

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. C. Zimmer)

**„Die Verbindung der Amyloid-Pathologie mit
eingeschränkter Kognition durch gestörte intrinsische
zerebrale Netzwerke bei prodromaler Alzheimer-
Erkrankung – eine fMRT- und PiB PET-Studie“**

Jens Franz Göttler

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny
Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. C. Zimmer
2. Priv.-Doz. Dr. S. Förster
3. Univ.-Prof. Dr. M. Schwaiger

Die Dissertation wurde am 17.12.2014 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin
am 15.09.2015 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
1.1 Die Alzheimer-Erkrankung	1
1.1.1 Epidemiologie	1
1.1.2 Klinische Charakteristika	2
1.1.3 Neuropathologische Veränderungen und Genetik	3
1.2 Bildgebende Verfahren	6
1.2.1 Pittsburgh Compound B Positronenemissionstomographie	7
1.2.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie	7
1.3 Zusammenfassung der Studienergebnisse mit PiB PET und/oder fMRT bei Menschen mit Alzheimer-Erkrankung	9
1.4 Fragestellung, Studiendesign und Hypothesen	12
2 Material und Methoden	14
2.1 Probandenkollektiv	14
2.1.1 Merkmale der prodromalen Alzheimer-Erkrankung	14
2.1.2 Ausschlusskriterien	16
2.2 FMRT Paradigma	17
2.3 FMRT-Datenakquisition und -analyse	20
2.3.1 Präprozessierung	20
2.3.2 ICA-Analyse	21
2.3.3 Identifizierung der IZN	22
2.3.4 Regressionsanalysen	22
2.4 PiB PET	25
2.4.1 Definition standardized uptake value	25
2.4.2 Präprozessierung	26
3 Ergebnisse	27
3.1 Eingeschränkte Kognition bei Patienten	27
3.2 Erhöhte Amyloid Plaque - Dichte bei Patienten	29
3.3 Veränderte funktionelle Konnektivität im pDMN, rAN und dAN bei Patienten	30

3.4 Räumliche Übereinstimmung der Gruppenunterschiede des pDMN und rAN während des Ruhezustands und der Aufgabenbedingung	32
3.5 Positive Korrelation der verringerten FK des pDMN und rAN mit der eingeschränkten Kognition der Patienten	34
3.6 Negative Korrelation erhöhter lokaler PiB-Anreicherung mit verminderter FK des pDMN und rAN der Patienten	36
4 Diskussion	37
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	37
4.2 Stabile Affektion des DMN und variable Veränderungen von Aufmerksamkeitsnetzwerken im Ruhezustand	39
4.3 Verhalten von gestörten IZN im Ruhezustand und während einer Aufgabenbedingung	40
4.3.1 Erhöhte FK während der Aufgabenbedingung	40
4.3.2 Regionale Überlappung gestörter FK im RZ und während der AB	40
4.3.3 Netzwerkspezifische Unterschiede der Richtung der FK-Veränderungen	41
4.4 Die Verbindung der Amyloid-Pathologie mit kognitiven Einbußen durch intrinsische zerebrale Netzwerke	43
4.4.1 Die gestörte FK des pDMN bzw. rAN geht mit eingeschränkter Kognition einher	43
4.4.2 Assoziation von Amyloid Plaque-Dichte und gestörter FK des DMN bzw. rAN	44
4.4.3 Integration multimodaler Studienergebnisse: „Abnutzung“ hyperaktiver neuronaler Netzwerke	45
4.5 Einschränkungen	47
5 Zusammenfassung	48
6 Abbildungsverzeichnis	49
7 Literaturverzeichnis	50
8 Anhang	63
9 Danksagung	72

Abkürzungsverzeichnis

AB	Aufgabenbedingung
A β	Amyloid beta
AB-fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie während der Aufgabenbedingung
aDMN	anteriores Default Mode Network
AE	Alzheimer-Erkrankung
ANOVA	analysis of variance
AP	Amyloid Plaque
APP	Amyloid-Precursor-Protein
BOLD	blood oxygenation level dependent
CERAD	Consortium to establish a registry for Alzheimer's Disease
CDR	Clinical Dementia Rating
FDG	¹⁸ F-Fluorodesoxyglukose
FK	funktionelle Konnektivität
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FWE	familywise error
ICA	independent component analysis
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 th Revision
IZN	intrinsische zerebrale Netzwerke
IAN	linkes Aufmerksamkeitsnetzwerk
M _{AB}	Maske des Gruppenunterschieds während der Aufgabenbedingung
MCI	mild cognitive impairment
MNI	Montreal Neurological Institute

MRT	Magnetresonanztomographie
MRZ	Maske des Gruppenunterschieds im Ruhezustand
ms	Millisekunden
MTL	mesialer Temporallappen
pAE	prodromale Alzheimer-Erkrankung
pAN	primäres auditorisches Netzwerk
pDMN	posteriore Default Mode Network
PET	Positronenemissionstomographie
PiB	Pittsburgh Compound B
PPK	posteriorer Parietalkortex
rAN	rechtes Aufmerksamkeitsnetzwerk
ROI	region of interest
RR	Richtigkeitsrate
RT	reaction time (Reaktionszeit)
RZ	Ruhezustand
RZ-fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie während des Ruhezustands
s	Sekunden
SA	Standardabweichung
SBF	spontane BOLD-Fluktuationen
SG	Schwierigkeitsgrad
SN	Saliensnetzwerk
SPM5	statistical parametric mapping 5 toolbox
UK	unabhängige Komponenten
VOI	volume of interest

1 Einleitung

1.1 Die Alzheimer-Erkrankung

Die Alzheimer-Demenz ist eine neurodegenerative Erkrankung und hat sowohl für den betroffenen Menschen selbst als auch für die betreuenden Personen aufgrund des unaufhaltsamen Voranschreitens der Symptome weitreichende Folgen. Laut ICD-10 zählt zu den Leitsymptomen der schleichende Verfall von kognitiven Funktionen wie des Gedächtnisses, des Denkens, der Orientierung, des Verständnisses, des Rechnens, der Lernkapazität, der Sprache und Urteilsfähigkeit, üblicherweise begleitet von einer Einschränkung der Emotionskontrolle, des Sozialverhaltens und der Motivation (WHO, 1992). Es gibt jedoch bedeutende interindividuelle Unterschiede im Hinblick auf die Zusammensetzung der Symptome und deren Progression.

1.1.1 Epidemiologie

Die Alzheimer-Erkrankung (AE) gilt mit einem Anteil von 50-60% aller Fälle als häufigste Demenzform des Menschen (Blennow et al., 2006; Ferri et al., 2005). Die vaskuläre, Lewy body- oder frontotemporale Demenz sind wesentlich seltener, es gibt jedoch große Überschneidungen untereinander. Die Prävalenz der AE beträgt unter 1 % bei Menschen im Alter von 60-64 Jahren und steigt mit zunehmendem Alter fast exponentiell an, sodass rund 30 % der Menschen über 85 Jahren an diesem Typ der Demenz leiden (Ferri et al., 2005). Die AE ist heute schon eine der größten Herausforderungen für die Gesundheitssysteme der entwickelten Länder und hat enorme soziale und finanzielle Auswirkungen. In Zukunft wird sich die Problematik eher noch verschärfen, da sich aufgrund der steigenden Lebenserwartung auch die Anzahl der Betroffenen weiter erhöht. Weltweit leiden Schätzungen der WHO zufolge ungefähr 35,6 Millionen Menschen an der AE. Diese Zahl werde sich

voraussichtlich alle 20 Jahre verdoppeln, sodass 2030 mit rund 65 Millionen und 2050 mit ca. 115 Millionen Menschen mit Alzheimer-Demenz zu rechnen sei. Bereits im Jahr 2010 beliefen sich die Kosten für die Erkrankung allein in den USA auf geschätzt 604 Milliarden US-Dollar (WHO, 2012).

In großen epidemiologischen Studien konnten einige voneinander unabhängige Risikofaktoren für die AE identifiziert werden. Hierzu zählen neben dem Alter – das den stärksten Risikofaktor darstellt – ein reduziertes Hirnvolumen, ein niedriges Bildungsniveau sowie geringe mentale und körperliche Aktivität (Mayeux, 2003; Mortimer et al., 2003). Des Weiteren haben Schädel-Hirntraumata (Jellinger, 2004) und alle kardiovaskulären Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie, arterieller Hypertonus, Rauchen, Übergewicht und Diabetes (Luchsinger et al., 2004a; Mayeux, 2003) eine Assoziation mit der Alzheimer-Demenz. Nahrungsergänzungsmittel wie Vitamin C, D, E, B12 und Folsäure, ungesättigte Fettsäuren und moderater Alkoholkonsum, speziell Rotwein, haben einen geringen protektiven Effekt (Lu'o'ng et al., 2011; Luchsinger et al., 2004b).

1.1.2 Klinische Charakteristika

Um die Diagnosekriterien nach ICD-10 zu erfüllen, müssen die Gedächtnisstörungen und die kognitiven Einschränkungen die Aktivitäten des täglichen Lebens signifikant beeinträchtigen, mindestens sechs Monate andauern und andere Ursachen für die Symptomatik ausgeschlossen sein. Der Beginn der Alzheimerdemenz setzt meist nicht abrupt ein, sondern ist ein langsamer, kontinuierlicher Prozess. Deswegen wurde das Konstrukt des *mild cognitive impairments* (MCI, oder auch: leichte kognitive Störung) eingeführt, das die frühzeitigen Symptome in einem Übergangsstadium zusammenfasst und definiert ist als eine „kognitive Einschränkung, die größer ausfällt als gemäß Alter und Bildungsniveau zu erwarten ist, jedoch *ohne* die Aktivitäten des täglichen Lebens merklich einzuschränken“ (Gauthier et al., 2006, S. 1262). Die Diagnose basiert auf subjektiven Angaben des Patienten und von nahestehenden Personen über dessen Beschwerden sowie klinischen Tests

wie dem Clinical Dementia Rating (CDR; Petersen, 2004). 10-15% der Patienten mit MCI erhalten jährlich die Diagnose einer AE (Petersen, 2004; Visser et al., 2005). Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die meisten Patienten mit MCI das Stadium der Alzheimerdemenz innerhalb von 10 Jahren *nicht* erreichen (Mitchell et al., 2009). Hinzu kommt, dass bis zu einem Drittel der Patienten mit MCI wieder in einen Zustand normaler Kognition zurückkehrt (Ganguli et al., 2004; Larrieu et al., 2002). Aufgrund der ätiologisch heterogenen Gruppe der Patienten mit MCI, darunter Menschen mit Vorstufen der AE, aber auch Menschen mit kognitiven Einschränkungen aufgrund von physiologischen Alterungsprozessen (Gauthier et al., 2006), fordern einige Autoren weitere Kriterien, damit in diesem Stadium die Diagnose einer *prodromalen Alzheimer-Erkrankung* (pAE) gestellt werden kann. Nach Dubois et al., 2007, muss hierfür zusätzlich zu der Diagnose MCI mindestens eines von fünf biologischen Zeichen der AE erfüllt sein, wie die Atrophie des mesialen Temporallappens, der Nachweis von spezifischen Biomarkern im Liquor, alzheimertypische genetische Mutationen oder ein charakteristisches Muster in der funktionellen Bildgebung.

1.1.3 Neuropathologische Veränderungen und Genetik

Die neuropathologischen charakteristischen Veränderungen der AE wurden erstmals von dem deutschen Psychiater Alois Alzheimer (1864-1915) beschrieben. Es handelt sich hierbei um extrazelluläre Proteinplaques, bestehend aus Amyloid beta (A β), um intrazelluläre Tau-Proteinaggregate (sog. tangles) und um einen Nervenzellverlust in einigen kortikalen Arealen mit Betonung des mesialen Temporallappens (Alzheimer, 1907; Glenner et al., 1984; Grundke-Iqbal et al., 1986; Hansson et al., 2006; Masters et al., 1985). Die Ätiologie der AE ist bislang nicht eindeutig geklärt. Es gibt diesbezüglich einige Hypothesen, darunter die Hyperphosphorylierung des Tau-Proteins, das oxidative Stressmodell, die neurovaskuläre Dysfunktion und Entzündungskaskade. Die bekannteste und vielversprechendste geht jedoch davon aus, dass ein Ungleichgewicht zwischen Produktion und Elimination des A β zu einer Plaqueablagerung im Hirngewebe führt, die eine direkte Assoziation

mit dem Schweregrad der Demenz besitzt (Blessed et al., 1968; Hardy et al., 1991; Hardy et al., 1998). Die Akkumulation von Amyloidplaques (AP) soll einen schädigenden Effekt auf benachbarte Neuronen und Synapsen haben mit daraus resultierender Neurodegeneration (Hardy et al., 2002). A β wird vom normalen Zellmetabolismus kontinuierlich produziert und dabei von einem transmembranösen Vorläuferprotein, dem Amyloid-Precursor-Protein (APP), mithilfe der Enzyme β - und γ -Sekretase freigesetzt (Blennow et al., 2006; Haass et al., 1992). Es durchläuft anschließend eine Konformationsänderung mit einem hohen Gehalt an β -Faltblattstrukturen und bildet dabei lösliche Oligomere und größere unlösliche Fibrillen, aus denen letztlich die Plaques hervorgehen (Blennow et al., 2006). Dabei können bereits fehlgefaltete unlösliche A β -Proteine eine Konformationsänderung in anderen A β -Proteinstrukturen bewirken, woraufhin sich die pathologische Ablagerung kaskadenartig ausbreitet (Jarrett et al., 1993). Der neurotoxische Effekt könnte von den löslichen Oligomeren ausgehen, da gezeigt wurde, dass sie die hippocampale Langzeitpotenzierung hemmen und die Plastizität der Synapsen schädigen (Walsh et al., 2004).

Die Annahme, dass die AP-Ablagerungen entscheidend für die Pathogenese der AE sind, stützt sich vor allem auf Erkenntnisse der familiären AE mit einem Beginn bereits vor dem 65. Lebensjahr. Dieser autosomal-dominant vererbten Form liegen Mutationen der Gene des APP und einer Untereinheit der γ -Sekretase (sog. Presenilin) zugrunde, woraufhin es zu einer vermehrten Ablagerung von AP kommt (Goate et al., 1991; Levy-Lahad et al., 1995; Sherrington et al., 1995). Ferner wird die A β -Hypothese durch die Beobachtung gestützt, dass Menschen mit Trisomie 21 ein erhöhtes Risiko aufweisen an Alzheimerdemenz zu erkranken, da diese ein zusätzliches APP-Gen besitzen, welches auf Chromosom 21 lokalisiert ist (Zigman et al., 2007). Ein weiterer wichtiger Polymorphismus, der v.a. in der sporadischen Form der Alzheimerdemenz zum Tragen kommt, ist das Apolipoprotein E ϵ 4 - Allel. Es erhöht das Risiko einer AE bei heterozygoten Trägern um den Faktor drei und bei Homozygoten 15fach, da es möglicherweise eine aggregationsfördernde

1 Einleitung

Konformationsänderung des A β -Proteins induziert (Corder et al., 1993; Farrer et al., 1997; Holtzman et al., 2000).

1.2 Bildgebende Verfahren

Kognitionstests allein geben keine zufriedenstellende Gewissheit darüber, dass ein Patient mit einer leichten kognitiven Störung tatsächlich im weiteren Verlauf das Vollbild einer AE entwickeln wird. Ebenso kann eine Vielzahl an Differentialdiagnosen letztlich nur durch eine entsprechende Bildgebung ausgeschlossen werden. Daher werden bereits heute bildgebende Verfahren routinemäßig in der klinischen Praxis eingesetzt. Dazu gehört die strukturelle Magnetresonanztomographie (MRT), mit deren Hilfe die strukturellen Veränderungen des Gehirns im Rahmen der AE visualisiert werden können. Des Weiteren bieten einige Zentren die ¹⁸F-Fluordesoxyglukose Positronenemissionstomographie (FDG PET) an, die charakteristische metabolische Veränderungen des Hirnparenchyms nachweisen kann. Diese strukturellen bzw. funktionellen Veränderungen korrelieren zwar mit dem Ausprägungsgrad der klinischen Symptome der AE und können ihnen sogar vorausgehen (Scheef et al., 2012), jedoch mangelt es diesen Verfahren an Sensitivität in den präklinischen Stadien der Erkrankung, da sie lediglich die Auswirkungen – Atrophie bzw. Hypometabolismus – abbilden können, nicht jedoch die zugrunde liegende Aβ-Pathologie. Eine Identifizierung von Menschen mit zwar bereits vorhandenen AP-Ablagerungen, jedoch noch ohne kognitive Einschränkungen, könnte aber in Zukunft sehr wichtig werden, da es vielversprechende immuntherapeutische Ansätze gibt, die gezielt AP entfernen können (Lannfelt et al., 2014). In einem transgenen Mausmodell konnte damit auch eine Stabilisierung bzw. eine Rückbildung von kognitiven Defiziten erreicht werden (Hock et al., 2003). Mithilfe von sensitiven Biomarkern könnte somit einer AE bereits in einem Prodromalstadium und nicht erst nach bereits erfolgter Schädigung der Hirnsubstanz entgegengewirkt werden.

1.2.1 Pittsburgh Compound B Positronenemissionstomographie

Eine definitive Diagnose einer AE konnte bislang lediglich post mortem mit dem Nachweis von AP und Tau-Proteinablagerungen im Rahmen einer Autopsie gestellt werden (Hyman et al., 1997; Mirra et al., 1991). Der erst kürzlich entwickelte PET Tracer ^{11}C -Pittsburgh Compound B (PiB; N-methyl- ^{11}C -2-(4-methylaminophenyl)-6-hydroxybenzothiazol) ermöglicht jedoch erstmals, zerebrale AP-Ablagerungen in vivo quantitativ nachzuweisen (Klunk et al., 2004). PiB ist ein Thioflavin-T-Derivat und bei physiologischem pH ungeladen. Dies ermöglicht ihm die Passage der Bluthirnschranke und die selektive Bindung an A β -Strukturen (Klunk et al., 2001). Durch den beta $^+$ -Zerfall des ^{11}C -Isotops, mit einer Halbwertszeit von ca. 20 Minuten, kann aufgrund der Quantifizierung der lokalen Aktivität im Positronenemissionstomographen auf die AP-Dichte rückgeschlossen werden. Autopsiestudien haben ergeben, dass sich die PiB-Aktivität mit der räumlichen Ausdehnung der AP deckt (Thal et al., 2002). Es wird jedoch v.a. die fibrilläre Form der AP durch PiB markiert und nicht etwa die neurotoxischen Amyloidoligomere (s.o., Bacskai et al., 2007; Ikonovic et al., 2008; Lockhart et al., 2007). Dennoch sei es wahrscheinlich, dass das PiB-Signal mit der oligomeren Form aufgrund eines konstanten chemischen Gleichgewichts zwischen den verschiedenen Konformationszuständen assoziiert ist.

1.2.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie

Mit funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) können konsistente und reproduzierbare zerebrale Aktivitätsveränderungen in Prodromalstadien der AE nachgewiesen werden. Bei der fMRT wird eine schnelle T2*-gewichtete Sequenz benutzt, um das sog. BOLD (blood oxygenation level dependent)-Signal zu messen (Kwong et al., 1992; Ogawa et al., 1990). Dieses wird vom Blutfluss, Blutvolumen und der Oxy-/Desoxyhämoglobin-Ratio beeinflusst, die sich als Antwort auf synaptische Aktivität verändern (Logothetis et al., 2001). Die fMRT ist eine nützliche

Technik, um funktionelle Veränderungen zu untersuchen, die bei der AE im Gehirn auftreten (Dickerson et al., 2009; Prvulovic et al., 2011).

