



Fakultät für Medizin

Integrität neurokognitiver Ruhenetzwerke bei demenziellen Störungen gemessen mit  
simultanem PET/MR

Thomas Adrian Rudolf Stadhouders

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin  
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades  
eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfende der Dissertation:

1. Prof. Dr. Markus Schwaiger
2. Prof. Dr. Claus Zimmer

Die Dissertation wurde am 12.12.2019 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 17.06.2020 angenommen.

## Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	1
2. Einleitung	4
2.1 Darstellung neuronaler Netzwerke und Kognition	4
2.2. Methodische Grundlagen	6
2.2.1 Positronen-Emissions-Tomographie	6
2.1.2 Magnetresonanztomographie	7
2.1.3 Funktionelle Magnetresonanztomographie	8
2.1.4 Hybrid Techniken	9
2.3 Ruhenetzwerke des Gehirns im fMRT und PET	10
2.3.1 Neurokognitive Ruhenetzwerke	14
2.3.2 Neurokognitive Netzwerke bei Patienten mit demenziellen Syndromen	17
2.4 Problemstellung der Studie	19
3. Material und Methodik	19
3.1 Probandenkollektiv	19
3.2 Erhebung der Bilddaten	21
3.3. Präprozessierung der Bilddaten	22
3.3.1 Präprozessierung der PET-Daten	22
3.3.2 Präprozessierung der fMRT-Daten	23
3.4. Independent Component Analysis	24
3.4.1 ICA der PET-Daten	26
3.4.2 ICA der fMRT-Daten	27
3.4.3 Komponentenanzahl	29
3.5 Statistische Analyse	30
4. Ergebnisse	31
4.1. Extrahierte Ruhenetzwerke	31
4.2 Visuelle Analyse der neurokognitiven Ruhenetzwerke	31
4.3 Weitere Ruhenetzwerke	34

4.4 Quantitative Analyse der Netzwerkintegrität	38
4.4.1 Vergleich zwischen den Patientengruppen und der Kontrollgruppe	38
4.4.2 Logistische Regression	40
4.4.3 Korrelationsanalyse	40
5. Diskussion	41
5.1 Diskussion der quantitativen Ergebnisse	41
5.2 Diskussion der extrahierten Netzwerke	46
5.3 Einschränkungen	48
5.4 Schlussfolgerung	48
6. Zusammenfassung	49
7. Anhang	51
7.1 Literaturverzeichnis	51
7. 2 Abbildungsverzeichnis	57
8. Danksagung	58
9. Eidesstattliche Erklärung	59

## 1. Abkürzungsverzeichnis

18F	18-wertiges Flour
18-FDG	Mit 18-wertigem Flour markierte Glucose
AC	Anterior commissure
ACC	Anterior cingulate cortex
AD	Alzheimer`s disease
AN	Auditorisches Netzwerk
BA	Brodman Area
BOLD	Blood-oxygen-level-dependent-signal
bvFTD	Behaviorale Form der Frontotemporalen Demenz
Bzw.	Beziehungsweise
CEN	Central Executive Netzwerk
CT	Computertomographie
DMN	Default Mode Netzwerk
Dt.	Auf Deutsch
EEG	Elektroenzephalographie
EPI	Echo planar imaging
Et al.	Et alii
FDG	Flour-desoxy-glucose
FDG-PET	Flour-desoxy-glucose Positronen-Emissions-Tomographie
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FN	Frontal Netzwerk
FWHM	Full width at half maximum (dt.: Halbwertsbreite)
HC	Healthy Controls
Hz	Hertz

ICA	Independent Component Analysis
LCs	Loading Coefficients
LMN	Lateral Motor Netzwerk
MBq	Millibecquerel
MCI	Mild cognitive impairment
MEG	Magnetenzephalographie
Min	Minuten
Mm	Millimeter
MPRAGE	Magnetization prepared rapid acquisition gradient echo
MRT	Magnetresonanztomographie
Ms	Milisekunden
PC	Posterior commissure
PCC	Posterior cingulate cortex
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PET/MR	Simultane PET-und MRT-Technik
PVN	Primär visuelles Netzwerk
ROI	Region of interest
rs-fMRT	Resting-state funktionelle Magnetresonanztomographie
RSN(s)	Resting-state Network(s)
S.	Seite
Sek	Sekunden
Signf.	Signifikant
SMN	Sensorimotor Network
SN	Saliience Netzwerk
Sog.	So genannte

SVN	Sekundär visuelles Netzwerk
Vergl.	Vergleiche
z.B.	Zum Beispiel
zw.	Zwischen

## 2. Einleitung

### 2.1 Darstellung neuronaler Netzwerke und Kognition

Die „resting-state“ funktionelle Magnetresonanztomographie (rs-fMRT) ist eine Anwendungsform der BOLD-fMRT Technik. Hierbei werden mit Hilfe der unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und deoxygeniertem Blut, aktive von weniger oder nichtaktiven Bereichen des Gehirns unterschieden. Durch ihre Anwendung bei Probanden, die ruhig liegen, sich entspannen und versuchen an nichts Besonderes zu denken, kann die funktionelle Konnektivität von Gehirnarealen im Ruhezustand untersucht werden (Buckner et al. 2008). Die hierbei entdeckten Netzwerke werden als Ruhe-Netzwerke oder Resting State Networks (RSNs) bezeichnet. Bis heute sind mit Hilfe des rs-fMRT eine Vielzahl an unterschiedlichen Netzwerken entdeckt und beschrieben worden (Allen et al. 2011). Besonderes wissenschaftliches Interesse gilt dabei einer Gruppe von Netzwerken, die als zentrale Steuerstellen des Gehirns gelten und elementar an höheren kognitiven Leistungen beteiligt sind: sogenannte Neurokognitive Netzwerke (Menon 2011). Hierzu zählen das Default Mode Network (DMN), ein cingulo-temporales Netzwerk, welches zum Beispiel beim episodischen Gedächtnis eine wichtige Rolle spielt (Raichle et al. 2001). Des Weiteren das Salience Network (SN), ein insulo-cinguläres Netzwerk, das zur Verarbeitung externer Stimuli benötigt wird (Seeley et al. 2007b) sowie das Central Executive Network (CEN), ein fronto-parietales Netzwerk, das an zielgerichtetem Handeln beteiligt ist (Menon 2011).

Aufgrund ihrer wichtigen Beteiligung an kognitiven Prozessen ist es nicht überraschend, dass diese Netzwerke bei vielen neuropsychiatrischen Erkrankungen wie Schizophrenie, Angststörungen, Depressionen und demenziellen Syndromen von pathologischen Veränderungen betroffen sind (Buckner et al. 2008, Menon 2011). So wurde in dem Standardwerk von Greicius et al. bereits 2004 mittels fMRT eine reduzierte Konnektivität des DMN bei Patienten mit der Alzheimerkrankheit (AD) im Vergleich zu gesunden Probanden beschrieben (Greicius et al. 2004). Ergebnisse, welche in vielfältigen wissenschaftlichen Arbeiten bestätigt werden konnten (z.B. Buckner et al. 2008, Pievani et al. 2011) und sich nicht nur bei der manifesten Alzheimerkrankheit beobachten lassen, sondern auch bereits bei einer Frühform, der Mild Cognitive impairment (MCI) feststellbar sind (Sorg et al. 2007). Im Gegensatz zur

AD scheint bei der behavioralen Form der Frontotemporalen Demenz (bvFTD) vor allem das SN gestört zu sein. 2010 fanden Zhou et al. eine deutlich verminderte Konnektivität des SN bei Patienten mit bvFTD im Vergleich zu Gesunden (Zhou et al. 2010). Darüber hinaus postulierten sie, dass das DMN und SN bei Patienten mit AD und bvFTD jeweils entgegengesetzte Störungsmuster aufweisen. Sie konnten in ihrer Studie zeigen, dass das DMN bei AD eine verminderte und das SN eine vermehrte Konnektivität im Vergleich zu Gesunden aufweisen. Bei bvFTD zeigte das SN eine verminderte und das DMN eine vermehrte Konnektivität, verglichen mit den gesunden Probanden. Trotz dieser vielversprechenden Ergebnisse ist die Anwendung von rs-fMRT in der klinischen Praxis bei der Demenzdiagnostik nicht etabliert. Dies könnte an dessen niedrigem signal-to-noise Verhältnis liegen, sowie der geringen Reproduzierbarkeit der Ergebnisse im klinischen Rahmen mit Einzelprobanden geschuldet sein (Greicius 2008).

Im Gegensatz zum fMRT ist die 18-Fluor-desoxy-glucose Positronen-Emissions-Tomographie (18-FDG-PET) eine bereits etablierte Methode zur Bildgebung bei der Differenzialdiagnostik demenzieller Störungen (Nordberg et al. 2010). Im Rahmen der Bildbefundung werden allerdings hauptsächlich Informationen über Verminderungen des Glucosestoffwechsels in folgenden Hirnregionen genutzt: dem parietotemporalen, frontalen und posterioren cingulären Kortex (Förster und Drzezga 2012). Hierbei ist zu beachten, dass mögliche Störungen in der Konnektivität dieser und anderer Regionen dabei nicht berücksichtigt werden können. Neuere Studien konnten allerdings zeigen, dass sich RSNs nicht nur aus rs-fMRT Aufnahmen extrahieren lassen, sondern auch in der 18-FDG-PET zur Darstellung kommen (Di und Biswal 2012; Aiello et al. 2015; Savio et al. 2017). Es gibt bereits Hinweise, dass durch das 18-FDG-PET Veränderungen des DMN bei kognitiven Erkrankungen dargestellt werden und als frühe Biomarker dienen könnten (Habeck et al. 2008; Toussaint et al. 2012). Genauere Studien zur Veränderung der Integrität neurokognitiver Netzwerke aus FDG-PET-Daten bei demenziellen Störungen existieren jedoch noch nicht.

## 2.2. Methodische Grundlagen

### 2.2.1 Positronen-Emissions-Tomographie

Die FDG-PET ist ein bildgebendes Verfahren der Nuklearmedizin, bei dem schwach radioaktiv-markierte Glucose (18-FDG) im Menschen dargestellt werden kann und somit weniger anatomische Begebenheiten, sondern vielmehr metabolische Prozesse in vivo sichtbar werden. Die 18-FDG, welche als Tracer bezeichnet wird, besitzt eine Halbwertszeit des 18F von 110 min. Ihre Hauptanwendungsgebiete in der Medizin sind vor allem die onkologische Diagnostik, sowie kardiologische und neurologische Untersuchungen. Für diese Arbeit besonders relevant ist die Anwendung bei der Darstellung von neurodegenerativen Erkrankungen. So kann sie bei der Unterscheidung von unterschiedlichen Demenzformen wie der Alzheimerdemenz, der Frontotemporalen Demenz und der Lewy-Body Demenz helfen (Förster und Drzezga 2012). Dabei entspricht die Strahlenbelastung etwa dem 2-3-fachen der natürlichen jährlichen Strahlenexposition. Darüber hinaus kommt das FDG-PET in vielfältigen wissenschaftlichen Fragestellungen zu Anwendung. Die Funktionsweise ist folgendermaßen: Etwa 30 bis 75 Min. vor der Untersuchung werden dem Probanden/Patienten je nach Gewicht etwa 150-300 MBq der mit 18F markierten Glukose gespritzt. Diese wird von Körperzellen mit Energiebedarf wie normale Glukose aufgenommen, im Gehirn vornehmlich durch nicht insulinabhängige Glut-1 Transporter. Mit Ausnahme einer Phosphorylierung können die Zellen die FDG allerdings nicht weiter verstoffwechseln, so dass sie sich in Zellen mit erhöhtem Energiebedarf anreichert (metabolic trapping). Diese Anreicherung erlaubt Rückschlüsse auf den Energiestoffwechsel verschiedener Gewebe, besonders auch auf den des Gehirns. Beim radioaktiven Zerfall des 18F werden Positronen im Sinne einer  $\beta^+$ -Strahlung ausgestrahlt. Reagiert ein Positron mit einem Elektron kommt es zur Annihilation und es werden zwei Photonen genau in 180° entgegengesetzter Richtung freigesetzt. Dies macht man sich bei der PET-Bildgebung zur nutze indem ringförmig um den Patienten/Probanden angeordnete Detektoren zeitgleiche Einschläge dieser Photonen aufzeichnen. Durch die räumliche und zeitliche Verteilung der Einschläge kann ein Computer die Position der 18-FDG im Körper berechnen und diese in Schnittbildern darstellen, wobei die Stärke des Signals meist durch Farbintensitäten wieder gegeben wird (Kuwert et al. 2008). Dieses Prinzip wird stark vereinfacht in der folgenden Abbildung dargestellt. Die Größenverhältnisse entsprechen dabei nicht der Realität.

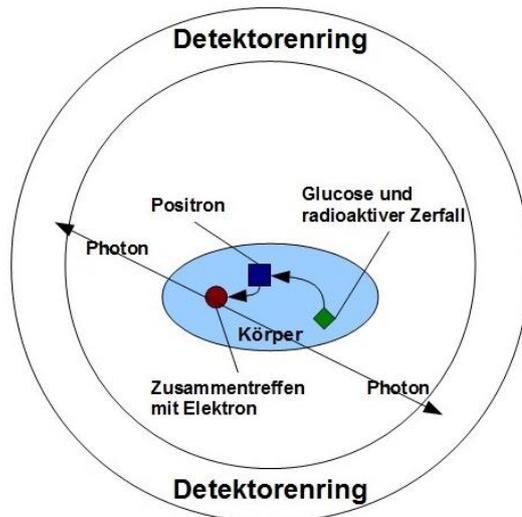


Abbildung 1. Funktionsweise FDG-PET (schematisch)

### 2.1.2 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist eine bildgebende Methode, bei der durch starke Magnetfelder die Wasserstoffkerne im Gewebe des menschlichen Körpers zur Resonanz angeregt werden. Die Rückkehr in den Ausgangszustand ist von dem Gewebe abhängig, in dem sich die Wasserstoffkerne befinden. Dies führt zu verschiedenen Signalkontrasten, aus welchen Schnittbilder berechnet werden können. Das MRT wird in der medizinischen Diagnostik wegen des hohen Weichteilkontrastes unter anderem zur Beurteilung von Gelenken, Gehirn und Herzmuskel eingesetzt. Genauer betrachtet funktioniert das folgendermaßen: Wasserstoffatome sind in lebendem Gewebe ubiquitär, aber nicht in gleicher Menge vorhanden und besitzen aufgrund ihrer ungeraden Nukleonenzahl und ihrer Eigenrotation (Spin) ein magnetisches Kernmoment. Bildlich gesprochen besitzen sie eine magnetische Achse. Legt man ein äußeres Magnetfeld an, dann nehmen sie einen geordneten Zustand ein und richten sich parallel bzw. antiparallel zum Magnetfeld aus (Reiser und Semmler 2002). Beim Anlegen des Magnetfeldes beginnen die Atome um die Achse des Magnetfeldes zu rotieren. Die Frequenz dieser Rotation wird Larmor-Frequenz genannt und ist abhängig vom Atomkern und des äußeren Magnetfelds. Dieser Gleichgewichtszustand kann gestört werden, indem ein hochfrequentes elektromagnetisches Wechselfeld senkrecht zum äußeren Magnetfeld eingestrahlt wird, dessen magnetische Energie genau die Energie des oben genannten

Gleichgewichts betragen muss (Resonanzbedingungen). Die Frequenz des elektromagnetischen Wechselfeldes wird Resonanz-Frequenz genannt und muss der Larmor-Frequenz der Wasserstoffatome entsprechen. Durch die Einstrahlung des Wechselfeldes, die nur sehr kurzzeitig, aber wiederholt stattfindet, werden die magnetischen Momente zunehmend parallel in Richtung des Wechselfeldes ausgelenkt. Nach einiger Zeit verlieren die Wasserstoff-Protonen allerdings ihre parallele Synchronität. Diese Zeit wird als T2-Relaxationszeit bezeichnet und beträgt in Geweben zwischen 10 und 1000 ms. Flüssigkeiten stellen sich in der T2-Gewichtung hell dar. Die T2-Zeit kann auch durch externe Einflüsse, wie Inhomogenitäten des Magnetfelds durch unterschiedliche Magnetisierbarkeit von Gewebesorten beeinflusst werden. Dann nennt man sie T2\*. Diese spielt eine wichtige Rolle bei der Darstellung des BOLD-Signals bei der funktionellen Magnetresonanztomographie. Wird das senkrechte hochfrequente Wechselfeld ausgeschaltet kehren die magnetischen Momente in ihren ursprünglichen, parallelen Zustand zurück. Die Zeit bis dahin wird als T1-Relaxationszeit bezeichnet und beträgt in Geweben zwischen 100 und über 2000 ms (Reiser und Semmler 2002). Flüssigkeiten stellen sich in der T1-Gewichtung eher dunkel dar. Die oben beschriebenen Vorgänge müssen mehrfach wiederholt werden, um ein sinnvolles Bild zu erhalten. Die Abfolge der Einstrahlung der Wechselfeld-Impulse kann dabei von recht schnell, für die Darstellung von physiologischen Prozessen, bis langsamer, für hochauflösende unbewegte Bilder, reichen.

### 2.1.3 Funktionelle Magnetresonanztomographie

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) ist eine bildgebende Methode der Magnetresonanztomographie zur Darstellung von funktionellen Prozessen des Gehirns. Da für diese Arbeit ausschließlich die BOLD-fMRT-Technik zum Einsatz kam, soll hier auch nur darauf eingegangen werden. Neben einigen klinischen Anwendungen wie beispielsweise der präoperativen Planung bei Gehirnoperationen, kommt sie vor allem in den Neurowissenschaften zur Anwendung. Hierbei wird einem Probanden zum Beispiel eine kognitive Aufgabe gestellt. Dabei kann die Hirnaktivität dann im fMRT indirekt über die Messung des sogenannten BOLD-Signals sichtbar gemacht werden. Dies funktioniert folgendermaßen: eine erhöhte Hirnaktivität führt zu einer verstärkten Durchblutung der entsprechenden Hirnregionen, sowie einer

vermehrten Umwandlung von oxygeniertem zu deoxygeniertem Hämoglobin. Dabei korreliert die Stärke der Durchblutungserhöhung mit der Nervenzellaktivität (Uhlenbrock und Engelbrecht 1996). Deoxygeniertes Hämoglobin ist aufgrund seiner zwei ungepaarten Elektronen paramagnetisch, kann also von einem magnetischen Feld beeinflusst werden, während oxygeniertes Hämoglobin diamagnetisch ist und nicht beeinflusst wird. Eine Veränderung im Verteilungsverhältnis dieser beiden, führt zu einer Veränderung des magnetischen Feldes im MRT und einer Verkürzung der T2\*-Zeit. Durch die Verwendung von sehr schnellen EPI-MRT-Sequenzen (Echo planar imaging), kann eine hohe zeitliche Auflösung erreicht werden um diese Veränderungen mit einer guten räumlichen und zeitlichen Auflösung darzustellen. Da es sich um eine indirekte Methode der Aktivitätsmessung handelt, muss man allerdings berücksichtigen, dass das BOLD-Signal gegenüber der Nervenzellaktivierung um 1-2 Sekunden verzögert ist und nach ca. 8 Sekunden ein Plateau erreicht (Uhlenbrock und Engelbrecht 1996). Außerdem kann das Signal durch weitere unterschiedliche Faktoren beeinflusst werden, beispielsweise durch individuelle physiologische Unterschiede wie Hämatokrit oder Gefäßtonus, aber es spielen auch pathologische Einflüsse wie Stenosen oder Aneurysmen eine Rolle (Uhlenbrock und Engelbrecht 1996). Außerdem konnte ein Einfluss von Atembewegungen auf das BOLD-Signal nachgewiesen werden (Chang und Glover 2009). Es konnte aber widerlegt werden, dass die Entstehung des BOLD-Signals lediglich auf solche physiologischen Störfaktoren zurückzuführen ist (Logothetis und Wandell 2004). Aus heutiger Sicht stellt das fMRT wie oben beschrieben eine etablierte wissenschaftliche Methode der Neuroradiologie dar, welche die neuronale Aktivität allerdings lediglich indirekt wiedergibt.

