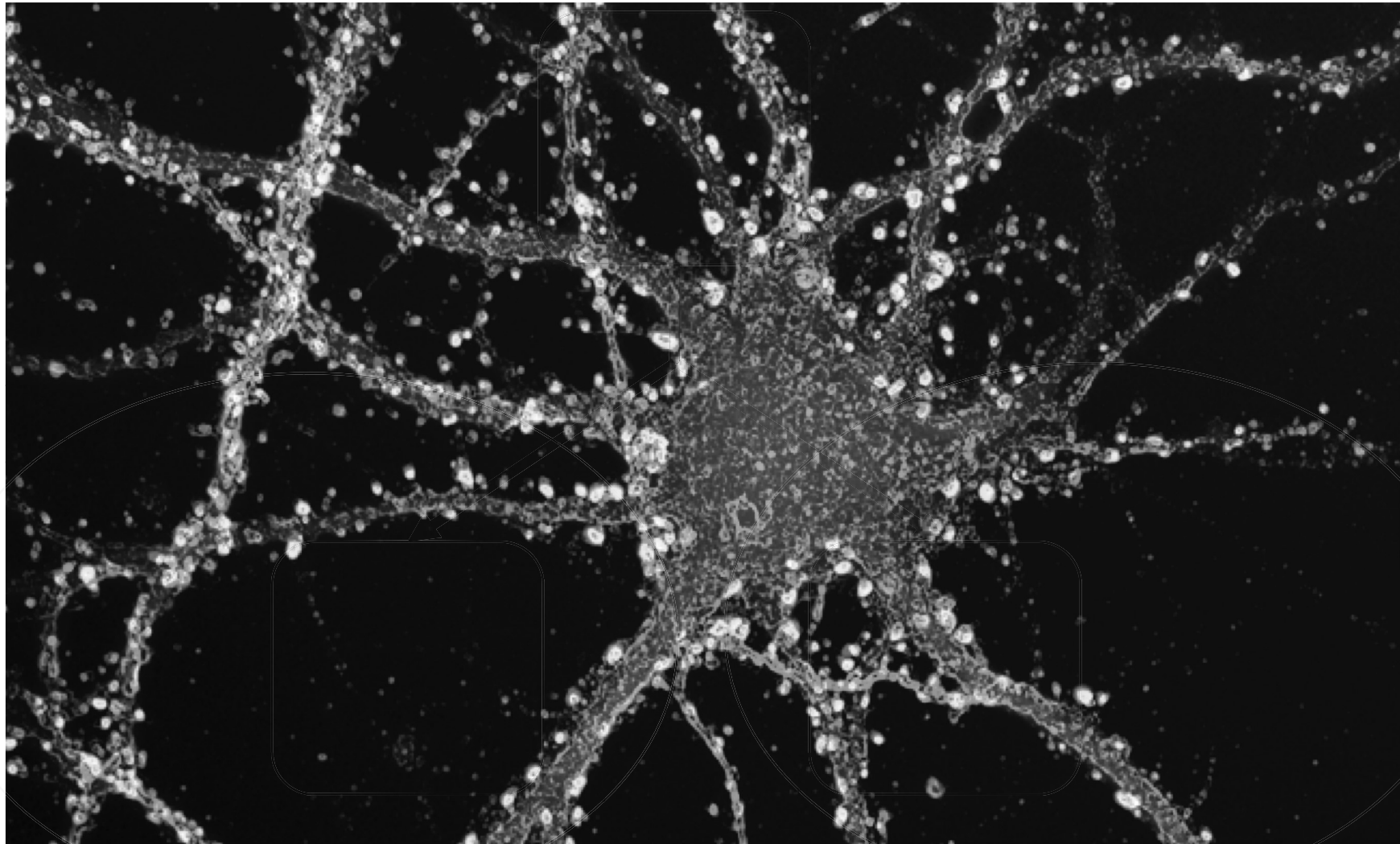
Beta Rhythmus 15-30 Hz: Wahrscheinlich lokale neuronale Ensembles