FMRT-Studien können unterteilt werden in aufgabenbasierte Designs, bei denen die Differenz des BOLD-Signals bei einer externen Aufgabenstellung und während eines Kontrollzustands ermittelt wird (Friston, 2005), und in Ansätze, bei denen im Ruhezustand (RZ) die spontanen BOLD-Fluktuationen (SBF) mit einer Frequenz von ungefähr 0,1 Hz gemessen werden (Fox et al., 2007). Synchrone bzw. kohärente SBF von verschiedenen Voxeln (Volumeneinheiten) werden auch als funktionelle Konnektivität (FK) bezeichnet, die als die statistische Abhängigkeit entfernter neurophysiologischer Areale definiert ist (Biswal et al., 1995; Friston, 2011). Die Analyse der FK erfolgt im Allgemeinen entweder im Rahmen eines region-of-interest (ROI) basierten Verfahrens, bei dem der Zeitverlauf der SBF einer Region mit dem von anderen Regionen korreliert wird, oder mithilfe der independent component analysis (ICA). Die ICA ist ein mathematisches Verfahren, bei dem ein Signalgemisch in eine Reihe von statistisch unabhängigen Quellsignalen oder –komponenten zerlegt wird (Calhoun et al., 2001). Mit beiden Herangehensweisen können intra- und interindividuelle robuste und reproduzierbare Hirnareale mit kohärenten SBF identifiziert werden (Biswal et al., 2010; Fox et al., 2007), die intrinsische zerebrale Netzwerke (IZN) bilden (Damoiseaux et al., 2006; Fox et al., 2005; Vincent et al., 2006). Diese weisen auch ausgeprägte anatomische Verbindungen auf (Honey et al., 2007). Den verschiedenen IZN kann jeweils eine Subspezialisierung zugeordnet werden: Das sog. Default Mode Network (DMN, oder auch: Ruhezustandsnetzwerk), das den posterioren Gyrus cinguli, Precuneus, inferioren parietalen und mesialen präfrontalen Kortex umfasst, ist beispielsweise mit dem autobiographischen Gedächtnis, der Zukunftsplanung und dem Hineinversetzen in andere Personen assoziiert (Buckner et al., 2008). Andere IZN sind eher bei aufmerksamkeitsfordernden kognitiven Prozessen involviert, wie die lateralisierten frontoparietalen und dorsalen Aufmerksamkeitsnetzwerke, oder werden dem somatomotorischen bzw. –sensiblen sowie dem visuellen und auditorischen System zugeordnet (Laird et al., 2011; Raichle, 2011; Smith et al., 2009).

1.3 Zusammenfassung der Studienergebnisse mit PiB PET und/oder fMRT bei Menschen mit Alzheimer-Erkrankung

Bei Patienten mit AE konnte mehrfach ein charakteristisches Muster der PiB-Anreicherung, v.a. im frontalen Kortex und Precuneus/posterioren cingulären Kortex sowie im temporalen und parietalen Kortex, gezeigt werden. Dabei ist der mesiale temporale Kortex meist wenig betroffen (Archer et al., 2006; Kemppainen et al., 2006; Pike et al., 2007; Price et al., 2005; Rowe et al., 2008). Laut einer Metaanalyse von 15 verschiedenen PiB PET – Studien konnte bei ca. 96 % der Patienten mit einer AE, 59 % der Patienten mit MCI und 24 % der gleichaltrigen gesunden Kontrollen eine signifikante PiB-Anreicherung nachgewiesen werden (Johnson et al., 2012). Ferner schritten von 155 MCI-Patienten aus fünf Längsschnittstudien 57 (37 %) innerhalb von 1-3 Jahren zu einer manifesten AE voran. 53 (93 %) dieser Patienten waren zu Beginn der Studien PiB-positiv, wohingegen lediglich 4 (7 %) PiB-negativ waren (Johnson et al., 2012). Über einen Zeitraum von rund zweieinhalb Jahren konnte eine höhere PiB-Anreicherung die Konversion bei 9 von 159 MCI-Patienten zur AE vorhersagen und ging mit einer Hazard-Ratio von 4,8 einher (Morris et al., 2009). Hieraus kann man ableiten, dass das PiB PET - Verfahren Menschen mit einem hohen Risiko für eine AE identifizieren kann.

Die PiB-Anreicherung bei Patienten mit MCI oder AE unterscheidet sich nicht signifikant (Forsberg et al., 2008), obwohl die absolute Menge der A β -Ablagerungen mit dem kognitiven Verfall der Patienten mit AE positiv korreliert (Resnick et al., 2010; Storandt et al., 2009). Erklärt werden kann dies dadurch, dass die AP-Ablagerungen den metabolischen und neurodegenerativen Veränderungen zeitlich um Jahre vorausgehen, was mit einem verzögerten Einsetzen der kognitiven Einschränkungen einhergeht (**Abbildung 1**; Bateman et al., 2012; Forster et al., 2012; Jack et al., 2010).

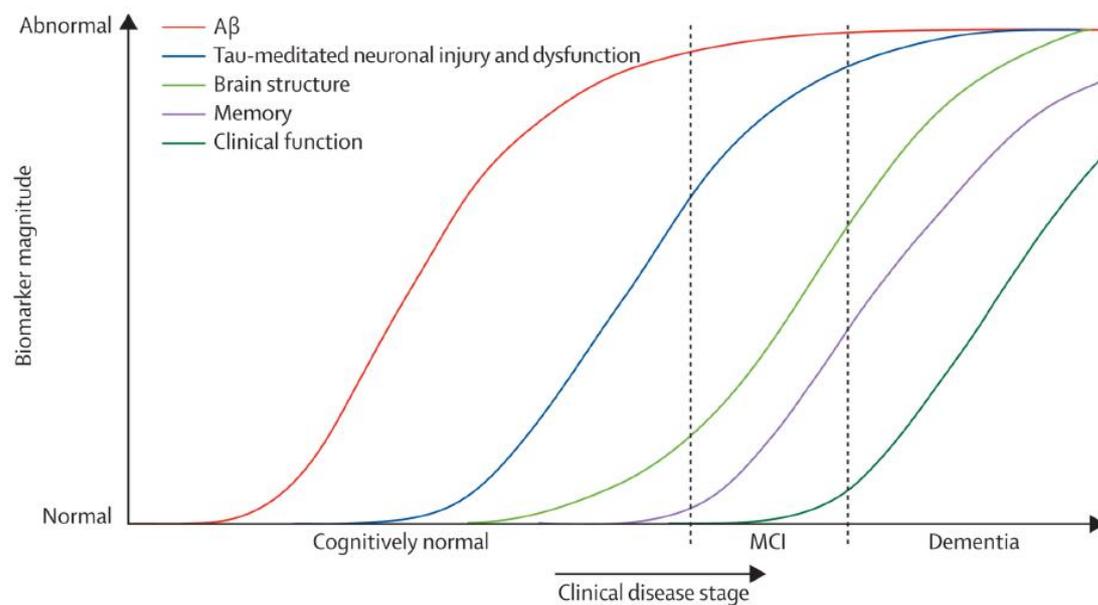


Abbildung 1: Schematische zeitliche Abfolge von Biomarkern im Verlauf der Alzheimer-Erkrankung

Aβ-Ablagerungen gehen den strukturellen und kognitiven Veränderungen voran und bilden bereits ein Plateau bei Beginn der klinischen Symptome. Aus Jack et al., 2010.

Aufgabenbasierte fMRT-Studien, die Paradigmen für das episodische Gedächtnis verwendeten, zeigten durchgängig verringerte Aktivität im mesialen Temporallappen (MTL) bei Patienten mit AE (Golby et al., 2005; Rombouts et al., 2000; Sperling et al., 2003). Studien mit Patienten in Prodromalstadien sind hingegen um einiges widersprüchlicher. Einige von ihnen zeigen erhöhte Aktivität im MTL, speziell bei frühen Formen von MCI (Dickerson et al., 2004; Hamalainen et al., 2007; Lenzi et al., 2011), andere beobachten jedoch reduzierte Aktivität (Johnson et al., 2006; Petrella et al., 2006; Small et al., 1999). Diese Erkenntnisse deuten darauf hin, dass Hyperaktivität – im Sinne eines kompensatorischen Mechanismus – nur in frühen Stadien zu finden sein könnte, worauf ein allmählicher Verlust an Aktivität im weiteren Verlauf der Erkrankung folgt (Celone et al., 2006).

Das DMN reagiert auf eine externe aufmerksamkeitserfordernde Aufgabe charakteristischerweise mit einer Verminderung des BOLD-Signals (Buckner et al., 2008; Raichle et al., 2001), was gleichzeitig essenziell für eine erfolgreiche Speicherung von Inhalten im Gedächtnis sowie deren Abruf ist (Buckner et al.,

2008; Daselaar et al., 2004; Miller et al., 2008). Die Amplitude der Deaktivierung des DMN nimmt kontinuierlich im zeitlichen Verlauf der AE ab und geht einher mit zunehmenden Gedächtnisstörungen (Petrella et al., 2007; Sperling et al., 2010). Auch im Ruhezustand ist die Integrität des DMN nicht mehr gegeben. So konnte wiederholt gezeigt werden, dass dessen FK bei pAE und weiter fortgeschrittenen Stadien speziell im posterioren cingulären Kortex und Precuneus herabgesetzt ist (Celone et al., 2006; Greicius et al., 2004; Koch et al., 2010; Rombouts et al., 2005; Sorg et al., 2007). Darüber hinaus sind bei pAE noch weitere IZN, die Aufmerksamkeitsfunktionen haben, von gestörter intrinsischer FK betroffen (Agosta et al., 2012; Li et al., 2011; Neufang et al., 2011; Sorg et al., 2012).

Interessanterweise ist die räumliche Ausdehnung des DMN und die der AP-Ablagerungen in weiten Teilen deckungsgleich (Buckner et al., 2005). Darüber hinaus ist das Ausmaß der globalen AP-Ablagerungen sogar bei asymptomatischen älteren Menschen mit einer reduzierten FK des DMN assoziiert (Hedden et al., 2009; Mormino et al., 2011; Sheline et al., 2010; Sperling et al., 2009; Vannini et al., 2012). Ferner konnte allgemein gezeigt werden, dass bei pAE eine erhöhte AP-Belastung systematisch mit neuronaler Dysfunktion und verminderter FK in kortikalen Knotenpunkten einhergeht (Drzezga et al., 2011) und dass sich AP-Ablagerungen v.a. auf die Kernregionen von Netzwerken konzentrieren und zur Peripherie hin abnehmen (Myers et al., 2014).

1.4 Fragestellung, Studiendesign und Hypothesen

Es konnte gezeigt werden, dass die räumliche AP-Verteilung in weiten Teilen dem räumlichen Muster des DMN entspricht und dass die AP-Dichte einen schädigenden Effekt auf die FK dieses Netzwerks ausübt (Hedden et al., 2009; Mormino et al., 2011; Sheline et al., 2010; Sperling et al., 2009; Vannini et al., 2012). Jedoch haben auch andere IZN eine deutliche räumliche Schnittmenge mit den AP-Ablagerungen. Das könnte bedeuten, dass auch diese Netzwerke, die ebenfalls mit höheren kognitiven Funktionen in Zusammenhang gebracht werden, in ähnlicher Weise wie das DMN durch AP beeinträchtigt werden. Das wäre ein Hinweis darauf, dass AP netzwerkunabhängige Effekte auf die Hirnaktivität haben und die Symptome der AE hervorrufen, indem sie verschiedene IZN beeinträchtigen. Außerdem ist bisher unbekannt, ob gestörte FK von IZN bei pAE auch während unterschiedlicher kognitiver Zustände durchgehend und räumlich übereinstimmend verändert ist. Daher beschäftigt sich die vorliegende Arbeit mit folgenden Fragen:

- (1) Sind, abgesehen vom DMN, noch weitere IZN bei pAE in ihrer FK gestört?
- (2) Sind die Veränderungen der FK über unterschiedliche kognitive Zustände hinweg räumlich konsistent?
- (3) Gibt es folglich einen Zusammenhang zwischen dieser veränderten FK und dem Grad der kognitiven Störung sowie
- (4) dem Ausmaß der lokalen AP-Ablagerung?

Um diese Fragen anzugehen, wurden Patienten mit pAE (d.h. mit MCI und signifikanten AP-Ablagerungen) und gesunde ältere Probanden mittels PiB PET und psychometrischen Tests untersucht, um quantitativ die AP-Menge bzw. kognitive Leistungsfähigkeit zu erfassen. Darüber hinaus wurden mit der RZ-fMRT die IZN sowie deren Veränderungen identifiziert und mit einem aufgabenbasierten fMRT-Paradigma überprüft, ob das räumliche Muster der

Veränderungen der IZN über die verschiedenen kognitiven Zustände hinweg deckungsgleich ist. Die fMRT-Aufgaben beinhalteten mehrere kognitive Aufgaben der visuell-motorischen Domäne mit unterschiedlichem Schwierigkeitsgrad.

Daraus ergibt sich folgende zu prüfende Hypothese: Regional übereinstimmende Veränderungen der FK von IZN während des RZs und einer aufmerksamkeitsfordernden Aufgabenbedingung (AB) sind bei Patienten mit pAE mit dem Schweregrad der kognitiven Störung und der lokalen AP-Dichte assoziiert.

2 Material und Methoden

2.1 Probandenkollektiv

Es nahmen 24 Patienten mit pAE (im Alter von 50 bis 83 Jahren, 10 davon weiblich) und 16 gesunde Kontrollen (im Alter von 57 bis 75 Jahren, 9 davon weiblich) an der Studie teil (siehe **Tabelle 1**). Alle Studienteilnehmer gaben eine Einverständniserklärung gemäß den Richtlinien der Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München ab. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte über die Gedächtnisambulanz der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Klinikums rechts der Isar, die gesunden Kontrollen wurden durch Mund-zu-Mund-Propaganda rekrutiert. Die klinische Untersuchung jedes Probanden beinhaltete eine ausführliche Anamnese, eine neurologische Untersuchung, ein strukturiertes Gespräch zur Einschätzung des Schweregrads der Demenz (Clinical Dementia Rating (CDR); Morris, 1993) und eine neuropsychologische Begutachtung (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD); Morris et al., 1989). 15 Patienten und 8 gesunde Kontrollen wurden wegen arterieller Hypertonie behandelt (Beta-Blocker, ACE-Hemmer und Calciumkanalblocker), 7 bzw. 5 wegen Hypercholesterinämie (mit Statinen). 2 Patienten hatten Diabetes mellitus, 4 Patienten erhielten Antidepressiva (Mirtazapin, Citalopram). Keiner der Patienten erhielt einen Cholinesteraseinhibitor. Alle Probanden durchliefen sowohl eine fMRT- als auch eine PiB PET-Untersuchung mit einem mittleren Abstand von 111 (SA +/- 75) Tagen bei den Patienten und 240 (Standardabweichung +/- 93) Tagen bei den gesunden Kontrollen.

2.1.1 Merkmale der prodromalen Alzheimer-Erkrankung

Die Kriterien für die Diagnose einer prodromalen AE waren erfüllt, sofern eine leichte kognitive Störung mit mindestens einem von fünf biologischen

Zeichen der AE einherging, wie beispielsweise einer Atrophie des mesialen Temporallappens oder einer signifikanten PiB-Aufnahme (Dubois et al., 2007). Die MCI-Kriterien waren (1) subjektiv berichtete und neuropsychologisch bestätigte kognitive Störungen, (2) weitgehend uneingeschränkte Alltagsaktivitäten sowie (3) der Ausschluss einer Demenz (Gauthier et al., 2006). Als Grenzwert für PiB-Positivität (signifikante kortikale PiB-Aufnahme) wurde eine standardized uptake value ratio (SUVR, Definition siehe Abschnitt 3.4 PiB PET) von $> 1,15$ der mittleren PiB-Aktivität in einem volume of interest (VOI) der frontoparietotemporalen Prädilektionsstellen für AP-Ablagerungen relativ zur PiB-Aktivität im Cerebellum verwendet und folgte demnach einem etablierten Verfahren (Drzezga et al., 2011; Hedden et al., 2009). Alle Patienten erfüllten die MCI-Kriterien und wurden als PiB-positiv klassifiziert, wohingegen die gesunden Kontrollen keine nachweisbaren kognitiven Einschränkungen hatten (CDR-Wert von 0 sowie alle CERAD-Teilergebnisse innerhalb einer Standardabweichung der spezifischen Alters- und Geschlechtergruppe; siehe hierzu auch **Tabelle 1**).

	Patienten	Kontrollen
N	24	16
Alter	68.2 (8.4)	64.8 (5.4)
Geschlecht (W / M)	10/14	9/7
CDR	0.5 (0)	0 (0)*
CDR-SB	1.6 (0.5)	0 (0)*
CERAD-gesamt	66.3 (10.8)	88.1 (6.8)*

Tabelle 1: Demographische und klinisch-neuropsychologische Daten.

CDR: Clinical Dementia Rating; CDR-SB: CDR Summe der Boxen; CERAD: battery of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; CERAD-gesamt: Summe der CERAD Teilergebnisse; Gruppenvergleiche: χ^2 (Geschlecht), Zweistichproben-t-Test (Alter, CDR, CDR-SB, CERAD-gesamt); * zeigen einen signifikanten Gruppenunterschied von $p < 0.05$ an.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren andere neurologische, psychiatrische oder systemische Erkrankungen, wie Schlaganfall, Depression oder Alkoholismus, oder eine auffällige strukturelle MRT als mögliche Erklärung einer kognitiven Störung.

2.2 FMRT Paradigma

Das fMRT-Paradigma bestand aus einer funktionellen Bildgebung im Ruhezustand (RZ) und während einer aufmerksamkeitserfordernden Aufgabenbedingung (AB). Für den ersten Teil wurden die Probanden angehalten ihre Augen für zehn Minuten geschlossen zu halten, jedoch nicht einzuschlafen. Um zu überprüfen, dass die Teilnehmer wach waren, wurden sie direkt nach der Untersuchung durch die Sprechanlage des MRT-Gerätes hierzu befragt.

Während des zweiten Teils durchliefen die Probanden ein duales Aufgabenparadigma mit unterschiedlichen Schwierigkeitsgraden, um hierbei zentrale exekutive Verarbeitungsprozesse zu beanspruchen, was je nach Bedingung ein unterschiedliches Maß an Aufmerksamkeit erforderte. Jede Aufgabe bestand aus der Kategorisierung einer visuellen Szene (visuelle Teilaufgabe) und der korrekten motorischen Antwort einer Hand (manuelle Teilaufgabe). Die visuelle Teilaufgabe war entweder anspruchsvoll (schnelle Einordnung einer Straßenszene in die Kategorien Gasse oder Allee; **Abbildung 2**, linkes und mittleres Bild) oder einfach (schnelle Antwort auf den Beginn eines durchmisch-verpixelten Bildes einer Straßenszene, ohne diese kategorisieren zu müssen; **Abbildung 2**, rechtes Bild). Die manuelle Teilaufgabe war ebenfalls entweder anspruchsvoll (manuelle Antwort mit der richtigen Seite auf jedes Bild eines Blocks) oder einfach (manuelle Antwort immer derselben Seite für einen gesamten Block). Hieraus resultierten also vier verschiedene Aufgabenzusammensetzungen.

Diese vier Aufgabenkonstellationen wurden auf insgesamt 24 Blöcke à sechs Aufgaben aufgeteilt. Jeder Block startete mit einer kurzen Anweisung (4,8 s), aus der die jeweilige visuelle und manuelle Teilaufgabe für den folgenden Block hervorging. Die Aufgabe begann jeweils mit dem visuellen Stimulus, der für 6 s gezeigt wurde, gefolgt von einer 200 ms dauernden Pause. Der visuelle Stimulus beinhaltete einerseits zentral das Bild einer Straße (Allee oder Gasse) in Graustufen, das in der einfachen Bedingung jedoch in 40x40

Pixel mit durchmischter Reihenfolge unterteilt wurde (**Abbildung 2**). Andererseits war auf dem visuellen Stimulus ein Handsymbol abgebildet, das entweder am rechten oder am linken Bildrand lokalisiert war. Die Probanden antworteten, während sich der visuelle Stimulus auf dem Bildschirm befand. In der anspruchsvollen visuellen Teilaufgabe klassifizierten sie das Bild als eine Gasse oder eine Allee, indem sie entweder mit dem Zeige- oder dem Mittelfinger einen Knopf drückten. In der einfachen visuellen Teilaufgabe mit durchmischten Pixeln der Bilder wurde es den Probanden freigestellt, mit welchem Finger sie antworteten. Darüber hinaus zeigte die Lokalisation des Handsymbols auf dem Bildschirm die korrekte Seite der manuellen Antwort an. In der einfachen manuellen Teilaufgabe änderte sich die Seite während eines gesamten Blocks nicht, wohingegen diese in der anspruchsvollen Bedingung von Aufgabe zu Aufgabe zufällig wechselte. Zusammengefasst waren die Probanden mit folgenden vier Aufgabenkonstellationen mit ansteigendem Schwierigkeitsgrad (SG) konfrontiert: (SG-I) bloßes Reagieren auf ein durchmischtes Bild mit einem unspezifischen Tastendruck immer derselben Hand, (SG-II) bloßes Reagieren auf ein durchmischtes Bild mit einem unspezifischen Tastendruck bei abwechselnder Hand, (SG-III) Kategorisierung von Alleen/Gassen mit einem spezifischen Tastendruck immer derselben Hand und (SG-IV) Kategorisierung von Alleen/Gassen mit einem spezifischen Tastendruck bei abwechselnder Hand.