#### 2.1.4 Hybrid Techniken

PET-Geräte besitzen eine hohe Sensitivität gegenüber biologischen Prozessen, liefern jedoch keine genaue anatomische Information. Deswegen wurden sogenannte Hybrid-PET/CT-Geräte entwickelt. Bei diesen wird ein PET-Scanner mit einem CT-Scanner kombiniert. Bei der gleichzeitigen Aufnahme der beiden Modalitäten wird nicht nur Zeit gespart, sondern auch eine räumliche Übereinstimmung der PET- und CT-Aufnahmen garantiert und somit die diagnostische Wertigkeit der PET-Aufnahmen verbessert (Krause et al. 2007). Dies spielt besonders bei onkologischen Fragestellungen eine

sehr wichtige Rolle. Mittlerweile ist diese erfolgreiche Technik Standard bei PET-Aufnahmen. Seit einigen Jahren befinden sich auch Hybrid PET/MR-Geräte auf dem Markt, die ebenso eine hohe räumliche Übereinstimmung der PET und MRT Aufnahmen garantieren und somit die weiter oben beschriebenen Vorteile eines PET-Scanners mit denen eines MRT-Scanners kombinieren. Des Weiteren bieten sie selbstverständlich auch die Möglichkeit verschiedene MR-basierte Sequenzen inkl. EPI aufzunehmen. Ein solches PET/MR-Gerät kam bei den Aufnahmen für diese Studie zum Einsatz (weitere Details siehe Kapitel 3.2 Erhebung der Bilddaten).

## 2.3 Ruhenetzwerke des Gehirns im fMRT und PET

### Ruhenetzwerke im fMRT

Zu Beginn der funktionellen Bildgebung mittels fMRT beschränkte sich die Hirnforschung vor allem auf die Durchführung so genannter task-related fMRT. Bei diesem wird die Differenz des BOLD-Signals einer Hirnregion beim Durchführen einer Aufgabe (task) und in Ruhe (baseline) berechnet. Da diese oft sehr gering ist, kann durch mehrmaliges ausführen von task und baseline der so genannte BOLD-Kontrast berechnet werden und so die Gehirnaktivierung durch die Aufgabe, im Vergleich zum Ruhezustand, als relative Signaländerung untersucht werden (Damoiseaux et al. 2006).

Im Gegensatz dazu findet seit einigen Jahren auch die Baseline zunehmende Betrachtung durch Wissenschaftler. Biswal und Kollegen fanden beispielweise heraus, dass, auch wenn Probanden keine kognitiven Aufgaben während der Aufnahme ausführen, niedrigfrequente Oszillationen im rechten und linken sensomotorischen Kortex nachweisbar sind und auf kontinuierliche Kommunikation zwischen diesen Regionen hinweisen (Biswal et al. 1995; Biswal et al. 1997). Diese Ergebnisse konnten in mehreren Studien, in denen die Probanden in ruhigem Zustand im Scanner lagen und keine Aufgabe erfüllen sollten, bei unterschiedlichen, teilweise schon aus task-related Untersuchungen bekannten Hirnregionen reproduziert werden (Greicius et al. 2003; Beckmann et al. 2005; Damoiseaux et al. 2006). Sie weisen darauf hin, dass das Gehirn im Ruhezustand nicht untätig ist, sondern eine große Menge an spontaner, nicht reizbezogener Aktivität zeigt. Die auslösenden physiologischen Grundlagen dieser Oszillationen sind bis heute jedoch nicht ganz abschließend geklärt. Im Review

von van den Heuvel et al. wird diese Frage ausführlich diskutiert und folgende Argumente für eine tatsächliche neuronale Aktivierung angeführt (van den Heuvel et al. 2010): Erstens finden sich diese neuronalen Aktivierungen meistens zwischen Regionen, die sich auch neuroanatomisch überlappen, beziehungsweise neuroanatomische Verbindungen besitzen. Dies weist darauf hin, dass Hirnregionen, die oft zusammenarbeiten, auch ein funktionelles Netzwerk bilden. Zweitens zeigen die spontanen Oszillationen hauptsächlich eine niedrigere Frequenz ( $<0,1$  Hz), als die durch Atmung und Herzschlag hervorgerufene Frequenz (ca. 0,3 Hz). Drittens zeigen Studien einen starken Zusammenhang der spontanen Oszillationen und gleichzeitigen elektrophysiologischen Aufzeichnungen von spontanen neuronalen Entladungen, sowie einen indirekten Zusammenhang der Amplitude der spontanen Aktivität im fMRT und neuronalen Entladungen. Viertens konnte gezeigt werden, dass diese spontanen neuronalen Aktivierungen im fMRT eine starke räumliche Übereinstimmung zwischen verschiedenen Probanden zeigen (Damoiseaux et al. 2006). Und fünftens konnte diese Topographie der spontanen Signale in unterschiedlichen Verhaltenszuständen beobachtet werden, sogar im Schlaf und unter Narkose (Fox und Raichle 2007). Des Weiteren konnten Damoiseaux et al. in ihrer Studie die Änderung des BOLD-Signals in den Regionen spontaner Aktivität auf bis zu 3% beziffern. Dieser Wert ist vergleichbar mit der Änderung des Signals in task-related Studien (Damoiseaux et al. 2006). Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass es überzeugende Beweise gibt, dass die aufgezeichneten Oszillationen im Ruhe-fMRT zu einem großen Teil von tatsächlichen neuronalen Aktivierungen unterschiedlicher funktionell und auch anatomisch zusammenhängender Hirnregionen ausgelöst werden (van den Heuvel et al. 2010). Diese neuronalen Verbindungen zwischen Hirnregionen werden RSNs oder (intrinsische) Ruhenetzwerk genannt, da sie einen hohen Grad an kontinuierlicher Aktivierung während des Ruhezustands des Gehirns zeigen. Allerdings ist mit „Ruhezustand“ hier nicht gemeint, dass das Gehirn keine oder nur wenig Aktivierung zeigt, sondern lediglich, dass es weitgehend frei von externen Stimuli ist. Auch wenn es keinen einheitlichen Konsens über die Nomenklatur oder Anzahl der RSNs gibt, so gibt es doch eine Anzahl an Netzwerken die in mehreren Studien gezeigt und benannt werden (van den Heuvel et al. 2010; Allen et al. 2011). Hierzu zählt unter anderem eine Gruppe an Netzwerken, die mit Gehirnarealen übereinstimmen, die schon in task-related Studien spezifische kognitive Funktionen zeigten. Zu diesen gehören Netzwerke wie das sensomotorische Netzwerk, das auditorische Netzwerk und die

visuellen Netzwerke. Außerdem gibt es eine Gruppe an Netzwerken, die als neurokognitive Netzwerke, Large Scale Networks oder auch Schlüsselnetzwerke bezeichnet werden. Zu ihnen zählen das DMN, das SN und auch das CEN. Auf die Gruppe der neurokognitiven Netzwerke, von welchen angenommen wird, dass sie wichtige Schlüsselfunktionen der Gehirnaktivität übernehmen, wird weiter unten nochmals genauer eingegangen.

### Ruhenetzwerke im PET

Schon früh konnte gezeigt werden, dass die FDG-PET eine zuverlässige Methode zur Darstellung des neuronalen Glucosemetabolismus ist und dass dieser unmittelbar mit der neuronalen Aktivität zusammenhängt (Phelps 1983). Nur wenig später stellten Horwitz et al. im FDG-PET eine hohe Korrelation metabolisch aktiver, homologer Hirnregionen in Ruhe zwischen 40 verschiedenen Probanden fest (Horwitz et al. 1984). Nach dem Aufkommen der rs-fMRT-Untersuchungen lief die Suche nach funktioneller Konnektivität im PET, in dieser Modalität dann gelegentlich als metabolische Konnektivität bezeichnet, eher langsam an. So zeigte eine FDG-PET Studie des Gehirns mittels Region of Interest Analyse (ROI-Analysen) von Lee et al. nur beschränkte Korrelationen der metabolischen Aktivität verschiedener Hirnregionen zwischen Probanden (Lee et al. 2008). Es dauerte jedoch eine Weile, bis PET Daten auch auf RSNs untersucht wurden. In einer weiteren wichtigen Studie von Di et al. wurden Ruhenetzwerke aus fMRT und FDG-PET Daten von unterschiedlichen aber gleich alten Probanden extrahiert (Di und Biswal 2012). Und zwar sowohl mithilfe einer ROI-, als auch einer Independent Component Analyse (siehe Kapitel 3.4. Independent Component Analysis). Es konnte gezeigt werden, dass sich aus den FDG-PET Daten eine Reihe an bekannter BOLD-Ruhenetzwerke extrahieren lassen. Hierzu zählen verschiedene sensorische und motorische Netzwerke wie der auditorische Kortex, aber beispielsweise auch das SN oder ein subkortikales Netzwerk. Dies lässt darauf schließen, dass die funktionell miteinander verbundenen Regionen und Netzwerke auch eine metabolische Übereinstimmung über Probanden hinweg besitzen und die zugrundeliegende neuronale Struktur auch, zumindest in bestimmtem Maße, mithilfe der FDG-PET darstellbar ist (Di und Biswal 2012). Als Einschränkung muss angemerkt werden, dass in dieser Studie weder das DMN noch das linke frontoparietale Netzwerk (als Teil des CEN) als Ganzes zur Darstellung kamen. Besonders der mediale präfrontale Kortex, der vordere Teil des DMN, fehlte in den Darstellungen. Als

Begründung wird von Di et al darüber spekuliert, ob das Fehlen nicht damit zu tun haben könnte, dass das Ruhe-PET die statischen Eigenschaften der metabolische Aktivität des Gehirns abbildet und somit die dynamischen Verbindungen in diesen Netzwerken, welche gut mit dem fMRT darstellbar sind, verpasst. Ein weiterer möglicher Grund könnten die unterschiedlichen Zeitauflösungen der Bildgebungsmethoden sein, die beim fMRT im Sekunden- und beim PET im Minutenbereich liegen. Dadurch könnte das kumulative Gedankenabgleiten der Probanden aus dem Ruhezustand im PET für eine viel höhere Varianz im Metabolismus des DMN sorgen, sodass eine Korrelation in diesem Netzwerk zwischen den Probanden dann nicht mehr zustande kommt (Di und Biswal 2012). Unabhängig von der Ursache betonen Di et al. die Wichtigkeit von weiteren Studien, bei welchen die funktionelle und metabolische Konnektivität bei der gleichen Probandengruppe analysiert wird.

2013 konnten Yakushev et al. dann das DMN aus FDG-PET-Daten von 35 gesunden jungen Erwachsenen mit Hilfe der ICA erstmals extrahieren (Yakushev et al. 2013). FMRT-Daten der Probanden waren hierbei jedoch nicht aufgezeichnet worden.

Diese hatten Riedl et al. bestimmt, indem sie PET/MR-Daten von gesunden Probanden nutzten und hierbei das visuelle Netzwerk sowie das SN extrahierten. Sie konnten zeigen, dass die regionale metabolische Aktivität (gemessen mit dem FDG-PET) signifikant dazu beiträgt, die funktionelle Konnektivität (gemessen mit dem BOLD-Signal) zwischen funktionell verbundenen Hirnregionen zu erklären und dass ein Anstieg der regionalen metabolischen Aktivität auch dazu beiträgt eine Zunahme des BOLD-Signals in der funktionellen Konnektivität zu bewirken (Riedl et al. 2014).

Eine weitere Studie verglich aus FDG-PET-Daten extrahierte Ruhenetzwerke mit RSNs aus gleichzeitig aufgezeichneten fMRT-Daten von 22 gesunden Probanden. Dabei konnten 10 RSNs aus beiden Modalitäten extrahiert und deren räumliche Korrelation bestimmt werden. Es zeigte sich für die RSNs primär visuelles NW, sensomotorisches NW und DMN eine mäßige Korrelation zwischen den PET- und fMRT-Daten. Des Weiteren konnte für eine Gruppe an vier Netzwerken, die das linke CEN enthielt eine als ausreichend zu bezeichnende Korrelation festgestellt werden. Die übrigen Netzwerke besaßen eine niedrige Korrelation (Savio et al. 2017).

### 2.3.1 Neurokognitive Ruhenetzwerke

Wie bereits erwähnt, zählen zu der Gruppe der neurokognitiven Ruhenetzwerke hauptsächlich das DMN, das SN und das CEN. Im Review von Menon werden sie als „Core Networks“ bezeichnet, weil sie essenziell für das Verständnis höherer kognitiver Leistungen des Gehirns und deren Störungen sind (Menon 2011). In diesem Artikel postuliert der Autor auch einen Paradigmenwechsel im Verständnis der Neurophysiologie und Neuropathophysiologie. Früher wurde angenommen, dass isolierte Prozesse in spezifischen, anatomisch lokalisierbaren Bereichen des Gehirns für jeweils unterschiedliche kognitive Funktionen zuständig waren. Heutzutage geht Menon allerdings davon aus, dass das Gehirn aus einer Anzahl von Netzwerken und Knotenpunkten unterschiedlicher, verbundener Hirnregionen besteht. Diese sind teilweise auch hierarchisch geordnet und steuern die kognitiven Funktionen durch gegenseitiges Zusammenarbeiten, aber auch durch gegenseitiges Abschalten. Das Entstehen kognitiver Leistungen wird heute also als viel dynamischerer Prozess gesehen, bei dem die neurokognitiven Ruhenetzwerke eine erhebliche Rolle spielen. Im Nachfolgenden sollen diese wichtigen Netzwerke genauer vorgestellt werden.

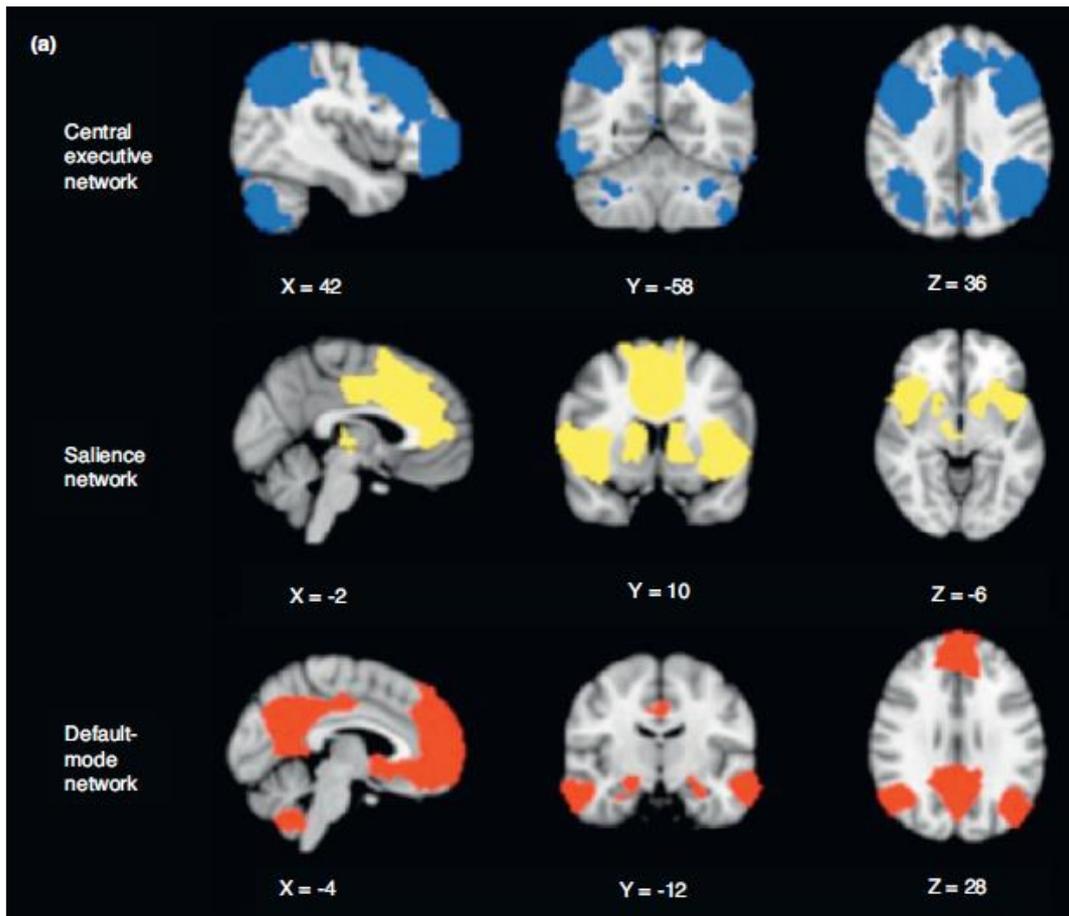


Abbildung 5. Neurokognitive Netzwerke (Menon 2011)

### Default Mode Network

Das DMN wurde erstmalig von Raichle und Kollegen beschrieben, nachdem sie in ihrer Studie metabolische Marker mithilfe der PET aufgezeichnet hatten um die „baseline“-Aktivierung des Gehirns im Ruhezustand, also bei wachen Probanden ohne kognitive Aufgaben, zu untersuchen (Raichle et al. 2001). Seitdem konnte dessen Existenz durch vielfältige Bildbearbeitungsmethoden von PET- und fMRT-Daten nachgewiesen werden. Anatomisch gehören zum DMN der hintere cinguläre Kortex (PCC), der vordere cinguläre Kortex, der parietale sowie laterale temporale Kortex und der Hippocampus und mediale präfrontale Kortex (Raichle et al. 2001; Damoiseaux et al. 2006; Buckner et al. 2008). Zum genaueren Verständnis der Funktionen und der Anatomie des DMN postulieren Buckner et al., dass das DMN nicht als ein einziges monosynaptisches Netzwerk anzusehen ist, sondern eher als eine Gruppierung von Untersystemen, die an wichtigen Knotenpunkten wie z.B. dem PCC verschaltet sind. Wie bereits in der Einleitung erwähnt, ist dieses Netzwerk im Ruhezustand des Gehirns

aktiv und wird während der Verarbeitung externer Stimuli deaktiviert (Menon 2011). Die genauen Funktionen des DMN sind noch nicht abschließend geklärt, dennoch scheint es eine wichtige Rolle bei Aktivitäten wie Tagträumen, episodischem, autobiographischem Erinnern und Denken an die Zukunft zu spielen. Des Weiteren ist es in auf das Selbst und das Umfeld bezogene kognitive sowie emotionale Prozesse eingebunden (Menon 2011). Bei den meisten neuropsychiatrischen Erkrankungen ist nach aktuellem Stand der Wissenschaft auch das DMN mitbetroffen (Buckner 2008).

### Salience Network

Das SN besteht anatomisch aus Teilen der beidseitigen vorderen Insulae, dem hinteren anterioren cingulären Cortex und weiteren subcorticalen Arealen, wie zum Beispiel Teilen der Amygdala, des ventralen Striatopallidum, dorsomedialen Thalamus, Hypothalamus und der Substantia nigra (Seeley et al. 2007b). Der Begriff Salience beschreibt die Auffälligkeit eines Reizes im Vergleich zur Umwelt. Die wichtigste Funktion dieses Netzwerkes scheint darin zu liegen, unter der riesigen Anzahl an internen und externen Reizen und Stimuli diejenigen herauszusuchen, die für das Überleben am relevantesten sind (Seeley et al. 2007b; Menon und Uddin 2010). Seine Aufgabe liegt also in der Filterung und Verarbeitung von externer sensorischer, interozeptiver, autonomischer und emotionaler Information, auch im Hinblick auf emotionales Verhalten gegenüber anderen (Seeley et al. 2007b; Menon und Uddin 2010). Um auf die ausgewählten Stimuli angemessen reagieren zu können, zeigt das SN einige Verknüpfungen mit dem CEN, das eine wichtige Funktion beim Ausführen von Handlungen erfüllt (Seeley et al. 2007b). Das SN scheint demnach eine wichtige Rolle bei dem Wechsel zwischen dem DMN und CEN zu spielen (Goulden et al. 2014). Auch das SN ist bei einer Reihe an neuropsychiatrischen Erkrankungen durch Veränderungen betroffen, so wie zum Beispiel bei Angststörungen, Schizophrenie, Suchterkrankungen, AD und bei bvFTD (Menon 2011).

