

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie der
Ludwig-Maximilians-Universität
München

Direktor: Prof. Dr. med. Jens Ricke

Zirkadiane Rhythmik neuronaler Ruhenetzwerke im Rahmen einer isokalorischen Ernährung

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



eingereicht von

Veronika Strigl aus München

2017

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

Berichterstatter:

PD Dr. med. Janusch Blautzik

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. med. Thomas Meindl

PD Dr. rer.nat. Peter Zill

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan:

Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung:

23.11.2017

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Chronobiologie	2
1.1.1. Definition.....	2
1.1.2. Zirkadiane Rhythmik.....	2
1.1.3. Chronotyp	4
1.2. Funktionelle Magnetresonanztomographie	5
1.2.1. Physikalische Grundlagen der MRT.....	5
1.2.2. Physiologische Grundlagen der funktionellen MRT.....	9
1.2.3. Independent Component Analysis (ICA)	11
1.3. Korticale Ruhenetzwerke und ihre funktionelle Konnektivität.....	14
1.4. Vorangegangene Studien.....	17
2. Zielsetzung	18
3. Material und Methoden	19
3.1. Probanden	19
3.2. Untersuchungsablauf.....	20
3.3. Studienprotokoll	21
3.4. Materialien.....	22
3.4.1. Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1972).....	22
3.4.2. MCTQ	22
3.4.3. PSQI	23
3.5. Datenanalyse.....	24
3.5.1. Präprozessierung	24
3.5.2. Rhythmusbestimmung.....	27
4. Ergebnisse	29
4.1. Netzwerke auf Gruppenniveau	29
4.2. Ergebnis der Rhythmusanalyse	34
5. Diskussion	43
5.1. Zusammenfassung der Ergebnisse	44
5.2. Einflussfaktoren auf die zirkadiane Rhythmik funktioneller Ruhenetzwerke.....	46
5.2.1. Isokalorische Ernährung	48
5.2.2. Synchrone Erfassung der Vitalparameter.....	49
5.2.3. Technische Faktoren	51
6. Schlusswort und Ausblick	53
7. Zusammenfassung	55

8. Abkürzungsverzeichnis	57
9. Literaturverzeichnis	59
10. Abbildungsverzeichnis	64
11. Tabellenverzeichnis	65
12. Danksagung	67
13. Eidesstattliche Versicherung	69

1. Einleitung

Eine Suche im Internet nach dem Wort „Netzwerk“ ergibt z.B. bei der Suchmaschine Google 88.800.000 Treffer (Stand Januar 2016). Es entsteht der Eindruck, dass die Präsenz von Netzwerken in vielerlei Fachrichtungen enorm ist. Ebenso beschäftigt sich die Forschung mit sog. Ruhenetzwerken innerhalb des menschlichen Gehirns. Ein Teil der humanen Gehirnforschung befasst sich mit der Fragestellung: wie funktioniert die kortikale Datenverarbeitung? Wie werden kortikale Netzwerke koordiniert und geleitet? Eine in diesem Zusammenhang neue Fragestellung ist ob die Netzwerkaktivitäten einem bestimmten tageszeitlichen Rhythmus folgen.

Auch die moderne Datenverarbeitung macht sich die Funktionen und Vorteile verschiedenartiger Netzwerke zu Nutze. Eine Besonderheit stellt die Fähigkeit dar, dass hierbei Informationen zwischen mehreren verschiedenen, sonst separat liegenden, und arbeitenden Strukturen ausgetauscht werden können. Weiterhin ist jedoch gewährleistet, dass sich diese Kommunikationssysteme unabhängig voneinander mit verschiedenen Dingen befassen können.

Im menschlichen Gehirn stellen Netzwerke Neuronenverbunde dar, welche sich in anatomisch als auch funktionell unterschiedlichen Regionen des Gehirns befinden können und miteinander funktionell verbunden sind und auf diesem Wege miteinander kommunizieren [1].

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) hat maßgeblich dazu beigetragen diese Ruhenetzwerke zu entdecken und die Gehirnforschung bezüglich des Verhaltens dieser Netzwerke in Gang gebracht. Die Eigenschaft, Bilder des Gehirns mittels nicht-invasivem Verfahren innerhalb kurzer Zeit und mit sehr hoher räumlicher Auflösung zu generieren, trug entscheidend dazu bei. So gelingt es mittels dieser Technik kleinste Veränderungen innerhalb der funktionellen Abläufe des Gehirns aufzuzeigen.

Aufgrund der Tatsache, dass viele physiologische Abläufe im Organismus einer gewissen tageszeitlichen Rhythmik folgen, wird derzeit die Erforschung der Chronobiologie (siehe Kapitel 1.1) und deren Zusammenhang mit dem Verhalten intrinsischer Netzwerke genauer analysiert. Nachdem im Verlauf der Körpertemperatur oder der Sekretion verschiedener Hormone eine tageszeitliche Rhythmik nachgewiesen werden konnte, ist gleichermaßen der Verlauf der neuronalen Netzwerkverbunde in das wissenschaftliche Interesse gerückt [2]. So gelang es Blautzik et al. 2013 stabil und rhythmisch über den Tag verlaufende Ruhenetzwerke darzustellen [3].

In diesem Zusammenhang befasste sich die vorliegende Dissertation mit der Frage, ob eine isokalorische Ernährung der Probanden den tageszeitlichen Verlauf der Konnektivitätsmuster beeinflussen kann.

Im Rahmen der folgenden Abschnitte soll zunächst ein Überblick über die Chronobiologie und die zirkadiane Rhythmik gegeben werden. Hierauf erfolgt eine kurze Erläuterung der intrinsischen Ruhenetzwerke, ihrer Funktion und ihrer Darstellung mittels fMRT. Abschließend wird der derzeitige Stand veröffentlichter Arbeiten zu diesem Forschungsthema aufgeführt.

1.1.Chronobiologie

1.1.1. Definition

Die Chronobiologie (griechisch: chronos = Zeit) beschäftigt sich mit der Untersuchung von Regelmäßigkeiten und wiederkehrenden periodischen Mustern in physiologischen Abläufen und dem Verhalten von Lebewesen, welche einem bestimmten tagesrhythmischen Verlauf folgen. Außerdem beschreibt sie das Zusammenspiel von endogenen und exogenen Faktoren, welche die zirkadiane Rhythmik zahlreicher Prozesse eines Individuums steuern [2]. Diese Synchronisation und Steuerung konstanter tagesrhythmischer Vorgänge ist für den Menschen essentiell.

1.1.2. Zirkadiane Rhythmik

Ein Großteil der im Menschen ablaufenden physiologischen Geschehen folgt einer zirkadianen Rhythmik (lat.: circa = ungefähr, dies = Tag) [2]. Sie ist Bestandteil der biologischen Ausstattung des Organismus. Erste Erkenntnisse, die auf einen endogenen Rhythmus in Lebewesen schließen ließen, lieferte Jean Jacques d' Ortous de Mairan. 1729 beschrieb er erstmals die endogen gesteuerte Rhythmizität in der Blattbewegung der Mimose. In seinem Experiment beobachtete er das Öffnen der Blüte tagsüber und das Schließen der Blütenblätter bei Einbruch der Dunkelheit. Einen Grundpfeiler der Chronobiologie schuf er mit folgender Entdeckung: Selbst im Dauerdunkel folgten die Blütenblätter einem inneren Rhythmus, ohne jegliche Beeinflussung durch die Umwelt, wie z.B. die Lichteinwirkung, öffneten und schlossen sich die Blütenblätter weiterhin im gleichen Intervall [4] .

Im Laufe der Zeit folgten weitere Erkenntnisse, welche diese These unterstützten. So wurden in einer durch Aschoff und Wever 1962 durchgeführten Studie gesunde Personen für 8-19 Tage in einem Keller vor jeglichen Einflüssen der Umwelt abgeschirmt. Am Ende der Untersuchung konnte auch hier ein etwas über oder etwas unter 24 Stunden laufender innerer Rhythmus bzgl. des Schlaf- Wach- Verhaltens und der Körpertemperatur nachgewiesen werden [5, 6].

Diese Erkenntnisse veranlassten Aschoff das Verhalten von Schlaf- und Wachrhythmus verschiedener Individuen genauer zu untersuchen. Schließlich stellte er die These auf, dass viele physiologische Abläufe eines Individuums einem speziellen endogen vorgegebenen Rhythmus gehorchen würden, der sog. zirkadianen Rhythmik. Eine entscheidende Rolle spielt dabei ein zentraler Schrittmacher, die „Innere Uhr“. Schrittmacher und somit Kernstück des zirkadianen Zeitsystems stellt vor allem der aus fast 20.000 Neuronen bestehende Nucleus suprachiasmaticus (NSC) im anterioren Hypothalamus, oberhalb des Chiasma opticum gelegen, dar [7, 8]. Mehrere im Körperkreislauf periodisch ablaufende Prozesse fallen in seinen Kontrollbereich.

Für die Anpassung unserer Inneren Uhr sind exogene und endogene „Zeitgeber“ essentiell. Als Zeitgeber werden Reize verstanden, welche regelmäßig zur Justierung und Synchronisierung der Inneren Uhr beitragen [9]. Zu den exogenen Zeitgebern zählen vor allem der Wechsel zwischen Tageslicht und Dunkelheit oder die soziale Routine. Die Synchronisations-Phase und Abstimmung der von der Umwelt hervorgebrachten äußeren Zeitgeber, wie Helligkeit und Dunkelheit, mit den im Körper ablaufenden endogenen Prozessen, wie Schlaf- und Wachrhythmus, wird als „Entrainment“ bezeichnet [10].

Reize der äußeren Zeitgeber, wie z.B. Tageslicht, werden als Afferenzen aus der Retina an den Nucleus suprachiasmaticus weitergeleitet. Auslöser stellen z.B. hell (Tag) und dunkel (Nacht) dar. Als Bestandteil der Inneren Uhr beeinflusst der NSC sowie die Glandula pinealis hierauf die Sekretion des Neurotransmitters Melatonin. Tageslicht führt zu einer Hemmung der Synthese des Botenstoffes, wohingegen bei Dunkelheit Melatonin sezerniert wird und somit den Schlaf fördert. Deshalb ist der Nachweis von Melatonin im Blut oder Speichel ein starker Indikator für die gegenwärtige Phase des zirkadianen Rhythmus [11, 12].

Weitere natürliche Abläufe, welche einer zirkadianen Rhythmik folgen, stellen die Sekretion verschiedener Hormone, der Blutdruck oder das Frequenzprofil der Herzfrequenz dar [13]. Ebenso zeigt der Verlauf der Körpertemperatur eine zirkadiane Rhythmik: so steigt die Temperatur von einem Tiefpunkt kurz vor dem Ende der Schlafzeit zu einem Maximum am späten Nachmittag [2]. Dadurch wird der Zeitpunkt des Schlafens zum einen durch den NSC mit seiner ungefähr 24 Stunden dauernden Periode und zum anderen durch den Schlafdruck (homeostatischer Druck) beeinflusst. Dieser erhöht sich mit der Länge der Wachzeit und koordiniert die Schlafstruktur sowie die Schlaflänge in Abhängigkeit von der Dauer vorhergehender Schlaf- bzw. Wachzeiten [14, 15]. Diese zirkadianen Rhythmen ermöglichen es dem Organismus sich in die Zeitprogramme der Umwelt sinnvoll einzupassen.

1.1.3. Chronotyp

Die Aufgabe des NSC als Bestandteil unserer Inneren Uhr besteht in der Durchführung des „Entrainment“. Hierbei kommt es zur Entstehung diverser Chronotypen (griech.: chronos = Zeit, typos = Gestalt), d.h. zwischen Individuen herrscht eine unterschiedliche Synchronisation der endogenen Uhr mit dem 24-Stunden-Rhythmus. Zu diesen Diskrepanzen bezüglich der Präferenz einer bestimmten Tageszeit tragen vor allem genetische Dispositionen wie z.B. das „clock-gene“ und das Verhältnis der individuellen zirkadianen Rhythmik zur Umgebungszeit bei [10, 16, 17].

Der individuelle Chronotyp kann anhand eines von Roenneberg et al. entwickelten Fragebogens bestimmt werden [4] (Siehe Kapitel 3.4.2). Insgesamt wird zwischen zwei Extremformen unterschieden. Zum einen die Gruppe der Lerchen, welche sehr früh am Tag aktiv werden und somit zu den sog. „Frühaufstehern“ zählen. Zum anderen die Eulen, welche eher zu späterer Stunde zu Höchstform auflaufen und deshalb zu den sog. „Spätaufstehern“ gerechnet werden. Die Mehrheit der Bevölkerung liegt zwischen den beiden Extremformen Lerche und Eule [16, 17]. Die Verteilung der Chronotypen entspricht annähernd einer Normalverteilung mit den zwei Extremformen an den Kurvenenden.

1.2. Funktionelle Magnetresonanztomographie

Bei der Magnetresonanztomographie handelt es sich um ein nicht-invasives Verfahren zur Darstellung morphologischer sowie funktioneller Gewebeeigenschaften *in vivo*. Speziell die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) bietet die Möglichkeit Gehirnaktivitäten bestimmter Areale beim Lösen von Aufgaben, während einer Reaktion oder in Ruhe nicht-invasiv und *in vivo* darzustellen. Als Basis dieser Methode dient der sog. „blood-oxygen-level-dependency“ (BOLD)-Effekt [18]. Dieser Effekt wird unter dem Punkt „physiologische Grundlagen der MRT“ näher erläutert.

1.2.1. Physikalische Grundlagen der MRT

Die Grundlage der Magnetresonanztomographie bildet das Phänomen der magnetischen Kernresonanz (Kernspin). Hier wird sich der magnetischen Eigenschaften von Wasserstoffatomen bedient. Abbildung 1 zeigt den Aufbau eines Wasserstoffatoms. Es besitzt ein positiv geladenes Proton im Kern und ein negativ geladenes Elektron in der Hülle. Der Kern ist dadurch positiv geladen und dreht sich ständig um die eigene Achse (sog. Spin) und erzeugt damit ein eigenes kleines magnetisches Feld [19]. Dies wird als Kernspin bezeichnet. Der menschliche Körper besitzt eine große Anzahl an Wasserstoffatomen mit günstigen Spin-Eigenschaften. Die Drehachsen der Atome sind zufällig im Raum ausgerichtet und heben sich deshalb gegenseitig auf (siehe Abb. 2a). Wird nun von außen ein Magnetfeld B_0 angelegt, richten sich die Spins um eine Achse parallel oder antiparallel entlang der Feldlinien des externen Magnetfeldes aus (siehe Abb. 2b). Dies wird als sog. Längsmagnetisierung (M_z) bezeichnet. Aufgrund des magnetischen Moments des Wasserstoff-Protons präzedieren die Protonen wie Kreisel immer dichter an die Feldlinien heran, man spricht in diesem Zusammenhang von der sog. Larmorpräzession. Erst hierdurch ist ein Magnetfeld messbar [19].

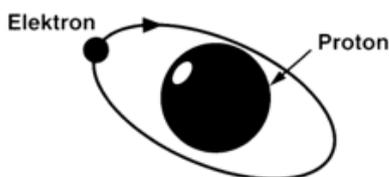


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Wasserstoffatoms [20]

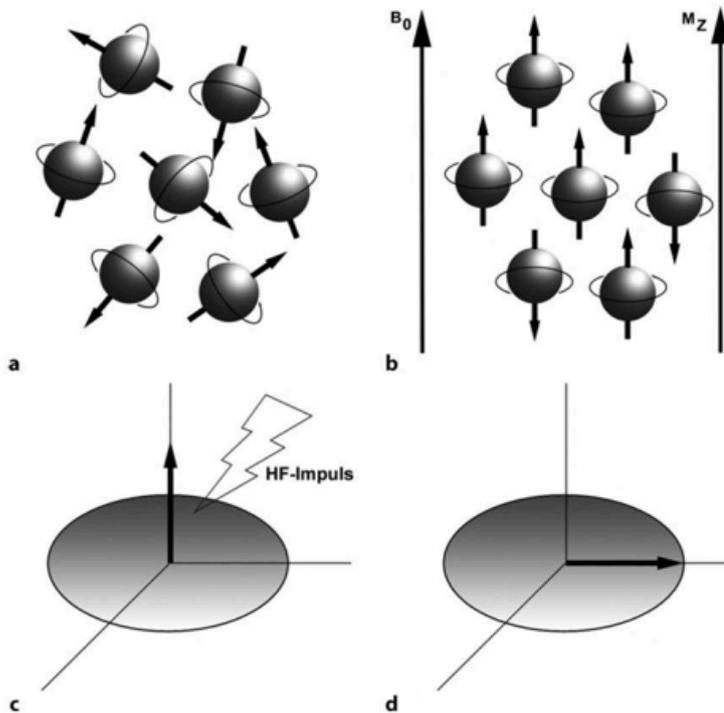


Abbildung 2: Ausrichtung der Wasserstoffatome im Magnetfeld. Spins rotieren um ihre eigene Achse in beliebige Richtungen im Raum (a); sobald ein äußeres Magnetfeld B_0 geschaltet ist, richten sich die Spins in Richtung des Hauptvektors parallel oder antiparallel dazu aus, sog. Längsmagnetisierung (b); sobald ein HF-Impuls geschaltet wird kann eine Auslenkung der Vektoren in einem bestimmten Winkel beobachtet werden, sog. Transversalmagnetisierung (c), wodurch die gesamte Längsmagnetisierung in die xy-Ebene umgeklappt wird und hierauf als Transversalmagnetisierung vorhanden ist (d) [20].

Sobald in dieses stabile Spin-System ein Hochfrequenzimpuls (HF-Impuls) mit einer bestimmten Frequenz, der Larmorfrequenz, zu B_0 pulsartig geschaltet wird, werden die Protonen synchronisiert und es erfolgt eine Kippung der Vektoren in die xy-Ebene (siehe Abb. 2d) [20]. Die Larmorfrequenz kann durch folgende Gleichung bestimmt werden und verhält sich proportional zur Magnetfeldstärke:

$$\omega_0 = \gamma_0 \cdot B_0$$

ω_0 = Larmorfrequenz in Megahertz;

γ_0 = das gyromagnetische Verhältnis für Protonen = 42,58 Hz/Tesla;

B_0 = Magnetfeldstärke in Tesla.

Die Auslenkung erfolgt in einem bestimmten Winkel („flip angle“). Hierbei verlassen die Spins die z-Richtung des Grundmagnetfeldes und klappen in die xy-Ebene. Dieser Vorgang wird transversale Magnetisierung oder auch Quermagnetisierung genannt. Die ursprüngliche Längsmagnetisierung nimmt ab. Aus dem Summenvektor, der sich in der xy-Ebene befindenden Spins kommt es innerhalb der außen anliegenden Empfängerspule zu einer Änderung der Wechselspannung. Dabei wird elektromagnetische Energie frei, welche zum Aufbau von Spannung führt und als Signal übermittelt wird. Im nächsten Schritt kommt es zum Abschalten des Hochfrequenzimpulses, welches eine Relaxation des Atomkernes bewirkt. Dies bedeutet den Verlust der transversalen und einen Wiederaufbau der longitudinalen Magnetisierung [19]. Folgende drei Zeitkonstanten beschreiben den Vorgang der Relaxation: T1, T2 und T2*.

Die Abgabe der transversalen Komponente an die benachbarten Strukturen, das sog. „Gitter“, wird durch die Zeit T1 beschrieben (Spin-Gitter-Relaxation). Hierbei wandert die durch Anlegen des HF-Impulses hervorgerufene transversale Magnetisierung wieder in Richtung der z-Koordinate des äußeren Magnetfeldes B0 in einen niedrigeren, günstigeren Energiezustand zurück (siehe Abb.3). Die frei werdende Energie wird an die Umgebung abgegeben. Entsprechend nimmt auch das MR-Signal ab und im Gegenzug nimmt die Längsmagnetisierung M_z , die Projektion des Magnetisierungsvektors auf die z-Achse, wieder zu. Dieser Vorgang wird auch Longitudinalrelaxation benannt [19].

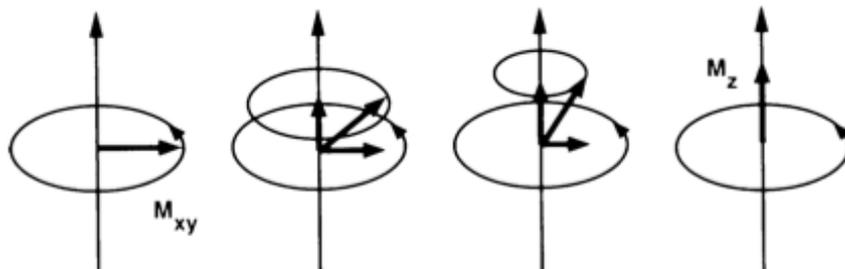


Abbildung 3: Schematische Darstellung der T1-Relaxation. Unter Abgabe von Energie an die Umgebung kippt die Transversalmagnetisierung zurück in die z-Richtung [20].

Die T2-Relaxation bezeichnet die transversale Relaxation. Sie ist definiert als der Abfall auf 37% der ursprünglichen Quermagnetisierung durch Dephasierung des Spins. Zu Beginn des Impulses rotieren die Spins phasenkohärent, also synchron zueinander. Aufgrund der Tatsache, dass jeder Spin ein eigenes kleines Magnetfeld bildet, das B0 überlagert ist, kommt es zur Entstehung kleiner Magnetfeldinhomogenitäten. Dies führt zu einer Abweichung in der Präzessionsgeschwindigkeit und die Phasenkohärenz verliert sich mit der Zeit. Hierbei frei werdende Energie wird von Spin zu Spin ausgetauscht (Spin-Spin-Relaxation) [20]. Das Magnetsignal wird entsprechend geringer, da die transversale Magnetisierung verschwindet (siehe Abb.4).

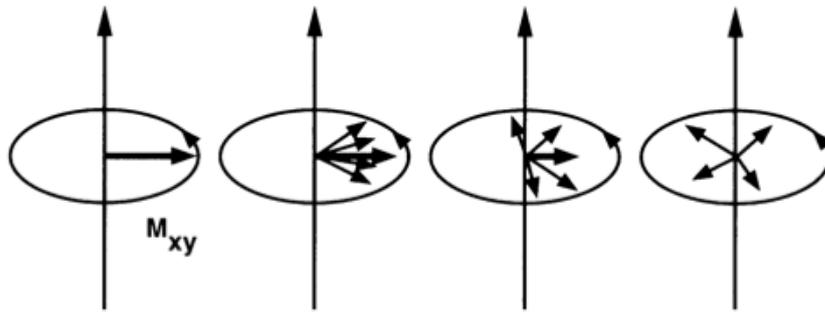


Abbildung 4: Schematische Darstellung von T2 und T2* - Relaxation. Verschwinden des Summenvektors in der xy-Ebene ohne Abgabe von Energie an die Umgebung durch Dephasierung der Spins [20].