Gamma Rhythmus > 30 Hz: Wahrscheinlich lokale neuronale Ensembles

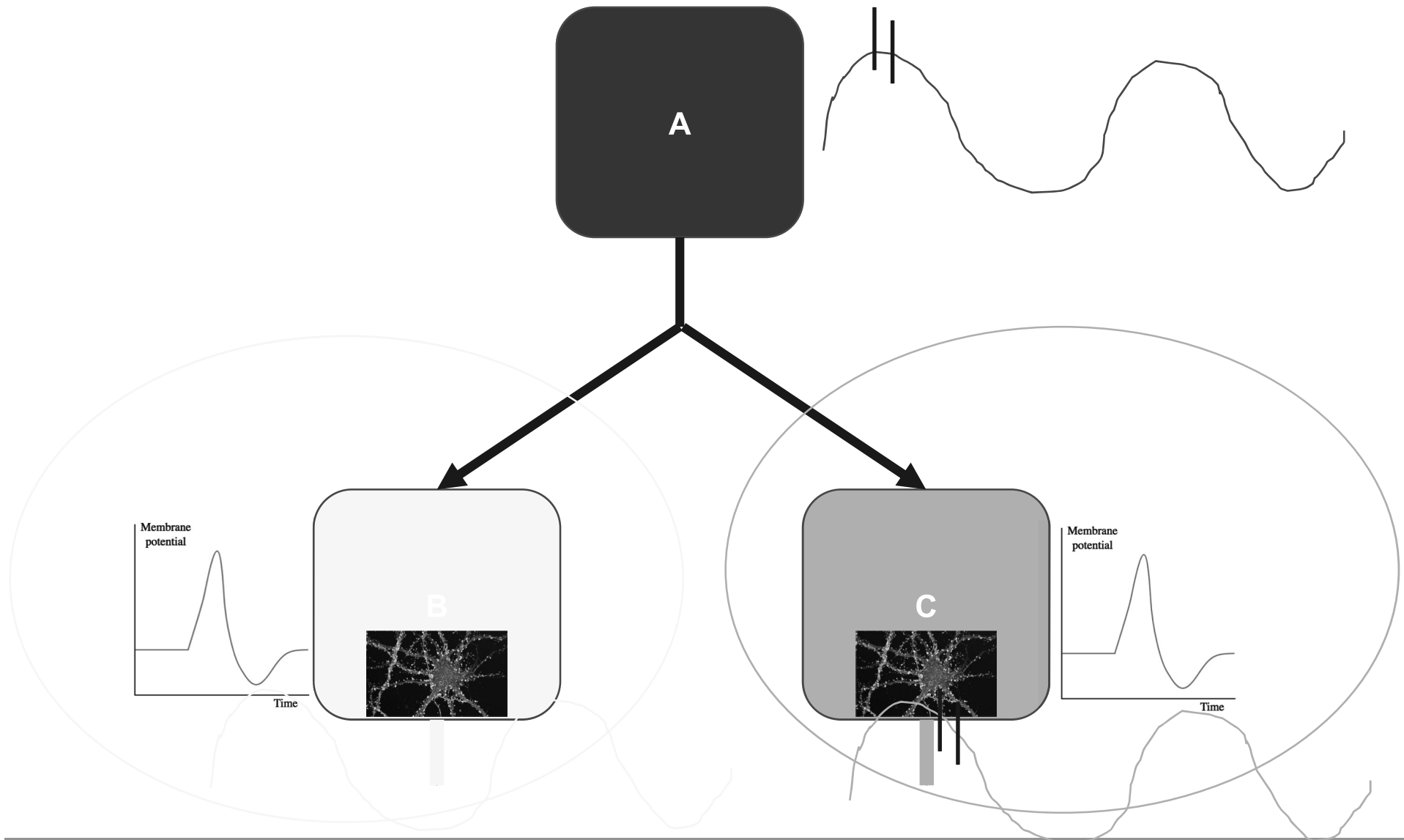
Rekurrente Netzwerke (PING-Modell)



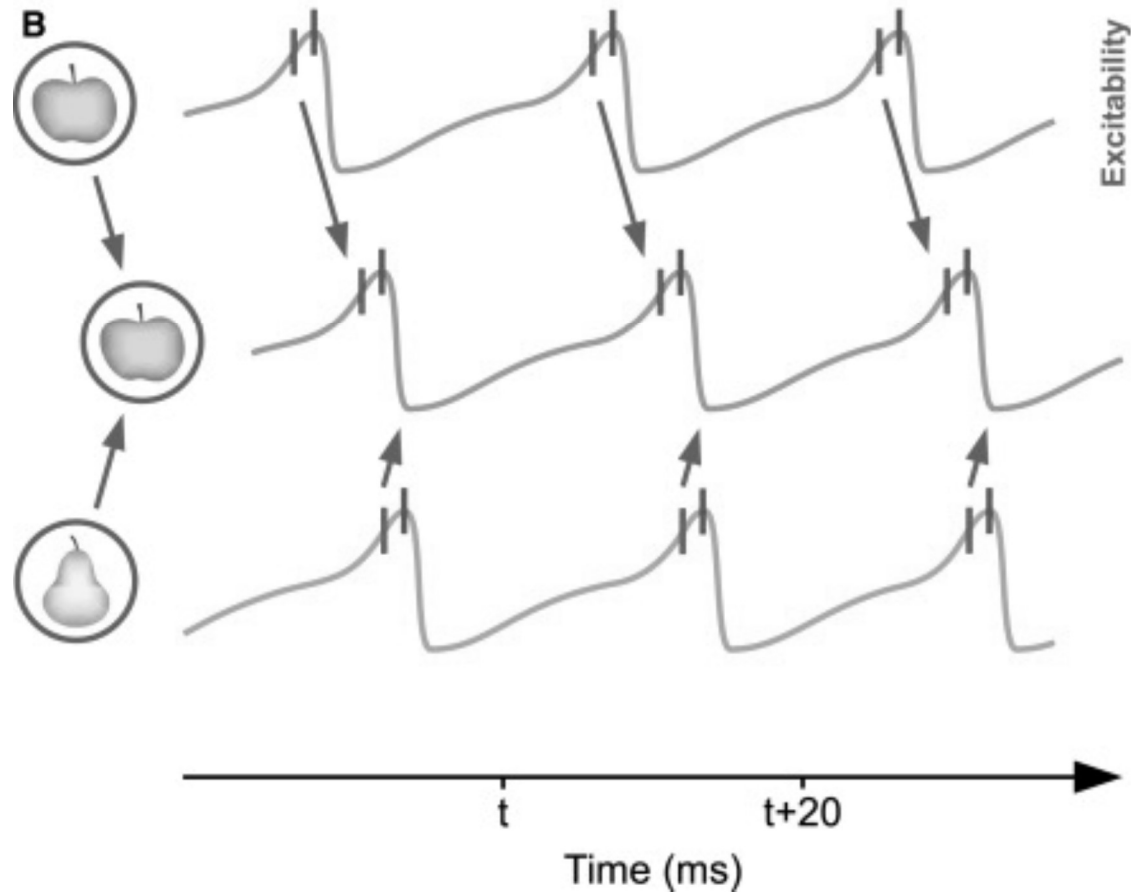
Das Gehirn ist nicht statisch, sondern ist ein dynamisches System