### Central Executive Network

Das CEN ist ein frontoparietales System, welches im Review von Menon am besten beschrieben wird (Menon 2011). Zum CEN zählen hauptsächlich der dorsolaterale präfrontale Kortex, sowie der hintere und laterale parietale Kortex. Das Netzwerk spielt eine wichtige Rolle bei der Informationsverarbeitung des Arbeitsgedächtnisses, beim Problemlösen und der Entscheidungsfindung, besonders bezogen auf zielgerichtetes

Handeln (Beckmann et al. 2005; Damoiseaux et al. 2006; Menon und Uddin 2010). Um diese Aufgaben als Reaktion auf externe Stimuli zum Ziel der Selbsterhaltung erfüllen zu können ist es eng mit dem SN verknüpft (Seeley et al. 2007b). Störungen in Teilen des CEN konnten bei einer Reihe an neuropsychiatrischen Erkrankungen wie Depression, Schizophrenie, Autismus, sowie AD und bvFTD beschrieben werden (Menon 2011).

### 2.3.2 Neurokognitive Netzwerke bei Patienten mit demenziellen Syndromen

Die neurokognitiven Ruhenetzwerke bei Patienten mit bvFTD und AD wurden in einer Arbeit von Zhou et al. analysiert (Zhou et al. 2010). Die Patienten mit diesen Erkrankungen weisen teils entgegengesetzte neuropsychiatrische Defizite und Störungen auf. So zeigen Patienten mit bvFTD komplexe Störungen im sozialen und emotionalen Verhalten, wobei das visuelle und räumliche Vorstellungsvermögen, sowie teilweise auch das episodische Gedächtnis anscheinend erhalten bleiben. Im Gegensatz dazu bleiben soziales und emotionales Verhalten gerade anfänglich bei Patienten mit AD oft Großteils erhalten und es kommt eher zu Defiziten in Bereichen des episodischen Gedächtnisses und des räumlichen Vorstellungsvermögens. Wie weiter oben bereits beschrieben, scheinen für die normale Funktion dieser wichtigen neurokognitiven Fähigkeiten zwei Ruhenetzwerke eine zentrale Rolle zu spielen: Das SN und das DMN.

Diese beiden Netzwerke wurden bereits als charakteristisch gestört für die beiden Erkrankungsformen ausgemacht. So wurden Störungen des DMN bei Patienten mit AD in verschiedenen Studien gefunden. Eines der Standardwerke über das DMN bei AD ist von Greicius et al. (Greicius et al. 2004). In dieser Arbeit, in welcher sie das DMN mithilfe der ICA aus rs-fMRT-Daten extrahierten und das Netzwerk bei Gesunden und Patienten mit AD durch eine Goodness-of-fit-Analyse miteinander verglichen, konnten sie ein signifikant reduziertes DMN bei den Patienten mit AD im Vergleich zu Gesunden nachweisen und eine Sensitivität von 85% und eine Spezifität von 77% bei der Unterscheidung von älteren Gesunden und Patienten mit AD erreichen. Im Review von Buckner et al. wird 2008 ein gestörtes DMN bei einer Vielzahl von Bildgebungsmethoden wie Messungen des Glukosemetabolismus, der strukturellen Atrophie sowie der funktionellen Konnektivität beschrieben (Buckner et al. 2008). Später konnten sie auch zeigen, dass Ablagerungen von A $\beta$ -Peptiden bei älteren

Probanden mit keinen oder leichten Gedächtnisstörungen genau in den Bereichen gehäuft vorkommen, welche bei Gesunden als zum DMN gehörig angesehen werden (Sperling et al. 2009). Auf die funktionelle Konnektivität wird im Review von Pievani et al. nochmal genauer eingegangen. Auch sie heben bei Patienten mit AD besonders die gestörte Konnektivität des DMN in ICA und Seed-based-Analysen von fMRT-Daten hervor, sowie die gute Übereinstimmung dieser Ergebnisse mit Studien aus der Neurophysiologie, die ebenfalls Störungen im Bereich des DMN nachweisen können (Pievani et al. 2011). Sie gehen außerdem auf Auffälligkeiten im DMN bei Patienten mit Frühformen der Alzheimerkrankheit wie der MCI ein, wie sie beispielsweise von Sorg et al. gezeigt wurden (Sorg et al. 2007). Sie konnten mit Hilfe einer ICA aus fMRT-Daten von Patienten mit MCI, das DMN und weitere RSNs extrahieren und stellten eine verminderte Konnektivität des DMN bei diesen Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe fest (Sorg et al. 2007). Koch et al. zeigten in ihrer Studie außerdem nochmals, dass das DMN Potential besitzt Patienten mit AD von Gesunden zu unterscheiden (Koch et al. 2012).

Im Gegensatz dazu gilt das SN als das bekannteste und charakteristischerweise veränderte Netzwerk bei bvFTD. Bereits 2007 beschrieben Seeley et al. (Seeley et al. 2007a) ein Ruhe-Netzwerk mit den oben ausführlich aufgeführten Anteilen und Funktionen. Außerdem beobachteten sie, dass Patienten mit der bvFTD Auffälligkeiten im Verhalten aufwiesen, die genau mit den Funktionen des SN zu korrelieren scheinen. Dies und Hinweise aus einer weiteren Arbeit (Seeley 2008) verleiteten sie zu der Hypothese, dass bei Patienten mit bvFTD das SN gestört sein muss. 2010 verglichen dann Zhou et al. erstmalig das aus fMRT-Daten extrahierte SN von Patienten mit bvFTD und gesunden Probanden. Sie fanden eine deutlich reduzierte Konnektivität des SN bei bvFTD verglichen mit der Kontrollgruppe in den meisten zum SN zugehörigen Hirnregionen. Wie oben schon angemerkt, beschränkten sich Zhou und Kollegen in ihrer Arbeit nicht nur auf das SN bei Patienten mit bvFTD, sondern sie stellten die Theorie auf, dass aufgrund der von ihnen beobachteten kognitiven Ausfälle bei beiden Krankheitsbildern das SN und das DMN bei Patienten mit AD und bvFTD jeweils entgegengesetzte und charakteristische Störungsmuster aufweisen. Sie konnten in ihrer Studie, bei der sie das SN und das DMN mithilfe der ICA aus rs-fMRT-Daten extrahierten, nachweisen, dass im Vergleich zu Gesunden das DMN bei AD eine verminderte Konnektivität und das SN eine vermehrte Konnektivität aufweisen. Bei bvFTD ist dies genau entgegengesetzt: hier zeigen das SN eine verminderte

Konnektivität und das DMN eine vermehrte Konnektivität im Vergleich zu Gesunden. Es scheint also eine inverse Korrelation in der Veränderung der beiden Netzwerke bei den beiden Krankheitsbildern zu bestehen. Im direkten Vergleich zwischen den Patienten beider Krankheitsbilder waren diese Veränderungen der Konnektivität in den Ruhe-Netzwerken erwartungsgemäß sogar noch ausgeprägter. Des Weiteren testeten sie die eventuelle Einsatzfähigkeit von Ruhe-Netzwerken bei der Unterscheidung von Patienten mit AD, bvFTD und Gesunden. Bemerkenswerterweise schaffte ein Index, der sowohl die SN-Konnektivität, als auch die DMN-Konnektivität berücksichtigte, eine Klassifikationsgenauigkeit von 92% bei der Zuordnung zu den drei Probandengruppen und eine Genauigkeit von 100% bei der Unterscheidung zwischen den beiden Patientengruppen bei einer Gesamt-Sensitivität von 92% und einer Gesamt-Spezifität von 96% (Zhou et al. 2010). Diese wichtigen Ergebnisse stützten die mögliche Anwendbarkeit der Ruhe-Netzwerke bei der Demenzdiagnostik.

## 2.4 Problemstellung der Studie

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich RSNs zuverlässig aus rs-fMRT-Daten extrahieren lassen und Veränderungen bei demenziellen Erkrankungen zeigen. Im Gegensatz zum fMRT kommt bei der Diagnostik von demenziellen Erkrankungen das FDG-PET routinemäßig zum Einsatz. Es gibt bis jetzt aber nur wenige Studien, die diese Störungen der RSNs bei beiden Demenzformen auch im FDG-PET untersuchen und keine, welche die erhaltenen Ergebnisse mit rs-fMRT-Daten derselben Probanden vergleichen. Auch die Eignung aus FDG-PET-Daten extrahierter RSNs zur Unterscheidung zwischen den beiden Krankheitsbildern und gesunden Probanden wurde noch nicht erforscht. Das Ziel dieser Studie ist deshalb, aus kombiniert aufgezeichneten fMRT- und PET-Daten RSNs zu extrahieren und Veränderungen der Integrität der neurokognitiven Netzwerke bei AD und bvFTD zu erfassen und zu vergleichen.

## 3. Material und Methodik

### 3.1 Probandenkollektiv

In die Studie wurden folgende Probanden eingeschlossen: 27 Patienten in die Gruppe der Alzheimer-Kranken, 16 Patienten mit der behavioralen Form der Frontotemporalen

Demenz (bvFTD), und 26 gesunde Kontrollpersonen. Die retrospektive Analyse der Patientendaten erfolgte aus einer Datenbank von Patienten, die eine Bildgebung im Rahmen der Diagnostik bei Verdacht auf eine neurodegenerative Erkrankung im Zentrum für kognitive Störungen der Psychiatrischen Klinik des Klinikums Rechts der Isar der TU München erhielten. Die verwendeten Rohdaten wurden teilweise bereits im Rahmen weiterer Veröffentlichungen mit anderen Zielsetzungen und Analysen verwendet (Riedl et al. 2014; Tahmasian et al. 2015; Savio et al. 2017) Es wurden nur Patienten eingeschlossen, deren Diagnose (AD oder bvFTD) von zwei erfahrenen Psychiatern bestätigt wurde. Hierbei wurden berücksichtigt: die klinische Untersuchung, neuropsychiatrisches Assessment (CERAD-Testbatterie, inklusive des Mini-Mental-State-Test (MMST), Vergl. Tabelle 1), Liquor-Marker falls vorhanden und Bildgebungen des Schädels. Letztere beinhalteten ein strukturelles MRT, ein FDG-PET und in manchen Fällen auch ein Amyloid-PET.

Die Patienten mit Alzheimer erfüllten die Kriterien des NINCIDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association), oder im Falle von MCI als Vorstufe von AD die Kriterien des NIA-AA (Albert et al. 2011). Hierbei wurde die beginnende Konversion der Patienten mit MCI zu AD durch Alzheimer-typische klinische Befunde unterstützt. Die Diagnosestellung bei den Patienten mit bvFTD erfolgte nach den überarbeiteten Lund-Manchester-Kriterien (Neary et al. 1998).

Die gesunden Kontrollpersonen, die hauptsächlich über Anzeigen in lokalen Zeitungen rekrutiert wurden, erhielten eine medizinische Anamnese und körperliche Untersuchung, ein MMST wurde mit ihnen nicht durchgeführt. Nicht eingeschlossen werden in die Studie konnten Patienten oder Kontrollpersonen mit zusätzlichen neurologischen, psychiatrischen oder anderen schweren systemischen Erkrankungen. Ausgeschlossen waren außerdem Probanden mit Auffälligkeiten im strukturellem MRT, die Einschränkungen der kognitiven Fähigkeiten mit sich bringen könnten.

Alle Probanden bzw. deren gesetzliche Betreuer gaben ihre Einwilligung gemäß den Richtlinien der Ethikkommission des Klinikums Rechts der Isar.

Die Probanden der unterschiedlichen Gruppen wurden so ausgewählt, dass sie sich nicht signifikant ( $p > 0,05$ ) in Geschlecht, MMST und Krankheitsdauer vor der Untersuchung (Patienten) unterscheiden. Ebenso wurde auf vergleichbare Bewegung

der Probanden während der fMRT- und PET-Untersuchungen geachtet. Probanden, die sich zu stark von den anderen in ihren Bewegungen bei der Aufnahme unterschieden, wurden ausgeschlossen. Krankheitsbedingt gibt es einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,05$ ) in der Altersstruktur zwischen der Gruppe der Alzheimererkrankten und den Patienten mit bvFTD, sowie den gesunden Probanden. An AD erkrankten zumeist Patienten in deutlich fortgeschrittenem Lebensalter verglichen mit der behavioralen Form der Frontotemporalen Demenz. Diese Altersdifferenz spiegelt sich auch in der Probandenstruktur dieser Studie wider. Gesunde Probanden sind üblicherweise ebenfalls etwas jünger, sodass es zwischen den Gruppen der bvFTD und der Gesunden keinen signifikanten Unterschied in der Altersstruktur gibt.

	<b>AD</b> (N=27)	<b>FTD</b> (N=16)	<b>HC</b> (N=26)
Alter (Jahre, Durchschnitt)	69,2	62	56,7
MMST (Durchschnitt)	24,1 (StAbw: 2,7)	25,5 (StAbw: 3,0)	-
Krankheitsdauer (Jahre, Durchschnitt)	2,13	4,14	-
Männlich	15	11	17
Weiblich	12	4	9

*Tabelle 1, Probandeneigenschaften*

### 3.2 Erhebung der Bilddaten

Die simultane Aufnahme des Ruhe-fMRTs und 18F-FDG-PET erfolgte auf dem Hybrid 3T PET/MR Gerät Siemens Biograph mMR (Siemens Healthineers AG, Erlangen,

Germany), mit Hilfe einer 12 Kanal Kopfspule mit phasengesteuertem Feld unter Ruhe-Bedingungen. Die Probanden waren vor der Bildgebung mindestens seit 6 Stunden nüchtern. Folgende Aufnahmeparameter sind zu erwähnen:

PET: Die Aufnahmen erfolgten im Liste-Mode, 30 Minuten nach der Injektion von durchschnittlich 185 MBq  $^{18}\text{F}$ -FDG mit 15-minütiger Aufnahmezeit. Es wurden 128 Slices (Abstand 0,5mm) über das gesamte Gehirn, mit einem Field of View von 450mm, sowie einer Matrix-Größe von 192 x 192 und einer Voxel-Größe von 3.7 x 2.3 x 2.7mm aufgenommen.

Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo (MPRAGE): Es wurde eine 3D normal gradient recall Sequenz mit folgenden Parametern gewählt (TR: 2.300ms, TE: 2.98ms, 9,0° flip angle). Dabei wurden 160 Slices (Abstand 0.5mm, sagital) über das gesamte Gehirn mit einem Field of View von 256x 240mm, einer Matrix-Größe von 256 x 240 und einer Voxel-Größe von 1.0 x 1.0 x 1.0mm aufgenommen.

T2-gewichtetes Echo Planar Imaging (EPI) für das rs-fMRT (TR: 2.000ms, TE: 30ms, 90° angle): Dabei wurden 35 Slices (Abstand 0.6mm) über das gesamte Gehirn, mit einem Field of View von 192mm, einer Matrix-Größe von 64 x 64 und einer Voxel-Größe von 3.0 x 3.0 x 3.0mm aufgenommen. Jede Aufnahme bestand aus 240 bzw. 300 Bilder im interleaved Modus.

### 3.3. Präprozessierung der Bilddaten

Die Präprozessierung der Ruhe-fMRT und -PET Daten erfolgte mit SPM8 (Wellcome Trust Center for Neuroimaging, London, UK), nachdem die DICOM-Aufnahmen in 3D-NIFTI Dateien umgewandelt wurden.

#### 3.3.1 Präprozessierung der PET-Daten

Um den Einfluss einer möglichen Atrophie zu reduzieren, wurde zuerst eine partial volume effect (PVE) Korrektur mithilfe der PMOD-Software durchgeführt (PMOD Technologies LLC, Zürich, Schweiz). Dabei werden die T1-Aufnahmen jedes Probanden in weiße und graue Substanz sowie Liquor cerebrospinalis segmentiert. Dadurch kann der Übertragungseffekt aus der weißen Masse in graue Masse und von

der grauen Masse in andere Gehirnsubstanzen errechnet und bei den PET-Daten abgezogen werden.

Danach folgte die räumliche Normalisierung auf ein Tracer- und Studien-spezifisches Template. Hierfür wurde die Aufnahme jedes Probanden und Patienten zunächst auf ein Standard-PET-Template von SPM8 normalisiert. Danach wurde aus allen normalisierten PET-Bildern ein Mittelbild gebildet, welches geglättet wurde (FWHM 8x8x8 mm). Dies wurde als Template genutzt. Schließlich wurden alle individuellen PET-Bilder aller Probanden auf dieses Template normalisiert. Anschließend wurden die Daten noch mit einem FWHM von 12x12x12mm geglättet, um das Signal-Rausch-Verhältnis und somit auch die visuelle Darstellung zu verbessern. (Dieses FWHM wurde gewählt, da Versuche mit FWHM von 8,10,12,14mm zeigten, dass bei 12mm die gesuchten RSN am übersichtlichsten zur Darstellung kommen, ohne dass wesentliche Bestandteile der Netzwerke herausgefiltert wurden).

### 3.3.2 Präprozessierung der fMRT-Daten

Die Präprozessierung der fMRT-Daten erfolgte speziell für die Extraktion von Ruhe-Netzwerken angepasst, mithilfe des DPARFS-Programms (Chao-Gan und Yu-Feng 2010) über SPM8. Zuerst wurde eine manuelle Reorientierung entlang der „anterior commissure (AC) - posterior commissure (PC)“- Linie für jede EPI-Serie durchgeführt. Um einen stabilen Ruhezustand zu erreichen, wurden die ersten 5 Aufnahmen der EPI-Serie entfernt. Anschließend wurde eine slice-time Korrektur durchgeführt. Als nächstes wurde ein Realignment durchgeführt, um Kopfbewegungen während der Aufnahmen mithilfe des „Friston 24 parameters model“ auszugleichen (Friston et al. 1995). Dabei wurden durch Translation und Rotation die EPI-Aufnahmen jedes Probanden auf das Durchschnittsbild der Aufnahmen-Serie angepasst, sodass die räumlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Aufnahmen minimiert werden. Danach wurde das Durchschnittsbild der EPI-Serie jedes Probanden auf sein strukturelles T1 MRT-Bild co-registriert. Als nächster Präprozessierungsschritt erfolgte eine Segmentierung. Um die diagnostische Power zu erhöhen und störende Kovariablen zu entfernen wurde anschließend eine Covarieties Regression durchgeführt. Mit einem high-pass Filter von 0.01 Hz und einem low-pass Filter von 0.8 Hz wurde physiologisches (durch Atmung und Kreislauf) und gerätetechnisches Rauschen verringert. Dann folgte die Normalisierung der Daten im MNI-Raum auf ein

in SPM8 gespeichertes, T1 Standard-Template des Montreal Neurological Institut (MNI). SPM8 führt die Normalisierung über eine 12 Parameter lineare affine Transformation und eine nicht lineare Transformation durch. Zum Schluss wurden die EPI-Bilder mit einer FWHM von 5x5x5mm geglättet, um das Signal-Rausch-Verhältnis und somit auch die visuelle Darstellung zu verbessern, nachdem auch hier verschiedene FWHM getestet worden waren.

### 3.4. Independent Component Analysis

Independent Component Analysis (ICA) ist eine sehr beliebte multivariate statistische Methode zur Extraktion von RSNs aus fMRT-Daten (Allen et al. 2011). Statistisch gesehen ist sie eine Sonderform der Blind-source Signal-separation. Dabei wird ein multivariates Signal in unabhängige, nicht korrelierende und nicht Gauß-verteilte Komponenten zerlegt, wobei die Cluster innerhalb einer Komponente miteinander korrelieren (Calhoun et al. 2001). Ein beliebtes Beispiel, um dies zu visualisieren, ist das sogenannte „Cocktail-Party Problem“: bei einer Cocktail-Party unterhalten sich die Gäste in mehreren Grüppchen, während ihre Unterhaltungen von verschiedenen Mikrofonen, die im Raum verteilt sind, aufgenommen werden. Dabei nehmen die Mikrophone eine große Mischung aus unterschiedlichen Stimmen (Signalen) auf. Aus den Tonspuren der Mikrophone sollen nun die Stimme und das Gesagte jeder einzelnen Person wieder heraus berechnet werden. Dies ist möglich mit Hilfe der ICA. Als Grundlage der ICA wird von zwei logischen grundlegenden Eigenschaften physiologischer Prozesse ausgegangen, wie zum Beispiel des Sprechens. Erstens: statistisch unabhängige Signale werden von verschiedenen physiologischen Prozessen verursacht. Wenn demnach zwei Signale statistisch unabhängig sind, kann der Wert eines Signals nicht dazu benutzt werden, etwas über das Zweite vorherzusagen. Zweitens: die Werte der einzelnen unabhängigen Signale besitzen eine nicht-gaußsche Verteilung (Stone 2005). Um eine ICA durchführen zu können, ist bei der Aufzeichnung der Signale zu beachten, dass mindestens genauso viele aufgezeichnete Signalmischungen benötigt werden, als die aus ihnen durch die ICA berechneten ursprünglichen Signale. Im Cocktail-Party-Beispiel bräuchte man also mindestens genauso viele Mikrophone im Raum wie sprechende Personen. Nur dann kann die ICA auch die einzelnen Stimmen der Personen wieder berechnen. Aus den grundlegenden Annahmen der ICA folgen dann zwei Effekte bei Signalmischungen

aus unabhängigen Signalen, die verwendet werden, um die ursprünglichen Signale wieder zu berechnen. Erstens: Obwohl die Ursprungssignale statistisch unabhängig sind, sind es die Signalmischungen nicht, weil jedes Ursprungssignal zu jeder Signalmischung beiträgt. Zweitens: Nach den zentralen Grenzwertsätzen ist eine Summe von Zufallsvariablen, wenn sie endlich ist und eine positive Varianz aufweist, immer normalverteilt (Stone 2005). Mit Hilfe dieser Effekte lassen sich aus einer Mischung von Signalen statistisch unabhängige Komponenten bzw. Ursprungssignale wieder herausberechnen.