Zwischen den Blöcken wurde ein Kreuz für 200 ms angezeigt. Die Reihenfolge der 24 Blöcke (6 Blöcke pro Aufgabenbedingung) wurde pseudorandomisiert und gleichermaßen auf die Studienteilnehmer verteilt. Dabei wurde jeweils die Richtigkeitsrate (RR, d.h. der Anteil der korrekten Antworten an allen Antworten) und die Reaktionszeit (RT) für die jeweilige Aufgabenkonstellation ermittelt. Alle Probanden absolvierten erfolgreich zwei Tage im Voraus ein standardisiertes Training mit dieser Aufgabenstellung.



Abbildung 2: Beispiele des visuellen Stimulus des fMRT-Aufgabenparadigmas
Grauskaliertes Foto einer Allee (links), einer Gasse (mittig) und einer durchmischst-verpixelten Straßenszene. Aus Koch et al., 2014.

2.3 FMRT-Datenakquisition und -analyse

Die MRT wurde an einem 3-Tesla-Ganzkörperscanner (Achieva, Philips, Niederlande) mit einer 8-Kanal-Kopfspule durchgeführt. Die anatomischen Informationen für die Koregistrierung wurden bei jedem Probanden mit einer T1-gewichteten Gradientenecho-Sequenz erhoben (TE = 4 ms, TR = 9 ms, TI = 100 ms, Puls-Winkel = 5°, FoV = 240 x 240 mm², Matrix = 240 x 240, 170 Schichten, Voxelgröße = 1 x 1 x 1 mm³). Die fMRT-Daten wurden mittels einer EPI (echo planar imaging)-Gradientenecho-Sequenz (TE = 35 ms, TR = 2000 ms, Pulswinkel = 82°, FoV = 220 x 220 mm², Matrix = 80 x 80, 32 Schichten, Schichtdicke = 4 mm und 0 mm Schichtabstand) generiert.

2.3.1 Präprozessierung

Die ersten drei EPI-Scans eines jeden Probanden wurden wegen Magnetisierungseffekten verworfen. Für die Präprozessierung der Daten wurde das Softwarepaket SPM5 (statistical parametric mapping 5; Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, Großbritannien) benutzt: Zunächst wurde hierbei das *Signal-Rausch-Verhältnis* mittels eines Histogramms beurteilt (Grenzwert: 25). Der Ursprung des dreidimensionalen Koordinatensystems wurde auf die vordere Kommissur festgelegt sowie der Datensatz so adjustiert, dass eine horizontale Ebene genau durch die vordere und hintere Kommissur verlief. Anschließend wurden die Daten bewegungskorrigiert (sog. *Realignment*). Als Referenz wurde hier der erste jeweilige fMRT-Datensatz herangezogen (Friston et al., 1996). Bei einer linearen Verschiebung >3mm und/oder einer Rotation >3° über den gesamten Verlauf oder bei einer Translation von Einzelbild zu Einzelbild um >0,15mm oder >0,1° wurden die Probanden von der Analyse ausgeschlossen. Um alle fMRT-Datensätze miteinander vergleichbar zu machen, mussten diese zunächst mit den jeweiligen anatomisch genaueren T1-gewichteten Datensätzen *koregistriert* und in einem nächsten Schritt in die drei Kompartimente (graue und weiße Substanz sowie Liquor) *segmentiert* werden. Erst dann konnte eine *räumliche*

Normalisierung auf die standardisierte Vorlage des Montreal Neurological Institute (MNI) erfolgen (Ashburner et al., 2005). In einem letzten Schritt wurden die Daten mit einem 8x8x8 mm Gauß-Kernel *räumlich geglättet* (sog. spatial smoothing; Worsley et al., 1996). Bei der fMRT während der Aufgabenbedingung (AB-fMRT) wurden ein Proband der gesunden Kontrollen sowie sieben Patienten wegen übermäßigen Kopfbewegungen von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Für die fMRT im Ruhezustand (RZ-fMRT) konnten alle Probanden eingeschlossen werden.

2.3.2 ICA-Analyse

Die präprozessierten Daten wurden im Rahmen einer Gruppen-ICA-Analyse in räumlich unabhängige Komponenten zerlegt, die IZN widerspiegeln (Calhoun et al., 2001). Hierfür wurde die GIFT-toolbox verwendet (Medical Image Analysis Lab headed by Vince Calhoun, University of New Mexico; <http://icatb.sourceforge.net>, Stand: 16.12.2014). Die Dimensionalitäten wurden mit der minimalen Beschreibung der Längenkriterien abgeschätzt, was zu 35 (RZ-fMRT) bzw. 59 (AB-fMRT) Komponenten führte. Diese stellen den Mittelwert aller individuellen Schätzungen dar. Die Daten der Kontrollen und Patienten wurden für die RZ-fMRT bzw. AB-fMRT verknüpft und mit einer zweistufigen Hauptkomponentenanalyse (principal component analysis) reduziert, gefolgt von einer Komponentenschätzung mit dem infomax-Algorithmus. Daraus resultierten zwei Datensätze von mittleren Gruppenkomponenten für jeweils beide fMRT-Serien, die anschließend in den Raum jedes einzelnen Probanden zurückrekonstruiert wurden. Jede Komponente pro Proband und fMRT-Serie bestand aus einer räumlichen Abbildung von z-Werten, die das Muster der FK repräsentieren, und einem Zeitverlauf, der das mittlere BOLD-Signalverhalten der jeweiligen Komponente widerspiegelt. Für die weitere Analyse wurden lediglich die räumlichen Karten der z-Werte verwendet.

2.3.3 Identifizierung der IZN

Da in vorangegangenen Studien gezeigt wurde, dass v.a. mesiale und laterale frontoparietale IZN in frühen Stadien der AE betroffen waren (Agosta et al., 2012; Li et al., 2011; Neufang et al., 2011; Sorg et al., 2007), lag der Fokus in der vorliegenden Arbeit auf dem DMN und Aufmerksamkeitsnetzwerken (Allen et al., 2011). Die interessierenden IZN wurden mithilfe einer multiplen räumlichen Regressionsanalyse und Masken, die von einer früheren Studie abgeleitet wurden (Allen et al., 2011), innerhalb der 35/59 unabhängigen Komponenten (UK) identifiziert: das anteriore and posteriore DMN (aDMN UK 25, pDMN UK 53 bei Allen et al., 2011), die Aufmerksamkeitsnetzwerke (AN; r(echts) AN - UK 60, l(inks) AN - UK 34, d(orsale)AN - UK 72, Salienznetzwerk - UK 55 bei Allen et al., 2011) und das auditorische Netzwerk (UK 17 bei Allen et al., 2011). Die Masken wurden mit dem WFU-Pickatlas generiert (<http://www.fmri.wfubmc.edu/>, Stand: 16.12.2014). Korrespondierende IZN der RZ- und AB-ICA-Analyse wurden wiederum mithilfe der räumlichen Regressionsanalyse identifiziert, indem eine Maske der jeweiligen UK im RZ hergestellt und damit eine Korrelation der 59 UK der AB-ICA-Analyse erfolgte (siehe Anhang, **Tabelle A1**). Zugeordnet wurden jeweils die am höchsten korrelierenden IZN.

Für die statistische Auswertung der ausgewählten UK wurde mit SPM5 voxelweise ein Einstichproben-t-Test für jede Bedingung mit den zurückrekonstruierten räumlichen z-Wert-Karten durchgeführt ($p < 0.05$, FWE (familywise error) Cluster-korrigiert). Nur mit signifikanten Voxeln ($p < 0,01$, unkorrigiert) erfolgte anschließend voxelweise ein Gruppenvergleich der korrespondierenden UK mit einem Zweistichproben-t-Test ($p < 0.05$, FWE Cluster-korrigiert).

2.3.4 Regressionsanalysen

Die Analyse ergab während des RZs und der AB sich räumlich überlappende Gruppenunterschiede für das pDMN und rAN im mesialen und lateralen posterioren parietalen Kortex. Auf diese überlappenden Regionen

konzentrierten sich die folgenden Regressionsanalysen zwischen lokaler FK und AP-Dichte bzw. Kognition.

(1) Hierfür wurden für das pDMN und das rAN Masken der Gruppenunterschiede im Ruhezustand (M_{RZ}) und unter Aufgabenbedingung (M_{AB}) bei einem liberalen oberen Grenzwert ($p < 0.2$, unkorrigiert) verwendet, um den Fehler zweiter Art zu reduzieren. Mit der MARSBAR-toolbox (<http://marsbar.sourceforge.net/>, Stand: 16.12.2014) wurden die entsprechenden ROIs der überlappenden Region ($M_{RZ} \& M_{AB}$) für das pDMN bzw. rAN erstellt. Anschließend erfolgte für jeden Probanden und jede Bedingung die Berechnung des mittleren z-Wertes innerhalb von $M_{RZ} \& M_{AB}$ des pDMN bzw. rAN. Zuletzt wurden die gemittelten z-Werte von $M_{RZ} \& M_{AB}$ innerhalb der Patienten- bzw. Kontrollengruppe über beide kognitiven Zustände hinweg mit Zweistichproben-t-Tests verglichen.

(2) Die SUVR Werte (Definition siehe Abschnitt 3.4 PiB PET) der PiB PET-Analyse wurden für das pDMN bzw. rAN innerhalb von M_{RZ} gemittelt, um die Beziehung zwischen einer veränderten FK im Ruhezustand und der lokalen AP-Dichte für jeden Patienten zu untersuchen. Anschließend wurde voxelweise mit SPM5 eine Regression der FK-Karten des pDMN/rATN innerhalb M_{RZ} mit den gemittelten SUVR-Werten als kontinuierliche Variable durchgeführt; die Ergebnisse wurden als signifikant bei $p < 0.05$ unkorrigiert und $k=40$ (d.h. mindestens 40 Voxel pro Cluster) angesehen, vergleichbar beispielsweise mit Mormino et al. 2011 (siehe Anhang, **Tabelle A3**).

(3) Die Beziehung zwischen der FK des pDMN/rATN und der kognitiven Leistungsfähigkeit der Patienten wurde in einer Regressionsanalyse analog zu (2) ermittelt, bei der lediglich die SUVR-Werte durch Scores der kognitiven Leistungsfähigkeit als kontinuierliche Variable ersetzt wurden. Um die Aussagekraft zu erhöhen, wurden hierfür zwei unterschiedliche kognitive Scores verwendet. Zum einen floss die Richtigkeitsrate (RR) des dualen Aufgabenparadigmas in die Analyse mit ein, und zwar wurde die RR der schwierigsten Bedingung (RR-IV, d.h. Kategorisierung von Alleen/Gassen mit abwechselnder Hand) normalisiert, indem die RR der leichtesten Bedingung (RR-I, d.h. Reagieren auf ein durchmischtes-verpixeltes Bild mit einem Tastendruck immer derselben Hand) subtrahiert wurde (RR-IV – RR-I). Zum

anderen wurde die CERAD-gesamt-Punktzahl, als allgemeiner Marker für den Grad der kognitiven Störung, als Regressor benutzt (Karrasch et al., 2005).

Analoge Analysen zu (2) und (3) wurden für das auditorische Netzwerk durchgeführt, um die Spezifität der Ergebnisse zu demonstrieren. Als Zentrum für einen sphärischen Kontroll-ROI (M_{RZ} entsprechend) diente der Höchstwert des Gruppenunterschieds des auditorischen Netzwerks im Ruhezustand (Kontrollen > Patienten) mit dem kleinstmöglichen Radius, um das Volumen der verwendeten überlappenden ROIs ($M_{RZ\&M_{AB}}$) zu erreichen.

2.4 PiB PET

Sowohl die PiB PET-Bildgebung als auch die Datenanalyse folgten einem standardmäßigen Verfahren, wie es bereits in vorangegangenen Studien angewendet wurde (Drzezga et al., 2008). Allen Teilnehmern wurde, bevor sie 30 Minuten später in den PET-Scanner geführt wurden, in Ruhe 370 MBq PiB injiziert. 40 Minuten nach der Injektion wurden drei zehninütige Datenblöcke erhoben, die später zu einem einzigen Rohdatenblock zusammengeführt wurden (40-70 Minuten). Die Untersuchung fand an einem Siemens ECAT HR+ PET-Scanner (CTI, Knoxville, Tenn., USA) in einem 3D-Modus statt. Ein Transmissionsscan wurde durchgeführt, um später eine Schwächungskorrektur zu ermöglichen.

2.4.1 Definition standardized uptake value

Man erhielt für jeden Probanden räumliche Karten von SUV-Werten (standardized uptake values). Diese ermöglichen eine regionale Quantifizierung der Radioaktivitätskonzentrationen des PiB-tracers. SUV-Werte werden folgendermaßen berechnet (Boellaard, 2009):

$$\frac{\text{Aktivitätskonzentration im jeweiligen VOI [kBq/ml]} * \text{Körpergewicht [kg]}}{\text{applizierte Aktivität [MBq] korrigiert für den physiologischen Zerfall}}$$

Für die ROI-basierten quantitativen Analysen wurden SUVR (40-70min p.i.) gebildet, indem die gemittelten regionalen zerebralen SUV-Werte mithilfe der MARSBAR-toolbox extrahiert und durch die gemittelten zerebellaren SUV-Werte als Referenzregion dividiert wurden.

2.4.2 Präprozessierung

Die Präprozessierungsschritte und statistischen Auswertungen hielten sich an etablierte Protokolle, die bereits mehrfach in Publikationen angewendet wurden (Drzezga et al., 2008; Lopresti et al., 2005; Mosconi et al., 2008). Zunächst wurden die SUV-Karten präprozessiert und anschließend statistisch ausgewertet: Die Bildrekonstruktion und die Korrektur für Streuung und Abschwächung wurde auf der sun workstation (Sun Microsystems Inc., Mountain View, CA) durchgeführt. Danach wurden die Karten mit SPM5 neu ausgerichtet, mit dem individuellen anatomischen T1-gewichteten MRT-Bild *koregistriert* und mittels der Verzerrungs-Parameter der vorherigen MRT-Daten-Normalisierung automatisch auf die MNI-Vorlage *räumlich normalisiert*. Anschließend wurden die Daten mit einem 10 mm x 10 mm x 10 mm Gauß-Kernel *geglättet* und statistisch analysiert (Drzezga et al., 2008; Ziolko et al., 2006). Die voxelweise durchgeführten Zweistichproben-t-Tests der SUV-Werte hatten ein Signifikanzniveau von $p < 0.001$ unkorrigiert mit $k=100$.

3 Ergebnisse

3.1 Eingeschränkte Kognition bei Patienten

Die CERAD-gesamt-Punktzahl der Patienten war im Vergleich zu den gesunden Kontrollen signifikant erniedrigt (Zweistichproben-t-Test, $p < 0.001$, **Tabelle 1**). Des Weiteren zeigten Varianzanalysen (analysis of variance (ANOVA)) der Richtigkeitsrate (RR) und der Reaktionszeit (RT) des dualen Aufgabenparadigmas, mit den Faktoren Gruppe (2 Stufen) und Aufgabenbedingung (4 Stufen entsprechend Schwierigkeitsgrad SG-I bis SG-IV), signifikante Effekte für Gruppe (RR $F(1,30)=25.4$, $p < 0.001$; RT $F(1,30)=16.2$, $p < 0.001$), Aufgabenbedingung (RR $F(3,90)=30.7$, $p < 0.001$; RT $F(3,90)=93.7$, $p < 0.001$) und eine Interaktion (RR $F(3,90)=23.3$, $p < 0.001$; RT $F(3,90)=10.7$, $p < 0.001$). Post-hoc-t-Tests zeigten speziell für die schwierigen Aufgabenbedingungen eine schwächere Leistung der Patienten, was sich sowohl in der RR (Zweistichproben-t-Tests zwischen den Gruppen: RR bei SG-IV $t(30)=5.51$, $p < 0.001$; RR bei SG-I $t(30)=0.86$, $p=0.39$, für die schwierigste bzw. einfachste Bedingung; **Abbildung 3A**) als auch der RT (RT von SG-IV $t(30)=-3.99$, $p < 0.001$; RT von SG-I $t(30)=-1.91$, $p=0.07$, während der schwierigsten bzw. einfachsten Bedingung; **Abbildung 3B**) widerspiegelte.

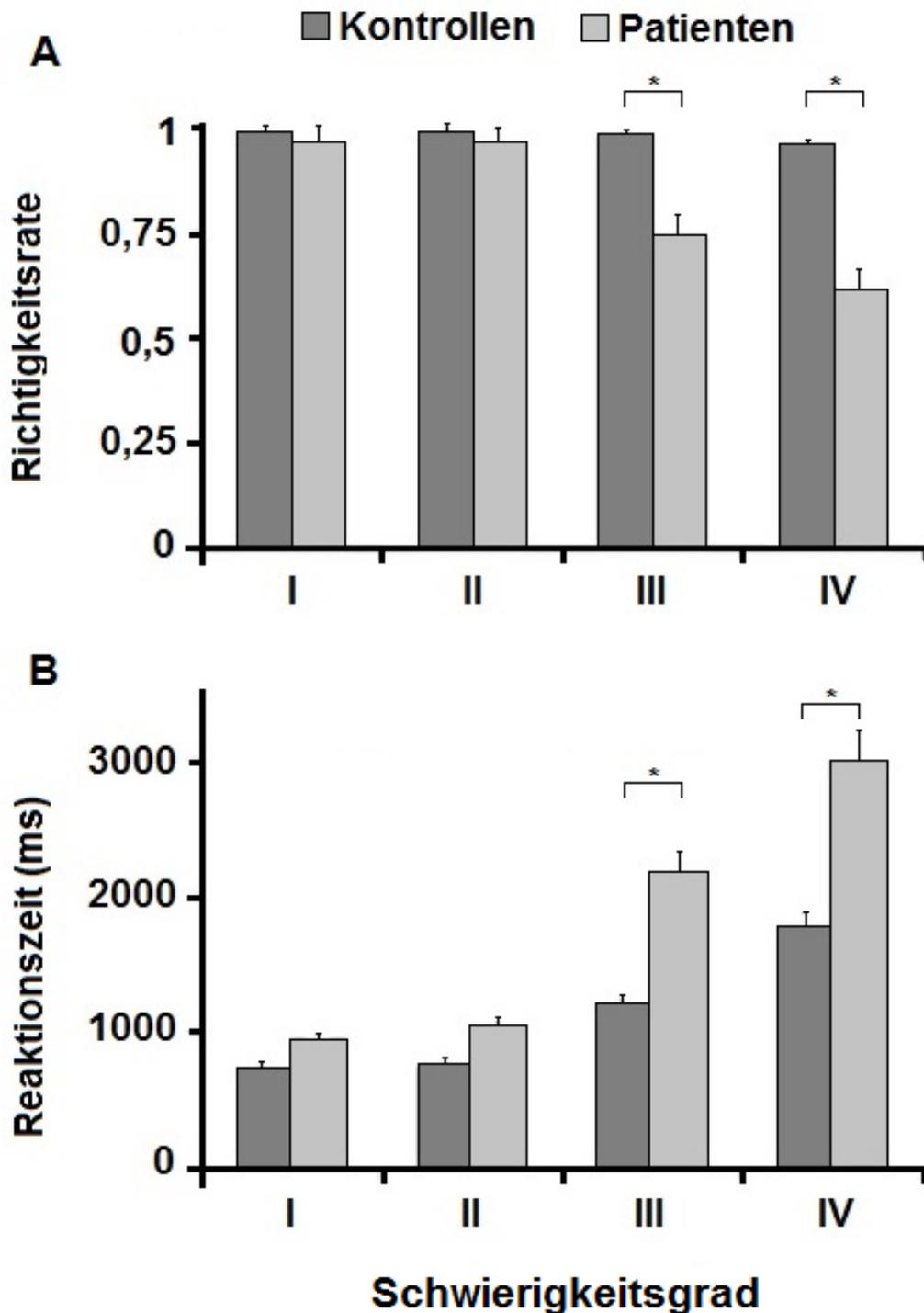


Abbildung 3: Leistungsergebnisse der dualen Aufgabe mit 4 Schwierigkeitsgraden (SG)

A: Die Richtigkeitsrate der Patienten nahm mit zunehmendem SG ab, wohingegen die der Kontrollen weiterhin nahezu unverändert blieb. **B:** Die Reaktionszeiten stiegen mit zunehmendem SG bei den Patienten signifikant stärker an als bei den Kontrollen. SG-I: durchmischte Bilder, Antwort mit einer Hand; SG-II: durchmischte Bilder, Antwort mit beiden Händen; SG-III: Kategorisierung Gasse/Allee, Antwort mit einer Hand; SG-IV: Kategorisierung Gasse/Allee, Antwort mit beiden Händen. * Zweistichproben-t-Test mit $p < 0,001$.