Bei fMRT-Aufnahmen wird die Zeitkonstante T2* verwendet. Kleine lokale Magnetfeldinhomogenitäten, z.B. an Gewebegrenzflächen (Luft/Gewebe) können zu einem beschleunigten Abbau der transversalen Magnetisierung und einem schnelleren Abfall des MR-Signals führen („Suszeptibilitätsartefakte“). So kann ein Überschuss an Deoxyhämoglobin im venösen Bereich des Kapillarbettes im Umfeld aktiver Neuronen zu einer Verstärkung der lokalen Magnetfeldinhomogenität im Vergleich zum Ruhezustand mit höherer Oxyhämoglobinkonzentration führen (siehe unten). Es kommt somit bei erhöhter Anzahl an Deoxyhämoglobin zu einer zusätzlichen Dephasierung durch Inhomogenitäten, wodurch das Signal rascher mit der Zeitkonstanten T2* zerfällt [19, 21].

Das Magnetresonanzsignal wird definiert als die Rückkehr des vom HF-Impuls angeregten Spins bis zur Messung des Signals, wobei frei werdende Energie das magnetische Feld von Empfängerspulen verändert und so erfasst wird. Jede Schicht wird mehrmals angeregt und gemessen. Durch die Protonendichte, die größtmögliche Signalstärke, welche durch die Anzahl der maximal erregbaren Protonen innerhalb des Gewebes entstehen kann, wird durch die T1-Gewichtung als auch die T2-Gewichtung der Bildkontrast bestimmt [20]. Die verschiedenen Gewebearten besitzen eine unterschiedliche Relaxationsstärke, was für unterschiedliche Bildkontrastierung ausgenutzt wird. Der Gewebekontrast wird durch Relaxationszeiten und die Protonendichte bestimmt. Eine höhere Protonendichte führt hierbei zu einer höheren Signalstärke. Als „Time of Repetition“ (TR) wird die Zeit zwischen zwei Impulsen beschrieben. Die „Time of Echo“ (TE) bezeichnet hingegen die Zeit zwischen HF-Impuls und Datenaufzeichnung. Kurze TR und TE Zeiten werden bei T1 gewichteten Sequenzen verwendet. Bei T2 gewichteten Sequenzen bedient man sich langer TR und TE Zeiten. Auf diese Weise entstehen Kontrastunterschiede innerhalb eines Bildes und man hat somit die Möglichkeit unterschiedliche Gewebetypen darzustellen [19].

Um den Körper durch einzelne Bildvolumenelemente abbilden zu können (Ortskodierung des Signals), wird eine Fourier-Analyse der Frequenz- sowie Phasenkodierung des Signals eines Volumens oder einer Schicht durchgeführt. Hierbei werden die gewonnenen Daten in ein zweidimensionales Bild umgewandelt.

1.2.2. Physiologische Grundlagen der funktionellen MRT

Um neuronale Aktivitäten gewährleisten zu können, benötigt das Gehirn stets ausreichende Mengen an Glukose, Sauerstoff und ATP [22]. Die Versorgung des Organs wird durch den zerebralen Blutfluss (engl.: cerebral blood flow, CBF) gewährleistet. Funktionelle Bildgebung bedient sich daher der unterschiedlichen Aktivität der Neuronen, dem erhöhten Metabolismus während z.B. der Lösung gestellter Aufgaben und den hieraus resultierenden Änderungen des zerebralen Blutflusses, des Blutvolumens sowie der Änderung des Sauerstoffgehaltes des Hämoglobins [18].

Der benötigte Sauerstoff wird an Hämoglobin gebunden an das Gehirn geliefert. Das Transportmedium Hämoglobin befindet sich nach Bindung des Sauerstoffs in einem oxygenierten Zustand. Die Eisenatome des Hämoglobins sind nun aufgrund kovalenter Bindungen gesättigt und dessen magnetische Eigenschaften dadurch maskiert. Daher besitzt das Transportmedium kein magnetisches Moment und befindet sich in einem diamagnetischen Zustand. Dies bedeutet, dass es zu keinerlei Beeinflussung eines von außen angelegten Magnetfeldes kommt. Befindet sich das Hämoglobin hingegen im desoxygenierten Zustand weist es aufgrund der vier ungepaarten Elektronen des Eisenatoms paramagnetische Eigenschaften auf [23]. Dies führt zu Inhomogenitäten innerhalb des lokalen Magnetfeldes und es kommt es zu einer Beeinträchtigung des von außen angelegten Magnetfeldes. Dies bewirkt eine Beschleunigung der Dephasierung des Kernspins. Die folgende Verkürzung der transversalen Relaxationszeit in der Umgebung des Hämoglobins (T_2^*) führt dann zu einer Verminderung des Signals. Bereits 1936 wurden von Pauling et al. die paramagnetische Eigenschaft des desoxygenierten Hämoglobins beschrieben [23].

Ogawa et al. gelang 1990 die Entdeckung des „blood oxygen level dependency“ BOLD-Effektes. Dieser beschreibt die Abhängigkeit des MRT-Bildsignals unter anderem vom Sauerstoffgehalt des Hämoglobins der Erythrozyten im Blut [24].

So führt die erhöhte neuronale Aktivität über die sog. neurovaskuläre Kopplung zu Änderungen des BOLD-Signals. Hierbei kommt es infolge eines erhöhten Energieverbrauches zu einem relativen Mangel an Glucose und so zu einem regional kompensatorisch verstärkten Blutfluss sowie zu einer Steigerung des Blutvolumens. Dies führt zu einem Überangebot an oxygeniertem Hämoglobin. Als Folge nimmt der Anteil von oxygeniertem Hämoglobin im Verhältnis zum desoxygenierten Hämoglobin im venösen Bereich des Kapillarbettes im Umfeld von aktiven Nervenzellen zu. Dieses Missverhältnis führt zu einem Rückgang der Magnetfeldinhomogenitäten im Umfeld. Hierauf folgt eine langsamere Dephasierung der Protonenspins in der angeregten Schicht. Dies bedeutet einen Signalanstieg im T_2^* -gewichteten Gradientenbild der aktivierten Hirnregion. Dadurch wird eine fast millimetergenaue räumliche Auflösung und eine wenige Sekunden genau messende Aufnahme neuronaler Aktivität generiert. Funktionelle Konnektivität nach visueller Stimulation im Gehirn von Probanden stellten Ogawa et al. erstmals 1992 dar [25].

Zur Messung des BOLD-Signals und damit zur Abbildung von metabolischen Veränderungen bedient sich die funktionelle Magnetresonanztomographie T2*-gewichteter echo-planar-imaging Sequenzen (EPI) [19]. Hierbei wird eine einzige Anregung genutzt und anschließend alle Daten mittels Gradientenechotechnik gesammelt. So kann eine Schicht in einem Volumen innerhalb weniger als 100 ms erstellt werden und im gleichen Zug die Anfälligkeit gegenüber Bewegungsartefakten minimiert werden.

Der zeitliche Verlauf des BOLD-Signals kann in mehrere Schritte untergliedert werden (siehe Abb.5). Zunächst kommt es bedingt durch neuronale Aktivität bestimmter Hirnareale zu einer Zunahme des desoxygenierten Hämoglobins. Die gesteigerte Aktivität geht mit einer Depolarisation des Membranpotentials der Neuronen einher und benötigt Sauerstoff. Kompensatorisch kommt es zu einer Zunahme des CBF, welcher einen erhöhten Einstrom von oxygeniertem Hämoglobin bewirkt. Das Maximum des BOLD-Signals tritt nach ca. 4-6 Sekunden ein. Nach einem Peak kommt es zur Relaxation, der Rückkehr auf Ruhenniveau mit evtl. kurzzeitig auftretendem negativen Signalabfall [26].

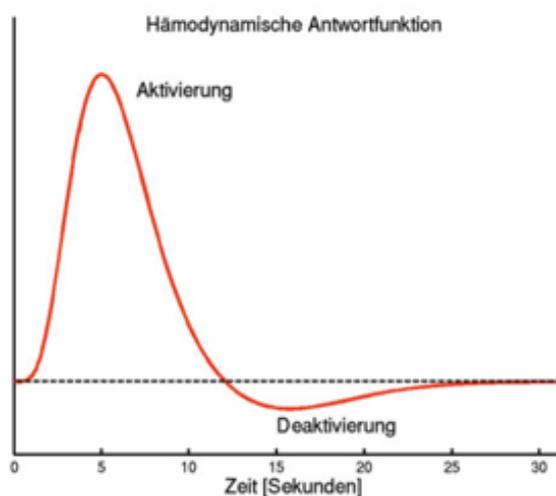


Abbildung 5: Hämodynamische Antwortfunktion. Das BOLD-Signal ist abhängig vom Kohlendioxid- und Sauerstoffgehalt des Hämoglobins. Kommt es in einer bestimmten Region des Kortex zu einer Zunahme der Aktivität, führt der erhöhte Sauerstoffverbrauch aus den lokalen Kapillaren zu einem initialen Anstieg der lokalen Kohlendioxidkonzentration sowie des desoxygenierten Hämoglobins. Nach 2-6 Sekunden kommt es dann zu einem Anstieg des zerebralen Blutflusses und gleichermaßen zu einer erhöhten Konzentration des oxygenierten Hämoglobins. Die Konzentration des desoxygenierten Hämoglobins fällt ab. Diese Wende führt zum BOLD-Signal. Nach einem Peak kommt es zu einer Relaxation, der Rückkehr auf Ruhenniveau, mit evtl. kurzzeitig auftretendem negativen Signalabfall[27].

1.2.3. Independent Component Analysis (ICA)

Bei der ICA [28] handelt es sich um eine Weiterentwicklung der von Karl Pearson entwickelten Hauptkomponenten-Analyse (PCA) [29]. Die ICA ist ein Verfahren um z.B. aus vielen Volumina zeitlich zusammengesetzte fMRT-Daten in einzelne zeitlich und örtlich unabhängige kovariante Komponenten zu zerlegen. Die erste Verwendung der ICA im Zusammenhang mit fMRT-Daten veröffentlichten McKeown et al. 1998 [30].

Zum besseren Verständnis der ICA wird das berühmte „Cocktail Party Problem“ nach Brown et al. herangezogen [31]. In einem Raum voller Stimmen und anderer Geräusche versucht sich ein Gast auf eine einzige Stimme zu konzentrieren und diese aus der Menge von den anderen Geräuschquellen zu isolieren. Beim Menschen erfolgt dies durch das binaurale (beidohrige) Hören. Erfolgt eine Übertragung dieses Phänomens in den Bereich des fMRT-Signals, ergibt sich folgendes Problem: aus einer Massenaufnahme von BOLD-Fluktuationen im Bereich verschiedenster Neuronen soll die Antwort einer einzelnen Nervenzelle herausgefiltert werden. Um die Ursprungssignale voneinander getrennt darstellen zu können, bedient sich die ICA-Analyse der Trennung mehrerer linear zusammengesetzter Signale ohne Kenntnisse über den Mischprozess. Konkret bedeutet dies, dass das statistische Verfahren eine Reihe von Signalen in unkorrelierte, unabhängige und nicht Gauß-verteilte Komponenten ohne jegliche Annahmen zerlegt [32, 33]. Hierbei werden Quellen in bestimmte Komponenten getrennt, welche den beobachteten Signalen wie den räumlich-zeitlichen BOLD-Signalen der funktionellen Datensätze angehören.

Dabei führt ein Gast nicht nur ein Gespräch mit einer bestimmten Person, sondern unterhält sich ebenso mit unterschiedlichen Menschen im Raum. Deshalb ist es möglich, dass eine Quelle nicht nur in einer Komponente vertreten sein kann, sondern dass ein detektiertes BOLD-Signal die Antwort mehrerer verschieden lokalisierter Komponenten widerspiegeln kann. Die ICA extrahiert daher funktionelle Netzwerke durch Identifizieren von räumlich unabhängigen und zeitlich synchronen Regionen des Gehirns, ohne vorher bestimmte Annahmen getroffen zu haben [31, 34, 35].

Der funktionelle MRT-Datensatz setzt sich aus einer Menge an n Voxeln bei p Messzeitpunkten zusammen und bildet eine Matrix X aus $p \times n$ [32]. Ähnlich dem Cocktailparty-Phänomen besteht der Datensatz aus Hintergrundrauschen (A) und wichtigen Signalquellen (S). Die Ursprungssignale sind daher nicht statistisch unabhängig voneinander, sondern durch die „mixing-matrix“ A miteinander vermischt worden (siehe Abb.6). Daher ist es nicht möglich, Rückschlüsse auf die Ursprungssignale innerhalb dieser Matrix X zu ziehen. Die ICA zerlegt die Schallquellen in ihre Ursprungssignale, ohne von den weiteren Signalquellen gestört oder überlagert zu werden. Verdeutlicht wird dies durch die Gleichung:

$$X = A \times S$$

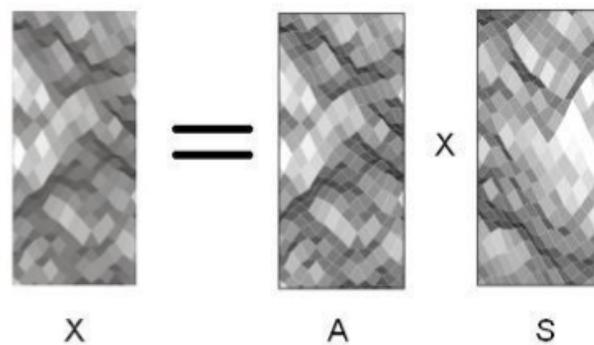


Abbildung 6: Signalvermischung. Die Ursprungssignale werden durch Multiplikation mit „mixing-matrix“ A zur Matrix X vermischt [36].

Mittels der „mixing-matrix“ A wurden die Ursprungssignale S zur Matrix X vermischt. Matrix X ist ein Signalgemisch und erlaubt keine direkten Rückschlüsse auf Ursprungssignale. Um nun die Ursprungssignale S aus der „mixing-matrix“ ermitteln zu können, muss als erster Schritt eine „unmixing-matrix“ W konstruiert werden (siehe Abb.7). Diese versucht die Vermischung rückgängig zu machen, die Ursprungssignale S aus Matrix X zu extrahieren und mittels Ergebnismatrix Y darzustellen [36, 37].

Einen wichtigen Schritt stellt hierbei die Voraussetzung dar, dass die Anzahl der Messzeitpunkte p mehr oder gleich der Anzahl der Ursprungssignale q sein muss [32]. Hieraus ergibt sich die Gleichung:

$$\mathbf{S} = \mathbf{W} \mathbf{x}$$

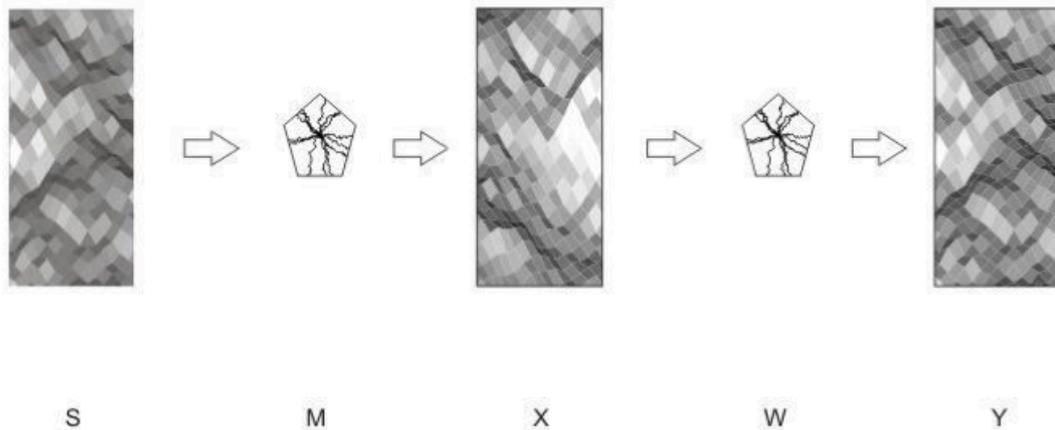


Abbildung 7: ICA Modell. Mittels „mixing-matrix“ M werden die Ursprungssignale S zur Matrix X vermischt. Aus Matrix X können mit Hilfe der „unmixing-matrix“ W die Ursprungssignale als Ergebnismatrix Y berechnet werden [36].

Hierbei wird allerdings das Hintergrundrauschen („noise“) vernachlässigt. Aufgrund der Annahme, dass es sich um ein Gauß-normalverteiltes Rauschen handelt, kann es so zu Interpretationsfehlern des BOLD-Signals kommen. Einen Lösungsansatz für dieses Problem stellt die Durchführung der „Probabilistic Independent Component Analysis“ (PICA) dar, welche eine Unterscheidung zwischen Artefakten und relevanten Signalen trifft (siehe Kapitel 3.5.1).

Aufgrund der Limitationen der ICA bezüglich der Unwissenheit über „mixing-matrix“ und der Ursprungssignale lassen sich diese nicht in ihrer absoluten Höhe oder Reihenfolge wiedergeben. Ein weiterer Nachteil der ICA besteht in der Nicht-Unterscheidung zwischen positiven sowie negativen Signalen [38].

1.3. Kortikale Ruhenetzwerke und ihre funktionelle Konnektivität

Die funktionelle Bildgebung beschäftigte sich lange Zeit mit der Erforschung von Gehirnregionen, welche eine erhöhte neuronale Aktivität bei Durchführung bestimmter sensorischer, motorischer oder kognitiver Aufgaben gezeigt haben [39].

Ein neuer Ansatz untersucht das Gehirn während des sog. „resting state“ (Ruhebedingungen). Dies bedeutet, dass der wache Proband entspannt und möglichst an nichts Bestimmtes denkend im Kernspintomographen liegt. Hierbei zeigte sich, dass auch in Abwesenheit externer Stimuli oder bestimmter Aufgaben eine synchronisierte neuronale Aktivität bestimmter Hirnregionen besteht [40, 41]. Mittels fMRT können die sog. „Ruhenetzwerke“ aufgezeigt werden, welche sich aus Gehirnregionen zusammensetzen, die durch spontane, synchronisierte, niederfrequente (0,01 – 0,1 Hz) Signalschwankungen im BOLD-Signal funktionell miteinander verknüpft sind [32, 40, 42]. Diese Verbindung über das BOLD-Signal wird als „funktionelle Konnektivität“ bezeichnet [1, 42, 43]. Die niedrig-amplitudigen Signaländerungen wurden in früheren fMRT Untersuchungen als Hintergrundrauschen („Noise“) gedeutet. Biswal et al. gelang es 1995 unter Ruhebedingungen eine hohe zeitliche Korrelation von BOLD-Zeitreihen zwischen dem linken und rechten primären motorischen Kortex aufzuzeigen [41]. Dies erhärtete die Annahme, dass es auch unter Ruhebedingungen zu einer Kommunikation und dem Austausch von Informationen zwischen anatomisch getrennten Arealen kommt. Hierauf folgten zahlreiche Studien, welche Netzwerke intrinsischer Konnektivität fanden. Diese entsprachen den schon zum Teil in den Aktivierungsstudien aufgezeigten funktionell relevanten Netzwerken, wie zum Beispiel den auditorischen oder visuellen Netzwerken.

Als eine der ersten beschrieben Raichle et al. 2001 eines dieser Ruhenetzwerke, das sog. „Default Mode Network“ (DMN). In diesem Netzwerk konnte speziell unter Ruhebedingungen eine Zunahme der Konnektivität und beim Ausführen verschiedener Aufgaben eine Abnahme dieser beobachtet werden. Anatomisch gesehen setzt sich das DMN aus mehreren Untersystemen zusammen, u.a. aus Hirnstrukturen wie dem ventralen anterioren cingulären Kortex, dem medialen präfrontalen Kortex, dem orbitofrontalen Kortex, dem posterioren cingulären Kortex mit angrenzendem Precuneus, dem inferioren parietalen Kortex und einer temporal gelegenen Region, welche den parahippokampalen Gyrus beinhaltet [44-46]. Als Funktion wurden ihm u.a. das Gedankenwandern, das episodische Gedächtnis und das Selbstreflektieren zugeteilt [47, 48]. Hier kommt es beim ungerichteten Abschweifen der Gedanken zu einer Zunahme der Konnektivität im DMN bzw. zu einer verstärkten Rekrutierung von Arealen, welche dem DMN angehören. Im gleichen Zug nimmt mit abnehmender externer Anforderung an die Probanden z.B. das Gedankenwandern und somit die Konnektivität im DMN zu.

In den letzten Jahren wurden weitere Ruhenetzwerke gefunden und konnten in den in der Folge durchgeführten Studien fortwährend regelmäßig repliziert werden. Diese beinhalten u.a. das motorische [41], das visuelle, das auditorische [49], das Sprach- [43], das Gedächtnis- [50], das dorsale und ventrale Aufmerksamkeits- [51] und das DMN [47, 52].

Eine Übersicht über die in den letzten Jahren kontinuierlich bei Analysen erhaltenen Ruhenetzwerke bieten Biswal et al. im Rahmen einer Multicenter-Studie, die an über 1000 Probanden durchgeführt wurde [1]:

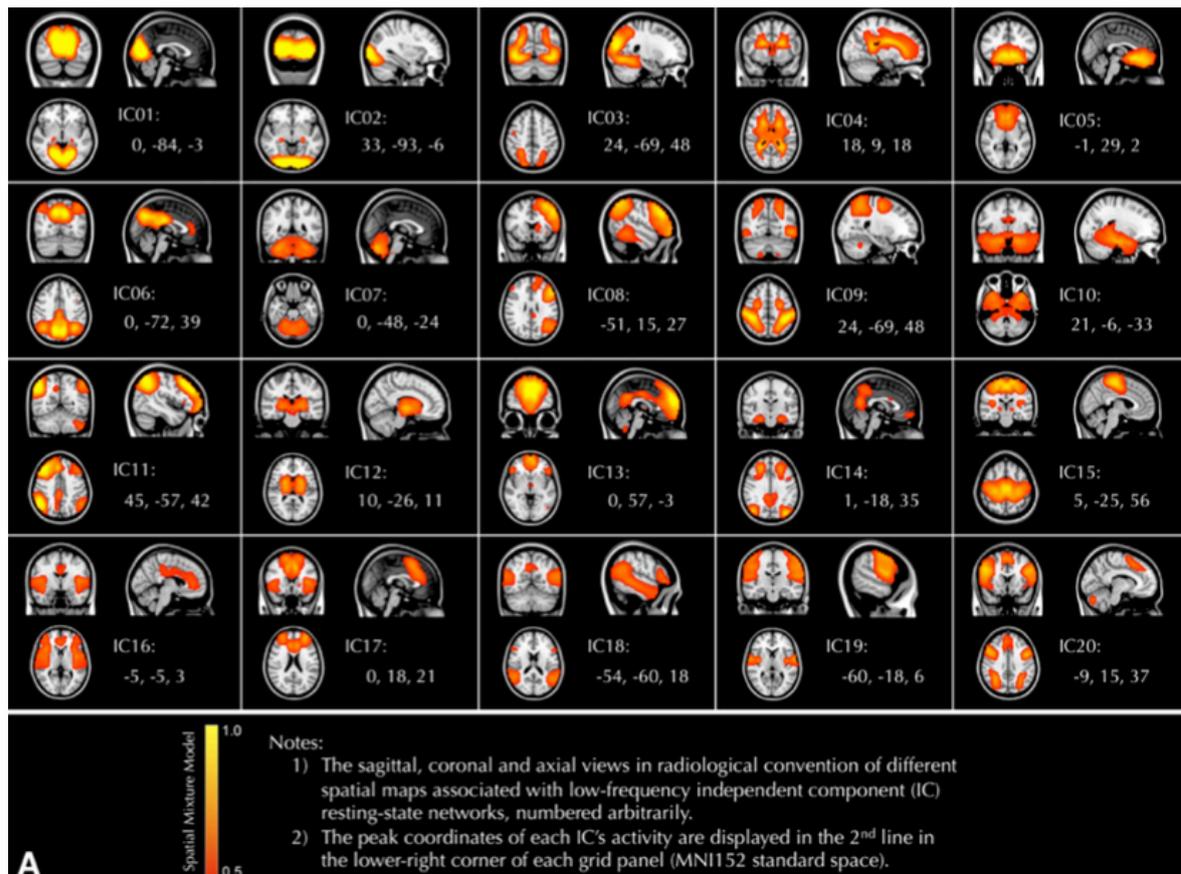


Abbildung 8: Übersicht über die in den letzten Jahren detektierten Ruhenetzwerke. Es werden eine koronare, sagittale und axiale Ansicht der von Biswal et al. beschriebenen Konnektivitätsmuster gezeigt. Die linke Hemisphäre wird auf der rechten Bildseite dargestellt [1].