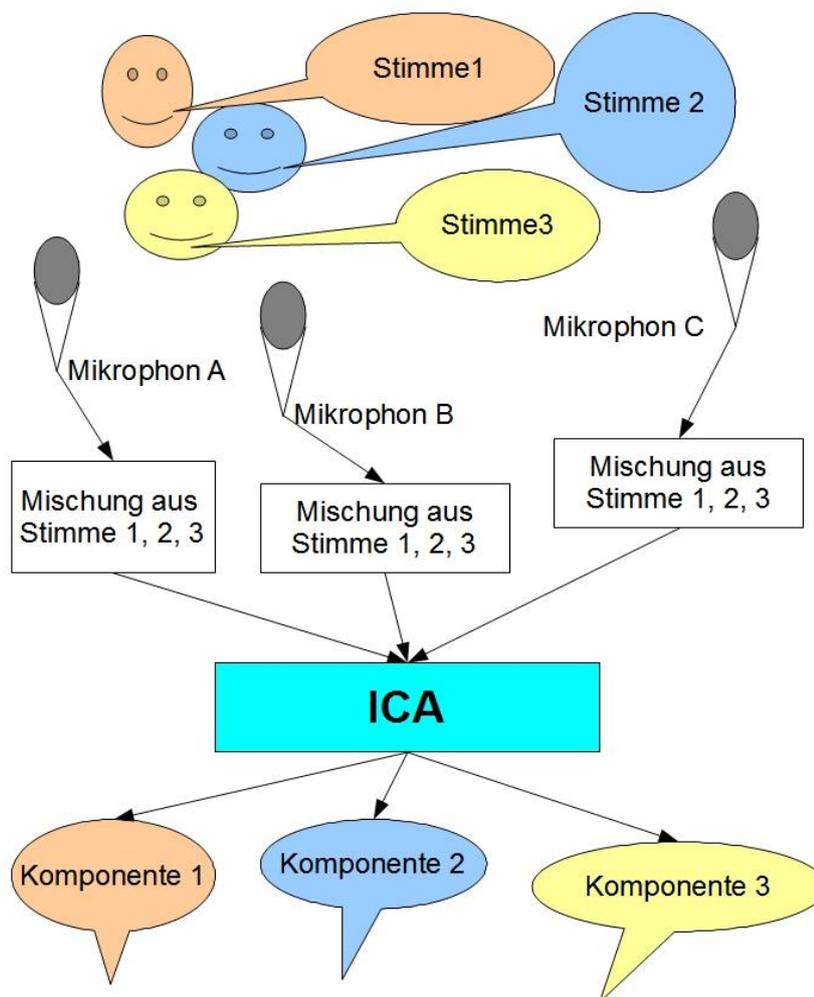


Abbildung 6. Prinzip der Independent Component Analysis

Die ICA ist eine anerkannte Methode zur Analyse von fMRT- und PET-Daten (Greicius et al. 2004; Calhoun et al. 2009; Di und Biswal 2012; Yakushev et al. 2013; Savio et al. 2017). Ein Vorteil der ICA ist, dass sie im Gegensatz zu univariaten

Herangehensweisen wie zum Beispiel ROI-Analysen keine vorhergehende Selektion der zu analysierenden Hirnregionen verlangt, sondern eine Untersuchung des Gehirns „als Ganzes“ erlaubt. Ein weiterer Vorteil ist, dass bei der ICA Quellen von Artefakten automatisch aussortiert werden (Fox und Raichle 2007). Des Weiteren zeigen Untersuchungen, dass multivariate Methoden bei der Unterscheidung von Patienten mit AD und gesunden Kontrollpersonen univariaten Methoden überlegen sein können (Habeck et al. 2008). Ein Nachteil einer ICA ist, dass ein Prüfer darüber entscheiden muss, ob die berechneten Komponenten tatsächlichen Ruhenetzwerken entsprechen oder Artefakte darstellen. Dies kann zu Fehlern in der Bewertung führen. Um diesem Problem entgegenzutreten und die Ergebnisse vom Untersucher unabhängiger zu gestalten, wurden in dieser Studie die berechneten RSNs mit Templates aus anerkannten Veröffentlichungen (Allen et al. 2011; Savio et al. 2017) verglichen. Des Weiteren hängen die Ergebnisse der ICA davon ab, wie viele Komponenten extrahiert werden sollen. Die optimale Anzahl der Komponenten für eine entsprechende Menge an Probanden ist nach wie vor Gegenstand aktueller Forschung. In dieser Arbeit wurde sich für die passende Anzahl an Komponenten auf die Studie von Savio et al. (Savio et al. 2017) gestützt, aber auch eigene Ergebnisse mit unterschiedlicher Komponentenanzahl verglichen. Mithilfe der GIFT-Toolbox (GroupICAT v3.0a, TReNDS Center, Georgia State University, Atlanta, USA) für Matlab wurden folgende Schritte durchgeführt: Verringerung der Datenmenge durch Principal Component Analysis, ICA über den Infomax Algorithmus, Rückrekonstruktion der probandenspezifischen Komponenten und Timecourses bzw. Loading Coefficients und Skalierung über Z-scores.

### 3.4.1 ICA der PET-Daten

Die Auswertung der PET-Daten erfolgte mittels der SBM-toolbox (GroupICAT v3.0a, TReNDS Center, Georgia State University, Atlanta, USA) für Matlab. Die SBM-toolbox implementiert räumliche ICA speziell für Gruppenanalysen bei Modalitäten mit lediglich einer Aufnahme pro Proband, z.B. für strukturelle MRT Bilder (Xu et al. 2009). Dabei werden so genannte Loading Coefficients (LCs) berechnet: Sind die sinnvollen Komponenten durch die ICA definiert, werden aus der jeweiligen Komponente die LCs extrahiert. Dabei geben die LCs den relativen Anteil dessen wieder, was jede Komponente zum PET-Bild eines jeden Probanden beiträgt (Caprihan et al. 2011;

Shaffer et al. 2013). Des Weiteren wurde gezeigt, dass die ICA akkurate Ergebnisse auch bei unterschiedlich großen Probandengruppen liefert, weshalb es sinnvoll ist, alle verfügbaren Probanden in einer Gruppe zu analysieren (Caprihan et al. 2011). Da es bei der FDG-PET nur ein Bild je Proband gibt, wird die ICA aus dem FDG-Signal über die gesamten Probanden hinweg berechnet. Aus den obigen Gründen und um einen quantitativen Vergleich zwischen den drei Probandengruppen zu ermöglichen, wurden für diese Studie alle verfügbaren PET-Daten in einer ICA analysiert.

Die LCs sind also ein probanden- und netzwerkspezifischer Index der jeweiligen Netzwerkintegrität bei diesem Probanden. Dies erlaubt einen Vergleich der Netzwerke als Ganzes, im Gegensatz zu einem Vergleich einzelner Cluster. Anhand der räumlichen Darstellung der Komponenten konnten diejenigen Ruhe-Netzwerke visuell ausgewählt werden, die für unsere Analyse relevant waren. Die visuelle Auswahl der Netzwerke wurde nochmal mit der in der GIFT-Toolbox vorhandenen Label-Funktion überprüft, bei der die räumliche Korrelation der Komponenten der Analyse mit einer Gruppe bekannter RSN berechnet wird. Außerdem erfolgte ein weiterer Abgleich der errechneten Netzwerke mit den Ruhenetzwerken aus dem Paper von Allen et al. (Allen et al. 2011), sowie anderen anerkannten Veröffentlichungen (Damoiseaux et al. 2006; Di und Biswal 2012; Savio et al. 2017). Bei der Auswertung ist zu beachten, dass eine Komponente unserer Berechnung stets die Informationen aller 3 Probanden-Gruppen (AD, FTD, HC) enthält und somit ein visueller Vergleich der Komponenten zwischen den Gruppen nicht möglich war. Dies konnte bei unserer Berechnung auch nicht realisiert werden, da sonst ein quantitativer Vergleich (LCs) zwischen den Gruppen nicht möglich gewesen wäre.

### 3.4.2 ICA der fMRT-Daten

Die Auswertung der fMRT-Daten erfolgte über die GIFT-Toolbox (GroupICAT v3.0a, TReNDS Center, Georgia State University, Atlanta, USA). Diese implementiert räumliche ICA speziell zur Analyse von fMRT Daten. Um die Auswertung der beiden Bild-Modalitäten möglichst vergleichbar zu gestalten, wurden die fMRT-Aufnahmen der AD, FTD und HC Gruppen ebenfalls in einer ICA-Analyse untersucht, obwohl dies bei fMRT-Daten aufgrund der Aufnahme von Bilderserien nicht zwingend nötig gewesen wäre. Dabei wurden die unabhängigen Komponenten und Timecourses berechnet. Im Unterschied zu den Komponenten bei der PET-Analyse werden bei der

fMRT-Analyse sowohl die Komponenten für die ganze Gruppe, als auch die entsprechenden Komponenten für jeden einzelnen Probanden berechnet. Dies liegt daran, dass es für jeden Proband eine Serie an einzelnen fMRT-Aufnahmen gibt (EPI-Serie) und somit auch die Berechnung von eigenen Komponenten jedes Probanden möglich ist. Die berechneten Komponenten für die Gruppe ergeben dann das Durchschnittsbild aus den Komponenten der Probanden. Anhand der räumlichen Darstellung der Komponenten konnten diejenigen Komponenten ausgewählt werden, die bekannten RSN entsprechen. Dies erfolgte analog zur PET-Modalität visuell und wurde über die Label-Funktion von GIFT, sowie einen Vergleich der Netzwerke mit jenen aus dem Paper von Allen et al. und Weiterer (Damoiseaux et al. 2006; Allen et al. 2011; Savio et al. 2017).

Um die extrahierten Netzwerke (Komponenten) miteinander und mit den Netzwerken der PET-Modalität auch quantitativ vergleichbar zu machen, wurde eine Goodness-of-fit Analyse (Zhou et al. 2010; Allen et al. 2011) der Komponenten jedes einzelnen Probanden mit einer Gruppe von Templates aus dem Standardwerk von Allen et al. durchgeführt (Allen et al. 2011). Die Theorie hierbei lautet: Die Templates bestehen aus RSN einer großen Gruppe von gesunden Probanden. Demnach müsste die räumliche Übereinstimmung der Netzwerke (Komponenten) aus der gesunden Kontrollgruppe mit den entsprechenden Templates am höchsten sein. Die räumliche Übereinstimmung der Netzwerke der Patientengruppen mit den Templates wäre demnach entweder niedriger oder höher als bei der Gruppe der Gesunden, abhängig davon, ob das entsprechende Netzwerk bei dieser Patientengruppe vermindert oder vermehrt darstellbar ist. Es wurde also die räumliche Übereinstimmung jedes RSN von jedem Probanden mit dem entsprechenden Template berechnet, so dass man einen spezifischen Wert pro Proband und Netzwerk erhält, der die Ausprägung dieses Netzwerkes bei diesem Probanden relativ zu dem entsprechenden Template wieder gibt (Greicius et al. 2004). Also wurde wiederum, analog zu den PET-Indizes, ein probanden- und netzwerkspezifischer Index der Integrität der jeweiligen Netzwerke berechnet. In dieser Studie wird der Goodness-of-fit anhand von Beta-weights angegeben (Greicius et al. 2004). Diese entsprechen in der Multiplen Regressionsanalyse einem Regressionskoeffizienten für standardisierte Daten. Diese Herangehensweise erlaubt auch wiederum einen quantitativen Vergleich der ganzen Netzwerke zwischen den Gruppen.

### 3.4.3 Komponentenanzahl

Bei der ICA wurden für beide Modalitäten, PET und fMRT, jeweils 30 Komponenten berechnet. Versuche mit unterschiedlicher Anzahl der Komponenten ergaben, dass bei 30 Komponenten die übersichtlichsten RSN zu sehen waren, ohne dass dabei vermehrt Netzwerke zu einer Komponente zusammengefasst oder in verschiedene Komponenten geteilt wurden. Im Folgenden werden die Unterschiede zu 20 Komponenten beispielhaft anhand von zwei Netzwerken für jeweils beide Modalitäten demonstriert. Bei der Darstellung gilt, je heller die Farbe, desto stärker das Signal in diesem Voxel (dreidimensionaler Pixel). Die unterschiedliche Farbgebung – Rot oder Blau – kommt durch die Berechnung der ICA zustande und spielt für die Darstellung und die Ergebnisse keine Rolle. Des Weiteren ist bei den Images zu beachten, dass im Gegensatz zur in der Radiologie üblichen Darstellungsweise, die linke und rechte Gehirnhälfte auf der Abbildung auch den anatomisch linken und rechten Gehirnhälften entsprechen.

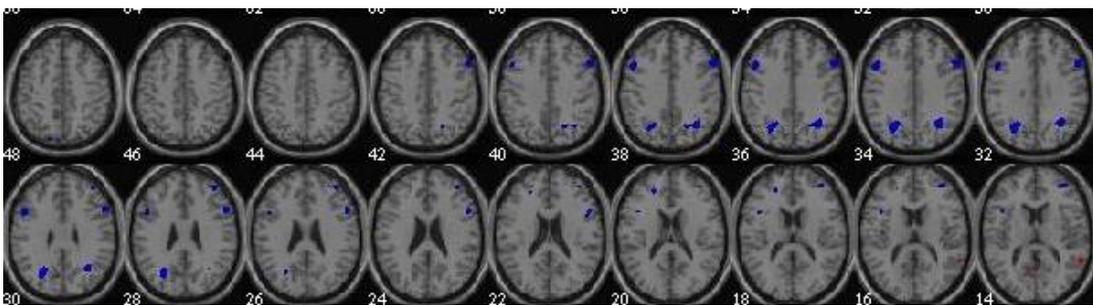


Abbildung 7. CEN aus PET-Daten bei 20 Komponenten

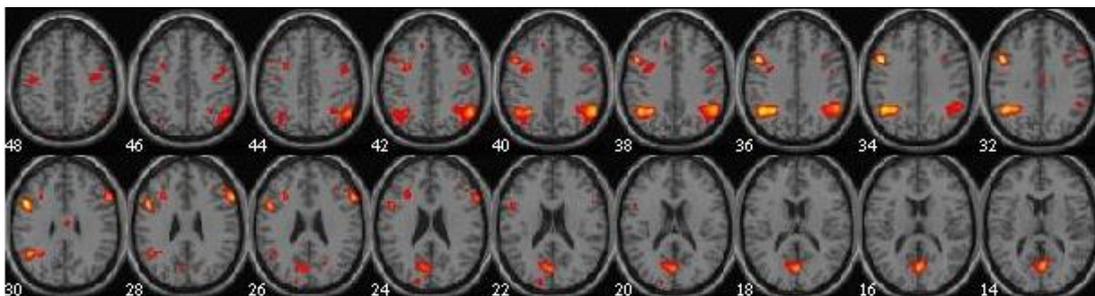


Abbildung 8. CEN aus PET-Daten bei 30 Komponenten

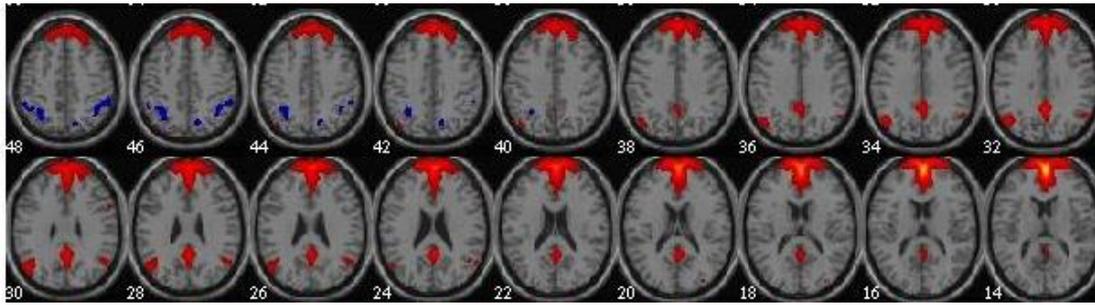


Abbildung 9. DMN aus fMRT-Daten bei 20 Komponenten

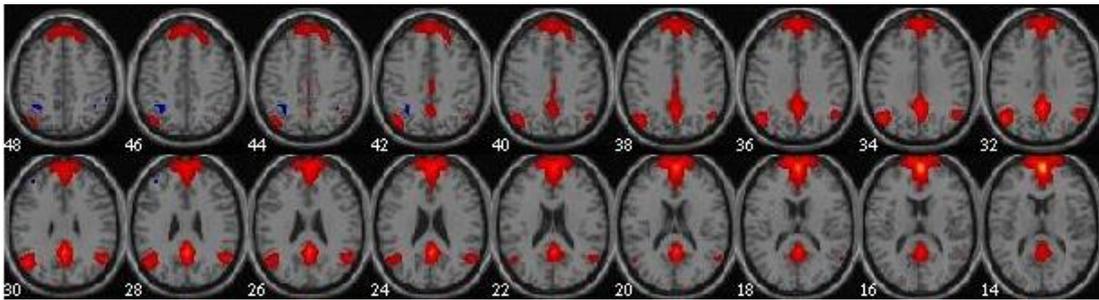


Abbildung 10. DMN aus fMRT-Daten bei 30 Komponenten

### 3.5 Statistische Analyse

Der Vergleich zwischen den drei Probandengruppen erfolgte für jede Modalität einzeln, wie bereits oben beschrieben, über Indizes: für das FDG-PET wurden LCs berechnet, für das fMRT die Beta-Weights. Diese erlauben eine quantitative Berechnung der Ausprägung bzw. der Integrität der drei kognitiven Ruhenetzwerke bei einer Probandengruppe im Vergleich zu den anderen. Des Weiteren konnten über die Indizes statistische Unterschiede zwischen den Probandengruppen mit Hilfe des zweiseitigen T-Tests erfasst werden (Shaffer et al. 2013). Dieser Test wurde getrennt für die PET- und fMRT-Daten durchgeführt. Um zu testen, Indizes welcher Modalität und Netzwerke die genaueste Trennung zwischen den 2 Patientengruppen erlauben, wurde eine Stepwise Binary Logistic Regression durchgeführt. Dies ist eine Unterform der logistischen Regression, die benutzt wird um die Eintrittswahrscheinlichkeit eines Ereignisses in Abhängigkeit verschiedener Einflussgrößen zu berechnen und somit geeignet ist, die Unterscheidungsfähigkeit der beiden Bildgebungsmodalitäten zu prüfen.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Extrahierte Ruhenetzwerke

Von den 30 extrahierten Komponenten entsprachen 17 (PET), respektive 18 (fMRT) bekannten Ruhenetzwerken. Hiervon konnten neun Netzwerke aus beiden Bildgebungsmodalitäten extrahiert werden. Dazu zählen das auditorische Netzwerk, das primär visuelle Netzwerk, das sekundär visuelle Netzwerk, das motor-sensorische Netzwerk, ein frontales Netzwerk und das linke lateral-motorische Netzwerk. Des Weiteren die für diese Arbeit hauptsächlich relevanten neurokognitiven Netzwerke: DMN (im PET in einen anterioren und posterioren Teil geteilt), SN und CEN (beim fMRT in ein linkes und rechtes NW geteilt).