Das Gehirn ist nicht statisch, sondern ist ein dynamisches System

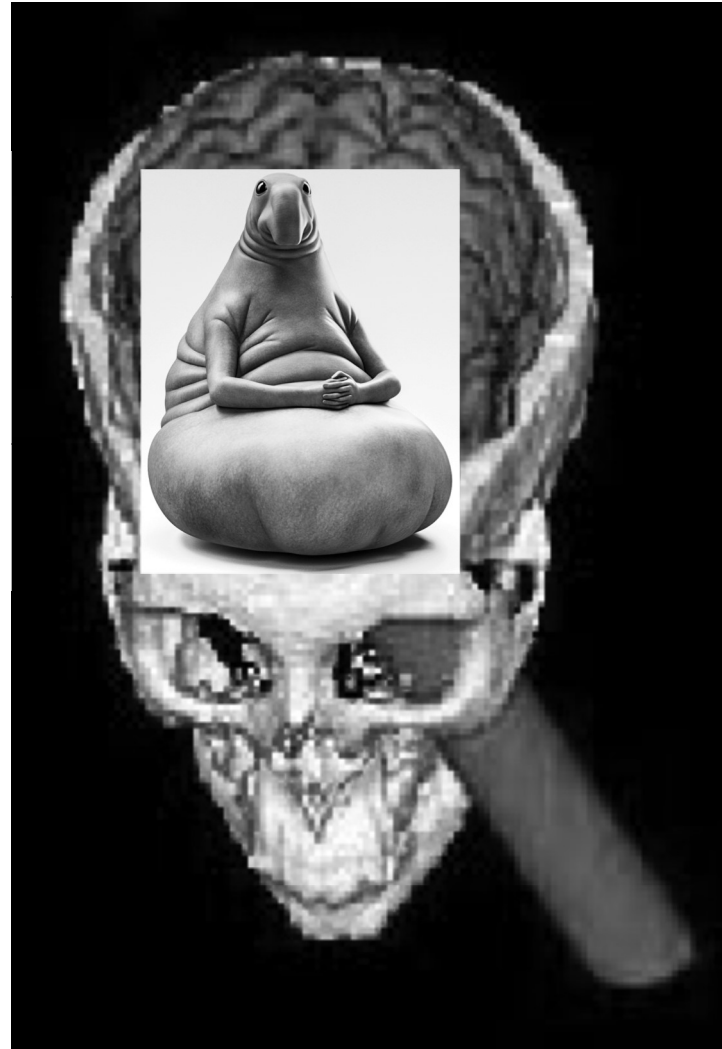


Communication through coherence

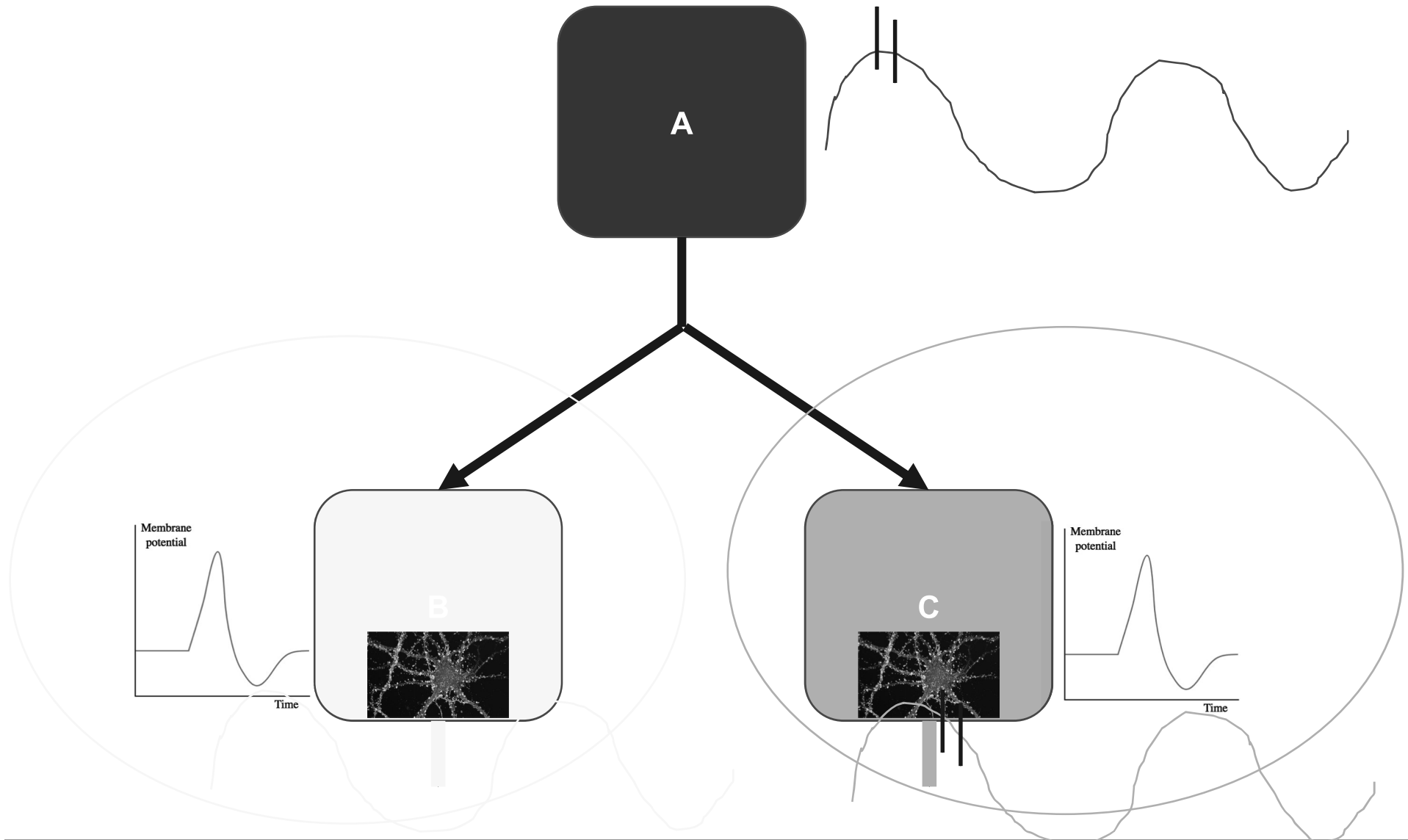