Wie in Abbildung 8 abgebildet stellen IC 01 und IC02 z.B. Anteile der visuellen Netzwerke dar. Die Hauptkomponenten erstrecken sich vor allem über die okzipitalen Gehirnabschnitte. Ebenso werden die anterioren sowie posterioren Anteile des DMN wie bereits oben beschrieben als IC 13 und IC 06 abgebildet. IC 07 beinhaltet Anteile des Kleinhirns und wird als zerebelläres Netzwerk beschrieben. Das sog. laterale exekutive Netzwerk erstreckt sich über laterale Anteile des frontalen, temporalen und okzipitalen Kortex. Eine erhöhte Konnektivität im Bereich der Hörrinde stellt sich in IC 19 sowie IC 15, dem sensomotorischen Netzwerk dar.

Noch ist der Ursprung bzw. der physiologische Hintergrund dieser Konnektivitätsverbunde nicht abschließend geklärt. Mittels zahlreicher Studien wurden einige Erklärungsansätze beschrieben. Zum einen wird vermutet, dass die synchron ablaufenden Ruhefluktuationen Verarbeitungsprozesse und Interpretationen von Informationen darstellen [53]. Ebenso wird die intrinsische Aktivität häufig mit unterschiedlichen Arten von Denkprozessen in Verbindung gebracht [50]. Durch die Beteiligung gewisser Strukturen wird diese These weiter gestützt. So sind Anteile des parietalen Kortex z.B. am episodischen Gedächtnis beteiligt. Dem medialen präfrontalen Kortex, einem Bestandteil des DMN, kann eine erhöhte Konnektivität bei selbstbezogenem Denken und dem Abrufen autobiographischer, persönlich relevanter Erinnerungen nachgewiesen werden. Es ist daher naheliegend die Vermutung zu äußern, dass die Konnektivität in Ruhe z.B. unterstützende Abläufe beim selbstbezogenen Denken und Verarbeiten persönlich relevanter Erinnerungen darstellt. Dadurch kann z.B. der Gedächtnis- oder Erinnerungsprozess unterstützt werden [50].

1.4. Vorangegangene Studien

Im Jahre 2004 gelang es Buysse et al. bei der Durchführung einer ^{18}F -Fluordesoxyglucose Positronen-Emissions-Tomographie Unterschiede in der Stoffwechselaktivität verschiedener Gehirnareale zu detektieren [54]. Hier zeigten gewisse Strukturen, wie z.B. die posterioren Anteile des Hypothalamus, der rechte temporale Kortex sowie der Occipitallappen, am Morgen einen geringeren Glucoseverbrauch als am Abend. Im Jahre 2007 unterstützten Toth et al. mittels der Durchführung einer low-resolution Elektromagnetotomographie die Annahme, dass verschiedene kortikale Aktivitätsareale tageszeitlichen Schwankungen unterliegen [55]. Schließlich schafften es Schmidt et al. 2009 bei der Durchführung einer fMRT Studie den Zusammenhang des Nucleus suprachiasmaticus mit dem Chronotyp und homeostatischen Prozessen innerhalb eines Individuums nachzuweisen [56].

Bisher befassten sich nur sehr wenige Studien mit dem tageszeitlichen Verlauf der Konnektivität innerhalb der Ruhenetzwerke und mit der Frage, ob die detektierte funktionelle Konnektivität in Ruhenetzwerken hierbei tageszeitlichen Schwankungen unterliegt. Einzelne Studien konnten feststellen, dass bestimmte Gehirnareale durchaus einem 24 Stunden Rhythmus folgen [3]. In neuesten Studien konnten innerhalb einzelner Ruhenetzwerke während resting-state Bedingungen Unterschiede bezüglich des Ausmaßes ihrer tageszeitlichen Schwankungen festgestellt werden. Die größten Schwankungen in jungen kognitiv gesunden Probanden zeigen laut Blautzik et al. das DMN und das sensomotorische Netzwerk. Hier sind v.a. die dorsal gelegenen Untersysteme des DMN beteiligt, welche u.a. den Precuneus und den posterioren Gyrus cinguli beinhalten. Wohingegen Konnektivitätsareale, welche an der Steuergewalt (exekutives Kontrollnetzwerk) beteiligt sind, über den Tag hinweg stabil verlaufen [3].

Zugleich gelang es in mehreren Studien einen potentiellen Einfluss von unterschiedlicher Ernährung auf den Gehirnstoffwechsel und somit auf das BOLD-Signal festzustellen. Noseworthy et al. stellten 2003 fest, dass sich fettreiche Ernährung negativ auf den Gehirnstoffwechsel und das BOLD-Signal auswirken kann [57]. Ebenso beschrieben Duffy et al. 2002, dass es während der Durchführung zirkadianer Studien wichtig sei, konstante Bedingungen einzuhalten. So können Änderungen in der Ernährung oder ein veränderter Schlaf-Wachrhythmus während Untersuchungen zu einer Beeinflussung zirkadianer Schrittmacher und letztendlich zu einer veränderten neuronalen Konnektivität führen [58].

2. Zielsetzung

Zielsetzung dieser Arbeit waren die Durchführung einer fMRT-Studie zur Darstellung funktioneller Konnektivitäten unter „resting-state“ Bedingungen und die Untersuchung tageszeitlicher Fluktuationen dieser Netzwerke. Berücksichtigt wurden dabei der Chronotyp und der individuelle Aufwachzeitpunkt der Probanden. Im Vergleich zu früheren Studien [3] wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit zusätzlich eine potentielle Einflussnahme der Nahrungsaufnahme auf Schwankungen der funktionellen Konnektivität in Ruhenetzwerken im Tagesverlauf berücksichtigt, indem die Probanden isokalorisch ernährt wurden.

Folgende Punkte wurden analysiert:

- 1) Netzwerkpräsentation
- 2) Rhythmisitätsanalyse der Konnektivitätsmuster unter isokalorischer Ernährung

3. Material und Methoden

3.1. Probanden

An der Studie nahmen insgesamt 27 Probanden teil. Die Studienpopulation bestand aus 14 Frauen und 13 Männern im Alter von 20 bis 28 Jahren. Der Altersdurchschnitt betrug 24,22 Jahre (SD: \pm 1,8 Jahre). Vor Studienbeginn wurde eine Schwangerschaft der weiblichen Studienteilnehmer mittels eines Schwangerschaftstests ausgeschlossen.

Rekrutiert wurden die Personen aus dem Bekannten- bzw. Kommilitonenkreis. Von den anfänglich 28 Personen musste ein Proband aufgrund klaustrophobischer Ängste während der MRT-Messung die Studie abbrechen.

Die Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien waren:

- Alter zwischen 18 und 30 Jahren
- Nichtraucher
- kein Schichtdienst in den letzten 3 Monaten
- keine neurologische oder psychiatrische Erkrankung
- kein Substanzmissbrauch in den letzten 3 Monaten
- keine Substanzabhängigkeit
- keine Kontraindikation bezüglich einer Magnetresonanztomographie, wie Metallimplantate, Herzschrittmacher, Insulinpumpe, Cochleaimplantat, Klaustrophobie, Metallsplittverletzung, Tätigkeit in der metallverarbeitenden Industrie oder Zahnspange

Die Probanden wurden mittels standardisierter Aufklärungsbögen über den gesamten Ablauf der Studie, die Risiken und die Kontraindikationen der MRT-Untersuchung informiert und unterzeichneten eine Einverständniserklärung über die freiwillige Teilnahme an der Studie sowie die Erklärung zum Datenschutz. Beide Dokumente sowie die Durchführung der Studie wurden im Vorfeld von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigt. Das Einverständnis zur Übermittlung möglicher Zufallsbefunde an den Hausarzt wurden ebenso von den Probanden unterzeichnet. Am Ende des Studientages wurde jedem Teilnehmer eine Aufwandsentschädigung und eine CD mit der persönlichen anatomischen MRT-Sequenz ausgehändigt.

3.2. Untersuchungsablauf

Die Hauptstudie wurde vom 04.08.2012 bis 16.09.2012 im Institut für klinische Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München, Campus Innenstadt durchgeführt. Mittels dreier Fragebögen wurden die Probanden rekrutiert. Von 60 befragten Personen erfüllten 28 Probanden die Voraussetzungen für die Studienteilnahme.

Vor Untersuchungsstart beantworteten sie die unter Gliederungspunkt 3.4 aufgeführten Fragebögen.

Ihrem Chronotyp entsprechend bekamen die Probanden einen Messtermin zugewiesen. Je Untersuchungstag befanden sich 4 Personen im Institut für Klinische Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München, Campus Innenstadt. Sie wurden in festen Zeitabständen von 2 Stunden im MRT untersucht. Die 6 Messungen fanden zwischen 8:30 und 21:00 Uhr statt.

Die Person mit frühem Chronotyp machte den Anfang und Probanden mit spätem Chronotyp wurden am Schluss des jeweiligen Durchganges gemessen (siehe Kapitel 3.4.2). Hierdurch wurde gewährleistet, dass sich alle Probanden gemäß ihrem Chronotyp in der gleichen Stundenanzahl nach ihrer berechneten Mitternacht befanden.

In einem separaten Raum wurden vor Beginn des jeweiligen MRT-Messvorganges durch einen Anästhesisten für weitere Forschungsthemen die Vitalparameter (Herzfrequenz, Blutdruck, Blutsauerstoffsättigung etc.) jedes einzelnen Probanden erhoben. Vor jeder MRT-Untersuchung mussten die Probanden Gegenstände, wie Mobiltelefone, Kreditkarten oder Schmuck ablegen. Zur Minimierung der Lärmbelästigung trugen die Probanden Ohrstöpsel und Kopfhörer. Zwischen Kopfhörer und Kopfspule wurde mittels Schaumstoffeinsätzen jeglicher Freiraum geschlossen um in den gewonnenen Bildern Bewegungsartefakte zu minimieren. Hierauf folgte die MRT-Messung. Der erste Scan nahm 20 Minuten (Anatomie- und EPI-Sequenz – Erläuterungen siehe Kapitel 3.3) in Anspruch, wohingegen die folgenden Messungen 15 Minuten dauerten. Während des Scans wurden die Probanden dazu aufgefordert, ihre Augen geschlossen zu halten, ruhig liegen zu bleiben, möglichst an nichts Bestimmtes zu denken und nicht einzuschlafen [53].

Im Anschluss an jede MRT-Untersuchung wurde für andere Fragestellungen die Pupillenweite des Probanden festgehalten. Jeweils nach dem ersten, dritten und fünften Scan wurde ebenfalls für weitere Forschungsthemen eine EEG-Messung durchgeführt. Zwischen den Messungen waren die Probanden angehalten, den radiologischen Warteraum nicht zu verlassen, da es durch Lichteinstrahlung, z.B. durch Sonnenschein, zu Veränderungen in der zirkadianen Rhythmik und neuronalen Aktivität kommen kann [59, 60]; auf diese Weise sollten zwischen den verschiedenen Untersuchungstagen für alle Studienteilnehmer konstante Untersuchungsbedingungen erreicht werden. Die Auswertung der EEG-Daten und der Vitalparameter ist nicht Bestandteil der Dissertation.

Die Probanden folgten einem vorgegebenen Musterernährungsplan. Die Gesamtkalorienmenge sollte nach jeder abgeschlossenen Untersuchung konstant bleiben (isokalorisch). Durch die ausführliche Auflistung nahmen die Probanden nach jedem Messvorgang 200 kcal zu sich; als einziges Getränk stand Wasser ad libitum zur Verfügung. So konsumierten die Probanden nach dem ersten Scan Brot und Käse, nach dem zweiten Untersuchungslauf einen Joghurt und einen Apfel. Brot und Lachsschinken folgte nach der dritten Untersuchung. Nach dem vierten Durchgang gab es einen Müsliriegel sowie eine Banane. Den Abschluss bildete eine Scheibe Brot mit Kräuterquark.

Zusätzliche Nahrung oder koffeinhaltige Getränke wurden am Untersuchungstag nicht konsumiert.

3.3. Studienprotokoll

Die anatomischen sowie funktionellen Messungen wurden in einem 3.0 Tesla Magnetresonanztomographen (Philips Achieva TX, Niederlande) des Instituts für Klinische Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München, Campus Innenstadt, unter Verwendung einer 32-Kanal-Kopfspule aufgenommen.

Die anatomischen Aufnahmen wurden mittels einer standardisierten, hochauflösenden, sagittalen „Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo“-sequenz (MPRAGE) erfasst. Das Field of View (FoV) betrug 240 x 188 mm, die räumliche Auflösung 1 x 1 x 1mm, die Time of Repetition (TR) 8200 ms, die Time of Echo (TE) 3,7 ms, der Flip Angle (FA) betrug 8°. Insgesamt wurden 220 Schichten in 3:06 Minuten aufgenommen.

Anhand einer BOLD-sensitiven axialen EPI-Sequenz wurden die funktionellen Aufnahmen gewonnen. Das FoV betrug 224 x 235 mm, die räumliche Auflösung 3 x 3 x 3 mm und der FA 90°. Die TR betrug 2500 ms und die TE 30 ms. Für jeden Probanden wurden insgesamt 180 Volumen aufgenommen.

3.4. Materialien

3.4.1. Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1972)

Innerhalb dieses Testverfahrens werden dem Probanden zehn Fragen gestellt, die herausfinden sollten mit welcher Hand verschiedene Tätigkeiten bewältigt werden. Dabei lässt sich ein „laterality quotient“ (LQ) berechnen [61]. Von der Studie wurden Personen mit $LQ < 70$ ausgeschlossen, da hier die Rechtshändigkeit nicht ausreichend nachgewiesen werden konnte.

3.4.2. MCTQ

Der „Munich Chronotype Questionnaire“ (MCTQ) gibt Auskunft über das Schlaf- und Wachverhalten der Probanden an freien bzw. an Arbeitstagen der letzten vier Wochen [4, 59]. Anhand des um Prof. Dr. Till Roenneberg im Institut für Medizinische Psychologie der LMU München entwickelten Fragebogens lassen sich Informationen über Zeitpunkt des Schlafbeginns, der Einschlafdauer, der Zeit zwischen Erwachen und Aufstehen und der Schlafdauer gewinnen. So kann jedem Individuum ein Chronotyp zugeteilt werden. Dieser wird als Zahlenwert durch den sog. „mid sleep on free days“ (MSF) angegeben. Er definiert den zeitlichen Mittelpunkt zwischen Einschlafzeitpunkt und dem Zeitpunkt des Erwachens an freien Tagen. Dies bedeutet Tage, an denen das betreffende Individuum nicht einem bestimmtem Tagesplan, wie z.B. einer Schichtarbeit folgen muss und dadurch über Schlaf- und Wachzeiten frei bestimmen kann. Wird dabei ein möglicher, während der Arbeitswoche entstandener Schlafdruck bei Schlafdefizit berücksichtigt, wird der MSFsc (hierbei steht „sc“ für „sleep corrected“) benutzt. Durch diesen Wert kann jedem Individuum ein individueller Chronotyp zugeteilt werden [4, 59].

$$\text{MSF} = (\text{Einschlafzeit} + \text{Schlafdauer an freien Tagen}) / 2$$

Geht ein Proband beispielsweise um 2 Uhr morgens schlafen und steht am nächsten Morgen um 10 Uhr auf, befindet sich sein MSF bei 6 Uhr morgens.

$$\text{MSFsc} = \text{MSF} - (\text{Schlafdauer an freien Tagen} - \text{wöchentliche, durchschnittliche Schlafdauer}) / 2$$

An der Studie nahmen lediglich Probanden mit einem MSFsc (Chronotyp) von 3,0 bis 7,0 teil. Je nach ihrem Chronotyp wurden die Probanden am jeweiligen Untersuchungstag gestaffelt einbestellt. Die Person mit frühem Chronotyp (MSFsc: 3.0 – 4.0) machte den Anfang, danach wurden Probanden mit MSFsc 4.0 – 5.0, gefolgt von MSFsc 5.0 – 6.0 und schließlich MSFsc 6.0 – 7.0 gemessen. Ziel dieser Staffelung war es den individuellen Tagesrhythmus und somit die Innere Uhr möglichst nicht zu beeinträchtigen.

3.4.3. PSQI

Buysse et al. stellten 1989 den „Pittsburgh Sleep Quality Index“ (PSQI) vor [62]. Durch Verwendung des Fragebogens werden retrospektiv für einen Zeitraum von vier Wochen die Häufigkeit von Schlafstörungen, die Einschätzung der Schlafqualität, die gewöhnlichen Schlafzeiten, die Einschlafzeit, die Schlafdauer, die Verwendung von Schlafmedikamenten und die Tagesmüdigkeit erfragt [62]. Die sieben Komponentenscores werden mit 0 - 3 bewertet. Der Gesamtscore ergibt sich aus der Summation der Komponentenscores mit einer Werteskala von 0 – 21 Punkten. Je höher die Punkteanzahl, desto höher ist der Ausprägungsgrad einer Schlafstörung und entspricht einer schlechteren Schlafqualität des Probanden. Bis 5 ist die Person ein gesunder Schläfer, bei 6-10 ein schlechter Schläfer und liegt der erzielte Wert über 10 leidet die Person an chronischen Schlafstörungen [54]. Bei dieser Studie wurden Personen mit einem Wert größer fünf ausgeschlossen.

3.5. Datenanalyse

Die Verarbeitung und Auswertung der MRT-Rohdaten erfolgte mit den Softwarepaketen des „Oxford Centre for functional MRI of the brain“ (FMRIB Software Library, FSL), Version 5.0 und der „Analysis of Functional Neuro-Images“ (AFNI, Bethesda, MD) [1, 63].

3.5.1. Präprozessierung

Um optimale Voraussetzungen für die statistische Auswertung und die Vergleichbarkeit funktioneller Datensätze der einzelnen Probanden zu schaffen, wurden die MRT-Daten vorverarbeitet. Im Einzelnen wurden eine Schicht-Scanzeit-Korrektur, eine Bewegungskorrektur, eine örtliche und zeitliche Glättung sowie eine Hoch- und Tiefpassfilterung durchgeführt.

Als erster Schritt erfolgte zur präziseren Datenanalyse das Entfernen aller Bildpunkte aus den T1-MRT-Aufnahmen, welche nicht als Gehirngewebe klassifiziert wurden. Hierzu wurde das Software-Paket AFNI verwendet.

Ein darauffolgender Schritt beinhaltete die Korrektur der EPI-Daten auf Bewegung anhand des FSL „Motion Correction using FMRIB’s Linear Image Registration Tool“ (MCFLIRT). Obwohl die Probanden dazu angehalten wurden, sich nicht zu bewegen, können kleinste Bewegungen aufgrund z.B. des Herzschlages und der Atmung nicht vermieden werden. Das kann zu Artefakten im Signalverlauf führen, da zur Analyse des Signals der zeitliche Verlauf des BOLD-Signals eines jeden Voxels registriert wird. Kommt es während der Aufnahme zu einer minimalen Verschiebung des Kopfes, führt dies zu einer Verfälschung des Signals des einzelnen Voxels, dieses ist nicht mehr deckungsgleich und verfälscht den Signalverlauf. Aus diesem Grund wurde zur Bewegungskorrektur die erste Aufnahme einer Bildreihe als Referenzbild herangezogen und alle folgenden Aufnahmen durch Verschiebung, Drehung und Kippen an dieses erste Bild angeglichen. Dadurch wird eine größtmögliche Anpassung der Aufnahmen an das Referenzbild erzielt [64, 65].

In einem weiteren Schritt wurde das sog. räumliche Glätten („spatial-smoothing“) durchgeführt. Das „Smoothing“ verbessert im Allgemeinen die Validität statistischer Tests und die Anzahl der falsch positiven Ergebnisse wird geringer. Hierbei wird ein Mittelwert des Signals über eine bestimmte Gruppe von räumlich benachbarten Bildpunkten berechnet. Geglättet wurde mittels eines 6-mm „Full Width at Half Maximum“ (FWHM) breiten isotropen Gauß-Filters, welcher durch Grauwertvergleich benachbarter Voxel im Abstand von 6 mm unter Beachtung der Gauß’schen Normalverteilung arbeitet. Dies hat zum Vorteil, dass der Unterschied zwischen Rauschen und den wesentlichen Signalen deutlicher ist als in einem kleineren Volumen.

Somit kommt es zu einer Erhöhung des Verhältnisses zwischen Signal zu Rauschen, da es eine Mittelung mehrerer Voxel darstellt. Allerdings geht dies mit einer Minderung der räumlichen Auflösung einher. Lokale Änderungen neuronaler Aktivität resultieren in Änderungen des lokalen BOLD-Kontrastes, die wiederum in unterschiedlichen Helligkeitsstufen in den fMRT-Daten sichtbar werden. Diese Helligkeitsänderungen stellen nur wenige Prozent der Bildhelligkeit dar und können deswegen durch zufälliges Rauschen (Helligkeitsveränderungen) überdeckt werden [21, 27].

