

**Alters- und demenzspezifische Veränderungen des Default Mode
Network: eine funktionelle MRT-Studie**



Sophia Müller

Aus dem Institut für Klinische Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität
München

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

**Alters- und demenzspezifische Veränderungen des Default Mode
Network: eine funktionelle MRT-Studie**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanmedizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Sophia Müller
aus Tegernsee
2010

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Dr. Florian Holsboer

Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. Katharina Bürger Prof. Dr. Ulrich Fink
----------------------	--

Betreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Thomas Meindl
--	------------------------

Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
--------	---

Tag der mündlichen Prüfung:	18.11.2010
-----------------------------	------------

Zusammenfassung

Hintergrund:

Das Default Mode Network (DMN) besteht aus kortikalen Regionen, die im Ruhezustand koaktiviert sind und deren Aktivität während aufgabeninduzierter Aktivität anderer Gehirnareale reduziert ist. Die Komponenten dieses Netzwerkes sind auf unterschiedliche Weise an Erinnerungs- und Gedächtnisleistungen beteiligt. Deshalb sind innerhalb des DMN Veränderungen im Rahmen dementieller Erkrankungen zu erwarten.

Die Zielsetzung dieser Studie war die Darstellung von Veränderungen innerhalb des DMN im Rahmen des physiologischen Alterungsprozesses im Unterschied zu pathologischen Veränderungen bei Leichter Kognitiver Störung (LKS) und Alzheimer Demenz (AD) mittels funktioneller Magnetresonanztomographie im Ruhezustand (Ruhe-fMRT). Die Anwendung der unabhängigen Komponentenanalyse (independent component analysis, ICA) ermöglicht dabei ein aufgabenunabhängiges Studiendesign. Dies erleichtert die Untersuchung demenzerkrankter Patienten.

Material und Methoden:

Die Studienpopulation bestand aus 12 jungen, gesunden Probanden, 12 älteren, gesunden Probanden, 12 Probanden mit LKS und 12 Patienten mit AD. Die Einteilung in die Gruppen erfolgte mittels neuropsychologischer und genetischer Testung. Die Messungen wurden an einem 3 Tesla MRT (Magnetom TRIO, Siemens, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Es wurden funktionelle Aufnahmen im Ruhezustand in axialer Schichtführung mittels einer echoplanaren Gradienten-Echo-Sequenz aufgenommen. Als anatomische Referenz wurde eine sagittale hochauflösende MPRAGE-Sequenz verwendet. Die Aufbereitung der Daten und die statistische Analyse erfolgten mittels der Software Brainvoyager QX 1.9.9 (BrainInnovation, Maastricht, Niederlande). Es wurden eine ICA auf individueller Ebene und anschließend Gruppenanalysen (self organizing group level ICA, sogICA) angewendet. Die Ergebnisse der Gruppenanalysen wurden mittels zweiseitiger t-Tests auf Unterschiede untersucht ($p \leq 0,01$).

Ergebnisse:

Durch die Untersuchung der individuellen Komponenten der jungen, gesunden Kontrollgruppe mittels sogICA konnten die Komponenten des DMN, im Einzelnen das vordere und hintere Cingulum, der Lobus parietalis inferior (LPI), der Gyrus temporalis medius (GTM) und die Gyri frontales superior et medius (GFS/GFM) jeweils beidseits dargestellt werden. In dieser Studie zeigten sich in der Gruppe der älteren, gesunden Probanden ebenfalls alle Komponenten des DMN. Dennoch ließen sich Unterschiede zu der Gruppe der jungen Probanden im Sinne einer Mehraktivierung in der Gruppe der Jungen in den meisten Regionen des DMN beobachten.

In der Gruppe der Probanden mit LKS konnten die meisten Komponenten des DMN dargestellt werden. So fanden sich seitengleiche Aktivierungen im Bereich des vorderen und des hinteren Cingulums. Der GTM hingegen zeigte sich ausschließlich auf der rechten Seite aktiviert, während die parietalen Komponenten beidseitig darstellbar waren. Die frontalen Komponenten zeigten sich relativ diffus verstreut. Besonders die Komponenten im Bereich des vorderen und hinteren Cingulums und die temporalen Komponenten des DMN waren bei den LKS-Patienten deutlich weniger koaktiviert als bei den gesunden, älteren Probanden. Eine auffällige Mehraktivierung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe, die an dieser Stelle keine Aktivierung aufweisen, zeigten die LKS-Patienten im Bereich des rechten frontalen Cortex.

Bei den AD-Patienten ließ sich die Komponente im Bereich des vorderen Cingulums nicht mehr darstellen, während sich im hinteren Cingulum noch eine Aktivierung fand. Die temporalen Komponenten waren rechtshemisphärisch darstellbar, fehlten jedoch links. Die parietalen Komponenten waren beidseits zu finden. In den übrigen Gruppen nicht beobachtete Aktivierungen fanden sich bei den AD-Patienten im rechten Temporallappen und im Gyrus frontalis inferior beidseits.

Schlussfolgerung und Ausblick:

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Ruhe-fMRT die Darstellung des DMN erlaubt und eine Unterscheidung zwischen jungen und alten gesunden Probanden, sowie leicht kognitiv beeinträchtigten und dementen Patienten möglich ist. Die Methode stellt ein potentiell Instrument zur Frühdiagnostik der Entwicklung einer

Demenz dar. Weitere Studien sind nötig, um die Methode auf Ebene von Einzeluntersuchungen zu etablieren.

Desweiteren bleibt zu untersuchen, inwieweit sich durch diese Methode spezifische Veränderungen bei weiteren neurodegenerativen und psychiatrischen Erkrankungen, wie beispielsweise bei Schizophrenie oder Autismus darstellen lassen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Leichte Kognitive Störung (LKS).....	3
1.2	Alzheimer Demenz (AD).....	4
1.2.1	Definition.....	5
1.2.2	Pathologie.....	6
1.3	Diagnostische Methoden.....	8
1.3.1	Neuropsychologische Testung.....	8
1.3.1.1	Mini-Mental State Examination.....	8
1.3.1.2	Testung gemäß dem Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease.....	9
1.3.2	Laborchemische Parameter.....	11
1.3.3	Bildgebung.....	12
1.3.3.1	Positronenemissionstomographie.....	12
1.3.3.2	Funktionelle Magnetresonanztomographie.....	13
1.3.3.2.1	Grundlagen der Magnetresonanztomographie.....	13
1.3.3.2.2	Physiologische Grundlagen der fMRT.....	16
1.3.3.2.3	Unabhängige Komponentenanalyse.....	18
1.4	Kortikale Netzwerke im Ruhezustand.....	23
2	Zielsetzung der Arbeit.....	29
3	Material und Methoden.....	31
3.1	Probanden.....	32
3.2	Untersuchungsablauf.....	33
3.3	Studienprotokoll.....	34
3.4	Datenanalyse.....	34
3.4.1	Datenvorverarbeitung.....	34
3.4.2	Normalisierung.....	37
3.4.3	Koregistrierung und Alignment.....	37
3.4.4	Statistische Analyse.....	38

4	Ergebnisse.....	41
4.1	Komponenten des Default Mode Network (DMN) in der Gruppe der jungen gesunden Probanden.....	42
4.2	Komponenten des DMN in der Gruppe der älteren gesunden Probanden.....	44
4.3	Unterschiede zwischen jungen und älteren, gesunden Probanden...	45
4.4	Komponenten des DMN in der Gruppe der Probanden mit LKS.....	48
4.5	Unterschiede zwischen älteren gesunden Probanden und Probanden mit LKS.....	50
4.6	Komponenten des DMN in der Gruppe der Probanden mit AD.....	53
4.7	Unterschiede zwischen Patienten mit AD und älteren gesunden Probanden.....	54
4.8	Unterschiede zwischen Patienten mit AD und LKS.....	57
5	Diskussion.....	59
5.1	Diskussion der Ergebnisse in der Gruppe der jungen gesunden Probanden, physiologische Funktionen des DMN.....	60
5.2	Diskussion der Ergebnisse in der Gruppe der älteren gesunden Probanden, physiologische Veränderungen des DMN im Alter.....	64
5.3	Diskussion der Ergebnisse der beiden Patientengruppen, pathologische Veränderungen des Default Mode Network.....	67
6	Zusammenfassung und Ausblick.....	72
	Literaturverzeichnis	75
	Abbildungsverzeichnis.....	83
	Tabellenverzeichnis.....	86
	Danksagung.....	88
	Veröffentlichungsliste.....	89
	Lebenslauf	91

Abkürzungsverzeichnis

AAN	American Academy of Neurology
Abeta	Amyloid beta = β -Amyloid
(v)ACC	(ventral) anterior cingulated cortex, Gyrus cinguli anterior,
AD	Alzheimer Demenz
aLKS	amnestische leichte kognitive Störung
APP	Amyloid Precursor (=Vorläufer) Protein
BA	Brodman-Areal
BNT	Boston Naming Test
BOLD-Signal	blood oxygenation level dependent signal
CAT	Cholinacetyltransferase
CBF	zerebraler Blutfluss, cerebral blood flow
CDR	Clinical Dementia Rating Scale
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease
CT	Computertomographie
Cu	Cuneus
DLPFC	dorsolateral prefrontal cortex, dorsolateraler Präfrontalcortex
DMN	Default Mode Network (entspricht etwa Bewusstseinsnetzwerk)
DSM IV	4. Auflage des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DTI	Diffusions-Tensor-Imaging
EPI	echo planar imaging
FA	flip angle
18FDG	18-Fluor-markierte Fluor-2-deoxy-2-D-Glucose
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GA	Gyrus angularis
GC	Gyrus cinguli

GFI	Gyrus frontalis inferior
GFS	Gyrus frontalis superior
GFM	Gyrus frontalis medius
GPH	Gyrus parahippocampalis
GPI	Gyrus parietalis inferior
GPrC	Gyrus precentralis
GTI	Gyrus temporalis inferior
GTM	Gyrus temporalis medius
GTS	Gyrus temporalis superior
HF	Hochfrequenz
Hi	Hippocampus
ICA	Independent Component Analysis, unabhängige Komponentenanalyse
INS	Insula
LFF	low frequency fluctuations
LKS	Leichte Kognitive Störung
LPI	Lobus parietalis inferior
MMSE	Mini-Mental Status Examination
MPFC	medial prefrontal cortex, medialer präfrontaler Cortex
MPRAGE	magnetization prepared rapid acquisition gradient echo
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
MTL	medialer Temporallappen
M_{xy}	Quermagnetisierung
M_z	Längsmagnetisierung
NA	Corpus amygdaloideum
NIA	National Institute on Aging
PCA	Principal Component Analysis
PCC	posterior cingulate cortex, Gyrus cinguli posterior

PCu	Precuneus
PET	Positronenemissionstomographie
SD	Standardabweichung
SEF	Sauerstoffextraktionsfraktion
sICA	spatial ICA, räumliche ICA
sogICA	self organizing clustering ICA, Gruppenanalyse
T	Tesla
TE	echo time, Echozeit
tICA	temporal ICA, die zeitliche Komponentenanalyse
TR	repetition time, Repetitionszeit

1 Einleitung

Die Alzheimer-Erkrankung ist die häufigste Ursache einer Demenz im Alter. Da die Lebenserwartung in den westlichen Ländern steigt, werden in Zukunft immer mehr Menschen von der Alzheimer Demenz (AD) betroffen sein. Die AD wird somit in zunehmendem Maße eine soziale und finanzielle Herausforderung für die Gesellschaft, aber auch für die betreuenden Angehörigen darstellen.

Derzeit beträgt die Prävalenz in Deutschland zwischen 0,9% in der Gruppe der 65- bis 74- jährigen und bis zu 30% in der Gruppe der über 84-jährigen Frauen. Auch die Inzidenz steigt mit dem Alter und erreicht ein Maximum von 6,6% bei den über 90-Jährigen [1]. Insgesamt sind Frauen doppelt so häufig betroffen wie Männer [2].

Eine Behandlung kann besonders in frühen Stadien entscheidend dazu beitragen, die geistige Leistungsfähigkeit und alle damit zusammenhängenden Funktionen des täglichen Lebens länger aufrecht zu erhalten [3].

In diesem Zusammenhang wird die Wichtigkeit einer möglichst frühen Diagnostik der Alzheimer Demenz offensichtlich. Im Rahmen dieser Bemühungen hat sich der Begriff der Leichten Kognitiven Störung (LKS) als mögliches Vorstadium einer Demenz entwickelt. Menschen, die unter einer LKS leiden, haben ein höheres Risiko an Alzheimer zu erkranken. Die jährliche Konversionsrate von LKS zu AD wird in der Literatur zwischen 8% und 16% angegeben [4-6]. Die Inzidenz von Demenz bei LKS-Patienten beträgt insgesamt bis zu 80% in 6 Jahren [4].

Die folgende Studie wurde durchgeführt, um alters- und demenzspezifische Veränderungen in einem kortikalen Netzwerk mittels funktioneller Kernspintomographie darzustellen und typische Unterschiede zwischen dem physiologischen Alterungsprozess und einer sich entwickelnden Demenz herauszuarbeiten.

1.1 Leichte kognitive Störung

Der Begriff Leichte Kognitive Störung (LKS) ist nicht als exakte Diagnose mit homogener klinischer Manifestation, Ätiologie und Prognose zu verstehen. Er umfasst vielmehr die Gruppe aller Individuen mit einer eingeschränkten Gedächtnisleistung, die aber die Kriterien der Demenz noch nicht erfüllen. Die Mayo-Kriterien nach *Petersen und Kollegen* [7] definieren LKS folgendermaßen:

- Beschwerde des Patienten über Gedächtnisschwäche, wenn möglich durch eine weitere Person bestätigt
- objektive Gedächtnisschwäche (entsprechend Alter und Ausbildung)
- erhaltene generelle kognitive Fähigkeiten
- Tätigkeiten des täglichen Lebens nicht eingeschränkt
- nicht dement

Die LKS wird in mehrere Untergruppen gegliedert. Es wird zwischen einer Form mit isolierter Gedächtnisschwäche und multifokalen Formen, die dann zusätzlich oder auch ausschließlich andere kognitive Bereiche wie visuelle Wahrnehmung oder Handlungsplanung betreffen, unterschieden [7].

Nach *Petersen und Kollegen* [7] stellen besonders der rein amnestische Typ der LKS (aLKS), aber auch amnestische Formen mit zusätzlichen kognitiven Defiziten mögliche Vorstufen der Alzheimer-Erkrankung dar. Etwa die Hälfte der von aLKS Betroffenen wird innerhalb von 3 bis 5 Jahren an der AD erkranken [8]. Andere LKS-Unterformen hingegen sind eher mit Demenzerkrankungen wie der Lewy-Body- oder der frontotemporalen Demenz assoziiert.

Um die Diagnose der LKS zu sichern, werden verschiedene neuropsychologische Testverfahren angewendet. Oft wird als Grenzwert für eine dementielle Störung mindestens eine Standardabweichung (SD) unterhalb der alterskorrigierten Norm festgesetzt [4, 5], wobei Patienten mit aLKS meist im Rahmen von 0,5 SD bleiben. So ist beispielsweise bei Anwendung der Clinical Dementia Rating Scale (CDR) ab einem Wert von 0,5 von einem kognitiven Defizit auszugehen [9]. Ebenso spricht ein

Ergebnis von 26 und weniger der 30 möglichen Punkte in der Mini-Mental Status Examination (MMSE) für eine LKS [10]. Aussagekräftiger als der absolute Wert ist die Veränderung innerhalb eines bestimmten Zeitraumes. Gesunde Personen, Patienten mit LKS und solche mit AD unterscheiden sich in der Veränderung der Testergebnisse. Während der MMSE-Wert bei gesunden Probanden stabil bleibt, fällt er bei LKS-Patienten im Durchschnitt um einen Punkt pro Jahr und bei Patienten mit AD um 3 bis 4 Punkte [7].

1.2 Alzheimer Demenz

Die Alzheimer Demenz (AD) wurde von Alois Alzheimer (Psychiater und Neuropathologe u.a. in München, 1864-1915) erstmals beschrieben. Sie zählt zu den primär degenerativen Hirnerkrankungen und führt zu einer progressiven Demenz. Unter Demenz versteht man den meist irreversiblen, organisch bedingten Verlust früher erworbener intellektueller Fähigkeiten bei erhaltenem Bewusstsein [11].

Zu Beginn der Erkrankung steht der Verlust des Kurzzeitgedächtnisses im Vordergrund. Im Verlauf kommt es jedoch zu weiterreichendem Gedächtnisverlust, schwersten kognitiven Defiziten, Persönlichkeitsveränderungen, Orientierungsstörungen, Aphasie, Agnosie, Apraxie, Halluzinationen oder Depressionen und somit zu funktionellen Einschränkungen, die zur völligen Abhängigkeit von Pflege- und Betreuungspersonen im Alltag führen [9].

1.2.1 Definition

Die 4. Auflage des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV) definiert die AD als schleichend progredienten Verfall multipler kognitiver Fähigkeiten, der zu Einschränkungen im Alltag führt und nicht durch andere zentralnervöse oder systemische Erkrankungen bedingt ist (siehe **Tab. 1**).

- A. Entwicklung multipler kognitiver Defizite, die sich zeigen in sowohl
- (1) einer Gedächtnisbeeinträchtigung als auch
 - (2) mindestens einer der folgenden kognitiven Störungen: Aphasie, Apraxie, Agnosie, Störung der Exekutivfunktionen.
- B. Die kognitiven Defizite aus den Kriterien A1 und A2 verursachen jeweils in bedeutsamer Weise Beeinträchtigungen in sozialen oder beruflichen Funktionsbereichen und stellen eine deutliche Verschlechterung gegenüber einem früheren Leistungsniveau dar.
- C. Der Verlauf ist durch einen schleichenden Beginn und fortgesetzten kognitiven Abbau charakterisiert.
- D. Die kognitiven Einbußen in Kriterium A1 und A2 sind nicht zurückzuführen auf:
- (1) andere Erkrankungen des Zentralnervensystems, die fortschreitende Defizite in Gedächtnis und Kognition verursachen (z.B. zerebrovaskuläre Erkrankungen, Parkinsonsche Erkrankung, Huntingtonsche Erkrankung, subdurale Hämatome, Normaldruckhydrozephalus, Hirntumor),
 - (2) Systemische Erkrankungen, die eine Demenz verursachen können (z.B. Hypothyreose, Vitamin-B12-Mangel oder Folsäure-Mangel, Niacinmangel, Hyperkalzämie, Neurolues, HIV-Infektion),
 - (3) Substanzinduzierte Erkrankungen.
- E. Die Defizite treten nicht ausschließlich im Verlauf eines Delirs auf.
- F. Die Störung kann nicht durch eine Psychose (z.B. Major Depression, Schizophrenie) erklärt werden.

Tabelle 1: Definition der AD nach DSM-IV (aus [12])

Verwendet man die Ergebnisse der MMSE zur Definition der Demenz, so spricht man zwischen 0 und 11 Punkten von einer sehr schweren Demenz, zwischen 12 und 18 Punkten von einer mittelschweren Demenz, zwischen 19 und 23 Punkten von einer leichten Demenz, zwischen 24 und 26 Punkten von einer leichten Einschränkung und zwischen 27 und 30 Punkten von keiner Einschränkung der geistigen Leistungsfähigkeit [13]. Auf die Durchführung des MMSE wird im Folgenden genauer eingegangen.

1.2.2 Pathologie

Im Rahmen der Alzheimer-Demenz kommt es makroskopisch zu einer Hirnatrophie durch Neuronenuntergang mit besonderer Ausprägung in fronto-temporalen und parieto-okzipitalen Regionen [2] und im Hippocampus. Die Ventrikel stellen sich vergrößert dar und auch die Sulci sind erweitert.

Histopathologisch zeigt sich intrazellulär eine Degeneration von Neurofibrillen und die Entstehung sog. Alzheimer-Degenerationsfibrillen (siehe **Abb. 1a**). Dies sind längliche oder lockenförmige, dicke Fibrillen aus zwei helixartig verbundenen Filamenten im Zytoplasma von Neuronen. Sie bestehen aus Tubulin, β -Amyloid und hyperphosphoryliertem Tau-Protein [2]. Studien an genetisch veränderten Mäusen legen nahe, dass das freie Tau-Protein, eher als die komplette Degenerationsfibrille, primär neurotoxisch wirkt [14]. Die Fibrillen verteilen sich über den gesamten Neocortex und die limbischen Kernregionen. Die Dichte an Degenerationsfibrillen korreliert mit der Schwere der Demenz, allerdings nimmt sie ab einem gewissen Ausmaß bei dennoch fortschreitender Demenz nicht weiter zu. Es scheint eine Höchstgrenze für die mögliche Dichte an Degenerationsfibrillen zu geben [15].

Extrazellulär finden sich typischerweise sog. Amyloidplaques (siehe **Abb. 1b**). Sie sind bei der Alzheimer'schen Erkrankung vorwiegend im Nucleus basalis Meynert, im Corpus amygdaloideum, in den Gyri temporales, im Hippocampus und im limbischen System nachzuweisen [2]. Amyloidplaques bestehen hauptsächlich aus Amyloid Beta 42 (A β 42). Dieses entsteht bei der Spaltung von Amyloid Precursor Proteinen (APP) durch bestimmte Sekretasen (β - und γ -Sekretasen). Erhöhte A β 42- und A β -Oligomer-Konzentrationen finden sich im Gehirn und im Liquor von Patienten in frühen Demenzstadien und korrelieren mit der Abnahme der geistigen Leistungsfähigkeit [16, 17]. Diese Beobachtung stützt die Annahme, dass A β -Oligomere wichtigere Mediatoren der Neurotoxizität sind als die Amyloidplaques selbst [18]. Desweiteren ist bekannt, dass die Akkumulation von A β -Protein die Aktivität von Apoptose-initiierenden Caspasen steigert.

Auch lassen sich viele der bisher bekannten erblichen Formen der AD auf einen Defekt in der Amyloidentstehung- oder spaltung zurückführen. So ist für das Down-Syndrom eine massive APP Überproduktion nachgewiesen. Andere genetische Formen führen über Mutationen in den Sekretasegenen zu einer Akkumulation von Amyloid-Spaltprodukten wie Abeta42.

Generell scheint das Ausmaß der kognitiven Beeinträchtigung eher mit der Menge an abgelagerten Degenerationsfibrillen als mit der Menge an Amyloidablagerungen zu korrelieren [11]. Allerdings können diese zwei Strukturen nicht völlig getrennt voneinander betrachtet werden, da Amyloidablagerungen die Aktivität von Caspasen triggern, die dann wiederum die Spaltung der Tau-Proteine induzieren [19]. Dies ist für die Bildung der Neurofibrillen entscheidend.

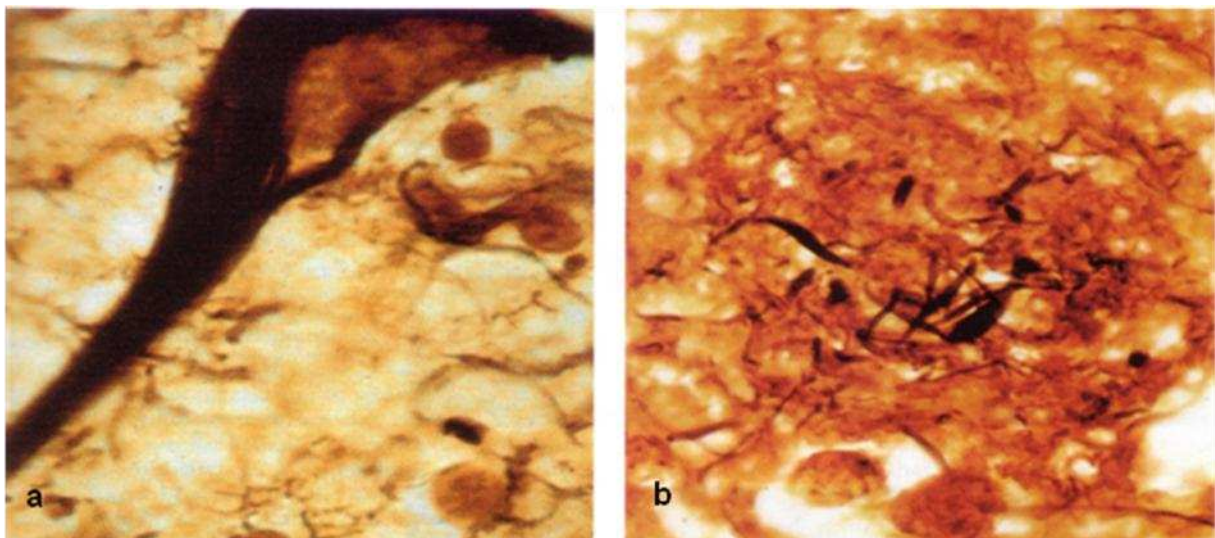


Abbildung 1: Histopathologische Veränderungen bei Alzheimer Demenz: Degenerationsfibrille (a) und Amyloidplaque (b) (beide aus [15])

Auf biochemischer Ebene lässt sich eine Verminderung der Achetylcholinsynthese feststellen, die auf eine reduzierte Aktivität der Cholinacetyltransferase (CAT) zurückzuführen ist. Dieser Mangel zeigt sich besonders im temporalen und entorhinalen Kortex sowie im Hippocampus [1] und ist die Grundlage für Therapiemöglichkeiten mit Achetylcholin-steigernden Medikamenten.

1.3 Diagnostische Methoden

Ein wichtiger Schritt zur Erstdiagnostik einer Demenzerkrankung ist die Feststellung kognitiver Defizite durch den Betroffenen selbst oder Angehörige. Eventuelle Einbußen in der geistigen Leistungsfähigkeit können dann durch entsprechende neuropsychologische Tests quantifiziert und eventuell bestätigt werden. Laborchemische Parameter dienen in erster Linie dem Ausschluss anderer Demenz-verursachender Erkrankungen. Auch die zerebrale Bildgebung dient dem Ausschluss eines andern symptomatischen Geschehens sowie der Diagnosebestätigung und der Verlaufsbeobachtung.

1.3.1 Neuropsychologische Testung

Aus einer Vielzahl von neuropsychologischen Testbatterien sollen hier zwei erläutert werden, die in der unten beschriebenen Studie zur Anwendung kamen. Die Mini-Mental Status Examination (MMSE) ist etwas kürzer und ermöglicht eine orientierende Einschätzung. Die CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) - Testreihe ist aufwendiger und präziser.

1.3.1.1 Mini-Mental Status Examination

Die MMSE ist der meist genutzte kognitive Test für Demenz im klinischen Alltag [10]. Die Testung dauert circa 7 Minuten und erfasst eine große Bandbreite kognitiver Funktionen wie Orientierung, Erinnerung, Aufmerksamkeit, Kopfrechnen, Sprache und Geschicklichkeit (siehe **Tab. 2**).

Generell spricht man ab einem Ergebnis von weniger als 24 Punkten von Demenz oder Delirium. Geht man von diesem Grenzwert aus, so verfügt die MMSE über eine Sensitivität von 87% und eine Spezifität von 82% für eine Demenz [20].