Fries et al., Neuron 2015

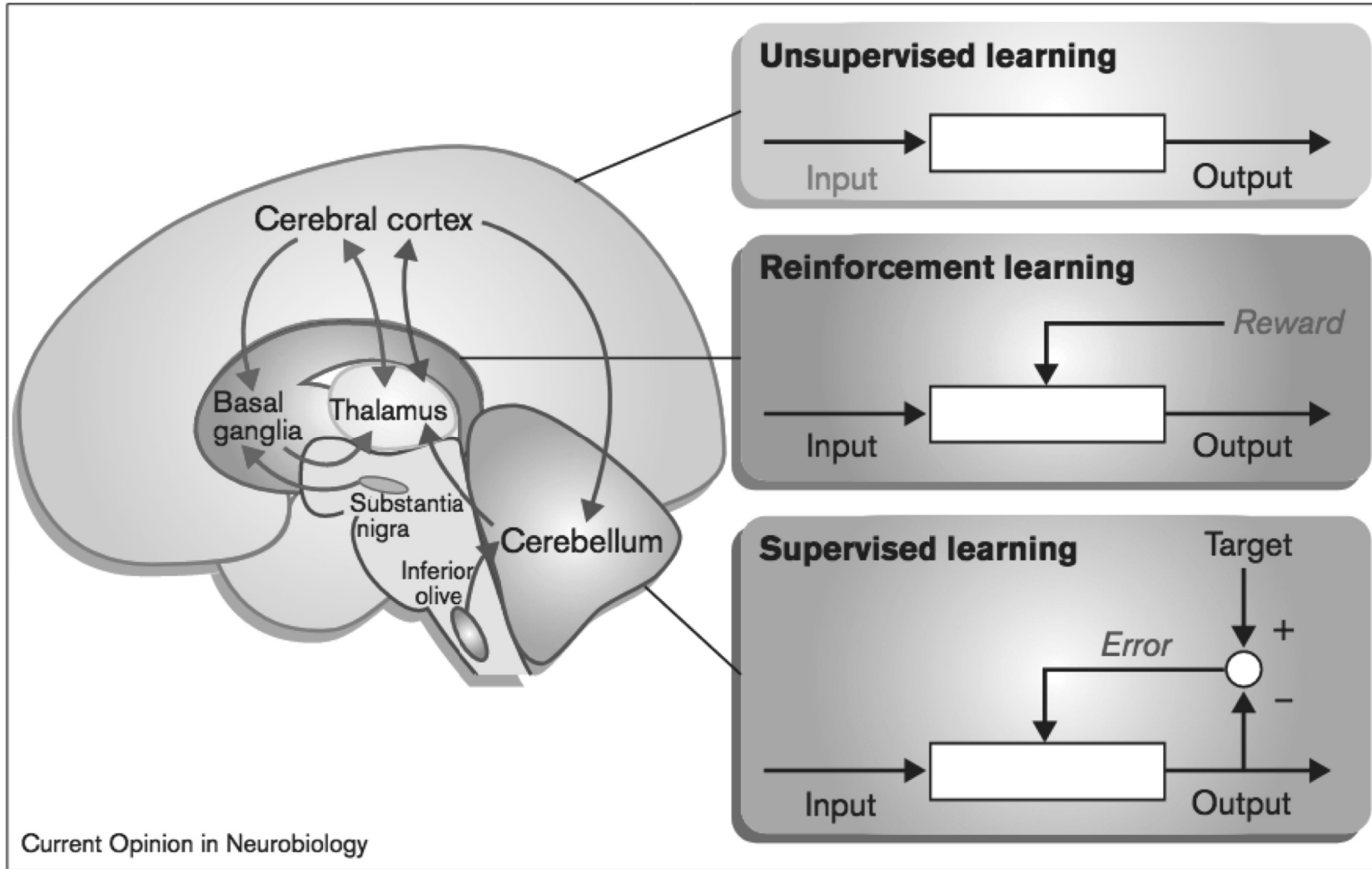
Das Gehirn ist nicht statisch, sondern ist ein dynamisches System



Wie funktioniert nun Lernen? Neuroplastizität!