3.2 Erhöhte Amyloid Plaque - Dichte bei Patienten

Die Patienten hatten im Frontal-, Parietal- und Temporallappen im Vergleich zu den gesunden Kontrollen eine erhöhte PiB-Aufnahme (Zweistichproben-t-Test, $p < 0.001$ unkorrigiert und $k = 100$; **Abbildung 4**). Dies stimmte mit bisherigen Studienergebnissen überein (Drzezga et al., 2011).

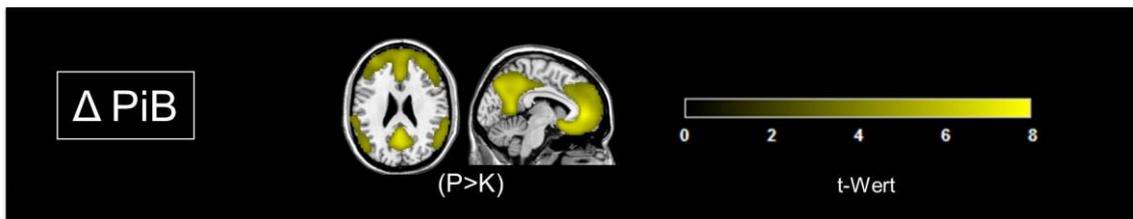


Abbildung 4: Erhöhte PiB-Anreicherung bei Patienten im Vergleich zu den Kontrollen

T-Werte eines t-Tests zwischen beiden Gruppen Patienten>Kontrollen ($P > K$), $p < 0.001$ unkorrigiert, Clustergröße $k > 100$; der Gruppenunterschied Δ PiB wurde einem T1-gewichteten Bild des MNI-Gehirns überlagert. Modifiziert nach Koch et al., 2014.

3.3 Veränderte funktionelle Konnektivität im pDMN, rAN und dAN bei Patienten

Die ICA der RZ- und AB-fMRT-Daten ergab für jede Gruppe räumliche Muster von funktioneller Konnektivität, die dem posterioren und anterioren Default Mode Network (pDMN und aDMN), dem rechten, linken und dorsalen Aufmerksamkeitsnetzwerk (rAN, lAN und dAN), dem Salienznetzwerk (SN) sowie dem primär auditorischen Netzwerk (pAN) entsprachen (**Abbildung 5**, Anhang **Tabelle A2**, Einstichproben-t-Test, $p < 0.05$ FWE Cluster-korrigiert). Die IZN stimmten räumlich sowohl zwischen den Gruppen (**Abbildung 5**) als auch zwischen RZ und AB (Anhang **Tabelle A1**) überein und deckten sich mit denen bisheriger Studien (Allen et al., 2011; Damoiseaux et al., 2006; Smith et al., 2009; Sorg et al., 2007). Im Ruhezustand hatten die Patienten eine reduzierte FK im Precuneus des pDMN und im Lobulus parietalis inferior des rAN (**Abbildung 5**, Anhang **Tabelle A2**, Zweistichproben-t-Test, $p < 0.05$ FWE Cluster-korrigiert). In der Aufgabenbedingung hatten die Patienten eine erhöhte FK im Precuneus des pDMN, im Lobulus parietalis inferior des rAN sowie im rechten Gyrus angularis des dAN (**Abbildung 5**, Anhang **Tabelle A2**, Zweistichproben-t-Test, $p < 0.05$ FWE Cluster-korrigiert).

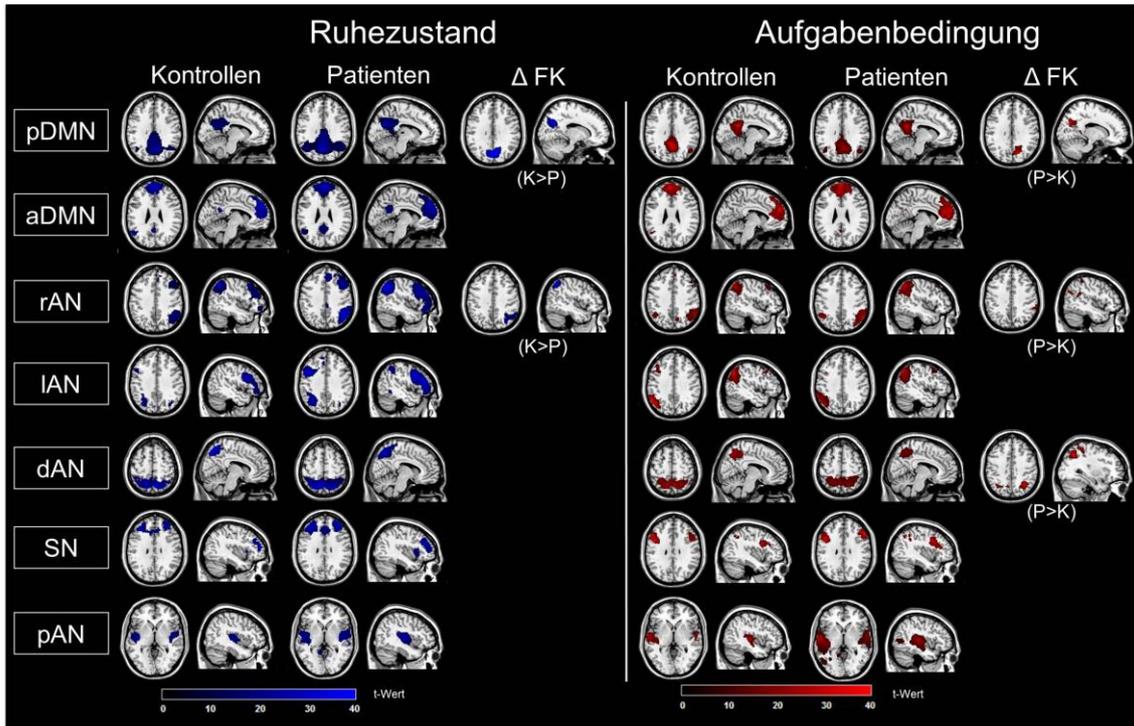


Abbildung 5: Intrinsische zerebrale Netzwerke (IZN) und Gruppenunterschiede

In den Spalten 1-4 und 7-10 sind während des Ruhezustands sowie während der Aufgabenbedingung die IZN der Kontrollen und Patienten abgebildet, die durch ein räumliches Muster von funktioneller Konnektivität (FK) charakterisiert sind (voxelweise durchgeführter Einstichproben-t-Tests für jedes IZN der Kontrollen und Patienten; $p < 0.05$ FWE). Die Spalten 5, 6 und 11, 12 zeigen erhöhte und erniedrigte FK der Patienten (zweiseitige Zweistichproben-t-Tests; $p < 0.05$ FWE Cluster-korrigiert, zur visuellen Demonstration wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0.05$ unkorrigiert, $k > 10$, verwendet).

K: gesunde Kontrollen, P: Patienten, Δ FK: Gruppenunterschiede der funktionellen Konnektivität, pDMN: posteriores Default Mode Network, aDMN: anteriores Default Mode Network, rAN: rechtes Aufmerksamkeitsnetzwerk, IAN: linkes Aufmerksamkeitsnetzwerk, dAN: dorsales Aufmerksamkeitsnetzwerk, SN: Salienznetzwerk, pAN: primäres auditorisches Netzwerk. Modifiziert nach Koch et al., 2014.

3.4 Räumliche Übereinstimmung der Gruppenunterschiede des pDMN und rAN während des Ruhezustands und der Aufgabenbedingung

Die IZN, die sowohl im RZ als auch während der AB Gruppenunterschiede bei der FK aufwiesen, zeigten darüber hinaus auch ausgedehnte räumliche Überlappungen. Dies galt für die FK des pDMN im Precuneus und für die des rAN im Lobulus parietalis inferior rechts ($p < 0.05$ unkorrigiert; **Abbildung 6**). Im Überlappungs-Bereich des pDMN konnten die Patienten die FK nicht über die verschiedenen kognitiven Zustände hinweg anpassen bzw. verändern ($T = 0,085$, $p = 0,933$; **Abbildung 6A**, Säulendiagramm), wohingegen die Kontrollen die FK während der Aufgabenstellung signifikant reduzieren konnten ($T = 7,758$, $p < 0,001$; **Abbildung 6A**, Säulendiagramm). Im rAN hingegen erhöhten die Patienten die FK zwischen dem RZ und der AB sogar in einem größeren Ausmaß als die Kontrollen (t-Tests verbundener Stichproben für Patienten: $T = -7,813$, $p < 0,001$ und Kontrollen: $T = -2,135$, $p = 0,041$; **Abbildung 6B**, Säulendiagramm).

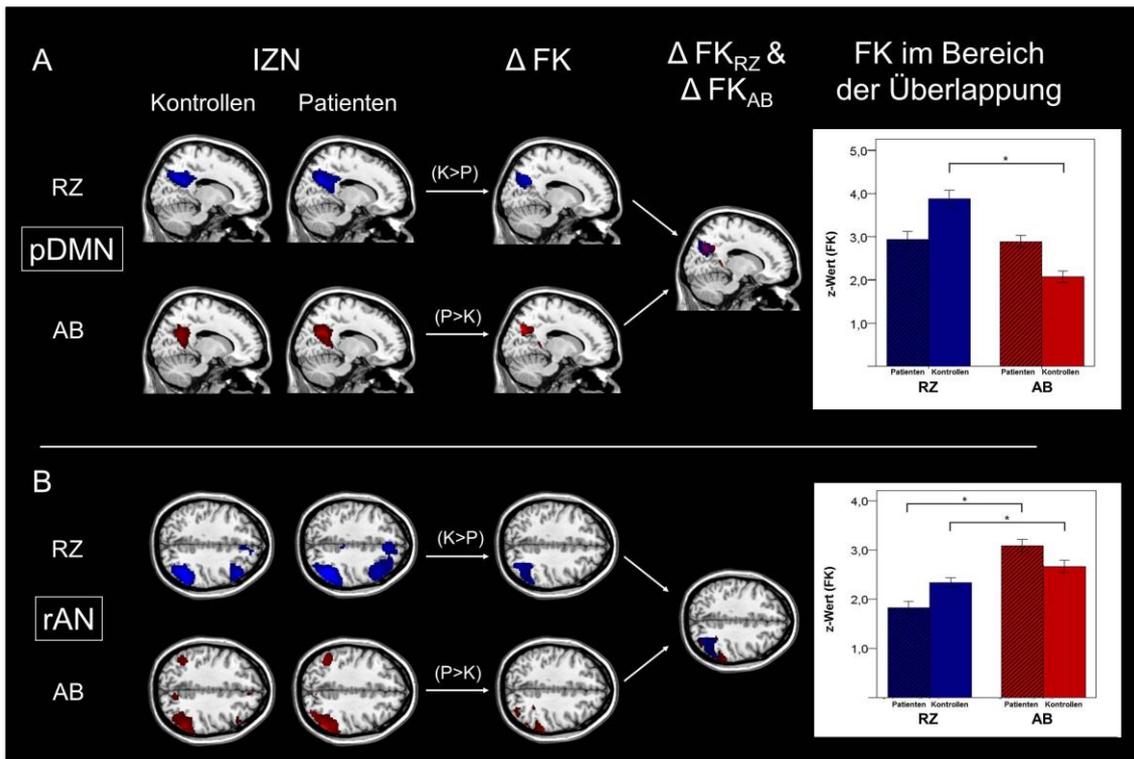


Abbildung 6: Räumlich übereinstimmende Veränderungen der funktionellen Konnektivität (FK) des pDMN und rAN im Ruhezustand (RZ) und während der Aufgabenbedingung (AB) bei Patienten.

Spalte 1 und 2: Räumliches Muster der FK der intrinsischen zerebralen Netzwerke (IZN) im RZ (Zeile 1 und 3) und während der AB (Zeile 2 und 4) (A) des pDMN und (B) des rAN (vgl. Abbildung 5, Spalte 1-4 und 7-10). Spalte 3 und 4: Ergebnisse der Gruppenvergleiche der FK zwischen Patienten und Kontrollen (ΔFK) im RZ und während der AB (vgl. Abbildung 5, Spalte 5, 6, 11 und 12) sowie deren räumliche Überlappung (ΔFK_{RZ} & ΔFK_{AB}) mit erhöhter ($P > K$) bzw. erniedrigter ($K > P$) FK der Patienten. Die Säulendiagramme auf der rechten Seite zeigen die gemittelten FK-Werte der Gruppenunterschiede für die überlappende Region für jede Gruppe (Patienten bzw. Kontrollen), Bedingung (RZ bzw. AB), und IZN. * t-Test verbundener Stichproben mit $p < 0,05$. Modifiziert nach Koch et al., 2014.

3.5 Positive Korrelation der verringerten FK des pDMN und rAN mit der eingeschränkten Kognition der Patienten

Voxelweise durchgeführte Regressionsanalysen zeigten für die Patienten im mesialen und lateralen posterioren Parietalkortex (PPK), dass die reduzierte FK des pDMN und rAN im Ruhezustand positiv mit der normalisierten Richtigkeitsrate (RR4–RR1) bei der dualen Aufgabe korreliert (**Abbildung 7**, Anhang **Tabelle A3**; $p < 0.05$ unkorrigiert, $k > 40$). Ferner zeigten analoge Regressionsanalysen bei den Patienten in denselben Regionen im RZ, dass hier eine verringerte FK des pDMN und rAN außerdem mit einer geringeren CERAD-gesamt-Punktzahl, als Maß für die allgemeine kognitive Störung, einhergeht (**Abbildung 7**, Anhang **Tabelle A3**; $p < 0.05$ unkorrigiert, $k > 40$). Für das pAN konnten entsprechende Analysen keine signifikanten positiven Korrelationen identifizieren.

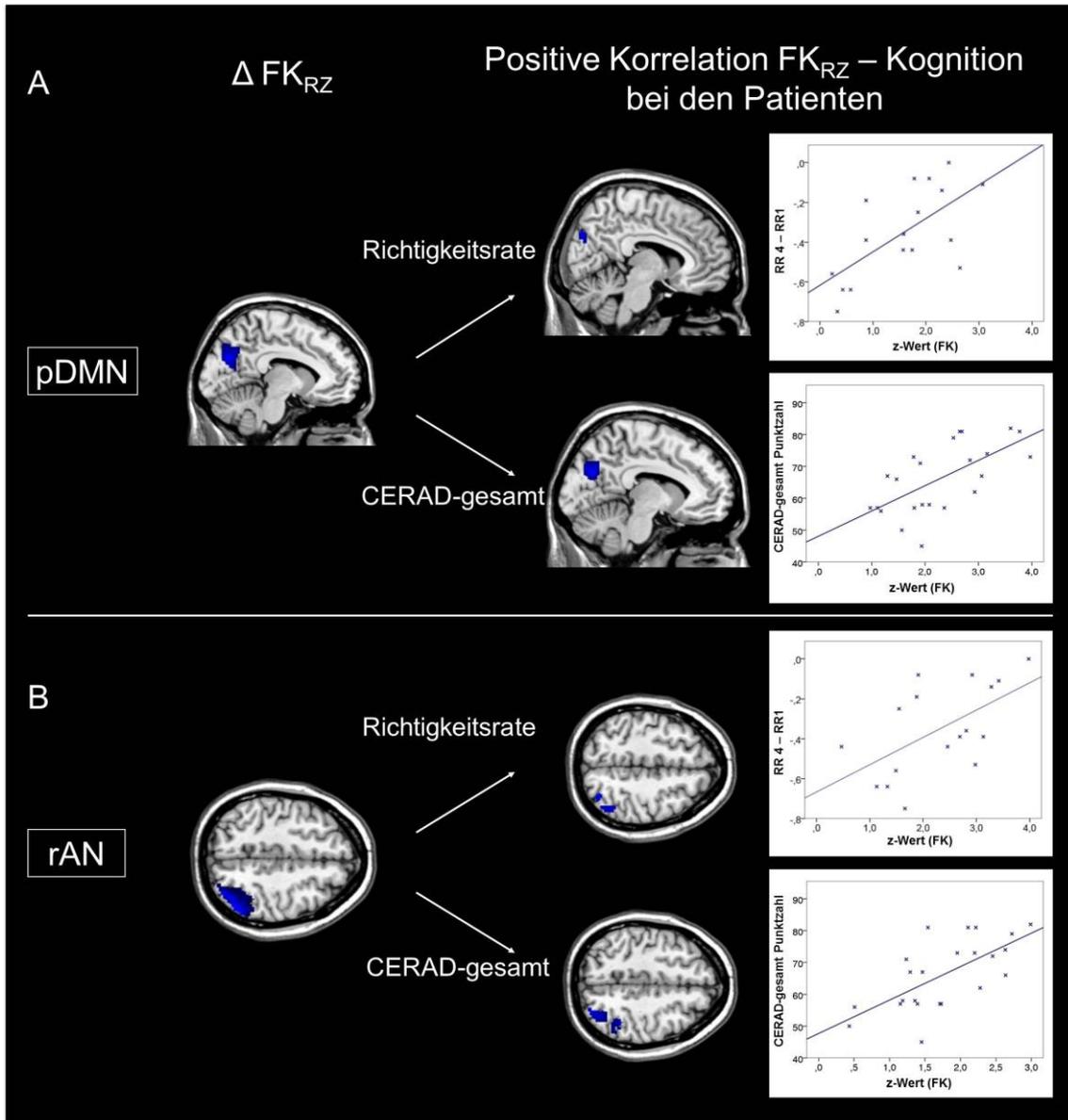


Abbildung 7: Die reduzierte funktionelle Konnektivität des pDMN und rAN geht bei den Patienten mit eingeschränkter Kognition einher.

Spalte 1: Ergebnisse der Gruppenvergleiche zwischen Patienten und Kontrollen für die FK der IZN im Ruhezustand (ΔFK_{RZ}) für (A) das pDMN und (B) das rAN (siehe Abbildung 5, Spalte 5 und 6). Spalte 2: Ergebnisse der Regressionsanalysen, bei denen voxelweise die veränderte FK der Patienten mit der jeweiligen normalisierten Richtigkeitsrate (RR4–RR1, ermittelt während der dualen Aufgabe im MRT) bzw. der CERAD-gesamt-Punktzahl (neuropsychologische Untersuchung außerhalb des MRTs) verglichen wurde ($p < 0.05$ unkorrigiert und $k > 40$). Rechtsseitiges Diagramm: Funktionelle Abhängigkeit der kognitiven Leistungsfähigkeit von der lokal gemittelten FK (Voxel aus Spalte 2) (alle $p < 0,05$; pDMN: Pearson Korrelation der z-Werte mit RR4–RR1/CERAD-gesamt-Punktzahl: $r = 0,65/0,64$; rAN: Pearson Korrelation der z-Werte mit RR4–RR1/CERAD-gesamt-Punktzahl: $r = 0,66/0,62$). Modifiziert nach Koch et al., 2014.