Der Signalverlauf eines Voxels in einer bestimmten Zeit wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Dazu zählen neben dem BOLD-Signal selbst auch physiologische Parameter wie Herzrhythmus und Atmung, Artefakte durch Bewegung oder geräteeigene Störfaktoren. Einige dieser Störfaktoren besitzen eine bekannte Signalfrequenz, welche durch Setzen bestimmter Hoch-Tiefpassfilter entfernt werden können. Somit wird das durch diese Faktoren entstehende Rauschen verringert und das Verhältnis von Signal zu Rauschen erhöht. Der Hochpassfilter wurde aufgrund der Tatsache, dass die für Ruhenetzwerke typischen BOLD-Fluktuationen in diesem Frequenzbereich anzutreffen sind, bei 0,01 Hz bzw. der Tiefpassfilter bei 0,1 Hz gesetzt [44].

Um T1-Saturationseffekte auszuschließen, wurden die ersten fünf Volumina einer Zeitreihe jeweils verworfen, da eine Stabilisierung des BOLD-Effektes ebenso erst mit einer gewissen zeitlichen Verzögerung eintritt. Ein Volumen bezeichnet die Aufnahme eines Gehirnbildes in mehreren Einzelschichten.

Als nächstes erfolgte die Koregistrierung. Dieser Schritt ermöglicht die Übertragung der anhand hochauflösender T1-Aufnahmen erfassten individuellen Anatomie auf die anatomisch weniger präzisen funktionellen EPI-Bilder eines Individuums; mittels rigid-body-Transformation wurden so funktionelle und anatomische Daten einer Untersuchung zusammengeführt [66].

In einem nächsten Schritt wurde die Normalisierung durchgeführt. Die Normalisierung wird zunächst getrennt für Anatomie-Sequenz und EPI-Sequenz durchgeführt. Hierbei wurde eine lineare affine Transformation mit 12 Freiheitsgraden verwendet. Nach Zusammenführung der Daten wird die hierbei entstehende Matrix in einem nächsten Schritt in ein gemeinsames Koordinatensystem transferiert [65]. Hierfür wurde ein standardisiertes Referenzhirn (MNI 152) verwendet. Es handelt sich dabei um ein durch Mittelung aus 152 Personen erstelltes Standardhirn des Montreal Neurological Institute. So besteht die Möglichkeit eine maximale Vergleichbarkeit der Lokalisation von Aktivierungen zwischen Probanden zu schaffen, indem interindividuelle anatomische Unterschiede der einzelnen Teilnehmer ausgeglichen wurden. Mittels des „FMRIB'S Linear Image Registration Tools“ (FLIRT) wurden diese Prozesse bei der vorliegenden Studie durchgeführt [65].

Anschließend wurden die funktionellen fMRT-Daten mittels des Programms „multivariate Exploratory linear Optimized Decomposition into Independent Components“ (MELODIC), Version 3.10, und der Dualen Regression bearbeitet [1].

Um vergleichbare Ruhenetzwerke in jeder Sitzung darstellen zu können, wurden die während der 6 Messzeitpunkte bei 27 Probanden generierten fMRT-Datensätze örtlich in dem verwendeten Standardgehirn MNI152 verbunden. Dies erlaubt in einem nächsten Schritt das Generieren einer Kovarianzmatrix und die Durchführung einer „Probabilistic Independent Component Analysis“ (PICA) im FSL-Softwarepaket (siehe Kapitel 1.2.3). Die weitere Verarbeitung der Daten beinhaltete zum einen die Durchführung der „maximum-likelihood Estimation“, zum anderen der Hauptkomponentenanalyse (engl.: Principle Component Analysis, PCA) und des Weiteren der Z-Score Statistik. Eine Berechnung der „Mixing Matrix“ A erfolgt durch die „maximum-likelihood Estimation“. Hierbei wird eine Schätzung verschiedener Parameter aus einer Stichprobe durchgeführt und damit Aussagen über die vorliegende „Mixing-Matrix“ A getroffen [32, 67]. Daraufhin erfolgt eine lineare Transformation der Daten über die Noise-Kovarianzmatrix. Im nächsten Schritt findet die PCA Anwendung indem die Anzahl der unabhängigen Komponenten über einen Bayesschen-Algorithmus geschätzt wird [36]. Anhand der Verwendung eines „fixed-point-iterations-Algorithmus“ kann die Abweichung der Variablen von der Normalverteilung bestimmt werden. Somit kann durch den Vergleich mit der Normalverteilung eine Aussage über die Validität der Daten getroffen werden [67]. Die statistische Signifikanz wird anhand eines Z-Scores ermittelt. Dabei werden die IC-Rohdaten durch den Standardfehler des Noise dividiert [36]. Die hierbei prozessierten Datensätze wurden dann mittels MELODIC 3.10 und dualer Regression analysiert. Mittels der durchgeführten unabhängigen Komponentenanalyse (engl.: independent component analysis, ICA) erfolgte eine Aufspaltung der vierdimensionalen Datensätze in ihre voneinander unabhängigen örtlichen und die dazugehörigen zeitlichen Komponenten.

Bei der Datenanalyse wurde der Ansatz der zeitlichen Verkettung („temporal concatenation“) benutzt. Hierfür wurde eine spezielle Form der ICA, die „Temporal Concatenation Group ICA“ (TC-GICA) verwendet. Es erfolgte eine zeitliche Reihung der funktionellen Datensätze aller Probanden. So ist es möglich aus der „Mixing Matrix“ die Komponenten herauszurechnen, welche bei allen Probanden vorhanden sind. Wie bereits bei vorangehenden Studien wurde eine feste Anzahl ($n = 20$) zu generierender ICs angegeben [1, 3]. In einem folgenden Schritt wurden Charakteristika zur Identifizierung von Ruhenetzwerken festgelegt. Lagen die ICs im Bereich funktionell relevanter Gehirnregionen und verfügten sie über ein Signalmaximum im Bereich von 0,01 Hz und 0,1 Hz, erfolgte eine Zuteilung zur Gruppe der Ruhenetzwerke. ICs, welche diese Kriterien nicht erfüllten, wurden als Artefakte eingestuft und von der weiteren Auswertung ausgeschlossen.

Mittels daraufhin durchgeführter dualer Regression konnten die so erstellten Gruppen-Komponenten in die individuellen Daten jedes einzelnen Probanden zerlegt werden [1, 68]. Als räumlicher Regressor wurden die Gruppen-Komponenten und als zeitlicher Regressor die individuellen Zeitreihen verwendet.

3.5.2. Rhythmusbestimmung

Um den jeweiligen Verlauf der Rhythmik eines Ruhenetzwerkes aufzeigen zu können, wurde die Zeit in Stunden untersucht, welche seit der individuellen Mitternacht (Time since MSFsc) vergangen war. Zu diesem Zweck wurde für jedes Netzwerk eines Probanden ein durchschnittlicher z-Wert über alle 6 Messungen errechnet. Um nicht nur Schwankungen in der Konnektivität eines Netzwerkes – gemessen anhand des z-Wertes – sondern auch in der räumlichen Ausdehnung zu untersuchen, wurden die aktivierten Voxel extrahiert und deren Durchschnittswert über alle 6 Messungen ermittelt. Sowohl für die Bestimmung der Konnektivität als auch der räumlichen Ausdehnung wurde jeweils ein Schwellenwert von $z \geq 3,0$ definiert. Dieser entspricht einem Signifikanzniveau von $p \leq 0,0027$. Ziel dieses Schwellenwertes war es, nur statistisch relevante Aktivitäten in die Analyse einzuschließen, d.h. nur Voxel, welche mit großer Wahrscheinlichkeit Bestandteil eines funktionellen Netzwerkes sind. Um interindividuelle Abweichungen in der Analyse so gering wie möglich zu halten, wurden der z-Wert und die Anzahl der aktivierten Voxel für jeden der 6 Zeitpunkte als prozentuale Abweichungen vom jeweiligen, d.h. individuellen Mittelwert dargestellt. Sie entsprechen den grauen Punkten innerhalb der Abbildungen in Kapitel 4.2. Der fit des two-harmonic Regressionsmodells wird durch eine schwarze Linie dargestellt. Um einen Vergleich zu einer Vorstudie von Blautzik et al. 2013 zu ermöglichen, wurde in der vorliegenden Dissertation zur Darstellung der tageszeitlichen Rhythmizität - wie in der Vorstudie - ein two-harmonic Regressionsmodell mit folgender Formel verwendet:

$$f(\Psi) = a \times \cos(\Psi) + b \times \sin(\Psi) + c \times \cos(2\Psi) + d \times \sin(2\Psi) + e$$

f = periodische Funktion, welche den Einfluss des endogenen zirkadianen Schrittmachers repräsentiert

a, b, c und d = Koeffizienten der Sinus- und Cosinusfunktionen

e = Mittelwert der prozentualen Abweichungen

Zur Ermittlung des Tageszeitverlaufes der Konnektivitätsstärke als auch der räumlichen Ausdehnung jedes einzelnen Ruhenetzwerkes wurden die prozentualen Abweichungen vom Mittelwert gegen die seit der MSFsc vergangenen Stunden aufgetragen [69, 70].

Der Korrelations-Koeffizient r berechnet sich aus dem fit eines Modells an die Rohdaten und ermöglicht die „goodness of fit“ bzw. die Anpassungsgüte des two-harmonic Modells an die Rohdaten der einzelnen Netzwerke zu bestimmen. Neben dem Korrelationskoeffizienten r wurde die Amplitude der Regressionslinie des two-harmonic fit berechnet (maximum of the best fit – minimum of the best fit).

Die Stärke der potentiellen Rhythmik eines Netzwerkes wurde - entsprechend der Vorstudie - mittels eines „Rhythmicity Index“ (RI) quantitativ ausgedrückt. Dieser wurde durch Multiplikation von r und der Amplitude ermittelt. Um eine bessere Darstellung der Ergebnisse zu ermöglichen wurde das Ergebnis mit 100 multipliziert.

Als sehr rhythmisch wurden Netzwerke definiert, deren RI den durchschnittlichen RI aller Ruhenetzwerke um mehr als die 1,5 fache Standardabweichung überstieg. Als stabil wurden dementsprechend die Netzwerke definiert, deren RI um mehr als die 1,5 fache Standardabweichung unter dem durchschnittlichen Schwellenwert lag. Letztere Berechnung führte teilweise zu negativen Werten. Deswegen wurden in solchen Fällen die zwei Netzwerke mit den niedrigsten RI-Werten als im Tagesverlauf stabil angenommen.

Um eine bessere Untergliederung der Netzwerke bzgl. ihrer Rhythmizität zu ermöglichen, wurden insgesamt 3 Netzwerk-Cluster gebildet: sehr rhythmisch, Cluster 1; stabil, Cluster 3; keine der beiden Kategorien, Cluster 2.

4. Ergebnisse

In diesem Abschnitt werden zuerst die Ergebnisse der Bildgebung und die hierbei nachgewiesenen Netzwerke beschrieben. Hierauf wird die Rhythmisiertheit bzw. die Stabilität der gefundenen Netzwerke über den Tag dargestellt.

4.1. Netzwerke auf Gruppenniveau

Nach Durchführung der TC-GICA wurden insgesamt über alle Probanden und alle Sitzungen hinweg 20 IC's gefunden. Hierbei konnten 10 IC's den Ruhenetzwerken bzw. „resting-state Networks“ (RSN) zugeordnet werden (siehe Abb.9); bei 10 IC's handelte es sich nach den in dieser Arbeit gewählten Kriterien um nicht-neuronale Signale, d.h. Artefakte. Zu den Ursachen solcher Artefakte zählen zum einen die Pulsation zerebrospinaler Flüssigkeiten [68, 71] oder das Pulsieren großer Arterien und Venen [72]. Ebenso führen diskrete, durch Herzschlag oder Atemexkursionen hervorgerufene Kopfbewegungen der Probanden während der Messung zu Bewegungsartefakten [71, 72]. Alle detektierten Netzwerke konnten bekannten, in früheren Studien beschriebenen RSN zugewiesen werden und dehnten sich mit zwei Ausnahmen (IC 7 und IC 11) weitgehend symmetrisch über beide Gehirnhemisphären aus.

Die 10 Netzwerke, welche sich nachweisen ließen, sind:

- IC 2 Dorsales Aufmerksamkeitsnetzwerk
- IC 4 Default-Mode Netzwerk
- IC 5 Visuelles Netzwerk
- IC 7 Rechts-laterales frontoparietales Netzwerk
- IC 8 Exekutives Kontroll-Netzwerk
- IC 9 Sensomotorisches Netzwerk Nr. 1
- IC10 Sensomotorisches Netzwerk Nr. 2
- IC 11 Links-laterales frontoparietales Netzwerk
- IC 15 Orbitofrontales Netzwerk
- IC 16 Bilaterales Aufmerksamkeits-Netzwerk

Typischerweise durch Kopfbewegung entstandene Signale werden in IC 12, 13 und IC 20 abgebildet. Die in IC 1, 3, 6, 18 und 19 dargestellten Muster wurden dem Pulsieren großer Arterien bzw. dem Abfluss großer Venen zugeordnet.

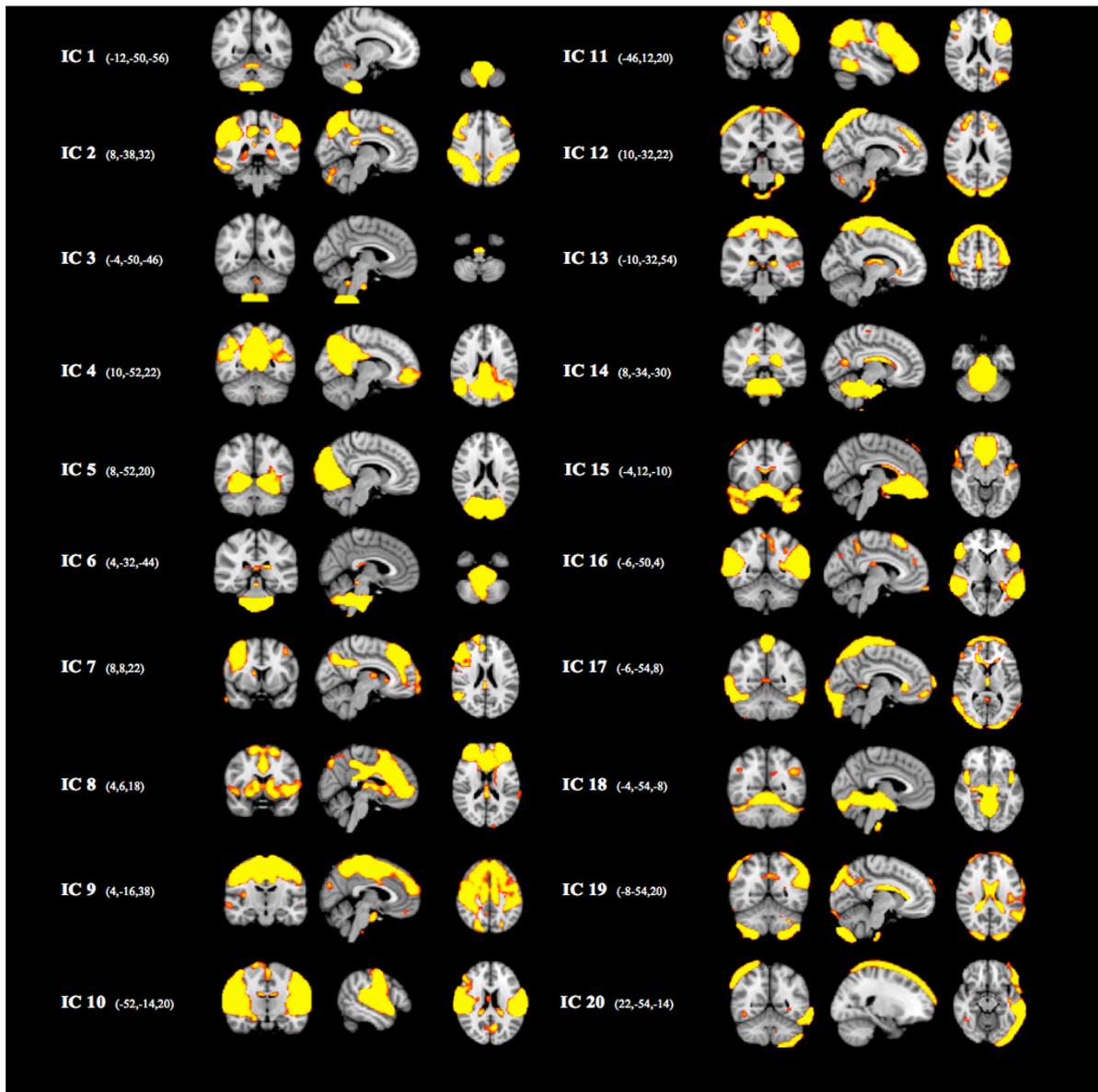


Abbildung 9: Komponenten der Gruppen-ICA (x-, y- und z-Koordinaten innerhalb des MNI 152 Standardgehirns sind für jedes Bild in Klammern angegeben)

Im Folgenden wird näher auf die einzelnen Netzwerke eingegangen:

IC 2, Dorsales Aufmerksamkeitsnetzwerk:

Das dorsale Aufmerksamkeitsnetzwerk setzt sich aus mehreren Gebieten zusammen. Es erstreckt sich über den Frontalpol sowie über Areale des mittleren und inferioren Frontallappens. Den Hauptbestandteil dieses Netzwerkes bilden jedoch Signale, welche vom dorsalen parietalen Kortex zum lateralen occipitalen Kortex reichen. Auch die inferioren Anteile des Gyrus temporalis inferior und der Precuneus sind an diesem Netzwerk beteiligt.

Die Aufgabe dieses Netzwerkes wird damit beschrieben u.a. die Aufmerksamkeit willentlich auf bestimmte Dinge richten zu können, sowie an zuvor endogen gebildeten Aufmerksamkeitseinstellungen festhalten zu können [27].

IC 4, Default Mode Netzwerk:

Auch das von Raichle et al. 2001 beschriebene DMN ist in der Auswertung nachzuweisen. Hierzu zählen jeweils in beiden Hemisphären auftretende funktionelle Konnektivitäten im Precuneus, welche bis an den Rand des Cuneus heranreichen, die posterioren Anteile des Gyrus cinguli sowie die parietooccipitale Verbindung. Neben diesen hervorstechenden Gebieten stellt sich der ventromediale präfrontale Kortex bis hin zu den anterioren Anteilen des Gyrus cinguli dar [73]. Funktionell ist das DMN u.a. an Prozessen der Gedankenwanderung, des Vorstellungsvermögens und der Selbstreflexion beteiligt [47].

IC 5, Visuelles Netzwerk:

Die prominentesten Anteile des in IC 5 detektierten Netzwerkes befinden sich vor allem im Lobus occipitalis. Dieser beinhaltet die wichtigsten visuellen Kerngebiete. Konnektivitätsareale ziehen vom Occipitalpol zum lateralen Occipitalkortex. Darin eingeschlossen sind Anteile des Gyrus lingualis und des intracalcarearen Kortex. Visuelle Reize werden hier im occipitalen Pol und in dem angrenzenden lateralen Occipitalkortex verarbeitet [73, 74].

IC 9, Sensomotorisches Netzwerk Nr. 1:

Das sensomotorische Netzwerk Nr. 1 erstreckt sich vom dorsal gelegenen Precuneus nach rostral. Hier weist es Konnektivitätsmuster auf, welche mit Ausläufern bis an den frontalen Pol reichen. Hauptbestandteile dieses Verbundes bilden die superioren Anteile des pre- und postzentralen Gyrus sowie der supplementäre Motorkortex. Auch motorische Anteile des Gyrus cinguli sind beteiligt.

IC 10, Sensomotorisches Netzwerk Nr. 2:

Die Hauptbestandteile dieses Netzwerkes sind die symmetrisch bilateral auftretenden Gyri temporales superiores und Gebiete des zentralen und parietalen operkulären Kortex. Im oberen Abschnitt umfassen sie die tieferen Anteile des Gyrus pre- und postcentralis, den supplementären Motorkortex sowie anteriore Anteile des Gyrus cinguli [1]. Neben diesen Regionen enthält das Ruhenetzwerk Komponenten der akustischen Kerngebiete wie dem Heschl Gyrus, der Inselrinde sowie dem Planum temporale.

Zwei Komponenten zeigen lateralisierte Netzwerke. Dazu zählen IC 7 und IC 11:

IC 7, Rechts-laterales frontoparietales Netzwerk:

Das Ruhenetzwerk IC 7 lässt sich stark rechtsseitig im Bereich des Frontal- und Parietallappens nachweisen. Zu den frontal gelegenen Komponenten zählen der Frontalpol, der mittlere Gyrus frontalis sowie der Gyrus frontalis inferior bis hin zum Gyrus orbitalis frontalis. Ebenso ist ein kleiner Anteil des linken Frontalpol als Bestandteil des Netzwerkes. Anteile des Gyrus temporalis medialis und inferioris sowie die parietal gelegenen Gyrus supramarginalis und angularis gehören ebenso zu diesem Netzwerk. Vom Precuneus setzt sich medial gelegen ein kleiner Anteil nach ventral zum posterioren Anteil des Gyrus cinguli fort. Linksseitig zeigt sich eine kleinere Komponente des Gyrus supramarginalis und angularis zugehörig. Assoziiert ist dieser Netzwerk-Verbund u.a. mit zahlreichen kognitiven Prozessen, wie Aufmerksamkeit, logisches Denken, Hemmung und Gedächtnisbildung [73].

IC 11, Links-laterales frontoparietales Netzwerk:

Das Netzwerk erstreckt sich über Bereiche des fronto-temporo-parietalen Kortex sowie über den lateralen occipitalen Kortex der linken Hemisphäre. In der rechten Hemisphäre zeigt sich ein kleines parietal gelegenes Areal als zugehörig. Diesem Netzwerk werden u.a. ein Teil des Arbeitsgedächtnisses, das Erinnern an Zusammenhänge und sprachliche Fertigkeiten zugeteilt [73].

IC 8, Exekutives Kontrollnetzwerk:

IC 8 spiegelt das Exekutive Kontrollnetzwerk wider. Beteiligt an diesem Konnektivitätsverbund sind Areale des Frontalpol, der präfrontale Kortex einschließlich des operkulären Kortex, der paracinguläre Gyrus als auch die anterioren Abschnitte des Gyrus cinguli. Zur Konnektivität dieses Netzwerkes zählt außerdem die bilaterale Inselrinde, der Gyrus cinguli bis ventral zum präfrontalen Kortex sowie nach posterior der Precuneus. Die Aufgabe dieses Verbundes stellen u.a. die Steuergewalt über verschiedene Prozesse sowie die Bildung des Arbeitsspeichers dar [32, 73].

IC 15, Orbitofrontales Netzwerk:

Das orbitofrontale Netzwerk erstreckt sich vom Frontalpol über den mittleren frontalen Kortex, den frontoorbitalen Kortex bis hin zum temporalen Pol. Ebenso sind Bereiche des anterioren Gyrus cinguli an diesem Konnektivitätsmuster beteiligt. IC 15 ist u.a. beteiligt an der Verarbeitung von Geruchs- und Geschmacksreizen sowie an der Entwicklung von Emotionen [68, 73].