Aufgabe	Maximale Punktzahl
Orientierung: <ul style="list-style-type: none"> Fragen Sie den Patienten nach dem Datum (Jahr-Jahreszeit-Datum-Tag-Monat) Fragen Sie den Patienten nach dem Ort (Staat-Land-Stadt-Krankenhaus-Stockwerk) 	5 5
Aufnahmefähigkeit: <ul style="list-style-type: none"> Nennen Sie 3 Objekte und bitten Sie den Patienten diese zu wiederholen 	3
Aufmerksamkeit und Kopfrechnen: <ul style="list-style-type: none"> Lassen Sie den Patienten von 100 in 7-er Schritten herunter zählen, Beenden nach max. 5 richtigen Antworten; (Alternativ: lassen Sie den Patienten „AMPEL“ rückwärts buchstabieren;) Fragen Sie nach den 3 zuvor wiederholten Objekten; Zeigen Sie dem Patienten zwei Gegenstände (z.B. Armbanduhr und Bleistift) und bitten Sie ihn diese zu benennen; Lassen Sie den Patienten folgendes Sprichwort wiederholen: „ohne wenn und aber“; Geben Sie dem Patienten eine dreiteilige Anweisung, wie „Nehmen Sie das Blatt Papier in die rechte Hand, falten Sie es der Länge nach und legen Sie es auf den Boden!“ Schreiben Sie „Schließen Sie Ihre Augen“ auf ein Blatt Papier und lassen es den Patienten lesen und ausführen; Geben Sie dem Patienten ein Blatt Papier und bitten Sie ihn einen Satz darauf zu schreiben. Der Satz muss ein Verb und ein Nomen enthalten und sinnvoll sein. Bitten Sie den Patienten ein Bild, z.B. zwei überlappende Fünfecke abzumalen. Alle zehn Ecken müssen vorhanden sein und zwei müssen sich überschneiden. 	5 3 2 1 3 1 1 1
Maximal zu erreichende Punktzahl:	30

Tabelle 2: Durchführung der MMSE (nach [10])

1.3.1.2 Testung gemäß dem Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease

Eine etwas detaillierte Möglichkeit der neuropsychologischen Untersuchung bei möglicher oder manifester Alzheimer Demenz ist die CERAD-Testbatterie (siehe **Tab. 3**), deren Durchführung etwa 30-45 Minuten in Anspruch nimmt. Sie wurde von dem "Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease" (CERAD) des US-amerikanischen National Institute on Aging (NIA) entwickelt.

Test	Maximale Punktzahl
1. Verbale Flüssigkeit (Kategorie Tiere) Die Probanden werden aufgefordert, eine Minute lang so viele Tiere wie möglich aufzuzählen. Mit dieser Aufgabe werden die Geschwindigkeit und Leichtigkeit der verbalen Produktionsfähigkeit, semantisches Gedächtnis, Sprache, exekutive Funktionen und kognitive Flexibilität untersucht.[21]	Entspricht Anzahl der genannten Tiere
2. Modifizierter Boston Naming Test [22] Die Probanden werden aufgefordert, 15 Objekte zu benennen, die in Form von Strichzeichnungen dargestellt sind. Damit werden visuelle Wahrnehmung, das Benennen und die Wortfindung erfasst.	15
3. MMSE [10] Test zur Untersuchung der Orientierung, der Konzentrationsfähigkeit, des Gedächtnisses, der Sprache und der konstruktiven Praxis. Zur genauen Durchführung siehe 1.3.1.1.	30
4. Wortliste Gedächtnis Die Probanden lesen nach einander 10 gedruckte Wörter und sollen diese anschließend frei abrufen. In weiteren Versuchen werden die Wörter in anderer Reihenfolge noch einmal gezeigt und sollen jeweils aus dem Gedächtnis wieder aufgezählt werden. Mit dieser Aufgabe wird die Fähigkeit erfasst, neue, nicht assoziierte verbale Informationen zu erlernen.	30
5. Konstruktive Praxis Die Patienten werden gebeten, 4 Figuren in steigender Komplexität nachzuzeichnen (Kreis, Rhombus, zwei sich überschneidende Rechtecke, Würfel)	11
6. Wortliste Abrufen Die Probanden werden aufgefordert, die in Aufgabe 4 gelernten Wörter zu erinnern (delayed recall). Damit wird das verbale Gedächtnis getestet, d.h. ob die Patienten neu gelernte verbale Information über einen Zeitraum von einigen Minuten behalten können.	10
7. Wiedererkennen Die Probanden sollen die 10 Wörter aus Aufgabe 4 von 10 Distraktoren unterscheiden. Diese Aufgabe ermöglicht es zu differenzieren, ob bei der Gedächtnisstörung primär ein Abruf- oder ein Speicherdefizit vorliegt.	20
8. Konstruktive Praxis Zum Schluss werden die Probanden gebeten, die zuvor abgezeichneten Figuren jetzt aus dem Gedächtnis noch einmal zu zeichnen. Damit wird das Gedächtnis der nonverbalen Modalität untersucht.	14

Tabelle 3: Durchführung der CERAD-Testbatterie (nach [23])

Ziel war es kurze, standardisierte Instrumente zur Erfassung von neuropathologischen und neuropsychologischen Anzeichen einer AD zu entwickeln. Außerdem sollte eine Vergleichbarkeit der Daten in der Forschung ermöglicht werden. Die Testbatterie erfasst Hirnleistungen wie Gedächtnis, Sprache, Praxie und Orientierung [23], die von der AD besonders stark betroffen sind.

1.3.2 Laborchemische Parameter

Einige Studien legen nahe, dass ein erhöhter Tau-Protein Spiegel sowie ein erniedrigter Spiegel an Abeta42 im Liquor einen prädiktiven Wert für die Entwicklung von AD in nicht dementen Patienten und Patienten mit LKS darstellen und außerdem eine Unterscheidung zwischen AD und anderen Demenzformen ermöglichen [24-26]. Allerdings haben sich diese Parameter bisher nicht im klinischen Alltag etabliert, könnten aber in Zukunft an Bedeutung gewinnen.

Die einzigen Werte, deren Bestimmung von der American Academy of Neurology (AAN) empfohlen werden, sind Vit-B-12 und Schilddrüsenhormone. Zudem empfiehlt die deutsche Gesellschaft für Neurologie in ihren Leitlinien ein Blutbild, Serumelektrolyte, Serumcalcium, HbA1c sowie im Verdachtsfall Alkoholismusmarker.

Der Nutzen einer genetischen Testung auf AD wird kontrovers diskutiert. Zwar erhöht das homozygote, und in abgeschwächter Form auch das heterozygote Vorliegen des Gens für Apolipoprotein E in der $\epsilon 4$ -Variante das Risiko an AD zu erkranken; allerdings wurde gezeigt, dass viele homozygote Mutationsträger keine AD entwickeln [27].

1.3.3 Bildgebung

Die Bildgebung ist ein wesentlicher Bestandteil der Diagnostik einer AD. So sind die Computertomographie (CT) oder die Magnetresonanztomographie (MRT) ohne Kontrastmittelgabe heute in der initialen Diagnose von Demenzerkrankungen unverzichtbar [28]. Sie dienen auch dem Ausschluss sekundärer Demenzformen, wie beispielsweise einer vaskulären Demenz.

Typische Befunde in der MRT eines AD Patienten sind eine generalisierte sowie fokale Atrophie der grauen Substanz und Läsionen der weißen Substanz. Auch besteht eine Korrelation zwischen Volumenminderung des Hippocampus und kognitiver Beeinträchtigung [29, 30]. So zeigt sich sowohl bei jungen als auch alten Alzheimer-Patienten eine nicht altersentsprechende Atrophie des Hippocampus [31].

Möchte man aber neben den rein anatomischen Veränderungen auch die funktionellen Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit darstellen, kann man sich zweier weiterer Verfahren bedienen, die es ermöglichen die Kortexaktivierung während der Ausführung bestimmter kognitiver Aufgaben sichtbar zu machen.

1.3.3.1 Positronenemissionstomographie

Die Positronenemissionstomographie (PET) ist ein nuklearmedizinisches Verfahren, das zur qualitativen und quantitativen Bestimmung von Stoffwechselprozessen und regionalen Blutflüssen in vivo genutzt wird [2]. Das Prinzip beruht auf der Detektion von γ -Strahlen, die von einer intrakorporalen Strahlungsquelle, meist ^{18}F -Fluor-markierte Fluor-2-deoxy-2-D-Glucose (^{18}F FDG), ausgesendet werden. Die emittierten Positronen reagieren mit Elektronen, wobei zwei γ -Photonen entstehen. Diese werden in diametraler Richtung entsendet und von dem PET-Scanner registriert, sofern sie diesen zum exakt gleichen Zeitpunkt erreichen.

^{18}F FDG passiert die Blut-Hirn-Schranke und auch die Membranen der Neuronen wie normale Glucose. Da sie jedoch nicht weiter metabolisiert werden kann, verbleibt sie

in der Zelle. Die PET misst die Menge an ^{18}F FDG, die sich in den Neuronen des Gehirns über einen Zeitraum von 30 bis 45 Minuten ansammelt [32]. So werden besonders stoffwechselaktive kortikale Regionen sichtbar.

1.3.3.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie

Ähnliche Möglichkeiten im Bezug auf die Darstellung kortikaler Aktivierungen bietet die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT). Sie zeichnet sich zudem im Vergleich zur PET durch eine höhere örtliche und zeitliche Auflösung sowie durch die Unabhängigkeit von radioaktiver Strahlung aus. Zudem können während einer fMRT-Untersuchung sowohl anatomische als auch funktionelle Bilder gewonnen werden.

Einschränkend muss erwähnt werden, dass aufgrund der Magnetisierung Patienten mit Herzschrittmachern und Cochleaimplantaten von der Untersuchung ausgeschlossen werden müssen. Auch können künstliche Herzklappen, Clips und Kavaschirme (je nach Material) ebenso wie Granatsplitter (je nach Lage) und eine Frühschwangerschaft Kontraindikation darstellen [33]. Eine eventuelle Klaustrophobie des Patienten kann zusätzlich limitierend sein [34]. Es liegen bisher keine Hinweise auf eine schädigende Wirkung der im Magnetfeld entstehenden Wärme im Körperinneren vor.

1.3.3.2.1 Grundlagen der Magnetresonanztomographie

Die Bildentstehung basiert auf dem Prinzip der Magnetresonanz, das auf den Eigenschaften von Atomkernen mit ungerader Nukleonenzahl beruht. Für die medizinische Bildgebung spielt der einfach positiv geladene Kern des Wasserstoffatoms (H^+) aufgrund des hohen Wasseranteils des menschlichen Körpers die entscheidende Rolle.

Jedes Proton besitzt einen Eigendrehimpuls, den sog. Kernspin, d.h. die positive Ladung rotiert mit einer bestimmten Geschwindigkeit um die eigene Achse und induziert so ein magnetisches Dipolmoment. Da diese Magnetfelder im Körper ungeordnet vorliegen, kompensieren sie sich gegenseitig. Unter Einfluss eines von außen angelegten starken Magnetfeldes, dessen Feldstärke bei klinisch genutzten Geräten meist 1,5 oder 3,0 Tesla (T) beträgt, richten sich die magnetischen Dipole entlang der Feldlinien aus, wobei eine antiparallele und eine parallele Orientierung möglich sind. Da Letztere energetisch günstiger ist, wird sie „bevorzugt“ und es entsteht eine messbare Nettomagnetisierung, die sog. Längsmagnetisierung (M_z). Die Vektoren der Kernspins sind dabei um einen konstanten Winkel zum Hauptmagnetisierungsvektor des äußeren Magnetfeldes ausgelenkt und rotieren in einer Kreiselbewegung um diese Achse. Dies wird als Präzession bezeichnet.

Durch einen kurzen Hochfrequenzimpuls (HF-Impuls), der durch eine Transmitterspule eingebracht wird, werden die Magnetisierungsvektoren der Atomkerne von der longitudinalen Ausrichtung (M_z) transversal ausgelenkt und so ihre Magnetisierung verändert [35]. Es entsteht eine messbare Quermagnetisierung (M_{xy}) (siehe **Abb. 2**). Die Präzessionsbewegung wird synchronisiert.

Diese Veränderung hält nur wenige Sekunden an. Die Magnetisierungsachsen der Atome bewegen sich zurück in Richtung der Hauptachse M_z . Dieser Vorgang wird als Relaxation bezeichnet und kann in zwei simultan aber unabhängig voneinander ablaufende Phänomene unterteilt werden (siehe **Abb. 2**).

Die Längsrelaxation beschreibt die Zunahme der longitudinalen Komponente des Magnetisierungsvektors entlang M_z . Bei diesem Vorgang wird Energie an die Umgebung (das Gitter) abgegeben. Die damit verbundene Zeitkonstante wird als T_1 oder Spin-Gitter-Relaxationszeit bezeichnet und beträgt je nach Gewebetyp 300-2000 ms.

Die Querrelaxation beschreibt die Abnahme der transversalen Komponente des Magnetisierungsvektors und resultiert aus der Dephasierung (Desynchronisierung) der Präzessionsbewegung durch Spin-Spin-Interaktionen. Die Quer-

magnetisierungsvektoren zeigen zunehmend in alle Richtungen der xy-Ebene, so dass das Signal der Quermagnetisierung abnimmt. Die damit verbundene Zeitkonstante wird als T_2 oder Spin-Spin-Relaxationszeit bezeichnet und beträgt je nach Gewebetyp 30-150 ms [33].

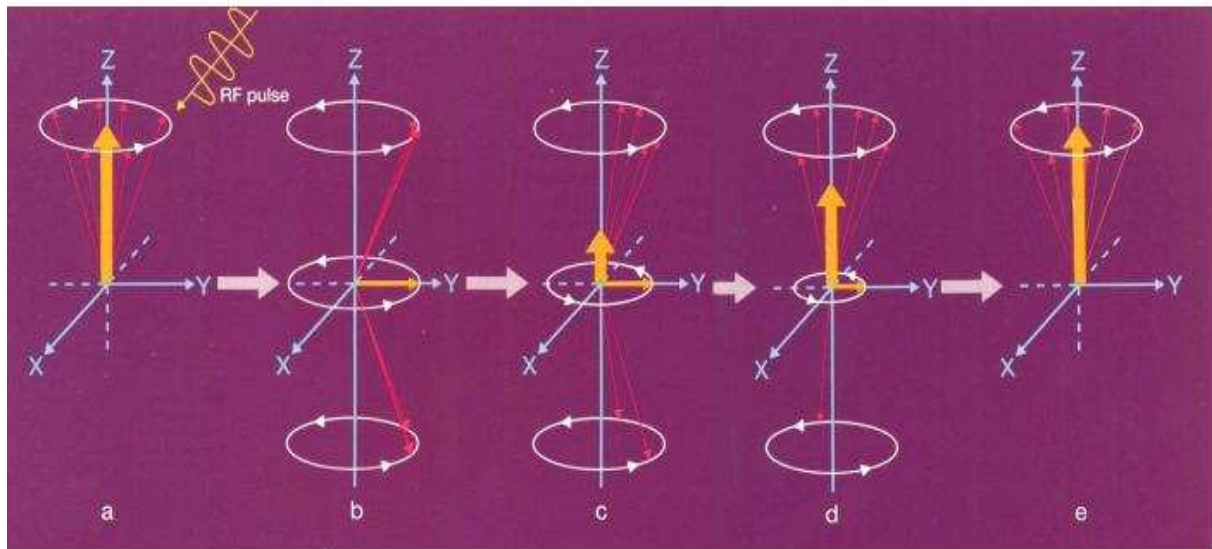


Abbildung 2: Wirkung eines Hochfrequenzimpulses (aus [36])

Eine weitere Relaxationskonstante ist T_2^* . Sie beschreibt den Signalverlust sowohl durch Spin-Spin-Interaktionen als auch durch Feldinhomogenitäten und ist aufgrund dieses zusätzlichen Faktors immer kürzer als T_2 . Während T_1 und T_2 hauptsächlich vom Gewebetyp abhängig sind, ist T_2^* stark von Veränderungen des Blutflusses abhängig.

Da der magnetische Impuls, der bei der Relaxation von den Protonen ausgeht, sehr klein ist, wird er mehrmals gemessen und dann gemittelt, so dass auch diese kleinsten Signale genau bestimmt werden können. Dazu wird der HF-Impuls mehrmals hintereinander eingebracht, man spricht von der HF-Sequenz. Die Zeit zwischen zwei Anregungen heißt Repetitionszeit TR, die Zeit zwischen Anregung und Signalaufnahme Echozeit TE.

Da die verschiedenen Gewebe sich bezüglich ihrer kontrastbestimmenden physikalischen Eigenschaften wie Protonendichte und Relaxationszeiten unterscheiden, sind die Bildkontraste durch Gewichtung dieser Eigenschaften

variierbar und lassen Rückschlüsse auf die Morphologie des jeweiligen Gewebes zu. So erscheinen beispielsweise Flüssigkeiten in T1-gewichteten Sequenzen signalarm, wohingegen sie sich in T2-gewichteten Sequenzen signalreich darstellen [2].

Durch Gradientenfelder, die dem homogenen magnetischen Hauptfeld überlagert werden, wird eine örtliche Zuordnung ermöglicht. Ein HF-Impuls einer bestimmten Präzessionsfrequenz regt ausschließlich Protonen einer bestimmten Schicht an [33]. Aus den so gewonnen Signalen aus beliebig wählbaren Körperschichten werden computergestützt zwei- oder dreidimensionale Schichtbilder in axialer, sagittaler und koronarer Schnittebene errechnet.

1.3.3.2.2 Physiologische Grundlagen des FMRT

1936 entdeckten *Pauling und Coryell* die magnetischen Eigenschaften des Hämoglobins [37]. 1990 fanden Forscher anhand von Experimenten mit Ratten und Mäusen heraus, dass diese Eigenschaften zur kontrastmittelfreien Messung der Gehirnaktivität, allein durch die Änderung der Sauerstoffkonzentration [38], genutzt werden können. 1992 veröffentlichten *Ogawa und Kollegen* die ersten funktionellen MRT-Bilder, die durch Nutzung dieses sog. BOLD-Signals (blood-oxygenation-level dependent contrast) entstanden waren [39]. Die Grundlage der fMRT war geschaffen.

Bei funktionellen Messungen mittels Magnetresonanztomographie bedient man sich der Eigenschaft des Blutes als endogenem Kontrastmittel. Gesteigerte neuronale Aktivität im Zerebrum bedingt einen erhöhten Sauerstoffbedarf, der wiederum zu einem lokalen Durchblutungsanstieg führt. Dabei kommt es zu einem überproportional hohen Sauerstoffangebot und damit zu einer erhöhten Konzentration an oxygeniertem Hämoglobin im Bereich des aktivierten Gewebes.

Die magnetischen Eigenschaften des Hämoglobins werden hauptsächlich durch seine Eisenatome bestimmt. In diamagnetischem, oxygeniertem Hämoglobin maskiert der an die Eisenatome gebundene Sauerstoff deren magnetische Wirkung,

indem er Bindungen mit den zuvor ungepaarten Hüllenelektronen eingeht. Das gesamte Molekül wirkt damit im Wesentlichen unmagnetisch. Desoxygeniertes Hämoglobin hingegen besitzt paramagnetische Eigenschaften. Seine ungepaarten Hüllenelektronen werden im Feld magnetisiert und verursachen so in ihrer unmittelbaren Umgebung Magnetfeldinhomogenitäten [36].

Sind Gehirnregionen aktiv, kommt es durch den gesteigerten Glucose- und Sauerstoffbedarf zu einer Zunahme des regionalen zerebralen Blutflusses. Hierbei wird mehr Sauerstoff zur Verfügung gestellt als durch die Aktivität verbraucht wird, so dass insgesamt der Anteil an oxygeniertem Hämoglobin zu- und der Anteil an desoxygeniertem Hämoglobin abnimmt (siehe **Abb. 3**). Je geringer der Anteil des paramagnetischen, desoxygenierten Hämoglobins ist, desto geringer sind auch die umgebenden Magnetfeldinhomogenitäten. So kommt es in den aktiven Gehirnregionen zu einer langsameren Dephasierung der Protonenspins und damit zu einer Zunahme des T2*-Signals.

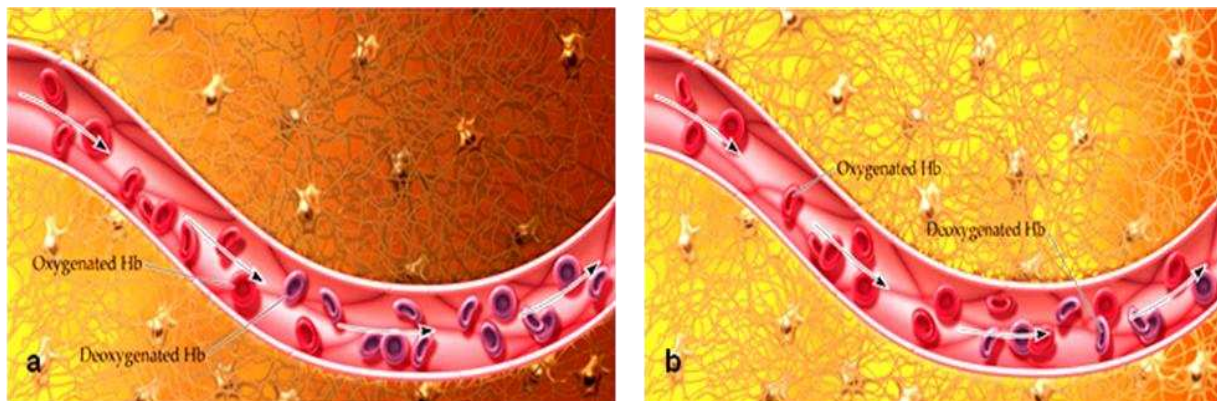


Abbildung 3: Zerebraler Blutfluss (CBF) im Kontrollzustand mit basaler Konzentration an desoxygeniertem Hämoglobin (a). Gesteigerter CBF in aktivierten Regionen (b) führt zu einer verringerten Konzentration an desoxygeniertem Hämoglobin. Dadurch kommt es zu einer Verminderung der Feldgradienten um die Blutgefäße und so zu einem gesteigerten Signal (aus [40]).

Für das klassische fMRT Experiment werden zwei Varianten häufig angewendet: Die erste Variante nennt sich Block-Design und bedeutet, dass sich während einer bestimmten Aufgabe ein “steady state” der neuronalen und hämodynamischen

Veränderungen einstellt. Bei der zweiten Variante, dem Ereignis-gekoppelten Design, wird die hämodynamische Antwort auf jeden Stimulus gemessen. In beiden Fällen muss das Design eine weitere Aufgabe oder einen Ruhezustand beinhalten, da die Ergebnisse immer im Vergleich zweier unterschiedlicher kognitiver Zustände entstehen [40].

1.3.3.2.3 Unabhängige Komponentenanalyse

Die klassische fMRT beruht auf aufgabeninduzierter Aktivierung. Das statistische Verfahren der unabhängigen Komponentenanalyse (independent component analysis, ICA) erlaubt hingegen die Auswertung von fMRT Messungen, die im Ruhezustand erhoben wurden.

Die unabhängige Komponentenanalyse dient dazu, unabhängige Signalquellen aus einem Gesamtsignal zu extrahieren. Zur Veranschaulichung wird oft das sog. Cocktailparty-Phänomen herangezogen [41]: Auf einer Party wird Musik gehört, werden Gespräche aus anderen Teilen des Raumes wahrgenommen und womöglich lässt sich auf der Straße zusätzlich das Martinshorn eines Krankenwagens vernehmen. Dabei wird als selbstverständlich erachtet, dass man den Komponenten dieses Geräuschpegels die jeweiligen Quellen zuordnen kann, und man sich so problemlos auf eine einzige Komponente, z.B. den Dialog mit einem Freund, konzentrieren kann. Die ICA kann, ähnlich wie wir die Geräuschquellen auf einer Party trennen, die Signalquellen von unabhängigen Zeitreihen in einer fMRT Messung separieren (siehe **Abb. 4**).

Die ICA ermöglicht es als multivariate Datenanalyse, vierdimensionale fMRT-Datensätze in zusammenhängende Aktivitätsmuster umzuwandeln. Diese Umwandlung funktioniert unter der Bedingung der statistischen Unabhängigkeit der Signalquellen und stützt sich auf die räumliche und/oder zeitliche Kovarianz der Signale. Es stehen prinzipiell zwei Varianten zur Verfügung. Die räumliche Komponentenanalyse (spatial ICA, sICA) beruht auf der statistischen Verteilung der Signale über den bzgl. seiner Hämodynamik untersuchten Raum. Auf fMRT-Daten angewendet, extrahiert sie funktionelle Netzwerke, indem sie räumlich unabhängige

und zeitlich synchrone Regionen des Gehirns identifiziert, ohne jedoch ein a priori Wissen über das Versuchsparadigma zu haben. Die zeitliche Komponentenanalyse (temporal ICA, tICA) hingegen betrachtet die statistische Verteilung der Quellensignale über die gemessenen Zeitpunkte [42].

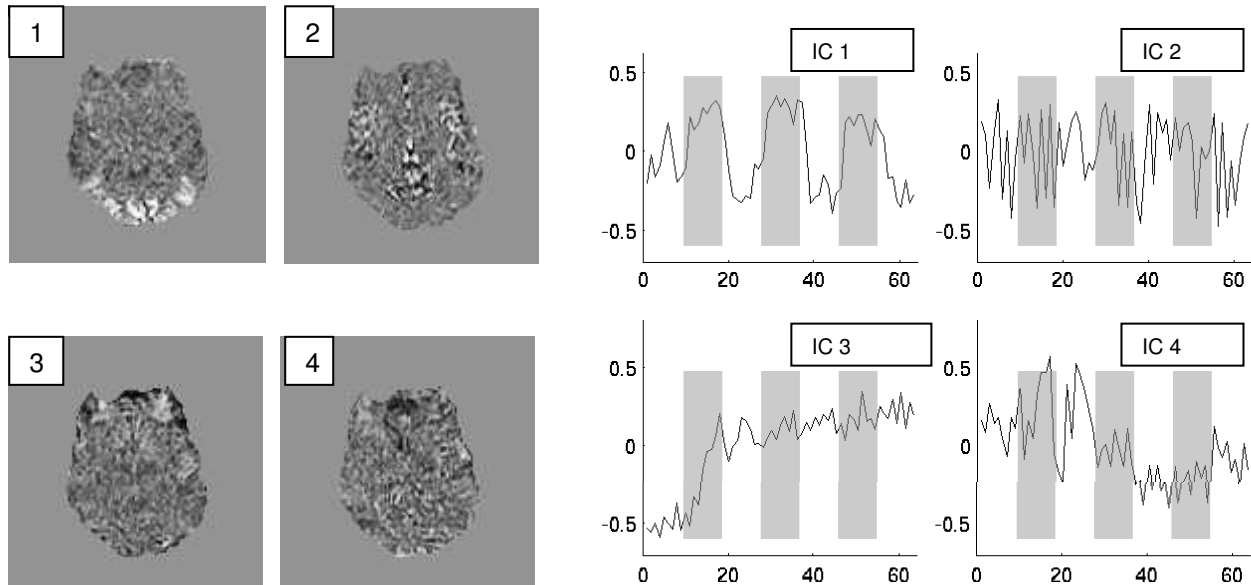



Abbildung 4: „Independent Component Analysis eines funktionellen MRT-Datensatzes mit visueller Stimulation. Links dargestellt sind die mit dem Ansatz der ICA ermittelten Komponentenbilder. Die den Bildern zugehörigen, räumlich unabhängigen Zeitreihen sind rechts dargestellt. Die Modellfunktion der Stimulation ist den Signaldynamiken grau hinterlegt.“ (aus [43])

Der Prozess der Quellentrennung bei der sICA lässt sich folgendermaßen beschreiben:

Die Datenmatrix **X** eines jeden Probanden ist eine **P×T Matrix** und ist definiert durch die Voxelanzahl (vox) P und die Zeitmesspunkte (t) T.