Zu den sieben Netzwerken, die lediglich im PET extrahiert werden konnten, zählen zwei cerebelläre Netzwerke, ein weiteres primär visuelles und sekundär visuelles NW, das Basalganglien-Netzwerk, das mesial-parietale Netzwerk und das rechte fronto-parietal-temporale Netzwerk.

Nur in der fMRT-Modalität kamen folgende acht Netzwerke zur Darstellung: das rechte lateral-motorische NW, zwei spatial-attentional NWs, das anteriore primär visuelle NW, ein beidseitiges lateral-motorische NW, ein frontales NW und zwei attentional NWs.

### 4.2 Visuelle Analyse der neurokognitiven Ruhenetzwerke

#### Default Mode Netzwerk

In der vorliegenden Studie konnte das DMN mit dem Großteil seiner Bestandteile sowohl aus PET-, als auch aus fMRT-Daten erfolgreich extrahiert werden. Hierzu zählen der anteriore cinguläre Kortex (ACC, BA 32) und der mittlere präfrontale Kortex (BA 9,10) sowie der posteriore cinguläre Kortex (PCC, BA 29), beide laterale und craniale Anteile des Temporallappens (BA 20,37) und des superioren Parietallappens (BA 7).

Die frontalen Anteile des DMN wie der anteriore cinguläre Kortex und der mittlere präfrontale Kortex kommen bei der PET-Modalität in einer eigenen Komponente vor, wohingegen sie beim fMRT in der gleichen Komponente darstellbar sind wie die posterioren Anteile. Die Aufteilung eines Netzwerkes in zwei unterschiedliche

Komponenten kann im Rahmen der ICA erfolgen. Dennoch kann hierbei von zwei Teilen des selben Netzwerks ausgegangen werden.

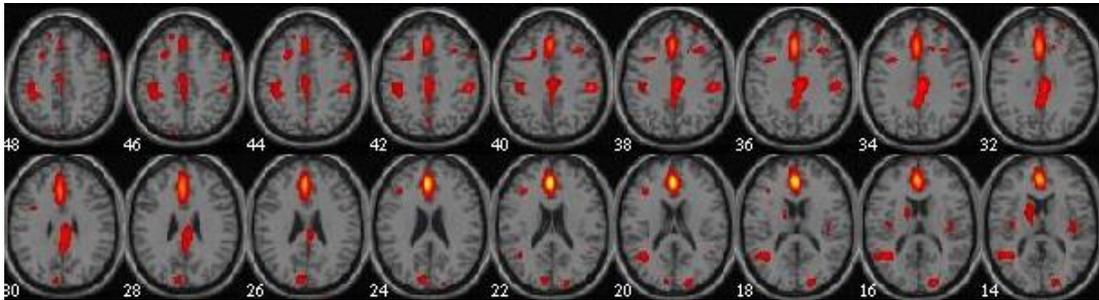


Abbildung 11. PET - anteriores Default Mode Netzwerk

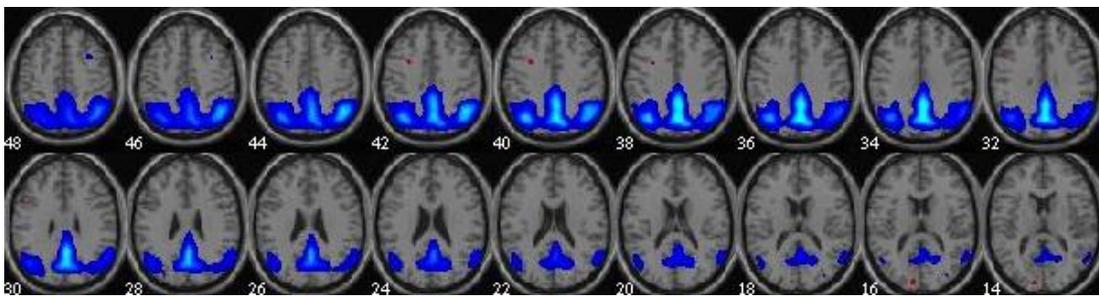


Abbildung 12. PET - posteriores Default Mode Netzwerk

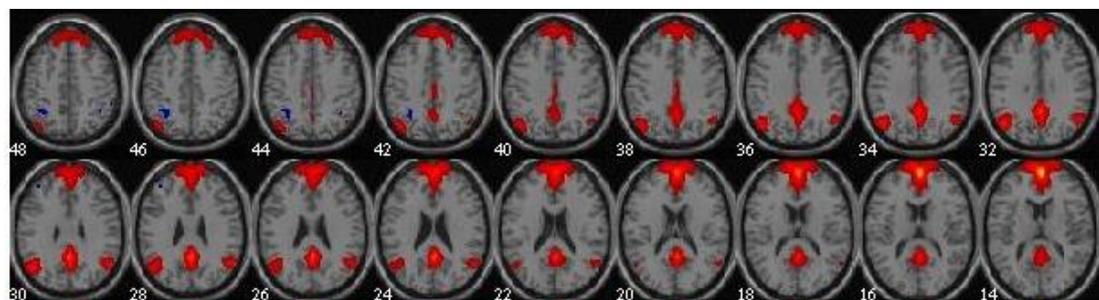


Abbildung 13. fMRT - Default Mode Netzwerk

### Salience Netzwerk

Das SN konnte erfolgreich aus den Daten beider Bildgebungsmodalitäten mit folgenden Strukturen extrahiert werden: anteriorer cingulärer Kortex (BA 23) und beidseitig vordere Insulae (BA 13). Im PET zeigten sich zusätzlich einige kleinere Cluster im Bereich des Hirnstamms, welche teilweise auf subkortikale Anteile (Menon und Uddin 2010) des SN hinweisen könnten. Zudem zeigen sich kleine Cluster im frontalen und parietalen Hirnbereich.

Bei den fMRT-Daten imponieren die im Vergleich zu den PET-Daten vorhandenen beidseitigen Cluster im Bereich des Frontallappens (Gyrus frontalis superior und Gyrus frontalis medius). Des Weiteren kann festgestellt werden, dass bei beiden Modalitäten die linke anteriore Insula ein deutlich größeres Cluster zeigt als die rechte.

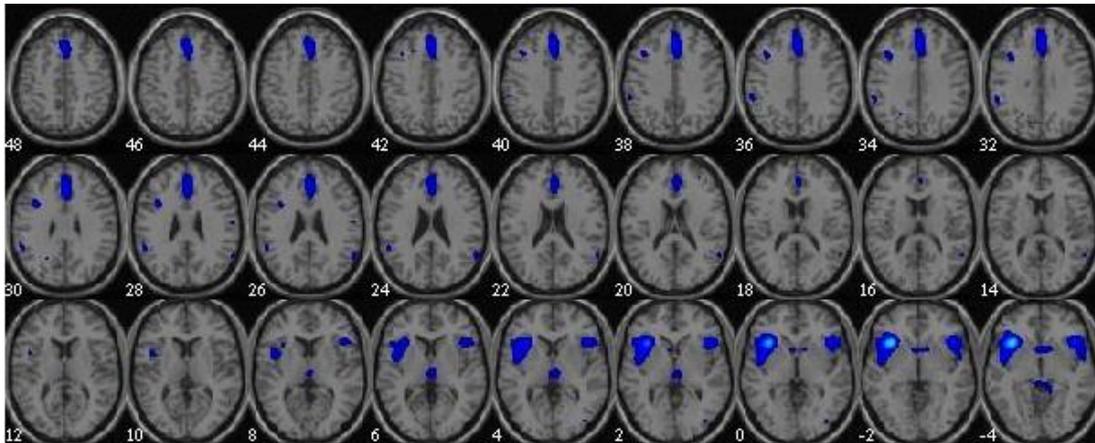


Abbildung 14. PET - Saliency Netzwerk

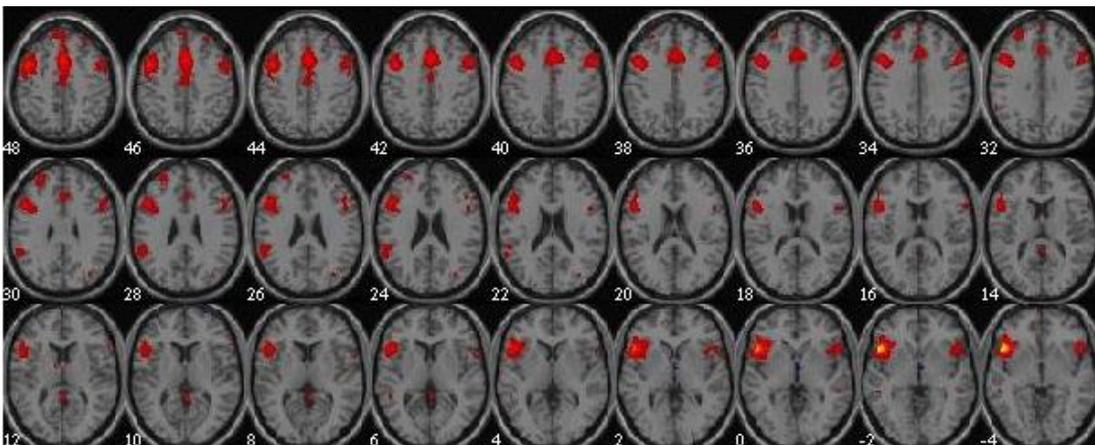


Abbildung 15. fMRT - Saliency Netzwerk

### Central Executive Netzwerk

Bei den fMRT-Daten wurde das Netzwerk im Rahmen der Extraktion durch die ICA in zwei unabhängige Komponenten geteilt. Nichtsdestotrotz kann davon ausgegangen werden, dass es sich hierbei um ein Netzwerk handelt. Beide Netzwerke aus den beiden Bildgebungsmodalitäten zeigen alle Hauptbestandteile des CEN, nämlich den dorsolateralen präfrontalen Kortex (BA 9, 46) sowie den hinteren und lateralen parietalen Kortex (BA 7, 39, 40).

Bei beiden Modalitäten sind auch Artefakte zu sehen: die in beiden Komponenten sichtbaren Cluster im parietalen Kortex an der Fissura longitudinalis cerebri werden nicht zum CEN gezählt, genauso wenig wie die Cluster im Gyrus temporalis medius.

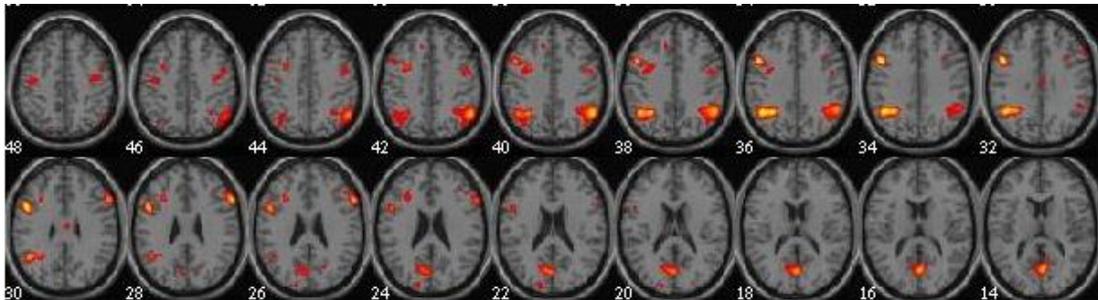


Abbildung 16. PET - Central Executive Netzwerk

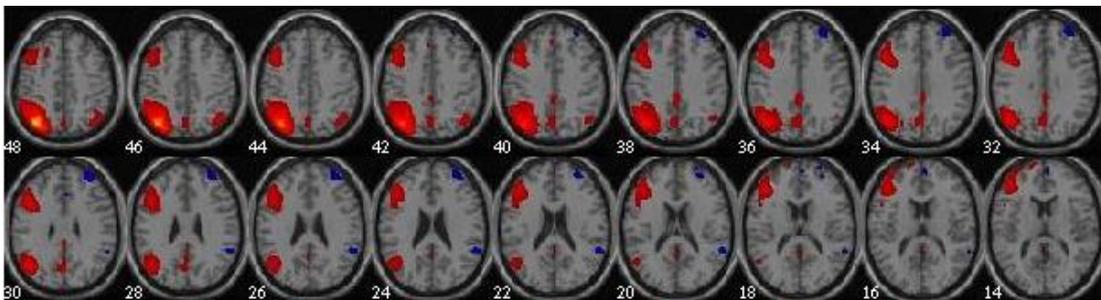


Abbildung 17. fMRT - Central Executive Netzwerk (linker Teil)

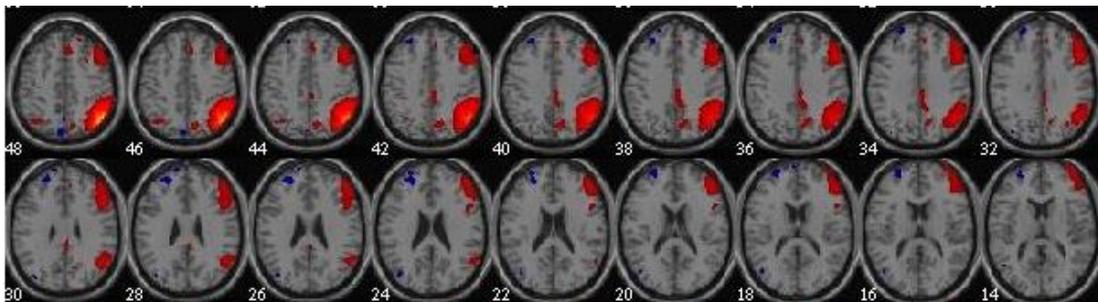


Abbildung 18. fMRT - Central Executive Netzwerk (rechter Teil)

### 4.3 Weitere Ruhenetzwerke

Die Funktion der Netzwerke, welche nicht zu den neurokognitiven Netzwerken zählen wurde im Kapitel 2.3 Ruhenetzwerke des Gehirns im fMRT und PET kurz beschrieben. Da eine Beeinträchtigung dieser Netzwerke weder bei der Alzheimer Krankheit noch bei der Frontotemporalen Demenz eine große Rolle zu spielen scheint, soll hier auch nicht weiter auf deren Funktion und mögliche Beeinträchtigungen eingegangen

werden. Dennoch zeigt sich, dass viele dieser Netzwerke eine ähnliche Darstellbarkeit sowohl im PET als auch im fMRT aufweisen.

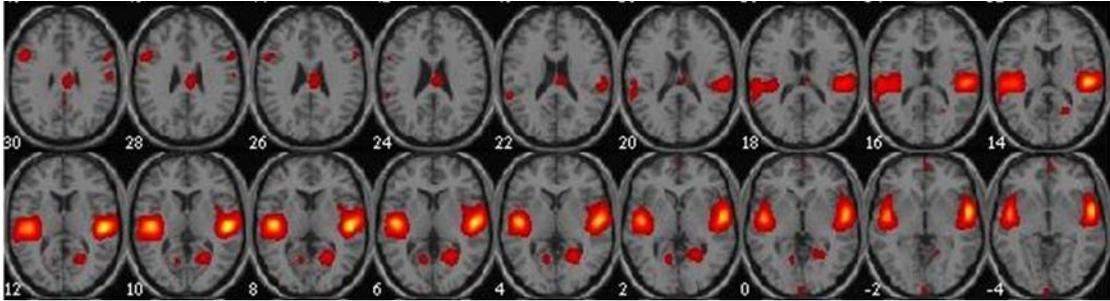


Abbildung 19. PET - Auditorisches Netzwerk (AN)

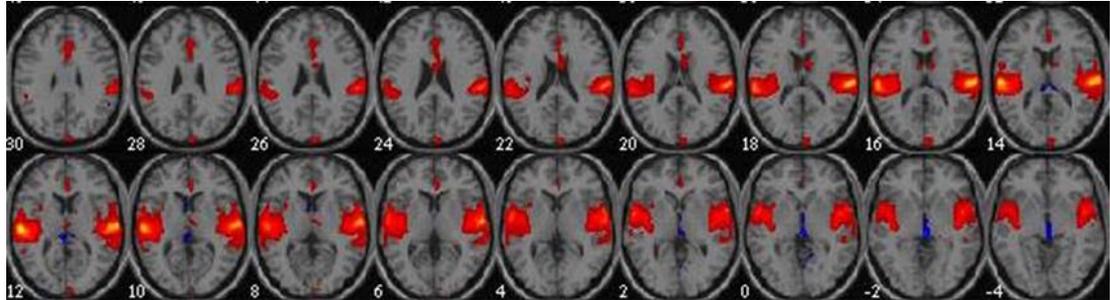


Abbildung 20. fMRT - Auditorisches Netzwerk (AN)

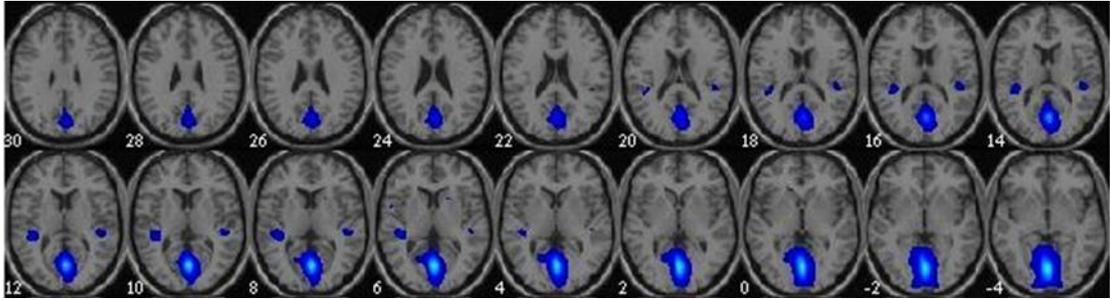


Abbildung 21. PET - primär visuelles Netzwerk (PVN)

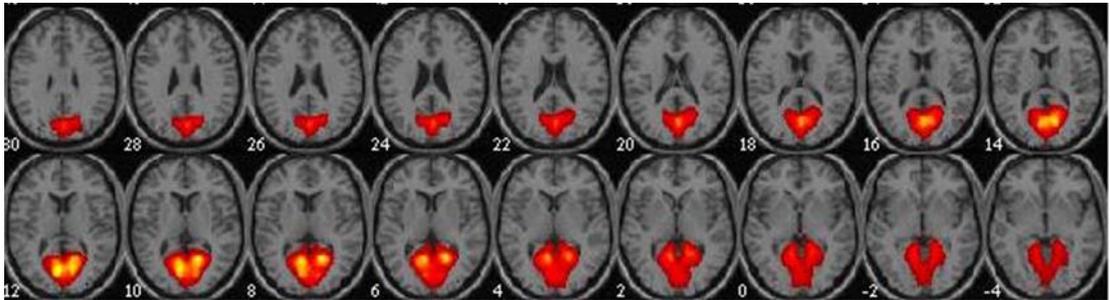


Abbildung 22. fMRT - primär visuelles Netzwerk (PVN)

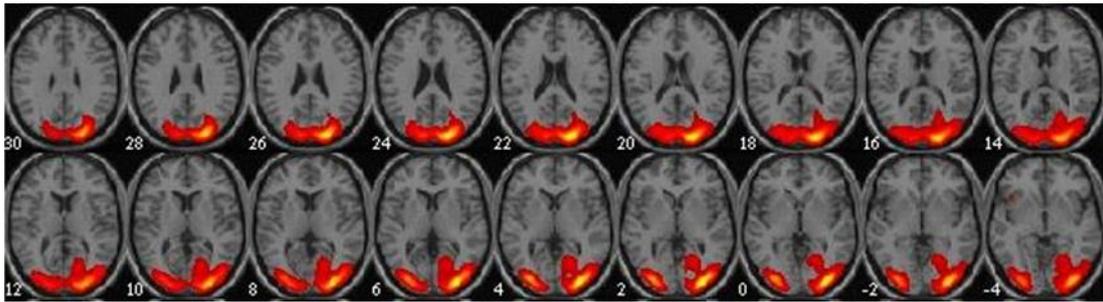


Abbildung 23. PET - sekundär visuelles Netzwerk (SVN)