IC 16, Bilaterales Aufmerksamkeits-Netzwerk:

Hauptkomponente dieses Netzwerkes ist der mittlere temporale Gyrus. Vom inferioren frontalen Gyrus erstrecken sich zugehörige Bereiche weiter nach dorsal. Das Ruhenetzwerk beinhaltet Strukturen vom Gyrus marginalis, supramarginalis bis nach kaudal zum Gyrus temporalis medialis pars temporooccipitalis.

4.2. Ergebnis der Rhythmusanalyse

Für die Stärke der Konnektivität wurde ein RI-Mittelwert von $0,97 \pm 0,92$ ermittelt und entsprechend ein oberer Schwellenwert (RI-Mittelwert +1,5 SD) von 2,34 berechnet. Für die räumliche Ausdehnung wurde ein RI-Mittelwert von $3,01 \pm 2,52$ ermittelt und ein oberer Schwellenwert (RI-Mittelwert +1,5 SD) von 6,79 berechnet (siehe Gliederungspunkt 3.5.2). Entsprechend den Erläuterungen in Kapitel 3.5.2 wurden die Netzwerke als stabil definiert, deren RI um mehr als die 1,5 fache Standardabweichung unter dem durchschnittlichen Schwellenwert lag. Diese Berechnung führte zu negativen Werten. Deswegen wurden in solchen Fällen die zwei Netzwerke mit den niedrigsten RI-Werten als im Tagesverlauf stabil angenommen.

Tabelle 1 zeigt die einzelnen ICs, die Netzwerken zugeordnet wurden. Der jeweilige RI-Wert soll die Annäherung für das Ausmaß systematischer tageszeitlicher Schwankungen darstellen. IC 9, das sensomotorische Netzwerk Nr. 1, wies in beiden Auswertungen den höchsten RI auf und wurde gemäß der getroffenen Definition als einziges als sehr rhythmisch im Tagesablauf sowohl in Hinblick auf die Konnektivitätsstärke als auch in Hinblick auf die räumliche Ausdehnung eingestuft.

Obwohl sich der RI-Wert der folgenden Ruhenetzwerke hinsichtlich der räumlichen Ausdehnung unterhalb des definierten oberen Grenzwertes befindet, weisen sowohl das exekutive Kontrollnetzwerk (IC 8) als auch das sensomotorische Netzwerk Nr. 2 (IC 10) einen statistisch signifikanten Fit ($p < 0,05$) auf (siehe Tabelle 1).

Konnektivitätsstärke						Räumliche Ausdehnung					
IC	r-Wert	p-Wert	Amplitude	RI	Rangfolge	IC	r-Wert	p-Wert	Amplitude	RI	Rangfolge
2	0,10	0,2764	0,04	0,41	8	2	0,14	0,1127	0,11	1,62	6
4	0,12	0,1722	0,07	0,81	5	4	0,05	0,5910	0,04	0,17	10
5	0,16	0,0744	0,07	1,07	3	5	0,17	0,0583	0,17	2,81	5
7	0,15	0,0943	0,06	0,90	4	7	0,17	0,0571	0,18	3,12	4
8	0,14	0,1088	0,09	1,35	2	8	0,19	0,0290	0,25	4,86	3
9	0,22	0,0147	0,16	3,54	1	9	0,27	0,0024	0,32	8,65	1
10	0,09	0,3187	0,04	0,39	9	10	0,21	0,0196	0,27	5,64	2
11	0,11	0,2383	0,05	0,50	6	11	0,12	0,1682	0,13	1,54	7
15	0,10	0,2731	0,05	0,44	7	15	0,08	0,3917	0,11	0,82	9
16	0,09	0,3012	0,03	0,25	10	16	0,09	0,3416	0,10	0,88	8

Tabelle 1: Fit-Parameter, Rhythmizitätsindex und Rangfolgen der Ruhenetzwerke. Abgebildet sind die detektierten Ruhenetzwerke bzgl. ihrer Konnektivitätsstärke (linke Spalte) und ihrer räumlichen Ausdehnung (rechte Spalte). r-Wert: Korrelationskoeffizient, Anpassungsgüte des fits; p-Wert: Signifikanzwert; Amplitude: Maß für Schwingungsbereich des fits; RI: Rhythmizitätsindex, Stärke für potentielle Rhythmik eines Netzwerkes; Rangfolge: Rangfolge bzgl. des Rhythmizitätsindex innerhalb der ICs.

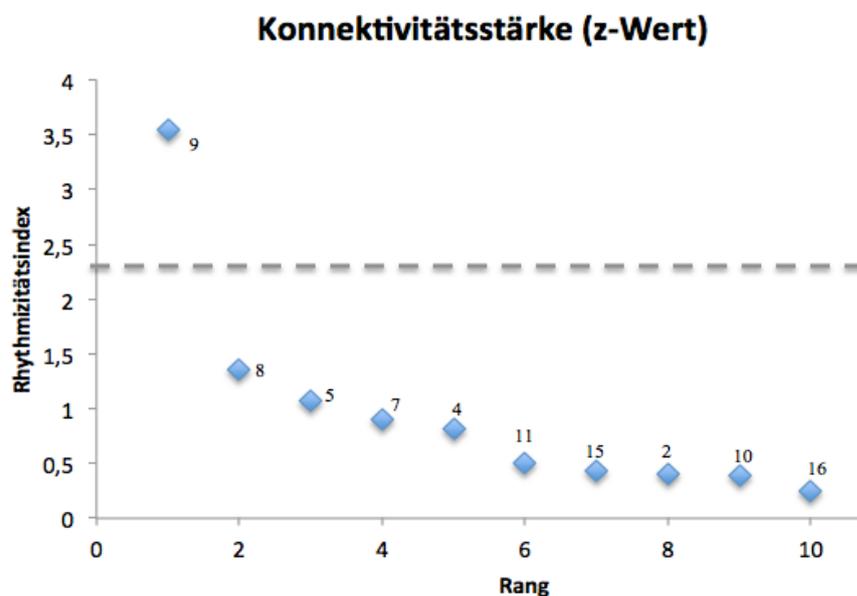


Abbildung 10: Konnektivitätsstärke der ICs. Zusammenhang von Rangfolge (x-Achse) und Rhythmisizitätsindex (y-Achse) der einzelnen ICs bzgl. ihrer Konnektivitätsstärke. Das als sehr rhythmisch definierte Netzwerk in Abhängigkeit des Rhythmisizitätsindex ist oberhalb der gestrichelten Linie angezeigt, welche den oberen Schwellenwert (RI-Mittelwert +1,5 SD) darstellt.

Gemäß unserer Definition in Kapitel 3.5.2. wurden die Netzwerke anhand ihres RIs in 3 Cluster eingeteilt.

Cluster 1 beinhaltet ein einziges Netzwerk, das als sehr rhythmisch über den Tag verlaufende sensomotorische Netzwerk Nr. 1 (IC 9). Das zweite Cluster fasst das Mittelfeld der detektierten Netzwerke zusammen. Dazu gehören in der Rangfolge absteigend das exekutive Kontrollnetzwerk (IC 8), das visuelle Netzwerk (IC 5), das rechts lateralisierte frontoparietale Netzwerk (IC 7), das DMN (IC 4), das links lateralisierte frontoparietale Netzwerk (IC 11), der orbitofrontale Kortex (IC 15) und das dorsale Aufmerksamkeitsnetzwerk (IC 2).

Dem dritten Cluster wurden das sensomotorische Netzwerk Nr. 2 (IC 10) und das Bilaterale Aufmerksamkeits-Netzwerk (IC 16) zugeordnet.

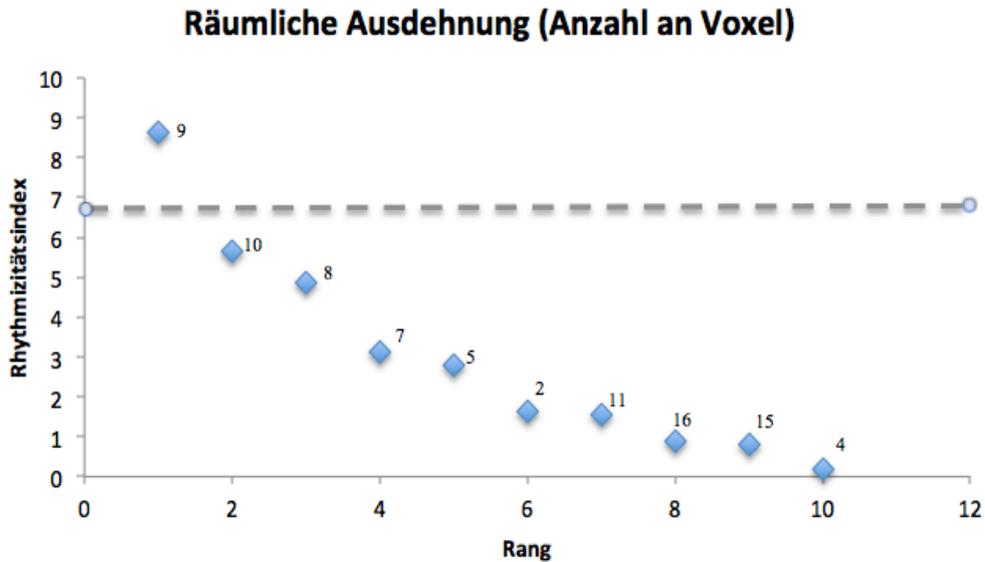


Abbildung 11: Räumliche Ausdehnung der ICs. Zusammenhang von Rangfolge (x-Achse) und Rhythmitätsindex (y-Achse) der einzelnen ICs bzgl. ihrer räumlichen Ausdehnung. Das als sehr rhythmisch über den Tag verlaufende Netzwerk in Abhängigkeit des Rhythmitätsindex ist oberhalb der gestrichelten Linie, welche den oberen Schwellenwert (RI-Mittelwert +1,5 SD) darstellt.

Wird die räumliche Ausdehnung betrachtet, zählt ebenfalls das sensomotorische Netzwerk Nr. 1 (IC 9) zu den über den Tag als sehr rhythmisch verlaufenden Netzwerken (siehe Abb.11) und wird somit Cluster 1 zugeteilt.

Zu Cluster 2 können bezüglich ihrer räumlichen Ausdehnung in absteigender Reihenfolge das rechts lateralisierte frontoparietale Netzwerk (IC 7), das mediale visuelle Netzwerk (IC 5), das dorsale Aufmerksamkeitsnetzwerk (IC 2), das links lateralisierte frontoparietale Netzwerk (IC 11) und das Netzwerk für Bilaterale Aufmerksamkeit (IC 16) gerechnet werden.

Die über den Tag hinweg nach unserer Definition stabil verlaufenden Netzwerke bilden Cluster 3 und beinhalten das orbitofrontale Netzwerk (IC 15) und das DMN (IC 4).

Für jede IC werden im folgenden Abschnitt die Konnektivitätsstärke sowie die räumliche Ausdehnung des Netzwerkes nebeneinander dargestellt. Die Reihenfolge der Darstellung erfolgt gemäß der RI-Rangfolge der Konnektivitätsstärke (siehe Abbildung 10). Zunächst wird Cluster 1 gefolgt von Cluster 2 und dann Cluster 3 aufgeführt.

In der Abbildung der Konnektivitätsstärke werden die prozentualen Abweichungen der individuellen z-Werte zum individuellen gemittelten z-Wert der einzelnen Netzwerke, wie in Kapitel 3.5.2. im Methodenteil erläutert, abgebildet.

Zur Darstellung der räumlichen Ausdehnung werden die prozentualen Abweichungen der individuellen Anzahl der Voxel eines Netzwerkes zur individuellen gemittelten Anzahl an Voxeln der einzelnen Ruhenetzwerke modelliert. Errechnet wurden die Fits über alle Probanden und Sitzungen für jedes IC.

Im folgenden Abschnitt werden diejenigen Kurvenverläufe von Netzwerken beschrieben, welche einen signifikanten fit ($p < 0,05$) aufweisen oder gemäß der RI-Auswertung (siehe Abbildungen 10 und 11) als sehr rhythmisch über den Tag verlaufend definiert wurden.

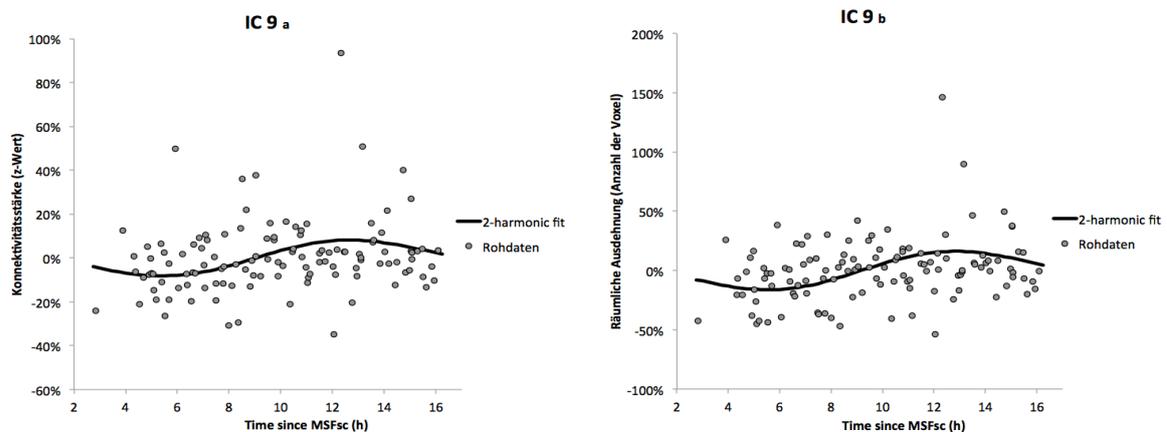


Abbildung 12: Zeitverlauf der Konnektivitätsstärke (a) sowie der räumliche Ausdehnung (b) des IC 9. Die prozentualen Abweichungen der individuellen z-Werte bzw. Anzahl der individuellen Voxel (y-Achse) wurden gegen die vergangenen Stunden seit MSFsc an der x-Achse aufgetragen.

Bei Analyse des Diagrammes des sensomotorischen Netzwerkes Nr. 1 (IC 9) zeigt sich die Konnektivitätsstärke wie in Abbildung 12(a) dargestellt im Zeitraum der ersten Messungen bis sechs Stunden nach MSFsc besonders niedrig. Hierauf folgt ca. 12 bis 14 Stunden nach MSFsc der Höchstwert an Konnektivitätsstärke.

Betrachtet man nun die two-harmonic Kurve der räumlichen Ausdehnung des IC 9 über den Tag (siehe Abbildung 12(b)), stellt sich die räumliche Ausdehnung zu Beginn der Messungen bis ca. sechs Stunden nach MSFsc sehr gering dar. Im Anschluss präsentiert sich 12 bis 14 Stunden nach MSFsc der Höchstwert der räumlichen Ausdehnung dieses Netzwerkes. Im Folgenden nimmt die Netzwerkausdehnung erneut ab.

Bei Analyse der Abbildungen der Konnektivitätsstärke sowie der räumlichen Ausdehnung der einzelnen Ruhenetzwerke entsteht visuell der Eindruck, dass die beiden Kurvenverläufe der 2-harmonic fits einem ähnlichen Ablauf folgen. Vergleicht man die 2-harmonic fit Kurve der Konnektivitätsstärke des IC 9 mit der räumlichen Ausdehnung des IC 9 zeigen beide Kurven im Zeitraum der ersten Messungen bis sechs Stunden nach MSFsc einen abfallenden Verlauf. Danach steigen beide Graphen stetig an und das Ruhenetzwerk erreicht nach ca. 12 bis 14 Stunden nach MSFsc seinen Höchstwert an Konnektivitätsstärke und räumlicher Ausdehnung. Nach diesem Peak folgt Richtung Abend ein stetiger Abfall der beiden fits.

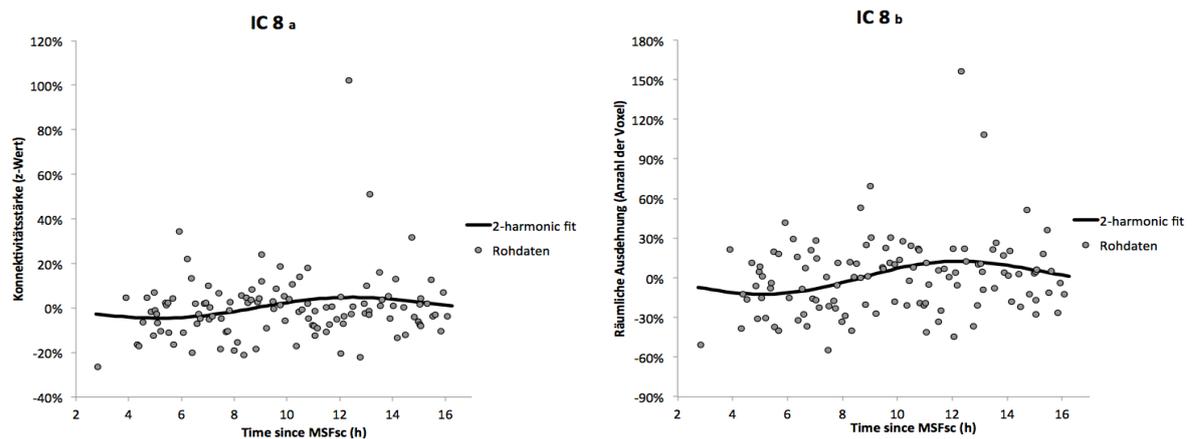


Abbildung 13: Zeitverlauf der Konnektivitätsstärke (a) sowie der räumlichen Ausdehnung (b) des IC 8. Die prozentualen Abweichungen der individuellen z-Werte bzw. Anzahl der individuellen Voxel (y-Achse) wurden gegen die vergangenen Stunden seit MSFsc an der x-Achse aufgetragen.

Bei der Analyse der Abbildung des Exekutiven Kontrollnetzwerkes (IC 8) stellt sich die räumliche Ausdehnung zu Beginn bis ca. 7 Stunden nach MSFsc sehr niedrig dar. Im Anschluss kommt es zu einer Netzwerkausdehnung mit Höchstwert ca. 12 Stunden nach MSFsc. Für die Konnektivitätsstärke konnte kein signifikanter fit dargestellt werden.

Im Folgenden werden diejenigen Verläufe bzgl. ihrer Konnektivitätsstärke sowie der räumlichen Ausdehnung dargestellt, für die kein signifikanter fit ($p > 0,05$) gefunden werden konnte.

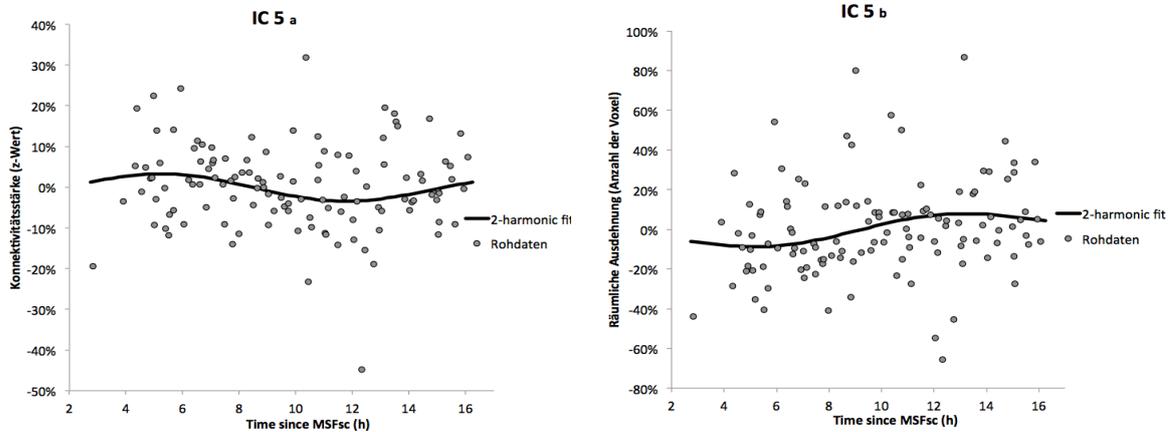


Abbildung 14: Zeitverlauf der Konnektivitätsstärke (a) sowie der räumlichen Ausdehnung (b) des IC 5. Die prozentualen Abweichungen der individuellen z-Werte bzw. Anzahl der individuellen Voxel (y-Achse) wurden gegen die vergangenen Stunden seit MSFsc an der x-Achse aufgetragen.

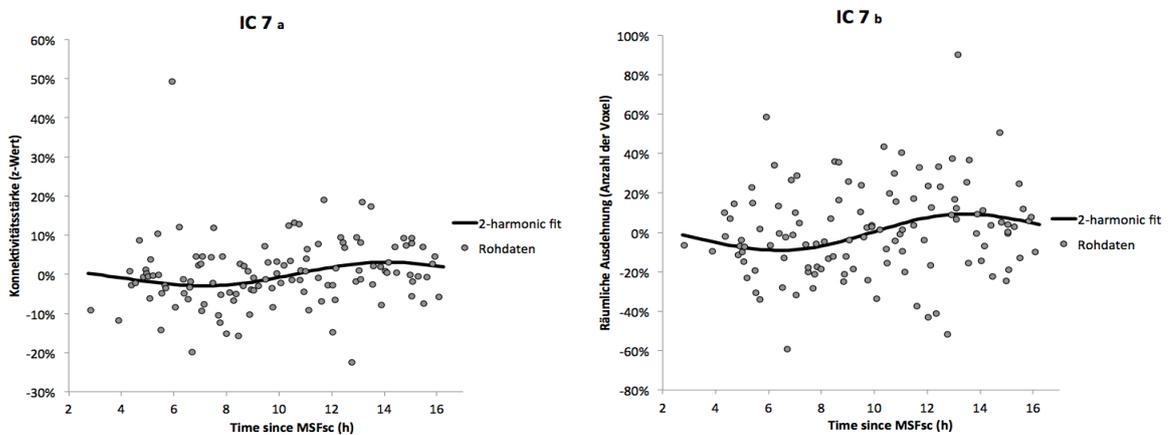


Abbildung 15: Zeitverlauf der Konnektivitätsstärke (a) sowie der räumlichen Ausdehnung (b) des IC 7. Die prozentualen Abweichungen der individuellen z-Werte bzw. Anzahl der individuellen Voxel (y-Achse) wurden gegen die vergangenen Stunden seit MSFsc an der x-Achse aufgetragen.