X	vox1	vox2	vox3
t1			
t2			
t3			


 Voxal time course (Zeitreihe)

X kann nun durch eine Linearkombination von M statistisch unabhängigen Komponenten ausgedrückt werden und in einer Matrix C dargestellt werden: **C ist eine Matrix aus M×P**

C	vox1	vox2	vox3
M1			
M2			
M3			

Für X gilt dann: **$X=A*C$** , wobei A als „Mixing“ Matrix (T*M) bezeichnet wird.

A	M1	M2	M3
t1			
t2			
t3			

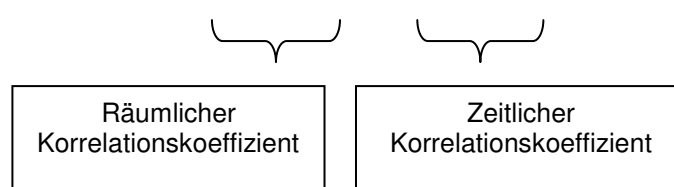
Die erste Spalte von A besteht aus der Zeitreihe, die mit der ersten Reihe von C verbunden ist. Die meisten ICA Algorithmen errechnen dann eine „Unmixing“ Matrix W ($= A^{-1}$), so dass die Formel

$$C = W * X = (W^T W)^{-1} W^T$$

für eine Einschätzung der ursprünglichen Komponenten-Quellen und ihrer Aktivierung im Verlauf verwendet werden kann [44]. Als Resultat entsteht eine Art dreidimensionale Landkarte mit allen unabhängigen Komponenten, denen ein räumlicher z-Wert (Anzahl der Standardabweichungen vom Landkartenmittelwert) zugeordnet wird, bevor sie in den anatomischen Raum eines normalisierten Gehirns transferiert werden [44].

Zur Untersuchung der Komponenten nicht nur eines Datensatzes, bzw. eines Probanden, sondern einer Probandengruppe dient die Gruppen-ICA mittels „self-organizing clustering“ (sogICA). Dazu werden die individuellen Komponenten aller Probanden (dargestellt in der Komponentenmatrix C in Verbindung mit der Mixing Matrix A, die den Zeitverlauf beschreibt) mit einem Label versehen, um die Verbindung zwischen Komponenten und ursprünglichem Probanden weiterhin nachvollziehen zu können. Die so markierten Komponenten werden dann entsprechend ihrer gegenseitigen Ähnlichkeit folgendermaßen sortiert:

Ein Maß für die Ähnlichkeit der unabhängigen Komponenten ist der absolute Wert ihrer gegenseitigen Korrelationskoeffizienten für die Lokalisation des Quellensignals bzw. für den dazugehörigen Zeitverlauf. Eine Ähnlichkeitsmessung zwischen den Komponenten 1 und 2 (SM für similarity (1,2)), basierend auf dem klassischen Pearson Korrelationskoeffizienten, kann durch die Kombination der räumlichen und zeitlichen Korrelation der Komponenten durch folgende Formel beschrieben werden:

$$SM(1,2) = \lambda * CC_s(1,2) + (1-\lambda) * CC_t(1,2)$$


Räumlicher
Korrelationskoeffizient

Zeitlicher
Korrelationskoeffizient

λ ist ein vom Benutzer zu definierender Parameter zwischen 0 und 1 und erlaubt eine Gewichtung von räumlicher und zeitlicher Ähnlichkeit. 0,5 wäre eine gleiche Gewichtung, 1 eine rein räumliche Korrelation.

Aus diesem Schritt resultiert eine Ähnlichkeitsmatrix SM, die sich aus allen zu vergleichenden Komponenten zusammensetzt ($SM = M * M$) und dann nach *Himberg und Kollegen* in eine Unähnlichkeitsmatrix DM transformiert werden kann. Diese Matrix ist als eine Abstandsmatrix zwischen den Komponenten im ursprünglichen Raum zu verstehen und dient als Datengrundlage für den nächsten Schritt, das sog. Clustering der Komponenten.

Dazu kann die Methode zur Mustererkennung, das self-organizing clustering, angewendet werden, die sich auf die Variabilität der räumlichen Anordnung der Komponenten zwischen den Probanden stützt. Der Clustering-Algorithmus, der Komponenten nur verbindet, wenn sie mit unterschiedlichen Labels versehen sind, also von unterschiedlichen Probanden stammen, basiert auf folgendem Prinzip:

Der Grenzwert für den maximalen Abstand der Komponenten innerhalb eines Clusters wird zu Anfang auf 0 gesetzt. Wird er dann stufenweise bis 1 erhöht, wird bei jedem Schritt ein neues Cluster entdeckt, wenn gilt:

1. Die Abstände der Komponenten innerhalb des Clusters sind unterhalb des aktuellen Grenzwertes
2. Das Cluster ist repräsentativ, d.h. es hat die vom Benutzer definierte minimale Gruppengröße erreicht

Nach jedem Schritt werden die bereits geclusterten Komponenten von weiteren Schritten ausgeschlossen. Die sogICA sortiert die extrahierten Cluster dann nach minimalem, mittlerem und maximalem Abstand innerhalb eines Clusters in einer Rangliste. Aus allen Komponenten, die einem Cluster zugeordnet wurden, wird dann eine Durchschnittskomponente errechnet, die dann für dieses Cluster repräsentativ ist [44]. Diese Durchschnittskomponenten können dann als Abbildung im normalisierten Gehirn betrachtet und bezüglich ihrer Bestandteile, Lokalisation und Größe beschrieben werden.

Als eine rein datengestützte Methode kommt die ICA ohne zeitliche Signalprofile oder festgelegte zu betrachtende Regionen (regions of interest) aus. Die ICA ist dadurch ein statistisches Verfahren, das es ermöglicht, Gehirnaktivierungen ohne Kontrollzustand zu ermitteln, so dass kein zweiphasiger Untersuchungsaufbau von Aufgabe und Vergleichszustand nötig ist, sondern das Gehirn im Ruhezustand mit geschlossenen Augen untersucht werden kann. Der zu Untersuchende muss also keinen komplexen Anweisungen folgen und keine Aufgaben ausführen. Gerade bei der Untersuchung von Probanden mit fraglicher oder manifester Demenz hat dies den Vorteil, dass das Untersuchungsergebnis weniger durch Störfaktoren wie Tagesform, Konzentrationsvermögen, akustische oder optische Beeinträchtigungen oder das Unvermögen die Aufgabe zu verstehen oder zu behalten, beeinflusst wird. Dies ermöglicht eine bessere intra- und interindividuelle Vergleichbarkeit der Resultate.

1.4 Kortikale Konnektivität im Ruhezustand

Das Verständnis des Ruhezustandes des Gehirns ist essentiell für jede weitere Untersuchung kognitiver Funktionen. Das Konzept des Ruhe-Modus (default mode) des Gehirns entstand aus der Notwendigkeit heraus, folgende Beobachtung zu erklären: Neben den Aufgaben-induzierten Gehirnaktivierungen, beispielsweise während motorischer oder visueller Tests, die sowohl in PET- als auch in fMRT-Studien konsistent beschrieben werden, zeigen sich gleichzeitig in bestimmten anderen Gehirnarealen Aktivitätsabfälle im Vergleich zu einem passiven Kontrollzustand (z.B. mit geschlossenen Augen ruhend) [45]. Die Regionen, in denen diese Aufgaben-induzierten Aktivitätsabnahmen beobachtet werden, sind weitgehend unabhängig von der Art der Aufgabe und zeigen in ihrer Lokalisation kaum Variationen [46]. Es gibt Hinweise darauf, dass das Ausmaß dieser Deaktivierung mit der Komplexität der Aufgabe steigt [47].

Die erste Beschreibung dieser Regionen findet sich in einer Metaanalyse von neun funktionellen Bildgebungsstudien mittels PET, die von *Shulman und Kollegen* 1997 veröffentlicht wurde [48] (siehe **Abb. 5** und **Tab 4**).

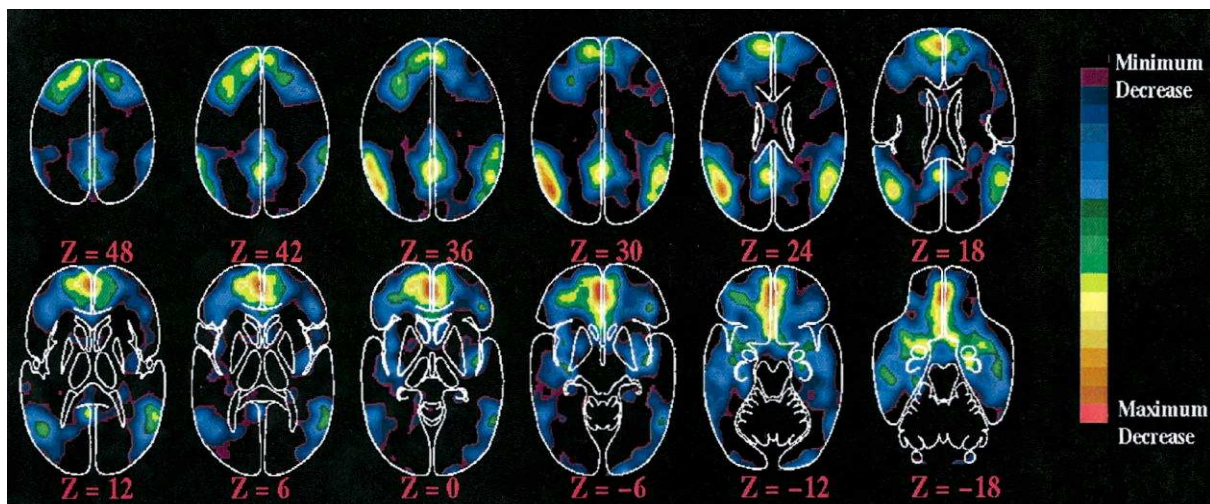


Abbildung 5: Gehirnregionen, in denen regelmäßig eine Aktivitätsabnahme während Aufmerksamkeit beanspruchender kognitiver Aufgaben beobachtet wird (aus [45])

Region	Brodman Areal
1. PCC (Gyrus cinguli posterior)/Precuneus	BA 23/31/7
2. vACC(vorderer Gyrus cinguli anterior)	BA 10/11/32
3. MPFC (medialer präfrontaler Cortex)	BA 8/9
4. Linker und rechter GPI (Gyrus parietalis inferior)	BA 39/40
5. linker DLPFC (dorso-lateraler Präfrontalcortex)	BA 8/9
6. Linker GFS (Gyrus frontalis superior)	BA 8/9
7. Linker GTI (Gyrus temporalis inferior)	BA 20/21
8. Rechte Amygdala	

Tabelle 4: Von *Shulman und Kollegen* beschriebene Gehirnareale mit Aufgaben-induzierter Aktivitätsabnahme in PET Studien (aus [48])

Die lokale Konsistenz dieser Areale wiederum führte zu der Hypothese, dass es einen organisierten Ruhe-Modus (default mode) des Gehirns geben könnte, der während eines passiven kognitiven Zustandes vorherrscht und während zielgerichteter Denkprozesse unterdrückt wird. Aber wie ist dann ein Ruhezustand, also der „nicht-aktivierte“ Zustand zu definieren?

Dazu ist es gemäß *Raichle und Kollegen* essentiell, Folgendes zu beachten: Eine im Vergleich zu einem vorherigen Zeitpunkt gesteigerte neuronale Aktivität im gleichen Areal führt zu einem überproportional gesteigerten lokalen zerebralen Blutfluss (CBF) und damit zu einer erniedrigten Sauerstoffextraktionsfraktion (SEF). Eine im Vergleich zu einem anderen Gehirnareal prinzipiell höhere neuronale Aktivität hingegen bringt zwar einen konstant höheren CBF mit sich, die SEF hingegen ist dieselbe wie in dem weniger aktiven Gebiet. Die SEF, die in PET-Studien quantifiziert werden kann, ist also trotz teilweise erheblicher Unterschiede im Sauerstoffverbrauch und CBF im Ruhezustand über das gesamte Gehirn weitgehend einheitlich (siehe **Abb. 6**).

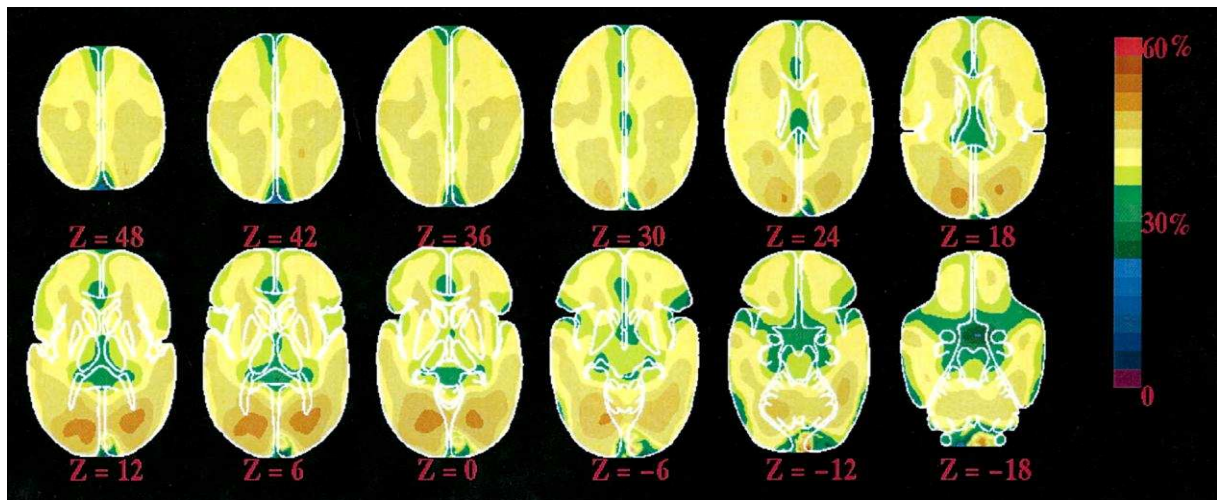


Abbildung 6: Sauerstoffextraktionsfraktion (SEF), ausgedrückt als Prozentsatz des angelieferten Sauerstoffs. Die Daten wurden mittels PET erhoben und stammen von 19 Erwachsenen, die wach, aber mit geschlossenen Augen im Scanner lagen. Trotz eines vierfachen Unterschiedes in Blutfluss und Sauerstoffverbrauch zwischen grauer und weißer Substanz ist das SEF-Signal über das gesamte Gehirn weitgehend konstant (aus [45]).

Die SEF eignet sich also, um Veränderungen in der neuronalen Aktivität im Zeitverlauf eines Areals zu erkennen, der CBF, um lokale Unterschiede in der neuronalen Aktivität verschiedener Areale im Ruhezustand darzustellen. So konnten *Raichle und Kollegen* in ihrer PET-Studie einige Komponenten des Default Mode Network (DMN), die von *Shulman und Kollegen* beschrieben wurden, wie das vordere und das hintere Cingulum, als Gebiete mit höherem CBF und höherem Sauerstoffverbrauch reproduzieren (siehe **Abb. 7**).

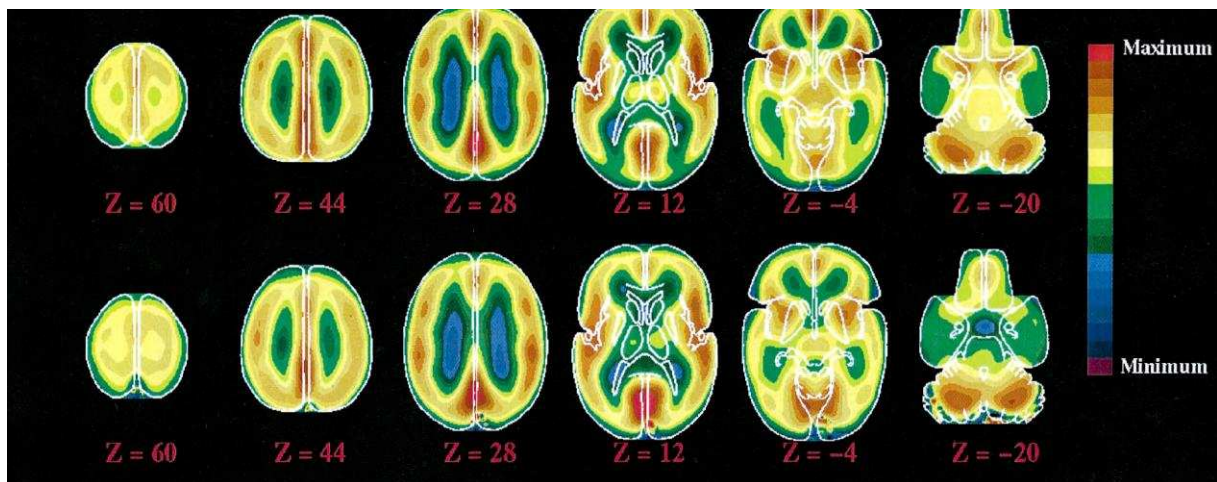


Abbildung 7: Blutfluss (obere Reihe) und Sauerstoffverbrauch (untere Reihe) während eines wachen Ruhezustandes mit geschlossenen Augen (aus [45])

Das DMN mittels fMRT als klassisches BOLD-Signal darzustellen, ist nicht direkt möglich, da keine Veränderung der Sauerstoffextraktion aufgrund einer neuronalen Antwort auf einen extern kontrollierten Stimulus vorliegt. Allerdings kann man die BOLD-Signale im Ruhezustand hinsichtlich ihrer Amplitude und ihrer Frequenzfluktuation untersuchen und so bezüglich dieser Eigenschaften ähnliche Areale zu Netzwerken zusammenfassen. Wird in diesem Zusammenhang also von Aktivierungen gesprochen, handelt es sich nicht um extern induzierte Aktivierungen, sondern um intrinsische Koaktivierungen im Sinne einer Netzwerkaktivität. Diese Annahme, dass die Kohärenz der Fluktuationen im Ruhezustand funktionelle Netzwerke repräsentiert, wird gestützt durch die Darstellbarkeit von bereits bekannten, funktionell relevanten Netzwerken, wie z.B. dem motorischen Netzwerk [49].

Um die verschiedenen Signalkomponenten des Ruhezustandes zu extrahieren, ist die modellfreie ICA besonders geeignet [50, 51], da sie eine Reihe von Netzwerken separieren kann und gleichzeitig Effekte von anderen Signalmodulationen wie Bewegung, Herzschlag und Atmung herausfiltert [52]. ICA-basierte Studien haben so Komponenten identifiziert, die den kortikalen Netzwerken, die in der klassischen fMRT als Aufgaben-induzierten Aktivierungen darstellbar sind, wie das visuelle oder das auditive Netzwerk, sehr ähnlich sind. Aber auch das DMN, das bisher nur als Deaktivierung während zielgerichteter Aufgaben beschrieben werden konnte, kann

durch die ICA als eigene Komponente mit spezifischen BOLD-Signal-Eigenschaften separiert werden [53].

Demoiseaux und Kollegen gelang es auf diese Weise, viele der von *Raichle und Kollegen* in PET-Studien ermittelten Bestandteile dieses Netzwerkes zu reproduzieren (siehe **Abb.8** und **Tab. 5**). Auch mit den Ergebnissen von *Greicius und Kollegen* [54], der das DMN mittels vergleichender fMRT untersuchte, sind die Ergebnisse weitestgehend konform.

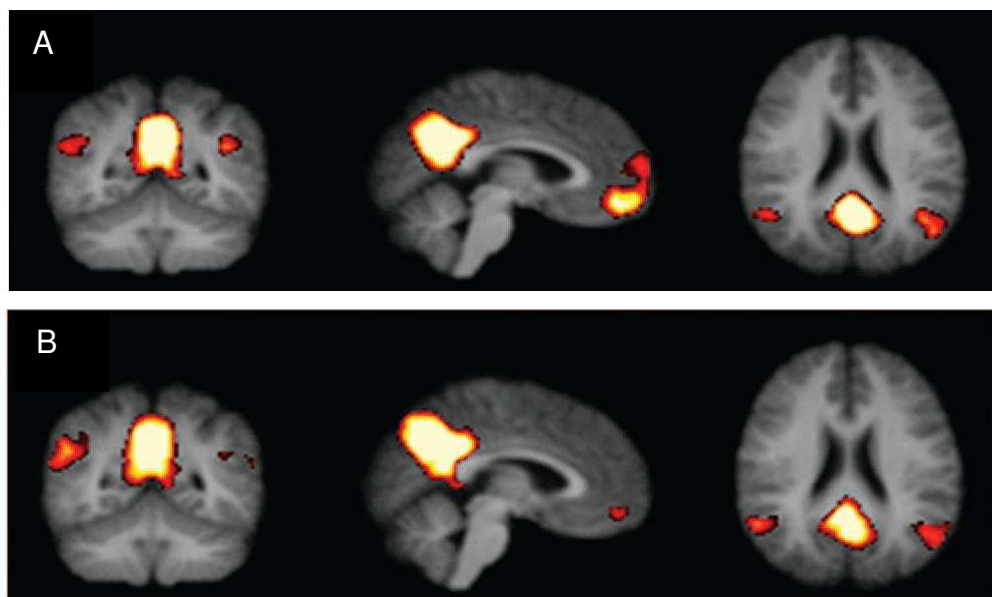


Abbildung 8: Von *Damoiseaux und Kollegen* im Ruhezustand erhobene fMRT-Datensätze (2 Messungen, A und B der gleichen Studiengruppe), Komponentenanalyse mittels ICA. Hier gezeigt: das default mode network als eine von 5 erhaltenen Komponenten (aus [53])

Region	Brodman Areal
1. Präfrontaler Cortex	BA 11
2. ACC (Gyrus cinguli anterior)	BA 32
3. PCC (Gyrus cinguli posterior)	BA 23/31
4. Gyrus temporalis inferior (GTI)	BA 20/37
5. Gyrus parietalis inferior (GPI)	BA 7

Tabelle 5: Bestandteile des DMN nach [53]

Obwohl die genauen Funktionen der einzelnen Bestandteile des DMN bisher eher vage beschrieben sind, lässt sich doch Folgendes festhalten: der Präfrontalkortex, besonders der dorsolaterale Anteil, ist Bestandteil des Arbeitsspeichers des Gedächtnisses [55] und spielt beim Abrufen episodischer Erinnerungen eine wichtige Rolle [56]. Auch vom Gyrus parietalis inferior weiß man, dass er regelmäßig bei Aufgaben, die den Arbeitsspeicher beanspruchen, sowohl beim Tier als auch beim Menschen aktiviert ist [57, 58]. Der Gyrus temporalis inferior dient als einer der wichtigsten Speicher für semantisches Wissen [59].

Greicius und Kollegen zeigten in ihrer Konnektivitätsstudie, dass all diese höheren kortikalen Regionen im Ruhezustand stark mit dem PCC in Verbindung stehen. Dieses Areal wird daher als wichtiger Knotenpunkt im DMN angesehen, dessen Hauptaufgabe der Abruf und die Modulation von vergangenen Erfahrungen und deren Anwendung auf die Problemlösung und Zukunftsplanung ist [54, 60, 61]).

Die Untersuchung des DMN bietet sich aus zweierlei Gründen als Screening und Verlaufsuntersuchung bei Demenzerkrankungen an: Erstens erlaubt sie durch die Bewertung einer Struktur, die für das Gedächtnis essentiell zu sein scheint, eine Aussage über die Funktion des Gehirns. Dies bedeutet eine wichtige Weiterentwicklung zu der bisher meist rein anatomischen Bildgebung. Zweitens ist die Untersuchung relativ unabhängig von akustischer und geistiger Aufnahmefähigkeit und -bereitschaft der Patienten, da keine Testaufgaben ausgeführt werden müssen. Dies kann zur Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse erheblich beitragen.

2 Zielsetzung der Arbeit

Die Zielsetzung dieser Arbeit ist die Beschreibung der Unterschiede des DMN im Rahmen des physiologischen Alterungsprozesses im Gegensatz zu Veränderungen bei Patienten mit LKS und AD.

Im Einzelnen

- (A) sollen die Gehirnregionen identifiziert werden, die bei jungen gesunden Probanden das DMN bilden.
- (B) Um die Veränderungen im Rahmen eines physiologischen Alterungsprozesses beschreiben zu können, wird dieses Netzwerk mit dem DMN älterer gesunder Probanden verglichen.
- (C) Schließlich folgt die Untersuchung der Netzwerkschädigung durch dementielle Prozesse bei Patienten mit LKS und
- (D) mit AD.

Es werden folgende Hypothesen aufgestellt:

- (a) Die Komponenten des DMN sind bei jungen gesunden Probanden, entsprechend den Ergebnissen aus vorangegangenen Studien [53, 62] darzustellen.
- (b) Das DMN verändert sich während des physiologischen Alterungsprozesses im Sinne einer weniger stark ausgeprägten Koaktivierung, aber annähernd gleichbleibender Anzahl und Lokalisation der Komponenten des Netzwerks.

Basierend auf den Ergebnissen vorangegangener Studien zum DMN bei Demenz-Patienten [63, 64] werden desweiteren die Hypothesen aufgestellt, dass

- (c) die DMN-Aktivität bei LKS-Patienten reduziert ist und auch die Komponenten, die aus der Gruppe der jungen und älteren gesunden Probanden bekannt sind, nicht mehr vollständig darstellbar sind.
- (d) diese Veränderungen in noch größerem Ausmaß bei Patienten mit AD zu beobachten sind.

3 Material und Methoden

3.1 Probanden

Es wurden insgesamt 48 Probanden in die Studie eingeschlossen. Es erfolgte eine Einteilung in 4 Gruppen zu je 12 Probanden.

Die junge Kontrollgruppe bestand aus 12 Probanden, von denen 7 weiblich und 5 männlich waren. Das Alter variierte von 22 bis 37 mit einem Durchschnittsalter von 27,64 Jahren und einer Standardabweichung von 4,08. Der MMSE-Wert lag bei allen Teilnehmern dieser Gruppe bei 30.

Die Probanden wurden aus der MRT-Abteilung des Klinikums Großhadern (n=5), der Physiotherapieschule Großhadern (n=4) und der medizinischen Fakultät der LMU München (n=3) rekrutiert. Die Einschlusskriterien waren:

- Alter zwischen 20 und 40
- MMSE von 30
- keine neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen

Alle weiteren Probanden wurden durch die Psychiatrische Klinik Nussbaumstraße der LMU München rekrutiert und dort mittels neuropsychologischer Testverfahren (siehe **Tab. 6**) den folgenden drei Gruppen zugeordnet.

Die ältere Kontrollgruppe bestand aus 12 Probanden, von denen 4 weiblich und 8 männlich waren. Das Alter variierte von 59 bis 83 mit einem Durchschnittsalter von 69,25 Jahren und einer Standardabweichung von 7,15. Der MMSE-Wert rangierte von 27 bis 30 mit einem Mittelwert von 28,58 und einer Standardabweichung von 1,08.