3.6 Negative Korrelation erhöhter lokaler PiB-Anreicherung mit verminderter FK des pDMN und rAN der Patienten

Die erhöhte PiB-Anreicherung bei den Patienten hatte mit der verringerten FK im mesialen und lateralen PPK des pDMN und rAN eine ausgeprägte räumliche Schnittmenge (**Abbildung 8**). Darüber hinaus zeigten im RZ voxelweise durchgeführte Regressionsanalysen bei den Patienten, dass die lokalen gemittelten PiB-SUVR-Werte mit reduzierter FK im mesialen und lateralen PPK des pDMN bzw. rAN negativ korrelierten (**Abbildung 8**, Anhang **Tabelle A3**; $p < 0.05$ unkorrigiert, $k > 40$). Analoge Analysen für das pAN fanden keine entsprechende negative Korrelation.

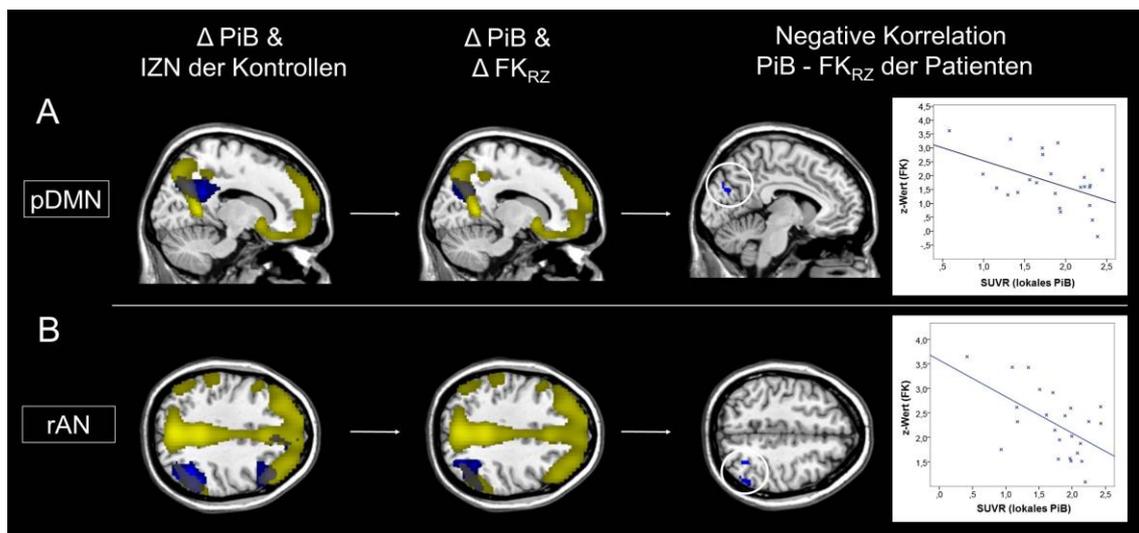


Abbildung 8: Die verringerte funktionelle Konnektivität (FK) des pDMN und rAN der Patienten ist assoziiert mit einer lokal erhöhten Pittsburgh Compound B (PiB)-Anreicherung.

Spalte 1,2: Die erhöhte PiB-Anreicherung bei den Patienten (in gelb, siehe Abbildung 4) wurde (A) dem pDMN und (B) dem rAN der Kontrollen sowie dem jeweiligen Gruppenunterschied der FK im Ruhezustand (ΔFK_{RZ}) überlagert (in blau, siehe Abbildung 5, Spalte 5 und 6). Spalte 3: Regressionsanalyse der gemittelten lokalen PiB-Anreicherung und der verminderter FK im RZ (voxelweise) für das pDMN bzw. rAN der Patienten ($p < 0.05$ unkorrigiert und $k > 40$). Rechtsseitige Diagramme: Abhängigkeit der FK von der lokalen Dichte der Amyloid Plaques (Pearson Korrelation der lokalen gemittelten standardized uptake value ratio (SUVR)-Werte mit den gemittelten z-Werten für das pDMN mit $r = -0,50$ bzw. das rAN mit $r = -0,56$). IZN: intrinsische zerebrale Netzwerke. Modifiziert nach Koch et al., 2014.

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Bei Patienten mit pAE und gesunden Kontrollen wurden im Ruhezustand und während einer aufmerksamkeitserfordernden Aufgabe sowohl eine strukturelle und funktionelle MRT-Bildgebung als auch eine PiB PET-Untersuchung durchgeführt, um die AP-Ablagerungen zu quantifizieren. Das Ziel war es, einen Zusammenhang zwischen gestörten IZN im Ruhezustand, deren aufgabenassoziierten Veränderungen, dem Schweregrad der kognitiven Störung sowie der zugrunde liegenden molekularen A β -Pathologie herzustellen.

Das zentrale Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist, dass es eine räumlich übereinstimmende Störung der IZN bei den Patienten über verschiedene kognitive Zustände hinweg gibt. Dies wurde für das pDMN und ein lateralisiertes Aufmerksamkeitsnetzwerk gezeigt. Obwohl lediglich verminderte FK im Ruhezustand beobachtet werden konnten, waren in derselben Region während einer aufmerksamkeitserfordernden Aufgabe nur Steigerungen der FK nachzuweisen (**Abbildung 5**, Anhang **Tabelle A2**). Trotz dieses ähnlichen Befundes in diesen IZN unterschied sich das Muster der FK deutlich: Im pDMN zeigten die Patienten keine Modulation der FK über die verschiedenen kognitiven Zustände hinweg. Im rAN konnten sie hingegen die FK deutlich stärker als die Kontrollen variieren (**Abbildung 6**). Des Weiteren korrelierte die veränderte FK im RZ der Patienten positiv mit der jeweiligen individuellen CERAD-gesamt-Punktzahl, die das Ausmaß der kognitiven Störung widerspiegelt (**Abbildung 7**, Anhang **Tabelle A3**). Zusätzlich konnte für die Patienten gezeigt werden, dass die lokale AP-Dichte, gemessen durch PiB PET, mit der veränderten FK im RZ negativ korrelierte (**Abbildung 8**, Anhang **Tabelle A3**).

Dieses Ergebnis erweitert bisherige Erkenntnisse in zweifacher Hinsicht: Erstens integriert es Vorbefunde von funktionellen Veränderungen im RZ und in

4 Diskussion

Aufgabenparadigmen in einer einzelnen Studie und zeigt räumlich deckungsgleiche Störungen über unterschiedliche kognitive Zustände hinweg. Zweitens liefert es einen ersten Hinweis für einen allgemeinen, netzwerkbasierten Mechanismus, wonach gestörte IZN die A β -Pathologie mit der eingeschränkten Kognition bei pAE verknüpfen.

4.2 Stabile Affektion des DMN und variable Veränderungen von Aufmerksamkeitsnetzwerken im Ruhezustand

Es konnten signifikante Störungen von IZN im RZ nachgewiesen werden: Das pDMN und rAN zeigten lediglich verminderte FK (**Abbildung 5**, Anhang **Tabelle A2**). Die Ergebnisse für das DMN entsprechen bereits publizierten Studien mit MCI-Patienten, da auch hier durchgängig reduzierte FK im Precuneus und im posterioren cingulären Kortex beobachtet wurde (Bai et al., 2009; Greicius et al., 2004; Koch et al., 2010; Sorg et al., 2007). Die verringerte FK des rAN war im rechten Lobulus parietalis inferior und Gyrus angularis lokalisiert. Vorangegangene Arbeiten zeigten ebenfalls Veränderungen in Aufmerksamkeitsnetzwerken (Agosta et al., 2012; Li et al., 2011; Li et al., 2012; Neufang et al., 2011; Sorg et al., 2007), diese Studien konnten jedoch im Vergleich zu den Ergebnissen des DMN weniger konsistent reproduziert werden. Daher besteht Grund zur Annahme, dass das DMN regelhaft durch A β geschädigt wird und darüber hinaus die Beeinflussung der Aufmerksamkeitsnetzwerke eine größere Variabilität besitzt.

4.3 Verhalten von gestörten IZN im Ruhezustand und während einer Aufgabenbedingung

4.3.1 Erhöhte FK während der Aufgabenbedingung

Ferner konnten geschädigte IZN auch während einer aufmerksamkeitserfordernden Aufgabe identifiziert werden (**Abbildung 5**, Anhang **Tabelle A2**). Im Gegensatz zum RZ wiesen hier die Patienten lediglich eine erhöhte FK im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Das pDMN zeigte erhöhte FK im Precuneus, was mit bisherigen aufgabenbasierten Studienergebnissen, die einen Mangel an Deaktivierung bei MCI-Patienten aufgezeigt hatten, übereinstimmt (Celone et al., 2006; Petrella et al., 2007; Rombouts et al., 2005). Zudem wurden Veränderungen der FK im rAN und im dorsalen Aufmerksamkeitsnetzwerk (dAN) im rechten Lobulus parietalis inferior bzw. Gyrus angularis nachgewiesen. Die Störung des dAN wurde lediglich in der Aufgabenbedingung nachgewiesen. Dies zeigt, dass Veränderungen von manchen IZN lediglich unter aufmerksamkeitserfordernden Bedingungen auftreten und im RZ (noch) nicht nachweisbar sind.

4.3.2 Regionale Überlappung gestörter FK im RZ und während der AB

Noch wichtiger ist jedoch, dass sowohl das pDMN als auch das rAN während der Aufgabenbedingung eine *Erhöhung* der FK in denselben Regionen zeigten, die im RZ eine *verringerte* FK aufwiesen (**Abbildung 6**, Anhang **Tabelle A2**). Dieses Ergebnis ist auf den ersten Blick kontraintuitiv. Vorangegangene Arbeiten zeigten jedoch ebenfalls diskrepante Ergebnisse von erhöhter (Celone et al., 2006; Dickerson et al., 2004; Dickerson et al., 2005) und verringerter (S. C. Johnson et al., 2006; Petrella et al., 2006; Small, Perera, DeLaPaz, Mayeux, & Stern, 1999) Aktivierung des mesialen Temporallappens. Eine weitere Studie demonstrierte eine inverse Korrelation von Aß und Hirnmetabolismus bei Patienten mit AE, jedoch positive Korrelationen bei Patienten mit MCI (Cohen et al., 2009). Außerdem konnte in einem transgenen

Mausmodell für humanes APP nicht nur verminderte neuronale Aktivität um die A β -Plaques nachgewiesen werden, sondern ebenso Hyperaktivität (Busche et al., 2008). Dies könnte eine mögliche Erklärung sein, weshalb in derselben Region je nach kognitivem Zustand sowohl verminderte als auch erhöhte Aktivität zu finden ist. Möglicherweise kann hieraus geschlossen werden, dass betroffene Hirnregionen in einem Prodromalstadium der AE ihre Funktion durch eine Aktivierung über das normale Niveau hinaus noch länger aufrechterhalten können. Im weiteren Verlauf der Erkrankung scheint diese Fähigkeit kontinuierlich nachzulassen, begleitet von einer progredienten Atrophie.

4.3.3 Netzwerkspezifische Unterschiede der Richtung der FK-Veränderungen

Betrachtet man die Veränderungen der FK über verschiedene kognitive Zustände hinweg, zeigte sich, dass die Patienten die FK im DMN während der AB im Vergleich zum RZ nicht modulieren konnten, wohingegen deren FK im rAN sogar in einem höheren Maße als bei den Kontrollen zwischen den beiden Bedingungen variabel war (**Abbildung 6**, Säulendiagramm). In anderen Worten überholte die FK des rAN der Patienten während der AB sogar diejenige der Kontrollen, obwohl diese von einem vergleichsweise niedrigeren Niveau im RZ startete. Das Ergebnis der fehlenden Modulation des DMN steht in Einklang mit vorangegangenen Publikationen, die bei einer Einschränkung der erfolgreichen Gedächtnisbildung ebenfalls die Unfähigkeit einer Deaktivierung im Precuneus und posterioren cingulären Kortex beobachteten (Petrella et al., 2007; Pihlajamäki et al., 2008; Sperling et al., 2010). Eine andere Studie berichtete interessanterweise, dass eine eingeschränkte Deaktivierung des DMN im Rahmen eines Gedächtnisbildungsparadigmas bei Menschen mit MCI mit einer höheren Aktivierung von Netzwerken einhergeht, die synchron auf eine externe Aufgabe reagieren (Celone et al., 2006). Das Ergebnis der höheren Adaptationsfähigkeit der FK im rAN der Patienten könnte demnach diesen Zustand widerspiegeln. Die Annahme, dass das DMN chronologisch als erstes IZN bei der AE betroffen ist, wird durch die Tatsache untermauert, dass das

Muster der AP-Ablagerungen zunächst nahezu der räumlichen Ausdehnung des DMN entspricht (Buckner et al., 2005). Möglicherweise befindet sich also das rAN hier in einem Übergangszustand mit beginnender synaptischer Störung, wohingegen die funktionellen Veränderungen im pDMN bereits fortgeschrittener sind. Es ist jedoch weiterhin unklar, ob die Störung FK des rAN im weiteren Verlauf fortschreitet und sich derjenigen des DMN angleicht, d.h. später ebenfalls eine fehlende Modulationsfähigkeit über verschiedene kognitive Zustände hinweg aufweist.

4.4 Die Verbindung der Amyloid-Pathologie mit kognitiven Einbußen durch intrinsische zerebrale Netzwerke

4.4.1 Die gestörte FK des pDMN bzw. rAN geht mit eingeschränkter Kognition einher

Um herauszufinden, ob die veränderte FK des pDMN bzw. rAN im RZ in einem Zusammenhang mit dem Schweregrad der kognitiven Störung steht, wurde voxelweise eine Regressionsanalyse der reduzierten FK (z-Werte) mit der individuellen CERAD-gesamt-Punktzahl durchgeführt (**Abbildung 7**, Anhang **Tabelle A3**). Es konnten lediglich positive Korrelationen in beiden IZN nachgewiesen werden, in anderen Worten: eine höhere FK im pDMN bzw. rAN geht mit einer höheren kognitiven Leistungsfähigkeit einher. Da entsprechende Ergebnisse für das primär auditorische Netzwerk nicht gefunden werden konnten, ist von einer spezifischen Störung des pDMN und des rAN auszugehen. Diese Erkenntnis ist ein Hinweis dafür, dass der Verfall von unterschiedlichen kognitiven Funktionen (wie des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit, der Sprache etc.) jeweils aus der Schädigung eines bestimmten IZN resultieren könnte. Das DMN ist eher mit einem autobiographischen Abruf von Gedächtnisinhalten sowie selbstbezogenen Gedanken assoziiert (Buckner et al., 2008), wohingegen das rAN nicht nur mit kognitiven Prozessen (wie Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und logischem Denken) in Zusammenhang gebracht wird, sondern auch mit Wahrnehmung, Schmerz, Somatosensorik und Bewegungshemmung (Laird et al., 2011; Raichle, 2011; Smith et al., 2009). All diese kognitiven Dimensionen können bei der pAE gestört sein. Daher kann angenommen werden, dass der Zerfall von unterschiedlichen IZN für die vielfältige Symptomatik der AE in frühen Stadien verantwortlich ist.

4.4.2 Assoziation von Amyloid Plaque-Dichte und gestörter FK des DMN bzw. rAN

Es wurde eine analoge Regressionsanalyse mit derselben veränderten FK im RZ durchgeführt, um Assoziationen mit der mittleren lokalen AP-Dichte bei den Patienten aufzudecken. Sowohl im pDMN als auch im rAN traten lediglich negative signifikante Korrelationen auf (**Abbildung 8**, Anhang **Tabelle A3**). Das deutet darauf hin, dass lokale AP-Ablagerungen mit lokal verminderter FK einhergehen. Dies ist vereinbar mit Tierstudien, die gezeigt haben, dass neuronale Netzwerke lokal um AP gestörte Aktivität aufweisen (Busche et al., 2008; Palop et al., 2010). Des Weiteren wurde in anderen multimodalen Studien ebenfalls ein negativer Einfluss der globalen und lokalen AP-Dichte auf die Integrität des DMN im RZ bereits bei gesunden älteren Probanden beobachtet (Hedden et al., 2009; Mormino et al., 2011; Sheline et al., 2010). In einer aufgabenbasierten fMRT-Studie, die die Gedächtnisbildung von gesunden Menschen fortgeschrittenen Alters untersuchte, konnte zudem gezeigt werden, dass eine verminderte Deaktivierung im posteromesialen Parietalkortex eher mit dem Ausmaß der AP-Ablagerung assoziiert ist als mit dem Ergebnis des neuropsychologischen Testverfahrens (Sperling et al., 2009). Ein ähnliches Ergebnis lieferte hierzu auch eine Arbeit, bei der gesunden älteren Probanden mehrfach dieselben Gesichter-Namen-Paare gezeigt wurden. Hierbei war das Ausmaß der globalen AP-Ablagerungen ausschlaggebend dafür, inwieweit die Modulierungsfähigkeit der – normalerweise schrittweise reduzierten – Deaktivierung des DMN bei wiederholter Präsentation beeinträchtigt war (Vannini et al., 2012).

Vergleicht man lediglich die Anzahl der korrelierenden Voxel der reduzierten FK einerseits mit dem Schweregrad der leichten kognitiven Störung und andererseits mit der AP-Dichte, so ist diese im ersteren Fall deutlich größer (Anhang **Tabelle A3**). Hieraus kann man ableiten, dass die Aktivität der IZN eine engere Beziehung zu den kognitiven Funktionen besitzt als zur zugrundeliegenden molekularen Pathologie. Eine mögliche Erklärung dafür ist der große Zeitraum zwischen den ersten AP-Ablagerungen und den synaptischen Ausfallerscheinungen, die teilweise erst auftreten, wenn die AP-

Dichte bereits ein Plateau erreicht hat, wie schematisch in **Abbildung 1** dargestellt (Bateman et al., 2012; Jack et al., 2010; Weiner et al., 2012).

4.4.3 Integration multimodaler Studienergebnisse: „Abnutzung“ hyperaktiver neuronaler Netzwerke

Das DMN hat von allen IZN die größte räumliche Schnittmenge mit den AP-Ablagerungen. Aufgrund dessen könnte dieses IZN prädisponiert für A β -assoziierte Schädigungen sein, wie mehrere multimodale Studien nahelegen (Hedden et al., 2009; Mormino et al., 2011; Sheline et al., 2010; Sperling et al., 2009; Vannini et al., 2012). Es wurde schon mehrfach berichtet, dass speziell der Precuneus und der Lobulus parietalis inferior/Gyrus angularis (wie auch in der vorliegenden Studie) eine abnormale FK bei MCI-Patienten zeigt (Celone et al., 2006; Greicius et al., 2004; Koch et al., 2010; Rombouts et al., 2005; Sorg et al., 2007). Bei diesen Regionen handelt es sich um sog. kortikale Knotenpunkte, d.h. diese weisen eine besonders hohe FK zu den übrigen Hirnregionen auf. Drzezga et al., 2011, konnten zeigen, dass reduzierte FK spezifisch in diesen kortikalen Knotenpunkten mit reduziertem Metabolismus in der FDG PET-Bildgebung räumlich überlappt und diese Einschränkungen mit dem Ausmaß der globalen AP-Ablagerung assoziiert sind. Es kann spekuliert werden, dass die Neurone innerhalb dieser Knotenpunkte intensiver bei kognitiven Prozessen involviert sind und daher statistisch gesehen eine größere synaptische Aktivität bewältigen müssen. Eine erhöhte regionale synaptische Aktivität und Aktionspotenzialformation führt laut molekularbiologischen Studien zu einer verstärkten zellulären Prozessierung von APP (Cirrito et al., 2005; Nitsch et al., 1993). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass eine neuronale Stimulation bei transgenen Mäusen für humanes APP zu einer höheren A β -Konzentration in der interstitiellen Flüssigkeit führt und die stimulierten Hirnareale eine erhöhte Vulnerabilität für A β aufweisen (Bero et al., 2011). Da A β bekanntermaßen einen synaptotoxischen Effekt ausübt (Walsh et al., 2004), gibt es Grund zur Annahme, dass speziell Hirnregionen oder Nervenzellpopulation mit einer hohen funktionellen Einbindung innerhalb eines IZN prädisponiert für eine Schädigung durch A β sind – im Sinne einer

„Abnutzung“. Es bleibt jedoch unklar, weshalb speziell kortikale Knotenpunkte in anterioren Regionen des DMN, die ebenfalls von AP-Ablagerungen betroffen sind, keine funktionellen Störungen in Frühstadien der AE aufweisen. Um die Ursache herauszufinden, warum verschiedene hyperaktive Regionen innerhalb eines IZN eine unterschiedliche Anfälligkeit für die schädigende Wirkung der AP-Plaques haben, müssen weiterführende Studien durchgeführt werden.