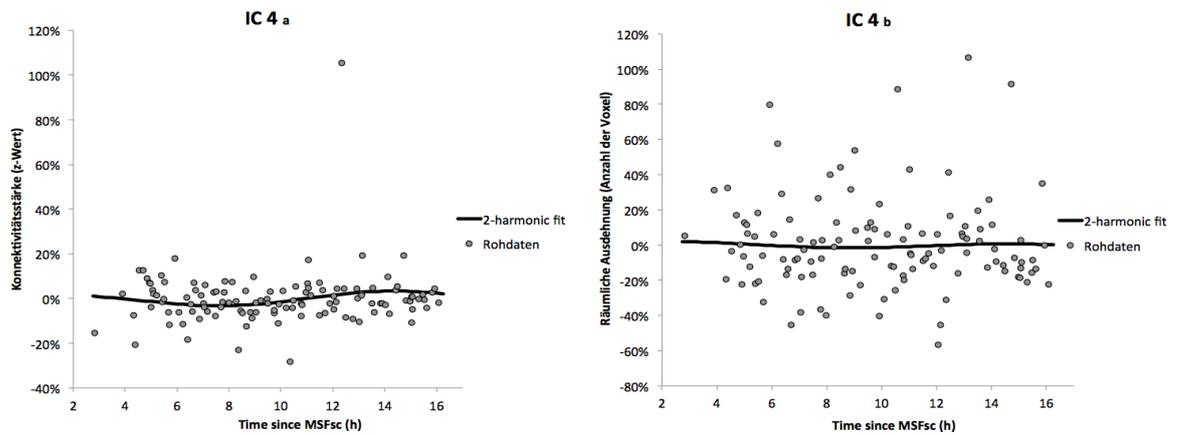


Abbildung 16: Zeitverlauf der Konnektivitätsstärke (a) sowie der räumlichen Ausdehnung (b) des IC 4. Die prozentualen Abweichungen der individuellen z-Werte bzw. Anzahl der individuellen Voxel (y-Achse) wurden gegen die vergangenen Stunden seit MSFsc an der x-Achse aufgetragen.

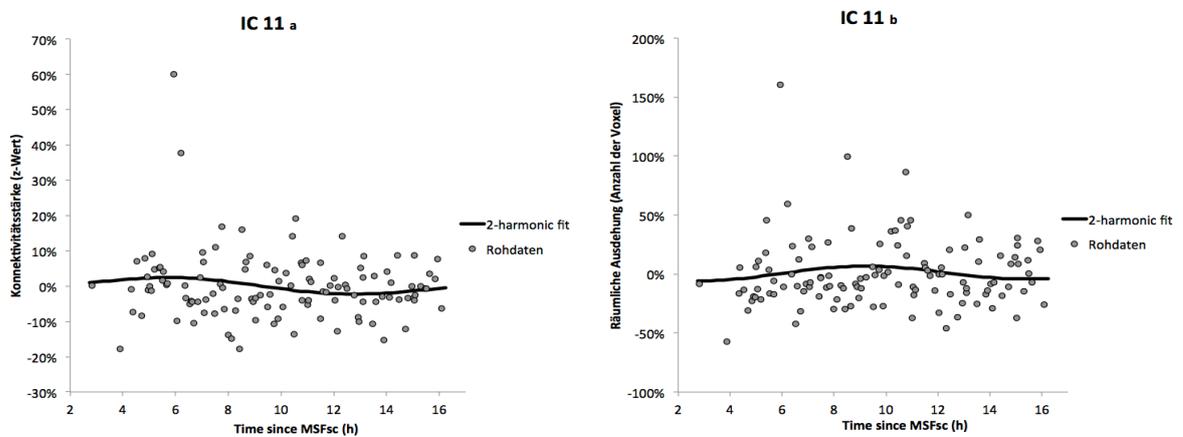


Abbildung 17: Zeitverlauf der Konnektivitätsstärke (a) sowie der räumlichen Ausdehnung (b) des IC 11. Die prozentualen Abweichungen der individuellen z-Werte bzw. Anzahl der individuellen Voxel (y-Achse) wurden gegen die vergangenen Stunden seit MSFsc an der x-Achse aufgetragen.

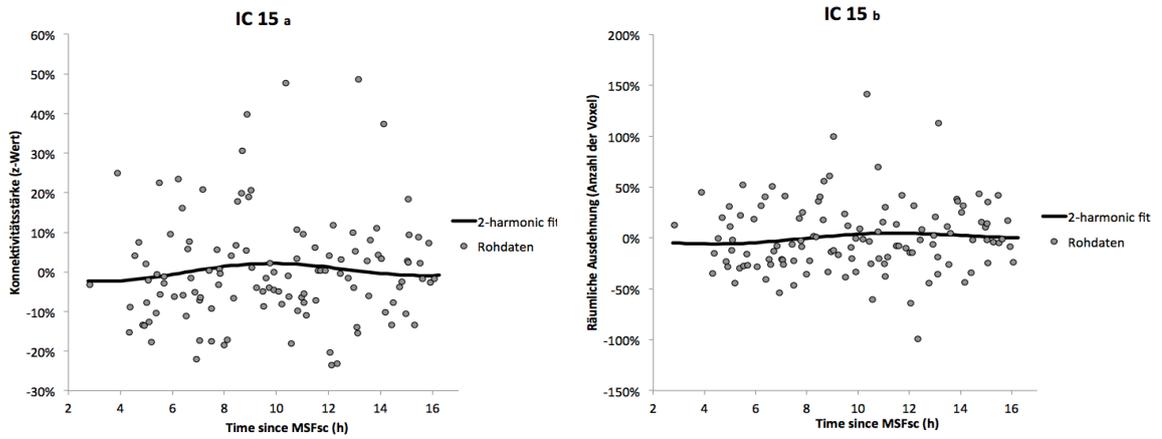


Abbildung 18: Zeitverlauf der Konnektivitätsstärke (a) sowie der räumlichen Ausdehnung (b) des IC 15. Die prozentualen Abweichungen der individuellen z-Werte bzw. Anzahl der individuellen Voxel (y-Achse) wurden gegen die vergangenen Stunden seit MSFsc an der x-Achse aufgetragen.

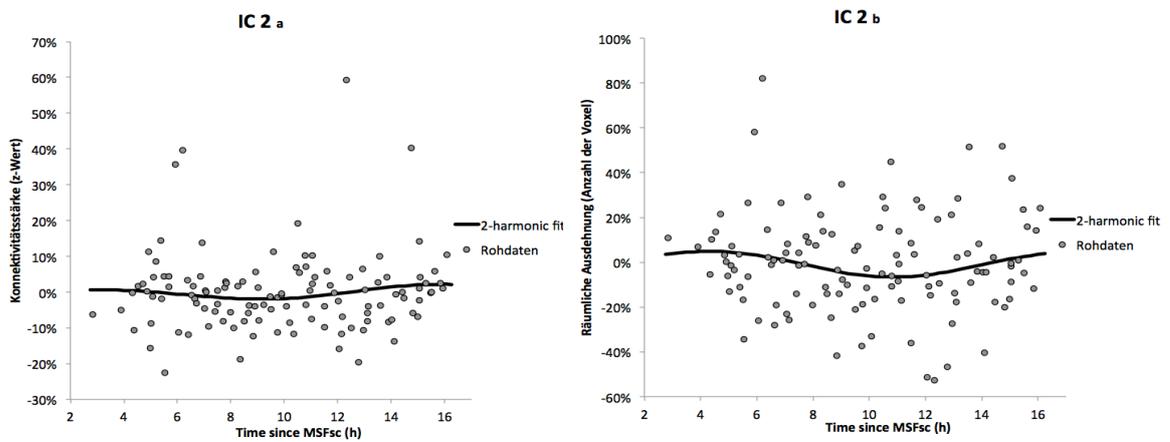


Abbildung 19: Zeitverlauf der Konnektivitätsstärke (a) sowie der räumlichen Ausdehnung (b) des IC 2. Die prozentualen Abweichungen der individuellen z-Werte bzw. Anzahl der individuellen Voxel (y-Achse) wurden gegen die vergangenen Stunden seit MSFsc an der x-Achse aufgetragen.

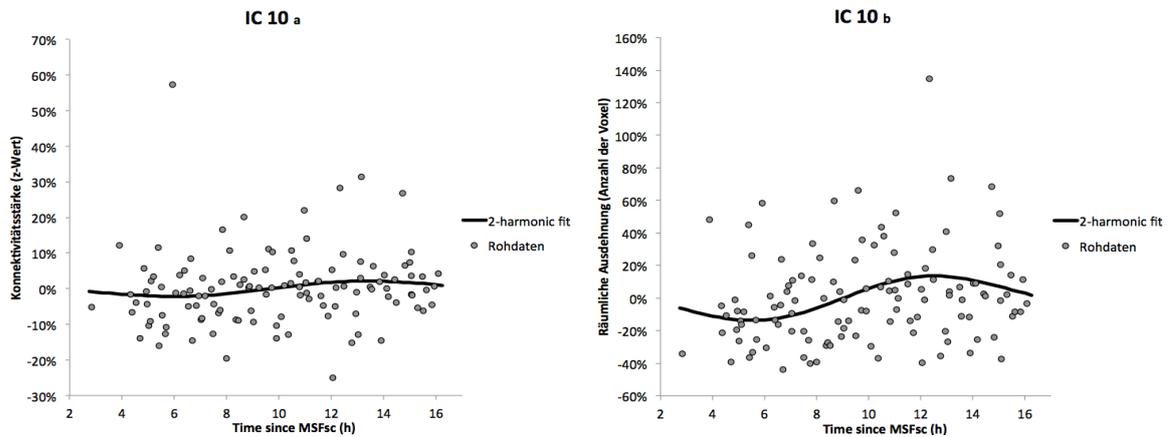


Abbildung 20: Zeitverlauf der Konnektivitätsstärke (a) sowie der räumlichen Ausdehnung (b) des IC 10. Die prozentualen Abweichungen der individuellen z-Werte bzw. Anzahl der individuellen Voxel (y-Achse) wurden gegen die vergangenen Stunden seit MSFsc an der x-Achse aufgetragen.

Bei Analyse des Kurvenverlaufs der räumlichen Ausdehnung des sensomotorischen Netzwerkes Nr. 2 (IC 10) konnte ein signifikanter fit festgestellt werden. Im Verlauf kommt es 12 bis 13 Stunden nach MSFsc zu einem hohen Ausschlag der Kurve. Im Zeitraum der ersten Messungen zeigt es hingegen geringe Werte.

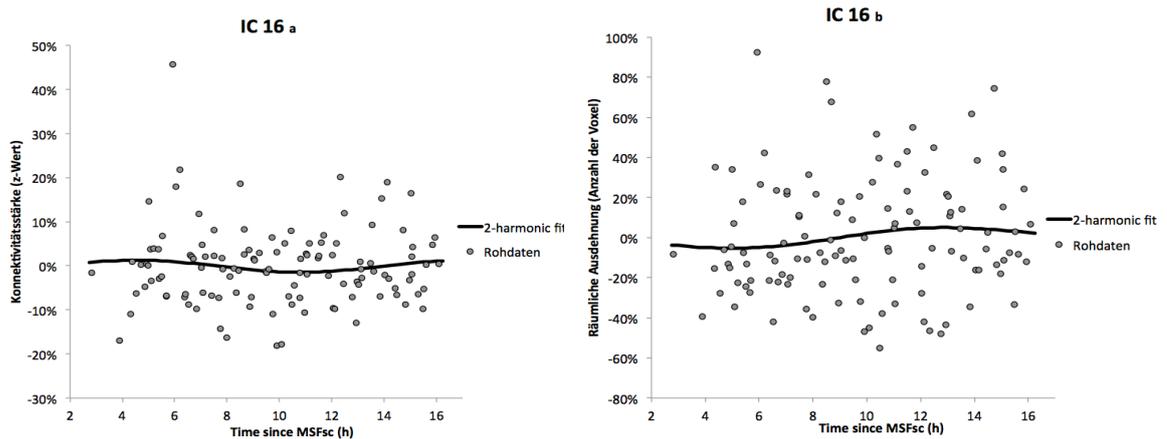


Abbildung 21: Zeitverlauf der Konnektivitätsstärke (a) sowie der räumlichen Ausdehnung (b) des IC 16. Die prozentualen Abweichungen der individuellen z-Werte bzw. Anzahl der individuellen Voxel (y-Achse) wurden gegen die vergangenen Stunden seit MSFsc an der x-Achse aufgetragen.

5. Diskussion

Diese Studie hatte zum Ziel die tageszeitlichen Schwankungen neuronaler Ruhenetzwerke unter „resting-state“ Bedingungen zu untersuchen. Beabsichtigt war die Reproduzierbarkeit der Daten aus einer Vorstudie bezüglich der zirkadianen Rhythmik innerhalb der Konnektivitätsmuster unter Verwendung von isokalorischer Ernährung der Probanden zu überprüfen. Hintergrund dieser Vorgehensweise ist es, die Auswirkungen unterschiedlicher Ernährung auf die tageszeitlichen Schwankungen der Netzwerke möglichst ausschließen zu können. Grund zur Annahme, dass unterschiedliche Ernährung eine Beeinflussung der Konnektivitätsstärke bewirken kann, unterstützt u.a. die Arbeit von Noseworthy et al., welche 2003 veröffentlicht wurde. Hier wurde anhand der erzielten Resultate darauf geschlossen, dass sich fettreiche Ernährung negativ auf den Gehirnstoffwechsel auswirkt und somit eine Beeinflussung des BOLD-Signals verursacht [57].

Um Aussagen über die Netzwerke im Ruhezustand treffen zu können, wurde die Methode der unabhängigen Komponentenanalyse (ICA) angewendet. Bei der ICA werden keine Seed-basierten Ansätze verfolgt, welche die Konnektivitäten von speziell im Voraus ausgewählten Hirnregionen ermitteln, sondern es handelt sich vielmehr um eine explorative Datenanalyse, welche ohne vorher bestimmte Regionen festgelegt zu haben, funktionell miteinander verknüpfte Hirnareale bzw. Netzwerke erkennt. Ziel dieser Methode ist eine möglichst objektive und unverfälschte Darstellung der ermittelten Konnektivitätsmuster.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte ein Kollektiv aus 27 Personen untersucht werden, welches aus 14 Frauen und 13 Männern, allesamt Rechtshänder, bestand. Innerhalb der Studie wurden mittels der ICA 10 Netzwerke aufgedeckt.

Im Rahmen der Diskussion sollen die in der Studie erhobenen Befunde dargestellt und in den derzeitigen Wissensstand der Ruhenetzwerkforschung eingeordnet werden. Aufgrund der beim visuellen Vergleich zur Vorgängerstudie aufgetretenen, teilweise divergenten Ergebnisse wird in der Diskussion zusätzlich der Hypothese nachgegangen, dass Ernährung Einfluss auf die Konnektivitätsmuster nimmt. Zudem wird auf weitere Unterschiede im Studiendesign eingegangen, die als mögliche Störfaktoren wirken können.

5.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Bekannte Ruhenetzwerke aus vorangegangenen Untersuchungen konnten innerhalb der Studie erneut dargestellt werden und wurden im Anschluss einer Rhythmusanalyse unterzogen. Hierbei wurde eine two-harmonic Regressionsanalyse verwendet, um den Tagesverlauf eines einzelnen Netzwerkes auf Gruppenebene in Bezug auf die Konnektivitätsstärke und die räumliche Ausdehnung der Konnektivität zu modellieren.

Die tageszeitlichen Schwankungen wurden mittels des Parameters „Rhythmicity Index“ (RI) quantifiziert. Befand sich dieser Wert über einem zuvor definierten oberen Schwellenwert ($RI > \text{durchschnittlicher RI} + 1,5 \text{ SD}$) wurde das Netzwerk als sehr rhythmisch klassifiziert. Als stabil wurden Werte bezeichnet, welche sich unterhalb des zuvor definierten unteren Schwellenwertes ($RI < \text{durchschnittlicher RI} - 1,5 \text{ SD}$) befanden.

Bezüglich der Konnektivitätsstärke und auch bei Betrachtung der räumlichen Ausdehnung der Konnektivität stellte sich innerhalb dieser Studie lediglich das Netzwerk IC 9, welches vor allem durch Strukturen des sensomotorischen Kortex gebildet wird, als sehr rhythmisch dar. Es zählt zu den immer wieder detektierten Netzwerken innerhalb der Ruhenetzwerkforschung und wurde bereits von mehreren Vorgängerstudien beschrieben [42, 73]. Sowohl die Konnektivitätsstärke als auch die räumliche Ausdehnung des sensomotorischen Netzwerkes Nr. 1 weisen am Morgen eher niedrigere Werte auf. Nach ca. 12-13 Stunden nach MSFsc folgen hohe Werte mit einem späteren Abfall. In Gehirnregionen, die in dem sensomotorischen Netzwerk enthalten sind, konnten bereits 2011 durch Peres et al. rhythmische Schwankungen des BOLD-Signals nachgewiesen werden [75]. Während der Durchführung einer „finger-tapping-task“ wurden von den Autoren tageszeitliche Einflüsse und Schwankungen dargestellt, welche sich im Bereich der motorischen Regionen, insbesondere dem supplementären Motorkortex, dem parietalen Kortex und dem Operculum Rolandi, abspielten. Bereits hier wurde vermutet, dass die tageszeitlichen Schwankungen mit dem Chronotyp assoziiert sind [75].

Zu den als stabil klassifizierten Netzwerken wurden in der vorliegenden Studie unter Berücksichtigung der Konnektivitätsstärke IC 10, das sensomotorische Netzwerk Nr. 2, und IC 16, das Bilaterale Aufmerksamkeits-Netzwerk, gezählt. Bei beiden Netzwerken konnten keine systematischen Fluktuationen im Tagesverlauf gefunden werden.

Bei Betrachtung der räumlichen Ausdehnung verhielt sich das DMN (IC 4) nach unserer Definition als stabil über den Tag. Ebenso konnte für das orbitofrontale Netzwerk ein stabiler Verlauf über den Tag dargestellt werden.

In einigen wissenschaftlichen Arbeiten wird die These aufgestellt, dass das in IC 15 abgebildete Netzwerk lediglich ein Artefakt darstellt [76, 77]. Maßgeblich für die Begründung dieser These ist die Vermutung, dass durch die orbitofrontale Lokalisation des Konnektivitätsmusters eine Beeinflussung der Messungen durch Gewebeunterschiede hervorgerufen werden kann. Hier kann es z.B. beim Übergang von Luft und Weichteilgewebe im Bereich der Stirnhöhlen zum Entstehen von Magnetfeldinhomogenitäten (sog. „Suszeptibilitätsartefakte“) kommen. Diese wiederum können eine Veränderung der Larmor-Frequenzen bewirken, sodass lokale Abbildungsfehler entstehen können [19, 76, 77].

5.2. Einflussfaktoren auf die zirkadiane Rhythmik funktioneller Ruhenetzwerke

Die vorliegenden Studienergebnisse unterscheiden sich teilweise von bisherigen Erkenntnissen. Im Laufe der Auswertung sind beim visuellen Vergleich zu der Vorstudie von Blautzik et al. Unterschiede bzgl. des rhythmischen Verhaltens und der RI-Rangfolgen bzgl. der Konnektivitätsstärke sowie der räumlichen Ausdehnung der detektierten Ruhenetzwerke aufgetreten [3].

Im Einklang mit den Ergebnissen der Vorstudie von Blautzik et al. zeigten Areale des sensomotorischen Ruhenetzwerkes auch in der vorliegenden Studie einen sehr rhythmischen tageszeitlichen Verlauf. Das sensomotorische Ruhenetzwerk wurde bei Blautzik et al. in IC 11 gefunden [3]. In der vorliegenden Studie entspricht dies dem sensomotorischen Ruhenetzwerk Nr. 1 (IC 9). Das sensomotorische Netzwerk Nr. 2 (IC 10) wies bzgl. der Konnektivitätsstärke in der vorliegenden Untersuchung einen nach zuvor formulierter Definition sehr stabilen Verlauf auf.

Hervorzuheben ist die Tatsache, dass das sensomotorische Netzwerk Nr. 1 in der vorliegenden Arbeit sowohl in Hinblick auf die Konnektivitätsstärke als auch auf die räumliche Ausdehnung als einziges Ruhenetzwerk einen signifikanten fit aufwies.

Zur Gruppe der als stabil klassifizierten Ruhenetzwerke (Cluster 3) zählte in der vorliegenden Arbeit bzgl. der Konnektivitätsstärke das Bilaterale Aufmerksamkeits-Netzwerk (IC 16) und das sensomotorische Ruhenetzwerk Nr. 2 (IC 10).

Im Zuge der Voruntersuchung von Blautzik et al. zeigte das exekutive Kontrollnetzwerk (bei Blautzik et al. IC 6) gleichfalls einen definitionsgemäß stabilen tageszeitlichen Verlauf.

Im Rahmen der von Blautzik et al. durchgeführten Studie konnte bei zwei Ruhenetzwerken ein sehr rhythmischer Tagesverlauf festgestellt werden. So lagen Subkomponenten des DMN (bei Blautzik et al. IC 5 und 17) unter Berücksichtigung ihrer Konnektivitätsstärke über dem zuvor definierten RI-Schwellenwert und wurden dementsprechend zu den über den Tag hinweg am meisten rhythmisch verlaufenden Netzwerken gezählt [3].

In der vorliegenden Studie hingegen befand sich das DMN (IC 4) bei Betrachten der Konnektivitätsstärke im Cluster 2, d.h. es war nicht unter den als sehr rhythmisch klassifizierten Netzwerken zu finden. Im Hinblick auf die räumliche Ausdehnung zählte es in der vorliegenden Studie sogar zu den über den Tag als stabil klassifizierten Netzwerken. Aufgrund der unterschiedlichen tageszeitlichen Verläufe des DMN in der vorliegenden Studie und der Vorstudie von Blautzik et al. kann vermutet werden, dass die Nahrungsaufnahme - als der zwischen beiden Studien differente Parameter - auch eine besondere Bedeutung für das DMN darstellt. Gleichmaßen ist es möglich, dass weitere potentielle Faktoren wie z.B. die Verwendung unterschiedlicher MRT-Geräte zu den divergenten Ergebnissen beigetragen haben.

In Hinblick auf die räumliche Ausdehnung konnte in der vorliegenden Studie dem orbitofrontalen Ruhenetzwerk (IC 15) sowie dem DMN (IC 4) ein stabiler tageszeitlicher Verlauf nachgewiesen werden.

Bei Blautzik et al. hingegen zeigte bzgl. der räumlichen Ausdehnung das exekutive Kontrollnetzwerk (bei Blautzik et al. IC 6) einen stabilen Verlauf.

Diese, beim rein visuellen Vergleich beider Studien teils divergenten Ergebnisse geben nun Anlass dazu, die Hypothese aufzustellen, dass eine unterschiedliche Ernährung der Probanden während der Durchführung der Studie für die Abweichungen der Untersuchungsergebnisse ursächlich sein könnte. Somit ist es möglich, dass die Art, die Menge und die Uhrzeit der Ernährung eine Beeinflussung der zirkadianen Rhythmik der Ruhenetze mit sich bringt. Im Folgenden sollen einige Unterschiede in den Studienparametern, welche eine mögliche Ursache für divergierende Ergebnisse darstellen können, aufgeführt und diskutiert werden.