Die Gruppe der Patienten mit Leichter Kognitiver Störung bestand aus 12 Probanden, von denen 6 weiblich und 6 männlich waren. Das Alter variierte von 60 bis 88 mit einem Durchschnittsalter von 74,92 Jahren und einer Standardabweichung von 8,49. Der MMSE-Wert lag zwischen 24 und 28 mit einem Mittelwert von 26,42 und einer Standardabweichung von 1,17.

Die Gruppe der Patienten mit Alzheimer Demenz bestand aus 12 Probanden, von denen 6 weiblich und 6 männlich waren. Das Alter lag zwischen 58 und 87 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 74 Jahren und einer Standardabweichung von 8,11. Der MMSE-Wert bewegte sich zwischen 17 und 29 mit einem Durchschnittswert von 22,6 und einer Standardabweichung von 3,42.

	Mittelwert (SD) Ältere Kontrollgruppe	Mittelwert (SD) LKS	Mittelwert (SD) AD
Verbale Flüssigkeit	22,63 (3,85)	20, 83 (4,22)	12,67 (4,72)
BNT	14,88 (0,35)	14,08 (1,78)	12,17 (2,66)
MMS	28,58 (1,08)	26,42 (1,16)	22,58 (3,42)
Wortliste Gedächtnis	22,50 (2,67)	16,58 (4,17)	10,92 (7,05)
Konstruktive Praxis	10,75 (0,46)	10,25 (0,97)	8,33 (2,53)
Wortliste Abruf	8,13 (1,64)	4,08 (1,93)	1,75 (2,14)
Wortliste	10 (0)	8,67 (1,97)	6,83 (1,75)
Wiedererkennen			
Abrufen konstruktive Praxis	9,88 (1,55)	6 (2,96)	2,92 (3,48)
Uhrentest nach Shulman	1 (0)	2 (0,95)	3,5 (0,67)

Tabelle 6: Ergebnisse der neuropsychologischen Testung

3.2 Untersuchungsablauf

Die Probanden wurden über den Untersuchungsverlauf und dessen Risiken und Kontraindikationen mündlich und mittels standardisierten Aufklärungsbögen informiert, und willigten in die Untersuchung, gegebenenfalls vertreten durch einen gesetzlichen Betreuer, durch Unterschrift ein. Die Probanden wurden aufgefordert, die Augen während der Untersuchung geschlossen zu halten, sich möglichst nicht zu bewegen und an nichts Spezielles zu denken, dabei aber auch nicht einzuschlafen. Um den Lärmeinfluss zu minimierten, trugen die Probanden Kopfhörer. Um die Kopfbewegungen möglichst gering zu halten, wurde der Kopf in einem Kopfgestell mittels kleiner Polster stabilisiert. Bei der Lagerung der Probanden auf der Liege des MR-Gerätes wurde ein Schaumstoffkissen unter den Kopf gelegt und eine Rolle unter den Knien positioniert, um die Wirbelsäule zu entlasten.

Die anatomischen und funktionellen Bilder wurden an einem Messtermin mit einer Gesamtdauer von 10:06 min. gewonnen

3.3 Studienprotokoll

Die Studie wurde an einem 3 Tesla Magnetresonanztomographen (Magnetom TRIO, Siemens, Erlangen, Deutschland) des Klinikums Großhadern der LMU München durchgeführt.

Die funktionellen Aufnahmen wurden mittels einer echoplanaren Gradienten Echo Sequenz (EPI) gewonnen. Die TR betrug 3000 ms, die TE 30 ms und der FA 90°. Es wurden 36 Schichten in 120 Messungen aufgenommen. Die räumliche Auflösung betrug 3*3*3 mm.

Für die anatomischen Referenzbilder wurde eine sagittale hochauflösende MPRAGE (magnetization prepared rapid acquisition gradient echo) Sequenz angewendet. Die TR betrug 14 ms, die TE 7,6 ms und der FA 20°. Es wurden 160 Schichten aufgenommen. Die räumliche Auflösung betrug 0,8*0,8*0,8 mm.

3.4 Datenanalyse

Die aufgenommenen Datensätze wurden von dem Speicher des MRT-Rechners zur Auswertung auf einen PC des Klinikums transferiert. Für die Vorverarbeitung der Daten und die statistische Analyse wurde die Software Brainvoyager QX 1.9.9 (BrainInnovation, Maastricht, Niederlande) verwendet.

3.4.1 Datenvorverarbeitung

Die Datenvorverarbeitung schafft optimale Voraussetzungen für die statistische Auswertung und die Vergleichbarkeit der funktionellen Datensätze der Probanden. Sie setzt sich aus folgenden Einzelschritten zusammen: Schicht-Scanzeit-Korrektur, Bewegungskorrektur, örtliche Glättung und Hochpass- und Niedrigpassfilterung.

Schicht-Scanzeit-Korrektur:

Die fMRT Datensätze werden in vielen Schichten während der TR-Periode akquiriert, jedoch nicht zur gleichen Zeit, sondern mit einer gewissen Zeitdifferenz zwischen den Schichten. Um diese Verzögerung auszugleichen und so ihren Einfluss auf die Auswertung der Daten zu eliminieren, wird die sogenannte „temporal interpolation“ genutzt. Diese statistische Methode gleicht die zeitliche Verschiebung der Signalamplituden aus [40].

Bewegungskorrektur:

Trotz der Aufforderung, während der Messung still zu liegen, und trotz einer stabilisierenden Kopfstütze, kommt es zu Bewegungen, die zu verfälschten Messergebnissen führen. Um diese Bewegung auszugleichen, wird ein einzelnes Bild eines Untersuchungsdurchgangs als Referenzbild ausgewählt und Unterschiede der anderen Bilder in Bezug auf das Referenzbild ausgeglichen. In einem zweiten Schritt müssen die Bilder mit Hilfe der geschätzten Bewegungsparameter neu berechnet werden. Es resultiert eine maximale Übereinstimmung des Einzelbildes mit dem Referenzbild [65].

Örtliche Glättung:

Die örtliche Glättung verbessert das Signal proportional zum Hintergrundrauschen. Eine Gehirnaktivierung bewirkt durch eine Durchblutungsänderung Helligkeitsänderungen im Kernspinbild. Diese Änderungen betragen allerdings nur wenige Prozent der Bildhelligkeit und können so leicht durch nicht aktivitätsbedingte, teils zufällige Helligkeitsänderungen kaschiert werden. Um den Pegel dieses Hintergrundrauschens zu minimieren und so die Abgrenzbarkeit der aktivierten Gehirnareale zu verbessern, wurde die Glättung (sog. „smoothing“) herangezogen. Die Daten wurden mittels eines 8 mm FWHM (Full Width at Half Minimum) breiten isotropen gaußschen Kernels geglättet. Dazu werden alle Voxel im Abstand von 8 mm zueinander unter Berücksichtigung einer gausschen Verteilungskurve geglättet. Der Nachteil der örtlichen Glättung besteht darin, dass die räumliche Auflösung des Signals im Vergleich zum ursprünglichen Signal abnimmt, was jedoch durch den Vorteil des deutlicheren Signals aufgewogen wird.

Hochpass- und Niedrigpassfilterung:

Durch zeitliche Filter können Komponenten des Hintergrundrauschens, deren Signale eine bestimmte Frequenz haben, entfernt werden. Beispielsweise haben die Signale, die durch atem- oder pulsabhängige Veränderungen in der Blutzusammensetzung entstehen, eine charakteristische Frequenz. Durch die Wahl eines geeigneten Grenzwertes (sog. Cut-off-Periode) kann der Einfluss solcher Störquellen minimiert und so das Verhältnis von Signal zu Hintergrundrauschen verbessert werden.

3.4.2 Normalisierung

Um eine maximale Vergleichbarkeit der Lokalisation der Aktivierungen zwischen den Probanden zu erreichen, wurden die anatomischen Datensätze normalisiert, das heißt auf ein Standardmaß vereinheitlicht. In einem ersten Schritt wurden die vordere und die hintere Kommissur definiert und eine Achse durch diese Fixpunkte gelegt, anhand derer die Ausrichtung im Raum normiert wurden. In einem zweiten Schritt wurden die äußersten zwei Punkte der sagittalen, frontalen und transversalen Achse und damit die Größenausdehnung der verschiedenen Gehirne bestimmt. Anhand dieser Fixpunkte konnte der jeweilige 3D-Datensatz in den standardisierten, dreidimensionalen anatomischen Referenzraum des *Talairach und Tournoux* Atlas [66] transferiert werden (siehe **Abb. 9**). Mithilfe der entstandenen Transformations-Files, wurden nach der Koregistrierung (s.u.) auch die individuellen funktionellen Daten anhand des *Talairach und Tournoux* Raumes normalisiert.

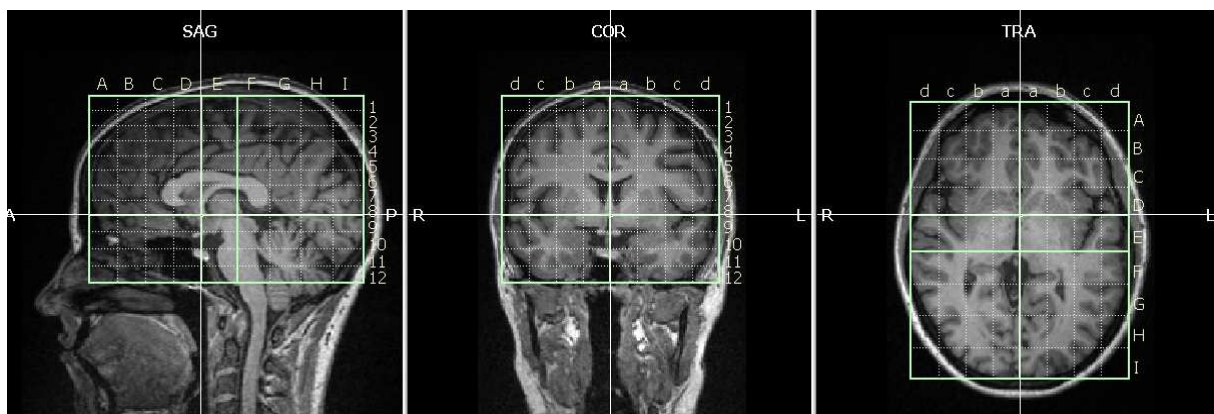


Abbildung 9: Darstellung des Gehirns nach Normalisierung

3.4.3 Koregistrierung und Alignment

Nach der Datenvorverarbeitung wurden die funktionellen Daten mit den individuellen, anatomischen, hoch auflösenden MPRAGE Sequenzen koregistriert (siehe **Abb. 10a**). In einem initialen Alignment-Schritt wurden die funktionellen und die anatomischen Datensätze anhand der räumlichen Positions-Files, die von dem MR-Scanner für jede Messung produziert werden, koregistriert. Danach wurde eine

Intensitäts-gesteuerte Feinabstimmung durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Alignment-Schritte wurden visuell überprüft und wenn nötig per Hand korrigiert. So wurde die Kongruenz zwischen den anatomischen und den jeweiligen funktionellen Bildern optimiert (siehe **Abb. 10b**).

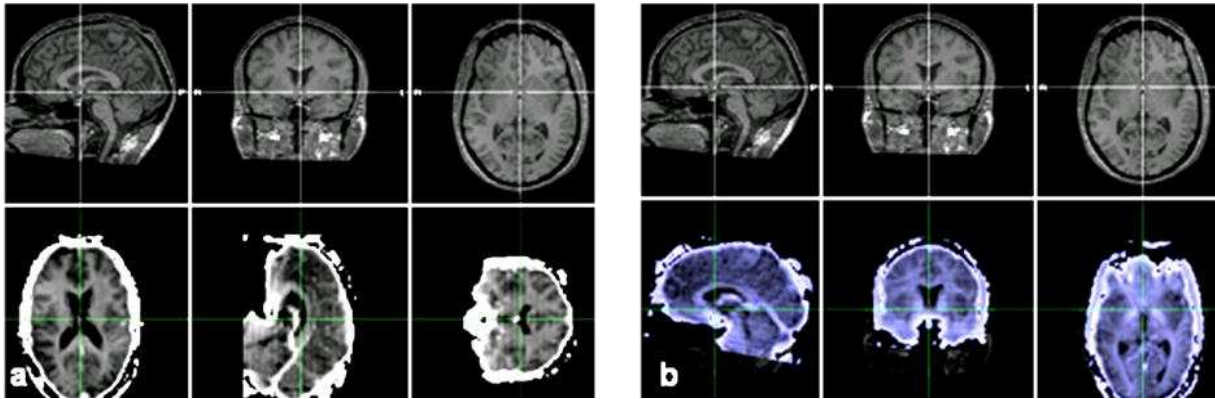


Abbildung 10: Übereinstimmung der anatomischen (obere Reihe) und funktionellen (untere Reihe) Datensätze vor (a) und nach (b) Alignment

3.4.4 Statistische Analyse

Die derart aufbereiteten Datensätze der einzelnen Probanden wurden anschließend einer individuellen unabhängigen Komponentenanalyse (ICA) unterzogen. Es wurde das sogenannte fastICA Verfahren nach *Hyvärinen und Kollegen* [67] angewandt, das eine zu definierende Anzahl an unabhängigen Komponenten errechnet. Entsprechend der Empfehlung von *Greicius und Kollegen*, die Komponentenzahl solle etwa ein Viertel bis ein Fünftel der Zeitmesspunkte des jeweiligen Scans betragen [63], entschieden wir uns für 30 Komponenten pro Proband. Alle so erhaltenen Komponenten der Probanden einer der vier Untersuchungsgruppen wurden dann mittels sogICA untereinander verglichen. Diese Gruppenanalyse besteht aus 3 Schritten:

1. Datenreduktion
2. Anwendung des ICA-Algorithmus
3. Rekonstruktion

Der Datenreduktionsschritt bedient sich der PCA (Principal Component Analysis), um die Datendimension der einzelnen Probanden einzuschränken. Es folgt eine Schätzung der zu erwartenden unabhängigen Quellen (in diesem Fall 30), bevor die endgültige Datenreduktion, wiederum mittels PCA, durchgeführt wird. Die so komprimierten individuellen Datensätze können dann durch die oben beschriebene Matrix ausgedrückt werden. Diese Matrix wird dann im folgenden Rekonstruktionsschritt wieder verwendet.

Im zweiten Schritt, bei der Anwendung der ICA-Algorithmus, wird der Infomax Algorithmus nach *Bell und Sejnowski* (1995) angewendet. In diesem Rahmen werden die räumlich unabhängigen funktionellen Aktivierungskarten geschaffen. Es wurde eine GM (gray-matter)-Maske verwendet.

Der letzte Schritt, die Rekonstruktion, besteht aus der Verrechnung der Aktivierungskarten mit den dazugehörigen Zeitreihen der einzelnen Probanden. Diese Komponenten aller Probanden einer Gruppe werden hierbei entsprechend ihrer Ähnlichkeit gruppiert und, sofern sie einen gewissen Grenzwert erreichen, zu einer Gruppen-Komponente mit zugehörigem Aktivierungsmuster zusammengefasst [68]. Diese Aktivierungsmuster lassen sich dann als z-Wert bildlich darstellen.

Auf diese Weise wurden pro Gruppe 30 unabhängige Komponenten extrahiert, von denen jede aus einer räumlichen Karte und dem zugehörigem Zeitverlauf besteht. Sowohl die räumliche Anordnung des Aktivierungsmusters als auch das Frequenzspektrum des BOLD-Signals jeder Komponenten wurden betrachtet.

Für jede der 4 Gruppen wurde eine Komponente ausgewählt, die dem DMN am besten entspricht. Für diese DMN-Komponente wurde definiert, dass sie eine Koaktivierung des hintern Cingulums (PCC), des vorderen Cingulums (ACC), des Lobus parietalis inferior beidseits und des Gyrus frontalis superior et medius (GFS/GFM) beidseits aufweisen sollte. Da die Einbindung des Hippocampus in das DMN kontrovers beschrieben wird, wurde dessen Koaktivierung nicht als entscheidend für die Auswahl der jeweiligen Komponenten definiert.

Die Aktivierungen der ausgewählten Komponenten wurden dann bei einem z-Wert von 2,3 ($p\text{-Wert} \leq 0,01$) betrachtet, die Ausdehnung in Voxel bestimmt sowie ihre Lokalisation im normalisierten Gehirn anhand ihrer Koordinaten im Atlas von *Talairach und Tounoux* [66] bestimmt.

Die DMN der 4 Gruppen wurden untereinander mittels eines zweiseitigen t-Tests ebenfalls mit einem p-Wert von 0,01 hinsichtlich etwaiger Unterschiede untersucht. Auch die Lokalisation dieser Unterschiede wurde anhand des *Talairach und Tournoux* Atlas beschrieben.

4 Ergebnisse

4.1 **Komponenten des Default Mode Network in der Gruppe der jungen gesunden Probanden**

Die beiden prominentesten Koaktivierungen in der Gruppe der jungen gesunden Probanden liegen im Bereich des Gyrus cinguli. Die anterioren Bereiche des Cingulums (ACC) zeigen im Ruhemodus eine starke Aktivierung, die sich bis in den Gyrus frontalis medius (GFM) erstreckt (BA 32/24 und BA 9). Im Bereich des posterioren Cingulums (PCC) findet sich ein großer Bereich, der auch Teile des Precuneus umfasst (BA 23/30/31).

In der Gruppe der jungen gesunden Probanden stellen sich desweiteren seitengleiche Aktivierungen im unteren Temporallappen (GTI) dar, die sich besonders in der linken Hemisphäre bis in den mittleren Temporallappen erstrecken (BA 20 bzw. 21). Die Koaktivierungen im rechten und linken unteren Parietallappen (LPI) reichen über den Gyrus angularis bis zum medialen Temporallappen (GTM) (BA 39/40).

Ebenfalls symmetrisch zeigen sich die Koaktivierungen in den prä- und supplementärmotorischen Arealen BA 6 und 8 des Gyrus frontalis superior (GFS) und Gyrus frontalis medius (GFM) sowie in den Regionen im Gyrus temporalis superior (GTS, BA 38). Auch der Hippocampus ist auf beiden Seiten aktiviert, wobei sich auf der rechten Seite zusätzliche Areale im Bereich des Gyrus parahippocampalis und der Amygdala darstellen (siehe **Abb.11** und **Tab. 7**).

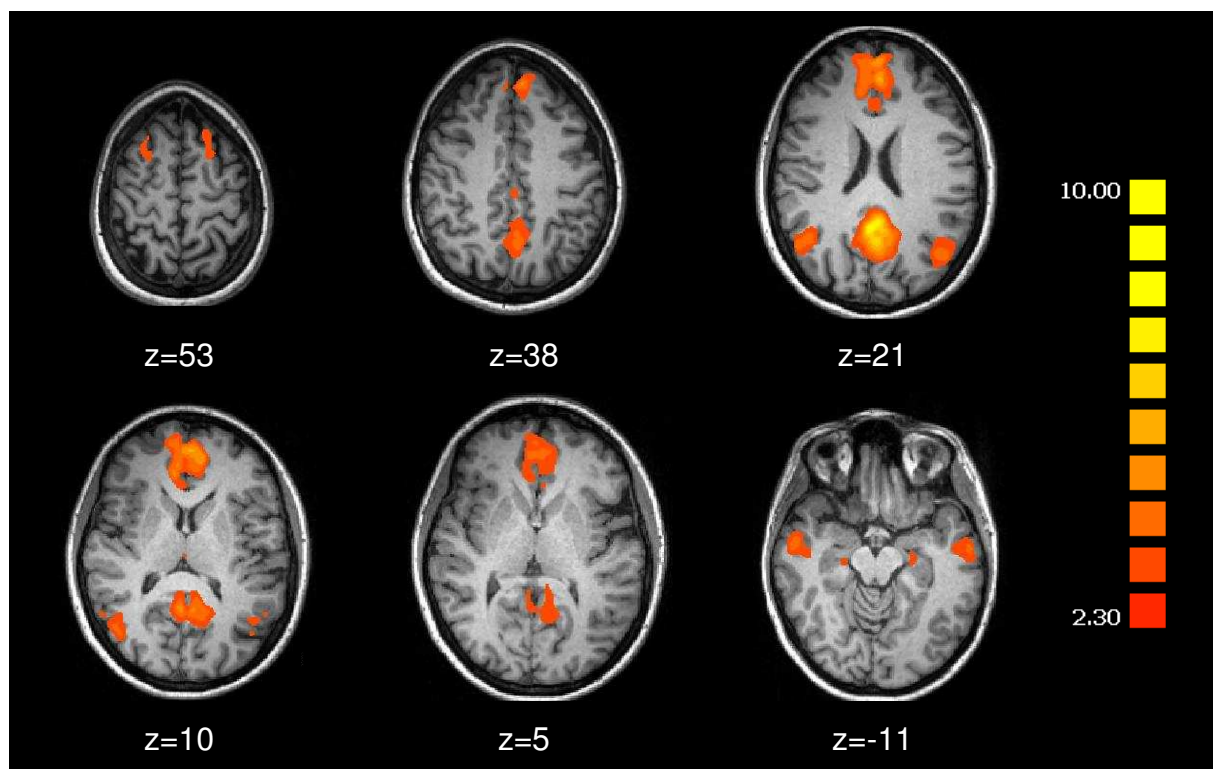


Abbildung 11: Aktivierungen der jungen gesunden Probanden (z=2,3)

Region	BA	x	y	z	Anzahl der Voxel
PCC/PCu beidseits	23/30/31	-2	-53	22	24873
ACC/GFM beidseits	32/24/9	0	44	18	23967
rechte Hemisphäre					
GTI	20	53	-8	-12	2577
GTS	38	47	16	-18	106
LPI/GTM/GA	39/40	46	-61	17	5377
GFI	47	40	21	-18	181
GFS/GFM	6/8	23	18	53	2243
GPH/NA		28	-10	-15	205
Hi		23	-22	-9	469
linke Hemisphäre					
GTI/GTM	21	-57	-11	-9	2295
GTS	38	-46	15	-18	97
LPI/GTM/GA	39/40	-43	-67	21	4465
GFS/GFM	6/8	-19	21	52	1603
Hi		-21	-18	-15	976

Tabelle 7: Aktivierungen der jungen gesunden Probanden (z=2,3)

(PCC=posterior cingulate cortex, PCu=Precuneus, ACC=anterior cingulate cortex, GFS=Gyrus frontalis superior, GFM=Gyrus frontalis medius, GFI=Gyrus frontalis inferior, GTS=Gyrus temporalis superior, GTM=Gyrus temporalis medius, GTI= Gyrus temporalis inferior, LPI=Lobus parietalis inferior, GA=Gyrus angularis, GPH=Gyrus parahippocampalis, NA=Corpus amygdaloideum, Hi=Hippocampus)

4.2 Komponenten des Default Mode Network in der Gruppe der älteren gesunden Probanden

Bei den gesunden älteren Probanden lassen sich die folgenden Areale als Bestandteile des DMN darstellen: in beiden Hemisphären zeigt sich eine deutliche Koaktivierung des ACC mit Ausdehnung bis in den GFM (BA 24/32 und 9) und des PCC mit Ausdehnung in den Precuneus (BA 23/30/31).

Konnektivität besteht zu Bereichen des GTI/GTM (BA 20/21) beidseits, ebenso wie zu prä- und supplementärmotorischen Gebieten des GFS und GFM (BA 6 und 8). Im rechten und linken LPI findet sich ebenfalls eine Koaktivierung, die sich über den Gyrus angularis in den GTM fortsetzt (BA 39/40). Hippocampus und Gyrus parahippocampalis stellen sich ausschließlich auf der linken Seite dar. Auf dieser Seite zeigt sich zudem eine Aktivierung im Bereich der Inselrinde (siehe **Abb. 12** und **Tab.8**).

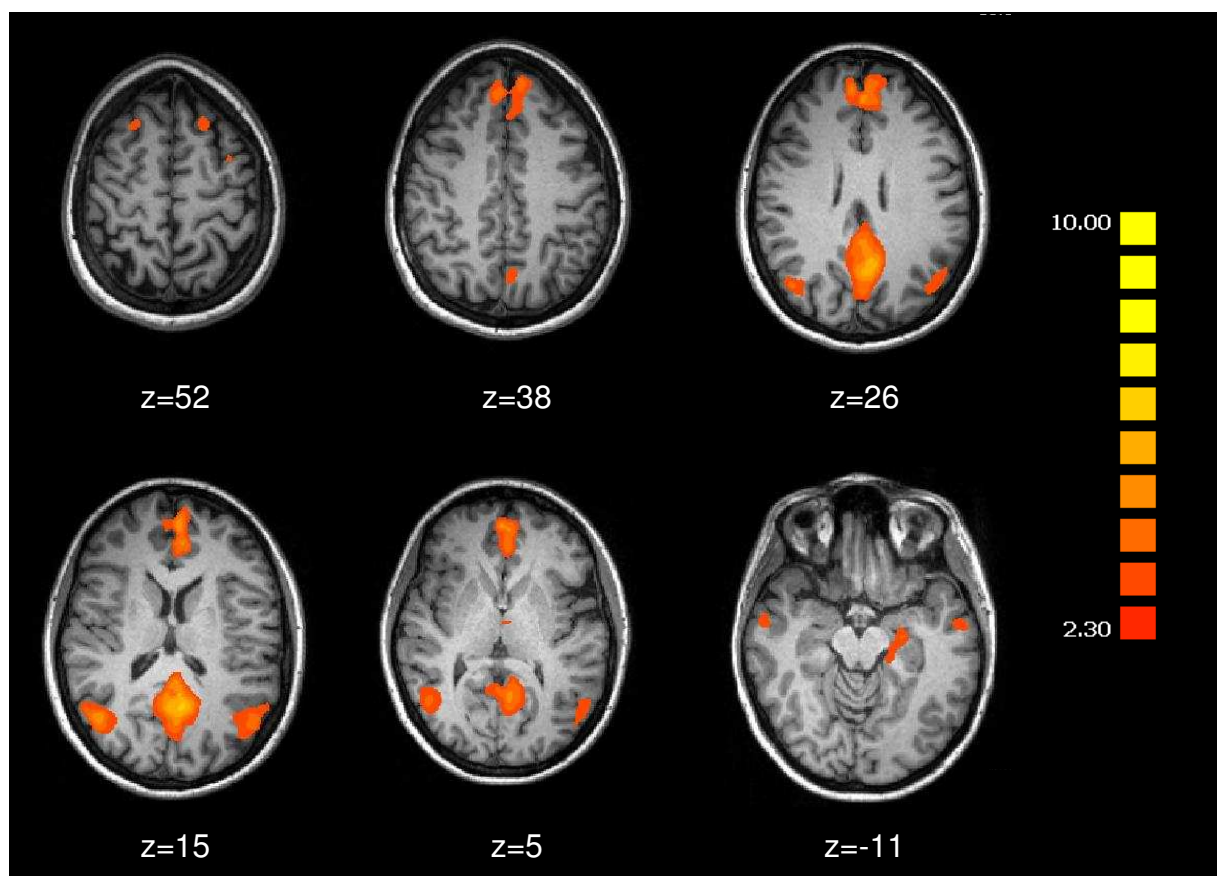


Abbildung 12: Aktivierungen der älteren gesunden Probanden (z=2,3)

Region	BA	x	y	z	Anzahl der Voxel
ACC/GFM beidseits	32/24/9	-2	46	22	16730
PCC/PCu beidseits	23/30/31	-3	-52	14	27748
rechte Hemisphäre					
GTI/GTM	20/21	56	-5,2	-13	705
GTM	22	63	-14	-8	125
	21	56	-27	-9	181
	21	50	7	-19	190
LPI/GTM/GA	39/40	44	-63	13	6154
GFM	9	38	8,5	38	51
GFS/GFM	6/8	24	21	51	703
linke Hemisphäre					
GTI	21	-21	6	-17	121
	20/21	-57	-7	-13	1073
LPI/GTM/GA	39/40	-46	-66	15	6215
GFS/GFM	6/8	-18	25	53	743
	8	-19	11	53	69
GFS	6	-35	6	47	677
GPH		-30	-22	-16	67
Hi		-17	-21	-8	1503
INS	13/47	-29	19	-6	163

Tabelle 8: Aktivierungen der älteren gesunden Probanden (z=2,3)

(PCC=posterior cingulate cortex, PCu=Precuneus, ACC=anterior cingulate cortex, GFS=Gyrus frontalis superior, GFM=Gyrus frontalis medius, GFI=Gyrus frontalis inferior, GTM=Gyrus temporalis medius, GTI=Gyrus temporalis inferior, LPI=Lobus parietalis inferior, GA=Gyrus angularis, GPH=Gyrus parahippocampalis, NA=Corpus amygdaloideum, Hi=Hippocampus, INS=Insula)

4.3 Unterschiede zwischen jungen und älteren, gesunden Probanden

Die wichtigsten Areale, in denen sich in der Gruppe der jungen gesunden Probanden im Vergleich zu der Gruppe der älteren gesunden Probanden eine stärkere Koaktivierung hinsichtlich Clustergöße im DMN findet, sind der rechte Hippocampus und der Gyrus parahippocampalis, die in der Gruppe der Älteren kaum aktiviert sind.