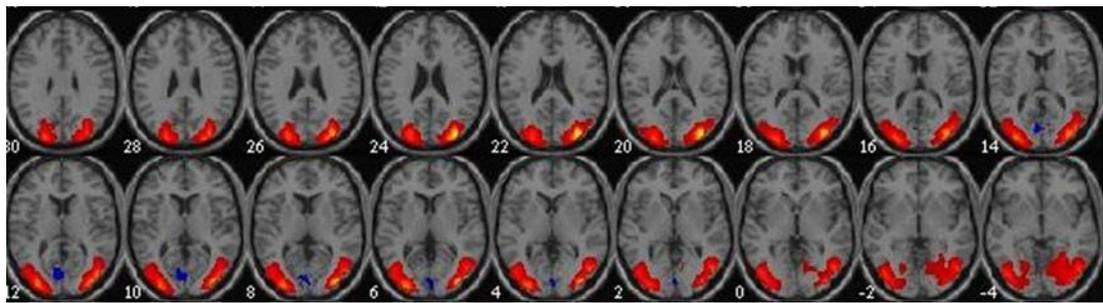


Abbildung 24. fMRT - sekundär visuelles Netzwerk (SVN)

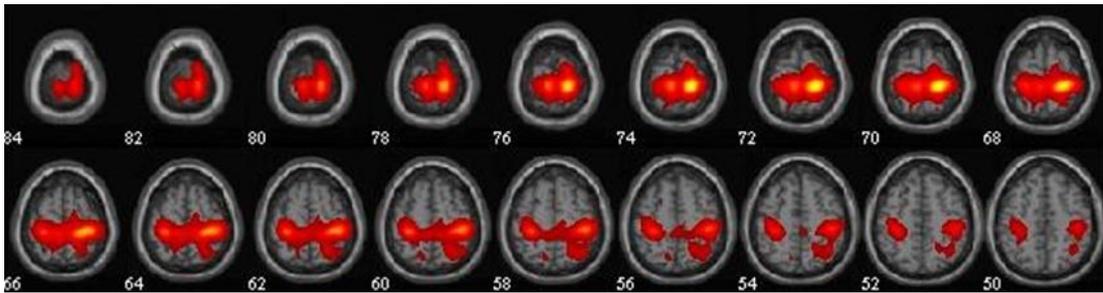


Abbildung 25. PET - sensomotorisches Netzwerk (SMN)

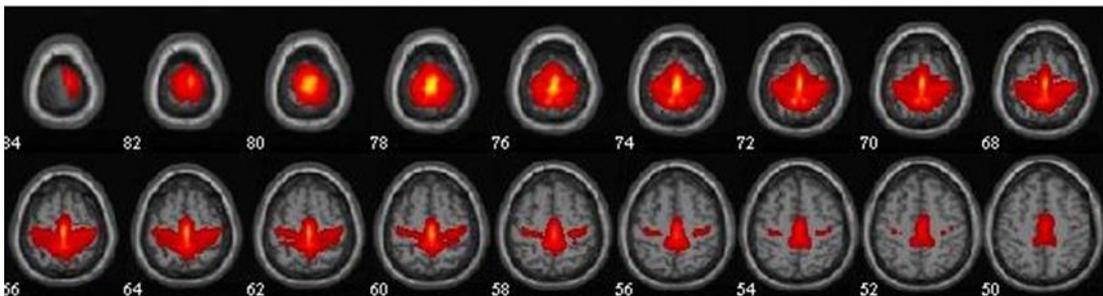


Abbildung 26. fMRT - sensomotorisches Netzwerk (SMN)

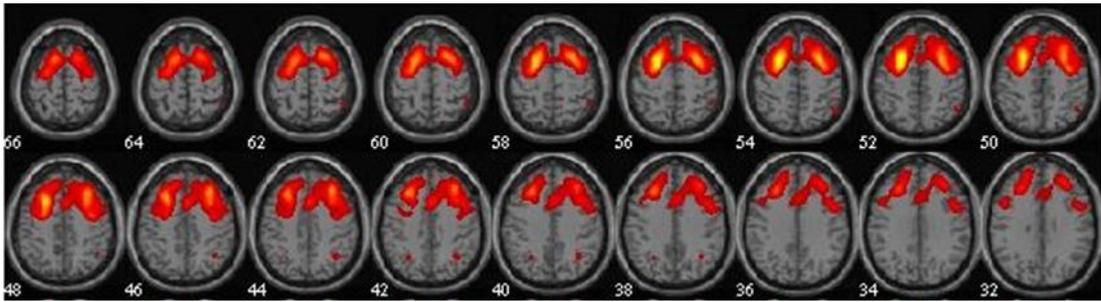


Abbildung 27. PET - frontal Netzwerk (FN)

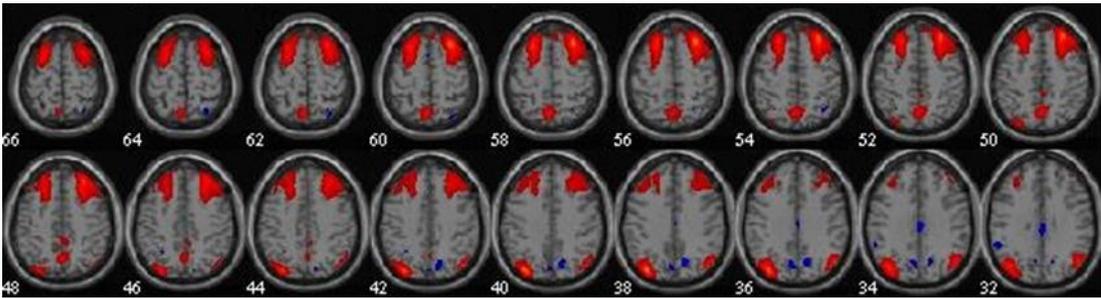


Abbildung 28. fMRT - frontal Netzwerk (FN)

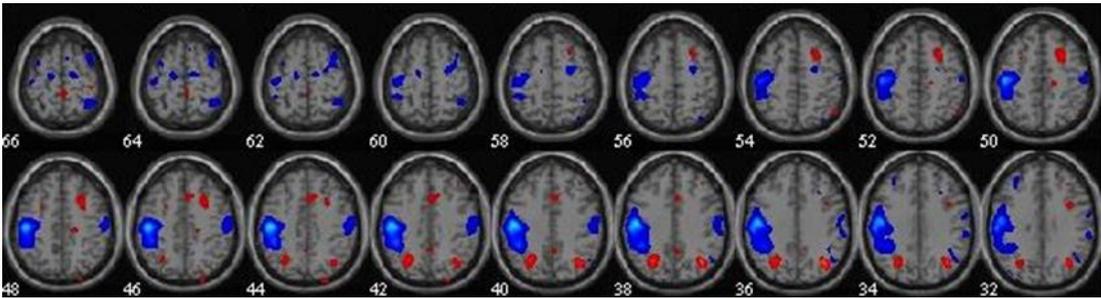


Abbildung 29. PET - lateral motor Netzwerk links (LMN)

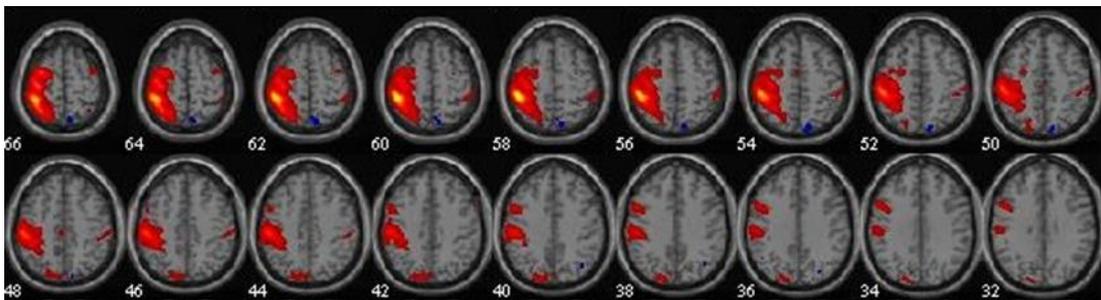


Abbildung 30. fMRT - lateral motor Netzwerk links (LMN)

## 4.4 Quantitative Analyse der Netzwerkintegrität

### 4.4.1 Vergleich zwischen den Patientengruppen und der Kontrollgruppe

Die Mittelwerte der netzwerkspezifischen Indizes für jede Probandengruppe sind in Tabelle 2 und Tabelle 4 zusammengefasst. Um zu überprüfen, ob die berechneten Unterschiede zwischen den Probandengruppen signifikant sind, wurde ein zweiseitiger T-Test durchgeführt, wobei bei einem  $p \leq 0,05$  von einem signifikanten Ergebnis ausgegangen wird. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 3 und Tabelle 5 zu sehen.

Bei den PET-Daten zeigte sich eine signifikant verminderte Integrität des posterioren DMN (pDMN) in der AD-Gruppe im Vergleich zur Kontroll- sowie zur bvFTD-Gruppe. Des Weiteren konnte eine stark verminderte Integrität des Salience Netzwerks in der bvFTD-Gruppe im Vergleich zu den Gesunden sowie zu den AD-Patienten festgestellt werden. Die Integrität des CEN war in beiden Patientengruppen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant vermindert, es ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen. Beim aDMN bestanden keine Unterschiede zwischen den Probandengruppen.

Loading Coefficients	Neurokognitive Ruhenetzwerke			
	DMN (post)	DMN (ant)	SN	CEN
Mittelwerte (Standardab.)				
AD	-0,441 (0,785)	0,054 (1,198)	0,283 (0,788)	-0,218 (1,051)
bvFTD	0,296 (1,426)	-0,406 (1,110)	-1,128 (1,105)	-0,807 (0,847)
HC	0,276 (0,716)	0,194 (0,579)	0,401 (0,567)	0,723 (0,357)

Tabelle 2. Durchschnittliche Loading Coefficients der neurokognitiven Ruhenetzwerke der drei Probandengruppen aus der ICA der PET-Daten, gerundet. In Klammern: Standardabweichung.

<b>T-Test Loading Coefficients</b>	Neurokognitive Ruhenetzwerke			
P-Wert	DMN (post)	DMN (ant)	SN	CEN
AD vs HC	<b>0,001</b>	0,590	0,533	<b>&lt;0,001</b>
bvFTD vs HC	0,959	0,059	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
AD vs bvFTD	<b>0,034</b>	0,211	<b>&lt;0,001</b>	0,064

*Tabelle 3. T-Test der Loading Coefficients aus der ICA der PET-Daten zw. den Patientengruppen und der Kontrollgruppe, sowie zw. beiden Patientengruppen*

In den fMRT-Daten zeigten sich folgende Ergebnisse: Die Integrität des DMN war sowohl bei den Patienten mit AD, als auch bei den Patienten mit bvFTD im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant vermindert. Beim Salience Netzwerk zeigte sich eine signifikante Verringerung der Integrität für die Patienten mit bvFTD im Vergleich zu Gesunden. Konkordant mit den Ergebnissen der Analyse der PET-Daten war das CEN sowohl bei Patienten mit AD als auch bei Patienten mit bvFTD signifikant vermindert. Ein signifikanter Unterschied in der Integrität der neurokognitiven Netzwerke zwischen den Patienten mit AD und jenen mit bvFTD bestand nicht.

<b>Beta-weights</b>	Neurokognitive Ruhenetzwerke			
Mittelwerte x100 (Standardabw.)	DMN	SN	CEN (links)	CEN (rechts)
AD	0,572 (0,274)	0,158 (0,124)	0,357 (0,211)	0,420 (0,181)
bvFTD	0,710 (0,358)	0,103 (0,025)	0,437 (0,273)	0,493 (0,182)
HC	1,181 (0,344)	0,174 (0,105)	0,777 (0,258)	0,767 (0,253)

*Tabelle 4. Durchschnittliche Beta-weights der neurokognitiven Ruhenetzwerke der drei Probandengruppen aus der ICA der fMRT-Daten, mit Hundert multipliziert und gerundet. In Klammern: Standardabweichung.*

T-Test Beta-weights	Neurokognitive Ruhenetzwerke			
P-Wert	DMN	SN	CEN (links)	CEN (rechts)
AD vs HC	<b>&lt;0,001</b>	0,613	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
bvFTD vs HC	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,024</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
AD vs bvFTD	0,114	0,125	0,289	0,211

Tabelle 5. T-Test der Beta-weights aus der ICA der fMRT-Daten zw. den Patientengruppen und der Kontrollgruppe, sowie zw. beiden Patientengruppen

#### 4.4.2 Logistische Regression

Zuteilung zu den Patientengruppen

Observed		Predicted		
		Gruppe		Percentage Correct
		AD	FTD	
Gruppe	AD	26	1	96,3
	FTD	7	9	56,3
Overall Percentage				81,4

Tabelle 6. Stepwise binary logistic regression, Zuordnungsgenauigkeit in Prozent anhand des SN

Eine schrittweise (vorwärts) binäre logistische Regression unter Berücksichtigung aller Integritätsindizes (3 Netzwerke x 2 Modalitäten = 6) zeigte, dass lediglich die Integrität des SN aus den PET-Daten die 2 Patientengruppen voneinander signifikant trennen konnte (Tabelle 6). Die Genauigkeit der Trennung betrug 81,4 %. Wie erwartet (Ergebnisse des T-Testes) konnten die Integritätsindizes der fMRT-Daten allein die Gruppentrennung nicht vorhersagen.

#### 4.4.3 Korrelationsanalyse

Der Korrelationskoeffizient nach Spearman zeigt eine niedrige lineare Korrelation zwischen den Indizes der Netzwerkintegrität für die neurokognitiven Netzwerke, mit

der insgesamt höchsten Korrelation der Indizes für das linke und anschließend rechte Central Executive Netzwerk ( $p=0,005/ p=0,006$ ), gefolgt vom posterioren und anteriorem DMN und dem SN. Bei den ausgewählten übrigen extrahierten Netzwerken zeigte sich eine geringere Korrelation (siehe Tabelle 7).

	Neurokognitive Ruhenetzwerke								
	DMN (ant)	DMN (post)	SN	CEN links	CEN rechts	AN	SMN	PVN	SVN
Spearman	0,247	0,331	0,186	0,336	0,327	0,043	0,046	0,185	0,065

*Tabelle 7. Korrelation nach Spearman zw. den netzwerkspezifischen Indizes der PET- und fMRT-Daten (gerundet)*

## 5. Diskussion

### 5.1 Diskussion der quantitativen Ergebnisse

Wie in der vorliegenden Arbeit bereits mehrfach beschrieben, konnte eine Vielzahl an fMRT-Studien eine Verminderung der Integrität des DMN bei Patienten mit AD im Vergleich zu Gesunden zeigen. Dieses Ergebnis konnte in dieser Studie erneut signifikant reproduziert werden und trägt sicherlich dazu bei, die Rolle des DMN bei der Alzheimer-Diagnostik weiter zu stärken.

Bemerkenswerterweise konnte unsere Studie eine ebenso verminderte Integrität des DMN bei den gleichen Patienten mit AD aus PET-Images im Vergleich zu Gesunden nachweisen, ein Ergebnis welches bis jetzt nur wenige weitere Studien zeigen konnten (Toussaint et al. 2012; Laforce et al. 2014). Des Weiteren konnte die durchgeführte Studie einen signifikanten Unterschied in der Integrität des DMN zwischen Patienten mit AD und bvFTD in der PET-Modalität zeigen. Dies konnte nach unserem besten Wissen erstmals in einer Studie nachgewiesen werden, andere PET-Studien zum Vergleich liegen hier nicht vor. Jedoch sind die Ergebnisse passend zu der rs-fMRT-Studie von Zhou et al (Zhou et al. 2010).

In letzter Zeit wird außerdem vermehrt eine Verstärkung der Integrität des SN bei Alzheimerpatienten im Vergleich zu Gesunden diskutiert, besonders bei

Alzheimerpatienten die zusätzliche neuropsychiatrische Symptome, wie Hyperaktivität oder affektive Syndrome zeigen (Balthazar et al. 2014) und durch Ergebnisse aus ICA von fMRT-Daten untermauert (Zhou et al. 2010; Agosta et al. 2012). Dies konnte in der hier vorliegenden Studie allerdings nicht festgestellt werden. Die Auswertung der netzwerkspezifischen Indizes ergab weder für die SN-Komponente aus den PET-Daten noch aus den fMRT-Daten eine signifikante Veränderung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Dies könnte daran liegen, dass die Probanden unserer Studie vor allem in milder bis mäßiger Weise von AD betroffen sind (durchschnittlicher MMST 24,1) und keine relevanten weiteren neuropsychiatrischen Symptome zeigen, wohingegen bei Zhou et al. und Agosta et al. schwerer betroffene Patienten teilnahmen (durchschnittlicher MMST 21,2 bzw. 20). Eine weitere Erklärung ist, dass in beiden oben genannten Studien die verstärkte Integrität des SN bei AD nur für Teile des SN beschrieben wurden, in unserer Studie aber die Netzwerke als Ganzes verglichen wurden. So konnten Agosta et al. eine verstärkte Integrität von Teilen des ACC/orbitofrontalen Kortex bei Patienten mit AD im Vergleich zu Gesunden feststellen. Jedoch gab es, passend zu den Ergebnissen der hier vorgestellten Studie, bei einem Vergleich der Integrität des gesamten SN keinen signifikanten Unterschied zwischen AD und gesunden Kontrollprobanden (Agosta et al. 2012).

Die quantitativen Ergebnisse dieser Studie zeigen des Weiteren eine erwartungsgemäß signifikant verminderte Integrität des SN bei der Patientengruppe mit bvFTD im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe für die fMRT-Modalität. Eine Störung der Integrität des SN ist bereits bei einigen fMRT-Studien von Patienten mit bvFTD festgestellt worden (Zhou et al. 2010; Lee et al. 2014). Außerdem konnte passend hierzu eine hoch signifikante Verminderung der Integrität des SN ( $p < 0,001$ ) bei den PET-Images der bvFTD-Patienten festgestellt werden. Dies ist nach unserem besten Wissen die erste Studie, die eine gestörte Integrität des SN aus PET-Daten, passend zu den fMRT-Befunden, zeigt.

Des Weiteren zeigt die hier vorliegende Studie ebenso einen hochsignifikanten Unterschied in der Integrität des SN aus PET-Images zwischen Patienten mit AD und bvFTD. In dieser Studie ist das SN das einzige der neurokognitiven Netzwerke, das einen solchen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten zeigt, daneben zeigte lediglich das DMN aus PET-Images einen signifikanten Unterschied. PET-Studien zum Vergleich fehlen, jedoch zeigt in der fMRT-Studie von Filippi et al. auch lediglich das

SN einen signifikanten Unterschied zwischen den Patientengruppen. Alle weiteren Netzwerke lieferten keinen Unterschied in der Konnektivität (Filippi et al. 2013).