4.5 Einschränkungen

Die vorliegende Studie weist mehrere Einschränkungen auf. Ob sich die Patienten mit MCI und signifikant erhöhten AP-Ablagerungen tatsächlich in einem Prodromalstadium der AE befinden, könnte nur eine langfristig angelegte klinische Verlaufsuntersuchung klären.

Ferner unterscheiden sich die Gruppenzusammensetzungen im RZ und während der AB, da einige Probanden aufgrund von übermäßiger Kopfbewegung und technischer Probleme ausgeschlossen werden mussten.

Die Patientengruppe ist in der AB im Vergleich zum RZ etwas älter, dies erklärt jedoch nicht den beobachteten Anstieg der FK, da man mit zunehmendem Alter eher eine Abnahme der FK erwarten würde.

Es wurde keine Volumenkorrektur für die PET- und fMRT-Daten durchgeführt, da die Vergleichbarkeit der beiden Datensätze gewahrt bleiben sollte, was auch in anderen Studien so gehandhabt wurde (Drzezga et al., 2011). Bei der Anwendung einer Volumenkorrektur bei den fMRT-Daten hätten die Gruppenunterschiede im rAN das geforderte strenge Signifikanzniveau knapp nicht mehr erreicht. Bei liberaleren Grenzwerten hätte sich jedoch ein ähnliches Muster der Gruppenunterschiede ergeben.

Verschiedene bildgebende Verfahren haben auch unterschiedliche, methodisch bedingte Sensitivitäten. Hier erfolgte für die jeweilige Modalität eine Anpassung des Signifikanzniveaus, was zu unterschiedlichen p-Wert-Grenzen führte.

Die voxelweise durchgeführte Korrelation der z-Werte mit der CERAD-gesamt-Punktzahl und der PiB-Anreicherung wurde nicht korrigiert für multiples Testen.

Und schließlich konnte aufgrund des Studiendesigns die Kausalität der Assoziationen und die chronologische Abfolge der AP-Ablagerungen, der Veränderungen der FK und der kognitiven Störung nicht beurteilt werden.

5 Zusammenfassung

HINTERGRUND: Amyloid Plaques (AP) gehören zu den Kennzeichen der Alzheimererkrankung (AE). Es wurde mehrfach gezeigt, dass eine höhere Dichte an APs im Hirngewebe zu einer zunehmenden Beeinträchtigung des sog. Default Mode Networks (DMN) führt. Das DMN ist eines der intrinsischen zerebralen Netzwerke (IZN), die charakterisiert sind durch räumlich synchrone neurale Aktivität. Es ist jedoch noch unklar, ob die schädigenden Auswirkungen der AP über das DMN hinaus noch weitere IZN betreffen und ob diese gestörten IZN mit einer gestörten kognitiven Leistungsfähigkeit einhergehen. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich daher einerseits damit, ob die IZN im Ruhezustand (RZ) und während einer aufmerksamkeitserfordernden Aufgabenbedingung (AB) durchgängig gestört sind, und zweitens, ob die Veränderungen der IZN im RZ mit dem Grad der kognitiven Störung und der lokalen AP-Dichte assoziiert sind.

METHODIK: Bei Patienten mit prodromaler Alzheimer-Erkrankung (pAE) und gesunden Kontrollen wurde mittels Pittsburgh Compound B – Positronenemissionstomographie quantitativ die AP-Ablagerung in vivo bestimmt, mit funktioneller Magnetresonanztomographie die IZN im RZ und während einer AB identifiziert und die kognitive Leistungsfähigkeit mit neuropsychologischen Tests gemessen.

ERGEBNISSE: Es wurden überlappende Regionen im mesialen posterioren Parietalkortex des DMN von reduzierter funktioneller Konnektivität (FK) im RZ bzw. erhöhter FK während der AB identifiziert. Die reduzierte FK im RZ ging sowohl mit einer größeren Ausprägung der kognitiven Störung als auch mit einer erhöhten lokalen AP-Ablagerung einher. Diese Ergebnisse waren nicht nur auf das DMN beschränkt, sondern konnten ebenfalls analog hierzu im Gyrus angularis/Lobulus parietalis inferior in einem rechts lateralisierten frontoparietalen Aufmerksamkeitsnetzwerk beobachtet werden.

SCHLUSSFOLGERUNG: Die Ergebnisse deuten auf einen allgemeinen Mechanismus hin, wonach AP zu Kognitionsdefiziten führen, indem sie die regionale Netzwerkaktivität bei Patienten mit pAE stören.

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische zeitliche Abfolge von Biomarkern im Verlauf der Alzheimer-Erkrankung	10
Abbildung 2: Beispiele des visuellen Stimulus des fMRT-Aufgabenparadigmas	19
Abbildung 3: Leistungsergebnisse der dualen Aufgabe mit 4 Schwierigkeitsgraden (SG)	28
Abbildung 4: Erhöhte PiB-Anreicherung bei Patienten im Vergleich zu den Kontrollen	29
Abbildung 5: Intrinsische zerebrale Netzwerke (IZN) und Gruppenunterschiede	31
Abbildung 6: Räumlich übereinstimmende Veränderungen der funktionellen Konnektivität (FK) des pDMN und rAN im Ruhezustand (RZ) und während der Aufgabenbedingung (AB) bei Patienten.	33
Abbildung 7: Die reduzierte funktionelle Konnektivität des pDMN und rAN geht bei den Patienten mit eingeschränkter Kognition einher.	35
Abbildung 8: Die verringerte funktionelle Konnektivität (FK) des pDMN und rAN der Patienten ist assoziiert mit einer lokal erhöhten Pittsburgh Compound B (PiB)-Anreicherung.	36

7 Literaturverzeichnis

Agosta, F., Pievani, M., Geroldi, C., Copetti, M., Frisoni, G. B. & Filippi, M.
Resting state fMRI in Alzheimer's disease: beyond the default mode network. *Neurobiol Aging*, 33 (2012) 1564-1578

Allen, E. A., Erhardt, E. B., Damaraju, E., Gruner, W., Segall, J. M., Silva, R. F., Havlicek, M., Rachakonda, S., Fries, J., Kalyanam, R., Michael, A. M., Caprihan, A., Turner, J. A., Eichele, T., Adelsheim, S., Bryan, A. D., Bustillo, J., Clark, V. P., Feldstein Ewing, S. W., Filbey, F., Ford, C. C., Hutchison, K., Jung, R. E., Kiehl, K. A., Kodituwakku, P., Komesu, Y. M., Mayer, A. R., Pearlson, G. D., Phillips, J. P., Sadek, J. R., Stevens, M., Teuscher, U., Thoma, R. J. & Calhoun, V. D.
A baseline for the multivariate comparison of resting-state networks. *Front Syst Neurosci*, 5 (2011) 2

Alzheimer, A.
Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allg. Zeitsch. Psychiat. Psych.-Gerichtl. Med.*, 64 (1907) 146-148

Archer, H. A., Edison, P., Brooks, D. J., Barnes, J., Frost, C., Yeatman, T., Fox, N. C. & Rossor, M. N.
Amyloid load and cerebral atrophy in Alzheimer's disease: an 11C-PIB positron emission tomography study. *Ann Neurol*, 60 (2006) 145-147

Ashburner, J. & Friston, K. J.
Unified segmentation. *Neuroimage*, 26 (2005) 839-851

Bacsikai, B. J., Frosch, M. P., Freeman, S. H., Raymond, S. B., Augustinack, J. C., Johnson, K. A., Irizarry, M. C., Klunk, W. E., Mathis, C. A., Dekosky, S. T., Greenberg, S. M., Hyman, B. T. & Growdon, J. H.
Molecular imaging with Pittsburgh Compound B confirmed at autopsy: a case report. *Arch Neurol*, 64 (2007) 431-434

Bai, F., Zhang, Z., Watson, D. R., Yu, H., Shi, Y., Yuan, Y., Zang, Y., Zhu, C. & Qian, Y.
Abnormal functional connectivity of hippocampus during episodic memory retrieval processing network in amnesic mild cognitive impairment. *Biol Psychiatry*, 65 (2009) 951-958

Bateman, R. J., Xiong, C., Benzinger, T. L., Fagan, A. M., Goate, A., Fox, N. C., Marcus, D. S., Cairns, N. J., Xie, X., Blazey, T. M., Holtzman, D. M., Santacruz, A., Buckles, V., Oliver, A., Moulder, K., Aisen, P. S., Ghetti, B., Klunk, W. E., McDade, E., Martins, R. N., Masters, C. L., Mayeux, R., Ringman, J. M., Rossor, M. N., Schofield, P. R., Sperling, R. A., Salloway, S., Morris, J. C. & Dominantly Inherited Alzheimer Network.
Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 367 (2012) 795-804

Bero, A. W., Yan, P., Roh, J. H., Cirrito, J. R., Stewart, F. R., Raichle, M. E., Lee, J. M. & Holtzman, D. M.
Neuronal activity regulates the regional vulnerability to amyloid-beta deposition. *Nat Neurosci*, 14 (2011) 750-756

Biswal, B. B., Mennes, M., Zuo, X. N., Gohel, S., Kelly, C., Smith, S. M., Beckmann, C. F., Adelstein, J. S., Buckner, R. L., Colcombe, S., Dogonowski, A. M., Ernst, M., Fair, D., Hampson, M., Hoptman, M. J., Hyde, J. S., Kiviniemi, V. J., Kotter, R., Li, S. J., Lin, C. P., Lowe, M. J., Mackay, C., Madden, D. J., Madsen, K. H., Margulies, D. S., Mayberg, H. S., McMahon, K., Monk, C. S., Mostofsky, S. H., Nagel, B. J., Pekar, J. J., Peltier, S. J., Petersen, S. E., Riedl, V., Rombouts, S. A., Rypma, B., Schlaggar, B. L., Schmidt, S., Seidler, R. D., Siegle, G. J., Sorg, C., Teng, G. J., Veijola, J., Villringer, A., Walter, M., Wang, L., Weng, X. C., Whitfield-Gabrieli, S., Williamson, P., Windischberger, C., Zang, Y. F., Zhang, H. Y., Castellanos, F. X. & Milham, M. P. Toward discovery science of human brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107 (2010) 4734-4739

Biswal, B., Yetkin, F. Z., Haughton, V. M. & Hyde, J. S. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med*, 34 (1995) 537-541

Blennow, K., de Leon, M. J. & Zetterberg, H. Alzheimer's disease. *Lancet*, 368 (2006) 387-403

Blessed, G., Tomlinson, B. E. & Roth, M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry*, 114 (1968) 797-811

Boellaard, R. Standards for PET image acquisition and quantitative data analysis. *J Nucl Med*, 50 Suppl 1 (2009) 11S-20S

Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R. & Schacter, D. L. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci*, 1124 (2008) 1-38

Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Shannon, B. J., LaRossa, G., Sachs, R., Fotenos, A. F., Sheline, Y. I., Klunk, W. E., Mathis, C. A., Morris, J. C. & Mintun, M. A. Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *J Neurosci*, 25 (2005) 7709-7717

Busche, M. A., Eichhoff, G., Adelsberger, H., Abramowski, D., Wiederhold, K. H., Haass, C., Staufenbiel, M., Konnerth, A. & Garaschuk, O. Clusters of hyperactive neurons near amyloid plaques in a mouse model of Alzheimer's disease. *Science*, 321 (2008) 1686-1689

Calhoun, V. D., Adali, T., Pearlson, G. D. & Pekar, J. J. A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Hum Brain Mapp*, 14 (2001) 140-151

Celone, K. A., Calhoun, V. D., Dickerson, B. C., Atri, A., Chua, E. F., Miller, S. L., DePeau, K., Rentz, D. M., Selkoe, D. J., Blacker, D., Albert, M. S. & Sperling, R. A. Alterations in memory networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an independent component analysis. *J Neurosci*, 26 (2006) 10222-10231

- Cirrito, J. R., Yamada, K. A., Finn, M. B., Sloviter, R. S., Bales, K. R., May, P. C., Schoepp, D. D., Paul, S. M., Mennerick, S. & Holtzman, D. M.
Synaptic activity regulates interstitial fluid amyloid-beta levels in vivo. *Neuron*, 48 (2005) 913-922
- Cohen, A. D., Price, J. C., Weissfeld, L. A., James, J., Rosario, B. L., Bi, W., Nebes, R. D., Saxton, J. A., Snitz, B. E., Aizenstein, H. A., Wolk, D. A., Dekosky, S. T., Mathis, C. A. & Klunk, W. E.
Basal cerebral metabolism may modulate the cognitive effects of Abeta in mild cognitive impairment: an example of brain reserve. *J Neurosci*, 29 (2009) 14770-14778
- Corder, E. H., Saunders, A. M., Strittmatter, W. J., Schmechel, D. E., Gaskell, P. C., Small, G. W., Roses, A. D., Haines, J. L. & Pericak-Vance, M. A.
Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, 261 (1993) 921-923
- Damoiseaux, J. S., Rombouts, S. A., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., Smith, S. M. & Beckmann, C. F.
Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103 (2006) 13848-13853
- Daselaar, S. M., Prince, S. E. & Cabeza, R.
When less means more: deactivations during encoding that predict subsequent memory. *Neuroimage*, 23 (2004) 921-927
- Dickerson, B. C., Salat, D. H., Bates, J. F., Atiya, M., Killiany, R. J., Greve, D. N., Dale, A. M., Stern, C. E., Blacker, D., Albert, M. S. & Sperling, R. A.
Medial temporal lobe function and structure in mild cognitive impairment. *Ann Neurol*, 56 (2004) 27-35
- Dickerson, B. C., Salat, D. H., Greve, D. N., Chua, E. F., Rand-Giovannetti, E., Rentz, D. M., Bertram, L., Mullin, K., Tanzi, R. E., Blacker, D., Albert, M. S. & Sperling, R. A.
Increased hippocampal activation in mild cognitive impairment compared to normal aging and AD. *Neurology*, 65 (2005) 404-411
- Dickerson, B. C. & Sperling, R. A.
Large-scale functional brain network abnormalities in Alzheimer's disease: insights from functional neuroimaging. *Behav Neurol*, 21 (2009) 63-75
- Drzezga, A., Becker, J. A., Van Dijk, K. R., Sreenivasan, A., Talukdar, T., Sullivan, C., Schultz, A. P., Sepulcre, J., Putcha, D., Greve, D., Johnson, K. A. & Sperling, R. A.
Neuronal dysfunction and disconnection of cortical hubs in non-demented subjects with elevated amyloid burden. *Brain*, 134 (2011) 1635-1646
- Drzezga, A., Grimmer, T., Henriksen, G., Stangier, I., Perneczky, R., Diehl-Schmid, J., Mathis, C. A., Klunk, W. E., Price, J., DeKosky, S., Wester, H. J., Schwaiger, M. & Kurz, A.
Imaging of amyloid plaques and cerebral glucose metabolism in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 39 (2008) 619-633

Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., Delacourte, A., Galasko, D., Gauthier, S., Jicha, G., Meguro, K., O'Brien, J., Pasquier, F., Robert, P., Rossor, M., Salloway, S., Stern, Y., Visser, P. J. & Scheltens, P.

Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*, 6 (2007) 734-746

Farrer, L. A., Cupples, L. A., Haines, J. L., Hyman, B., Kukull, W. A., Mayeux, R., Myers, R. H., Pericak-Vance, M. A., Risch, N. & van Duijn, C. M.

Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA*, 278 (1997) 1349-1356

Ferri, C. P., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., Hall, K., Hasegawa, K., Hendrie, H., Huang, Y., Jorm, A., Mathers, C., Menezes, P. R., Rimmer, E., Scazufca, M. & Alzheimer's Disease, International.

Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, 366 (2005) 2112-2117

Forsberg, A., Engler, H., Almkvist, O., Blomquist, G., Hagman, G., Wall, A., Ringheim, A., Langstrom, B. & Nordberg, A.

PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*, 29 (2008) 1456-1465

Forster, S., Grimmer, T., Miederer, I., Henriksen, G., Yousefi, B. H., Graner, P., Wester, H. J., Forstl, H., Kurz, A., Dickerson, B. C., Bartenstein, P. & Drzezga, A. Regional expansion of hypometabolism in Alzheimer's disease follows amyloid deposition with temporal delay. *Biol Psychiatry*, 71 (2012) 792-797

Fox, M. D. & Raichle, M. E.

Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci*, 8 (2007) 700-711

Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C. & Raichle, M. E.

The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102 (2005) 9673-9678

Friston, K. J.

Models of brain function in neuroimaging. *Annu Rev Psychol*, 56 (2005) 57-87

Friston, K. J.

Functional and effective connectivity: a review. *Brain Connect*, 1 (2011) 13-36

Friston, K. J., Williams, S., Howard, R., Frackowiak, R. S. & Turner, R.

Movement-related effects in fMRI time-series. *Magn Reson Med*, 35 (1996) 346-355

Ganguli, M., Dodge, H. H., Shen, C. & DeKosky, S. T.

Mild cognitive impairment, amnesic type: an epidemiologic study. *Neurology*, 63 (2004) 115-121

- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., Belleville, S., Brodaty, H., Bennett, D., Chertkow, H., Cummings, J. L., de Leon, M., Feldman, H., Ganguli, M., Hampel, H., Scheltens, P., Tierney, M. C., Whitehouse, P., Winblad, B. & International Psychogeriatric Association
Expert Conference on mild cognitive, impairment. Mild cognitive impairment. *Lancet*, 367 (2006) 1262-1270
- Glenner, G. G. & Wong, C. W.
Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun*, 120 (1984) 885-890
- Goate, A., Chartier-Harlin, M. C., Mullan, M., Brown, J., Crawford, F., Fidani, L., Giuffra, L., Haynes, A., Irving, N., James, L. & et al.
Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*, 349 (1991) 704-706
- Golby, A., Silverberg, G., Race, E., Gabrieli, S., O'Shea, J., Knierim, K., Stebbins, G. & Gabrieli, J.
Memory encoding in Alzheimer's disease: an fMRI study of explicit and implicit memory. *Brain*, 128 (2005) 773-787
- Greicius, M. D., Srivastava, G., Reiss, A. L. & Menon, V.
Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101 (2004) 4637-4642
- Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K., Tung, Y. C., Quinlan, M., Wisniewski, H. M. & Binder, L. I.
Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 83 (1986) 4913-4917
- Haass, C., Schlossmacher, M. G., Hung, A. Y., Vigo-Pelfrey, C., Mellon, A., Ostaszewski, B. L., Lieberburg, I., Koo, E. H., Schenk, D., Teplow, D. B. & et al.
Amyloid beta-peptide is produced by cultured cells during normal metabolism. *Nature*, 359 (1992) 322-325
- Hamalainen, A., Pihlajamaki, M., Tanila, H., Hanninen, T., Niskanen, E., Tervo, S., Karjalainen, P. A., Vanninen, R. L. & Soininen, H.
Increased fMRI responses during encoding in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*, 28 (2007) 1889-1903
- Hansson, O., Zetterberg, H., Buchhave, P., Londos, E., Blennow, K. & Minthon, L.
Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol*, 5 (2006) 228-234
- Hardy, J. & Allsop, D.
Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci*, 12 (1991) 383-388
- Hardy, J., Duff, K., Hardy, K. G., Perez-Tur, J. & Hutton, M.
Genetic dissection of Alzheimer's disease and related dementias: amyloid and its relationship to tau. *Nat Neurosci*, 1 (1998) 355-358
- Hardy, J. & Selkoe, D. J.
The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, 297 (2002) 353-356

Hedden, T., Van Dijk, K. R., Becker, J. A., Mehta, A., Sperling, R. A., Johnson, K. A. & Buckner, R. L.

Disruption of functional connectivity in clinically normal older adults harboring amyloid burden. *J Neurosci*, 29 (2009) 12686-12694

Hock, C., Konietzko, U., Streffer, J. R., Tracy, J., Signorell, A., Muller-Tillmanns, B., Lemke, U., Henke, K., Moritz, E., Garcia, E., Wollmer, M. A., Umbricht, D., de Quervain, D. J., Hofmann, M., Maddalena, A., Papassotiropoulos, A. & Nitsch, R. M. Antibodies against beta-amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neuron*, 38 (2003) 547-554

Holtzman, D. M., Bales, K. R., Tenkova, T., Fagan, A. M., Parsadanian, M., Sartorius, L. J., Mackey, B., Olney, J., McKeel, D., Wozniak, D. & Paul, S. M.

Apolipoprotein E isoform-dependent amyloid deposition and neuritic degeneration in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97 (2000) 2892-2897

Honey, C. J., Kotter, R., Breakspear, M. & Sporns, O.

Network structure of cerebral cortex shapes functional connectivity on multiple time scales. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104 (2007) 10240-10245

Hyman, B. T. & Trojanowski, J. Q.

Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer disease from the National Institute on Aging and the Reagan Institute Working Group on diagnostic criteria for the neuropathological assessment of Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 56 (1997) 1095-1097

Ikonomovic, M. D., Klunk, W. E., Abrahamson, E. E., Mathis, C. A., Price, J. C., Tsopelas, N. D., Lopresti, B. J., Ziolk, S., Bi, W., Paljug, W. R., Debnath, M. L., Hope, C. E., Isanski, B. A., Hamilton, R. L. & DeKosky, S. T.

Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain*, 131 (2008) 1630-1645

Jack, C. R., Jr., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, M. W., Petersen, R. C. & Trojanowski, J. Q.

Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*, 9 (2010) 119-128

Jarrett, J. T., Berger, E. P. & Lansbury, P. T., Jr.

The carboxy terminus of the beta amyloid protein is critical for the seeding of amyloid formation: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Biochemistry*, 32 (1993) 4693-4697

Jellinger, K. A.

Head injury and dementia. *Curr Opin Neurol*, 17 (2004) 719-723

Johnson, K. A., Fox, N. C., Sperling, R. A. & Klunk, W. E.

Brain imaging in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2 (2012) a006213

Johnson, S. C., Schmitz, T. W., Moritz, C. H., Meyerand, M. E., Rowley, H. A., Alexander, A. L., Hansen, K. W., Gleason, C. E., Carlsson, C. M., Ries, M. L., Asthana, S., Chen, K., Reiman, E. M. & Alexander, G. E.

Activation of brain regions vulnerable to Alzheimer's disease: the effect of mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*, 27 (2006) 1604-1612

Karrasch, M., Sinerva, E., Gronholm, P., Rinne, J. & Laine, M.

CERAD test performances in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand*, 111 (2005) 172-179

Kemppainen, N. M., Aalto, S., Wilson, I. A., Nagren, K., Helin, S., Bruck, A., Oikonen, V., Kailajarvi, M., Scheinin, M., Viitanen, M., Parkkola, R. & Rinne, J. O.

Voxel-based analysis of PET amyloid ligand [¹¹C]PIB uptake in Alzheimer disease. *Neurology*, 67 (2006) 1575-1580

Klunk, W. E., Engler, H., Nordberg, A., Wang, Y., Blomqvist, G., Holt, D. P., Bergstrom, M., Savitcheva, I., Huang, G. F., Estrada, S., Ausen, B., Debnath, M. L., Barletta, J., Price, J. C., Sandell, J., Lopresti, B. J., Wall, A., Koivisto, P., Antoni, G., Mathis, C. A. & Langstrom, B.

Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*, 55 (2004) 306-319

Klunk, W. E., Wang, Y., Huang, G. F., Debnath, M. L., Holt, D. P. & Mathis, C. A. Uncharged thioflavin-T derivatives bind to amyloid-beta protein with high affinity and readily enter the brain. *Life Sci*, 69 (2001) 1471-1484

Koch, K., Myers, N. E., Gottler, J., Pasquini, L., Grimmer, T., Forster, S., Manoliu, A., Neitzel, J., Kurz, A., Forstl, H., Riedl, V., Wohlschlager, A. M., Drzezga, A. & Sorg, C. Disrupted Intrinsic Networks Link Amyloid-beta Pathology and Impaired Cognition in Prodromal Alzheimer's Disease. *Cereb Cortex* (2014)

Koch, W., Teipel, S., Mueller, S., Buerger, K., Bokde, A. L., Hampel, H., Coates, U., Reiser, M. & Meindl, T.

Effects of aging on default mode network activity in resting state fMRI: does the method of analysis matter? *Neuroimage*, 51 (2010) 280-287

Kwong, K. K., Belliveau, J. W., Chesler, D. A., Goldberg, I. E., Weisskoff, R. M., Poncelet, B. P., Kennedy, D. N., Hoppel, B. E., Cohen, M. S., Turner, R. & et al. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 89 (1992) 5675-5679

Laird, A. R., Fox, P. M., Eickhoff, S. B., Turner, J. A., Ray, K. L., McKay, D. R., Glahn, D. C., Beckmann, C. F., Smith, S. M. & Fox, P. T.

Behavioral interpretations of intrinsic connectivity networks. *J Cogn Neurosci*, 23 (2011) 4022-4037

Lannfelt, L., Relkin, N. R. & Siemers, E. R.

Amyloid-ss-directed immunotherapy for Alzheimer's disease. *J Intern Med*, 275 (2014) 284-295

Larrieu, S., Letenneur, L., Orgogozo, J. M., Fabrigoule, C., Amieva, H., Le Carret, N., Barberger-Gateau, P. & Dartigues, J. F.

Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology*, 59 (2002) 1594-1599

- Lenzi, D., Serra, L., Perri, R., Pantano, P., Lenzi, G. L., Paulesu, E., Caltagirone, C., Bozzali, M. & Macaluso, E.
Single domain amnesic MCI: a multiple cognitive domains fMRI investigation. *Neurobiol Aging*, 32 (2011) 1542-1557
- Levy-Lahad, E., Wasco, W., Poorkaj, P., Romano, D. M., Oshima, J., Pettingell, W. H., Yu, C. E., Jondro, P. D., Schmidt, S. D., Wang, K. & et al.
Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science*, 269 (1995) 973-977
- Li, C., Zheng, J., Wang, J. & Gui, L.
Comparison between Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia: attentional cortex study in functional magnetic resonance imaging. *J Int Med Res*, 39 (2011) 1413-1419
- Li, R., Wu, X., Fleisher, A. S., Reiman, E. M., Chen, K. & Yao, L.
Attention-related networks in Alzheimer's disease: a resting functional MRI study. *Hum Brain Mapp*, 33 (2012) 1076-1088
- Lockhart, A., Lamb, J. R., Osredkar, T., Sue, L. I., Joyce, J. N., Ye, L., Libri, V., Leppert, D. & Beach, T. G.
PIB is a non-specific imaging marker of amyloid-beta (Abeta) peptide-related cerebral amyloidosis. *Brain*, 130 (2007) 2607-2615
- Logothetis, N. K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T. & Oeltermann, A.
Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, 412 (2001) 150-157
- Lopresti, B. J., Klunk, W. E., Mathis, C. A., Hoge, J. A., Ziolk, S. K., Lu, X., Meltzer, C. C., Schimmel, K., Tsopelas, N. D., DeKosky, S. T. & Price, J. C.
Simplified quantification of Pittsburgh Compound B amyloid imaging PET studies: a comparative analysis. *J Nucl Med*, 46 (2005) 1959-1972
- Lu'o'ng, K. V. & Nguyen, L. T.
The beneficial role of vitamin D in Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 26 (2011) 511-520
- Luchsinger, J. A. & Mayeux, R.
Cardiovascular risk factors and Alzheimer's disease. *Curr Atheroscler Rep*, 6 (2004a) 261-266
- Luchsinger, J. A. & Mayeux, R.
Dietary factors and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, 3 (2004b) 579-587
- Masters, C. L., Simms, G., Weinman, N. A., Multhaup, G., McDonald, B. L. & Beyreuther, K.
Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 82 (1985) 4245-4249
- Mayeux, R.
Epidemiology of neurodegeneration. *Annu Rev Neurosci*, 26 (2003) 81-104

- Miller, S. L., Celone, K., DePeau, K., Diamond, E., Dickerson, B. C., Rentz, D., Pihlajamaki, M. & Sperling, R. A.
Age-related memory impairment associated with loss of parietal deactivation but preserved hippocampal activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105 (2008) 2181-2186
- Mirra, S. S., Heyman, A., McKeel, D., Sumi, S. M., Crain, B. J., Brownlee, L. M., Vogel, F. S., Hughes, J. P., van Belle, G. & Berg, L.
The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 41 (1991) 479-486
- Mitchell, A. J. & Shiri-Feshki, M.
Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia--meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand*, 119 (2009) 252-265
- Mormino, E. C., Smiljic, A., Hayenga, A. O., Onami, S. H., Greicius, M. D., Rabinovici, G. D., Janabi, M., Baker, S. L., Yen, I. V., Madison, C. M., Miller, B. L. & Jagust, W. J.
Relationships between beta-amyloid and functional connectivity in different components of the default mode network in aging. *Cereb Cortex*, 21 (2011) 2399-2407
- Morris, J. C.
The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*, 43 (1993) 2412-2414
- Morris, J. C., Heyman, A., Mohs, R. C., Hughes, J. P., van Belle, G., Fillenbaum, G., Mellits, E. D. & Clark, C.
The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 39 (1989) 1159-1165
- Morris, J. C., Roe, C. M., Grant, E. A., Head, D., Storandt, M., Goate, A. M., Fagan, A. M., Holtzman, D. M. & Mintun, M. A.
Pittsburgh compound B imaging and prediction of progression from cognitive normality to symptomatic Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 66 (2009) 1469-1475
- Mortimer, J. A., Snowdon, D. A. & Markesbery, W. R.
Head circumference, education and risk of dementia: findings from the Nun Study. *J Clin Exp Neuropsychol*, 25 (2003) 671-679
- Mosconi, L., Tsui, W. H., Herholz, K., Pupi, A., Drzezga, A., Lucignani, G., Reiman, E. M., Holthoff, V., Kalbe, E., Sorbi, S., Diehl-Schmid, J., Perneczky, R., Clerici, F., Caselli, R., Beuthien-Baumann, B., Kurz, A., Minoshima, S. & de Leon, M. J.
Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias. *J Nucl Med*, 49 (2008) 390-398
- Myers, N., Pasquini, L., Gottler, J., Grimmer, T., Koch, K., Ortner, M., Neitzel, J., Muhlau, M., Forster, S., Kurz, A., Forstl, H., Zimmer, C., Wohlschlager, A. M., Riedl, V., Drzezga, A. & Sorg, C.
Within-patient correspondence of amyloid-beta and intrinsic network connectivity in Alzheimer's disease. *Brain* (2014)

- Neufang, S., Akhrif, A., Riedl, V., Forstl, H., Kurz, A., Zimmer, C., Sorg, C. & Wohlschläger, A. M.
Disconnection of frontal and parietal areas contributes to impaired attention in very early Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 25 (2011) 309-321
- Nitsch, R. M., Farber, S. A., Growdon, J. H. & Wurtman, R. J.
Release of amyloid beta-protein precursor derivatives by electrical depolarization of rat hippocampal slices. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 90 (1993) 5191-5193
- Ogawa, S., Lee, T. M., Nayak, A. S. & Glynn, P.
Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med*, 14 (1990) 68-78
- Palop, J. J. & Mucke, L.
Amyloid-beta-induced neuronal dysfunction in Alzheimer's disease: from synapses toward neural networks. *Nat Neurosci*, 13 (2010) 812-818
- Petersen, R. C.
Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*, 256 (2004) 183-194
- Petrella, J. R., Krishnan, S., Slavin, M. J., Tran, T. T., Murty, L. & Doraiswamy, P. M.
Mild cognitive impairment: evaluation with 4-T functional MR imaging. *Radiology*, 240 (2006) 177-186
- Petrella, J. R., Wang, L., Krishnan, S., Slavin, M. J., Prince, S. E., Tran, T. T. & Doraiswamy, P. M.
Cortical deactivation in mild cognitive impairment: high-field-strength functional MR imaging. *Radiology*, 245 (2007) 224-235
- Pihlajamäki, M., DePeau, K. M., Blacker, D. & Sperling, R. A.
Impaired medial temporal repetition suppression is related to failure of parietal deactivation in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*, 16 (2008) 283-292
- Pike, K. E., Savage, G., Villemagne, V. L., Ng, S., Moss, S. A., Maruff, P., Mathis, C. A., Klunk, W. E., Masters, C. L. & Rowe, C. C.
Beta-amyloid imaging and memory in non-demented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease. *Brain*, 130 (2007) 2837-2844
- Price, J. C., Klunk, W. E., Lopresti, B. J., Lu, X., Hoge, J. A., Ziolkowski, S. K., Holt, D. P., Meltzer, C. C., DeKosky, S. T. & Mathis, C. A.
Kinetic modeling of amyloid binding in humans using PET imaging and Pittsburgh Compound-B. *J Cereb Blood Flow Metab*, 25 (2005) 1528-1547
- Prvulovic, D., Bokde, A. L., Faltraco, F. & Hampel, H.
Functional magnetic resonance imaging as a dynamic candidate biomarker for Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol*, 95 (2011) 557-569
- Raichle, M. E. The restless brain. *Brain Connect*, 1 (2011) 3-12
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A. & Shulman, G. L.
A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98 (2001) 676-682

- Resnick, S. M., Sojkova, J., Zhou, Y., An, Y., Ye, W., Holt, D. P., Dannals, R. F., Mathis, C. A., Klunk, W. E., Ferrucci, L., Kraut, M. A. & Wong, D. F.
Longitudinal cognitive decline is associated with fibrillar amyloid-beta measured by [11C]PiB. *Neurology*, 74 (2010) 807-815
- Rombouts, S. A., Barkhof, F., Goekoop, R., Stam, C. J. & Scheltens, P.
Altered resting state networks in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: an fMRI study. *Hum Brain Mapp*, 26 (2005) 231-239
- Rombouts, S. A., Barkhof, F., Veltman, D. J., Machielsen, W. C., Witter, M. P., Bierlaagh, M. A., Lazeron, R. H., Valk, J. & Scheltens, P.
Functional MR imaging in Alzheimer's disease during memory encoding. *AJNR Am J Neuroradiol*, 21 (2000) 1869-1875
- Rowe, C. C., Ackerman, U., Browne, W., Mulligan, R., Pike, K. L., O'Keefe, G., Tochon-Danguy, H., Chan, G., Berlangieri, S. U., Jones, G., Dickinson-Rowe, K. L., Kung, H. P., Zhang, W., Kung, M. P., Skovronsky, D., Dyrks, T., Holl, G., Krause, S., Friebe, M., Lehman, L., Lindemann, S., Dinkelborg, L. M., Masters, C. L. & Villemagne, V. L.
Imaging of amyloid beta in Alzheimer's disease with 18F-BAY94-9172, a novel PET tracer: proof of mechanism. *Lancet Neurol*, 7 (2008) 129-135
- Scheef, L., Spottke, A., Daerr, M., Joe, A., Striepens, N., Kolsch, H., Popp, J., Daamen, M., Gorris, D., Heneka, M. T., Boecker, H., Biersack, H. J., Maier, W., Schild, H. H., Wagner, M. & Jessen, F.
Glucose metabolism, gray matter structure, and memory decline in subjective memory impairment. *Neurology*, 79 (2012) 1332-1339
- Sheline, Y. I., Raichle, M. E., Snyder, A. Z., Morris, J. C., Head, D., Wang, S. & Mintun, M. A.
Amyloid plaques disrupt resting state default mode network connectivity in cognitively normal elderly. *Biol Psychiatry*, 67 (2010) 584-587
- Sherrington, R., Rogae, E. I., Liang, Y., Rogae, E. A., Levesque, G., Ikeda, M., Chi, H., Lin, C., Li, G., Holman, K., Tsuda, T., Mar, L., Foncin, J. F., Bruni, A. C., Montesi, M. P., Sorbi, S., Rainero, I., Pinessi, L., Nee, L., Chumakov, I., Pollen, D., Brookes, A., Sanseau, P., Polinsky, R. J., Wasco, W., Da Silva, H. A., Haines, J. L., Perkicak-Vance, M. A., Tanzi, R. E., Roses, A. D., Fraser, P. E., Rommens, J. M. & St George-Hyslop, P. H.
Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature*, 375 (1995) 754-760
- Small, S. A., Perera, G. M., DeLaPaz, R., Mayeux, R. & Stern, Y.
Differential regional dysfunction of the hippocampal formation among elderly with memory decline and Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 45 (1999) 466-472
- Smith, S. M., Fox, P. T., Miller, K. L., Glahn, D. C., Fox, P. M., Mackay, C. E., Filippini, N., Watkins, K. E., Toro, R., Laird, A. R. & Beckmann, C. F.
Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106 (2009) 13040-13045

Sorg, C., Myers, N., Redel, P., Bublak, P., Riedl, V., Manoliu, A., Pernecky, R., Grimmer, T., Kurz, A., Forstl, H., Drzezga, A., Muller, H. J., Wohlschlager, A. M. & Finke, K.

Asymmetric loss of parietal activity causes spatial bias in prodromal and mild Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*, 71 (2012) 798-804

Sorg, C., Riedl, V., Muhlau, M., Calhoun, V. D., Eichele, T., Laer, L., Drzezga, A., Forstl, H., Kurz, A., Zimmer, C. & Wohlschlager, A. M.

Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104 (2007) 18760-18765

Sperling, R. A., Bates, J. F., Chua, E. F., Cocchiarella, A. J., Rentz, D. M., Rosen, B. R., Schacter, D. L. & Albert, M. S.

fMRI studies of associative encoding in young and elderly controls and mild Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74 (2003) 44-50

Sperling, R. A., Dickerson, B. C., Pihlajamaki, M., Vannini, P., LaViolette, P. S., Vitolo, O. V., Hedden, T., Becker, J. A., Rentz, D. M., Selkoe, D. J. & Johnson, K. A.

Functional alterations in memory networks in early Alzheimer's disease. *Neuromolecular Med*, 12 (2010) 27-43

Sperling, R. A., Laviolette, P. S., O'Keefe, K., O'Brien, J., Rentz, D. M., Pihlajamaki, M., Marshall, G., Hyman, B. T., Selkoe, D. J., Hedden, T., Buckner, R. L., Becker, J. A. & Johnson, K. A.

Amyloid deposition is associated with impaired default network function in older persons without dementia. *Neuron*, 63 (2009) 178-188

Storandt, M., Mintun, M. A., Head, D. & Morris, J. C.

Cognitive decline and brain volume loss as signatures of cerebral amyloid-beta peptide deposition identified with Pittsburgh compound B: cognitive decline associated with Abeta deposition. *Arch Neurol*, 66 (2009) 1476-1481

Thal, D. R., Rub, U., Orantes, M. & Braak, H.

Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*, 58 (2002) 1791-1800

Vannini, P., Hedden, T., Becker, J. A., Sullivan, C., Putcha, D., Rentz, D., Johnson, K. A. & Sperling, R. A.

Age and amyloid-related alterations in default network habituation to stimulus repetition. *Neurobiol Aging*, 33 (2012) 1237-1252

Vincent, J. L., Snyder, A. Z., Fox, M. D., Shannon, B. J., Andrews, J. R., Raichle, M. E. & Buckner, R. L.

Coherent spontaneous activity identifies a hippocampal-parietal memory network. *J Neurophysiol*, 96 (2006) 3517-3531

Visser, P. J., Scheltens, P. & Verhey, F. R.

Do MCI criteria in drug trials accurately identify subjects with predementia Alzheimer's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76 (2005) 1348-1354

Walsh, D. M. & Selkoe, D. J.

Deciphering the molecular basis of memory failure in Alzheimer's disease. *Neuron*, 44 (2004) 181-193

Weiner, M. W., Veitch, D. P., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Cairns, N. J., Green, R. C., Harvey, D., Jack, C. R., Jagust, W., Liu, E., Morris, J. C., Petersen, R. C., Saykin, A. J., Schmidt, M. E., Shaw, L., Siuciak, J. A., Soares, H., Toga, A. W., Trojanowski, J. Q. & Alzheimer's Disease Neuroimaging, Initiative.

The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: a review of papers published since its inception. *Alzheimers Dement*, 8 (2012) S1-68

WHO (World Health Organisation)

The ICD–10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. Geneva: World Health Organisation (1992)

WHO (World Health Organisation).

Dementia: a public health priority. Geneva: World Health Organization and Alzheimer's Disease International. (2012).

Worsley, K. J., Marrett, S., Neelin, P., Vandal, A. C., Friston, K. J. & Evans, A. C.

A unified statistical approach for determining significant signals in images of cerebral activation. *Hum Brain Mapp*, 4 (1996) 58-73

Zigman, W. B. & Lott, I. T.

Alzheimer's disease in Down syndrome: neurobiology and risk. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 13 (2007) 237-246

Ziolko, S. K., Weissfeld, L. A., Klunk, W. E., Mathis, C. A., Hoge, J. A., Lopresti, B. J., DeKosky, S. T. & Price, J. C.

Evaluation of voxel-based methods for the statistical analysis of PIB PET amyloid imaging studies in Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 33 (2006) 94-102

8 Anhang

Tabelle A1: Räumliche Korrelation korrespondierender IZN des RZ und der AB

Intrinsisches zerebrales Netzwerk	Räumliche Korrelationskoeffizienten für die korrespondierenden RZ / AB - IZN
Posteriores Default Mode Network	0,823
Anteriores Default Mode Network	0,872
Rechtes Aufmerksamkeitsnetzwerk	0,762
Linkes Aufmerksamkeitsnetzwerk	0,705
Dorsales Aufmerksamkeitsnetzwerk	0,794
Primäres auditorisches Netzwerk	0,752
Salienznetzwerk	0,522

Um sich entsprechende IZN des RZ und der AB zuzuordnen, wurde eine mittlere Maske des jeweiligen Netzwerks über alle Probanden im RZ erstellt ($p < 0,05$, FWE). Diese wurde räumlich mit den 59 Komponenten der ICA-Analyse der AB mithilfe der gift-toolbox korreliert. In Spalte 2 sind die Korrelationskoeffizienten der korrespondierenden IZN aufgeführt.

Tabelle A2: Spitzenaktivität und Gruppenunterschiede der IZN des RZs und der AB

Posteriores Default Mode Network						
Anatomische Region	L/R	Cluster	Z-Wert	T-Wert	p-Wert	MNI (x;y;z)
RUHEZUSTAND						
Kontrollen, Einstichproben-t-Test						
Precuneus	L	6195	>8	39,71	<0,001	-6;-66;28
Precuneus	R		>8	34,98	<0,001	8;-62;32
Posteriorer cingulärer Kortex	R		6,58	16,56	<0,001	2;-32;36
Posteriorer cingulärer Kortex	L		6,85	18,86	<0,001	-4;-44;32
Lobulus parietalis inferior	R		7,61	27,78	<0,001	40;-62;34
Lobulus parietalis inferior	L	521	5,20	8,99	0,018	-42;-60;28
Anteriorer mediopräfrontaler Kortex	R	4	5,14	8,78	0,025	6;48;2
Patienten, Einstichproben-t-Test						
Precuneus	L	11051	>8	36,86	<0,001	-4;-68;32
Precuneus	R		>8	29,73	<0,001	6;-66;34
Posteriorer cingulärer Kortex	R		>8	26,28	<0,001	4;-44;24
Posteriorer cingulärer Kortex	L		>8	25,72	<0,001	-2;-56;30
Lobulus parietalis inferior	L		>8	19,82	<0,001	-40;-62;38
Lobulus parietalis inferior	R		7,01	13,40	<0,001	48;-60;28
Anteriorer mediopräfrontaler Kortex	L	10	5,19	7,28	0,015	-6;48;4
Kontrollen>Patienten, Zweistichproben-T-test						
Precuneus	R	24	4,14	4,69	0,022	8;-66;32
AUFGABENBEDINGUNG						
Kontrollen, Einstichproben-t-Test						
Precuneus	L	4692	6,42	16,58	<0,001	-14;-64;20
Precuneus	R		7,68	32,32	<0,001	6;-58;32
Posteriorer cingulärer Kortex	R		>8	36,60	<0,001	4;-38;26
Posteriorer cingulärer Kortex	L		>8	36,92	<0,001	-2;-52;32
Lobulus parietalis inferior	R	335	6,63	18,36	<0,001	48;-62;26
Lobulus parietalis inferior	L	157	5,74	11,98	0,001	-38;-70;42

Anteriorer mediopräfrontaler Kortex	L	46	6,11	14,28	<0,001	-2;54;2
Patienten, Einstichproben-t-Test						
Precuneus	L	4993	6,66	16,03	<0,001	-6;-68;34
Precuneus	R		7,75	27,06	<0,001	12;-62;26
Posteriorer cingulärer Kortex	R		>8	28,81	<0,001	6;-54;28
Posteriorer cingulärer Kortex	L		6,82	17,27	<0,001	-2;-42;38
Lobulus parietalis inferior	R	498	5,63	10,31	0,002	42;-70;34
Lobulus parietalis inferior	L	217	5,84	11,25	<0,001	-40;-68;38
Anteriorer mediopräfrontaler Kortex	R	35	5,85	11,31	<0,001	8;50;4
Patienten>Kontrollen, Zweistichproben-T-test						
Precuneus	R	36	4,07	4,75	0,005	18;-72;32

Anteriores Default Mode Network

Anatomische Region	L/R	Cluster	Z-Wert	T-Wert	p-Wert	MNI (x;y;z)
RUHEZUSTAND						
Kontrollen, Einstichproben-t-Test						
Gyrus medialis superior	L	5395	7,25	22,99	<0,001	-6;52;36
Gyrus medialis superior	R		6,71	17,65	<0,001	6;52;30
Prägenualer anteriorer cingulärer Kortex	L		7,07	21,02	<0,001	-4;50;12
Prägenualer anteriorer cingulärer Kortex	R		5,84	11,86	<0,001	10;40;28
Gyrus angularis	L	309	6,75	17,97	<0,001	-54;-60;30
Posteriorer cingulärer Kortex	L/R	182	5,93	12,30	<0,001	+/- 2;-54;24
Patienten, Einstichproben-t-Test						
Gyrus medialis superior	R	7771	>8	27,75	<0,001	8;56;20
Gyrus medialis superior	L		>8	22,18	<0,001	-6;44;36
Prägenualer anteriorer cingulärer Kortex	L/R		7,42	15,48	<0,001	0;42;12
Posteriorer cingulärer Kortex	L	861	6,94	13,09	<0,001	-2;-52;32
Gyrus angularis	L	395	6,17	10,06	<0,001	-52;-58;28
AUFGABENBEDINGUNG						
Kontrollen, Einstichproben-t-Test						
Gyrus med. sup.	L/R	5176	7,14	23,91	<0,001	0;62;10

Prägenualer anteriorer cingulärer Kortex	R		6,79	19,91	<0,001	2;42;10
Prägenualer anteriorer cingulärer Kortex	L		6,25	15,21	<0,001	-6;38;24
Gyrus angularis	L	53	5,68	11,66	0,001	-50;-60;30
Posteriorer cingulärer Kortex	L/R	2	5,06	8,83	0,039	0;-54;30
Patienten, Einstichproben-t-Test						
Gyrus medialis superior	R	6364	7,62	25,32	<0,001	4;64;24
Gyrus medialis superior	L		7,40	22,66	<0,001	-4;54;24
Prägenualer anteriorer cingulärer Kortex	L		7,32	21;86	<0,001	0;40;20
Precuneus	L	67	5,45	9,58	0,005	-2;-62;24
Rechtes Aufmerksamkeitsnetzwerk						
Anatomische Region	L/R	Cluster	Z-Wert	T-Wert	p-Wert	MNI (x;y;z)
RUHEZUSTAND						
Kontrollen, Einstichproben-t-Test						
Lobulus parietalis inferior	R	2234	>8	40,74	<0,001	44;-58;46
Gyrus frontalis medialis	R	2003	7,50	26,18	<0,001	44;20;48
Gyrus frontalis superior	R	930	7,04	20,71	<0,001	22;60;6
Gyrus frontalis medialis	R	345	5,70	11,15	0,001	10;44;40
Cerebellum	L	52	5,47	10,09	0,004	-10;-80;-30
Patienten, Einstichproben-t-Test						
Gyrus frontalis medialis	R	7633	7,63	16,74	<0,001	36;16;48
Gyrus frontalis superior	R		6,48	11,17	<0,001	16;34;60
Gyrus frontalis medialis	R		6,93	13,02	<0,001	10;34;38
Lobulus parietalis inferior	R	2899	>8	21,04	<0,001	52;-56;50
Cerebellum	L	1068	7,05	13,57	<0,001	-34;-72;-44
Kontrollen>Patienten, Zweistichproben-T-test						
Lobulus parietalis inferior	R	19	4,15	4,70	0,044	50;-58;50
AUFGABENBEDINGUNG						
Kontrollen, Einstichproben-t-Test						
Lobulus parietalis inferior	R	2022	>8	36,24	<0,001	50;-56;44
Lobulus parietalis inferior	L	321	6,64	18,52	<0,001	-40;-54;36

Gyrus frontalis med.	R	250	6,31	15,70	<0,001	38;16;56
Gyrus frontalis medialis	R	45	5,62	11,33	0,002	6;42;36
Gyrus frontalis superior	R	22	5,98	13,39	<0,001	24;28;58
Cerebellum	L	13	5,48	10,66	0,004	-26;-72;-32
Patienten, Einstichproben-t-Test						
Lobulus parietalis inferior	R	2718	7,71	26,49	<0,001	56;-60;32
Lobulus parietalis inferior	L	487	6,47	14,72	<0,001	-42;-58;38
Gyrus frontalis medialis	R	93	5,54	9,91	0,003	34;14;58
Gyrus frontalis medialis	R	32	5,75	10,85	<0,001	8;34;46
Gyrus frontalis superior	R	7	5,27	8,91	0,012	24;24;56
Cerebellum	L	2	5,08	8,23	0,035	-28;-68;-28
Patienten>Kontrollen, Zweistichproben-T-test						
Lobulus parietalis inferior/Gyrus occipitalis inferior	R	33	4,72	5,81	0,006	36;-80;32
Linkes Aufmerksamkeitsnetzwerk						
Anatomische Region	L/R	Cluster	Z-Wert	T-Wert	p-Wert	MNI (x;y;z)
RUHEZUSTAND						
Kontrollen, Einstichproben-t-Test						
Lobulus parietalis inferior (Gyrus angularis)	L	1715	7,25	22,87	<0,001	-52;-56;42
Gyrus frontalis medialis	L	575	7,14	21,74	<0,001	-38;28;46
Gyrus frontalis superior	L		5,95	12,43	<0,001	-24;16;66
Gyrus frontalis inferior	L	236	5,81	11,66	<0,001	-48;36;-16
Lobulus parietalis inferior (Gyrus angularis)	R	44	5,43	9,90	<0,001	60;-44;38
Patienten, Einstichproben-t-Test						
Lobulus parietalis inferior (Gyrus angularis)	L	2864	>8	22,54	<0,001	-46;-62;52
Gyrus frontalis medialis et superior	L	1755	7,45	15,68	<0,001	-42;20;48
Gyrus frontalis inferior	L	579	6,83	12,58	<0,001	-40;46;-16
Lobulus parietalis inferior (Gyrus angularis)	R	903	>8	19,62	<0,001	56;-58;40
Cerebellum	R	960	6,64	11,80	<0,001	38;-64;-40

AUFGABENBEDINGUNG						
Kontrollen, Einstichproben-t-Test						
Lobulus parietalis inferior	L	2160	7,62	31,18	<0,001	-54;-52;34
Gyrus frontalis medialis	L	553	7,27	25,70	<0,001	-40;18;42
Cerebellum	R	111	6,07	14,02	<0,001	40;-66;-46
Patienten, Einstichproben-t-Test						
Lobulus parietalis inferior (Gyrus angularis)	L	2843	>8	36,53	<0,001	-48;-58;44
Gyrus frontalis medialis	L	534	7,15	20,13	<0,001	-38;16;52
Cerebellum	R	180	5,64	10,33	0,002	24;-78;-32
Dorsales Aufmerksamkeitsnetzwerk						
Anatomische Region	L/R	Cluster	Z-Wert	T-Wert	p-Wert	MNI (x;y;z)
RUHEZUSTAND						
Kontrollen, Einstichproben-t-Test						
Lobulus parietalis inferior et superior	L	5849	7,64	28,15	<0,001	-30;-56;48
Precuneus	L		7,28	23,34	<0,001	-12;-72;46
Precuneus	R		7,45	25,45	<0,001	12;-72;50
Lobulus parietalis inferior et superior	R		7,24	22,93	<0,001	22;-72;50
Patienten, Einstichproben-t-Test						
Lobulus parietalis inferior et superior	R	9743	>8	27,08	<0,001	24;-70;52
Precuneus	R		>8	22,97	<0,001	8;-64;50
Lobulus parietalis inferior et superior	L		>8	22,92	<0,001	-26;-64;54
Precuneus	L		>8	19,88	<0,001	-4;-52;62
AUFGABENBEDINGUNG						
Kontrollen, Einstichproben-t-Test						
Gyrus angularis; Lobulus parietalis inferior et superior	R	5925	7,27	25,71	<0,001	32;-54;44
Precuneus	R		7,03	22,54	<0,001	6;-56;56
Precuneus	L		7,20	24,67	<0,001	-12;-70;48
Lobulus parietalis inferior et superior	L		7,11	23,57	<0,001	-18;-64;50
Patienten, Einstichproben-t-Test						
Lobulus parietalis inferior et superior	R	6550	>8	32;57	<0,001	32;-60;44
Precuneus	R		7,38	22,44	<0,001	10;-54;54
Lobulus parietalis inferior et superior	L		7,82	28,31	<0,001	-18;-58;54
Precuneus	L		7,43	23,03	<0,001	-4;-54;50

Patienten>Kontrollen, Zweistichproben-T-test						
Gyrus angularis	R	20	4,33	5,15	0,014	34;-62;46
Salienznetzwerk						
Anatomische Region	L/R	Cluster	Z-Wert	T-Wert	p-Wert	MNI (x;y;z)
RUHEZUSTAND						
Kontrollen, Einstichproben-t-Test						
Gyrus frontalis medialis et superior	L	2094	7,23	22,81	<0,001	-36;36;32
Anteriorer cingulärer Kortex	R		6,13	13,48	<0,001	8;32;20
Gyrus frontalis medialis et superior	R	1045	6,50	16,00	<0,001	32;40;28
Insula	L	239	6,73	17,77	<0,001	-32;16;10
Gyrus orbitalis superior	R	88	5,69	11,07	0,001	24;50;0
Insula	R	53	5,82	11,72	0,001	32;18;-8
Patienten, Einstichproben-t-Test						
Gyrus frontalis medialis et superior	R	6851	7,84	18,24	<0,001	30;48;22
Gyrus frontalis medialis et superior	L		7,77	17,69	<0,001	-26;48;14
Anteriorer cingulärer Kortex	R		6,47	11,14	<0,001	6;32;32
Insula	L		6,84	12,63	<0,001	-32;12;6
Insula	R	329	5,76	8,77	0,001	36;24;-2
AUFGABENBEDINGUNG						
Kontrollen, Einstichproben-t-Test						
Gyrus frontalis medialis et inferior	L	1225	7,16	24,24	<0,001	-50;20;28
Gyrus frontalis medialis et inferior	R	559	6,18	14,72	<0,001	44;14;28
Lobulus parietalis inferior	L	620	7,09	23,26	<0,001	-32;-64;42
Lobulus parietalis inferior	R	158	6,48	17,08	<0,001	36;-64;36
Patienten, Einstichproben-t-Test						
Gyrus frontalis medialis et inferior	R	1422	7,25	21,15	<0,001	52;24;30
Gyrus frontalis medialis et inferior	L	1517	6,69	16,31	<0,001	-44;28;18
Lobulus parietalis inferior	L	675	6,86	17,56	<0,001	-28;-56;38
Lobulus parietalis inf.	R	107	6,12	12,64	<0,001	32;-70;36

Primär auditorisches Netzwerk						
Anatomische Region	L/R	Cluster	Z-Wert	T-Wert	p-Wert	MNI (x;y;z)
RUHEZUSTAND						
Kontrollen, Einstichproben-t-Test						
Insula/Gyrus temporalis superior	R	1894	7,38	24,52	<0,001	-42;-20;12
Insula/Gyrus temporalis superior	L	1462	7,11	21,41	<0,001	44;-20;8
Anteriorer cingulärer Kortex	L/R	294	5,93	12,31	<0,001	0;20;16
Patienten, Einstichproben-t-Test						
Insula/Gyrus temporalis superior	L	3791	>8	19,87	<0,001	-54;-30;8
Insula/Gyrus temporalis superior	R	3067	>8	20,50	<0,001	60;-16;12
Anteriorer cingulärer Kortex	L/R	1370	7,09	14,62	<0,001	0;24;30
AUFGABENBEDINGUNG						
Kontrollen, Einstichproben-t-Test						
Insula/Gyrus temporalis superior	L	2214	7,45	28,33	<0,001	-62;-14;6
Insula/Gyrus temporalis superior	R	1054	7,16	24,21	<0,001	56;-18;6
Patienten, Einstichproben-t-Test						
Insula/Gyrus temporalis superior	L	3156	>8	33,40	<0,001	-60;-24;16
Insula/Gyrus temporalis superior	R	1216	7,05	19,24	<0,001	64;-18;12
Anteriorer cingulärer Kortex	L/R	37	5,38	9,29	<0,001	0;28;26

Die Einstichproben-t-Tests haben einen Grenzwert von $p < 0.05$ FWE korrigiert. Die Cluster der Zweistichproben-t-Tests sind FWE korrigiert.

Tabelle A3: Korrelationsanalysen der konsistent veränderten FK mit der Richtigkeitsrate der Aufgabenbedingung, der CERAD-gesamt-Punktzahl und dem lokalen PiB bei den Patienten

Anatomische Region	L/R	Cluster	Korrelation	Max. T-Wert	p-Wert	MNI (x;y;z)
Richtigkeitsrate der Aufgabenbedingung						
pDMN						
Cuneus	L/R	208	Positiv	4,77	<0,001	0;-82;34
rAN						
Lobulus parietalis superior	R	62	Positiv	2,47	0,013	44;-56;54
CERAD-gesamt						
pDMN						
Cuneus/Precuneus	L	409	Positiv	4,38	<0,001	-12;-72;28
Cuneus	R	51	Positiv	2,34	0,015	22;-70;24
rAN						
Lobulus parietalis superior	R	429	Positiv	5,25	<0,001	26;-74;54
Lokales PiB						
pDMN						
Cuneus/Precuneus	L	50	Negativ	2,52	0,010	-8;-80;26
rAN						
Lobulus parietalis inferior	R	46	Negativ	2,57	0,009	50;-60;50

Alle $p < 0,05$, unkorrigiert.

9 Danksagung

Ich möchte zuallererst den Teilnehmern der Studie für ihren selbstlosen Einsatz und ihre große Geduld danken.

Bedanken möchte ich mich auch bei den Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Klinikums rechts der Isar für die Rekrutierung der Probanden und die Durchführung der neuropsychologischen Tests.

Ich bin ebenfalls sehr dankbar für die enge persönliche Zusammenarbeit und den Datenaustausch mit den Angestellten der Nuklearmedizinischen Klinik und Poliklinik sowie für den gemeinsamen, äußerst bereichernden Besuch des Kongresses der Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging in Miami Beach 2012.

Mein ausdrücklicher Dank geht an Herrn Prof. Dr. med. C. Zimmer und seine Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie für die Bereitstellung der notwendigen Infrastruktur und für die Ermöglichung einer interdisziplinären und freien Forschungsatmosphäre. Insbesondere bin ich Herrn Dr. med. Christian Sorg zu großem Dank verpflichtet für seine unermüdliche Unterstützung, die kreativen Vorschläge und Ermutigungen während der gesamten Forschungszeit und beim Verfassen dieser Arbeit.

Nicht zuletzt möchte ich ganz herzlich meiner Tante Hedwig für das konzentrierte Korrekturlesen danken.