Alle anderen Teilen des Netzwerkes, die bei den Jungen eine höhere Koaktivität zeigen, sind in der Gruppe der Älteren, wenngleich vermindert oder mit geringfügig abweichender Lokalisation, ebenfalls vorhanden. So sind bei den jungen Probanden der rechte ACC und der PCC beidseits stärker aktiviert (siehe **Abb. 13**). Auch im Bereich des rechten GTM (BA 21), des linken GTS/GTM (BA 38/39) und des linken LPI (BA 39) zeigt sich ein Unterschied zwischen jungen und älteren Probanden im

Sinne eines größeren Clusters in der Gruppe der jungen Kontrollgruppe (siehe **Tab.9**)

Einige Komponenten des DMN sind hingegen bei den Älteren im Vergleich zu den jüngeren Probanden vermehrt koaktiviert. Zu diesen Regionen zählen der linke Hippocampus, der linke GTM (BA21) sowie Bereiche im GFM (BA 9) und im Precuneus/Cuneus (BA 18) beidseits (siehe **Tab.10**).

Die einzige Region, die sich in der älteren, nicht jedoch in der jüngeren Kontrollgruppe findet, ist die linke Inselregion.

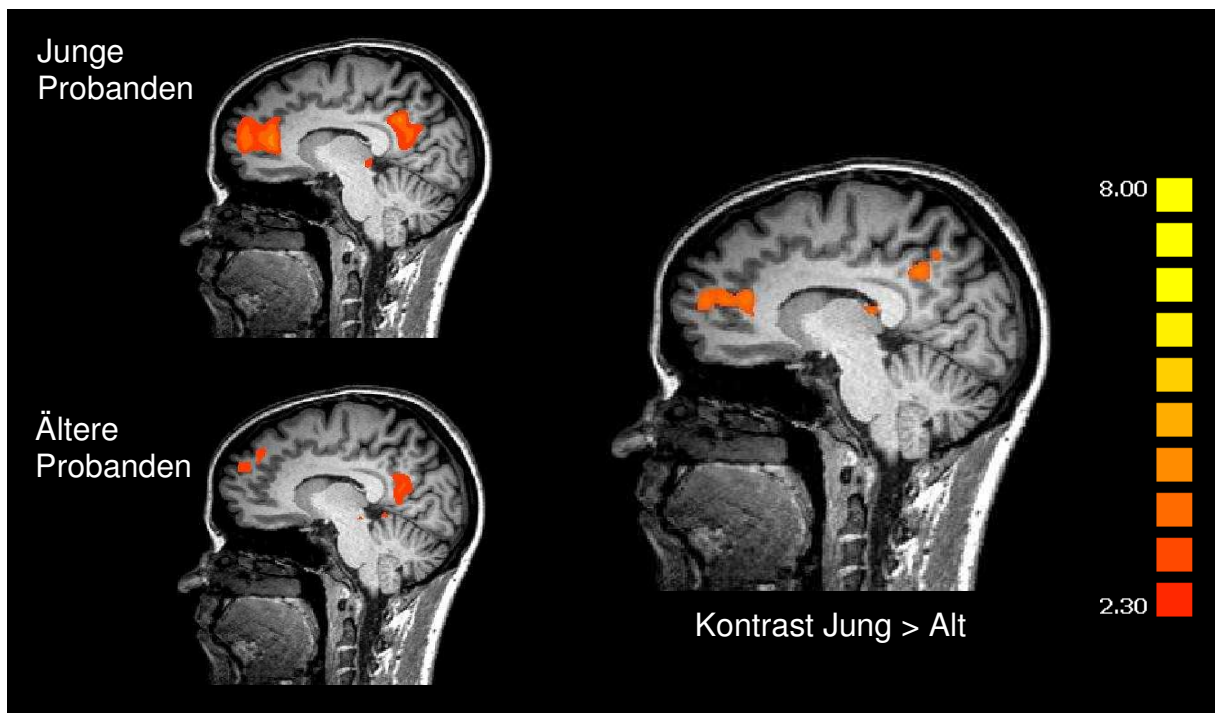


Abbildung 13: Mehraktivierungen der jungen Kontrollgruppe im Vergleich mit der älteren Kontrollgruppe im Bereich des ACC und des PCC bei $x=10$; (zweiseitiger t-Test, $z=2,3$)

Region	BA	x	y	z	Anzahl der Voxel
PCC beidseits	31	2	-51	33	3365
rechte Hemisphäre					
ACC	24/32	10	44	18	3440
	24/32	6	22	23	623
GC/PCu	7	8	-24	47	126
GC	24	5	7	32	333
	24	7	-8	44	65
	31	2	-29	36	88
GTM	21	49	-17	-17	138
LPI		42	-53	19	171
GFS	8	21	15	60	51
Hi		29	-11	-9	147
GPH		29	-24	-7	84
linke Hemisphäre					
GC	24	-7	-2	36	97
GTS	38	-36	12	-13	73
GTM	39	-51	-13	0,2	99

Tabelle 9: Mehraktivierungen der jungen Kontrollgruppe im Vergleich mit der älteren Kontrollgruppe; (zweiseitiger t-Test, $z=2,3$)

(PCC=posterior cingulate cortex, ACC=anterior cingulate cortex, GC=Gyrus cinguli, PCu=Precuneus, GTM=Gyrus temporalis medius, LPI=Lobus parietalis inferior, GFS=Gyrus frontalis superior, Hi=Hippocampus, GPH=Gyrus parahippocampalis, GTS=Gyrus temporalis superior,)

Region	BA	x	y	z	Anzahl der Voxel
PCu beidseits	18	-2	-73	11	702
Cu beidseits					
rechte Hemisphäre					
Cu	18	3	-85	2	83
GFM	9	40	8	37	94
linke Hemisphäre					
Cu	18	-5	-76	-4	252
GTM	21	-21	-5	-18	133
GTS	38	-30	24	-20	76
GFM	9	-39	17	40	1630
Hi		-15	-22	-11	52
INS	13/47	-25	19	-6	139

Tabelle 10: Mehraktivierungen der älteren Kontrollgruppe im Vergleich mit der jungen Kontrollgruppe; (zweiseitiger t-Test, $z=2,3$)

(PCu=Precuneus, Cu=Cuneus, GFM=Gyrus frontalis medialis, GTS=Gyrus temporalis superior, GTM=Gyrus temporalis medius, Hi=Hippocampus, INS=Insula)

4.4 Komponenten des Default Mode Network in der Gruppe der Probanden mit Leichter Kognitiver Störung

In der Gruppe der Probanden mit LKS lassen sich die meisten Komponenten des DMN darstellen. So finden sich seitengleiche Aktivierungen im Bereich des vorderen cingulären Cortex (BA 32), die sich bis in den GFM (BA 9/10) erstrecken, und des hinteren cingulären Cortex (BA 31,32) sowie im Precuneus (BA 23).

Der GTM (BA 20/21) hingegen findet sich ausschließlich auf der rechten Seite koaktiviert, während die parietalen Komponenten (LPI, BA 39/40) beidseitig darstellbar sind. Desweiteren zeigen sich die frontalen Komponenten mit Aktivierungen in den BA 6 und 8 und zusätzlichen Aktivierungen in den BA 9 und 10 relativ weit verstreut. Aktivierungen in den parahippocampalen Gyri oder im Hippocampus sind nicht darstellbar (siehe **Abb. 14** und **Tab.11**).

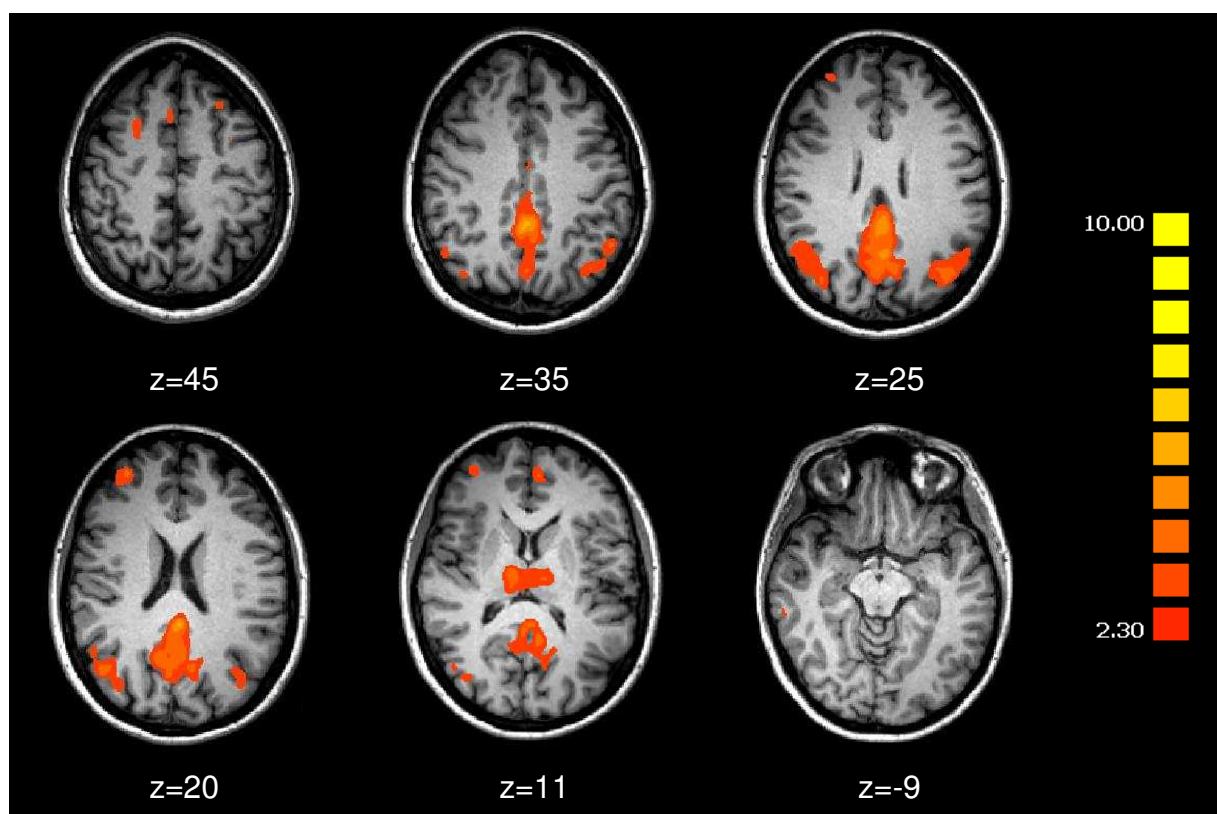


Abbildung 14: Aktivierungen der Probanden mit LKS (z=2,3)

Region	BA	x	y	z	Anzahl der Voxel
ACC beidseits	32	-1	34	-4	173
PCC/Cu beidseits	31/32/23	0	-52	23	22891
GC beidseits	24	-1	-5	34	278
GFS beidseits	9 und 10	0	58	21	129
rechte Hemisphäre					
ACC	32	7	47	6	256
GC		4	19	44	672
PCu	19	5	-80	40	74
GTM	21	61	-28	-10	432
LPI/GTM	39/40	43	-65	24	6913
GPrC	6	42	-4	48	80
GFS/GFM	6	27	7	60	73
	6	24	5	52	80
	8	24	15	45	480
	8	41	12	44	195
	9	10	58	34	76
	9	39	21	37	138
	9	36	34	32	85
	9	29	47	33	132
	10	33	50	19	1555
	10	18	57	14	514
	10	10	57	24	136
linke Hemisphäre					
ACC, GFM	32, 9/10	-3	47	12	1352
LPI	40	-45	-58	43	51
LPI/GTM	39/40	-41	-65	28	5366
GFS	6	-18	21	52	93
	10	-9	62	24	57
GFM	10	-41	49	8	233
	8	-25	28	47	267
	8	-5	26	41	114
	6	-30	8	45	126
	6	-45	4	40	119

Tabelle 11: Aktivierungen der Probanden mit LKS (z=2,3)

(PCC=posterior cingulate cortex, Cu=Cuneus, ACC=anterior cingulate cortex, GC=Gyrus cinguli, GFS= Gyrus frontalis superior, GFM=Gyrus frontalis medius, PCu=Precuneus, GPrC=Gyrus precentralis, GTM= Gyrus temporalis medius, LPI= Lobus parietalis inferior)

4.5 Unterschiede zwischen älteren gesunden Probanden und Probanden mit Leichter Kognitiver Störung

Die älteren gesunden Probanden zeigen eine stärkere Konnektivität im Bereich des vorderen Cingulums (BA 32) inklusive GTS (BA 9) sowie des hinteren Cingulums (BA 23/30/31) (siehe **Abb.15**). Auch die temporalen Komponenten des DMN (BA 21) sind bei den gesunden Probanden beidseits deutlich aktiver. Im Bereich des rechten und linken Hippocampus/Gyrus parahippocampalis findet sich ein deutlicher Unterschied. Die LKS-Patienten zeigen hier im Gegensatz zur gesunden Kontrollgruppe keinerlei Aktivierung (siehe **Tab. 12**).

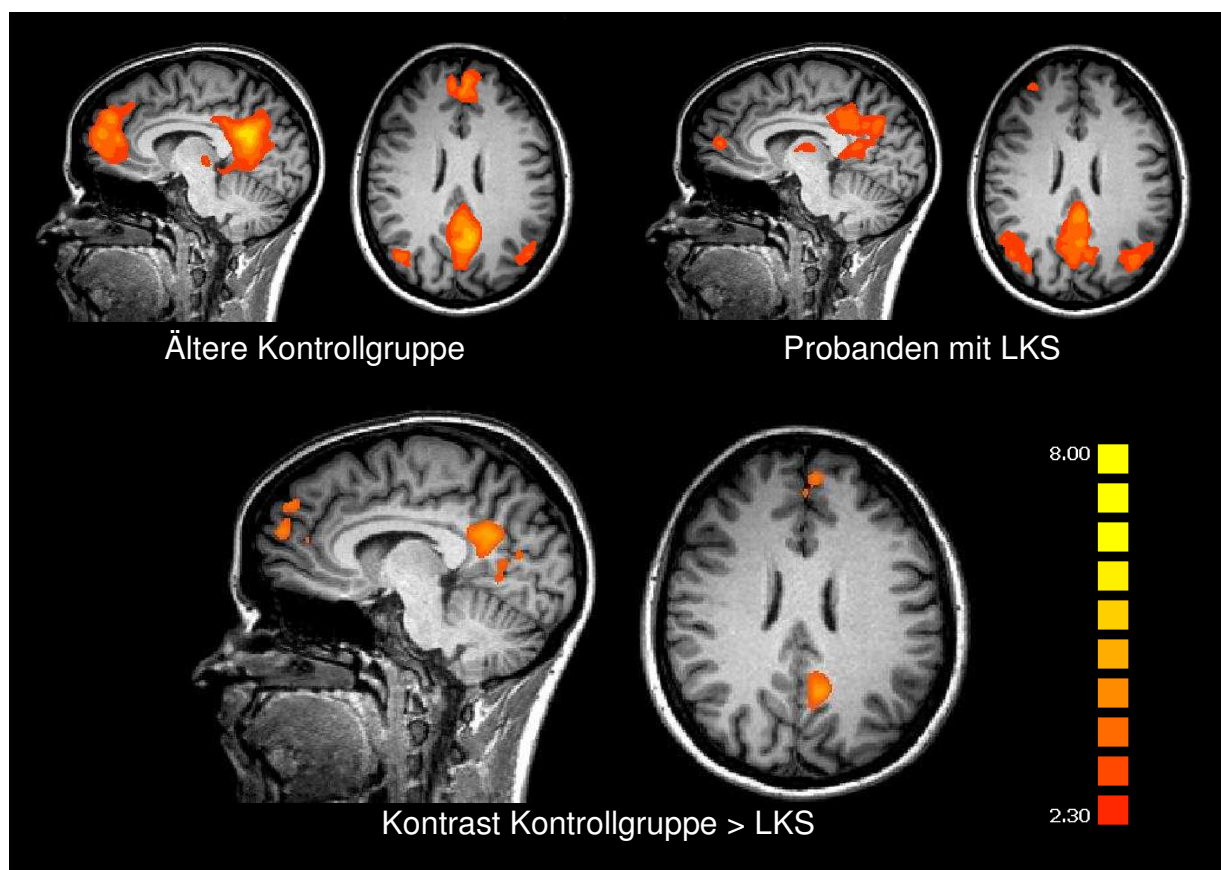


Abbildung 15: Mehraktivierungen der gesunden Kontrollgruppe im Vergleich mit LKS-Patienten bei $x=-6$ (sagittal), $y=0$ und $z=24$ (axial); (zweiseitiger t-Test, $z=2,3$)

Region	BA	x	y	z	Anzahl der Voxel
ACC/GFS beidseits	32/9	-3	48	26	2540
PCC beidseits	23/31	-5	-60	12	4764
Rechte Hemisphäre					
GC	30	10	-43	-7	255
GTS/GTM	38/21	49	4	-14	3437
	37	39	-72	-6	1663
	21	45	-54	7	1438
GPH		30	-10	-21	135
Hippocampus		20	-6	-17	148
linke Hemisphäre					
ACC		-1	38	5	183
GTM/GTS	21	-47	-66	3	3588
	21	-52	3	-15	1885
	21	-43	3	-25	130
	21	-56	-49	13	181
LPI/GTM/GA	39	-56	-49	13	107
GFM/GFS	10	-8	56	10	93
Hi		-24	-8	-16	984
GPH		-22	-35	-21	269
		-30	-22	-17	52
INS	13	-27	20	-5	271

Tabelle 12: Mehraktivierungen der gesunden Kontrollgruppe im Vergleich mit LKS-Patienten; (zweiseitiger t-Test, $z=2,3$)

(PCC=posterior cingulate cortex, ACC=anterior cingulate cortex, GC=Gyrus cinguli, GFS= Gyrus frontalis superior, GFM=Gyrus frontalis medius, GTS=Gyrus temporalis superior, GTM= Gyrus temporalis medius, LPI=Lobus parietalis inferior, GPH=Gyrus parahippocampalis, GA=Gyrus angularis, Hi=Hippocampus, INS=Insula)

Die deutlichste Mehraktivierung seitens der LKS-Gruppe, der keine entsprechende Aktivierung in der jungen Kontrollgruppe gegenüber steht, liegt im präfrontalen Kortex (BA 10) mit besonderer Ausprägung rechts (siehe **Abb. 16**). Die weiteren Unterschiede sind weniger auf Mehraktivierungen seitens der LKS-Gruppe, als vielmehr auf Unterschiede in der Lokalisation zurückzuführen. So liegen die parietalen Komponenten in der LKS-Gruppe etwas weiter kranial als in der gesunden Vergleichsgruppe (siehe **Tab. 13**).

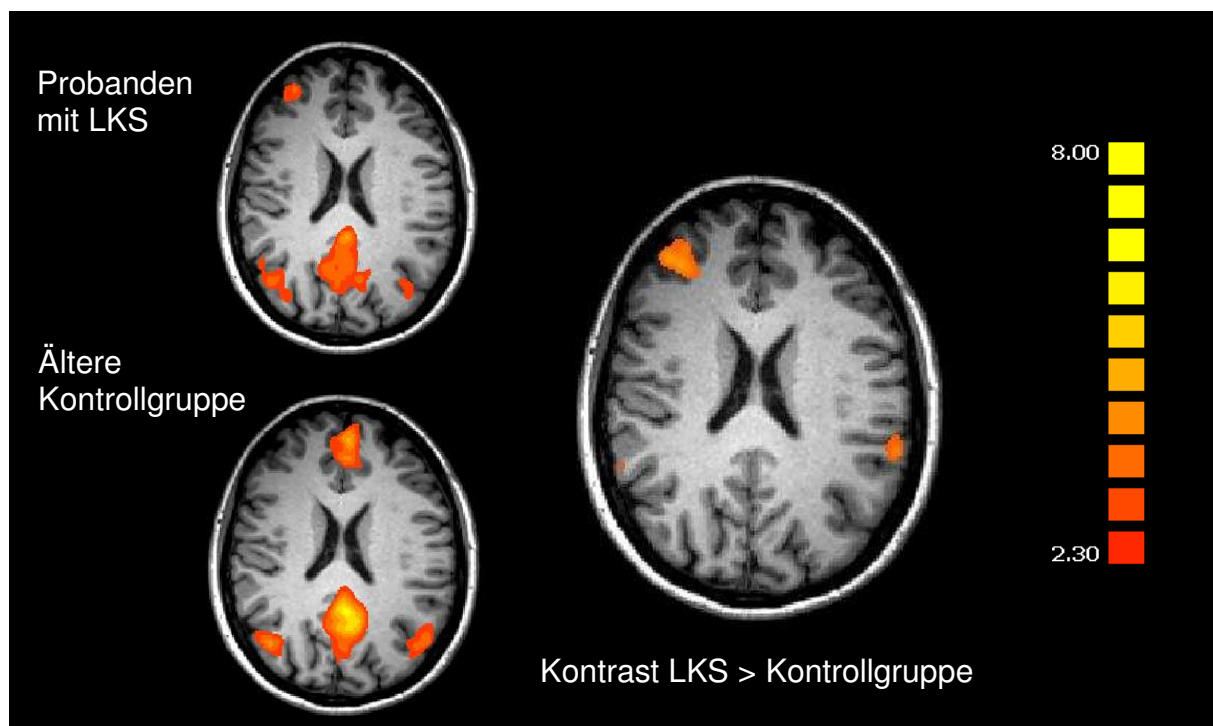


Abbildung 16: Mehraktivierung der LKS-Patienten im Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe im Bereich des rechten GFM (BA 10) bei $z=20$; (zweiseitiger t-Test, $z=2,3$)

Region	BA	x	y	z	Anzahl der Voxel
Rechte Hemisphäre					
GC/PCC		5	-40	35	1031
GC		7	17	44	267
LPI/GTM/GA	39/40	59	-49	31	2178
GFM	10	34	44	21	1747
linke Hemisphäre					
LPI	39	-55	-44	30	2408
GFM	10	-27	42	2	423

Tabelle 13: Mehraktivierung der LKS-Patienten im Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe; (zweiseitiger t-Test, $z=2,3$)

(PCC=posterior cingulate cortex, GC=Gyrus cinguli, GFM=Gyrus frontalis medius, GTM=Gyrus temporalis medius, LPI=Lobus parietalis inferior, GA=Gyrus angularis)

4.6 Komponenten des Default Mode Network in der Gruppe der Probanden mit Alzheimer Demenz

Bei den AD-Patienten lässt sich die Komponente im Bereich des vorderen cingulären Cortex nicht mehr darstellen, während sich im hinteren Cingulum (BA 30) noch eine Aktivierung findet. Die temporalen Komponenten (BA 20/21) sind rechts darstellbar, fehlen jedoch links, wohingegen die parietale Komponenten (LPI, BA 40) wieder beidseits zu finden sind. Auch Aktivierungen in den parahippocampalen Gyri sind beidseits vorhanden. Zusätzlich zeigt sich eine Aktivierung im BA 10 des rechten GTM. In den anderen Gruppen nicht beobachtete Aktivierungen finden sich bei den AD-Patienten im GFI beidseits (BA 45/46) (siehe **Abb.17** und **Tab. 14**).

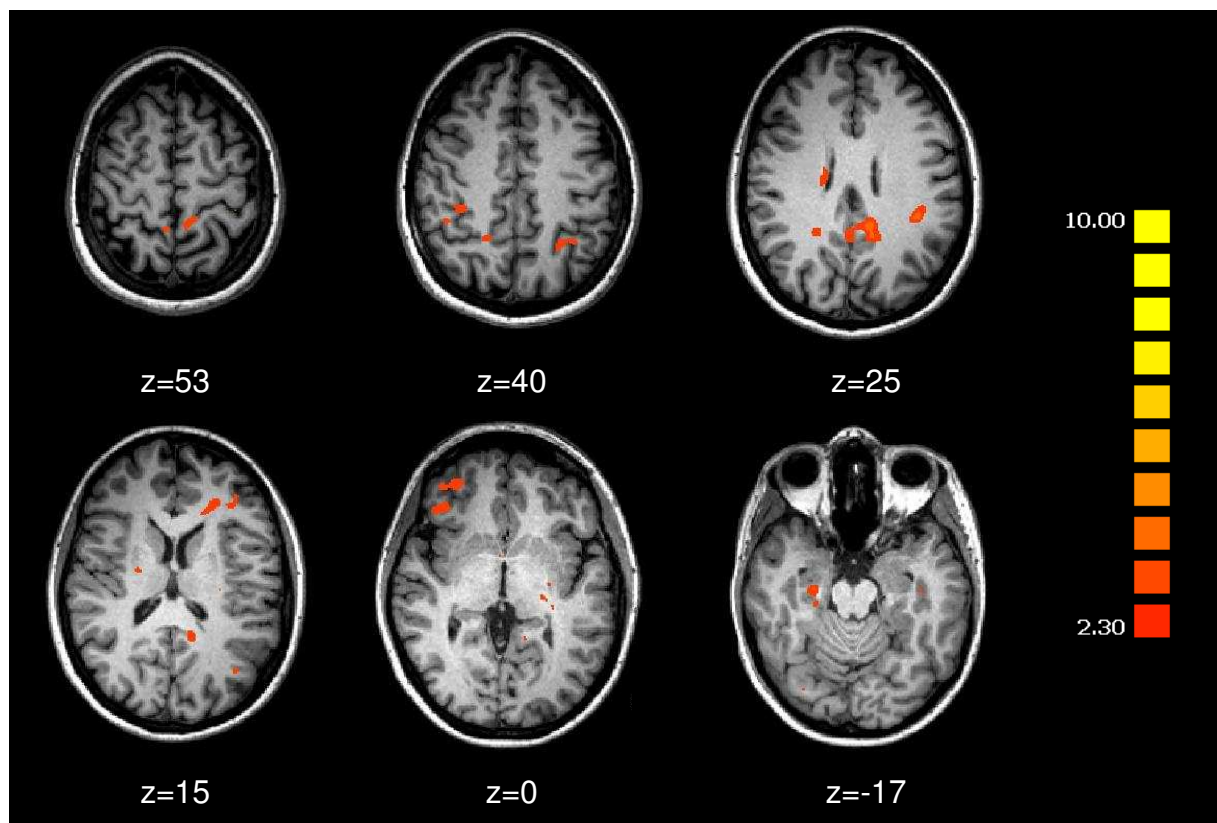


Abbildung 17: Aktivierungen der Gruppe der Alzheimer-Patienten (z=2,3)

Region	BA	x	y	z	Anzahl der Voxel
PCC beidseits	30	-8	945	22	1648
rechte Hemisphäre					
GTM	21	56	-24	-6	240
	20	54	-36	-9	320
LPI	40	30	-50	38	311
GFM	10	34	44	4	906
GFI	45	39	31	0	206
GPH	35	26	-19	-17	160
	28	25	-25	-5	104
linke Hemisphäre					
PCu	7	-10	-40	50	373
LPI	40	-28	-54	40	228
GFI	46	-34	32	13	202
Hi		-28	-29	-7	291

Tabelle 14: Aktivierungen der Gruppe der Alzheimer-Patienten (z=2,3)

(PCC=posterior cingulate cortex, GFM=Gyrus frontalis medius, GFI=Gyrus frontalis inferior, GTM=Gyrus temporalis medius, LPI=Lobus parietalis inferior, GPH=Gyrus parahippocampalis, PCu=Precuneus, Hi=Hippocampus)

4.7 Unterschiede zwischen Patienten mit Alzheimer Demenz und älteren gesunden Probanden

Es lässt sich bei den älteren gesunden Probanden eine deutliche höhere Koaktivierung aller Netzwerkkomponenten im Vergleich zu der Gruppe der Alzheimerpatienten feststellen. Lediglich im rechten Teil der temporalen Komponenten findet sich kein signifikanter Unterschied (siehe **Abb. 18** und **Tab.15**).