Genauso wie die Erhöhung der Integrität des SN bei Patienten mit AD postulieren Zhou et al. eine vermehrte Integrität des DMN bei Patienten mit bvFTD (Zhou et al. 2010). Diese Beobachtungen konnten in der hier vorliegenden Studie nicht gemacht werden. Zwar zeigten die Indizes der PET-Daten eine leicht erhöhte Integrität des DMN bei Patienten mit bvFTD im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe, allerdings ist diese im T-Test nicht signifikant. Bei der Auswertung der Indizes der fMRT-Daten zeigt sich gar eine signifikant verminderte Integrität des DMN bei der bvFTD-Patientengruppe im Vergleich zu Gesunden. Dies passt ebenfalls zu den Ergebnissen der fMRT-Studie von Patienten mit bvFTD von Filippi et al. Hier konnte kein Unterschied in der Konnektivität des DMN festgestellt werden, mit einem Trend zur verminderten Konnektivität des DMN bei bvFTD (Filippi et al. 2013). Eine mögliche Erklärung für die abweichenden Ergebnisse von Zhou et al. ist, dass sie diese negative Korrelation von DMN und SN bei beiden Demenzformen nur für spezifische Untereinheiten beider Netzwerke festgestellt haben, wohingegen in unserer Studie Wert darauf gelegt wurde, die Netzwerke als Ganzes miteinander zu vergleichen. So fanden sie heraus, dass der linke Gyrus angularis, ein Teil des DMN, welcher eine vermehrte Konnektivität bei Patienten mit bvFTD zeigt, invers korreliert mit der Konnektivität des SN im Bereich der rechten vorderen Insula oder auch des vorderen mittleren cingulären Kortex. Es muss hierbei angemerkt werden, dass Filippi et al. jedoch auch für Untereinheiten keinen Unterschied des DMN bei bvFTD im Vergleich zu Gesunden fanden (Filippi et al. 2013). Bei Patienten mit AD zeigen die Ergebnisse von Zhou et al. eine inverse Korrelation des rechten vorderen cingulären Kortex, welcher ein Teil des SN ist und bei AD eine vermehrte Konnektivität aufweist, mit den von verminderter Konnektivität bei AD betroffenen Bereichen des DMN wie beispielsweise der vordere mediale präfrontale Kortex oder der hintere cinguläre Kortex (Zhou et al. 2010). Filippi et al. stellten bei der Analyse von Untereinheiten des SN bei Patienten mit AD im Gegensatz dazu eine verminderte Integrität des SN in der linken supplementary motor area fest (Filippi et al. 2013). Wie Zhou et al. postulieren auch Lee et al. in ihrer Studie, in der sie rs-fMRT-Daten von bvFTD-Patienten mit und ohne Veränderung im C9orf72-Gen mit Gesunden verglichen, eine erhöhte Konnektivität des DMN (Lee et al. 2014). Allerdings konnten sie diese nur in bestimmten Teilen des DMN bei Patienten ohne C9orf72-Veränderung zeigen, andere Teile des DMN bei den gleichen Patienten

zeigten jedoch eine verminderte Konnektivität des DMN, passend zu den fMRT-Ergebnissen unserer Arbeit. Bei Patienten mit der genetischen Veränderung konnten sie keinen Unterschied in der Integrität des DMN im Vergleich zu Gesunden feststellen. Lee et al. fanden zudem noch eine Abhängigkeit der Konnektivität des DMN bei bvFTD von der Schwere der klinischen Symptome (Lee et al. 2014).

Darüber hinaus fand sich in unserer Studie eine verminderte Integrität des CEN in beiden Patientengruppen im Vergleich zu Gesunden für beide Bildgebungsmodalitäten. Eine verminderte Konnektivität des CEN bei Patienten mit AD zeigt sich ebenfalls in fMRT-Studien von Agosta et al. und Song et al. (Agosta et al. 2012; Song et al. 2013). Die von beiden extrahierten fronto-parietalen Netzwerke enthalten alle wichtigen Bestandteile des CEN und sind auch funktionsgleich mit diesem Netzwerk.

Das CEN bei Patienten mit bvFTD ist weniger gut untersucht. Menon geht davon aus, dass auch dieses RSN bei Patienten mit bvFTD betroffen ist (Menon 2011). Wie bereits beschrieben zeigt dieses eine enge Konnektivität mit dem SN, welches bei Patienten mit bvFTD in besonderem Maße betroffen ist (Seeley et al. 2007b; Seeley 2008). Filippi et al. beschreiben weiterhin eine verminderte Konnektivität für den rechten frontalen Gyrus des ATT/WM-Netzwerks, einem Teil des CEN bei Patienten mit bvFTD im Vergleich zu Gesunden (Filippi et al. 2013). Einen Unterschied bei dem Netzwerk als Ganzes konnten sie, wie schon für AD, jedoch nicht feststellen. Es scheint bis heute keine PET-Studien zum CEN bei Patienten mit AD oder bvFTD zu geben. Toussaint et al. beschreiben allerdings eine verminderte metabolische Aktivität in verschiedenen Hirnbereichen bei AD, von denen kleine Teile auch zum CEN gezählt werden können (Toussaint et al. 2012).

In der durchgeführten Stepwise Binary Logistic Regression zeigte sich eine Genauigkeit in der Unterscheidung zwischen den beiden Patientengruppen mithilfe der PET-Indices des SN von 81,4%. Alle weiteren neurokognitiven Netzwerke sowohl aus PET-, als auch aus fMRT-Daten zeigten keine relevante Eignung diesbezüglich. Im Vergleich zu unseren Ergebnissen konnten Zhou et al. eine Genauigkeit von 100% durch ihren Algorithmus erreichen, der neben einem SN-Score und einem DMN-Score auch einen Index aus SN minus DMN enthielt, um die möglichen inversen Eigenschaften beider RSNs mit zu berücksichtigen. Allerdings muss kritisch angemerkt werden, dass in den Algorithmus von Zhou et al. nur die Unterregionen der

RSNs einbezogen worden sind, welche am besten geeignet waren (beim SN signifikanter Unterschied  $bvFTD < HC$  und  $AD > HC$ ; beim DMN  $bvFTD > HC$  und  $AD < HC$ .) um zwischen den Probandengruppen zu unterscheiden (Zhou et al. 2010). Hierdurch sind selbstverständlich nicht die Netzwerke als Ganzes in den Algorithmus mit eingeflossen. Zudem waren die eingeschlossenen AD Patienten von Zhou und Kollegen schwerer durch ihre Erkrankung betroffen als die Patienten in der hier vorgestellten Studie (MMST 21,2 vs. 24,1). Dies hat wahrscheinlich die Diskriminierung erleichtert und es wurde eine kleinere Stichprobe mit möglicherweise besser zu unterscheidenden Patienten genutzt.

Studien zur Einordnung von Patienten der beiden Demenzformen anhand von RSNs die aus PET-Daten extrahiert wurden, existieren unseres Wissens bisher nicht.

Zuletzt wurde noch gezeigt, dass die Korrelation zwischen den PET- und fMRT-Indizes der extrahierten RSNs gering ausgeprägt ist. Dies ist bei genauerer Betrachtung nicht überraschend, da das FDG-PET hochspezifisch die neuronale Aktivität durch Berechnung des Glukoseverbrauchs bei der neurometabolischen Übertragung misst. Beim fMRT hingegen wird das BOLD-Signal gemessen, welches mit höherer zeitlicher Auflösung die neurovaskuläre Koppelung misst und somit die neuronale Aktivität weniger direkt darstellt (siehe Kapitel 2.1.3 Funktionelle Magnetresonanztomographie). Neben diesen messtechnisch bedingten Unterschieden könnten auch krankheitsspezifische biologische Unterschiede zwischen den dementiellen Krankheiten zu einer unterschiedlichen Darstellung in den Modalitäten und somit einer geringen Korrelation geführt haben. So zeigen Patienten mit AD häufig zerebrovaskuläre Veränderungen (Jellinger 2002). Durch diese vaskulären Pathologien könnte das BOLD-Signal beeinträchtigt sein und so eine Verminderung der Integrität der RSN im fMRT bei den Patientengruppen bedingen (Williams et al. 2017). Die deutlich längere Aufnahmedauer beim FDG-PET über Minuten hinweg könnte robuster gegenüber solchen Veränderungen sein. Die Ergebnisse der hier vorgestellten Studie sind im Einklang mit der Korrelationsanalyse von Savio et al., die ebenfalls nur eine geringe Korrelation zwischen den RSNs aus PET- und fMRT-Daten feststellen konnten (Savio et al. 2017).

## 5.2 Diskussion der extrahierten Netzwerke

In dieser Studie kommt der vordere Teil des DMN, sprich der anteriore cinguläre Cortex (BA 32) und der mittlere präfrontale Cortex (BA 9,10), in der PET-Modalität in einer separaten Komponente zur Darstellung. Dies ist übereinstimmend mit den Ergebnissen einer ICA-Studie mit PET-Daten von Patienten mit AD (Laforce et al. 2014). Hier zeigte sich das extrahierte DMN in mehrere Komponenten zerlegt, wobei eine der Komponenten auch anteriore Anteile des DMN enthält. Im Gegensatz dazu konnten Savio et al. das DMN aus PET-Daten von Gesunden komplett mit vorderem und hinterem Anteil in einer Komponente extrahieren (Savio et al. 2017). Dabei zeigen sich die beiden Anteile vergleichbar mit jenen dieser Arbeit.

In der vorliegenden Studie konnte das SN sowohl aus den PET- als auch aus den fMRT-Daten mit seinen Hauptbestandteilen extrahiert werden. Dieses Ergebnis passt zu jenem von Allen et al., die in ihrer Studie ein anteriores cinguläres und insuläres Netzwerk extrahierten (Allen et al. 2011) und dem SN von Savio et al. (Savio et al. 2017). Andere subkortikale Anteile des SN wie den dorsomedialen Thalamus und Hypothalamus und Teile der Amygdala und die Substantia nigra waren weder in der SN-Komponente der PET- noch in jener der fMRT-Daten darstellbar. Hierbei könnte auch die niedrigere Auflösung der Bild-Daten dieser Studie im Vergleich zu der Arbeit von Zhou et al. eine Rolle spielen. Sie zeigen eine verminderte Integrität gerade auch der subkortikalen Anteile des SN bei Patienten mit bvFTD, weswegen es auch denkbar wäre, dass durch die ICA aller Patientendaten in einer Analyse die Verminderung dieser Anteile bei den Patienten mit bvFTD zu einer Elimination der subkortikalen Anteile in der Gesamtkomponente geführt hat. Anzumerken bleibt noch, dass Menon im Gegensatz zu Zhou et al. nur die Amygdala und Substantia nigra zu den subkortikalen Anteilen des SN zählt (Menon 2011) und Allen et al. sich auf die auch in dieser Studie extrahierten ACC und anteriore Insula beschränken (Allen et al. 2011). Die SN-Komponente der fMRT-Daten zeigt, im Gegensatz zu den PET-Daten, ausgeprägte beidseitige Cluster im Bereich der Gyri frontales superiores und mediales. Diese spielen bei der Beschreibung des SN weder bei Seeley et al. noch bei Zhou et al. eine Rolle, wohingegen Lee et al. in ihrer Studie über RSNs bei Patienten mit bvFTD und gesunden Kontrollprobanden diese Cluster ebenfalls extrahieren konnten und als Teil des SN werten (Lee et al. 2014). Über die Gründe, weshalb diese nur bei dem aus fMRT-Daten extrahierten SN vorkommen, nicht jedoch bei dem aus PET-Daten, kann nur spekuliert werden. Eventuell handelt es sich um bisher nicht gut beschriebene Teile

des SN, welche aufgrund der besseren zeitlichen Auflösung des fMRT nur in diesem zur Darstellung kommen. Eine andere Erklärung könnte Menon in seiner Arbeit von 2010 liefern. Er beschreibt, dass das SN und das CEN aufgrund ihrer gemeinsamen Aktivierung des anterioren cingulären Kortex, der anterioren Insulae und des dorsolateralen und ventrolateralen präfrontalen Kortex während der Durchführung von kognitiven Aufgaben oft nicht leicht voneinander zu trennen sind (Menon 2010). Gegebenenfalls ist es möglich, dass eine gewisse Anzahl der Probanden während des Scanvorgangs entgegen der Vorgaben in Gedanken abgeschweift sind und dies dazu geführt haben könnte, dass Anteile des CEN auch in der Komponente des SN zur Darstellung kommen. Auch dies könnte durch die höhere zeitliche Auflösung des fMRT gerade in diesem zur Darstellung kommen.

Zuletzt imponiert bei der Darstellung des SN, dass das Cluster in der linken anterioren Insula deutlich ausgeprägter zu sein scheint als in der rechten, bemerkenswerterweise in beiden Modalitäten. Auch Zhou et al. beschreiben eine stärkere Betroffenheit der rechten anterioren Insula durch die gestörte Integrität bei Patienten mit bvFTD und geben an, mit der rechten anterioren Insula einen besonders zentrale und wichtige Umschaltstelle des SN gefunden zu haben, dessen Desintegration zu frühen Symptomen der Frontotemporalen Demenz führt (Zhou et al. 2010). Da bei dieser Studie alle Probanden in eine ICA-Analyse eingeschlossen wurden, könnte es sein, dass sich eine deutlich erniedrigte Integrität der rechten Insula in der bvFTD-Gruppe auch in der Gesamtdarstellung niederschlägt. Eine Verminderung der rechten anterioren Insula konnte von Lee et al. allerdings nicht reproduziert werden (Lee et al. 2014). Hier sind zukünftig in jedem Fall weitere Studien nötig, um diese ungleiche Verteilung zwischen linker und rechter Insula und deren Bedeutung zu ergründen.

Die Hauptbestandteile des CEN sind in der hier vorgestellten Studie sowohl aus FDG-PET als auch aus den fMRT-Daten vergleichbar mit jenen vorangehender Studien extrahiert worden (Seeley et al. 2007a; Menon 2011; Savio et al. 2017). Besonders hohe Übereinstimmung findet sich zwischen dem Netzwerk dieser Studie und jenem aus dem Paper von Savio et al. Auch hier kam es bei den fMRT-Daten zu einer Aufteilung des linken und rechten Anteils des CEN in zwei Komponenten (Savio et al. 2017).

Zusammenfassend konnten die Hauptbestandteile der drei neurokognitiven Ruhenetzwerke für die drei Netzwerke aus den Daten beider Bildgebungsmodalitäten

extrahiert werden, wobei lediglich geringe Unterschiede in der Darstellung zwischen den Modalitäten bestehen.

### 5.3 Einschränkungen

Eine Einschränkung dieser Studie ist eine relativ kleine Probandenzahl, obwohl diese Studie im Vergleich zu anderen Studien mit fMRT- oder PET-Daten (Zhou et al. 2010; Aiello et al. 2015) mehr Probanden (27 AD, 16 bvFTD, 26 HC) enthält. Unsere Ergebnisse sollten in größeren Kollektiven bestätigt werden.

Des Weiteren wurde in dieser Studie eine ICA mit Daten unterschiedlicher Dimensionsgrößen (Timeseries beim fMRT, ein Durchschnittsbild beim FDG-PET) berechnet. Dieses Vorgehen und die Auswirkungen dieser Berechnungsmethode auf statistische Ergebnisse sind noch unerforscht. Es wird jedoch erwartet, dass aufgrund der methodischen Eigenschaften einer ICA (siehe Kapitel 3.4. Independent Component Analysis) mögliche Auswirkungen minimal sind.

### 5.4 Schlussfolgerung

Nach unserem Kenntnisstand ist dies die erste Studie, die die Integrität und die diagnostische Aussagekraft von aus FDG-PET-Daten extrahierten RSNs bei Patienten mit AD und bvFTD mit gleichzeitig aufgezeichneten RSNs aus fMRT-Daten vergleicht. Somit konnten neue Erkenntnisse über die Veränderungen der neurokognitiven RSNs bei dementiellen Erkrankungen wie AD und bvFTD gesammelt werden. Hauptsächlich aus fMRT-Studien vorbekannte Veränderungen der Integrität dieser RSNs im Vergleich zu Gesunden konnten auch für das FDG-PET gezeigt werden. Zudem ergaben sich ausschließlich im FDG-PET signifikante Unterschiede in der RSN-Integrität zwischen AD und bvFTD. Dies und die Tatsache, dass in dieser Studie nur bei einem aus PET-Daten extrahierten neurokognitiven RSN eine signifikante Eignung zur Unterscheidung zwischen den Patientengruppen festgestellt werden konnte, zeigt, dass bei der weiteren wissenschaftlichen Untersuchung der RSNs in der Demenzdiagnostik die FDG-PET eine wichtige Bildgebungsmethode darstellt.

## 6. Zusammenfassung

Einleitung: Funktionelle Magnetresonanztomographie-Studien (fMRT) zeigen eine gestörte Integrität von Ruhenetzwerken (RSNs) bei Patienten mit Alzheimerdemenz (AD) und der behavioralen Form der Frontotemporalen Demenz (bvFTD). Besonders betroffen sind sogenannte neurokognitive Ruhenetzwerke wie das Default Mode Netzwerk (DMN), das Salience Netzwerk (SN) und das Central Executive Netzwerk (CEN). Da die neuronale Aktivität des Gehirns in engem Zusammenhang mit dem lokalen Glucoseverbrauch steht, stellt das 18F-FDG-PET (Positronen-Emissions-Tomographie mit 18F markierter Glucose) ebenfalls eine attraktive Methode zur Darstellung von RSNs dar. Das Ziel dieser Studie war aus kombinierten FDG-PET- und fMRT-Images RSNs zu extrahieren und Veränderungen der Integrität der neurokognitiven Netzwerke bei AD und bvFTD zu erfassen und zu vergleichen.

Material und Methodik: Es wurden bei 27 Patienten mit AD (MMST 24,1), 16 Patienten mit bvFTD (MMST 25,5) und 26 gesunden Kontrollen ein simultanes Ruhe-fMRT und Ruhe-18F-FDG-PET aufgezeichnet. Nach der Durchführung eines Standard-Präprozessierungsverfahrens wurden die Netzwerke mit Hilfe einer Independent Component Analysis (ICA) extrahiert. Auf diese Weise konnten 18 Ruhenetzwerke für das fMRT und 17 für das FDG-PET in einem vom Nutzer unabhängigen Verfahren isoliert werden. Zur quantitativen Erfassung der neurokognitiven FDG-PET-RSNs wurden so genannte Loading Coefficients ermittelt. Für die neurokognitiven fMRT-RSNs wurde eine Goodness-of-fit-Analyse zu einem Standardtemplate berechnet. Durch diese Methoden wurde für jeden Probanden und jedes Netzwerk ein spezifischer Index der Netzwerkintegrität berechnet.

Ergebnisse: Viele bekannte RSNs und alle drei neurokognitiven Ruhenetzwerke konnten aus den Daten beider Bildgebungsmethoden extrahiert werden. Die Auswertung der fMRT-Indices ergab eine verminderte Integrität des DMN und des CEN bei beiden Patientengruppen und des SN bei bvFTD im Vergleich zu Gesunden. Der Vergleich der FDG-PET-Indices der Patientengruppen mit der Kontrollgruppe ergab eine verminderte Integrität des DMN bei AD, des SN bei bvFTD sowie des CEN bei beide Patientengruppen. Einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Patientengruppen konnten nur die FDG-PET-Indices für das DMN und SN liefern. Die Durchführung einer Stepwise Binary Logistic Regression zeigte eine Unterscheidbarkeit zwischen den beiden Patientengruppen lediglich für die FDG-PET-

Indices des SN mit einer Genauigkeit von 81,4%. Insgesamt ergab sich eine geringe Korrelation zwischen den FDG-PET- und fMRT-spezifischen Indizes der Netzwerkintegrität.

Schlussfolgerung: Aus vorhergehenden fMRT-Studien bereits bekannte Veränderungen der neurokognitiven RSNs bei Patienten mit demenziellen Syndromen im Vergleich zu Gesunden, konnten in beiden Bildgebungsmodalitäten festgestellt werden. Jedoch zeigten nur die FDG-PET-Indices Unterschiede zwischen den Patientengruppen und nur jene des SN konnten zwischen den beiden Patientengruppen unterscheiden. Dies unterstreicht die Bedeutung des FDG-PET in der weiteren Erforschung von RSNs bei der Demenzdiagnostik.