Regeln müssen gelernt werden

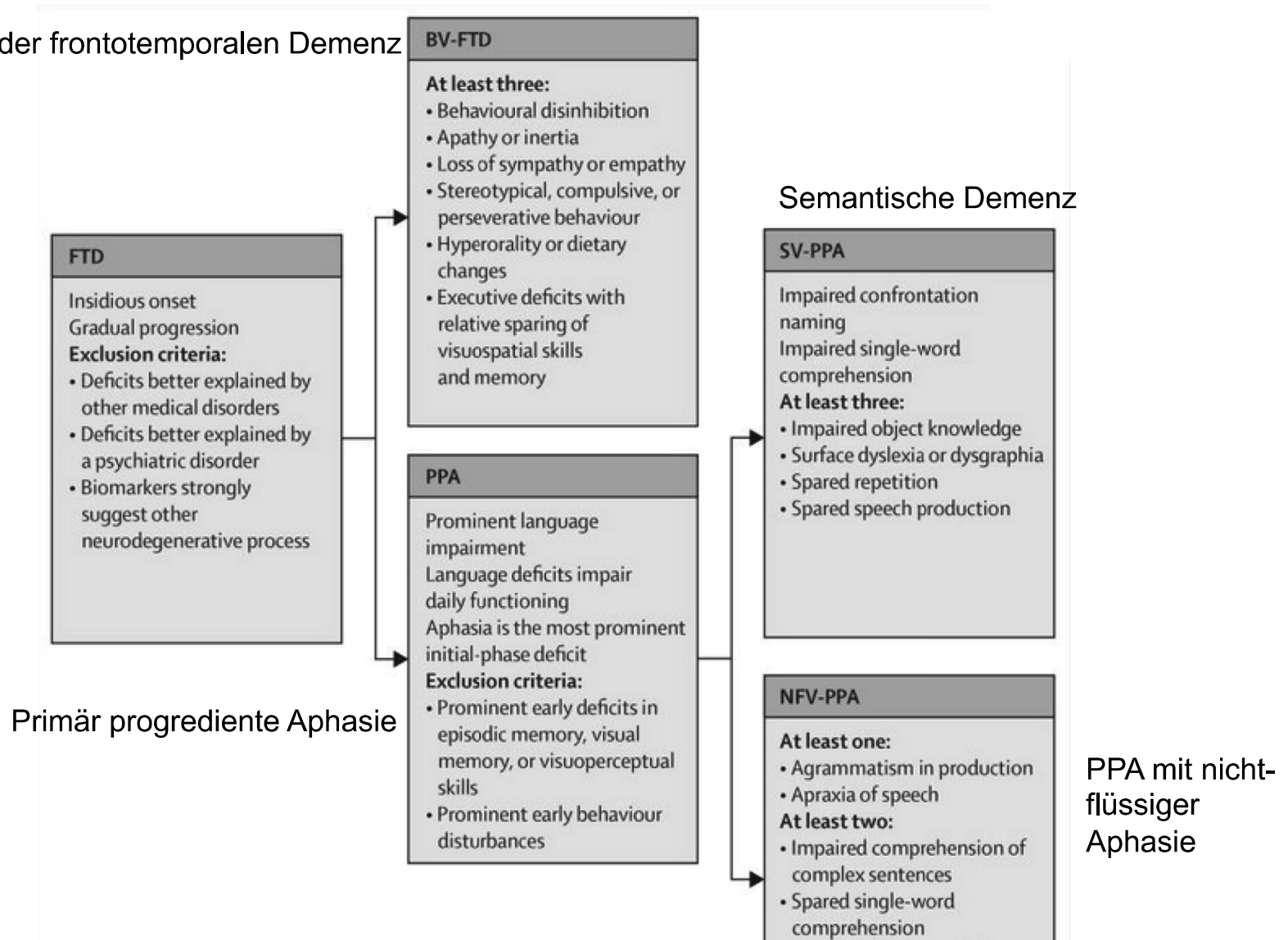


Doya, Curr Opin Neurobiol 2000

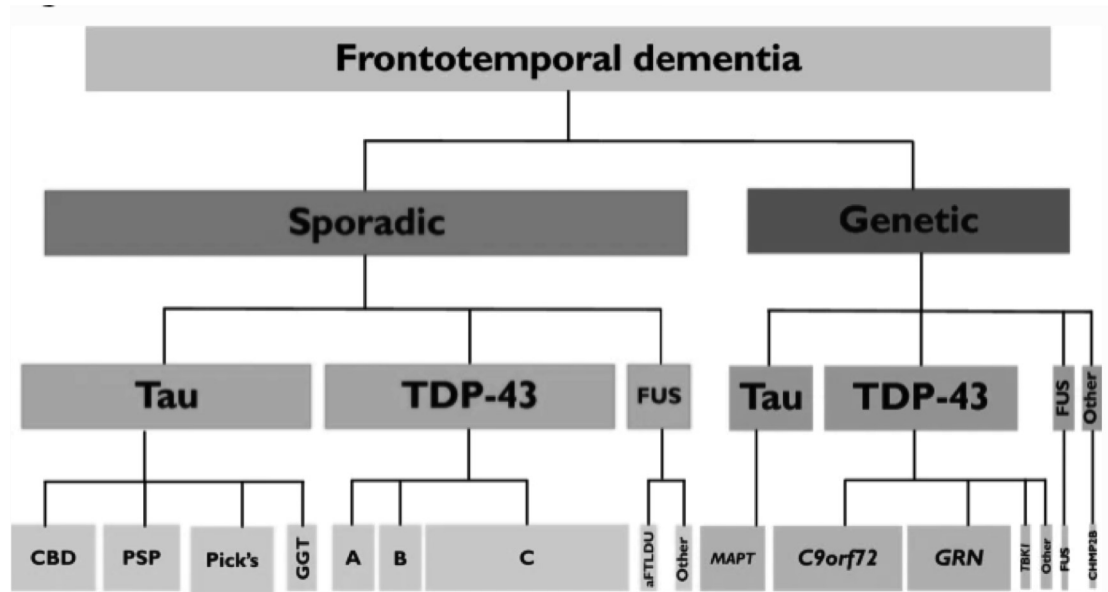
55 jährige Patientin, die vom Ehemann psychiatrisch vorgestellt wird, da sie innerhalb von zwei Jahren immer merkwürdiger wurde, ohne dass die Patientin etwas dagegen unternimmt. Sie eckt mit immer mehr Freundinnen an, hält Termine nicht ein, wirkt immer gereizter und gibt an, die Welt nicht mehr zu verstehen. Ein Wahn scheint nicht vorzuliegen, auch keine Halluzinationen. Sie hat sich angewöhnt, stets die selben Klamotten zu tragen und diese auch nicht mehr zu waschen. Sie ziehe sich zunehmend zurück und weine häufig. Man könne ihr die Enkelkinder nicht mehr anvertrauen, da sie nicht mehr aufmerksam sei, kochen funktioniere auch nicht mehr. Wenn man ihr nicht von außen vorgeben würde, was zu tun sein, würde sie kaum noch von sich aus etwas machen.

Frontotemporale Lobärdegeneration = Frontotemporale Demenz

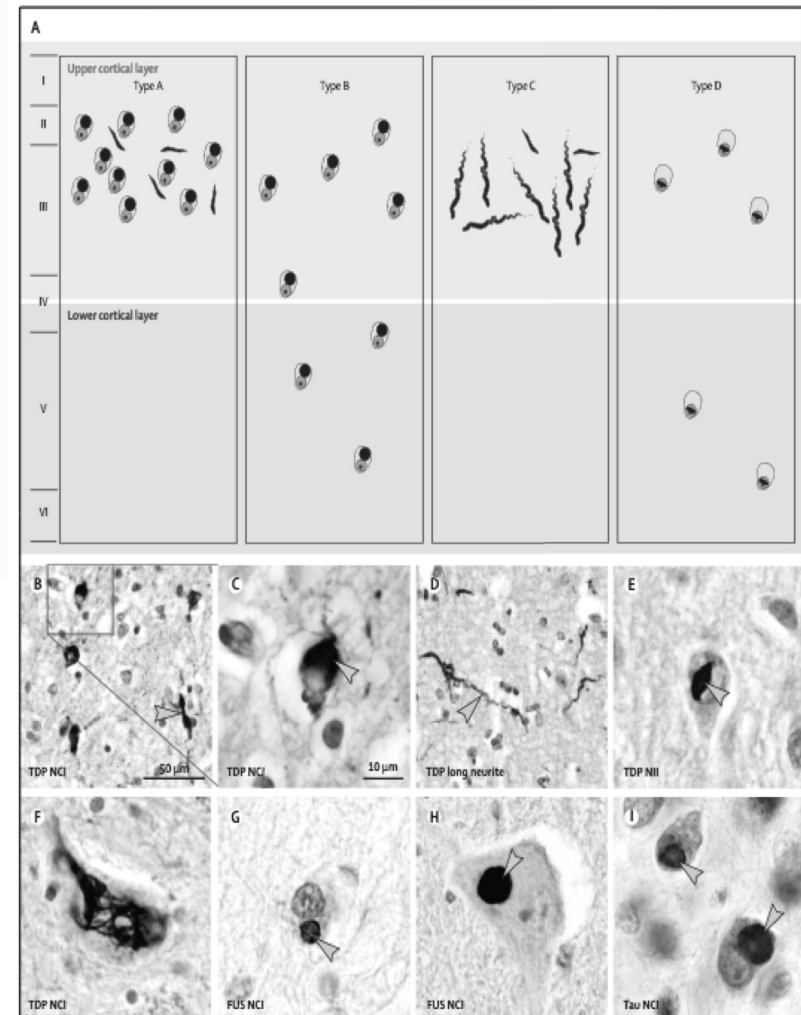
Verhaltensvariante der frontotemporalen Demenz (Pick-Demenz)



Frontotemporale Lobärdegeneration = Frontotemporale Demenz



Greaves und Rohrer, J Neurol 2019



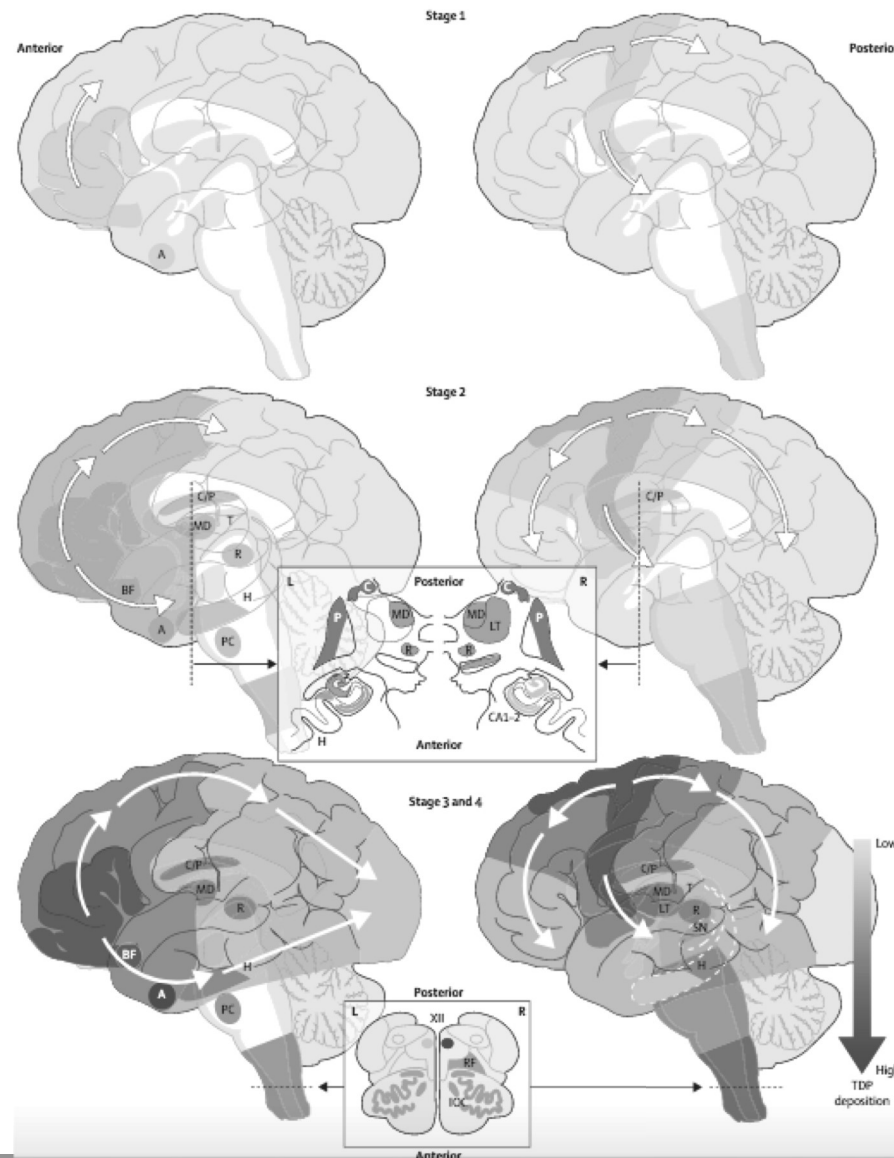
Burrell et al., Lancet 2016

TDP43

Tau

Frontotemporale Lobärdegeneration = Frontotemporale Demenz

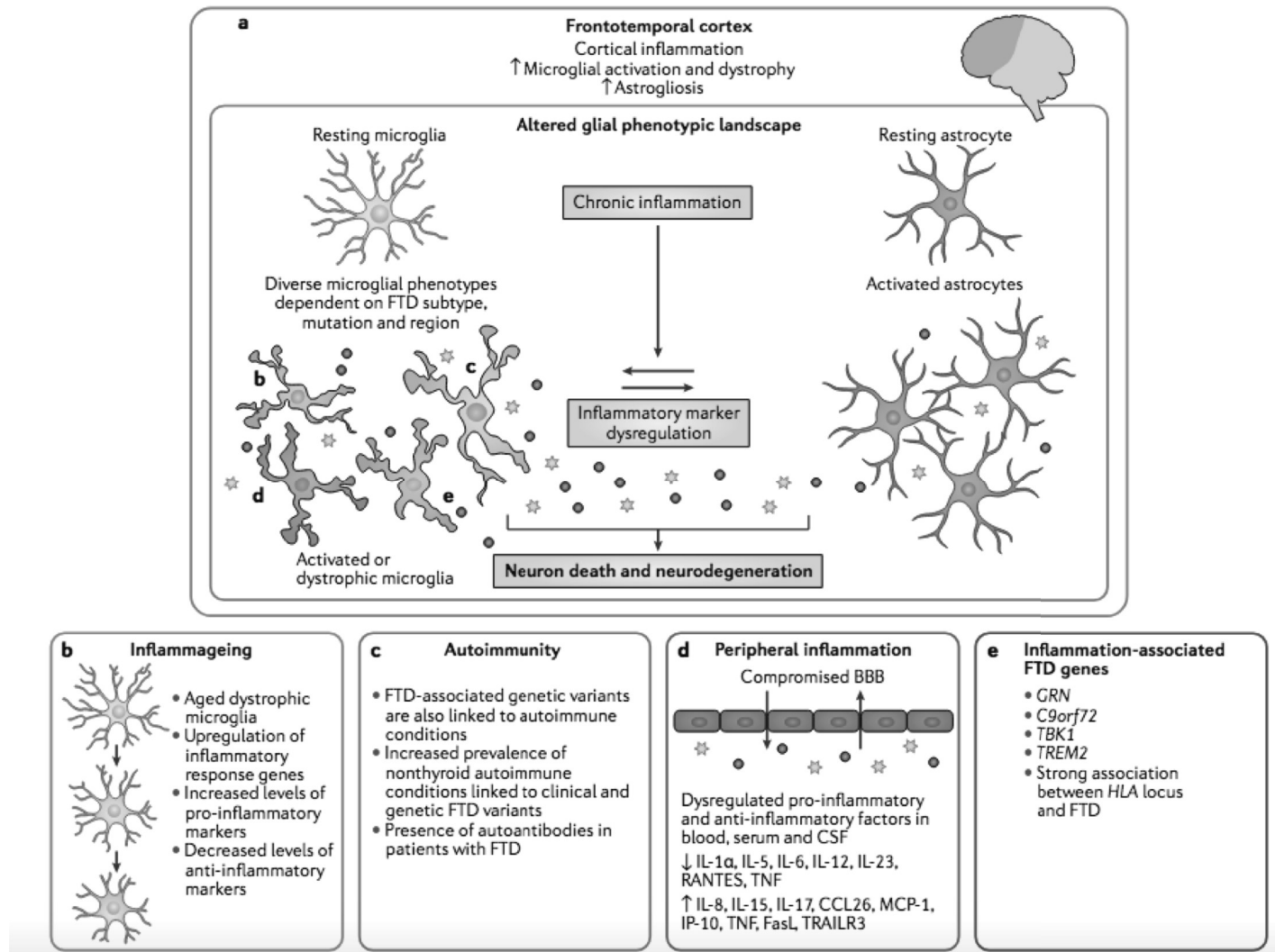
TDP-43 in FTD



TDP-43 in MND

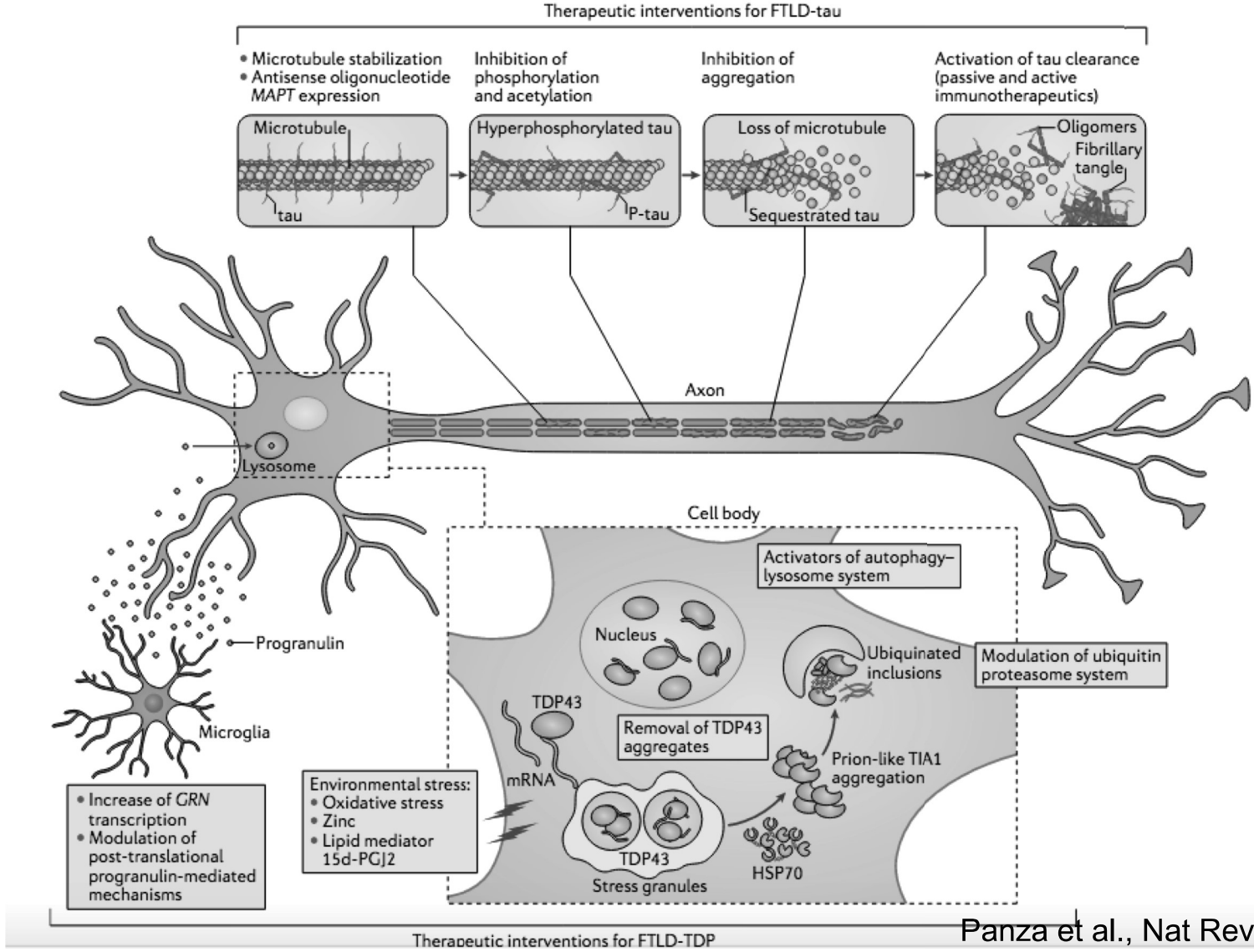
Burrell et al., Lancet 2016

Frontotemporale Lobärdegeneration = Frontotemporale Demenz

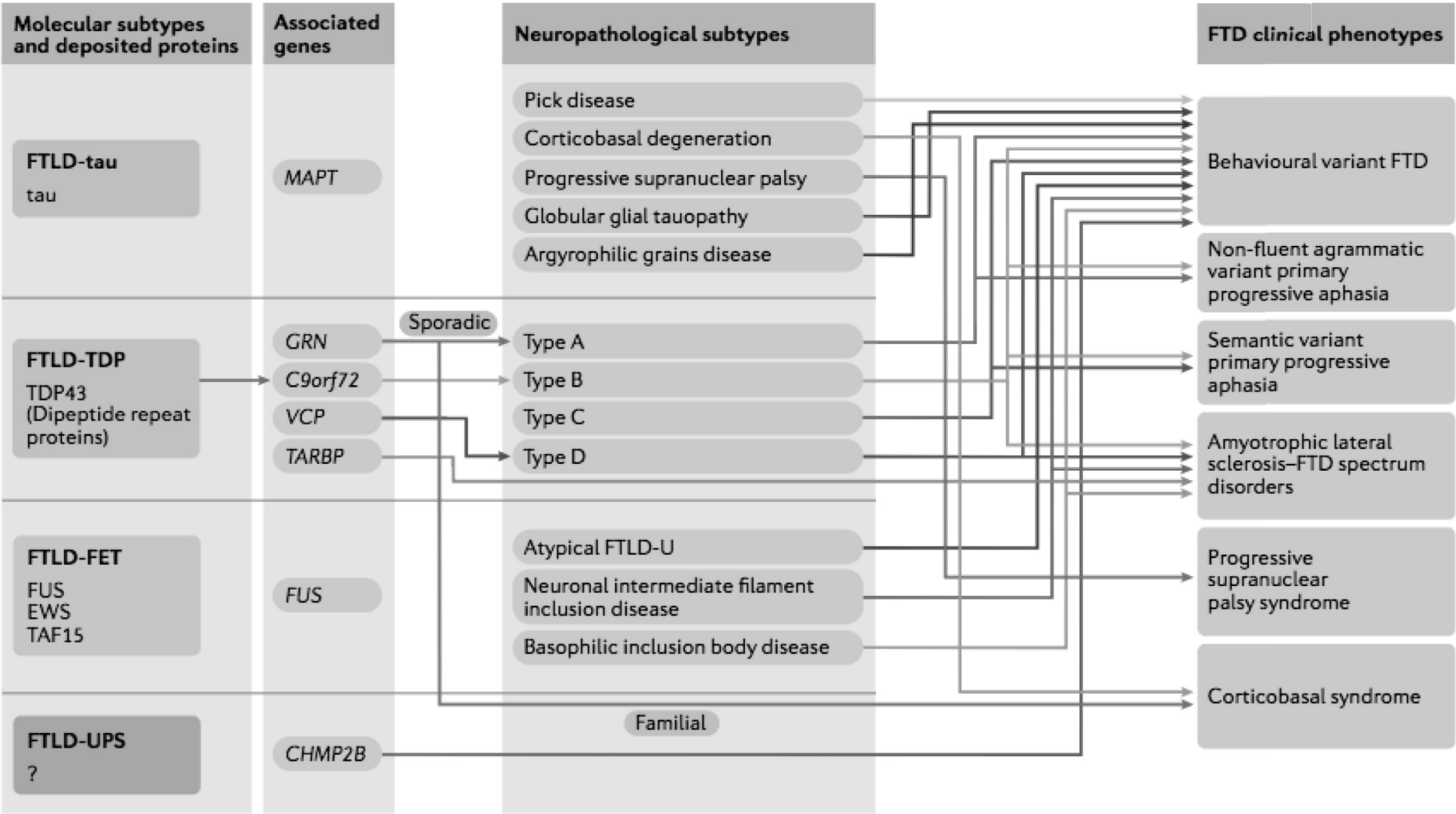


Bright et al., Nat Rev Neurol 2019

Noch keine spezifische Pharmakotherapie für FTD



Noch keine spezifische Pharmakotherapie für FTD



Panza et al., Nat Rev Neurol 2020

Take Home Messages

Exekutivfunktionen sind für die Verhaltenskontrolle wichtig

Sie basieren auf einem Wechselspiel des präfrontalen Kortex mit anderen kortikalen und subkortikalen Regionen, insbesondere dem limbischen System

Funktionelle Netzwerke synchronisieren sich flexibel miteinander

Eine wichtige Rolle des präfrontalen Kortex besteht im Aufschub von Belohnung

Dies ermöglicht Sozialverhalten und kreiert Persönlichkeit

Dysexekutives Syndrom pharmakologisch noch nicht behandelbar, kognitive Verhaltenstherapie wirksam (z.B. Verhaltensmanagement)