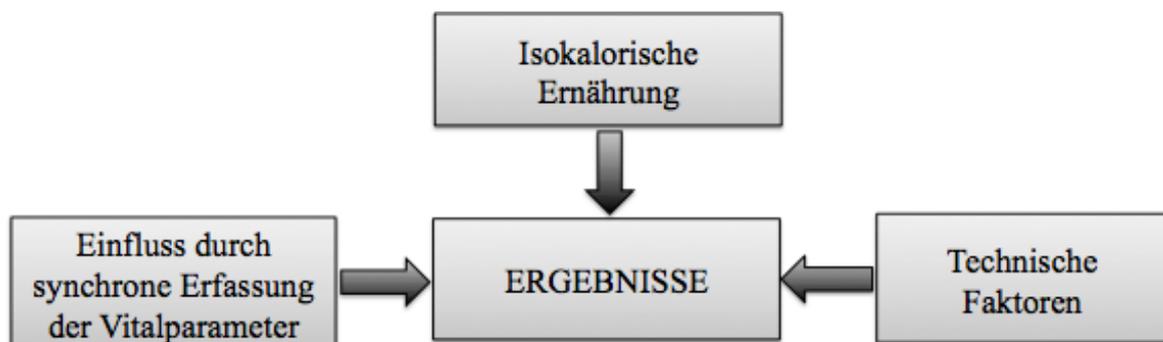


Abbildung 22: Potentielle Einflussfaktoren auf Studienergebnisse

5.2.1. Isokalorische Ernährung

Eine plausible Erklärungsmöglichkeit stellt die Tatsache dar, dass die Probanden im Gegensatz zu den Teilnehmern der Vorstudie (Blautzik et al. 2013 [3]) einer vorgegebenen isokalorischen Ernährung folgten. In der Vorstudie erhielten die Studienteilnehmer 3 feste Mahlzeiten (morgens, mittags und abends), Kaffee und Snacks wie Kekse und Früchte ad libitum. In der vorliegenden Studie wurden nach jeder abgeschlossenen Untersuchungseinheit der insgesamt sechs Messungen lediglich 200 kcal konsumiert und Wasser getrunken. Zusätzliche Nahrung oder koffeinhaltige Getränke waren während der Studie untersagt, da diese einen Einfluss auf des BOLD-Signal haben können [78].

Die Hypothese, dass Diätformen eine mögliche Beeinflussung des Gehirnstoffwechsels und somit der neuronalen Aktivität hervorrufen, steht mit der von Noseworthy et al. 2003 veröffentlichten Studie im Einklang [57]. In dieser Forschungsarbeit wurden fMRT Untersuchungen bei Probanden in nüchternem Zustand und nach Ingestion von Rapsöl durchgeführt. Hierbei kam es während der Durchführung eines „finger-tapping-task“ postprandial zu einer Abnahme des BOLD-Signals v.a. im Bereich des primären Motorkortex und des Zerebellums. Anhand der erzielten Resultate schlossen sie darauf, dass sich fettreiche Ernährung negativ auf den Gehirnstoffwechsel und die Aktivität auswirkt [57]. Nach einer fettreichen Mahlzeit wird von den Autoren daher eine mindestens 2-stündige Pause bis zur erneuten fMRT-Untersuchung empfohlen.

Zusätzlich konnte von zwei weiteren Forschungsgruppen die Existenz sehr Glucose-sensitiver Gehirnareale (z.B. supplementärer Motorkortex) nachgewiesen werden. Bei diesen Untersuchungen kam es während der Verabreichung von Glucose z.B. innerhalb den Hypothalamus beinhaltenden Regionen sowie in Arealen des supplementären Motorkortex zu einer Abnahme des BOLD-Signals [79, 80]. Als hierfür verantwortliche Komponente wurde die nach Glucoseingestion ansteigende Insulinkonzentration im Plasma diskutiert.

Ebenso beschrieben Duffy et al. 2002, dass es während der Durchführung zirkadianer Studien wichtig sei, konstante Bedingungen einzuhalten. So können Änderungen in der Ernährung oder ein veränderter Schlaf-Wachrhythmus während Untersuchungen zu einer Beeinflussung zirkadianer Schrittmacher und letztendlich zu einer veränderten neuronalen Aktivität führen [58]. Diese Aussage wurde ebenso durch eine Studie von Aoyagi et al. 2003 bestärkt. Hier wurden die Änderungen der Herzfrequenz gesunder Probanden unter „constant routine“-Bedingungen über den Tag untersucht. Durch hierbei durchgehend konstante Bedingungen, wie z.B. das Essen von isokalorischen Mahlzeiten alle zwei Stunden, wurde eine massive Beeinflussung des zirkadianen Rhythmus verschiedenster physiologischer Abläufe umgangen [81].

Des Weiteren sollte bei der Interpretation der Ergebnisse eine Studie von Horne et al. aus dem Jahre 1980 berücksichtigt werden. Die Forschungsgruppe um Horne fand Hinweise darauf, dass die frühen Chronotypen eher einen „postlunch dip“ aufweisen als die Abendtypen [82].

Daraus leitet sich ab, dass unterschiedliche Ernährungsformen zwischen den einzelnen Messungen die zirkadiane Rhythmik diverser physiologischer Abläufe beeinflussen kann. Es ist gut möglich, dass sich diese Auswirkung innerhalb des gemessenen BOLD-Signals zeigt und somit zu den unterschiedlichen Studienergebnissen führt.

In der Vorstudie wurde im Vergleich zur vorliegenden Arbeit keine isokalorische Ernährung der Probanden mit vorgegebenem Ernährungsplan zwischen den einzelnen Scans verwendet. Innerhalb dieser Studie war es im Gegensatz zur Vorstudie verboten, warme oder fettreiche Mahlzeiten zu sich zu nehmen. Hier kann vermutet werden, dass eine postprandiale Lipämie und Hyperglykämie zu Unterschieden in den Resultaten bzgl. der Rhythmik der Netzwerke geführt hat.

Es kann damit angenommen werden, dass Ernährungsunterschiede zu solch einer Beeinflussung des Gehirnstoffwechsels und somit des tageszeitlichen Verhaltens der Konnektivitätsstärke sowie der räumlichen Ausdehnung der Ruhenetzwerke führen können. Diese Erkenntnis wurde nach derzeitigem Stand der Forschung bisher kaum beachtet. Bei der Planung zukünftiger Untersuchungen oder bei der Interpretation der gewonnenen Daten ist es daher umso wichtiger diese Beobachtung zu berücksichtigen.

5.2.2. Synchroner Erfassung der Vitalparameter

Ferner wurden Assoziationen innerhalb der Änderung physiologischer Parameter wie Herzfrequenz oder unterschiedliche Atemfrequenzen während der Datenaufnahme mit dem Verlauf des BOLD-Signals beschrieben [83, 84]. Viele physiologische Abläufe folgen gleichermaßen einer zirkadianen Rhythmik [2]. Deshalb ist es wichtig, diese mögliche Beziehung zu identifizieren und näher zu charakterisieren.

Die physiologischen Parameter wie Herz- und Atemfrequenz bewirken eine Zunahme des Rauschens im BOLD-Signal [83, 84]. Sobald nun die Stärke des fMRT-Signals insgesamt zunimmt, vergrößert sich dadurch ebenfalls der Anteil des durch physiologische Abläufe entstandenen Rauschens am Gesamtrauschen. Zur besseren Bildqualität des MRT-Gerätes trägt prinzipiell die Verwendung von höheren Feldstärken und z.B. der Einsatz von Mehrkanalkopfspulen bei [85, 86].

Dagli et al. gelang es 1999 einen Zusammenhang zwischen den Fluktuationen des BOLD-Signals und den durch Pulsieren des Herzens verursachten Bewegungen des Kopfes sowie der Gefäßwände

herzustellen. Hier können durch kleinste Veränderungen oder Bewegungen innerhalb des Gefäßwanddurchmessers entstehende Wellen innerhalb des Blutflusses zu Magnetfeldinhomogenitäten in der Nähe von großen Gefäßen führen [72].

In einer von Aoyagi et al. 2003 durchgeführten Studie wurde die Variabilität der Herzfrequenz gesunder Probanden über den Tag hinweg untersucht [81]. Durch Einhalten konstanter Bedingungen, wie z.B. das zweistündige Essen isokalorischer Mahlzeiten, konnte gezeigt werden, dass hierdurch größere Veränderungen der zirkadianen Rhythmik innerhalb des Herzfrequenzspektrums über den Tag hinweg vermieden werden können [81].

Birn et al. beschäftigten sich 2006 ebenfalls mit der möglichen Assoziation zwischen BOLD-Signal und Atem- bzw. Herzbewegungen. Sie stellten fest, dass es vor allem in gut durchbluteten Anteilen des Gehirns, wie z.B. der grauen Substanz und Arealen des DMN, sowohl durch Änderungen in der Atemfrequenz als auch durch veränderte Atemtiefe zur Beeinflussung der anhand der fMRT gemessenen Konnektivität kommen kann [84]. So können tiefe Atemexkursionen zu Bewegungen des Kopfes oder gewisser Abschnitte, wie den Sinus, führen. Hier können als Folge größere Magnetfeldinhomogenitäten entstehen. Ein Nachteil der ICA sei es, dass die durch zuvor beschriebene Bewegungen entstehenden fehlerhaften Signale nicht gänzlich erkannt und herausgerechnet werden können [83, 84].

Anhand dieser Ergebnisse lässt sich also festhalten, dass zwischen Vitalparametern und dem fMRT-Signal eine gewisse Assoziation und Beeinflussung besteht. Im Rahmen dieser Dissertation wurden Werte wie die Atemfrequenz, die Herzfrequenz oder der Blutdruck während der einzelnen Untersuchungen erhoben. Zu diesem Zweck trugen die Probanden während der fMRT-Messungen eine Atemmaske. Im Vorfeld der ersten Messung wurde den Teilnehmern eine Gewöhnungsphase bezüglich des Tragens der Maske gewährt. Somit sollten mögliche Beklemmungsgefühle oder Missbehagen während des Tragens der Maske im Kernspintomographen umgangen werden. Trotz dieser Eingewöhnungsphase ist es möglich, dass diese Situation zu einer Beeinflussung und Veränderung der Atem- oder Herzfrequenz geführt haben kann und es dadurch zu einer möglichen Beeinflussung des BOLD-Signals und damit der Schwankungen der Konnektivitätsmuster im Tagesverlauf gekommen ist.

5.2.3. Technische Faktoren

Zur Datenerhebung wurde in dieser Studie ein 3 Tesla Achieva MRT-Gerät der Firma Philips verwendet. In der von Blautzik et al. 2013 veröffentlichten Untersuchung wurde ein 3 Tesla Verio Magnetom von Siemens eingesetzt. Diese zwei Systeme besitzen dementsprechend Unterschiede im Bereich der Hard- und Software, wie z.B. unterschiedliche Kopfspulen oder unterschiedliche Sequenzparameter.

Allgemein wird die Verwendung unterschiedlicher Geräte kontrovers diskutiert. So kann dies zu einer möglichen Beeinflussung der Messergebnisse und somit zu divergenten Ergebnissen innerhalb verwandter Studien führen. Hier kann die Hypothese formuliert werden, dass es durch die Verwendung unterschiedlicher Geräte zu differenten Ergebnissen kommen kann.

In den letzten Jahren kam es zu einem kontinuierlichen Anstieg der Anzahl einzelner Spulenelemente innerhalb der Kopfspulen. Nach derzeitiger Studienlage ist davon auszugehen, dass eine erhöhte Anzahl verwendeter Spulenelemente zu einer verbesserten Signalaufnahme während der Messung führt [87]. So wird das signal-to-noise ratio (SNR), d.h. das Verhältnis der Stärke eines MRT-Signals zum Hintergrundrauschen innerhalb der Datenakquisition stark verbessert. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass die Verwendung einer 32-Kanal Kopfspule gegenüber einer 12-Kanal Kopfspule zu einer bis zu 3,5-fachen Verbesserung des SNR innerhalb des Kortex führen kann [87]. Hierzu trägt, beim Vergleich einer 32-Kanal Kopfspule mit einer 12-Kanal Kopfspule, ein kleinerer Abstand zwischen den einzelnen Spulenelementen bei [87]. Darüber hinaus wird die räumliche Auflösung von sich nah an der Spule befindenden Arealen deutlich verbessert. Somit bewirkt die Verwendung einer 32-Kanal Kopfspule eine bessere Bildqualität und trägt zu einer optimierten Wahrnehmung von Varianzen innerhalb der Messsignale bei [88-90].

Diesbezüglich kann die Hypothese formuliert werden, dass die Verwendung unterschiedlicher Kopfspulen, in der vorliegenden Studie eine 32-Kanal Spule und in der Vergleichsstudie eine 12-Kanal Spule, zu den teils diskrepanten Studienergebnissen beigetragen haben kann.

Ein weiterer potentieller Einflussfaktor wird in der von Birn et al. 2013 veröffentlichten Studie diskutiert. Hier wurde der Einfluss verschieden langer Scanzeiten auf die Reliabilität von Messergebnissen bzgl. der funktionellen Konnektivität untersucht [91]. Sie stellten fest, dass nicht nur der emotionale Zustand, die Wahrnehmung, das Nichteinhalten von Ruhebedingungen oder Veränderungen der Atem- und Herzfrequenz zu einer Beeinflussung des BOLD-Signals und seiner Reliabilität in Folgestudien führen können [91]. Vielmehr komme auch der Dauer der Messung ein hoher Stellenwert zu.

Die Scanzeit sei für die Reliabilität der Messergebnisse von enormer Wichtigkeit. Durch eine Erweiterung der Scanzeit von fünf auf 13 Minuten konnten die Autoren durch die dadurch ebenso erhöhte Anzahl an generierten Volumina reliablere bzw. reproduzierbarere Ergebnisse erzielen [91]. Hier kann vermutet werden, dass die längere Scanzeit von 8 Minuten in der vorliegenden Studie (im Vergleich zu 6 Minuten in der Vorstudie) einen Einfluss auf die Daten und damit prinzipiell auf die festgestellten zirkadianen Schwankungen der Konnektivitätsstärke oder der räumlichen Ausdehnung der Ruhenetzwerke haben kann.

Gleichermaßen muss eine von De Luca et al. 2006 veröffentlichte Studie bei der Interpretation der diskrepanten Studienergebnisse berücksichtigt werden. Um eine bessere Reliabilität zwischen ähnlichen Studien gewährleisten zu können, führten De Luca et al. mehrere fMRT- Messvorgänge durch. Das Ziel war es, eine mögliche Beeinflussung der Detektion von Ruhenetzwerken während verschiedener Studien mit unterschiedlichen Studienparametern möglichst gering zu halten. Zu diesem Zweck wurde beispielsweise die Repetitionszeit (TR) verkürzt. Das Ziel dieser Handlung war es die mögliche Bias der Herzfrequenz auf die Messungsergebnisse ausschließen zu können [44]. Sie konnten beobachten, dass sich der kardiale und respiratorische Zyklus in einem Frequenzbereich von 1 Hz bis 0,3 Hz bewegt. Eine TR von 2-3 s fängt das Signal der kardialen und respiratorischen Zyklen als RSN ein. Sie postulierten, dass durch die Verwendung einer kürzeren TR weniger Artefakte detektiert werden [44]. In der vorliegenden Studie wurden 180 Volumina pro TR von 2500 ms erhoben: In der Vergleichsstudie wurden 120 Volumina innerhalb einer TR von 3000 ms erfasst. Es kann vermutet werden, dass Unterschiede in der Scanzeit pro Volumen ebenfalls einen marginalen Effekt auf die divergenten Ergebnisse gehabt haben könnten.

6. Schlusswort und Ausblick

Innerhalb der vorliegenden fMRT-Studie konnten wie auch in der Vorgängerstudie von Blautzik et al. kortikale Ruhenetzwerke, welche sich über den Tag hinweg rhythmisch oder eher stabil verhalten, dargestellt. Insgesamt konnten nach Durchführung der TC-GICA über alle Probanden und alle Sitzungen hinweg 20 IC's gefunden. Hierbei wurden 10 IC's den Ruhenetzwerken bzw. „resting-state Networks“ (RSN) zugeordnet.

Stabil über den Tag verlaufend zeigten sich bzgl. der Konnektivitätsstärke das sensomotorische Ruhenetzwerk Nr. 2 (IC 10) und das Bilaterale Aufmerksamkeits-Netzwerk (IC 16). In Hinblick auf die räumliche Ausdehnung verhielten sich das DMN (IC 4) und das orbitofrontale Ruhenetzwerk (IC 15) nach unserer Definition als stabil über den Tag. Das sensomotorische Ruhenetzwerk Nr. 1 (IC 9) zeigte sich als einziges Konnektivitätsmuster in Bezug auf die räumliche Ausdehnung sowie die Konnektivitätsstärke als sehr rhythmisch über den Tag verlaufend. Diese Rhythmik des sensomotorischen Ruhenetzwerkes Nr. 1 konnte bereits in einer Vorstudie von Blautzik et al. festgestellt werden. Teilweise ergab die vorliegende Auswertung jedoch divergente Ergebnisse zur Vorstudie. Es wurden im Vergleich zur Voruntersuchung differente Resultate bzgl. funktioneller Konnektivitätsprofile innerhalb des tageszeitlichen Verlaufs detektiert. Über die Bedeutung des unterschiedlichen tageszeitlichen Verhaltens einiger Ruhenetzwerke im Vergleich zur Vorstudie kann nun spekuliert werden. Insbesondere der isokalorischen Ernährung kommt hier eine scheinbar wichtige Rolle zu. In der Literatur werden bereits mehrere Störfaktoren diskutiert, welche einen möglichen Einfluss auf die Ergebnisse und die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse ähnlicher Studien haben können. Hier wird z.B. angeführt, dass es möglicherweise durch unterschiedliche Ernährung der Probanden zur Beeinflussung des BOLD-Signals einzelner Ruhenetzwerke kommen kann. Aufgrund der differenten tageszeitlichen Verläufe des DMN in der vorliegenden Studie und der Vorstudie von Blautzik et al. wird die These unterstützt, dass die Art, der Zeitpunkt und die Menge der Nahrungsaufnahme eine besondere Bedeutung für das DMN darstellt.

Gleichermaßen ist es möglich, dass technische Faktoren wie z.B. die Verwendung unterschiedlicher MRT-Geräte und das synchrone Erfassen der Vitalparameter während der MRT-Untersuchung zu den teils divergenten Ergebnissen beigetragen haben.

Zusammenfassend lässt sich ableiten, dass mehrere Faktoren zu den teils divergenten Ergebnissen beigetragen haben könnten. Insbesondere der Faktor Nahrung scheint nach der aktuellen Datenlage eine wichtige Rolle in diesem Zusammenhang zu spielen. Es ist daher notwendig v.a. diesen Faktor bei der Planung und Durchführung der fMRT-Studien zu berücksichtigen, da Ergebnisse hierdurch beeinflusst, verfälscht und verzerrt werden könnten.

Unter Berücksichtigung des komplexen technischen Versuchsaufbaues und der in der vorliegenden Studie gewonnenen Erkenntnisse könnte vermutet werden, dass die Art, die Menge und die Zeitpunkte der Ernährung während einer Studie offensichtlich einen Einfluss auf die zirkadiane Rhythmik verschiedenster physiologischer Abläufe und damit ebenso auf die Rhythmik der Ruhenetzwerke haben.

Für zukünftige resting-state fMRT-Untersuchungen ist es weiterhin sehr wichtig mögliche Einflussfaktoren auf die zirkadiane Rhythmik genauestens zu untersuchen. Hierzu sollte eine genaue Analyse der hier genannten möglichen Parameter erfolgen um diese bei der Datenakquisition und Interpretation von zukünftigen Studienergebnissen berücksichtigen zu können.

Um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu schaffen, ist es notwendig gleiche Studiendesigns zu etablieren. Für den klinischen Einsatz erscheint es sinnvoll bei Probanden und Patienten zuerst den individuellen Chronotyp sowie die Zeit in Stunden zu untersuchen, welche seit der individuellen Mitternacht (Time since MSFsc) vergangen ist um die Studienergebnisse richtig interpretieren zu können. Ebenso sollten die Art, der Zeitpunkt und die Menge der Ernährung vor Datenakquisition festgelegt werden. Dies ermöglicht die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse. Somit können Referenzparameter bzgl. der tageszeitlichen Rhythmizität von Ruhenetzwerken gesunder Probanden geschaffen werden und in die weitere Erforschung von Alterationen der Netzwerkkonnektivität z.B. bei Vorliegen einer neurodegenerativen Erkrankung, wie Morbus Alzheimer, einfließen.

7. Zusammenfassung

Die vorliegende Studie beschäftigte sich mit den tageszeitlichen Verläufen der Konnektivitätsstärke sowie der räumlichen Ausdehnung neuronaler Ruhenetzwerke. Im Fokus der Dissertation stand die Frage, wie sich die Verwendung einer isokalorischen Ernährung der Probanden auf die tageszeitliche Rhythmik neuronaler Ruhenetzwerke auswirkt.

Der Stand der bisherigen Forschungsergebnisse deutet darauf hin, dass einige Ruhenetzwerke bzgl. ihrer Konnektivitätsstärke und räumlicher Ausdehnung, wie viele andere physiologische Abläufe im menschlichen Organismus, über den Tag hinweg einer Rhythmik folgen, während andere einen eher stabilen Verlauf aufweisen. Eine wichtige Rolle spielt hierbei die Chronobiologie, die sich mit Abläufen, welche einer bestimmten tageszeitlichen Periodik unterliegen, beschäftigt. Hierbei tritt v.a. der Nucleus suprachiasmaticus (NSC) als zentraler Schrittmacher chronobiologischer Prozesse auf.

Innerhalb dieser Studie sollten mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) die Organisation und der Verlauf von neuronalen Ruhenetzwerkverbunden über den Tag untersucht werden. Die funktionelle MRT erlaubt es indirekt mithilfe des „blood oxygen level dependency“ (BOLD)-Signals intrinsische Ruhenetzwerke darzustellen. Diese präsentieren sich als Verbunde verschiedener kortikaler und subkortikaler Hirnareale, welche funktionell miteinander verbunden sind und zeitlich korrelierte Schwankungen niedriger Frequenz im BOLD-Signal aufweisen.

Unter Berücksichtigung eines komplexen technischen Versuchsaufbaues wurden so an einem Kollektiv von 27 gesunden Probanden die tageszeitlichen Fluktuationen von 10 Ruhenetzwerken unter Ruhebedingungen („resting-state“) mittels 6 über den Tag verteilten fMRT-Untersuchungen erfasst und ausgewertet. Im Unterschied zu einer Vorstudie von Blautzik et al. (2013) wurde als Besonderheit auf eine streng vorgeschriebene isokalorische Ernährung der Studienteilnehmer am Tag der Untersuchung Wert gelegt.