## 7. Anhang

### 7.1 Literaturverzeichnis

- Agosta, Federica; Pievani, Michela; Geroldi, Cristina; Copetti, Massimiliano; Frisoni, Giovanni B.; Filippi, Massimo (2012): Resting state fMRI in Alzheimer's disease: beyond the default mode network. In: *Neurobiology of aging* 33 (8), S. 1564–1578. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.06.007.
- Aiello, Marco; Salvatore, Elena; Cachia, Arnaud; Pappatà, Sabina; Cavaliere, Carlo; Prinster, Anna et al. (2015): Relationship between simultaneously acquired resting-state regional cerebral glucose metabolism and functional MRI: a PET/MR hybrid scanner study. In: *NeuroImage* 113, S. 111–121. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.03.017.
- Albert, Marilyn S.; DeKosky, Steven T.; Dickson, Dennis; Dubois, Bruno; Feldman, Howard H.; Fox, Nick C. et al. (2011): The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. In: *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* 7 (3), S. 270–279. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.008.
- Allen, Elena A.; Erhardt, Erik B.; Damaraju, Eswar; Gruner, William; Segall, Judith M.; Silva, Rogers F. et al. (2011): A baseline for the multivariate comparison of resting-state networks. In: *Frontiers in systems neuroscience* 5, S. 2. DOI: 10.3389/fnsys.2011.00002.
- Balthazar, Marcio L. F.; Pereira, Fabrício R. S.; Lopes, Tátilla M.; da Silva, Elvis L.; Coan, Ana Carolina; Campos, Brunno M. et al. (2014): Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease are related to functional connectivity alterations in the salience network. In: *Human brain mapping* 35 (4), S. 1237–1246. DOI: 10.1002/hbm.22248.
- Beckmann, Christian F.; DeLuca, Marilena; Devlin, Joseph T.; Smith, Stephen M. (2005): Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. In: *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* 360 (1457), S. 1001–1013. DOI: 10.1098/rstb.2005.1634.
- Biswal, Bharat; Zerrin Yetkin, F.; Houghton, Victor M.; Hyde, James S. (1995): Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri. In: *Magn. Reson. Med.* 34 (4), S. 537–541. DOI: 10.1002/mrm.1910340409.
- Biswal, Bharat B.; van Kylen, Joel; Hyde, James S. (1997): Simultaneous assessment of flow and BOLD signals in resting-state functional connectivity maps. In: *NMR Biomed.* 10 (4-5), S. 165–170. DOI: 10.1002/(SICI)1099-1492(199706/08)10:4/5<165::AID-NBM454>3.0.CO;2-7.
- Buckner, Randy L.; Andrews-Hanna, Jessica R.; Schacter, Daniel L. (2008): The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 1124, S. 1–38. DOI: 10.1196/annals.1440.011.
- Calhoun, Vince; Adali, Tülay; Pearlson, Godfrey; Pekar, James (2001): A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. In: *Human brain mapping* 14 (3), S. 140–151. DOI: 10.1002/hbm.1048.

- Calhoun, Vince D.; Liu, Jingyu; Adali, Tülay (2009): A review of group ICA for fMRI data and ICA for joint inference of imaging, genetic, and ERP data. In: *NeuroImage* 45 (1 Suppl), S. 72. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2008.10.057.
- Caprihan, Arvind; Abbott, Chris; Yamamoto, Jeremy; Pearlson, Godfrey; Perrone-Bizzozero, Nora; Sui, Jing; Calhoun, Vince D. (2011): Source-based morphometry analysis of group differences in fractional anisotropy in schizophrenia. In: *Brain connectivity* 1 (2), S. 133–145. DOI: 10.1089/brain.2011.0015.
- Chang, Catie; Glover, Gary H. (2009): Relationship between respiration, end-tidal CO<sub>2</sub>, and BOLD signals in resting-state fMRI. In: *NeuroImage* 47 (4), S. 1381–1393. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.04.048.
- Chao-Gan, Yan; Yu-Feng, Zang (2010): DPARSF: A MATLAB Toolbox for “Pipeline” Data Analysis of Resting-State fMRI. In: *Frontiers in systems neuroscience* 4. DOI: 10.3389/fnsys.2010.00013.
- Damoiseaux, Jessica S.; Rombouts, Serge; Barkhof, Frederik; Scheltens, Philip; Stam, Cornelis; Smith, Stephen; Beckmann, Christian (2006): Consistent resting-state networks across healthy subjects. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103 (37), S. 13848–13853. DOI: 10.1073/pnas.0601417103.
- Di, Xin; Biswal, Bharat B. (2012): Metabolic brain covariant networks as revealed by FDG-PET with reference to resting-state fMRI networks. In: *Brain connectivity* 2 (5), S. 275–283. DOI: 10.1089/brain.2012.0086.
- Filippi, Massimo; Agosta, Federica; Scola, Elisa; Canu, Elisa; Magnani, Giuseppe; Marcone, Alessandra et al. (2013): Functional network connectivity in the behavioral variant of frontotemporal dementia. In: *Cortex* 49 (9), S. 2389–2401. DOI: 10.1016/j.cortex.2012.09.017.
- Förster, Stefan; Drzezga, Alexander (2012): FDG-PET in der Demenzdiagnostik. In: *Nuklearmedizin* 35 (02), S. 75–81. DOI: 10.1055/s-0032-1314788.
- Fox, Michael D.; Raichle, Marcus E. (2007): Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. In: *nrn* 8 (9), S. 700–711. DOI: 10.1038/nrn2201.
- Friston, K. J.; Frith, C. D.; Frackowiak, R.S.J.; Turner, R. (1995): Characterizing Dynamic Brain Responses with fMRI. A Multivariate Approach. In: *NeuroImage* 2 (2), S. 166–172. DOI: 10.1006/nimg.1995.1019.
- Goulden, Nia; Khusnulina, Aysel; Davis, Nicholas J.; Bracewell, Robert M.; Bokde, Arun L.; McNulty, Jonathan P.; Mullins, Paul G. (2014): The salience network is responsible for switching between the default mode network and the central executive network: replication from DCM. In: *NeuroImage* 99, S. 180–190. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2014.05.052.
- Greicius, Michael (2008): Resting-state functional connectivity in neuropsychiatric disorders. In: *Current Opinion in Neurology* 24 (4), S. 424–430. DOI: 10.1097/WCO.0b013e328306f2c5.

Greicius, Michael D.; Krasnow, Ben; Reiss, Allan L.; Menon, Vinod (2003): Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100 (1), S. 253–258. DOI: 10.1073/pnas.0135058100.

Greicius, Michael D.; Srivastava, Gaurav; Reiss, Allan L.; Menon, Vinod (2004): Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101 (13), S. 4637–4642. DOI: 10.1073/pnas.0308627101.

Habeck, Christian; Foster, Norman L.; Perneczky, Robert; Kurz, Alexander; Alexopoulos, Panagiotis; Koeppe, Robert A. et al. (2008): Multivariate and univariate neuroimaging biomarkers of Alzheimer's disease. In: *NeuroImage* 40 (4), S. 1503–1515. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2008.01.056.

Horwitz, Barry; Duara, Ranjan; Rapoport, Stanley I. (1984): Intercorrelations of Glucose Metabolic Rates between Brain Regions. Application to Healthy Males in a State of Reduced Sensory Input. In: *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 4 (4), S. 484–499. DOI: 10.1038/jcbfm.1984.73.

Jellinger, Kurt (2002): Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update. In: *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* 109 (5-6), S. 813–836. DOI: 10.1007/s007020200068.

Koch, Walter; Teipel, Stephan; Mueller, Sophia; Benninghoff, Jens; Wagner, Maxmilian; Bokde, Arun L. W. et al. (2012): Diagnostic power of default mode network resting state fMRI in the detection of Alzheimer's disease. In: *Neurobiology of aging* 33 (3), S. 466–478. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.04.013.

Krause, Bernd.; Beyer, T.; Bockisch, A.; Delbeke, D.; Kotzerke, J.; Minkov, V. et al. (2007): FDG-PET/CT in oncology\*. In: *Nuklearmedizin* 46 (6), S. 291–301. DOI: 10.3413/nukmed-282.

Kuwert, Torsten; Bockisch, Andreas; Ell, Peter J. (Hg.) (2008): *Nuklearmedizin*. 4., neu erstellte und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme.

Laforce, Robert; Tosun, Duygu; Ghosh, Pia; Lehmann, Manja; Madison, Cindee M.; Weiner, Michael W. et al. (2014): Parallel ICA of FDG-PET and PiB-PET in three conditions with underlying Alzheimer's pathology. In: *NeuroImage. Clinical* 4, S. 508–516. DOI: 10.1016/j.nicl.2014.03.005.

Lee, Dong Soo; Kang, Hyejin; Kim, Heejung; Park, Hyojin; Oh, Jungsu S.; Lee, Jae Sung; Lee, Myung Chul (2008): Metabolic connectivity by interregional correlation analysis using statistical parametric mapping (SPM) and FDG brain PET; methodological development and patterns of metabolic connectivity in adults. In: *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 35 (9), S. 1681–1691. DOI: 10.1007/s00259-008-0808-z.

Lee, Suzee; Khazenzon, Anna; Trujillo, Andrew. J.; Guo, Christine C.; Yokoyama, Jennifer S.; Sha, Sharon J. et al. (2014): Altered network connectivity in frontotemporal dementia with C9orf72 hexanucleotide repeat expansion. In: *Brain* 137 (11), S. 3047–3060. DOI: 10.1093/brain/awu248.

- Logothetis, Nikos K.; Wandell, Brian A. (2004): Interpreting the BOLD signal. In: *Annual review of physiology* 66, S. 735–769. DOI: 10.1146/annurev.physiol.66.082602.092845.
- Menon, Vinod (2011): Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. In: *Trends in Cognitive Sciences* 15 (10), S. 483–506. DOI: 10.1016/j.tics.2011.08.003.
- Menon, Vinod; Uddin, Lucina Q. (2010): Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. In: *Brain structure & function* 214 (5-6), S. 655–667. DOI: 10.1007/s00429-010-0262-0.
- Neary, Daniel; Snowden, Julie; Gustafson, L.; Passant, U.; Stuss, Donald; Black, Sandra et al. (1998): Frontotemporal lobar degeneration. A consensus on clinical diagnostic criteria. In: *Neurology* 51 (6), S. 1546–1554. DOI: 10.1212/WNL.51.6.1546.
- Nordberg, Agneta; Rinne, Juha O.; Kadir, Ahmadul; Långström, Bengt (2010): The use of PET in Alzheimer disease. In: *Nature reviews. Neurology* 6 (2), S. 78–87. DOI: 10.1038/nrneurol.2009.217.
- Phelps, Michael (1983): Positron Computed Tomography for Studies of Myocardial and Cerebral Function. In: *Ann Intern Med* 98 (3), S. 339. DOI: 10.7326/0003-4819-98-3-339.
- Pievani, Michela; Haan, Willem de; Wu, Tao; Seeley, William W.; Frisoni, Giovanni B. (2011): Functional network disruption in the degenerative dementias. In: *The Lancet Neurology* 10 (9), S. 829–843. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70158-2.
- Raichle, Marcus E.; MacLeod, Ann Mary; Snyder, Abraham; Powers, William; Gusnard, Debra; Shulman, Gordon (2001): A default mode of brain function. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98 (2), S. 676–682. DOI: 10.1073/pnas.98.2.676.
- Reiser, Maximilian; Semmler, Wolfhard (2002): *Magnetresonanztomographie*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Riedl, Valentin; Bienkowska, Katarzyna; Strobel, Carola; Tahmasian, Masoud; Grimmer, Timo; Förster, Stefan et al. (2014): Local activity determines functional connectivity in the resting human brain: a simultaneous FDG-PET/fMRI study. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 34 (18), S. 6260–6266. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0492-14.2014.
- Savio, Alexandre; Fünker, Sarah; Tahmasian, Masoud; Rachakonda, Srinivas; Manoliu, Andrei; Sorg, Christian et al. (2017): Resting state networks as simultaneously measured with fMRI and PET. In: *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. DOI: 10.2967/jnumed.116.185835.
- Seeley, William W. (2008): Selective functional, regional, and neuronal vulnerability in frontotemporal dementia. In: *Current Opinion in Neurology* 21 (6), S. 701–707. DOI: 10.1097/WCO.0b013e3283168e2d.
- Seeley, William W.; Allman, John M.; Carlin, Danielle A.; Crawford, Richard K.; Macedo, Marcelo N.; Greicius, Michael D. et al. (2007a): Divergent social functioning

in behavioral variant frontotemporal dementia and Alzheimer disease: reciprocal networks and neuronal evolution. In: *Alzheimer disease and associated disorders* 21 (4), S. 7. DOI: 10.1097/WAD.0b013e31815c0f14.

Seeley, William W.; Menon, Vinod; Schatzberg, Alan F.; Keller, Jennifer; Glover, Gary H.; Kenna, Heather et al. (2007b): Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 27 (9), S. 2349–2356. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007.

Shaffer, Jennifer L.; Petrella, Jeffrey R.; Sheldon, Forrest C.; Choudhury, Kingshuk Roy; Calhoun, Vince D.; Coleman, R. Edward; Doraiswamy, P. Murali (2013): Predicting cognitive decline in subjects at risk for Alzheimer disease by using combined cerebrospinal fluid, MR imaging, and PET biomarkers. In: *Radiology* 266 (2), S. 583–591. DOI: 10.1148/radiol.12120010.

Song, Jinyu; Qin, Wen; Liu, Yong; Duan, Yunyun; Liu, Jieqiong; He, Xiaoxi et al. (2013): Aberrant functional organization within and between resting-state networks in AD. In: *PloS one* 8 (5), S. e63727. DOI: 10.1371/journal.pone.0063727.

Sorg, Christian; Riedl, Valentin; Mühlau, Mark; Calhoun, Vince D.; Eichele, Tom; Läer, Leonhard et al. (2007): Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104 (47), S. 18760–18765. DOI: 10.1073/pnas.0708803104.

Sperling, Reisa A.; Laviolette, Peter S.; O'Keefe, Kelly; O'Brien, Jacqueline; Rentz, Dorene M.; Pihlajamaki, Maija et al. (2009): Amyloid deposition is associated with impaired default network function in older persons without dementia. In: *Neuron* 63 (2), S. 178–188. DOI: 10.1016/j.neuron.2009.07.003.

Stone, James V. (2005): Independent Component Analysis. In: Brian S. Everitt und David C. Howell (Hg.): *Encyclopedia of Statistics in Behavioral Science*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

Tahmasian, Masoud; Pasquini, Lorenzo; Scherr, Martin; Meng, Chun; Förster, Stefan; Mulej Bratec, Satja et al. (2015): The lower hippocampus global connectivity, the higher its local metabolism in Alzheimer disease. In: *Neurology* 84 (19), S. 1956–1963. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001575.

Toussaint, Paule-Joanne; Perlberg, Vincent; Bellec, Pierre; Desarnaud, Serge; Lacomblez, Lucette; Doyon, Julien et al. (2012): Resting state FDG-PET functional connectivity as an early biomarker of Alzheimer's disease using conjoint univariate and independent component analyses. In: *NeuroImage* 63 (2), S. 936–946. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.03.091.

Uhlenbrock, Detlev; Engelbrecht, Volkher (1996): MRT und MRA des Kopfes. Indikationsstellung, Wahl der Untersuchungsparameter, Befundinterpretation ; 31 Tabellen. Stuttgart: Thieme (RRR - Referenz-Reihe radiologische Diagnostik).

van den Heuvel, Martijn; Hulshoff Pol; Hilleke E. (2010): Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. In: *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of*

*Neuropsychopharmacology* 20 (8), S. 519–534. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2010.03.008.

Williams, Rebecca J.; Goodyear, Bradley G.; Peca, Stefano; McCreary, Cheryl R.; Frayne, Richard; Smith, Eric E.; Pike, G. Bruce (2017): Identification of neurovascular changes associated with cerebral amyloid angiopathy from subject-specific hemodynamic response functions. In: *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 37 (10), S. 3433–3445. DOI: 10.1177/0271678X17691056.

Xu, Lai; Groth, Karyn M.; Pearlson, Godfrey; Schretlen, David J.; Calhoun, Vince D. (2009): Source-based morphometry: the use of independent component analysis to identify gray matter differences with application to schizophrenia. In: *Human brain mapping* 30 (3), S. 711–724. DOI: 10.1002/hbm.20540.

Yakushev, Igor; Chételat, Gael; Fischer, Florian U.; Landeau, Brigitte; Bastin, Christine; Scheurich, Armin et al. (2013): Metabolic and structural connectivity within the default mode network relates to working memory performance in young healthy adults. In: *NeuroImage* 79, S. 184–190. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.069.

Zhou, Juan; Greicius, Michael D.; Gennatas, Efstathios D.; Growdon, Matthew E.; Jang, Jung Y.; Rabinovici, Gil D. et al. (2010): Divergent network connectivity changes in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. In: *Brain : a journal of neurology* 133 (Pt 5), S. 1352–1367. DOI: 10.1093/brain/awq075.

## 7. 2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Funktionsweise FDG-PET (schematisch)	7
Abbildung 2. Neurokognitive Netzwerke (Menon 2011) (Grafik aus: Menon, Vinod (2011): Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. In: Trends in Cognitive Sciences 15 (10), mit Erlaubnis von Elsevier)	15
Abbildung 3. Prinzip der Independent Component Analysis	25
Abbildung 4. CEN aus PET-Daten bei 20 Komponenten	29
Abbildung 5. CEN aus PET-Daten bei 30 Komponenten	29
Abbildung 6. DMN aus fMRT-Daten bei 20 Komponenten	30
Abbildung 7. DMN aus fMRT-Daten bei 30 Komponenten	30
Abbildung 8. PET - anteriores Default Mode Netzwerk	32
Abbildung 9. PET - posteriores Default Mode Netzwerk	32
Abbildung 10. fMRT - Default Mode Netzwerk	32
Abbildung 11. PET - Salience Netzwerk	33
Abbildung 12. fMRT - Salience Netzwerk	33
Abbildung 13. PET - Central Executive Netzwerk	34
Abbildung 14. fMRT - Central Executive Netzwerk (linker Teil)	34
Abbildung 15. fMRT - Central Executive Netzwerk (rechter Teil)	34
Abbildung 16. PET - Auditorisches Netzwerk (AN)	35
Abbildung 17. fMRT - Auditorisches Netzwerk (AN)	35
Abbildung 18. PET - primär visuelles Netzwerk (PVN)	35
Abbildung 19. fMRT - primär visuelles Netzwerk (PVN)	35
Abbildung 20. PET - sekundär visuelles Netzwerk (SVN)	36
Abbildung 21. fMRT - sekundär visuelles Netzwerk (SVN)	36
Abbildung 22. PET - sensomotorisches Netzwerk (SMN)	36
Abbildung 23. fMRT - sensomotorisches Netzwerk (SMN)	36
Abbildung 24. PET - frontal Netzwerk (FN)	37
Abbildung 25. fMRT - frontal Netzwerk (FN)	37
Abbildung 26. PET - lateral motor Netzwerk links (LMN)	37
Abbildung 27. fMRT - lateral motor Netzwerk links (LMN)	37

## 8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei meiner wissenschaftlichen Arbeit und der Anfertigung dieser Promotion direkt oder indirekt unterstützt haben.

Mein herzlicher Dank gilt Univ.-Prof. Dr. med. Markus Schwaiger für die Unterstützung und die Möglichkeit meine Promotion an der Klinik für Nuklearmedizin durchzuführen.

Des Weiteren gilt mein besonderer Dank Herrn Dr. med. Igor Yakushev für die außerordentliche Betreuung und die unschätzbaren Einblicke in die neurowissenschaftliche Forschung.

Zudem danke ich allen wissenschaftlichen Mitarbeitern der Klinik für Nuklearmedizin und des Neuroimaging Centers der TUM, die mir mit kleinen Tipps oder größeren Demonstrationen geholfen haben. Namentlich möchte ich mich bei Herrn Dr. Alexandre Savio und Frau Dr. Julia Neitzel bedanken für ihre Hilfe bei der Präprozessierung der Daten sowie bei Frau Christina Buhl für die Pflege der Datenbank.

Besonders herzlich möchte ich mich auch bei allen Probanden und Patienten bedanken und wünsche ihnen und ihren Angehörigen viel Kraft und alles Gute.

Zuletzt gilt mein größter Dank meiner Familie für ihre moralische und finanzielle Unterstützung, sowie meiner Freundin für ihren Rat und ihren besonderen Rückhalt.

## 9. Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Promotionsprüfung vorgelegte Arbeit mit dem Titel:

„Integrität neurokognitiver Ruhenetzwerke bei demenziellen Störungen gemessen mit simultanem PET/MR“

in der Nuklearmedizinischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Rechts der Isar unter der Anleitung und Betreuung durch Herrn Dr. Igor Yakushev ohne sonstige Hilfe erstellt und bei der Abfassung nur die gemäß § 6 Abs. 5 angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen und Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht, oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt.

Ich habe die Dissertation in dieser oder ähnlicher Form in keinem anderen Prüfungsverfahren als Prüfungsleistung vorgelegt.

Die vollständige Dissertation wurde in ..... veröffentlicht. Die Fakultät für Medizin hat der Vorveröffentlichung zugestimmt.

Ich habe den angestrebten Doktorgrad noch nicht erworben und bin nicht in einem früheren Promotionsverfahren für den angestrebten Doktorgrad endgültig gescheitert.

Ich habe bereits am ..... bei der Fakultät für ..... der Hochschule ..... unter Vorlage einer Dissertation mit dem Thema ..... die Zulassung zur Promotion beantragt mit dem Ergebnis: .....