Eine deutliche Mehraktivierung seitens der AD-Gruppe, der keine entsprechende Region in der gesunden Kontrollgruppe gegenübersteht, liegt im BA 10 des rechten GFM (siehe **Abb. 19** und **Tab. 16**)

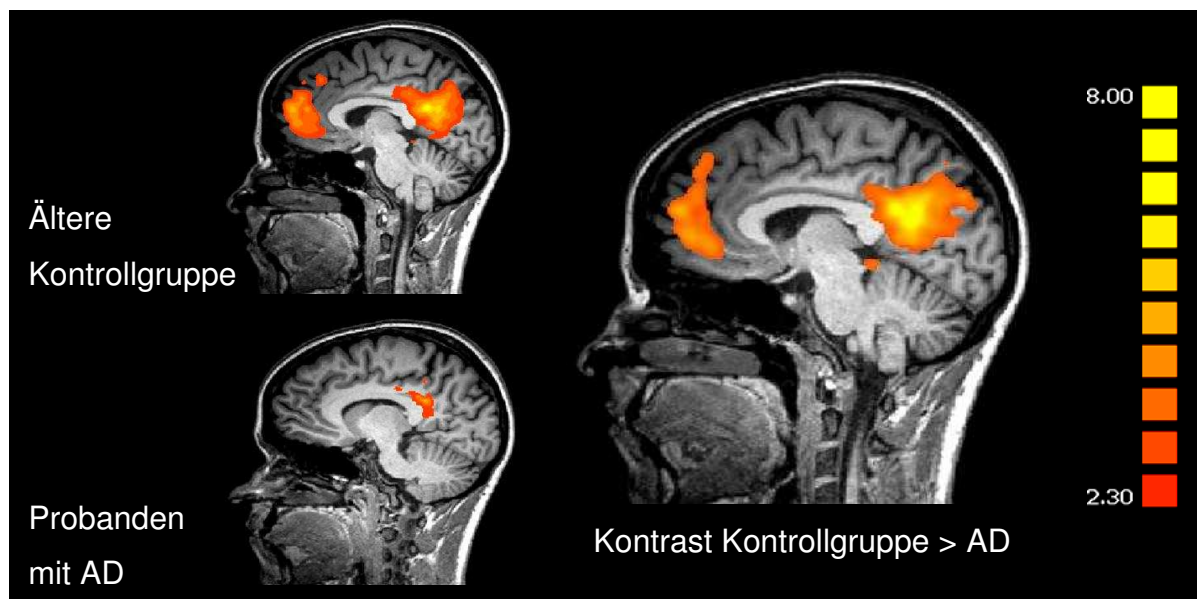


Abbildung 18: Mehraktivierungen der Kontrollgruppe im Vergleich mit der Gruppe der AD-Patienten im Bereich des ACC und des PCC bei $x=-3$ bzw. -8 (AD); (zweiseitiger t-Test, $z=2,3$)

Region	BA	x	y	z	Anzahl der Voxel
ACC/GFM beidseits	32/9	-2	45	21	10494
PCC/PCu beidseits	23/ 30/31	-3	-68	18	48968
Rechte Hemisphäre					
LPI/GTM	39/40	47	-61	10	971
GFM	6	36	-1	52	112
GFS	8	25	22	50	377
GPH		18	-5	-6	105
linke Hemisphäre					
GTM	21	-55	-8	-15	424
LPI/GTM	39/40	-52	-61	18	706
GFS	8	-19	23	50	245
GFM/GFS	8	-27	16	49	71
	6	-41	6	44	1148
INS	13/47	-28	17	-2	103
	13	-43	-12	7	69
GPH	28	-21	-15	-10	449
Hi		-21	-5	-17	59

Tabelle 15: Mehraktivierungen der Kontrollgruppe im Vergleich mit der Gruppe der AD-Patienten; (zweiseitiger t-Test, $z=2,3$)

(PCC=posterior cingulate cortex, ACC=anterior cingulate cortex, GFS=Gyrus frontalis superior, GFM=Gyrus frontalis medius, GTM=Gyrus temporalis medius, LPI=Lobus parietalis inferior, GPH=Gyrus parahippocampalis, PCu=Precuneus, Hi=Hippocampus, INS=Insula)

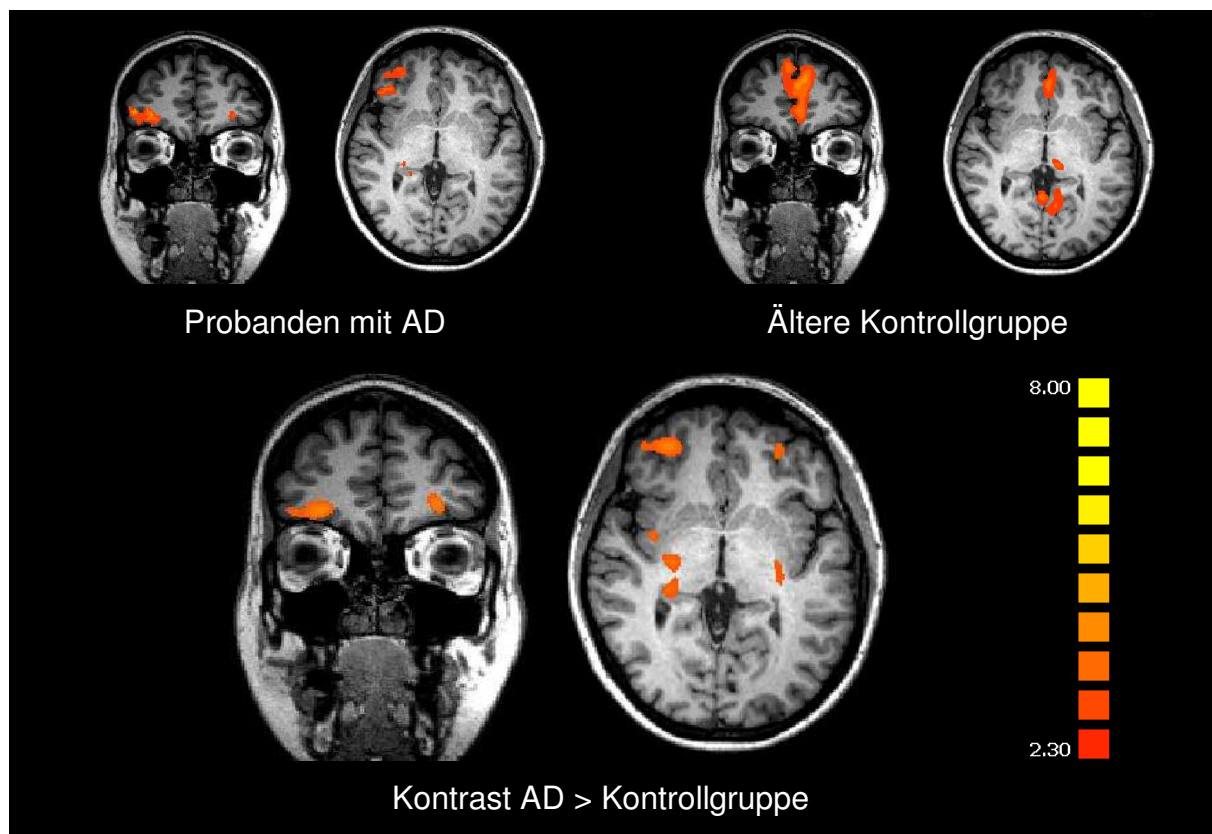


Abbildung 19: Mehraktivierungen der AD-Patienten im Vergleich mit der Kontrollgruppe bei $y=45$ (koronar) und $z=0$ (axial); (zweiseitiger t-Test, $z=2,3$)

Region	BA	x	y	z	Anzahl der Voxel
rechte Hemisphäre					
GC	24	6	2	36	453
GFM	10	31	45	1	1229
linke Hemisphäre					
GC	24	-7	-4	35	212
GFM	6	-12	-8	63	178

Tabelle 16: Mehraktivierungen der AD-Patienten im Vergleich mit der Kontrollgruppe; (zweiseitiger t-Test, $z=2,3$)
(GC=Gyrus centralis, GFM=Gyrus frontalis medius)

4.8 Unterschiede zwischen Patienten mit Alzheimer Demenz und Leichter Kognitiver Störung

In der LKS-Gruppe sind die Komponenten des vorderen und des hinteren Cingulums deutlicher aktiviert als bei den AD-Patienten, die besonders im Bereich des ACC keinerlei Aktivierung zeigen.

Auch die präfrontale Aktivierung in der Region des BA 10, die sich lediglich in den beiden Patientengruppen findet, ist in der LKS-Gruppe im Vergleich zur AD-Gruppe vermehrt aktiviert (siehe **Tab. 17**).

Region	BA	x	y	z	Anzahl der Voxel
ACC beidseits	32	0	35	-3	157
PCC/PCu	23/30/31	1	-65	29	31256
rechte Hemisphäre					
GC	31	4	15	40	59
GTS	22	59	-51	13	66
GFS	10	33	49	17	784
	8	5	20	48	128
Linke Hemisphäre					
linker GFM	6	-46	3	40	312

Tabelle 17: Mehraktivierungen der LKS-Patienten im Vergleich mit der Gruppe der AD-Patienten; (zweiseitiger t-Test, $z=2,3$)

(PCC=posterior cingulate cortex, ACC=anterior cingulate cortex, GC=Gyrus cinguli, GFS= Gyrus frontalis superior, GFM=Gyrus frontalis medius, GTS=Gyrus temporalis superior, PCu=Precuneus)

Mehraktivierungen seitens der Patienten mit AD finden sich u.a. im linken Precuneus (BA 7) sowie im rechten Gyrus parahippocampalis (siehe **Tab. 22**)

Region	BA	x	y	z	Anzahl der Voxel
rechte Hemisphäre					
PCu	7	19	-50	42	218
	7	12	-46	55	297
linke Hemisphäre					
GTS	38	-48	15	-9	574
LPI	40	-36	-33	54	174
	3	-40	-19	49	195
GFM	6	-9	-7	62	250
Cu	30	-25	-73	9	102
GPH		-39	-20	-15	1168
Hi		-30	-28	-7	98

Tabelle 18: Mehraktivierungen der AD-Patienten im Vergleich mit der Gruppe der LKS-Patienten; (zweiseitiger t-Tests, $z=2,3$)

(GFM=Gyrus frontalis medius, GTS=Gyrus temporalis superior, LPI=Lobus parietalis inferior, GPH=Gyrus parahippocampalis, PCu=Precuneus, Cu=Cuneus, Hi=Hippocampus)

5 Diskussion

In dieser Studie war es möglich, das DMN mittels Ruhe-fMRT bei jungen und älteren gesunden Probanden sowie Patienten mit LKS und AD darzustellen und Unterschiede zwischen den Gruppen zu untersuchen. Im Folgenden werden die physiologischen Funktionen der einzelnen Netzwerkkomponenten erörtert. Darauf basierend wird die Bedeutung einer veränderten Koaktivierung dieser Komponenten für die Pathophysiologie der LKS sowie der AD diskutiert.

5.1 Diskussion der Ergebnisse in der Gruppe der jungen gesunden Probanden, physiologische Funktionen des Default Mode Network

In der Untersuchung der Ruhenetzwerke der jungen, gesunden Kontrollgruppe mittels sogICA konnten die Komponenten des DMN, im Einzelnen das vordere (BA 24/32) und hintere (BA 23/30/31) Cingulum, der Lobus parietalis inferior (BA 39/40), der Gyrus temporalis medius (BA 20/21) und die Gyri frontales medius et superior (BA 6/8/9) jeweils beidseits dargestellt werden. Diese Ergebnisse entsprechen und bestätigen die Erkenntnisse, die aus PET- und fMRT-Studien in der Literatur beschrieben sind.

Vom hinteren Teil des Gyrus cinguli (PCC), der in unserer Studie in allen Gruppen die prominenteste Aktivierung innerhalb des Netzwerkes zeigte, wird angenommen, dass er der entscheidende Knotenpunkt des DMN ist. Diese Annahme wird unterstützt durch die Tatsache, dass diese Region in der PET eine der metabolisch aktivsten im Ruhezustand ist [48] und dass die Aktivität mit abnehmendem Bewusstsein und zunehmender Sedierung sinkt [69]. Desweiteren hat sich gezeigt, dass die Verbindungen zwischen PCC und präfrontalen Regionen bei Wachkomapatienten erheblich beeinträchtigt sind [70].

Der PCC ist als Teil des limbischen Systems mit anderen Erinnerungs-Regionen wie dem parahippocampalen Cortex, dem Hippocampus, dem entorhinalen Cortex und dem Thalamus reziprok verbunden. Studien zum episodischen Gedächtnis zeigen, dass der PCC über eine Vielzahl von Stimulustypen hinweg zum erfolgreichen erneuten Abrufen von Informationen essentiell ist. So ist der PCC beispielsweise bei der Wiedererkennung von Geräuschen [71], von Objekten und Bildern [71, 72], von

Gebäuden [73] und von erzählten Themen [74] aktiviert. PCC-Aktivierungen zeigen sich desweiteren in Studien, in denen Probanden mit bekannten Dingen aus ihrem persönlichen Umfeld konfrontiert werden: mit Namen von Freunden und Familienangehörigen [75], mit Gesichtern und Stimmen von Freunden und Familienangehörigen [76], mit persönlichen Besitztümern, bekannten Orten [77] und persönlichen, wichtigen Ereignissen im Leben [78].

Da der PCC also für die Erinnerungsfähigkeit eine große Rolle spielt und zugleich der Knotenpunkt des DMN ist, könnte dieses gesamte Netzwerk am Abruf episodischer Erinnerungen beteiligt sein. So ergibt sich die vorherrschende Meinung, dass dieses Netzwerk des „bewussten Ruhezustandes“ in das Erinnern und die Manipulation vergangener Ereignisse und darauf basierend in die Entwicklung von Problemlösungen und Zukunftsplänen involviert ist [54, 60, 61].

Diese Hypothese ist vereinbar mit der Tatsache, dass für die meisten weiteren, Komponenten des DMN, Funktionen beschrieben sind, die ebenfalls in engem Zusammenhang mit der Gedächtnisleistung stehen. So ist beispielsweise der Lobus parietalis inferior regelmäßig während Arbeitsspeicher-Aufgaben sowohl beim Menschen als auch bei Tieren aktiviert [58, 57].

Der Gyrus temporalis inferior (BA 20/21), der sich entsprechend unseren Untersuchungen bei den gesunden Probandengruppen beidseits darstellt, ist das Ende der Sehbahn [79] und wird auch als Speicher visueller Langzeiterinnerungen angesehen [80]. Dies entspricht der These von *Buckner und Kollegen*, die annehmen, dass informationsverarbeitende Gehirnareale später auch am Erinnern und „Vorstellen“ dieser Informationen beteiligt sind [81]. Desweiteren ist für den linken Gyrus temporalis inferior beschrieben, dass er allgemein ein wichtiger Speicher für semantisches Wissen ist [59].

Die Aktivierungen im Gyrus frontalis superior (BA 6/8) finden sich in unserer Studie beidseits und entsprechen in ihrer Lokalisation etwa der dorsolateralen präfrontalen Komponente, wie sie von *Schulman und Kollegen*, allerdings nur für die linke Seite, beschrieben ist [48]. In der fMRI-Studie zu Aufgaben-negativen und Aufgeben-

positiven Netzwerken von *Fox und Kollegen* zeigen sich im Aufgaben-negativen Netzwerk, das in den Hauptkomponenten dem DMN entspricht, die Komponenten im Gyrus frontalis superior (BA 8) beidseits [82].

Der PCC mit dem nahegelegenen Precuneus wird von *Raichle und Kollegen* [45] als tonisch aktive Gehirnregion, die kontinuierlich Informationen über die Umwelt und über unser Inneres sammelt, beschrieben. Nur wenn die erfolgreiche Bewältigung einer bestimmten Aufgabe fokussierte Aufmerksamkeit verlangt, wird diese breit angelegte Informationsaufnahme unterbrochen. Die besondere Wichtigkeit solcher Funktion wird durch die Beobachtung unterstrichen, dass sich die Wiederherstellung des Bewusstseins aus einem vegetativen Status heraus durch die Wiederherstellung des Metabolismus in parietalen Regionen inklusive des Precuneus ankündigt [70]. Eine deutliche Koaktivierung von PCC und Precuneus konnte auch in der vorliegenden Studie in den Gruppen der gesunden Probanden gezeigt werden.

Während von PCC und Precuneus also angenommen wird, dass sie Teile eines dorsalen „Aufmerksamkeits-, Erkenntnis- und Erinnerungs“-Netzwerkes sind, dem hauptsächlich höhere kortikale Komponenten angehören, zeigt der vordere Anteil des Gyrus cinguli (ACC) in diversen Studien eine funktionelle Verbindung zu eher subkortikalen und paralimbischen Regionen wie dem Nucleus accumbens und dem Hypothalamus, die an affektiven und autonomen Prozessen beteiligt sind [83, 84]. Der ACC könnte damit die ventrale „vegetativ-somatische-emotionale“ Komponente des DMN darstellen. Eine stabile funktionelle Verbindung zwischen PCC und ACC scheint die entscheidende Vernetzung zwischen höheren kortikalen (tendenziell bewussten) und eher elementaren (möglicherweise unbewussten) Prozessen zu sein [54]. Andererseits geht aus anderen Neuroimaging-Studien hervor, dass der ACC, zusammen mit medialen präfrontalen Regionen, auch während des episodischen Abrufs, besonders autobiographischer Ereignisse aktiviert ist [85], also auch an Gedächtnisfunktionen beteiligt ist. Den an den ACC angrenzenden medialen, präfrontalen Regionen (BA 9 und 10) wird eine Rolle in der Integration von emotionalen und kognitiven Vorgängen zugeschrieben. So können emotionale

Signale, die wiederum aus Erinnerungen resultieren, z.B. in Entscheidungsprozesse eingebracht werden [86].

Bisher wurden mehrere Hypothesen bezüglich der Gesamtfunktion des DMN aufgestellt. Es wird angenommen, dass es eine Rolle in der Wahrnehmung der von außen und innen generierten Stimuli [45], der Bewertung der Vergangenheit und der Planung zukünftiger Handlungen [61], als auch der Generierung stimulus-unabhängiger Gedanken (Gedankenschweifen) [87] spielt. Eine noch weiterreichende Sichtweise ist, dass das DMN für die Aufrechterhaltung und Bereitstellung von Informationen verantwortlich ist, diese interpretiert und so auf Anforderungen der Umwelt reagieren und diese sogar in gewissem Sinne vorhersehen kann [46].

Ob der Hippocampus auch zu den Komponenten des DMN gezählt werden sollte, wird in der Literatur kontrovers diskutiert, da die Ergebnisse unterschiedlich ausfallen. Dies könnte Ausdruck der individuell unterschiedlichen Fähigkeit, an nichts Bestimmtes zu denken, sein. Auch die Möglichkeit der verminderten Hippocampusaktivierung durch Gewöhnung bei Probanden, die schon mehrfach an einem MRT-Experiment teilgenommen haben, könnte eine Rolle spielen. Wir haben den mentalen Zustand der Probanden während des Experiments nicht mittels eines geeigneten neuropsychologischen Fragebogens getestet. Weitere Studien sind nötig, um die Rolle der Hippocampusaktivierungen während des Ruhezustandes zu verstehen. Auch die Zugehörigkeit des Gyrus parahippocampalis zum DMN ist nicht abschließend geklärt. In unserer Studie zeigt sich eine beidseitige Aktivierung in der Gruppe der jungen Probanden und eine linksseitige Lateralisierung in der Gruppe der älteren Probanden.

5.2 Diskussion der Ergebnisse in der Gruppe der älteren gesunden Probanden, physiologische Veränderungen des Default Mode Network im Alter

In der Gruppe der älteren, gesunden Probanden konnten alle Komponenten des DMN dargestellt werden. Dennoch lassen sich Unterschiede zu der Gruppe der jungen Probanden im Sinne einer Mehraktivierung in der Gruppe der Jungen in den meisten Regionen des DMN beobachten. Besonders im Bereich des PCC beidseits und des rechten ACC, Gyrus temporalis medius (GTM) und des linken Gyrus frontalis superior (GFS) und Lobus parietalis inferior (LPI) zeigen die älteren Probanden Einbußen im Vergleich zu den Jüngeren. Dies entspricht teilweise den Ergebnissen von *Damoiseaux und Kollegen* [62], die die intrinsische Aktivität des DMN von älteren und jungen Probanden untersuchten und ebenfalls eine reduzierte Koaktivierung im vorderen Teil des DMN (ACC (BA 24/32), GFS/GFM (BA 9/10/11) beidseits, GTM (BA 21/38) beidseits) sowie im hinteren Teil des DMN (PCC (BA 23/31)), und in superioren parietalen Regionen (BA 7 beidseits) beschrieben. Insbesondere die Veränderungen der intrinsischen Aktivität in den vorderen Teilen des Netzwerkes korrelieren nach *Damoiseaux und Kollegen* [62] mit der verminderten geistigen Leistungsfähigkeit, also verminderter Aufmerksamkeit, Konzentration und Verarbeitungsgeschwindigkeit. Zusätzlich korreliert innerhalb der Gruppe der älteren Probanden die Aktivität des DMN mit dem Alter [62], was auf eine inverse Beziehung zwischen Alter und Integrität des Netzwerkes schließen lässt.

Die Ergebnisse dieser Studie stehen ebenfalls in Einklang mit vorangegangenen Studien, die eine verminderte Deaktivierung des DMN während semantischer Klassifikations- und Erinnerungsaufgaben [64, 88] sowie eine verminderte Aufgaben-induzierte Deaktivierung des PCC und parietaler Regionen bei älteren Probanden [64] beschreiben. Auch die Aufgaben-induzierte Aktivierung des medialen Temporallappens während der Verschlüsselung neu aufgenommener Informationen ist bei älteren im Vergleich zu jüngeren Probanden reduziert [89].

Die Ergebnisse von *Damoiseaux und Kollegen* [62] blieben auch nach Berücksichtigung der geringeren Masse an grauer Substanz in der Gruppe der Älteren signifikant, so dass eine altersbedingte Degeneration der grauen Substanz alleine die verminderte Aktivität nicht hinlänglich erklärt. Bildgebende Studien, die das Volumen der weißen Substanz bei älteren Probanden untersuchten, zeigten einen Volumenverlust im Vergleich zu jungen Probanden im ACC und PCC, im Precuneus und in der Inselregion [62], aber auch in frontalen und parietalen Regionen [90], so dass die verminderte Aktivität des ACC und PCC teilweise auch als Resultat verminderter Afferenzen aus diesen Regionen zu deuten ist.

Die intrinsische DMN-Aktivität ist mit spontanen Gedanken, bzw. „Gedankenschweifern“ assoziiert. *Mason und Kollegen* [87] führten dazu 2007 eine Studie durch, in der die Probanden über die Intensität bzw. „Frequenz“ ihres Gedankenschweifens während des fMRI-Experiments berichteten. Dabei korrelierte die Frequenz der Gedanken positiv mit der der DMN Aktivität. Dieser Ansatz wird unterstützt durch die Beschreibung einer inversen Beziehung zwischen Alter und spontanen, Stimulus- und Aufgaben-unabhängigen Gedanken [91].

Allerdings kann auch dieser Ansatz, der ja eine Veränderung in der bewussten mentalen Aktivität beschreibt, die geringere DMN-Aktivität bei älteren Probanden nur teilweise erklären. Entsprechend einer neueren Studie sind die kohärenten BOLD-Fluktuationen des DMN auch unter allgemeiner Anästhesie, zumindest beim Affen, noch vorhanden [92].

Hinsichtlich veränderter Durchblutung und Stoffwechselrate innerhalb des DMN im Alter, zeigt eine große PET-Multicenter-Studie, dass eine inverse Korrelation zwischen Alter und Metabolismus im medialen Frontallappen bei Erwachsenen ohne Demenz besteht [93]. Diese Tatsache deckt sich mit unseren Ergebnissen, nach denen bei den älteren Probanden eine verminderte Koaktivierung in den frontalen Regionen des DMN (GFS/GFM (BA 9/10/11)) besteht. Diese Aktivitätsminderung könnte auch der Grund für die kompensatorische Mehraktivierung anderer frontaler Regionen sein, die bei den gesunden, jungen Probanden nicht zu finden ist. Eine solche Mehraktivierung bei älteren Probanden zeigt sich auch in unserer Studie im

Bereich des linken Gyrus frontalis medius (BA 9). Diese funktionelle Kompensation ist für den Frontallappen bei älteren Probanden in PET-Studien [94, 95] und fMRI-Studien [85] für eine Vielzahl von Aufgaben beschrieben.

Für den Hypometabolismus im Parietallappen und im PCC gilt, dass er lediglich mit der Schwere der AD assoziiert ist, nicht jedoch mit dem Alter alleine [93]. Das könnte wiederum bedeuten, dass während des physiologischen Alterungsprozesses Aktivitätseinbußen im PCC weniger durch primäre Schädigung, sondern eher durch reduzierte Aktivität assoziierter Gebiete, beispielsweise der Gyri frontales medius et superior, verursacht werden könnte.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass ältere im Vergleich zu jüngeren Menschen eine leicht verminderte intrinsische Aktivität des DMN, sowie Einbußen in der aufgabeninduzierten Deaktivierung des DMN zeigen. Gerade diese Störung der Balance zwischen DMN-Aktivität und aufgabeninduzierter Aktivität könnte zur gesteigerten Anfälligkeit gegenüber Ablenkung durch irrelevante Informationen beitragen und so kognitive Funktionen negativ beeinflussen. Dieser Mechanismus spielt in noch höherem Maße eine Rolle bei der Einschränkung der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Patienten mit LKS und AD. Insgesamt kann jedoch festgestellt werden, dass sich junge und ältere gesunde Probanden in der Anzahl der koaktivierten Netzwerkkomponenten charakteristischerweise nicht unterscheiden.

5.3 Diskussion der Ergebnisse der beiden Patientengruppen, pathologische Veränderungen des Default Mode Network

Die Tatsache, dass der PCC beidseits bei den LKS-Probanden weniger koaktiviert ist als bei den älteren gesunden Probanden, und bei den AD-Patienten wiederum weniger als bei den LKS-Patienten, korreliert mit ebenfalls jeweils schlechteren Ergebnissen in den kognitiven Tests. Zusammen mit der Annahme, dass der PCC als Knotenpunkt des DMN zu sehen ist, kann man davon ausgehen, dass die Integrität dieses Netzwerkes und besonders des PCC eng mit der kognitiven Funktionsfähigkeit gekoppelt ist. So zeigen LKS-Patienten beispielsweise während des Wiedererkennens zuvor erlernter Gegenstände weniger Aktivität im PCC als gesunde Probanden [96]. Für die wichtige Rolle des PCC für die kognitive Leistungsfähigkeit und besonders für das Abrufen von Gedächtnisinhalten spricht auch, dass PCC-Hypometabolismus und -Minderperfusion regelmäßig sowohl bei LKS- [97] als auch bei Alzheimer-Patienten [98, 99] gefunden werden. Auch MRT-Volumetriestudien zeigen bereits bei LKS Patienten Einbußen im PCC [100]. Nicht nur die Gesamtaktivierung des PCC während Erinnerungsaufgaben, bzw. die aufgabeninduzierte Deaktivierung sind bei Demenzpatienten erniedrigt, sondern auch die Schnelligkeit der Modulation. Gemäß *Lustig und Kollegen* [64] zeigt das zeitliche Profil der aufgabeninduzierten Deaktivierung im Bereich des PCC bei jungen Probanden eine sehr viel schnellere Antwort, während bei AD-Patienten während des gesamten Aufgabenblocks eine Aktivierung bestehen bleibt. Die physiologische Deaktivierung kommt also verzögert und lediglich unvollständig zustande.

Im Bereich des ACC zeigt sich einer der deutlichsten Unterschiede zwischen der AD-Gruppe und allen übrigen Gruppen. Die Aktivierung, die sich von jung über älter und LKS jeweils reduziert, lässt sich bei den AD-Patienten überhaupt nicht mehr darstellen. Diese Beobachtung lässt sich vereinbaren mit den Ergebnissen von *Rombouts und Kollegen*, die die DMN-Deaktivierung während einer visuellen Wiedererkennungsaufgabe untersuchten und herausfanden, dass sich das Ausmaß der reaktiven Deaktivierung im ACC zwischen LKS und AD-Patienten signifikant unterscheidet [101].

Auch der Lobus parietalis inferior, dessen Koaktivierung innerhalb des Netzwerkes in unserer Studie in der Gruppe der LKS-Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe relativ konstant ist, nimmt in der AD-Gruppe im Vergleich zu den LKS-Probanden deutlich ab. So lässt sich eine Aktivierung in der AD-Gruppe zwar beidseits, jedoch nur in geringer Ausprägung, darstellen. *Fleisher und Kollegen* konnten zeigen, dass die physiologische aufgabenbedingte Deaktivierung im Bereich des Parietallappens bereits bei Probanden mit einer positiven Familienanamnese für Alzheimer Demenz und einem heterozygoten Vorliegen des Gens für Apolipoproteins E in der $\epsilon 4$ -Variante im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikant reduziert ist [102]. Dass der Lobus parietalis inferior bereits in frühen Stadien der AD-Erkrankung einen reduzierten Stoffwechsel zeigt, weiß man aus vorangegangenen Studien [63]. Dieser reduzierte Metabolismus, der sich mittels PET bei AD-Patienten sowohl im PCC als auch im Parietallappen darstellen lässt [103], zeigt einen engen Zusammenhang mit dem neuropsychologischen Status [104]. Auch die funktionelle Konnektivität parietaler Regionen des DMN zu anderen Regionen des Netzwerkes wie dem medialen Temporallappen zeigt sich in diversen Studien bei der AD verändert [63, 105]. Unterschiede zwischen gesunden und dementen Probanden zeigt auch der Parietallappen hinsichtlich der Geschwindigkeit der Modulation. *Lustig und Kollegen* konnten zeigen, dass bei jungen Probanden während der Ausführung einer Aufgabe die Signalintensität in dieser Region nach einem kurzen Signalanstieg schnell abfällt, wohingegen bei den AD-Patienten die Aktivierung oft während der gesamten Aufgabe aufrecht erhalten wird [64]. Auch *Wang und Kollegen* beschreiben in ihrer Ruhe-fMRT-Analyse mittels Korrelation der sog. low frequency fluctuations (LFF) des BOLD-Signals, dass die meisten negativen Korrelationen bei AD-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden abnehmen. Dies gelte insbesondere für Verbindungen des Parietallappens [106].

Der PCC-Funktionsverlust könnte also u.a. durch verminderte Afferenzen, u.a. aus dem Lobus parietalis inferior bedingt sein. Aus DTI-Studien weiß man, dass bei AD-Patienten eine erhebliche Abnahme der assoziativen Fasern der weißen Substanz im Bereich des Corpus callosum und des cingulären Cortex vorliegt [107], was die Annahme der reduzierten Konnektivität unterstützt.

Neben dem Lobus parietalis inferior zeigt sich in dieser Studie der Temporallappen als eine weitere Region, die durch eine Reduktion der Afferenzen zum PCC zu dessen verminderter Aktivität bei Demenz beitragen könnte. Koaktivierungen, besonders im oberen Temporallappen (BA 38), lassen sich schon in der Gruppe der älteren gesunden Probanden nicht mehr nachweisen. Koaktivierungen im mittleren und unteren Temporallappen (BA 20/21) nehmen von jung, über älter zu LKS und AD jeweils ab und sind in den beiden Patientengruppen nur noch rechts darstellbar. Dies lässt sich auch vereinbaren mit Ergebnissen aus PET-Studien, nach denen der Gyrus temporalis medius neben dem PCC und dem Precuneus zu den ersten Regionen zählt, die bei der Alzheimer-Erkrankung hinsichtlich Durchblutung und Stoffwechsel beeinträchtigt sind [102, 108]. Auch magnetenzephalographische Untersuchungen der funktionellen Konnektivität im Ruhezustand ergaben bei Alzheimer-Patienten eine Verschlechterung der temporalen Interhemisphären-Verbindungen, die mit der Schwere der Erkrankung, ausgedrückt durch den MMSE-Wert, korreliert. Zudem zeigen strukturelle MRT-Studien bereits bei LKS-Patienten eine Atrophie des Gyrus temporalis medius [109] und des Gyrus cinguli [110] sowie eine Reduktion der weißen Substanz [111], was auf eine veränderte Konnektivität des Gyrus temporalis medius zu Gebieten des Neocortex hindeutet. Die Annahme, dass der PCC-Funktionsverlust wiederum teilweise durch verminderte Afferenzen aus dem Gyrus temporalis medius bedingt ist, wird desweiteren unterstützt durch Studienergebnisse, die im physiologischen Zustand eine starke funktionelle Konnektivität zwischen diesen beiden Regionen beschreiben [112, 113].

Sorg und Kollegen fanden bei LKS-Patienten in einigen Teilen des DMN eine verminderte Aktivität, die jedoch nicht mit einer entsprechenden Volumenminderung korrelierte [114]. Diese Beobachtung legt nahe, dass die Veränderung in frühen Demenzstadien funktioneller Natur sind und die Atrophie sowohl der grauen als auch der weißen Substanz, wie sie bei der AD und in diversen Studien auch bei der LKS beschrieben wird [109, 110], nicht unbedingt als ursächlich für den Funktionsverlust zu sehen ist, sondern eventuell als Folge.

Auch eine überproportional hohe Amyloidbelastung im PCC sowie in anderen Teilen des DMN kann für die frühe Funktionseinschränkung dieser Regionen mit

verantwortlich gemacht werden. So untersuchten *Klunk und Kollegen* mittels eines Amyloid-Tracers in einer PET-Studie das Verteilungsmuster der Ablagerungen bei Alzheimer-Patienten und gesunden Kontrollprobanden und fanden heraus, dass sich besonders in frontalen, aber auch parietalen und temporalen Regionen, die sich teilweise mit den Komponenten des DMN decken, eine erhöhte Retention des Amyloidtracers messen lässt. Außerdem besteht eine negative Korrelation zwischen Amyloidbelastung und Glucosemetabolismus der jeweiligen Region [115].

Allerdings stellte sich die Amyloidtracer-Retention im Gyrus temporalis medius nicht besonders ausgeprägt dar, was darauf hindeuten könnte, dass in diesem Gebiet weniger eine direkte Schädigung vorliegt, sondern eher der mangelnde Input aus anderen Regionen, wie z.B. dem Hippocampus, zu einem Funktionsverlust führt. Andererseits ist der Gyrus temporalis medius regelmäßig als eine der ersten Regionen von der Alzheimer-typischen Tau-Pathologie betroffen, welche dann mit Zellverlust und Atrophie einher geht [116]. Die Veränderungen in der Aktivität können neben dem Verlust anatomischer Verbindungen und neuronalen Ablagerungen zusätzlich durch eine eingeschränkte Verfügbarkeit von Acetylcholin bedingt sein.

Desweiteren sind für den PCC und den Precuneus für verschiedene Bedingungen eine im Vergleich zu anderen Gehirnregionen besonders hohe Vulnerabilität beschrieben. So werden sie bei akuter Hypoxämie, beispielweise im Rahmen einer Kohlenmonoxidvergiftung und diffuser Gehirnischämie überproportional stark geschädigt. Diese erhöhte Vulnerabilität erklärt sich einerseits durch den hohen Bedarf bei hohem Stoffwechselumsatz und andererseits durch die Lage des PCC und Precuneus in der vaskulären Grenzzone zwischen Arteria cerebri media und posterior [45].

In beiden Patientengruppen fanden sich im rechten dorsolateralen Präfrontalcortex sowie im Bereich der Gyri frontales medius et inferior (BA 10) eine vermehrte Aktivierung im Vergleich zu der gleichaltrigen Kontrollgruppe. In der Gruppe der AD-Patienten fehlen die Aktivierungen im oberen und mittleren Frontallappen, wie sie von den beiden Kontrollgruppen bekannt sind, fast vollständig. Allerdings zeigen sich

zusätzliche Aktivierungen im unteren Frontallappen (BA 45/46), die bei keiner anderen Gruppe zu beobachten sind. Diese Aktivierungen könnten Kompensationsversuche durch die Rekrutierung zusätzlicher neuronaler Ressourcen im lateralen Präfrontalcortex, bei schwindender Aktivität der medialen cingulären und frontalen Regionen, darstellen. Dafür würde auch sprechen, dass sich die frontalen Aktivierungen in der Gruppe der LKS-Patienten sehr viel diffuser und weiter verteilt darstellen als bei der gesunden Kontrollgruppe. Eine ähnliche Beobachtung beschreiben *Celone und Kollegen*, die besonders bei sehr milden Formen der LKS eine vermehrte aufgaben-induzierte Deaktivierung in mehreren Bereichen des DMN, u.a. dem Frontallappen, feststellen konnten [117]. Bei AD-Patienten ist im frühen Stadium eine gesteigerte präfrontale Aktivität während bestimmter kognitiver Aufgaben bekannt [118]. Auch zeigen AD-Patienten in einer Ruhe-fMRT-Studie von *Wang und Kollegen* eine vermehrte positive Korrelation innerhalb des Präfrontalkortex [106] sowie innerhalb des Parietallappens. Bei gleichzeitiger Abnahme der Konnektivität bzw. positiven Korrelationen zwischen den verschiedenen Lappen, wurde die erhöhte Konnektivität innerhalb eines Lobus auch in dieser Studie als Kompensationsmechanismus interpretiert [105]. Auch *Grady und Kollegen* beschreiben eine gesteigerte funktionelle Konnektivität innerhalb präfrontaler Regionen bei AD im Vergleich zu gesunden Kontrollen [119]. Ein möglicherweise ergänzender Erklärungsansatz geht davon aus, dass die Alzheimerpathologie, insbesondere die Amyloid Abeta 1-42 Ablagerungen, zu fehlgeleiteten axonalen Aussprossungen im Frontallappen führen [120].

6 Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend ist festzustellen, dass mittels Ruhe-fMRT Unterschiede innerhalb des DMN zwischen jungen und älteren gesunden Probanden, sowie leicht kognitiv beeinträchtigten und dementen Patienten gefunden werden können.

Obwohl diese Unterschiede bereits bei einer relativ kleinen Gruppengröße von 12 Probanden darstellbar waren, bleibt offen, ob die Methode dies auch bei Einzelmessungen erlaubt. Hiervon hängt die klinische Anwendbarkeit entscheidend ab. Mögliche Anwendungsgebiete sind die Frühdiagnostik einer Demenz sowie die Evaluation therapeutischer Ansätze.

Ein Ansatz, eine klinische Anwendbarkeit zu erreichen, basiert auf der Tatsache, dass die Ausdehnung der Aktivierungen schon innerhalb einer Studiengruppe stark variieren kann. Daher scheint es sinnvoll, im Gruppenvergleich hauptsächlich darauf zu achten, ob die einzelnen Komponenten des Netzwerkes vorhanden sind oder nicht. Insofern könnte in Zukunft für die Beurteilung von individuellen Datensätzen die sog. goodness-of-fit-Analyse, bei der eine individuelle statistische Karte mit einer DMN-Schablone verglichen wird, ein erfolgversprechender Ansatz sein [63].

Eine weitere Fragestellung könnte in Zukunft sein, ob das Vorhandensein bestimmter Teile des Netzwerkes, wie z.B. des PCC oder ACC, eine wichtigere Rolle für die Einordnung des Untersuchten spielt als die Anwesenheit anderer Netzwerkteile. Diese Überlegung ist auch unter dem Aspekt interessant, die Ruhemodus-fMRT zu nutzen, um die Effizienz medikamentöser und neuropsychologischer Therapie im Verlauf beurteilen zu können.

Insgesamt hat diese Studie gezeigt, dass eine degenerative Veränderung des Gehirns anhand veränderter funktioneller Konnektivitätsprofile in einem kortikalen Ruhenetzwerkes charakterisiert werden kann. So ist auch die AD wesentlich durch pathologisch veränderte funktionelle Verbindungen gekennzeichnet.

Da auch andere neuropsychiatrische Erkrankungen wie Schizophrenie [121], Depression [122] und Autismus [123] mit Veränderungen in der kortikalen Konnektivität im Ruhezustand einhergehen, besteht für die Ruhe-fMRT ein weites

mögliches Anwendungsgebiet. Gerade bei der Untersuchung psychiatrisch erkrankter Patienten stellt die Untersuchung des aufgabenunabhängigen Ruhesignals aufgrund der größeren Unabhängigkeit von Störgrößen wie eingeschränkter Kooperation und mangelndem Konzentrationsvermögen eine attraktive Alternative zu klassischen Aufgaben-Paradigmen dar.

Zusätzlich zu der einfacheren Durchführbarkeit zeigen Ergebnisse von *Rombouts und Kollegen*, dass Gruppenunterschiede zwischen Demenzpatienten und gesunden Kontrollen signifikant deutlicher darstellbar sind, wenn man einen ICA-basierten Modell-freien Ansatz im Vergleich zu einem Modell-basierten Ansatz zur Datenauswertung verwendet [124].

Neben dem hier beschriebenen DMN wurden bereits weitere im Ruhezustand darstellbare Netzwerke identifiziert. *Mantini und Kollegen* kombinierten 2007 in einer Studie die ICA von BOLD-Signalen mit EEG-Frequenzfluktuationen und konnten auf diese Weise sechs unterschiedliche funktionelle Netzwerke aus dem Ruhesignal extrahieren [125]. Die Vielfalt der Ruhenetzwerke spiegelt die große intrinsische Dynamik des Gehirns wider, die durch externe Stimuli eher moduliert als bestimmt wird. Selektive Änderungen in diesen Netzwerken können charakteristisch für funktionelle Gehirnerkrankungen sein, so dass offen bleibt zu spezifizieren, welche Veränderungen in welchen Netzwerken für die Diagnose verschiedener neuropsychologischer Veränderungen wegweisend sind.

Literaturverzeichnis

1. Hampel H, Padberg F, Möller HJ, *Alzheimer Demenz*. 2003, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
2. Pschyrembel, *Klinisches Wörterbuch*. Vol. 259. 2002, Berlin, New York: Walter de Gruyter GmbH & Co.KG.
3. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, Nordberg A, Bäckman L, Albert M, Almkvist O, Arai H, Basun H, Blennow K, de Leon M, DeCarli C, Erkinjuntti T, Giacobini E, Graff C, Hardy J, Jack C, Jorm A, Ritchie K, van Duijn C, Visser P, Petersen RC, *Mild cognitive impairment - beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment*. Journal of Internal Medicine, 2004. 256: p. 140-146.
4. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E, *Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome*. Arch Neurol, 1999. 56: p. 303.
5. Ganguli M, Dodge HH, Shen C, DeKosky ST. Neurology, 2004. 63: p. 115.
6. Busse A, Hensel A, Gühne U, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG, *Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes*. Neurology, 2006. 67: p. 2176.
7. Petersen RC, *Mild cognitive impairment as a diagnostic entity*. Journal of Internal Medicine, 2004. 256: p. 183-194.
8. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, Ritchie K, Rosser M, Thal L, Winblad B, *Current concepts in mild cognitive impairment*. Arch Neurol, 2001. 58: p. 1985-1992.
9. Morris JC, *The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules*. Neurology, 1993. 43: p. 2412.
10. Folstein M, Folstein SE, McHugh PR, *Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician*. J Psychiatric Res, 1975. 12: p. 189.
11. Krzovska M, *Neurologie*. Basics. 2005, Munich: Elsevier GmbH.
12. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4 ed., A.P. Association, Editor. 1994: Washington DC.
13. Kukull W, Larson E, Teri L, Bowen J, McCormick W, Pfanschmidt ML, *The Mini-Mental State Examination and the clinical diagnosis of dementia*. Journal of Clinical Epidemiology, 1994. 48: p. 1061-1067.
14. Santacruz K, Lewis J, Spire T, Paulson J, Kotilinek L, Ingelsson M, Guimaraes A, DeTure M, Ramsden M, McGowan E, Forster C, Yue M, Orne J, Janus C, Mariash A, Kuskowski M, Hyman B, Hutton M, Ashe KH, *Tau suppression in a neurodegenerative mouse model improves memory function*. Science, 2005. 309: p.476.
15. Valk J, Barkhof F, Scheltens P, *Magnetic Resonance in Dementia*. 2001, Heidelberg Berlin New York: Springer-Verlag.

16. Näslund J, Haroutunian V, Mohs R, Davis KL, Davies P, Greengard P, Buxbaum JD, *Correlation between elevated levels of amyloid beta-peptide in the brain and cognitive decline*. JAMA, 2000. 283: p. 1571.
17. Georganopoulou DG, Chang L, Nam JM, Thaxton CS, Mufson EJ, Klein WL, Mirkin CA, *Nanoparticle-based detection in cerebral spinal fluid of a soluble pathogenic biomarker for Alzheimer's disease*. Proc Natl Acad Sci USA, 2005. 102: p. 2273.
18. Gandy S, *The role of cerebral amyloid beta accumulation in common forms of Alzheimer's disease*. J Clin Invest, 2005. 115: p. 1121.
19. Rissman R, Poon WW, Blurton-Jones M, et al., *Caspase-claevage of tau is an early event in Alzheimer disease tangle pathology*. J Clin Invest, 2004. 114: p. 121.
20. Crum RM, Anthony JC, Basset SS, Folstein MF, *Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level*. JAMA, 1993. 269: p. 2386.
21. Morris JC, Mohs RC, Rogers H, Fillenbaum G, Heyman A, *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease*. Psychopharmacology Bulletin, 1988. 24: p. 641-652.
22. Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S, *The Boston Naming Test*. 1978: Boston.
23. Aebi C, *Validierung der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP. Eine Multi-Center-Studie*, 2002, Universität Basel: Basel.
24. Sunderland T, Linker G, Mirza N, Putnam KT, *Decreased beta-Amylois1-42 and Increased Tau Levels in Cerebrospinal Fluid of Patients With Alzheimer Disease*. JAMA, 2003. 289: p. 2094.
25. Clark CM, Xie S, Chittams J, Ewbank D, Peskind E, Galasko D, Morris JC, McKeel DW Jr, Farlow M, Weitlauf SL, Quinn J, Kaye J, Knopman D, Arai H, Doody RS, DeCarli C, Leight S, Lee VM, Trojanowski JQ, *Cerebrospinal fluid tau and beta-amyloid: how well do these biomarkers reflect autopsy-confirmed dementia diagnosis*. Arch Neurol, 2003. 60: p. 1696.
26. Gómez-Tortosa E, Gonzalo I, Fanjul S, Sainz MJ, Cantarero S, Cemillán C, Yébenes JG, del Ser T, *Cerebrospinal fluid markers in dementia with lewy bodies compared with Alzheimer disease*. Arch Neurol, 2003. 60: p. 1218.
27. Henderson A, Easteal S, Jorm AF, *Apolipoprotein E allele epsilon 4, dementia, and cognitive decline in a population sample*. Lancet, 1995. 346: p. 1387.
28. Knopman DS, DeKosky S, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, Small GW, Miller B, Stevens JC, *Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology*. Neurology, 2001. 56: p. 1143-1153.
29. Killiany RJ, Gomez-Isla T, Moss M, Kikinis R, Sandor T, Jolesz F, Tanzi R, Jones K, Hyman BT, Albert MS, *Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease*. Ann Neurol, 2000. 47: p. 430.
30. Mungas D, Harvey D, Reed BR, Jagust WJ, DeCarli C, Beckett L, Mack WJ, Kramer JH, Weiner MW, Schuff N, Chui HC, *Longitudinal volumetric MRI change and rate of cognitive decline*. Neurology, 2005. 65: p. 565.

31. van de Pol LA, Hensel A, Barkhof F, Gertz HJ, Scheltens P, van der Flier WM, *Hippocampal atrophy in Alzheimer disease: age matters*. Neurology, 2006. 47: p. 430.
32. Senda M, Kimura Y, Herscovitch P, *Brain Imaging Using PET* 2002, San Diego, California: Academic Press.
33. Reiser M, Kuhn FP, Debus J, *Radiologie*. Duale Reihe. 2004, Stuttgart: Thieme Verlag.
34. Budinger T, *Emerging Nuclear Magnetic Resonance Technologies. Health and Safety*. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1992. 649: p. 1-8.
35. Schick F, *Grundlagen der Magnetresonanztomographie*. Der Radiologe, 2005.
36. Kauffmann G, Moser E, Sauer R, *Radiologie*. 2006, München: Urban und Fischer.
37. Pauling L, Coryell C, *The magnetic properties and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbon monooxyhemoglobin*. Proc Natl Acad Sci USA, 1936. 22: p. 210-216.
38. Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, Glynn P, *Oxygenation-sensitive Contrast in Magnetic Resonance Image of Rodent Brain at high Magnetic Fields*. Magn. Reson. Medicine, 1990. 14: p. 68-78.
39. Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H and Ugurbil K, *Intrinsic Signal Changes accompanying Sensory Stimulation: Functional Brain Mapping with Magnetic Resonance Imaging*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1992: p. 5951-5955.
40. Huettel S, Song AW, McCarthy G, *Functional Magnetic Resonance Imaging*. 2004, Sunderland, Massachusetts, USA: Sinauer Associates, Inc.
41. Hyvärinen A, Oja E, *Independent Component Analysis: Algorithms and Applications*. Neural Networks, 2000. 13: p. 411-430.
42. Calhoun VD, Adali T, *ICA of functional MRI data: an overview*, 2003, 4th International Symposium on Independent Component Analysis: Nara, Japan.
43. Lange O, *MRT-Bildverarbeitung durch intelligente Mustererkennungsalgorithmen: Zeitreihenanalyse durch selbstorganisierende Clustersegmentierung*, Medizinische Fakultät, 2004, Ludwig-Maximilians-Universität: München.
44. Esposito F, Scarabino T, Hyvarinen A, Himberg J, Formisano E, Comani S, Tedeschi G, Goebel R, Seifritz E, Di Salle F, *Independent component analysis of fMRI group studies by self-organizing clustering* NeuroImage, 2005. 25: p. 193-205.
45. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL, *A default mode of brain function*. Proc Natl Acad Sci USA, 2001. 98: p. 676-682.
46. Raichle M, Snyder AZ, *A default mode of brain function: A brief history of an evolving idea*. NeuroImage, 2007. 37: p. 1083-1090.
47. McKiernan KA, Kaufman JN, Kucera-Thompson J, Binder JR, *A parametric manipulation of factors affecting task-induced deactivation in functional neuroimaging*. J Cogn Neurosci, 2003. 15(3): p. 394-408.
48. Shulman G, Fiez JA, Corbetta M, *Common blood flow changes across visual tasks: II. Decreases in cerebral cortex*. Journal of Cognitive Neuroscience, 1997. 9: p. 648-663.

49. Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS, *Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI*. Magn Reson Med, 1995. 34: p. 537-541.
50. Calhoun VD, Adali T, Pearlson GD, Pekar JJ, *A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis*. Human Brain Mapping, 2001. 14: p. 140-151.
51. McKeown M, Makeig S, Brown GG, Jung TP, Kindermann SS, Bell A, Sejnowski TJ, *Analysis of fMRI data by blind separation into spatial independent component analysis*. Human Brain Mapping, 1998. 6: p. 160-188.
52. De Luca M, Beckmann CF, De Stefano N, Matthews PM, Smith SM, *fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain*. NeuroImage, 2005. 29: p. 1359-1367.
53. Damoiseaux JS, Rombouts SARB, *consistent resting state networks across healthy subjects*. Proc Natl Acad Sci USA, 2006. 103(37).
54. Greicius MD, Krasnow B, *Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis*. Proc Natl Acad Sci USA, 2003. 100(1): p. 253-258.
55. Petrides M, *The role of the mid-dorsolateral prefrontal cortex in working memory*. Experimental Brain Research, 2000. 133: p. 44-54.
56. Desgranges B, Baron JC, Eustache F, *The Functional Neuroanatomy of Episodic Memory: The Role of the Frontal Lobes, the Hippocampal Formation, and Other Areas*. NeuroImage, 1998. 8: p. 198-213.
57. Friedman H, Goldman-Rakic PS, *Coactivation of prefrontal cortex and inferior parietal cortex in working memory tasks revealed by 2DG functional mapping in the rhesus monkey*. Neuroscience, 1994. 14: p. 2775-2788.
58. Jonides J, Schumacher EH, Smith EE, Koeppe RA, Awh E, Reuter-Lorenz PA, Marshuetz C, Willis CR, *The role of parietal cortex in verbal working memory*. Neuroscience, 1998. 18: p. 5026-5034.
59. Warburton E, Wise RJ, Price CJ, Weiller C, Hadar U, Ramsay S, Frackowiak RS, *Noun and verb retrieval by normal subjects. Studies with PET*. Brain, 1996. 119: p. 159-179.
60. Mazoyer B, Zago L, Mellet E, Bricogne S, Etard O, Houdé O, Crivello F, Joliot M, Petit L, Tzourio-Mazoyer N, *Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man*. Brain Research Bulletin, 2001. 54: p. 287-298.
61. Binder JR, Frost JA, Hammeke TA, Bellgowan PS, Rao SM, Cox RW, *Conceptual processing during the conscious resting state. A functional MRI study*. Cognitive Neuroscience, 1999. 11: p. 80-95.
62. Damoiseaux JS, Beckmann CF, Sanz Arigita EJ, *reduced resting-state brain activity in the "default network" in normal aging*. Cerebral Cortex, 2008. 18: p. 1856-64.
63. Greicius MD, Srivastava G, *Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: Evidence from functional MRI*. Proc Natl Acad Sci USA, 2004. 101(13): p. 4637-4642.
64. Lustig C, Snyder AZ, Bhakta M, O'Brien KC, McAvoy M, Raichle ME, Morris JC, Buckner RL, *Functional deactivations: Change with age and dementia of the Alzheimer type*. Proc Natl Acad Sci USA, 2003. 100(24): p. 14504-14509.

65. Friston K, Ashburner J, Poline JB, Heather J, Frackowiak R, *Spatial registration and normalization of images*. Human Brain Mapping, 1995. 2: p. 165-189.
66. Talairach J, Tournoux P, *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. 1988, Stuttgart: Thieme Verlag.
67. Hyvärinen A, *Fast and robust fixed-point algorithms for independent component analysis*. IEEE Transactions on Neural Networks, 1999. 10(3): p. 626-634.
68. Calhoun V, Adali T, Pearlson GD, Pekar JJ, *A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis*. Human Brain Mapping, 2001. 14: p. 140-151.
69. Fiset P, Paus T, Daloze T, Plourde G, Meuret P, Bonhomme V, Hajj-Ali N, Backman SB, Evans AC, *Brain mechanisms of propofol-induced loss of consciousness in humans: a positron emission tomographic study*. J Neurosci, 1999. 19: p. 5506-13.
70. Laureys S, Goldman S, Phillips C, Van Bogaert P, Aerts J, Luxen A, Franck G, Maquet P, *Impaired effective cortical connectivity in vegetative state: preliminary investigation using PET*. Neurolmage, 1999. 9: p. 377-82.
71. Shannon BJ, Buckner RL, *Functional-anatomic correlates of memory retrieval that suggest non-traditional processing roles for multiple distinct within posterior parietal cortex*. J Neurosci, 2004. 24: p. 10084-92.
72. Wiggs CL, Weisberg J, Martin A, *Neural correlates of semantic and episodic memory retrieval*. Neuropsychologia, 1993. 37: p. 103-118.
73. Maguire EA, Frith CD, Cipolotto L, *Distinct neural systems for the encoding and recognition of topography and faces*. Neurolmage, 2001. 13: p. 743-750.
74. Maguire EA, Frith CD, Morris RG, *The functional neuroanatomy of comprehension and memory: the importance of prior knowledge*. Brain, 1999. 122(1839-50).
75. Maddock RJ, Garrett AS, Buonocore MH, *Remembering familiar people: the posterior cingulate cortex and autobiographical memory retrieval*. Neuroscience, 2001. 104: p. 667-76.
76. Shah NJ, Marshall JC, Zafiris O, Schwab A, Zilles K, Markowitsch HJ, Fink GR, *The neural correlates of person familiarity. A functional magnetic resonance imaging study with clinical implications*. Brain, 2001. 124: p. 804-15.
77. Shah NJ, Marshall JC, Zafiris O, Schwab A, Zilles K, Markowitsch HJ, Fink GR, *Cortical representation of personally familiar objects and places: functional organization of the human posterior cingulate cortex*. J Cogn Neurosci, 2005. 17: p. 183-98.
78. Levine B, Turner GR, Tisserand D, Hevenor SJ, Graham SJ, McIntosh AR, *The functional neuroanatomy of episodic and semantic autobiographical remembering: a prospective functional MRI study*. J Cogn Neurosci, 2004. 16: p. 1633-46.
79. Tanaka K, *Inferotemporal cortex and object vision*. Annu Rev Neurosci, 1996. 19: p. 109-39.
80. Miyashita Y, *Inferior temporal cortex: where visual perception meets memory*. Annu Rev Neurosci, 1993. 16: p. 245-63.
81. Buckner RL, Wheeler ME, *The cognitive neuroscience of remembering*. Nat Rev Neurosci, 2001. 2: p. 624-34.

82. Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME, *The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks*. Proc Natl Acad Sci USA, 2005. 102: p. 9673-8.
83. Damasio AR, Grabowski TJ, Bechara A, Damasio H, Ponto LL, Parvizi J, Hichwa RD, *Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions*. Nat Neurosci, 2000. 3: p. 1049-56.
84. Aharon I, Etcoff N, Ariely D, Chabris C., O'Connor E, Breiter HC, *Beautiful faces have variable reward value: fMRI and behavioral evidence*. Neuron, 2001. 32: p. 537-51.
85. Cabeza R, Daselaar SM, Dolcos F, Prince SE, Budde M, Nyberg L, *Task-independent and task-specific age effects on brain activity during working memory, visual attention and episodic retrieval*. Cerebral Cortex, 2004. 14: p. 364-75.
86. Bechara A. Damasio H, Tranel D, Damasio AR, *Deciding advantageously before knowing the advantageous strategy*. Science, 1997. 275: p. 1293-5.
87. Mason MF, Norton MI, Van Horn JD, et al., *Wandering Minds: The Default Network and Stimulus-Independent Thought*. Science, 2007. 315: p. 393-395.
88. Grady CL, Springer MV, Hongwanishkul D, McIntosh AR, Winocur G, *Age-related changes in brain activity across the adult lifespan*. J Cogn Neurosci, 2006. 18: p. 227-41.
89. Sperling RA, Bates JF, Chua EF, Cocchiarella AJ, Rentz DM, Rosen BR, Schacter DL, Albert MS, *fMRI studies of associative encoding in young and elderly controls and mild Alzheimer's disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2003. 74(1): p. 44-50.
90. Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS, *A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains*. NeuroImage, 2001. 14: p. 21-36.
91. Giambra LM, *Task-unrelated-thought frequency as a function of age: a laboratory study*. Psychol Aging, 1989. 4: p. 136-43.
92. Vincent JL, Patel GH, Fox MD, Snyder AZ, Baker T, Van Essen DC, Zempel JM, Snyder LH, Corbetta M, Raichle ME, *Intrinsic functional architecture in the anaesthetized monkey brain*. Nature, 2007. 447: p. 46-7.
93. Herholz K, Salmon E, Perani D, Baron JC, Holthoff V, Frölich L, Schönknecht P, Ito K, Mielke R, Kalbe E, Zündorf G, Delbeuck X, Pelati O, Anchisi D, Fazio F, Kerrouche N, Desgranges B, Eustache F, Beuthien-Baumann B, Menzel C, Schröder J, Kato T, Arahata Y, Henze M, Heiss WD, *Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET*. Neuroimage, 2002. 17(1): p. 302-16.
94. Grady, CL, Maisog JM, Horwitz B, Ungerleider LG, Mentis MJ, Salero JA, Pietrini P, Wagner E, Haxby JV, *Age-related changes in cortical blood flow activation during visual processing of faces and location*. J Neurosci, 1994. 14: p. 1450-62.
95. Madden DJ, Turkington TG, Coleman RE, Provenzale JM, DeGrado TR, Hoffman JM, *Adult age differences in regional cerebral blood flow during visual world identification: evidence from H215O PET*. NeuroImage, 1996. 3: p. 127-42.
96. Johnson SC, Schmitz TW, Moritz CH, Meyerand ME, Rowley HA, Alexander AL, Hansen KW, Gleason CE, Carlsson CM, Ries ML, Asthana S, Chen K, Reiman EM, Alexander GE, *Activation of brain regions vulnerable to*

- Alzheimer's disease: The effect of mild cognitive impairment*. Neurobiology of Aging, 2005. 27: p. 1604-1612.
97. Tanaka M, Fukuyama H, Yamauchi H, Narita M, Nabatame H, Yokode M, Fujimoto N, Kita T, Murakami M, *Regional cerebral blood flow abnormalities in nondemented patients with memory impairment*. J Neuroimaging, 2002. 12: p. 112-8.
 98. Minoshima S, Foster NL, Kuhl DE, *Posterior cingulate cortex in Alzheimer's disease*. Lancet, 1994. 344.
 99. Johnson KA, Jones K, Holman BL, Becker JA, Spiers PA, Satlin A, Albert MS, *Preclinical prediction of Alzheimer's disease using SPECT*. Neurology, 1998. 50: p. 1563-71.
 100. Scahill RI, Schott JM, Stevens JM, Rossor MN, Fox NC, *Mapping the evolution of regional atrophy in Alzheimer's disease: unbiased analysis of fluid-registered serial fMRI*. Proc Natl Acad Sci USA, 2002. 99(7): p. 4703-4707.
 101. Rombouts SA, Barkhof F, Goekoop R, Stam CJ, Scheltens P, *Altered resting state networks in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: an fMRI study*. Human Brain Mapping, 2005. 26: p. 231-9.
 102. Fleisher AS, Sherzai A, Taylor C, Langbaum JB, Chen K, Buxton RB, *Resting-state BOLD networks versus task-associated functional MRI for distinguishing Alzheimer's disease risk groups*. Neuroimage. 2009. 47(4): p.1678-90.
 103. Matsuda H, *Cerebral blood flow and metabolic abnormalities in Alzheimer's disease*. Ann Nucl Med, 2001. 15: p. 85-92.
 104. Chételat G, Desgranges B, de la Sayette V, Viader F, Berkouk K, Landeau B, Lalevée C, Le Doze F, Dupuy B, Hannequin D, Baron JC, Eustache F, *Dissociating atrophy and hypometabolism impact on episodic memory in mild cognitive impairment*. Brain, 2003. 126: p. 1955-67.
 105. Wang L, Zang Y, *Changes in hippocampal connectivity in the early stages of Alzheimer's disease: Evidence from resting state fMRI*. NeuroImage, 2006. 31: p. 496-504.
 106. Wang K, Liang M, Wang L, Tian L, Zhang X, Li K, Jiang T, *Altered Functional Connectivity in early Alzheimer's Disease: A Resting-State fMRI Study*. Human Brain Mapping, 2007. 28: p. 967-978.
 107. Rose SE, Chen F, Chalk JB, Zelaya FO, Strugnell WE, Benson M, Semple J, Doddrell DM, *Loss of connectivity in Alzheimer's disease: an evaluation of white matter tract integrity with colour coded MR diffusion tensor imaging*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2000. 69(4): p. 528-30.
 108. Bradley KM, O'Sullivan VT, Soper ND, Nagy Z, King EM, Smith AD, Shepstone BJ, *Cerebral perfusion SPET correlated with Braak pathological stage in Alzheimer's disease*. Brain, 2002. 125: p. 1772-81.
 109. Visser PJ, Scheltens P, Verhey FR, Schmand B, Launer LJ, Jolles J, Jonker C, *Medial temporal lobe atrophy and memory dysfunction as predictors for dementia in subjects with mild cognitive impairment*. J Neurol, 1999. 246: p. 477-85.
 110. Chételat G, Desgranges B, De La Sayette V, Viader F, Eustache F, Baron JC, *Mapping gray matter loss with voxel-based morphometry in mild cognitive impairment*. Neuroreport, 2002. 13: p. 1939-43.

111. Stoub TR, deToledo-Morrell L, Stebbins GT, Leurgans S, Bennett DA, Shah RC, *Hippocampal disconnection contributes to memory dysfunction in individuals at risk for Alzheimer's disease*. Proc Natl Acad Sci USA, 2006. 102: p. 10041-5.
112. McIntosh AR, Grady CL, Haxby JV, Ungerleider LG, Horwitz B, *Changes in limbic and prefrontal functional interactions in a working memory task for faces*. Cerebral Cortex, 1996. 6: p. 571-84.
113. Della-Maggiore V, Sekuler AB, Grady CL, Bennett PJ, Sekuler R, McIntosh AR, *Corticolimbic interactions associated with performance on a short-term memory task are modified by age*. 2000. 15: p. 8410-6.
114. Sorg C, Riedl V, Mühlau M, Calhoun VD, Eichele T, Läer L, Drzezga A, Förstl H, Kurz A, Zimmer C, Wohlschläger AM, *Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease*. Proc Natl Acad Sci USA, 2007. 104(47): p. 18760-18765.
115. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, Bergström M, Savitcheva I, Huang GF, Estrada S, Ausén B, Debnath ML, Barletta J, Price JC, Sandell J, Lopresti BJ, Wall A, Koivisto P, Antoni G, Mathis CA, Långström B, *Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B*. Ann Neurol, 2004. 55: p. 306-319.
116. Buckner RL, Snyder AZ, Shannon BJ, LaRossa G, Sachs R, Fotenos AF, Sheline YI, Klunk WE, Mathis CA, Morris JC, Mintun MA, *Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid and memory*. J Neurosci, 2005. 25: p. 7709-17.
117. Celone KA, Calhoun VD, Dickerson BC, Atri A, Chua EF, Miller SL, DePeau K, Rentz DM, Selkoe DJ, Blacker D, Albert MS, Sperling RA, *Alterations in memory networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an independent component analysis*. J Neurosci, 2003. 26: p. 10222-31.
118. Becker JT, Mintun MA, Aleva K, Wiseman MB, Nichols T, DeKosky ST, *Compensatory reallocation of brain resources supporting verbal episodic memory in Alzheimer's disease*. Neurology, 1996. 46(3): p. 692-700.
119. Grady CL, McIntosh, AR, Beig S, Keightley ML, Burian H, Black SE, *Evidence from functional neuroimaging of a compensatory prefrontal network in Alzheimer's disease*. J Neurosci, 2003. 23: p. 986-93.
120. Masliah E, Alford M, Adame A, Rockenstein E, Galasko D, Salmon D, Hansen LA, Thal LJ, *Abeta1-42 promotes cholinergic sprouting in patients with AD and Lewy body variant of AD*. Neurology, 2003. 61: p. 206-11.
121. Liang M, Zhou Y, Jiang T, Liu Z, Tian L, Liu H, Hao Y, *Widespread functional disconnectivity in schizophrenia with resting-state functional magnetic resonance imaging*. Neuroreport, 2006. 17(2): p. 209-13.
122. Greicius MD, Flores BH, Menon V, Glover GH, Solvason HB, Kenna H, Reiss AL, Schatzberg AF, *Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus*. Biol Psychiatry, 2007. 62(5): p. 429-37.
123. Cherkassky VL, Kana RK, Keller TA, Just MA, *Functional connectivity in a baseline resting-state network in autism*. Neuroreport, 2006. 17(16): p. 1687-90.

124. Rombouts SA, Damoiseaux JS, Goekoop R, Barkhof F, Scheltens P, Smith SM, Beckmann CF, *Model-free group analysis shows altered BOLD FMRI networks in dementia*. Hum Brain Mapp. 2009. 30(1):256-66.
125. Mantini D, Perrucci MG, Del Gratta C, Romani GL, Corbetta M, *Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain*. Proc Natl Acad Sci USA, 2007. 104(32): p. 13170-13175.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Histopathologische Veränderungen bei Alzheimer Demenz: Degenerationsfibrille (a) und Amyloidplaque (b) (beide aus [15])	7
Abbildung 2:	Wirkung eines Hochfrequenzimpulses (aus [36])	15
Abbildung 3:	Zerebraler Blutfluss (CBF) im Kontrollzustand mit basaler Konzentration an desoxygeniertem Hämoglobin (a). Gesteigerter CBF in aktivierten Regionen (b) führt zu einer verringerten Konzentration an desoxygeniertem Hämoglobin und dadurch zu weniger Feldgradienten um die Blutgefäße und so zu einem gesteigerten Signal (aus [40]).	17
Abbildung 4:	<i>„Independent component Analyse eines funktionellen MRT-Datensatzes mit visueller Stimulation. Links dargestellt sind die mit dem Ansatz der ICA ermittelten Komponentenbilder. Die den Bildern zugehörigen, räumlich unabhängigen Zeitreihen sind rechts dargestellt. Die Modellfunktion der Stimulation ist den Signaldynamiken grau hinterlegt.“</i> (aus [43])	19
Abbildung 5:	Gehirnregionen, in denen regelmäßig eine Aktivitätsabnahme während Aufmerksamkeit beanspruchender kognitiver Aufgaben beobachtet wird (aus [45])	23

Abbildung 6:	Sauerstoffextraktionsfraktion (SEF), ausgedrückt als Prozentsatz des angelieferten Sauerstoffs. Die Daten wurden mittels PET erhoben und stammen von 19 Erwachsenen, die wach aber mit geschlossenen Augen im Scanner lagen. Trotz eines vierfachen Unterschiedes in Blutfluss und Sauerstoffverbrauch zwischen grauer und weißer Substanz, ist das SEF-Signal über das gesamte Gehirn weitgehend konstant (aus [45]).	25
Abbildung 7:	Blutfluss (obere Reihe) und Sauerstoffverbrauch (untere Reihe) während eines wachen Ruhezustandes mit geschlossenen Augen (aus [45])	26
Abbildung 8:	Von <i>Damoiseaux und Kollegen</i> im Ruhezustand erhobene fMRT-Datensätze (2 Messungen, A und B der gleichen Studiengruppe), Komponentenanalyse mittels ICA. Hier gezeigt: das default mode network als eine von 5 erhaltenen Komponenten (aus [53])	27
Abbildung 9:	Darstellung des Gehirns nach Normalisierung	37
Abbildung 10:	Übereinstimmung der anatomischen (obere Reihe) und funktionellen (untere Reihe) Datensätze vor (a) und nach (b) Alignement	38
Abbildung 11:	Aktivierungen der jungen, gesunden Probanden ($z=2,3$)	43
Abbildung 12:	Aktivierungen der älteren, gesunden Probanden ($z=2,3$)	44
Abbildung 13:	Mehraktivierungen der jungen Kontrollgruppe im Vergleich mit der älteren Kontrollgruppe im Bereich des ACC und des PCC bei $x=10$; (zweiseitiger t-Test, $z=2,3$)	46
Abbildung 14:	Aktivierungen der Probanden mit LKS ($z=2,3$)	48
Abbildung 15:	Mehraktivierungen der gesunden Kontrollgruppe im Vergleich mit LKS-Patienten bei $x=-6$ (sagittal), $y=0$ und $z=24$ (axial); (zweiseitiger t-Test, $z=2,3$)	50
Abbildung 16:	Mehraktivierung der LKS-Patienten im Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe im Bereich des rechten GFM (BA 10) bei $z=20$; (zweiseitiger t-Test, $z=2,3$)	52
Abbildung 17:	Aktivierungen der Gruppe der Alzheimer-Patienten ($z=2,3$)	53

Abbildung 18:	Mehraktivierungen der Kontrollgruppe im Vergleich mit der Gruppe der AD-Patienten im Bereich des ACC und des PCC bei $x=-3$ bzw. -8 (AD); (zweiseitiger t-Test, $z=2,3$)	55
Abbildung 19:	Mehraktivierungen der AD-Patienten im Vergleich mit der Kontrollgruppe bei $y=45$ (koronar) und $z=0$ (axial); (zweiseitiger t-Test, $z=2,3$)	56

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Definition der AD nach DSM-IV (aus [12])	5
Tabelle 2:	Durchführung der MMSE (nach [10])	9
Tabelle 3:	Durchführung der CERAD-Testbatterie (nach [23])	10
Tabelle 4:	Von <i>Shulman und Kollegen</i> beschriebene Gehirnareale mit Aufgaben-induzierter Aktivitätsabnahme in PET Studien (aus [48])	24
Tabelle 5:	Bestandteile des DMN nach [53]	27
Tabelle 6:	Ergebnisse der neuropsychologischen Testung	33
Tabelle 7:	Aktivierungen der jungen, gesunden Probanden (z=2,3)	43
Tabelle 8:	Aktivierungen der älteren, gesunden Probanden (z=2,3)	45
Tabelle 9:	Mehraktivierungen der jungen Kontrollgruppe im Vergleich mit der älteren Kontrollgruppe; (zweiseitiger t-Test, z=2,3)	47
Tabelle 10:	Mehraktivierungen der älteren Kontrollgruppe im Vergleich mit der jungen Kontrollgruppe; (zweiseitiger t-Test, z=2,3)	47
Tabelle 11:	Aktivierungen der Probanden mit LKS (z=2,3)	49
Tabelle 12:	Mehraktivierungen der gesunden Kontrollgruppe im Vergleich mit LKS-Patienten; (zweiseitiger t-Test, z=2,3)	51
Tabelle 13:	Mehraktivierung der LKS-Patienten im Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe; (zweiseitiger t-Test, z=2,3)	52
Tabelle 14:	Aktivierungen der Gruppe der Alzheimer-Patienten (z=2,3)	54
Tabelle 15:	Mehraktivierungen der Kontrollgruppe im Vergleich mit der Gruppe der AD-Patienten; (zweiseitiger t-Test, z=2,3)	55
Tabelle 16:	Mehraktivierungen der AD-Patienten im Vergleich mit der Kontrollgruppe bei y=45 (koronar) und z=0 (axial); (zweiseitiger t-Test, z=2,3)	56
Tabelle 17:	Mehraktivierungen der LKS-Patienten im Vergleich mit der Gruppe der AD-Patienten; (zweiseitiger t-Test, z=2,3)	57
Tabelle 18:	Mehraktivierungen der AD-Patienten im Vergleich mit der Gruppe der LKS-Patienten; (zweiseitiger t-Test, z=2,3)	58

Danksagung:

Mein Dank gilt ganz besonders Dr. med. Thomas Meindl, der mich in der Durchführung und Ausarbeitung dieser Dissertation hervorragend betreut hat, mir im Rahmen der Datenerhebung und –auswertung stets hilfreich und unterstützend zur Seite stand und mich auch in der Endphase dieser Doktorarbeit motivierend, geduldig und zuverlässig beraten hat.

Auch möchte ich mich bei Prof. Dr. Dr. h.c. Maximilian Reiser FACR, FRCR bedanken, der es mir ermöglichte meine Forschungstätigkeiten am Institut für klinische Radiologie am Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität durchzuführen.

Ich bedanke mich ferner bei allen medizinisch technischen Assistentinnen und Assistenten und besonders bei Ute Coates für ihre große Hilfsbereitschaft bei der Terminierung und Durchführung der Messungen.

Mein Dank gilt auch den Mitarbeitern der Forschungsgruppe Alzheimer-Demenz der psychiatrischen Klinik Nussbaumstraße der Ludwig-Maximilians-Universität München, insbesondere PD Dr. Stefan Teipel für die Bereitstellung der Daten zur Einordnung der Probanden in die Patientengruppen.

Außerdem danke ich natürlich all denen, die sich bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen und ohne deren Mitwirken die vorliegende Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Vor allem danke ich meiner Familie und meinem Freund Veit für ihre liebevolle Unterstützung und ihren Rückhalt in allen Lebenslagen.

Veröffentlichungsliste

Originalarbeiten:

Meindl T, **Mueller S**, Blautzik J, Koch W, Reiser M, Glaser C.

Insights into the resting brain: independent component analysis of fMRI time series.

(Manuskript eingereicht bei Clinical Neuroradiology)

Koch W, Teipel S, **Mueller S**, Elmouden R, Dietrich O, Coates U, Reiser M, Meindl T.

Diagnostic power of default mode network activity in resting state fMRI in the detection of Alzheimer's disease: Does the method of analysis matter?

(Zur Publikation angenommen bei Neurobiology of Aging, 2010, aktuell in Druck)

Koch W, Teipel S, **Mueller S**, Buerger K, Bokde AL, Hampel H, Coates U, Reiser M, Meindl T.

Effects of aging on default mode network activity in resting state fMRI: Does the method of analysis matter?

(Neuroimage 2010. 51(1): p.280-7)

Meindl T, Teipel S, Elmouden R, **Mueller S**, Koch W, Dietrich O, Coates U, Reiser M, Glaser C.

Test-retest reproducibility of the default-mode network in healthy subjects.

(Human Brain Mapping 2010. 31(2): p. 237-46)

Kongressbeiträge

Mueller S, Keeser D, Fuchs C, Hennig-Fast K, Coates U, Reiser MF, Meindl T.

Aberrant functional connectivity in schizophrenic patients during acute and post psychotic episodes. Evidence from resting state fMRI in combination with DTI.

(Kongressvortrag RSNA 2010)

Mueller S, Keeser D, Hegenloh M, Hennig-Fast K, Samson A, Coates U, Reiser MF, Meindl T.

Aberrant functional and structural brain connectivity in autism: Evidence from resting state fMRI in combination with DTI in Asperger's Syndrome.

(Kongressvortrag RSNA 2010)

Koch W, Meindl T, Teipel S, **Mueller S**, Reiser M

Diagnostic power of default mode network activity in resting state fMRI in the detection of Alzheimer's disease: Does the method of analysis matter?

(Kongressvortrag RSNA 2009)

Koch W, Meindl M, Teipel S, **Mueller S**, Reiser MF

Effects of aging on default mode network activity in resting state fMRI: Does the method of analysis matter?

(Kongressvortrag RSNA 2009)

Meindl T, Born C, **Mueller S**, Teipel S, Bokde A, Reiser M

Resting-state networks in healthy young, elderly and cognitive impaired Individuals.

(Kongressvortrag ECR 2008)

Meindl T, Born C, **Mueller S**, Bokde A, Teipel S, Reiser M

Resting state networks in healthy elderly and mild cognitive impaired Subjects identified by independent component analysis of fmri data.

(Kongressvortrag Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping 2007)

Curriculum vitae

Sophia Müller
geboren am 13.10.1983 in Tegernsee
ledig, Staatsangehörigkeit deutsch

Ausbildung	Seit 01/2010	Assistentin in Weiterbildung am Institut für Klinische Radiologie der LMU München, Direktor Prof. Dr. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
	11/2009	Bestehen der Ärztlichen Prüfung, Approbation als Ärztin
	Seit 2005	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
	09/2005	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
	2003 bis 2005	Studium der Humanmedizin an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
	Seit 2003	Stipendium des Freistaates Bayern nach dem bayerischen Begabtenförderungsgesetz
	07/2003	Allgemeine Hochschulreife
	1994 bis 2003	Besuch des Gymnasiums Tegernsee
Praktika	2008/9	PJ-Tertial Innere Medizin, Pritzker Medical School, University of Chicago, USA, im Rahmen des Stipendienprogrammes der Munich-Harvard-Allianz
		PJ-Tertial Chirurgie, Universität Lausanne, Schweiz
		PJ-Tertial in Neurologie, Klinikum München Harlaching
	2006/7	Famulatur Notfallmedizin, Universität Sydney, Australien
		Famulatur Innere Medizin, Universität Genf, Schweiz
		Famulatur Gynäkologie, Klinikum Großhadern, LMU München
		Famulatur Radiologie, Klinikum Innenstadt, LMU München
	2003	Pflegepraktikum an der Universitätsklinik Hôpital Pitié-Salpêtrière in Paris, Frankreich

München, im November 2010