Die gewonnenen Ergebnisse stützen zum einen weiterhin die These, dass gewisse Konnektivitätsverbunde tageszeitliche Schwankungen sowohl hinsichtlich ihrer Konnektivitätsstärke als auch bzgl. ihrer räumlichen Ausdehnung aufweisen. Zu den als sehr rhythmisch verlaufenden Netzwerken hinsichtlich beider Parameter zählte in der vorliegenden Studie das sensomotorische Netzwerk. Als ein stabil über den Tag hinweg verlaufendes Netzwerk wurde in Bezug auf die Konnektivitätsstärke das Bilaterale Aufmerksamkeits-Netzwerk definiert. Bezüglich des Verlaufs der räumlichen Ausdehnung stellte sich das „Default mode network“ (DMN) als stabil dar.

Zum anderen unterscheiden sich die in der vorliegenden Dissertation erzielten Ergebnisse jedoch teilweise von den in der Vorstudie publizierten Resultaten. Beabsichtigt war die Reproduzierbarkeit der Daten aus der Vorstudie bezüglich der zirkadianen Rhythmik innerhalb der Konnektivitätsmuster unter Verwendung von isokalorischer Ernährung der Probanden zu überprüfen. Hintergrund dieser Vorgehensweise ist es, die Auswirkungen unterschiedlicher Ernährung auf die tageszeitlichen Schwankungen der Netzwerke möglichst ausschließen zu können.

Der Effekt von Ernährung auf die Konnektivität neuronaler Ruhenetzwerke ist ein wichtiger Punkt, welcher bei f-MRT Studien bisher kaum beachtet wurde. Es ist davon auszugehen, dass diese teils diskrepanten Ergebnisse auf die in der Studie verwendete isokalorische Ernährungsform der Probanden während der Durchführung der Studie zurückzuführen sind. Weitere Einflussfaktoren wie z.B. technische Faktoren oder das synchrone Erfassen von Vitalparameter während der Untersuchung könnten hier eine zusätzliche Rolle spielen. In der vorliegenden Dissertation wurde somit der mögliche Einfluss durch Ernährung genauer untersucht.

Die Ergebnisse bergen potentielle diagnostische Konsequenzen. Um die Idee weiterzuverfolgen Unterschiede im Verhalten der Ruhenetzwerke als Biomarker neurodegenerativer Erkrankungen, wie z.B. Morbus Alzheimer, zu verwenden, wäre es nötig potentielle Einflussfaktoren auf das tageszeitliche Verhalten der RSN genauer zu untersuchen. Als Ziel innerhalb dieser Studie gilt es daher im Speziellen mögliche Einflussfaktoren, wie Ernährung, detaillierter zu erforschen um eine Auswirkung auf die intrinsischen Netzwerke und ihre zirkadiane Rhythmik besser verstehen zu können. Nur dann ist es möglich Referenzwerte und Vergleichswerte zu schaffen. Dies würde die Erforschung von Krankheiten, welche mit Veränderungen der zerebralen Funktion einhergehen vertiefen und helfen die Anwendung der resting-state fMRT im klinischen Alltag zu etablieren.

8. Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anterior cingulate cortex
AFNI	Analysis of Functional Neuro-Images
ASL	Arterial Spin labeling
ATP	Adenosintriphosphat
BA	Brodmann Areal
BOLD	Blood oxygen level dependent
CBF	Cerebral blood flow
CT	Computertomographie
DTI	Diffusions-Tensor-Bildgebung
DMN	Default Mode Network
EEG	Elektroenzephalographie
EPI	Echoplanar Imaging
FA	Flip Angle
FDR	False discovery rate
FID	Free Induction Decay
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FoV	Field of View
FWE	Family-wise Error
H	Wasserstoff
HF	Hochfrequenz
Hz	Hertz
IC	Independent Component
ICA	Independent Component Analysis
ICD 1	International Classification of Disease, 1. Revision
Kcal	Kilokalorien
MCTQ	Munich Chronotype Questionnaire
MELODIC	Multivariate Exploratory Linear Optimize Decomposition into Independent Components
MNI	Montreal Neurological Institute
MPRAGE	Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo Sequenz
MRT	Magnetresonanztomographie
MSF	Mid sleep Zeitpunkt an freien Tagen
MSFsc	Mid-sleep Zeitpunkt an freien Tagen korrigiert mittels Schlafdruck

NSC	Nucleus suprachiasmaticus
PCA	Principal Component Analysis
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
dl/vlPFC	Dorsolateraler/ventrolateraler Präfrontaler Cortex
PICA	Probabilistic Independent Component Analysis
PSQI	Pittsburgh Schlafqualitätsindex
RI	Rhythmicity Index
s	Sekunden
ms	Millisekunden
SNR	Signal-to-noise Ratio
T	Tesla
TE	Time of Echo
TFCE	Threshold-free Cluster Enhancement
TR	Time of repetition

9. Literaturverzeichnis

1. Biswal, B.B., et al., *Toward discovery science of human brain function*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010. **107**(10): p. 4734-9.
2. Reilly, T. and G.A. Brooks, *Investigation of circadian rhythms in metabolic responses to exercise*. Ergonomics, 1982. **25**(11): p. 1093-107.
3. Blautzik, J., et al., *Classifying fMRI-derived resting-state connectivity patterns according to their daily rhythmicity*. Neuroimage, 2013. **71**: p. 298-306.
4. Roenneberg, T., A. Wirz-Justice, and M. Mewes, *Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes*. J Biol Rhythms, 2003. **18**(1): p. 80-90.
5. Von Aschoff, J.a.W., R., *Spontanperiodik des Menschen bei Ausschluss aller Zeitgeber*. Naturwissenschaften, 1962. **49**(15): p. 337-342.
6. Zulley, J., R. Wever, and J. Aschoff, *The dependence of onset and duration of sleep on the circadian rhythm of rectal temperature*. Pflugers Arch, 1981. **391**(4): p. 314-8.
7. Antle, M.C.a.S., R., *Orchestrating time: arrangements of the brain circadian clock*. Trends Neurosci, 2005. **28**(3): p. 145-151.
8. Reppert, S.M.a.W., D.R., *Molecular analysis of mammalian circadian rhythms*. Annual Review Physiology, 2001. **63**: p. 647-676.
9. Carlson, N.R., *Physiologische Psychologie* Vol. 8. 2004: Pearson Studium München.
10. Roenneberg, T., C.J. Kumar, and M. Mewes, *The human circadian clock entrains to sun time*. Curr Biol, 2007. **17**(2): p. R44-5.
11. Sack, R.L., Lewy, A.J., Blood, M.L., Keith, L.D., Nakagawa, H., *Circadian rhythm abnormalities in totally blind people: incidence and clinical significance*. J Clin Endocrinol Metab, 1992. **75**(1): p. 127-134.
12. Lewy, A.J., Cutler, N.L., Sack, R.L., *The endogenous melatonin profile as a marker for circadian phase position*. J Biol Rhythms 1999. **14**(3): p. 227-236.
13. Millar-Craig, M.W., C.N. Bishop, and E.B. Raftery, *Circadian variation of blood-pressure*. Lancet, 1978. **1**(8068): p. 795-7.
14. Shulman, R.G., et al., *Energetic basis of brain activity: implications for neuroimaging*. Trends Neurosci, 2004. **27**(8): p. 489-95.
15. Borbely, A.A., *A two process model of sleep regulation*. Hum Neurobiol, 1982. **1**(3): p. 195-204.
16. Roenneberg, T., Kuehnle, T., et al., *A marker for the end of adolescence*. Current Biology, 2004. **14**(24): p. R1038-1039.
17. Wittmann, M., et al., *Social jetlag: misalignment of biological and social time*. Chronobiol Int, 2006. **23**(1-2): p. 497-509.
18. Matthews, P.a.J., P., *Functional magnetic resonance imaging*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2004. **75**(1): p. 6-12.
19. Reiser, M., Kuhn, F.-P., Debus, J., *Duale Reihe Radiologie*. 2011: Thieme Stuttgart New York.
20. Weishaupt, D.K., Victor D und Marinček, Borut, , *Wie funktioniert MRI?: Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanztomographie*. . Vol. 6. Auflage. 2009, Berlin Heidelberg:: Springer.
21. Huettel, S.A., A.W. Song and G. McCarthy, *Functional magnetic resonance imaging*. Sinauer Associates Sunderland, MA, 2004. **1**.
22. Heeger, D.J., Ress, D., *What does fMRI tell us about neuronal activity?* Nat Rev Neurosci, 2002. **3**: p. 142-51.

23. Pauling, L.C., *The oxygen equilibrium of hemoglobin and its structural interpretation*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1935. **21**: p. 186-191.
24. Ogawa, S., et al., *Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1990. **87**(24): p. 9868-72.
25. Ogawa, S., et al., *Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1992. **89**(13): p. 5951-5.
26. Buxton, R.B.e.a., *Modeling the hemodynamic response to brain activation*. Neuroimage, 2004. **23 Suppl 1**.
27. Schneider, F.G.R.a.F., *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. 2007: Springer Verlag.
28. P., C., *Independent component analysis- a new concept?* Signal Processing, 1994. **36**(3): p. 287-314.
29. Pearson, K., *On lines and planes of closest fit to systems of points in space*. Philosophical Magazine 1901. **2**(6): p. 559-572.
30. McKeown, M.J., et al., *Analysis of fMRI data by blind separation into independent spatial components*. Hum Brain Mapp, 1998. **6**(3): p. 160-88.
31. Brown, G.D., S. Yamada, and T.J. Sejnowski, *Independent component analysis at the neural cocktail party*. Trends Neurosci, 2001. **24**(1): p. 54-63.
32. Beckmann, C.F., et al., *Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2005. **360**(1457): p. 1001-13.
33. Calhoun, V.D. and T. Adali, *Unmixing fMRI with independent component analysis*. IEEE Eng Med Biol Mag, 2006. **25**(2): p. 79-90.
34. Esposito, F., et al., *Independent component analysis of fMRI group studies by self-organizing clustering*. Neuroimage, 2005. **25**(1): p. 193-205.
35. Calhoun, V.D., et al., *Spatial and temporal independent component analysis of functional MRI data containing a pair of task-related waveforms*. Hum Brain Mapp, 2001. **13**(1): p. 43-53.
36. Beckmann, C.F. and S.M. Smith, *Probabilistic independent component analysis for functional magnetic resonance imaging*. IEEE Trans Med Imaging, 2004. **23**(2): p. 137-52.
37. Stone, J.V., *Independent component analysis*. Wiley Online Library, 2004.
38. Hyvarinen, A. and E. Oja, *Independent component analysis: algorithms and applications*. Neural Netw, 2000. **13**(4-5): p. 411-30.
39. Auer, D.P., *Spontaneous low-frequency blood oxygenation level-dependent fluctuations and functional connectivity analysis of the 'resting' brain*. Magn Reson Imaging, 2008. **26**: p. 1055-64.
40. Greicius, M.D., et al., *Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003. **100**(1): p. 253-8.
41. Biswal, B., Yetkin, F.Z., Haughton, V.M., Hyde, J.S., *Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI*. Magn Reson Med, 1995. **34**(4): p. 537-41.
42. Damoiseaux, J.S., et al., *Consistent resting-state networks across healthy subjects*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006. **103**(37): p. 13848-53.
43. Cordes, D., et al., *Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging*. AJNR Am J Neuroradiol, 2000. **21**(9): p. 1636-44.

44. De Luca, M., et al., *fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain*. Neuroimage, 2006. **29**(4): p. 1359-67.
45. Greicius, M.D., et al., *Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004. **101**(13): p. 4637-42.
46. Buckner, R.L., J.R. Andrews-Hanna, and D.L. Schacter, *The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease*. Ann N Y Acad Sci, 2008. **1124**: p. 1-38.
47. Raichle, M.E., et al., *A default mode of brain function*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2001. **98**(2): p. 676-682.
48. Sorg, C., Riedl, V., Mühlau, M., Calhoun, V.D., Eichele, T., Läer, L., Drzezga, A., Förstl, H., Kurz, A., Zimmer, C., Wohlschläger, A.M., *Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease*. PNAS, 2007: p. 18760-18765.
49. Cordes, D., et al., *Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in "resting-state" data*. AJNR Am J Neuroradiol, 2001. **22**(7): p. 1326-33.
50. Vincent, J.L., Snyder, A.Z., Fox, M.D., Shannon, B.J., Andrews, J.R., Raichle, M.E., Buckner, R.L., *Coherent spontaneous activity identifies a hippocampal-parietal memory network*. J Neurophysiol., 2006. **96**: p. 3517-31.
51. Fox, M.D., Corbetta, M., Snyder, A.Z., Vincent, J.L., Raichle, M.E., *Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006. **103**: p. 10046-51.
52. Fox, M.D., et al., *The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005. **102**(27): p. 9673-8.
53. Fox, M.D. and M.E. Raichle, *Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging*. Nat Rev Neurosci, 2007. **8**(9): p. 700-11.
54. Buysse, D.J., et al., *Regional brain glucose metabolism during morning and evening wakefulness in humans: preliminary findings*. Sleep, 2004. **27**(7): p. 1245-54.
55. Toth, M., et al., *Diurnal alterations of brain electrical activity in healthy adults: a LORETA study*. Brain Topogr, 2007. **20**(2): p. 63-76.
56. Schmidt, C., et al., *Homeostatic sleep pressure and responses to sustained attention in the suprachiasmatic area*. Science, 2009. **324**(5926): p. 516-9.
57. Noseworthy, M.D., J. Alfonsi, and S. Bells, *Attenuation of brain BOLD response following lipid ingestion*. Hum Brain Mapp, 2003. **20**(2): p. 116-21.
58. Duffy, J.F. and D.J. Dijk, *Getting through to circadian oscillators: why use constant routines?* J Biol Rhythms, 2002. **17**(1): p. 4-13.
59. Roenneberg, T., et al., *Epidemiology of the human circadian clock*. Sleep Med Rev, 2007. **11**(6): p. 429-38.
60. Roenneberg, T., Foster, R.G., *Twilight times: light and the circadian system*. Photochem Photobiol, 1997. **66**: p. 549-561.
61. Oldfield, R.C., *The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory*. Neuropsychologia, 1971. **9**(1): p. 97-113.
62. Buysse, D.J., et al., *The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research*. Psychiatry Res, 1989. **28**(2): p. 193-213.
63. Smith, S.M., et al., *Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL*. Neuroimage, 2004. **23 Suppl 1**: p. S208-19.

64. Friston, K.J., et al., *Movement-related effects in fMRI time-series*. Magn Reson Med, 1996. **35**(3): p. 346-55.
65. Jenkinson, M., et al., *Improved Optimization for the Robust and Accurate Linear Registration and Motion Correction of Brain Images*. NeuroImage, 2002. **17**(2): p. 825-841.
66. Cox, R.W., *AFNI: software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages*. Comput Biomed Res, 1996. **29**(3): p. 162-73.
67. Wiedemeyer, C., *Anwendungsmöglichkeiten und Praktikabilität der Independent Component Analysis (ICA) in der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT)*.
68. Zuo, X.N., et al., *Reliable intrinsic connectivity networks: test-retest evaluation using ICA and dual regression approach*. Neuroimage, 2010. **49**(3): p. 2163-77.
69. Brown, E.N. and C.A. Czeisler, *The statistical analysis of circadian phase and amplitude in constant-routine core-temperature data*. J Biol Rhythms, 1992. **7**(3): p. 177-202.
70. Box, E.P., Jenkins, G.M., *Time series analysis. Forecasting and Control*. . Holden-Day, San Francisco 1970: p. 553.
71. Lund, T.E., et al., *Non-white noise in fMRI: does modelling have an impact?* Neuroimage, 2006. **29**(1): p. 54-66.
72. Dagi, M.S., J.E. Ingeholm, and J.V. Haxby, *Localization of cardiac-induced signal change in fMRI*. Neuroimage, 1999. **9**(4): p. 407-15.
73. Laird, A.R., et al., *Behavioral interpretations of intrinsic connectivity networks*. J Cogn Neurosci, 2011. **23**(12): p. 4022-37.
74. Smith, S.M., et al., *Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009. **106**(31): p. 13040-5.
75. Peres, I., et al., *Chronotype predicts activity patterns in the neural underpinnings of the motor system during the day*. Chronobiol Int, 2011. **28**(10): p. 883-9.
76. Andersson, J.L., et al., *Modeling geometric deformations in EPI time series*. Neuroimage, 2001. **13**(5): p. 903-19.
77. Drobniak, I., et al., *Development of a functional magnetic resonance imaging simulator for modeling realistic rigid-body motion artifacts*. Magn Reson Med, 2006. **56**(2): p. 364-80.
78. Mulderink, T.A., et al., *On the use of caffeine as a contrast booster for BOLD fMRI studies*. Neuroimage, 2002. **15**(1): p. 37-44.
79. Liu, Y., et al., *The temporal response of the brain after eating revealed by functional MRI*. Nature, 2000. **405**(6790): p. 1058-62.
80. Matsuda, M., et al., *Altered hypothalamic function in response to glucose ingestion in obese humans*. Diabetes, 1999. **48**(9): p. 1801-6.
81. Aoyagi, N., K. Ohashi, and Y. Yamamoto, *Frequency characteristics of long-term heart rate variability during constant-routine protocol*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2003. **285**(1): p. R171-6.
82. Horne, J.A., C.G. Brass, and A.N. Pettitt, *Ciradian performance differences between morning and evening "types"*. Ergonomics, 1980. **23**(1): p. 29-36.
83. Birn, R.M., et al., *Separating respiratory-variation-related fluctuations from neuronal-activity-related fluctuations in fMRI*. Neuroimage, 2006. **31**(4): p. 1536-48.
84. Birn, R.M., et al., *The respiration response function: the temporal dynamics of fMRI signal fluctuations related to changes in respiration*. Neuroimage, 2008. **40**(2): p. 644-54.

85. Triantafyllou, C., et al., *Comparison of physiological noise at 1.5 T, 3 T and 7 T and optimization of fMRI acquisition parameters*. Neuroimage, 2005. **26**(1): p. 243-50.
86. Kruger, G. and G.H. Glover, *Physiological noise in oxygenation-sensitive magnetic resonance imaging*. Magn Reson Med, 2001. **46**(4): p. 631-7.
87. Wiggins, G.C., et al., *32-channel 3 Tesla receive-only phased-array head coil with soccer-ball element geometry*. Magn Reson Med, 2006. **56**(1): p. 216-23.
88. Reiss-Zimmermann, M., et al., *Improvement of SNR and acquisition acceleration using a 32-channel head coil compared to a 12-channel head coil at 3T*. Acta Radiol, 2013. **54**(6): p. 702-8.
89. Wright, S.M., R.L. Magin, and J.R. Kelton, *Arrays of mutually coupled receiver coils: theory and application*. Magn Reson Med, 1991. **17**(1): p. 252-68.
90. de Zwart, J.A., et al., *Signal-to-noise ratio and parallel imaging performance of a 16-channel receive-only brain coil array at 3.0 Tesla*. Magn Reson Med, 2004. **51**(1): p. 22-6.
91. Birn, R.M., et al., *The effect of scan length on the reliability of resting-state fMRI connectivity estimates*. Neuroimage, 2013. **83**: p. 550-8.

10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 : Schematische Darstellung des Wasserstoffatoms.....	5
Abbildung 2 : Ausrichtung der Wasserstoffatome im Magnetfeld.....	6
Abbildung 3 : Schematische Darstellung der T1-Relaxation.....	7
Abbildung 4 : Schematische Darstellung von T2 und T2* -Relaxation.....	8
Abbildung 5 : Hämodynamische Antwortfunktion.....	10
Abbildung 6 : Signalvermischung.....	12
Abbildung 7 : ICA Modell.....	13
Abbildung 8 : Übersicht über die in den letzten Jahren detektierten Ruhenetzwerke.....	15
Abbildung 9 : Komponenten der Gruppen ICA.....	30
Abbildung 10: Konnektivitätsstärke der einzelnen ICs.....	35
Abbildung 11: Räumliche Ausdehnung der einzelnen ICs.....	36
Abbildung 12: Zeitverlauf der Konnektivitätsstärke (a) sowie der räumlichen Ausdehnung (b) des IC 9.....	37
Abbildung 13: Zeitverlauf der Konnektivitätsstärke (a) sowie der räumlichen Ausdehnung (b) des IC 8.....	38
Abbildung 14: Zeitverlauf der Konnektivitätsstärke (a) sowie der räumlichen Ausdehnung (b) des IC 5.....	39
Abbildung 15: Zeitverlauf der Konnektivitätsstärke (a) sowie der räumlichen Ausdehnung (b) des IC 7.....	39
Abbildung 16: Zeitverlauf der Konnektivitätsstärke (a) sowie der räumlichen Ausdehnung (b) des IC 4.....	40
Abbildung 17: Zeitverlauf der Konnektivitätsstärke (a) sowie der räumlichen Ausdehnung (b) des IC 11.....	40
Abbildung 18: Zeitverlauf der Konnektivitätsstärke (a) sowie der räumlichen Ausdehnung (b) des IC 15.....	41
Abbildung 19: Zeitverlauf der Konnektivitätsstärke (a) sowie der räumlichen Ausdehnung (b) des IC 2.....	41
Abbildung 20: Zeitverlauf der Konnektivitätsstärke (a) sowie der räumlichen Ausdehnung (b) des IC 10.....	42
Abbildung 21: Zeitverlauf der Konnektivitätsstärke (a) sowie der räumlichen Ausdehnung (b) des IC 16.....	42
Abbildung 22: Potentielle Einflussfaktoren auf Studienergebnisse.....	47

11. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 : Fit Parameter, Rhythmizitätsindex und Rangfolgen der Ruhenetzwerke.....	34
---	----

12. Danksagung

Mein Dank gilt

Meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Janusch Blautzik für die Möglichkeit die Doktorarbeit am Institut für klinische Radiologie durchführen zu können. Außerdem danke ich ihm dafür, dass er mich sowohl während der Datenerhebung und -auswertung als auch beim späteren Niederschreiben der Studienergebnisse mit seiner Fachkompetenz kontinuierlich begleitet hat und mit konstruktiven Ratschlägen beim Verfassen der Arbeit zur Verfügung stand.

Den Mitarbeitern der Abteilung für klinische Radiologie Campus Innenstadt sowie den Mitarbeitern der psychiatrischen Klinik Nussbaumstraße, für die Hilfe bei der Durchführung der Studie.

Allen Probanden, für ihre Bereitschaft sich für die Studie zur Verfügung zu stellen.

Meiner Familie und meinen Freunden, die mich während der gesamten Zeit unterstützt und motiviert haben.

13. Eidesstattliche Versicherung

Ich, Veronika Anna Theres Strigl, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Zirkadiane Rhythmik neuronaler Ruhenetzwerke im Rahmen einer isokalorischen Ernährung“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand