

Technische Universität München

Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin am Klinikum rechts der Isar

Ermittlung neurokognitiver Netzwerke mittels Positronen-Emissions-Tomographie

Sarah Maria Fänger

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Markus Schwaiger
2. Priv.-Doz. Dr. Matthias Eiber

Die Dissertation wurde am 03.09.2019 bei der Technischen Universität München eingereicht und
durch die Fakultät für Medizin am 17.07.2019 angenommen.

1. Inhaltsverzeichnis

1. DANKSAGUNG	3
2. EINLEITUNG	4
2.1. THEORETISCHE GRUNDLAGEN	5
2.1.1. FUNKTIONELLE MAGNETRESONANZTOMOGRAFIE	5
2.1.1.1. Theoretische Grundlagen der MR-Bildgebung	5
2.1.1.2. Theoretische Grundlagen der funktionellen MR-Bildgebung	7
2.1.2. POSITRONEN-EMISSIONS-TOMOGRAFIE	9
2.2. EINFÜHRUNG IN DIE KOGNITIVEN NEUROWISSENSCHAFTEN	11
2.3. NEUROKOGNITIVE NETZWERKE	13
3.3.1. Klinische Bedeutung neurokognitiver Netzwerke	21
3. FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG	23
4. EXPERIMENT 1: DARSTELLUNG METABOLISCHER NETZWERKE MITHILFE DER ICA VON FDG-PET/CT DATEN UND VERGLEICH ZU BEKANNTEN RSN	25
4.1. MATERIAL UND METHODEN	25
4.1.1. PROBANDEN	25
4.1.2. AUFNAHME DER BILDDATEN	26
4.1.3. PRÄPROZESSIERUNG DER BILDDATEN	26
4.1.4. SPATIAL ICA	27
4.1.5. SELEKTION DER KOMPONENTEN	28
4.1.6. QUANTITATIVER VERGLEICH DER KOMPONENTEN	29
4.2. ERGEBNISSE	30
4.2.1. ANALYSEN MIT UNTERSCHIEDLICHER GLÄTTUNGSGRÖßE	35
4.2.2. ANALYSEN MIT UNTERSCHIEDLICHER ANZAHL AN IC	36
4.2.3. VERGLEICH MIT BEKANNTEN FMRT NETZWERKEN	39
5. EXPERIMENT 2: VERGLEICH NEUROKOGNITIVER NETZWERKE SIMULTAN AUFGEZEICHNETER PET/MR DATEN	41

5.1. MATERIAL UND METHODEN	41
5.1.1. PROBANDEN	41
5.1.2. AUFNAHME DER BILDDATEN	41
5.1.3. PRÄPROZESSIERUNG DER BILDDATEN	42
5.1.4. SPATIAL ICA	42
5.1.5. QUANTITATIVER VERGLEICH	43
5.2. ERGEBNISSE	43
6. DISKUSSION	51
6.1. ABHÄNGIGKEIT DER NETZWERKE VON DER FWHM	51
6.2. ABHÄNGIGKEIT DER NETZWERKE VON DER MODELLORDNUNG	52
6.3. QUANTITATIVER VERGLEICH ZU DEN NETZWERK-TEMPLATES	54
6.4. VERGLEICH DER NETZWERKE SIMULTAN AUFGEZEICHNETER PET- UND fMRT-DATEN	57
6.5. DIE QUANTIATIVEN PARAMETER: PEARSON'SCHER KORRELATIONSKOEFFIZIENT UND DER ÄHNLICHKEITSKOEFFIZIENT NACH DICE	61
6.6. SCHLUSSFOLGERUNG	63
7. ZUSAMMENFASSUNG	65
8. NACHTRAG	66
9. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	67
10. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	69
11. LITERATURVERZEICHNIS	71
12. ANHANG	76
A. EXPERIMENT 1: ERGEBNISSE DES VERGLEICHS BEIDER ZENTREN	76

1. Danksagung

Zu aller Erst möchte ich meinem Doktorvater Herrn Univ. Prof. Dr. med. Markus Schwaiger, dem Direktor der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin am Klinikum rechts der Isar, für die Möglichkeit danken, meine Dissertation in seiner Abteilung schreiben zu dürfen.

Besonderer Dank gilt meinem Betreuer, Herrn Dr. med. Igor Yakushev, für seine stetige Unterstützung vom ersten bis zum letzten Tag. Seine Motivation sowie sein Engagement, die Forschung voranzutreiben, haben mich über die gesamte Zeit dieser Arbeit hinweggetragen. Ohne seine stetige Hilfe bei aufkommenden Problemen, seine besondere Förderung und Geduld wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

Außerdem möchte ich mich bei allen Patientinnen und Patienten bedanken, die sich im Dienste der Wissenschaft die Zeit genommen haben, an den Erhebungen derjenigen Daten teilzunehmen, welche die Basis dieser Arbeit bilden.

Weiterhin möchte ich folgenden Personen danken, die im Zuge meiner Arbeit stets die Zeit gefunden haben, aufkommende Fragen zu beantworten: PD Dr. Dr. Valentin Riedl PhD, Dr. med. Elisabeth Klupp, Dr. Masoud Tahmasian, Dr. med. Andrei Manoliu PhD, Srinivas Rachakonda.

Weiterer Dank gilt auch Vince Calhoun PhD, der telefonisch und persönlich jederzeit ein Ohr für die Beantwortung von Fragen hatte und mir außerdem die Möglichkeit gegeben hat, meine Ergebnisse in „The Mind Research Network“ in Albuquerque (New Mexico, USA) vorzustellen. Seine Anmerkungen und konstruktive Kritik haben maßgeblich zu dieser Arbeit beigetragen.

Last but not least gilt ganz besonderer Dank meinen Eltern, meiner Wurzel und meinem Fundament, die mich vorbehaltlos unterstützen und immer für mich da sind. Sie haben mir alles ermöglicht – auch die Zeit mich dieser Dissertation zu widmen.

2. Einleitung

Die Erforschung zerebraler Informationsverarbeitung und kognitiver Prozesse ist sowohl für die Grundlagenwissenschaft als auch für die klinische Medizin von herausragendem Interesse. Viele Jahre ging man davon aus, kognitive Funktionen seien auf isolierte Prozesse in voneinander klar abgrenzbaren Hirnarealen zurückzuführen (Horwitz 2003, Gazzaniga 2010). Dies ist eine Lehrmeinung, die vor allem im angloamerikanischen Raum üblicherweise als „Lokalisationismus“ bezeichnet wird. Seit einiger Zeit hat ein neues Paradigma, der sogenannte „Connectionismus“ Einzug in die Neurowissenschaften erhalten (Friston 2011). Hiernach ist Kognition vielmehr Produkt dynamischer Interaktionen zwischen groß angelegten Netzwerken, die über das gesamte Gehirn verteilt sind (Bressler and Menon 2010, Meehan and Bressler 2012). Die funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT) bietet eine Möglichkeit der Darstellung dieser Netzwerke in Ruhe, dem sog. Resting-State des Gehirns. Bis heute hat man mithilfe dieser Modalität verschiedene Netzwerke entdeckt, die zum Beispiel mit visuellen, auditorischen, aber auch mit zentral exekutiven oder höheren kognitiven Aufgaben in Verbindung gebracht werden können (Allen, Erhardt et al. 2011).

Da neurologische und psychiatrische Erkrankungen auf funktionelle und strukturelle Veränderungen des Gehirns zurückzuführen sind, liegt die Vermutung nahe, neurokognitive Netzwerke könnten bei bestimmten Erkrankungen modifiziert sein. Dies konnte bereits für viele Erkrankungen, wie beispielsweise die Alzheimer Demenz gezeigt werden (Greicius, Srivastava et al. 2004).

Auf Grund dieser Erkenntnisse nährt sich die Hoffnung, dieses Wissen in der klinischen Routine diagnostisch nutzbar zu machen. Eines der bisher größten Probleme zur Überwindung dieser Hürde stellt die große individuelle Variabilität sowie niedrige Signal-to-Noise Ratio (SNR) der fMRT Ergebnisse dar, weshalb eine zuverlässige Aussage über die Ausprägung der Netzwerke bei einzelnen Probanden bzw. Patienten bisher nicht möglich ist (Lee, Smyser et al. 2013). Eine potentielle Lösung bietet die Positronen-Emissions-Tomografie (PET) mit [¹⁸F]Fluordesoxyglukose (FDG), welche die neuronale Aktivität über den Glukosemetabolismus direkter darstellt als die fMRT und in der Diagnostik von neurodegenerativen Erkrankungen bereits etabliert ist.

Im Rahmen dieser Dissertation soll die Darstellbarkeit der kognitiven Resting-State-Netzwerke (RSN) mithilfe der FDG-PET untersucht, relevante Netzwerke ermittelt und quantifiziert werden. Da dies ein bisher weitgehend unerforschtes Feld ist, existiert keine empirische Empfehlung hinsichtlich der Vorverarbeitung der FDG-PET Daten, wobei für fMRT Netzwerke bereits eine deutliche Auswirkung dieser auf die Darstellbarkeit der Netzwerke gezeigt werden konnte (Allen, Erhardt et al. 2011). Aus diesem Grund soll in einem ersten Experiment die Auswirkungen der Präprozessierung auf die Resting-

State-Netzwerke überprüft und eine Empfehlung hinsichtlich dieser Parameter gegeben werden. In einem zweiten Experiment soll die qualitative und quantitative räumliche Übereinstimmung von FDG-PET Resting-State Netzwerke mit solchen ermittelt werden, welche simultan mittels fMRT aufgezeichnet wurden.

Der vorweg gestellte Teil führt in die theoretischen Grundlagen ein und stellt relevante Studien vor, die für das Verständnis der Zielsetzung dieser Arbeit maßgeblich sind. Es folgt die Vorstellung der Daten sowie die Erläuterung der Methodik bevor die Ergebnisse der Experimente vorgestellt werden. Anschließend folgt eine Diskussion dieser Ergebnisse. Die Arbeit schließt mit einer Schlussfolgerung.

2.1. Theoretische Grundlagen

2.1.1. Funktionelle Magnetresonanztomografie

Die fMRT basiert auf der Technik der Magnetresonanztomografie (MRT). Als Grundlage zum Verständnis dieser Methodik wird es einen einleitenden Teil zur Theorie der Bildgebung im Allgemeinen geben. Der darauffolgende Teil handelt von der fMRT, wobei im Einzelnen lediglich auf die BOLD-fMRT eingegangen wird. Diese Technik umfasst die fMRT im engeren Sinne; sie wird mit Abstand am häufigsten zur Bildgebung von zerebralen Netzwerken eingesetzt. Mangels Relevanz für diese Arbeit werden andere funktionelle Methoden wie beispielsweise die Perfusions-MRT nicht behandelt.

2.1.1.1. Theoretische Grundlagen der MR-Bildgebung

Die theoretische Grundlage für den Punkt 2.1.1.1. dieser Arbeit bilden einige Standardwerke, die zur erleichterten Lesbarkeit der Einfachheit halber jeweils nur am Ende des Abschnitts erwähnt werden, obwohl sie die inhaltliche Grundlage für den gesamten Abschnitt bilden.

Wasserstoffstoffkerne als Grundlage

Die physikalische Grundlage für die bildgebende Darstellung mit Hilfe der Magnetresonanztomografie in vivo ist das Vorhandensein ungerader Kernladungszahlen, das heißt einer ungeraden Anzahl von Protonen und Neutronen im Kern des Atoms. Die Protonen dieser Kerne besitzen einen Eigendrehimpuls, der Spin genannt wird, und somit ein magnetisches Dipolmoment. Zu den Atomen, die sich für diese Methode besonders eignen, gehören Wasserstoffkerne. Folglich lassen sich Gewebe mit einem hohen Wasseranteil besonders gut darstellen sowie klinisch beurteilen. Hierzu zählen

beispielsweise Knorpel, Menisken aber auch Gehirn und Rückenmark (Schachner 2005, Wameling 2011, Stöcker and Shah 2013).

Was das Magnetfeld bewirkt

Im Normalzustand sind die Kerne nach dem Chaosprinzip ungeordnet und heben sich in der Differenz ihrer Ladungen gegenseitig auf. Somit geht kein messbares magnetisches Feld vom Körper aus. Bringt man den menschlichen Körper in ein starkes magnetisches Feld, wie beispielsweise das MRT, richten sich alle Atomkerne parallel oder antiparallel zur Feldrichtung aus. Die parallele Ausrichtung stellt für die Kerne den niedrigsten energetischen Zustand dar und kommt aus diesem Grund nach der BOLTZMANN-Verteilung geringfügig häufiger vor als die antiparallele Stellung der Atome. Diese Diskrepanz der parallelen zur antiparallelen Ausrichtung ist für die Messung der Magnetisierung von entscheidender Wichtigkeit. Legt man nun ein magnetisches Feld an, wird das Dipolmoment in dessen Richtung gezogen und die Atomkerne beginnen, um die Achse des äußeren Magnetfelds zu rotieren. Diese Rotationsbewegung, die zusätzlich zur Eigenrotation (Spin) stattfindet, nennt man Präzession. Die Larmor-Frequenz beschreibt dabei die Frequenz dieser Rotation, welche abhängig ist vom Atomkern sowie dem äußeren Magnetfeld, dessen Stärke in Tesla (T) angegeben wird (Schachner 2005, Wameling 2011, Stöcker and Shah 2013).

Von der Längs- und der Transversalmagnetisierung bis zum Signal

Das Magnetfeld und die Ausrichtung der Spins allein erzeugen noch kein Bild. Damit dieses entsteht, wird zusätzlich ein Hochfrequenzimpuls senkrecht zur Longitudinalachse in der Transversalebene des Magnetfelds ausgestrahlt. Die Frequenz dieses Impulses nennt sich Resonanzfrequenz und stimmt mit der Larmorfrequenz desjenigen Atoms überein, das angeregt und folglich auch gemessen werden soll. Dies ist in unserem Fall Wasserstoff. Daraufhin lenken die Protonen sich Richtung Transversalebene aus, was als Transversalmagnetisierung bezeichnet wird. Zudem entsteht kurzfristig eine Synchronisierung der Präzession der Wasserstoffkerne, die sogenannte Phasenkohärenz. In der Messspule induziert die Transversalmagnetisierung eine Wechselspannung. Die Frequenz (Larmorfrequenz) und Amplitude dieser Wechselspannung kodieren unter anderem für Ort und Gewebetyp des Ursprungsatoms. Dies lässt die Entstehung eines Bildes möglich werden (Schachner 2005, Kellermann, Stöcker et al. 2008, Stöcker and Shah 2013).

Die Sequenzen T1 und T2

Die T1-Relaxation beschreibt nach dem Ende des transversalen Hochfrequenzimpulses die Wiederherstellung der Längsmagnetisierung. Dabei geben die Spins Energie in Form von Wärme ab, dessen Menge von der vorhergegangenen Energieaufnahme des Gewebes abhängig ist. Gewebe, welches eine hohe Wärmeleitfähigkeit besitzt (z.B. Fettgewebe), stellt sich in der T1-Sequenz daher

hell dar; Gewebe, welches eine niedrige Wärmeleitfähigkeit besitzt (z.B. Flüssigkeit), stellt sich dunkel dar. Die T2-Relaxation beschreibt nach dem Ende des transversalen Hochfrequenzimpulses die Abnahme der Transversalmagnetisierung. Diese entsteht durch Wechselwirkung der Spins untereinander. Je größer die Beweglichkeit der Protonen ist, desto länger dauert die T2-Relaxation. Flüssigkeiten besitzen eine hohe Beweglichkeit, weshalb sie sich in T2-gewichteten Bildern hyperintens (hell) darstellen (Schachner 2005, Wameling 2011, Stöcker and Shah 2013).

Die T2* Sequenz

Da der Körper nicht vollständig homogen ist, bilden sich an angrenzenden Geweben Gradienten. Diese entstehen durch eine unterschiedliche Magnetisierbarkeit (Suszeptibilität) des Gewebes. Diese Suszeptibilitätsdifferenz wiederum bewirkt, dass die Protonen mit unterschiedlicher Larmourfrequenz zu präzedieren beginnen. Diese Präzession unterscheidet sich von Protonen in anderen Geweben. Dies hat den Effekt, dass die Phasenkohärenz, die Zeit, in der die Spins synchronisiert sind, sich verkürzt. T2* (gesprochen: T2 Stern) beschreibt diese Dephasierung der Spins und den Signalabfall. Charakteristisch für diese MR-Sequenz ist die im Vergleich zur T2-Sequenz verstärkte Gewebeabhängigkeit und verkürzte T2-Zeit. Auch das BOLD-Signal, das zur Darstellung von Netzwerken im Gehirn geeignet ist, entsteht auf dem Boden von Suszeptibilitätsdifferenzen und wird mit Hilfe der T2* Sequenz dargestellt (Huettel, Song et al. 2004, Schachner 2005, Kellermann, Stöcker et al. 2008).

2.1.1.2. Theoretische Grundlagen der funktionellen MR-Bildgebung

Der Ursprung der funktionellen Bildgebung des Gehirns liegt im Jahr 1936, als Pauling und Coryell die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von Oxy- und Desoxyhämoglobin entdeckten (Pauling and Coryell 1936). Heute weiß man, dass das sauerstofffreie Desoxyhämoglobin sich wegen seiner zwei ungepaarten Elektronen paramagnetisch verhält (Schneider and Fink 2007). Dies bedeutet, dass sich die Protonen parallel zum äußeren Magnetfeld richten und das Magnetfeld im Gewebe verstärken, was wiederum zu einer Anhebung des Signals führt (Schneider and Fink 2007). Im Gegensatz dazu bindet das zweiwertige Eisen des Oxyhämoglobins die freien Elektronen, weshalb es diamagnetisch reagiert (Huettel, Song et al. 2004, Schneider and Fink 2007).

Erst viele Jahre später konnte gezeigt werden, dass zwischen der Signalintensität im MR und dem Oxygenierungsgrad des Blutes ein positiver Zusammenhang besteht (Thulborn, Waterton et al. 1982). Zwei Jahre später untersuchte eine andere Arbeitsgruppe die Abhängigkeit des erstmals von ihnen beobachteten BOLD-Signals („Blood Oxygen Level Dependent“) vom Sauerstoffgehalts des Blutes (Ogawa, Lee et al. 1990). Sie fanden Demarkationslinien mit Signalverlust in Ratten, sie sich in

Abhängigkeit vom Sauerstoffgehalt der eingeatmeten Luft veränderten und die sie als kortikale Gefäße erkannten. Weitere Experimente dieser Gruppe untersuchten den Einfluss der zerebralen Durchblutung („Cerebral Blood Flow“, CBF) auf das BOLD-Signal (Ogawa and Lee 1990). Es zeigte sich ein verstärktes BOLD-Signal während eines vermehrten CBF. Der Grundstein der Vermutung, dass dem gesteigerten CBF eine erhöhte neuronale Aktivität zu Grunde liegen könnte, wurde schon in den 1970er Jahren gelegt (Grubb, Raichle et al. 1974). Damals wurde ein vermehrter „regional Cerebral Blood Flow“ (rCBF) bei verstärkter neuronaler Aktivität beschrieben. Diese zerebrale Durchblutungssteigerung steigt im Vergleich zur Sauerstoffausschöpfung des Blutes überproportional an (Fox and Raichle 1986). Hieraus resultiert der Anstieg der Konzentration von Oxyhämoglobin trotz eines erhöhten Sauerstoffverbrauchs (Fox, Raichle et al. 1988, Logothetis and Wandell 2004). Die in Konsequenz verminderte Konzentration an Desoxyhämoglobin führt zu einem Anstieg der T2*, also zu einem geringeren Signalverlust und damit zu einem intensiveren MR-Signal (Fox, Raichle et al. 1988, Logothetis and Wandell 2004). Die Hoffnung, neben dem etablierten EEG eine weitere, indirekte Möglichkeit der Bildgebung neuronaler Aktivität entdeckt zu haben, nährt sich durch nachfolgende Publikationen. In den hierin beschriebenen Experimenten wurden parallel fMRT und EEG Daten des visuellen Cortex von Affen aufgezeichnet (Logothetis, Pauls et al. 2001). Es zeigte sich eine stärkere Korrelation des BOLD-Signals mit lokalen Feldpotentialen („local field potentials“), die vermehrt bei der Verarbeitung von affarenten Signalen entstehen, als mit sogenannten „Multi-Unit-Activities“, die primär efferente Informationen widerspiegeln (Logothetis, Pauls et al. 2001). Für das Verständnis und die Interpretation des BOLD-Signals bedeutet dies, dass hiermit vor allem ankommende Signale aus anderen Hirnregionen und ihre Prozessierung dargestellt werden können (Logothetis, Pauls et al. 2001). Ob der Limitationen und der diffizilen Interpretation des BOLD-Signals bildet es immer wieder Grund zur Kritik. Anlass hierzu bildet die niedrige SNR, sowie die schwer abschätzbaren Einflüsse von Kopfbewegungen (Van Dijk, Sabuncu et al. 2012) und physiologischen Atembewegungen (Chang and Glover 2009). Dass das BOLD-Signal lediglich auf die genannten Effekte zurückzuführen ist, konnte jedoch weitestgehend widerlegt werden (Logothetis and Wandell 2004).

So stellt die fMRT auf dem Boden des BOLD-Signals aus heutiger Sicht ein etabliertes Tool zur Erforschung kognitiver Funktionen dar. Zusammenfassend betrachtet liegt dem BOLD-Signal nach dem aktuellsten Wissensstand ein gesteigerter physiologischer Metabolismus derjenigen Neuronen zugrunde, die eine höhere Aktivität zeigen (Logothetis, Pauls et al. 2001). Sowohl die Sauerstoffausschöpfung des Blutes, der zerebrale Blutfluss (CBF) als auch das zerebrale Blutvolumen („cerebral blood volume“) steigen in diesen Regionen an (Logothetis, Pauls et al. 2001, Huettel, Song

et al. 2004). Infolgedessen repräsentiert das BOLD-fMRT eine Möglichkeit, indirekt neuronale Aktivität abbildbar zu machen.

2.1.2. Positronen-Emissions-Tomografie

Die Positronen-Emissions-Tomografie (PET) ist ein bildgebendes Verfahren der Nuklearmedizin, welches der Erstellung von Schnittbildern dient. Die Methodik macht sich die strahlenden Eigenschaften von Radionukliden zu Nutze, um unter Anderem metabolische Prozesse im Körper abzubilden. Im Folgenden wird es einen Teil zur Theorie der PET geben, das dem besseren Verständnis dieser Methodik dient. Die theoretische Grundlage für den Punkt 2.1.2. bilden einige Veröffentlichungen, die zur erleichterten Lesbarkeit der Einfachheit halber jeweils nur am Ende des Abschnitts erwähnt werden, obwohl sie die inhaltliche Grundlage für den gesamten Abschnitt bilden.

Die zentrale Rolle: Radionuklide und Tracer

Vor der Erstellung von Bilddaten des zu untersuchenden Organismus werden chemisch modulierte Moleküle in den Körper, üblicherweise in eine Vene, injiziert. Diese Moleküle bestehen aus einem Radionuklid sowie einem biologisch aktiven Metaboliten. Als Beispiel für ein Nuklid soll im Folgenden das auch im Rahmen dieser Studie angewendete ¹⁸Fluor ([¹⁸F]) verwandt werden. Dieses Nuklid ist das mitunter am häufigsten verwendete, wobei ebenso viele weitere Radionuklide wie ¹¹C, ¹³N zur Anwendung kommen. Um zu bewirken, dass das injizierte Nuklid nicht zielgerichtet im Körper diffundiert, sondern stattdessen selektiv an den zu untersuchenden physiologischen Prozessen beteiligt wird, bedarf es eines biologisch aktiven Metaboliten. Der im Rahmen dieser Studie und auch sonst im klinischen sowie präklinischen Vorgehen am häufigsten verwendete ist ein Glukoseanalogon. Aus Nuklid und Metabolit setzt sich das Molekül der ¹⁸Fluordesoxyglukose ([¹⁸F]FDG) zusammen. Dieses vereint strahlende Eigenschaften des ¹⁸Fluors als Marker sowie die Beteiligung der Glukose an physiologischen Prozessen. Diese Substanz, welche aus zwei aneinander gebundenen Molekülen besteht, wird als Tracer bezeichnet (Kim, Lee et al. 2013, Wienhard, Wagner et al. 2013).

Positronen – die Namensgeber und ihre Bedeutung

Als Radionuklide werden üblicherweise β^+ -Strahler verwendet. Diese treten insbesondere bei protonenreichen Atomen auf. Beim sogenannten β^+ -Zerfall geht ein Proton in ein Neutron über, wobei ein Positron sowie ein Elektron-Neutrino entstehen. Das Elektron-Neutrino ist elektrisch neutral und fliegt ungehindert davon. Die ebenso entstehenden Positronen, die unmittelbar in Wechselwirkung zu der umliegenden Materie treten, sind das entscheidende Element zur Ermöglichung der namentlich hiernach benannten Positronen-Emissions-Tomografie. Trifft nach einem kurzen Weg durch den

Körper dieses Teilchen auf ein Elektron, entstehen zwei Photonen oder Gammaquanten. Dieser Prozess der Elementarphysik, bei dem ein Elementar- sowie ein Antiteilchen sich in andere Teilchen verwandeln, nennt man Paarvernichtung oder Annihilation. Diese neu entstandenen Gammaquanten oder Photonen werden in entgegengesetzte Richtungen, das heißt in einem Winkel von 180° zueinander, ausgesandt. Ringförmig um den Organismus angeordnete Gammakameras erfassen die ausgesandten Photonen. So können in minimalen Zeitfenstern diejenigen Photonen, die miteinander korrespondieren, die also in zeitlicher Koinzidenz zueinander aufgefangen werden, ermittelt werden. Da diese im Winkel von 180° zueinander vom Körper ausgesandt wurden, liegt der Entstehungsort der Photonen bzw. der Ort der Paarvernichtung auf einer Linie mit dem Erfassungswinkel der Gammakameras. Nach Zuordnung der Positronenstrahlung zu den Orten der Projektion kann ein PET-Bild errechnet werden. Das entstehende PET-Bild zeigt die Aktivität der Radionuklide und somit die Verteilung der an die Nuklide gehängten Metaboliten in Schichten – üblicherweise nach Farben kodiert (Kim, Lee et al. 2013, Wienhard, Wagner et al. 2013).

Hybridgeräte von PET/CT und PET/MR

Die räumliche Auflösung der PET wird hierbei begrenzt durch den Ort der Paarvernichtung und dem der Entstehung der Photonen. Beides hängt von der Energie des Protons sowie der Dichte des Materials, welches die Strahlung abbremst, ab (Wienhard, Wagner et al. 2013). Diese Ortsauflösung liegt bei etwa 4-10mm. Um die in der PET dargestellten Stoffwechselprozesse anatomisch genauer zu lokalisieren, als die Ortsauflösung der PET es möglich macht, werden PET-Geräte seit über einem Jahrzehnt ganz überwiegend an eine zusätzliche Bildmodalität gekoppelt. 2001 wurde das erste PET/CT Gerät installiert, welches die Informationen aus der hohen Ortsauflösung eines CT Geräts sowie über Stoffwechselprozesse eines PET Geräts integrieren konnte (Wienhard, Wagner et al. 2013). Seit wenigen Jahren existieren auch kombinierte PET/MR Geräte, deren Vorteile ebenso wie diejenigen der PET/CT Geräte in präklinischen sowie klinischen Studien wie auch im Rahmen dieser Doktorarbeit getestet werden.

Anwendung in der klinischen Neurologie/Psychiatrie

Im Gegensatz zu anderen tomografischen Verfahren wie der MRT oder der Computertomografie (CT) können mit der PET allein keine anatomischen bzw. morphologischen Veränderungen erfasst werden. Der Fokus liegt bei dieser Technik vielmehr in der Darstellung von Stoffwechselprozessen und Neurotransmittersystemen. Die Verteilungen der Radioaktivität, und indirekt diejenigen der an die Nuklide gekoppelten Stoffwechselprodukte, ermöglichen Aussagen über diese physiologischen oder pathologischen Prozesse (Krause, Beyer et al. 2007). Bei dem mitunter am häufigsten verwendeten [^{18}F]FDG-PET wird ein radioaktiv markiertes Glukoseanalogon verwendet. Zur Aufrechterhaltung der

zellulären Struktur sowie zur Ausübung der spezifischen zellulären Funktionen und zum Wachstum ist die Zelle auf die Zufuhr von Glukose angewiesen (Krause, Beyer et al. 2007). Bei vermehrtem Glukosebedarf wird durch eine erhöhte Aktivität des Glukosetransporters (GLUT I) und der Hexokinase vermehrt Glukose verstoffwechselt (Krause, Beyer et al. 2007).

Durch den verminderten Glukosemetabolismus degenerierter Neuronen wird die Technik der FDG-PET im Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen diagnostisch nutzbar gemacht. Ist die klinische Abgrenzung insbesondere zu Beginn der Erkrankung schwierig, kann die FDG-PET bei der Differenzialdiagnostik verschiedener Demenzformen wie der Alzheimer Demenz, der frontotemporalen Demenz und der Lewy Körperchen Demenz hilfreich sein (Silverman 2009).

2.2. Einführung in die kognitiven Neurowissenschaften

Das modulare Paradigma oder von den Ursprüngen der kognitiven Neurowissenschaften

Versuchte man die Sichtweise der neu aufkeimenden Hirnforschung im letzten Jahrhundert unter einem gemeinsamen Konsens zu vereinigen, wäre das sicher der folgende: das modulare Paradigma oder auch „das Baukastenprinzip“. Während Neuroanatomen im 20. Jahrhundert unterschiedliche neuronale Populationen ausmachten und deren spezifische anatomische Verbindung zu anderen Neuronengruppen detektierten, konzentrierten sich Neurophysiologen auf die Erforschung der spezialisierten Funktion dieser gewissen neuronalen Gruppen (Meehan and Bressler 2012). Im Einklang damit entdeckten einige Neuropsychologen ihr Interesse an der Entdeckung der verhaltensbezogenen Konsequenzen lokalisierter Läsionen (Heilman, Walenstein et al. 1985). Somit wurde das Konzept der funktionellen Spezialisierung von Hirnarealen und Neuronengruppen, das sog. modulare Paradigma zur Leitidee für das, was wir heute die kognitiven Neurowissenschaften nennen (Horwitz 2003, Gazzaniga 2010). Viele Jahre ging man also davon aus, kognitive Funktionen seien auf isolierte Prozesse in voneinander klar abgrenzbaren Hirnarealen zurückzuführen (Horwitz 2003, Bressler and Menon 2010, Meehan and Bressler 2012) – eine Idee, die schon zu Anfang des 20. Jahrhunderts unter dem Begriff „Localizationism“ bekannt wurde. Aus diesem Grund war man am Ende des vergangenen Jahrhunderts bestrebt, bestimmte Funktionen einem Areal zuzuordnen, das die jeweilige Aufgabe selektiv ausführt. So untersuchten beispielsweise Kanwisher und seine Kollegen mithilfe der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT) die Aktivität des fusiformen Cortex bei Probanden, denen verschiedene Objekte und Gesichter gezeigt wurden (Kanwisher, McDermott et al. 1997). Sie fanden eine signifikant höhere Aktivität während der Erkennung von Gesichtern im Gegensatz zu Häusern und Händen. Auf dieser Grundlagen beschrieben sie eine sogenannte „fusiform face area“

(FFF), der die Autoren selektiv die Funktion der Gesichtserkennung zusprachen (Kanwisher, McDermott et al. 1997).

Von der Isolation zur Interaktion - Hin zur Konnektivität

Zusätzlich zur Aufzeichnung der Aktivität von einzelnen, isolierten Neuronengruppen entwickelte sich im weiteren Verlauf die Bestrebung mehrere unterschiedliche Hirnareale oder beide Hemisphären simultan zu messen. Neben der isolierten Aktivität erweiterte man somit den Blickwinkel und war nun bestrebt, auch Interaktionen zwischen Populationen von Neuronen zu untersuchen. Diese verschiedenen Signale, die aus unterschiedlichen Lokalisationen des Gehirns stammen und parallel aufgezeichnet wurden, sollten miteinander auch quantitativ in Verbindung gebracht werden. Hierzu nutzte man hauptsächlich Korrelationen und weniger häufig komplexere Verfahren wie Regressionsanalysen und Principal Component Analysis (PCA) (Horwitz 2003). Viele dieser Experimente wurden mit Hilfe der Elektroenzephalografie (EEG) durchgeführt, die es erstmals ermöglichte, Hirnaktivität in vivo nichtinvasiv messbar zu machen (Ebner and Deuschl 2010). Wichtige Ergebnisse im Zuge dieser Forschung wurden insbesondere durch eine Arbeitsgruppe geliefert, welche mehrere Neuronengruppen mit Hilfe des EEGs parallel aufzeichnete (Aertsen and Preissl 1991). Auf dem Boden vornehmlich dieser Experimente entstanden die ersten Konzepte der Kovarianz von Aktivität und der funktionellen Konnektivität. Diese Arbeitsgruppe definierte auch die funktionelle Konnektivität als Maß für die zeitliche Übereinstimmung zwischen der Aktivität von verschiedenen Neuronen (Aertsen and Preissl 1991). Trotz des großen Vorteils dieser Methode, Hirnaktivität zeitlich unmittelbar messbar zu machen, hat das Verfahren mehrere Nachteile: Durch die Volumenübertragung des Hirngewebes werden nicht nur die unmittelbar unter der Elektrode liegenden Spannungsänderungen gemessen (Horwitz 2003). Hinzu kommt eine schlechte Ortsauflösung auch aus dem Grund, dass die Elektroden lediglich extrakranial positioniert werden können (Horwitz 2003).

Die Revolution der neuen Darstellungsmöglichkeiten

In den letzten 25 Jahren haben neue, indirekte Darstellungsmöglichkeiten von Hirnaktivität die Neuro- und Kognitionswissenschaften revolutioniert. Nach Erfindung der PET gegen Ende der 1970er Jahre folgte zehn Jahre später die erste Anwendung zur Erforschung des Gehirns: In den ersten Experimentreihen wurde der regionale zerebrale Blutfluss (regional cerebral blood flow, rCBF) mit dem kurzlebigen Tracer $H_2^{15}O$ gemessen, um in Folge mittels „Region of Interest“ (ROI) oder voxel-basierten Analysen (Friston, Frith et al. 1993) die funktionelle Konnektivität zu bestimmen (Horwitz 2003). Kurze Zeit später kam zusätzlich zur neuen Darstellung mit der PET die fMRT hinzu. Innerhalb von wenigen Jahren etablierten sich beide Methoden schnell als eines der wesentlichsten Tools zur Erforschung von Hirnaktivität und revolutionierten das Verständnis kognitiver Funktion.

2.3. Neurokognitive Netzwerke

Von dem Task zum Resting-State-fMRT

Mit dem Beginn der Jahrtausendwende entwickelte sich die fMRT auf dem Boden der Erkenntnisse über das BOLD-Signal zu einer der wichtigsten Methoden zur Erforschung kognitiver Funktion und neuronaler Netzwerke. Das Studiendesign orientierte sich vornehmlich an der überwiegend herrschenden Meinung, kognitive Funktionen seien in einzelnen Arealen des Hirns lokalisierbar und primär durch exogene Anforderungen der Umwelt ausgelöst (Raichle 2009). Dieser als der „reflexive view“ bezeichneten Auffassung, steht die Meinung gegenüber, kognitive Funktionen seien überwiegend intrinsischer Natur, Reaktionen auf die Umwelt seien Produkt vorausschauender endogener Informationsprozesse (Brown 1914, Sherrington 1966). Im Zuge dieser Auffassung etablierte sich das sog. „task fMRT“. Das fMRT-Signal in den aktiven Phasen („task“) wird hierbei dem Kontrollzustand in Ruhe („Resting-State“), der sogenannten Baseline, entgegengestellt, wodurch ein sogenannter BOLD-Kontrast entsteht. Demzufolge wird die relative Signaländerung während der Aufgabe im Vergleich zur Baseline dem in der jeweiligen Studie untersuchten kognitiven Prozess zugeschrieben. Dieses task-orientierte Studiendesign der fMRT Forschung schrieb Signalveränderungen im BOLD-Signal der neuronalen Antwort auf einen externen Stimulus zu und blieb einige Jahre das Vorherrschende (Damoiseaux, Rombouts et al. 2006). Aus dieser Perspektive sind jedwede Signalveränderungen im Kontrollzustand, d.h. im Resting-State, als Hintergrundrauschen zu verstehen, welches es zu entfernen bzw. herauszurechnen gilt. Grundlegend für die Interpretation dieser Studien ist deshalb das Verständnis ebendieses Hintergrundrauschens, der intrinsischen Ruhe-Aktivität des Resting-State. Ob der enormen Wichtigkeit der Kenntnis dieser Baseline Aktivität hat sich der Fokus der fMRT Forschung von der klassischen task fMRT hin zur Ergründung dieses bis dato wenig verstandenen Konzeptes der intrinsischen Aktivität erweitert.

Low Frequency Fluctuations – die Grundaktivität

Von herausragendem Interesse für die Darstellung des Resting-State sind sogenannte „Low Frequency Fluctuations“ (LFF), die zwischen 0,01 und 0,1 Hz liegen und ebenfalls im task fMRT beobachtet werden können. Der Nutzen dieser LFF zur Darstellung von neuronalen Netzwerken wurde erstmals von Bharat Biswal Mitte der 90er Jahre beschrieben (Biswal, Zerrin Yetkin et al. 1995). Seine Arbeitsgruppe berechnete die zeitlichen Korrelationen aller Voxel des Gehirns mit einem Seed-Voxel im primären Cortex, das zuvor mithilfe einer klassischen task-fMRT Studie ausgewählt worden war. Es wurde eine deutlich positive Korrelation des Seed-Voxels mit anderen Voxeln im Motorcortex und eine fehlende Korrelation mit Voxeln außerhalb dieses Areals festgestellt (Biswal, Zerrin Yetkin et al. 1995). Sie

schlossen daraus, dass die Korrelation von Low Frequency Fluctuations, die sich aus Veränderungen der zerebralen Blutoxygenierung oder des –flusses ergeben, Ausdruck der funktionellen Konnektivität des Gehirns im Resting-State ist („Resting-State Functional Connectivity“). Diese Ergebnisse wurden in weiterführenden Experimenten anderer Arbeitsgruppen bestätigt (Lowe, Mock et al. 1998, Xiong, Parsons et al. 1999). Daher ist der derzeitige Konsens, dass LFF die Grundaktivität des Gehirns widerspiegeln, wenn sowohl externe Stimuli als auch zielgerichtete neuronale Aktivität fehlen (Beckmann, DeLuca et al. 2005, Jones, Bandettini et al. 2010, Taylor, Gohel et al. 2012).

Resting-State Networks und die Independent Component Analysis

So postulieren viele Wissenschaftler nicht nur den neuronalen Ursprung der Signale, sondern außerdem das Vorhandensein funktioneller Rest-State-Netzwerke („functional resting-state networks“, fRSN), die den zeitlichen Korrelationen der LFF Signale zu Grunde liegen. Hierfür spricht, dass die zusammenhängenden Areale der funktionellen Konnektivität der fRSN sich mit bereits bekannten kohärenten Regionen funktioneller Relevanz decken (Damoiseaux, Rombouts et al. 2006). Als Beispiel hierfür ist die bereits oben genannte Identifikation des Motornetzwerkes zu nennen (Biswal, Zerrin Yetkin et al. 1995). Seitdem wurden verschiedene RSN mithilfe dieses Verfahrens sowie der Independent Component Analysis (ICA) identifiziert.

Die ICA ist eine mittlerweile weit verbreitete Methode der multivariate Analyse zur Identifizierung von Hirnnetzwerken, die erstmalig von Vince Calhoun auch im Zusammenhang mit fMRT Daten publiziert wurde (Calhoun, Adali et al. 2001). Sie dient der Berechnung und Darstellung unabhängiger Komponenten aus einem Durcheinander an verschiedenen voneinander unabhängigen Signalen unterschiedlicher Quellen (Zarzoso and Nandi 1999). Sie ist hierbei eng verknüpft mit dem sogenannten „Cocktail Party Effekt“, dem Phänomen, dass es Menschen möglich macht auf einer Party aus einem Potpourri an Stimmen nur einer Person zu folgen und dabei alle anderen Geräuschquellen auszublenden (Zarzoso and Nandi 1999). Die Lösung dieses Problems der Quellendifferenzierung ist eine Fähigkeit, die das menschliche Ohr besitzt, jedoch in der Statistik nur über eine multivariate Analyse erfolgen kann (Zarzoso and Nandi 1999). Auch auf Ebene der Neurobildgebung mit der FDG-PET liegt ein Mix an den zugrunde liegenden wahren Quellen und deren Signalen ähnlich einer Cocktailparty vor. Dieses Problem der Quellendifferenzierung, bei der weder Originalsignal noch die veränderte Transformation bekannt ist, nennt sich in der Signalprozessierung „Blind Source Separation“ (Zarzoso and Nandi 1999). Zur Separierung der aufgezeichneten Quellen der fMRT bzw. FDG-PET wird vor der ICA vorausgesetzt, dass die Signale der unterschiedlichen Quellen nicht direkt wahrnehmbar, statistisch voneinander unabhängig und nicht nach Gauss verteilt sind. Zusätzlich wird

angenommen, dass es eine Transformation der Signale durch einen Faktor gibt, der linear verläuft (Calhoun, Adali et al. 2001).

In einer wichtigen Studie wurde die ICA erstmals auf Resting-State fMRT Daten angewandt, ein Verfahren, das 2006 noch nicht etabliert war, und weitere Areale gemeinsamer funktioneller Konnektivität wurden beschrieben. So wurden anhand der LFF ein sensomotorisches, auditorisches, exekutives, visuell-räumliches, medial visuelles und lateral visuelles System identifiziert (Beckmann, DeLuca et al. 2005). Einige Monate später zeigte die gleiche Arbeitsgruppe, dass mindestens fünf unterschiedliche kortikal gelegene RSN in verschiedenen Probanden reproduzierbar sind (De Luca, Beckmann et al. 2006): ein visuell funktionelles NW, ein räumlich visuelles NW mit exekutiven Anteilen, ein NW, welches sensorische wie auditorische Areale miteinschließt, ein NW, welches den „dorsal pathway“ zeigt sowie ein letztes, welches den „ventral pathway“ zeigt (De Luca, Beckmann et al. 2006). Weitere Arbeitsgruppen bestätigten die vorher genannten Ergebnisse, in dem sie weitere zusammenhängende Muster funktioneller Konnektivität fanden (Damoiseaux, Rombouts et al. 2006, Allen, Erhardt et al. 2011). Wenig später wurde der Einfluss des Präprozessierens auf die Vergleichbarkeit von Bilddaten verschiedener Publikationen festgestellt, sodass 2011 an einer großen Gruppe von über 600 Probanden eine „Baseline“ zur Empfehlung mit dem Ziel der ähnlichen Präprozessierung von fMRT Daten publiziert wurde. Die Arbeitsgruppe um Elena Allen veröffentlichte 28 Netzwerke (NW), unter welchen sich RSN, welche die Basalganglien, sowie auditorische, sensomotorische, visuelle und frontale NW inkludierten, sowie weitere Komponenten, die „attentional networks“ sowie dem Default Mode Netzwerk (DMN) zugeordnet wurden (Allen, Erhardt et al. 2011).

Intrinsische Netzwerke, Extrinsische Netzwerke – wie passt das zusammen?

Nach der vielfachen Reproduktion der Ergebnisse etablierte sich die Vorstellung, das Gehirn im Resting-State sei funktionell in verschiedene intrinsische Netzwerke gegliedert (Bressler and Menon 2010). Bereits durch task fMRT Studien hatte man in den Jahren zuvor funktionell zusammengehörige Areale detektiert. Bestrebt die auf der Hand liegende Frage der Übereinstimmung und Diskrepanzen dieser unterschiedlichen Status zu erarbeiten, untersuchte Stephen Smith 2009 den Zusammenhang der bis dato gefundenen Netzwerke im Resting-State zum task fMRT mithilfe der ICA und fand sehr große Ähnlichkeiten (Smith, Fox et al. 2009). Mit der Entdeckung der intrinsischen RSN und deren Ähnlichkeit zu aufgabenbasierten Netzwerken wird deutlich, dass die Auffassung, die Ausführung kognitiver Funktionen sei überwiegend durch aufgabenabhängige Netzwerke organisiert, unvollständig ist (Meehan and Bressler 2012).

Das Default Mode Netzwerk

Neben den zuvor genannten Netzwerken, die sich sowohl im Resting-State wie auch im task fMRT durch gemeinsame funktionelle Konnektivität auszeichnen, fielen bei einer Metaanalyse aus PET Daten zur Prozessierung visueller Stimuli erstmalig einige wichtige kortikale Areale auf. Es wurde beobachtet, dass der zerebrale Blutfluss sich in ebendiesen Arealen bei der Bearbeitung aktiver Aufgaben im Vergleich zum Beobachten einfacher visueller Stimuli senkte (Shulman, Fiez et al. 1997). Diese Ergebnisse wurden später von einer Arbeitsgruppe um Marcus Raichle 2001 bestätigt. Sie beschrieben erstmalig das sogenannte Default Mode Network (Raichle, MacLeod et al. 2001). Ziel der Studie war die Definition und Quantifizierung der Baseline Aktivität des Gehirns eines nicht kranken Erwachsenen. Hilfe leisten sollte hierbei die „Brain Oxygen Extraction Fraction“ (OEF), die anhand metabolischer und zirkulierender Parameter mit der Positronen-Emissions-Tomografie aufgezeichnet wurde. Die OEF beschreibt das folgende Verhältnis: vom Gehirn benutzter Sauerstoff/vom Blut zugelieferter Sauerstoff. Trotz der Kritik im Voraus, die Aktivität des Gehirns in Ruhe variere unvorhersehbar, konnte ein einheitlicher Resting-State beschrieben werden. Hierbei wurden Regionen im Cortex entdeckt, die während der Durchführung unterschiedlicher zielgerichteter Aufgaben konstant eine höhere OEF und damit zugrundeliegend eine niedrigere neuronale Aktivität im fMRT zeigten. Hieraus schlossen die Autoren um Marcus Raichle die Existenz eines organisierten Default Mode Netzwerks, dessen Kohärenz während zielführendem Verhalten unterbrochen wird (Raichle, MacLeod et al. 2001). Weitere Experimente zur weitreichenden Bedeutung des Netzwerks zeigten, dass ältere Menschen eine niedrigere Konnektivität sowie Fähigkeit zur Unterdrückung des DMN während Gedächtnisübungen haben (Sambataro, Murty et al. 2010). Außerdem korrelierte die funktionelle Konnektivität des zum DMN gehörenden posterioren cingulären Cortex (PCC) und präfrontalen Cortex (PFC) positiv mit der Leistung des Arbeitsgedächtnisses (Sambataro, Murty et al. 2010). Die Arbeitsgruppe schlussfolgerte hieraus eine veränderte Aktivität und Konnektivität innerhalb der einzelnen Regionen des DMN mit zunehmendem Alter. Die Alterationen dieses Netzwerks könnten hierbei die Grundlage der verschlechterten kognitiven Leistungen des Arbeitsgedächtnisses sein.

Schlüsselnetzwerke oder der mögliche Schalter zwischen „extrinsisch“ und „intrinsisch“

Diese Ergebnisse nährten die schon 1990 vorgestellte Idee, es gebe „core brain networks“, wichtige Schlüsselnetzwerke, die aus anatomisch unterschiedlichen voneinander entfernt liegenden Arealen bestehen und gemeinsam höhere kognitive Funktionen ausführen (Mesulam 1990). Weit oben auf der Liste der bis heute identifizierten Netzwerke, die als Schlüsselnetzwerke in Betracht gezogen werden, steht das Default Mode Netzwerk (Bressler and Menon 2010). Dieses zeigt nicht nur verminderte Aktivität während zielgerichteter Funktionen, sondern zudem vermehrte Aktivität während kognitiv anspruchsvoller sozialer Aufgaben (Harrison, Pujol et al. 2008). Den einzelnen Arealen des DMN konnte

dabei die Beteiligung an höheren kognitiven Funktionen zugeschrieben werden. So ist der posteriore Parietale Cortex (PPC) an Funktionen beteiligt, die autobiografische und selbstreflexive „Gedanken“ umfassen (Buckner and Carroll 2007). Der präfrontale Cortex (PFC) ist in Prozesse involviert, die die Reflexion über sich selbst und andere miteinschließt (Amodio and Frith 2006). Zu den Funktionen des medialen Temporallappens gehört mitunter das episodische Gedächtnis (Milner 2005); zu denen des Gyrus angularis das semantische Gedächtnis (Binder, Desai et al. 2009). Trotz der Tatsache, dass den einzelnen Regionen des DMN unterschiedliche Funktionen zugeordnet werden können, geht man von einem kohärenten Netzwerk aus, welches der Prozessierung von selbstreflektierenden, autobiografischen und sozialen Aufgaben dient. Diese Idee wird gestützt von Studienergebnissen, die nahelegen, dass eine Suppression aller Teile des DMN während zielgerichteter Funktionen notwendig ist, um die Aufgaben angemessen auszuführen (Kelly, Uddin et al. 2008).

Das Salienz Netzwerk (SN) gilt neben dem DMN und dem zentral exekutiven Netzwerk (ZEN) ebenfalls als mögliches Schlüsselnetzwerk. Lokalisiert werden Teile dieses Netzwerks in der anterioren Insel (AI), dem anterioren cingulären Cortex (ACC) und subkortikalen Arealen wie der Amygdala, der Substantia nigra, dem ventralen Tegmentum und dem Thalamus (Seeley, Menon et al. 2007). Es wird davon ausgegangen, dass es zu den funktionellen Aufgaben dieses Netzwerks gehört, die Aufmerksamkeit auf das derzeit relevanteste Geschehnis – ob intrapersonell oder extrapersonell – zu richten (Seeley, Menon et al. 2007). Infolgedessen wird mit dem Begriff der Salienz die Unterschiedlichkeit und Auffälligkeit eines Reizes in Relation zum Kontext bezeichnet (Betsch, Funke et al. 2011). Diese Arbeitsgruppe beschreibt außerdem die Beteiligung eines Areals in der rechten frontalen Insel, das außerdem zur AI und somit zum Salienz Netzwerkes gehört, an der dynamischen Umschaltung zwischen ZEN und DMN (Sridharan, Levitin et al. 2008). Insofern liefert die Beteiligung des Salienz Netzwerks an der dynamischen Umschaltung beider Netzwerke wichtige Hinweise für das Verständnis, wie Aufmerksamkeit kognitiv kontrolliert werden kann.

Beide Netzwerke wirken antagonistisch, wenn es darum geht, Aufmerksamkeit auf innere (DMN) oder äußere Informationen (ZEN) zu lenken. Es ist anzunehmen, dass sie steuernd bzw. regulierend auf die Aufmerksamkeit zwischen innerer und äußerer Welt sowie der Umwelt und dem Selbst wirken (Raichle, MacLeod et al. 2001, Seeley, Menon et al. 2007). Naheliegend ist aus den genannten Gründen die Tatsache, dass die bei pathologischen Veränderungen die Funktionalität der Netzwerke und damit kognitive Funktionen gestört sein können. In Studien konnte beispielsweise gezeigt werden, dass bei Angststörungen eine Überaktivität (Rauch, Shin et al. 2003), sowie bei Autismus eine verminderte Aktivität der AI vorliegt (Silani, Bird et al. 2008). Neuropsychologische/-psychiatrische Erkrankungen

könnten daher Resultate einer gesteigerten oder verminderten Aktivität einzelner Teile dieser Netzwerke sein.

Changing paradigms – from Localiziationism to Connectionism

Mit den Erkenntnissen über die intrinsische und extrinsische Netzwerkstruktur des Gehirns scheint das modulare Paradigma, die Idee der funktionellen Spezialisierung, als umfassendes Modell für Hirnfunktion nicht mehr ausreichend zu sein. Als Erklärungsmodell dient weniger die Segregation verschiedener kognitiver Funktionen in einzelnen Regionen. Vielmehr wird der Fokus auf die Integration dieser Aufgaben durch dynamische Netzwerke, die sich sowohl während der Bearbeitung von Aufgaben, als auch im Resting-State abbilden lassen, verschoben (Friston 2011). Es mehren sich daher die Hinweise, dass kognitive Prozesse durch groß angelegte dynamische Netzwerke, sogenannte „large-scale networks“ (LSNW), verarbeitet werden. Illustriert werden kann dies ebenfalls anhand der Publikationen zur Prozessierung der Gesichtserkennung: Wie bereits vorgestellt nahm man im Jahr 1997 an, diese kognitive Aufgabe werde durch eine spezielle Region des Cortex, der FFF, ausgeführt (Kanwisher, McDermott et al. 1997). Nur 10 Jahre später änderte sich diese Annahme dahingehend, diese spezielle kognitive Aufgabe werde durch ein groß angelegtes Netzwerk ausgeführt, welches aus mehreren Knotenpunkten bestehe. Einer dieser wesentlichen Areale bilde die FFF, wobei andere Cortexregionen wie visuelle sowie limbische und präfrontale ebenfalls in die Aufgabe integriert seien und diese durch neuronale Verbindungen gemeinsam prozessierten (Ishai 2008).

Innerhalb von wenigen Jahren fand somit ein wesentlicher Paradigmenwechsel innerhalb der kognitiven Neurowissenschaften statt. Heute nimmt man an, dass dynamische Resting-State Netzwerke, bestehend aus Knotenpunkten sowie Verbindungen hierzwischen, höhere kognitive Aufgaben bewerkstelligen. Diese Netzwerke lassen sich sowohl anatomisch als auch funktionell dynamisch betrachten (Bressler and Menon 2010). Eine weitere Möglichkeit der Betrachtung neben der funktionellen MRT, und damit eine Chance zur weiteren Erforschung dieser, bietet die Positronen-Emissions-Tomografie mit der Darstellung metabolischer Netzwerke.

PET: Metabolische Netzwerke

Spielt die PET auf Grund der im Gegensatz zur fMRT nur geringen zeitlichen Auflösung bei der Erforschung dynamischer Prozesse nur eine geringe Rolle, können mit ihr Informationen über metabolische Zusammenhänge generiert werden. Bereits in den frühen 1980er Jahren konnte von einer Arbeitsgruppe gezeigt werden, dass der Glukoseverbrauch, der eng mit der neuronalen Aktivität zusammenhängt, mit der [¹⁸F]-FDG-PET verlässlich gemessen werden kann (Phelps, Schelbert et al. 1983). In einer 20 Jahre später durchgeführten Studie konnte in einem Experiment an Affen nahegelegt werden, dass es starke signifikante Zusammenhänge zwischen der Menge an Synaptophysin, einem präsynaptischen Protein, das häufig zur Evaluierung der Synapsendichte verwendet wird, und dem regionalen zerebralen Glukoseverbrauch gibt (Rocher, Chapon et al. 2003). 1984 nutzten Horwitz und seine Kollegen [¹⁸F]FDG-PET Resting-State Aufnahmen von 40 jungen gesunden Männern zur Evaluierung der metabolischen Korrelationen zwischen 59 verschiedenen Hirnarealen, die sie zuvor eingeteilt hatten. Sie stellten hierbei fest, dass es hohe Korrelationen zwischen den jeweils kontralateralen Entsprechungen der Regionen gab. Besonders hoch waren diejenigen homologer Hirnregionen. Auch gab es starke Korrelationen zwischen primär somatosensorischen Arealen und prämotorischen Hirnregionen (Horwitz, Duara et al. 1984). Diese Publikation nährte die Idee, dass den FDG-PET Mustern der Glukosemetabolisierung kognitive Funktionen zugrunde liegen, die man indirekt mit der metabolischen Aktivität aufzeichnen könne (Di and Biswal 2012). Nachdem ein Viertel Jahrhundert später die Beschränkungen des Lokalisierungsparadigma deutlicher wurden, zeigte eine weitere seed-basierte Studie nur eine geringe voxelweise Korrelationen über das gesamte Hirn hinweg (Lee, Kang et al. 2008). Im Rahmen dieser Experimente wurden asymmetrische Muster der „metabolischen Konnektivät“ zwischen Seeds der rechten und linken Hemisphäre gefunden. Im Gegensatz zur Benutzung des Ausdrucks der „funktionellen Konnektivät“, der eine höhere zeitliche Auflösung ähnlich wie bei MRT Daten zugrunde liegt, prägt Lee hier erstmals die Formulierung „metabolische Konnektivät“ (Lee, Kang et al. 2008).

Zusätzlich zu den seedbasierten Studien wurden in den letzten Jahren multivariate Analysen durchgeführt. Diese bieten den Vorteil, nicht *a priori* bereits „Regions of Interest“ (ROIs) festlegen zu müssen. Dieser multivariate Ansatz, der auch erst seit der letzten Jahrhundertwende in diesem Kontext Anwendung findet, wurde in einer 2003 durchgeführten Studie (Park, Kim et al. 2003) verwendet. Die Arbeitsgruppe nutzte hierbei die [¹⁵O]H₂O PET Daten von mehreren Probanden zur Errechnung einer ICA, um funktionelle Komponenten zu identifizieren, die in spezifische Aufgaben involviert sind. Das Ziel war die Erklärung verschiedener Unterschiede der metabolischen Aktivität unter variierenden experimentellen Zuständen. Dabei wurde geschlossen, dass die ICA eine geeignete Methode zur

Beschreibung der einzelnen in eine Aufgabe involvierten funktionellen Komponenten sei (Calhoun, Adali et al. 2001, Park, Kim et al. 2003).

Xin Di und Bharat Biswal führten im Jahr 2012 eine auf den oben genannten Ergebnissen aufbauende Studie zur Untersuchung der Kovarianz des Glukosemetabolismus durch und nutzen hierbei sowohl ROI-basierte Korrelationen wie auch eine ICA für fMRT und [¹⁸F]-FDG-PET Daten (Di and Biswal 2012). Anders als bei den in Experiment 2 dargestellten Daten wurden für die zwei Modalitäten unterschiedliche Probandenkollektive verwendet. Für die Analyse der FDG-PET Daten nutze die Arbeitsgruppe jeweils ein statisches Bild pro Proband. Diese setzten sich aus 155 gesunden älteren Probanden (63-94 Jahre) aus einem multizentrischen Datensatz dreier Zentren zusammen. Unter den 20 extrahierten Komponenten der PET ICA konnten 10 Komponenten als mögliche Netzwerke identifiziert werden (Abbildung 1). Diese zeigten das primär visuelle Netzwerk, ein höher visuelles Netzwerk, das Motornetzwerk, das Salienz Netzwerk, ein orbital frontotemporales Netzwerk, ein zerebelläres Netzwerk, subkortikale Netzwerke sowie das rechte frontoparietale Netzwerk. Eine weitere Komponente enthielt zwar Teile des DMN (den posterior parietalen Cortex sowie Teile des Cingulums), jedoch fehlte der anteriore Teil dieses Netzwerks, der PCC, gänzlich (Di and Biswal 2012). Bei einem zusätzlich durchgeführten Experiment mit 40 Komponenten wurden weitere Netzwerke identifiziert, der mediale präfrontale Cortex (MPFC) des DMN sowie das linke frontoparietale Netzwerk fehlten weiterhin (Di and Biswal 2012). Die beobachtete metabolische Kovarianz bezüglich homotoper Regionen war in den ROI Analysen für die PET-Daten vergleichbar mit den korrespondierenden Korrelationen über die Zeit für die fMRT Daten. Im Einklang mit den extrahierten Komponenten aus der ICA war jedoch die metabolische Kovarianz innerhalb des DMN sowie des linken frontoparietalen Netzwerks im Vergleich zu den fMRT Daten reduziert (Di and Biswal 2012). Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass sich die Muster der dargestellten metabolischen Konnektivität möglicherweise teilweise mit bereits bekannten Netzwerken der funktionellen Konnektivität decken. Möglicherweise spiegelt die metabolische Konnektivität dieser funktionell gekoppelten Regionen, die zugrundeliegende neuronale Verbindung wider (Di and Biswal 2012). Unterschiede zwischen den metabolischen Kovarianzen sowie den Resting-State Netzwerken der fMRT können hauptsächlich im Hinblick auf die anterior-posterioren Netzwerke beobachtet werden. Sie repräsentieren womöglich eine unterschiedliche Kopplung des Energieverbrauchs mit der neuronalen Synchronisation dieser Netzwerke (Di and Biswal 2012). Diese Experimente geben insgesamt einen starken Hinweis darauf, dass die FDG-PET eine gute Möglichkeit darstellt, die Integrität der neuronalen Netzwerke im Resting-State darzustellen.

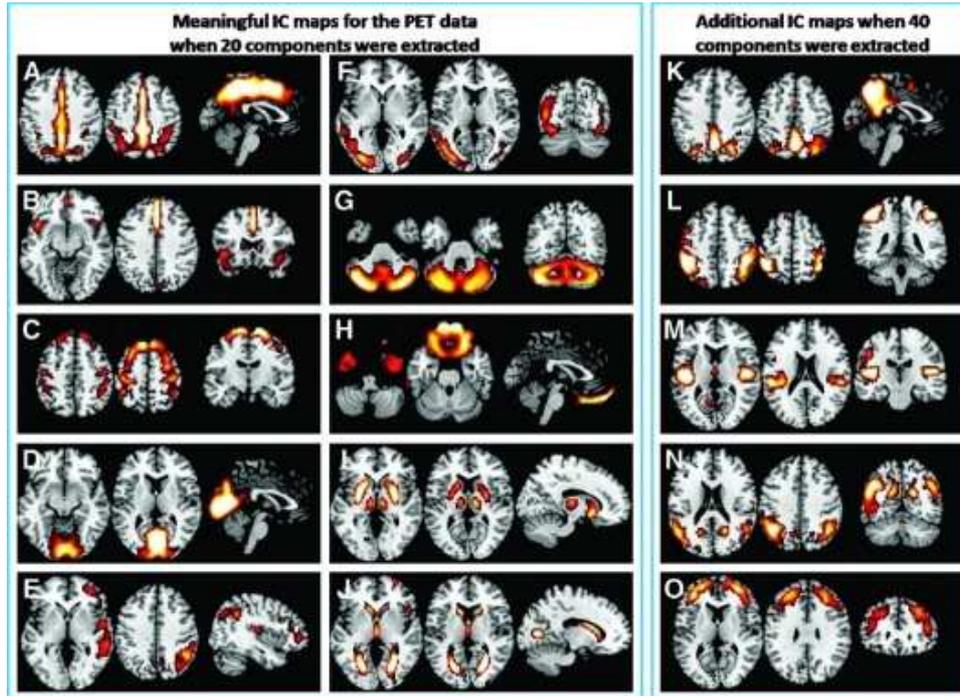


Abbildung 1 Metabolische Netzwerke der PET Daten in dem von Xin Di und Bharat Biswal veröffentlichten Paper „Metabolic Brain Covariant Networks as Revealed by FDG-PET with Reference to Resting-State fMRI Networks“ (Di and Biswal 2012).

3.3.1. Klinische Bedeutung neurokognitiver Netzwerke

Das Streben physiologische Prozesse zu verstehen, gründet sich insbesondere in der medizinischen Wissenschaft darin, dieses Verständnis für Patienten nutzbar zu machen. So hat das neue Wissen über kognitive Netzwerke auch neue Einblicke in die Psychopathologie verschiedener Erkrankungen aus dem neurologisch-psychiatrischen Formenkreis erbracht.

Ein Beispiel hierfür ist die Alzheimer Demenz (AD). Bereits seit längerem bekannt ist der mittels FDG-PET detektierte Hypometabolismus einiger Hirnareale wie z.B. dem PCC, die in das DMN integriert sind (Matsuda 2001). Daher folgten Experimente zur Untersuchung, ob die Aktivität des DMN in Patienten mit AD verändert ist. In einer Studie von 2001 konnte hierbei gezeigt werden, dass in einer Gruppe von Patienten mit Alzheimer Demenz im Vergleich zu einer Vergleichskohorte eine verringerte Aktivität des DMN insbesondere des PCC sowie des Hippocampus vorlag. Bei betroffenen Patienten wurde außerdem eine veränderte funktionelle Konnektivität vom Hippocampus, der typischerweise im Krankheitsverlauf degeneriert, sowie visuellen Arealen gefunden (Wang, Zang et al. 2006). Die Autoren vermuteten daraufhin eine bei der Alzheimer Demenz verminderte Integrität von Netzwerken, die mit dem Hippocampus in Verbindung stehen.

In diesen Studien wurde die Basis für die Hoffnung gelegt, die auf einem individuellen Niveau gemessene Aktivität des DMN könne ein Biomarker der AD werden (Greicius, Srivastava et al. 2004).

Gleichzeitig offenbart diese Arbeit die Problematik, dass die Messung der Netzwerke auf Patientenniveau auf Grund der Modalität der fMRT sowie der fehlenden klinischen Etablierung bislang nicht möglich ist (Greicius, Srivastava et al. 2004). Einen Ausweg könnte hierbei die Bestimmung metabolischer Netzwerke mit der FDG-PET bilden. Mit dieser Methode konnte bereits gezeigt werden, dass unterdurchschnittlich abschneidende junge Probanden bei einer Aufgabe zur Evaluierung des verbalen Arbeitsgedächtnisses eine geringere metabolische Konnektivität zwischen dem PCC und MPFC aufweisen als das Vergleichskollektiv (Yakushev, Chetelat et al. 2013). Auf die genannten Ergebnisse stützt sich die Hoffnung, dass die metabolische Konnektivität auf individuellem Niveau als Marker kognitiver Fähigkeiten bzw. neurologischer Erkrankungen dienen könnte.

Auch bei Patienten mit schwerer Depression wurde eine gesteigerte funktionelle Konnektivität von Cingulum und DMN im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden gefunden (Greicius, Flores et al. 2007). Die Länge der aktuellen depressiven Episode korrelierte bei diesen Patienten der Studie positiv mit der funktionellen Konnektivität im subgenualen Cingulum (Greicius, Flores et al. 2007). In einer weiteren Studie zeigte sich, dass bei Patienten mit schwerer Depression mit fehlendem Ansprechen trotz mehrerer Therapieversuche eine verminderte funktionelle Konnektivität zwischen CCN und MDN sowie zwischen anteriorem und posterioren DMN vorlag (de Kwaasteniet, Rive et al. 2015).

Mit diesen Beispielen veränderter Netzwerke seien mit der Depression und der Alzheimer Demenz wesentliche, da häufig diagnostizierte Krankheitsbilder genannt, obwohl man veränderte neuronale Konnektivität noch bei vielen weiteren Erkrankungen wie Epilepsie (Zang and Zhao 2012), Parkinson (Tessitore, Amboni et al. 2012, Putcha, Ross et al. 2015), Chorea Huntington (Poudel, Egan et al. 2014) sowie somatoformen Störungen (Otti, Guendel et al. 2013, Otti 2014) nachweisen konnte.

Die bisherigen Ergebnisse, bei denen klinische Daten von Patienten mit neuropsychiatrischen Krankheiten mit der Bildgebung neurokognitiver Netzwerke im Einklang gebracht werden, weisen darauf hin, dass die Quantifizierung der neurokognitiven Netzwerke mittels bildgebender Verfahren von klinischer Bedeutung sein kann. Die scheinbar enge Verknüpfung zwischen Resting-State Netzwerken, deren funktioneller Bedeutung und klinischer Tragweite begründet die enorme Relevanz der Exploration dieser Zusammenhänge insbesondere für die Medizin. Veränderungen in der Architektur von Netzwerken oder deren Konnektivität scheinen möglicherweise die organische Basis für neurologisch-psychiatrische Erkrankungen zu bilden, deren Pathologien man bis heute nahezu mystifiziert.

3. Fragestellung und Zielsetzung

Die Exploration kognitiver Netzwerke könnte für die Pathophysiologie sowie die Diagnostik von neurologisch-psychiatrischen Erkrankungen von großer Relevanz sein. Das Verständnis und die Darstellung dieser Netzwerke bildet hierfür die Grundlage. Netzwerke, welche mit fMRT ermittelt wurden, weisen derzeit eine geringe individuelle Reproduzierbarkeit und hohe SNR auf (Lee, Smyser et al. 2013). In Konsequenz ist es deshalb bisher nur möglich, Aussagen über untersuchte Gruppen, nicht aber über einzelne Probanden zu treffen. Deshalb existiert für die fMRT bislang außerhalb des kleinen Gebiets der präoperativen Neurochirurgie und der Grundlagenwissenschaft keine klinische Anwendung zur Abschätzung der neurokognitiven Leistung bzw. als Marker neurokognitiver Erkrankungen. Der Fokus dieser Doktorarbeit liegt deshalb insbesondere auf der Methodik der [¹⁸F]FDG-PET.

Die FDG-PET bietet die Möglichkeit, Aussagen über einzelne Probanden zu treffen, da die SNR sowie die Reproduzierbarkeit für die Daten einzelner Probanden viel höher ist. Aus diesem Grund ist die FDG-PET in der Diagnostik neurodegenerativer Erkrankungen gut etabliert. Die im Rahmen dieser Doktorarbeit durchgeführten Experimente dienen deshalb der Exploration von Resting-State Netzwerken mit der ICA von FDG-PET Daten. In einem ersten Schritt soll eruiert werden, mit welchen Präprozessierungsparametern der Bilddaten die schlüssigsten Netzwerke dargestellt werden können. Die bis dato in den Veröffentlichungen der ICA mit FDG-PET Daten verwendeten Parameter stützen sich im Wesentlichen auf diejenigen, welche für die fMRT verwendet werden (Di and Biswal 2012, Yakushev, Chetelat et al. 2013). Ein Analyseprotokoll wie es für die fMRT Daten existiert, ist deshalb für FDG-PET Daten trotz der Andersartigkeit der Information sowie der Auflösung nicht etabliert. Da jedoch bereits für die Methode der fMRT gezeigt wurde, dass diese *a priori* festgesetzten Einstellungen einen deutlichen Einfluss auf die Darstellbarkeit der RSN haben {Allen, 2011 #82}, soll dies im Rahmen der Arbeit untersucht werden. Hier soll vor allem auf das Glätten (Smoothing) der Daten sowie die Anzahl der zu extrahierenden Komponenten eingegangen werden. Der besondere Fokus dieser Arbeit liegt dabei auf den neurokognitiven Netzwerken einschließlich dem DMN, das in den bisher publizierten Studien nur teilweise abgebildet werden konnte und für einen möglichen klinischen Nutzen von besonderer Bedeutung ist {Greicius, 2004 #90}. Mit Abschluss des ersten Teils der Experimente soll eine Empfehlung der Präprozessierung sowie der Anzahl der extrahierenden Komponenten gegeben werden. Hierzu dienen zwei Datensätze zweier PET/CT Kollektive junger gesunder Probanden unterschiedlicher Zentren. Auf der Grundlage der Ergebnisse dieser Experimente soll in einem zweiten Schritt untersucht werden in wie fern sich diese Netzwerke der metabolischen

Konnektivität mit den bereits mehrfach dargestellten Netzwerken der funktionellen Konnektivität decken. Hierzu werden simultan aufgezeichnete PET/MR Daten verwendet. Diese setzen sich ebenfalls aus gesunden Kontrollpersonen zusammen. Es werden mithilfe der ICA die Netzwerke der funktionellen Konnektivität der fMRT Daten sowie die metabolische Konnektivität anhand der FDG-PET Daten ermittelt. Diese werden im Folgenden visuell und quantitativ verglichen. Möglicherweise decken sich Muster funktioneller Resting-State Netzwerke mit den in der PET erfassbaren Kovarianzen metabolischer Aktivität, welche wiederum zugrunde liegende energetische Verbindungen neuronaler Verbände widerspiegeln könnten.

4. Experiment 1: Darstellung metabolischer Netzwerke mithilfe der ICA von FDG-PET/CT Daten und Vergleich zu bekannten RSN

Aus dem Grund der aufeinander aufbauenden zweistufigen Experimente dieser Arbeit mit unterschiedlichen Datensätzen werden diese vorerst separat besprochen. Das erste nun im Anschluss vorgestellte Experiment befasst sich mit der Präprozessierung sowie den Softwareeinstellungen der FDG-PET Daten. Es wird zuerst einen Teil zu Material und Methoden geben, worauf die Ergebnisse folgen. Die Diskussion des ersten Teils wird dann an die Vorstellung von Material und Methoden sowie Ergebnissen des zweiten Experimentteils angeschlossen.

4.1. Material und Methoden

4.1.1. Probanden

Die im Rahmen dieses ersten Teils der Arbeit verwendeten Daten wurden bereits in einer publizierten Studie verwendet (Yakushev, Chetelat et al. 2013) und stammen aus zwei unterschiedlichen Zentren: der Universität EPHE-Université de Caen, Frankreich, (Zentrum 1) sowie der Universität Mainz (Zentrum 2). Rekrutiert wurden die jungen Probanden über Anzeigen in hiesigen Tageszeitungen sowie Werbung, die in den jeweiligen Krankenhäusern ausgehangen wurde. Die Daten entstammen zweier prospektiver Studien, die in beiden Zentren unabhängig voneinander durchgeführt wurden. Hierbei wurden für die vorliegende sowie die bereits publizierte Studie bestimmte Datensätze ausgewählt. Die zu erfüllenden Kriterien für die Auswahl umfassten das Alter der Probanden (20-40 Jahre), unauffällige Anamnese für neurologische sowie psychiatrische Erkrankungen, das Vorhandensein eines FDG-PET Scans sowie eines Digit Span Tests. Somit konnten 16 Probanden in Caen (Zentrum 1) sowie 19 Probanden in Mainz (Zentrum 2) in die Studie eingeschlossen werden (Abbildung 2, Yakushev, Chetelat et al. 2013).

	All subjects	Center 1	Center 2	P ^a
N (female)	35 (20)	16 (10)	19 (10)	0.734 ^b
Age, years	27.1 ± 5.1	29.1 ± 5.7	25.5 ± 4.1	0.048
Education, years	13.3 ± 1.9	13.1 ± 2.3	13.5 ± 1.6	0.504

Abbildung 2: ^a: T-Test zum Vergleich der Probanden aus Zentrum 1 sowie Zentrum 2; ^b: Chi-Quadrat-Test zum Vergleich der Probanden aus Zentrum 1 und Zentrum 2 (Yakushev, Chetelat et al. 2013)

Beim Vergleich von 2 Zentren fand sich kein signifikanter Unterschied bzgl. der Geschlechter-, jedoch ein grenzwertiger Unterschied bzgl. der Altersverteilung (Abbildung 2). Unter der Gesamtzahl von 35 Probanden befanden sich insgesamt 3 Linkshänder.

4.1.2. Aufnahme der Bilddaten

In Zentrum 1 wurden die Daten auf einem Discovery RX VCT 64 PET/CT Scanner der Firma General Electric Healthcare aufgenommen. Das verwendete Gerät hat eine Auflösung von 3,76 x 3,76 x 4,9mm, wobei das „Field of View“ (FOV) 15,7cm beträgt. Hierbei wurden 10-minütige Scans ungefähr 50 Minuten nach der intravenösen Injektion von ca. 180 MBq FDG durchgeführt. Nach Aufnahme wurden die Bilder mittels „3D ordered-subset expectation maximization“ (3D-OSEM) rekonstruiert. Die Voxelgröße betrug hierbei 2,7 x 2,7 x 3,27mm³ (Yakushev, Chetelat et al. 2013). In Zentrum 2 wurden die Daten auf einem Philips Gemini TF PET/CT Scanner der Firma Philips Medical Systems aufgenommen. Die PET Kamera dieses Geräts hat ein FOV von 18,0cm sowie eine axiale Auflösung von 4,7mm. Die Rekonstruktion der Bilddaten erfolgte mittels 3D-RAMLA Algorithmus bei einer Schichtung von 5mm. Im zweiten Zentrum wurden die 15-minütigen Scans 30 Minuten nach der i.v. Injektion von 150MBq FDG durchgeführt. In beiden Zentren befanden sich die Probanden im Scanner unter Resting-State-Bedingungen. Dies bedeutet, dass die zu untersuchenden Personen ohne besonderen Stimulus ruhig liegen und der Aufforderung Folge leisten, an nichts Spezielles zu denken.

4.1.3. Präprozessierung der Bilddaten

Zur Präprozessierung der aufgenommenen Bilddaten wurde die Software „statistical parametric mapping 8“ (SPM 8, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) verwendet. Diese stellt eine in MATLAB R2012a implementierte Software dar. Im ersten Schritt wurden die Daten räumlich normalisiert, wobei von jedem Probanden jeweils ein über die 10 bzw. 15 Minuten gemittelt Bild vorlag. Während dieses Vorverarbeitungsprozesses werden die Bilder so verkrümmt, dass sie auf die Standardvorlage eines Gehirns passen, das sogenannte Template. Hierzu wurde das in die Software SPM integrierte PET-Template verwendet. Die Daten wurden hierbei mit einer Voxelgröße von 2,0 x 2,0 x 2,0mm³ auf das Template normalisiert. In einem weiteren Schritt wurde jeweils separat ein Mittelbild der Daten von Zentrum 1 und Zentrum 2 gebildet. Dieses wurde jeweils noch einmal geglättet und dann in einem zweiten Normalisierungsschritt als Template verwendet. Jedes Zentrum wurde so separat voneinander ein zweites Mal auf dieses geglättete Mittelbild normalisiert. Dieser Schritt diente der Anpassung ob der möglichen unterschiedlichen Effekte innerhalb der Zentren.

Nach dem ersten Schritt der Vorverarbeitung, der Normalisierung, erfolgte das Glätten der Bilder, um die Signal-to-Noise-Ratio, das Verhältnis von erwünschten Signalen zu Störfaktoren, zu erhöhen. Hierbei wurden verschiedene „full width of half maximum“ (FWHM, Halbwertsbreite) als Parameter für das Ausmaß der Glättung getestet. Die häufig für fMRT Daten verwendete Filtergröße liegt bei circa 8-10mm (Allen, Erhardt et al. 2011, Di and Biswal 2012, Yakushev, Chetelat et al. 2013). Bisweilen ist der Filter sogar noch einmal niedriger (Greicius, Srivastava et al. 2004, De Luca, Beckmann et al. 2006, Meindl, Teipel et al. 2010, Bastin, Yakushev et al. 2012). Aus dem Grund der niedrigeren Auflösung würde eine höhere Glättung für PET Daten Sinn ergeben. In kürzlich publizierten Daten sind für PET-Daten bereits höhere Halbwertsbreiten verwendet worden (Bastin, Yakushev et al. 2012, Yakushev, Chetelat et al. 2013). Folglich wurden Halbwertsbreiten von 8mm, 12mm, 16mm sowie 20mm getestet.

4.1.4. Spatial ICA

Eine weit verbreitete Methode der Identifizierung von intrinsischen sowie aufgabenbezogenen Netzwerken des Gehirns in BOLD-fMRT Daten ist die bereits erklärte. Die ICA läuft technisch in zwei Schritten ab. In einem ersten Schritt wird automatisch durch die Software eine „Principal Component Analysis“ (PCA) durchgeführt, worauf im zweiten Schritt die Rücktransformation der Daten erfolgt. Nach Berechnung der Transformationsvektoren wird somit annäherungsweise auf die ursprünglichen Signale der Quellen geschlossen, welche nun voneinander isoliert vorliegen. Dies sind die in der ICA erstellten unabhängigen Komponenten (Calhoun, Liu et al. 2009).

Zur Ausführung der ICA wurde die „Group ICA of fMRI Toolbox“ (GIFT) von MIALAB (<http://mialab.mrn.org/software/gift/>) in der Version v3.0a mit dem Algorithmus INFOMAX verwendet (<http://icatb.sourceforge.net>) (Calhoun, Adali et al. 2001, Allen, Erhardt et al. 2011). Anders als bei fMRT Daten, bei denen üblicherweise einige Hunderte Bilder pro Proband in einer Zeitserie erhoben werden, existiert von den FDG-PET Daten eines jeden Subjekts lediglich ein einziges über die Zeit gemitteltes Bild. Eine Evaluierung der Zeitachse ähnlich der fMRT ist somit nicht möglich. Deshalb wurden anders als bei fMRT Daten alle 16 Bilder des Zentrums 1 bzw. 19 des zweiten Zentrums in eine einzelne ICA eingegeben. Diese Dateneingabe wurde bereits vorher angewendet (Di and Biswal 2012, Yakushev, Chetelat et al. 2013). Es wurden aus diesem Grund für beide Zentren Analysen mit der Filtergröße von 8 mm, 12 mm, 16 mm und 20mm berechnet. Neben den bereits bei der Präprozessierung beschriebenen Parameter der Glättung wurde ein dritter Faktor auf die Darstellung der metabolischen Netzwerke mit der ICA untersucht. Auf Grund der bereits vorher beschriebenen Unsicherheit der zu extrahierenden Komponenten (Di and Biswal 2012), wurden drei verschiedene

Anzahlen getestet. Die ICA wurde deshalb für beide Zentren für eine Zahl von 10, 13 und 16 Independent Components (IC) für die Analysen errechnet, die die plausibelsten Glättungsparameter anhand der Vergleichbarkeit der beiden Zentren aufwiesen. Die deutlich niedriger angesetzte Menge an IC als bei fMRT Daten begründet sich aus der deutlich geringen Anzahl an Probanden sowie Bildern/Proband. Zudem können nicht mehr IC extrahiert werden als Probanden/Bilder vorhanden sind. Zusätzlich wurde zur Evaluierung der zu extrahierenden Anzahl an IC das in GIFT implementierte ICASSO Tool (Himberg, Hyvärinen et al. 2004) verwendet. Dieses dient der Abschätzung der Reliabilität einer ICA (Himberg, Hyvärinen et al. 2004).

4.1.5. Selektion der Komponenten

Aus den pro Zentrum und Analyse jeweils generierten IC konnten einige als mögliche Netzwerke, andere als Rauschen oder sogenannte „Noise“ identifiziert werden. Diese Selektion der Komponenten in eine der beiden Kategorien erfolgte anhand verschiedener Parameter. Hierzu zählt als Auswahlkriterium für die Netzwerke die visuelle Selektion derjenigen Komponenten, die große Cluster in der grauen Substanz des Hirns aufwiesen (Savio, Fänger et al. 2017). Ein weiteres Kriterium besteht in der visuellen Zuordnung zu bereits in der Literatur vorbeschriebenen fMRT (Damoiseaux, Rombouts et al. 2006, Allen, Erhardt et al. 2011) oder FDG-PET Netzwerken (Di and Biswal 2012, Yakushev, Chetelat et al. 2013). Neben diesen als relevant selektierten Netzwerken wurden andere als Noise beschrieben, auf die die oben genannten Kriterien nicht zutreffen oder die bereits in vorherigen Publikationen als Noise beschrieben werden konnten (Di and Biswal 2012). Ein weiterer Faktor war die Stabilität der Netzwerke über verschiedene Analysen mit veränderten Glättungswerten sowie Komponentenzahlen hinweg. Zusätzlich galt die Vergleichbarkeit eines Netzwerks, welches sich in beiden Gruppen bzw. Zentren darstellte, als ein weiterer Parameter für ein plausibles Netzwerk. Das fünfte und letzte Kriterium für die Selektion von plausiblen Komponenten war die Vergleichbarkeit mit etablierten fMRT Netzwerken (Allen, Erhardt et al. 2011). Während einige Faktoren, der visuelle Eindruck sowie die Stabilität über verschiedene Analysen hinweg, qualitativ beurteilt werden, stellt die Vergleichbarkeit von Zentrum 1 zu Zentrum 2 sowie der räumliche Abgleich mit bekannten fMRT Netzwerken eine quantitative Auswertung dar. Für diese bisher noch nicht publizierte qualitative Einschätzung zwischen den RSN in den PET and fMRI-Daten wurden verschiedene Korrelationskoeffizienten verwendet.

4.1.6. Quantitativer Vergleich der Komponenten

Im ersten Schritt wurde ein quantitativer Vergleich der unterschiedlichen Analysen zwischen Zentrum 1 und 2 durchgeführt. Hierzu wurden zwei verschiedene Korrelationskoeffizienten errechnet. Der Pearson'sche Koeffizient ist eine in GIFT implementierte voxelweise Korrelation. Sie dient dem räumlichen Abgleich zweier Komponenten (Smith, Fox et al. 2009, Petrella, Sheldon et al. 2011, Manoliu, Riedl et al. 2014), wobei die Intensität der Voxel innerhalb jeder Komponente berücksichtigt wird. Der Ähnlichkeitskoeffizient nach Dice stellt den zweiten quantitativen Parameter dar. Berechnet wird er manuell in der in MATLAB integrierten Software Freesurfer v4.0.5 (Fischl 2012). Der Dice eignet sich ebenfalls für den räumlichen voxelweisen Abgleich zweier Komponenten miteinander, beruht aber im Gegensatz zum Koeffizienten nach Pearson auf binären Bildern, deren Schwellenwert („Threshold“, Th) festgelegt werden muss. Auch dieser Koeffizient ist bereits in früheren Publikationen häufig verwendet worden (Van Leemput, Bakkour et al. 2009, Jann, Gee et al. 2015). Der Dice berechnet sich nach folgender Formel:

$$\frac{N12}{0,5(N1 + N2)}$$

Wobei N12 die Anzahl an aktiven Voxeln in beiden Komponenten zusammenfasst, wohingegen N1 die aktiven Voxel der Komponente 1 und N2 die Anzahl der aktiven Voxel der Komponente 2 umfasst. So ist die Anzahl der aktiven Voxel vom Threshold (Th) abhängig. Zum Vergleich beider Zentren miteinander diente zur Berechnung des Dice eine Maske, welche aus einer binären Komponente des Zentrums 1 (Th=2) addiert mit der korrespondierenden binären Komponente des Zentrums 2 (Th=2) bestand. Die Interpretation des Dice bzgl. der räumlichen Überlappung folgt dem folgenden Maßstab: <0,2 gering, 0,2-0,4 mäßig, 0,4-0,6 moderat, 0,6-0,8 gut und >0,8 exzellent (Yakushev, Chetelat et al. 2013).

Nachdem beide Zentren miteinander mithilfe beider Koeffizienten verglichen worden sind, werden die schlüssigsten Parameter (Halbwertsbreite, Anzahl an Komponenten) anhand der Ergebnisse ausgewertet. In einem zweiten Schritt wird eine weitere Analyse mit eben diesen Parametern durchgeführt und mit bereits bekannten fMRT Netzwerken verglichen. Die von der GIFT Software automatisch über beide Zentren hinweg gemittelten Komponenten dienen im Folgenden zum Abgleich mit bekannten fMRT Netzwerken. Als fMRT Netzwerke wurden die von Elena Allen 2011 vorgestellten Komponenten verwendet (Abbildung 3) (Allen, Erhardt et al. 2011), welche als Template bereits zur Identifizierung von Netzwerken gedient haben (Manoliu, Riedl et al. 2014). Zur Berechnung des Pearson'schen Korrelationskoeffizienten wurde erneut die GIFT Software verwendet.

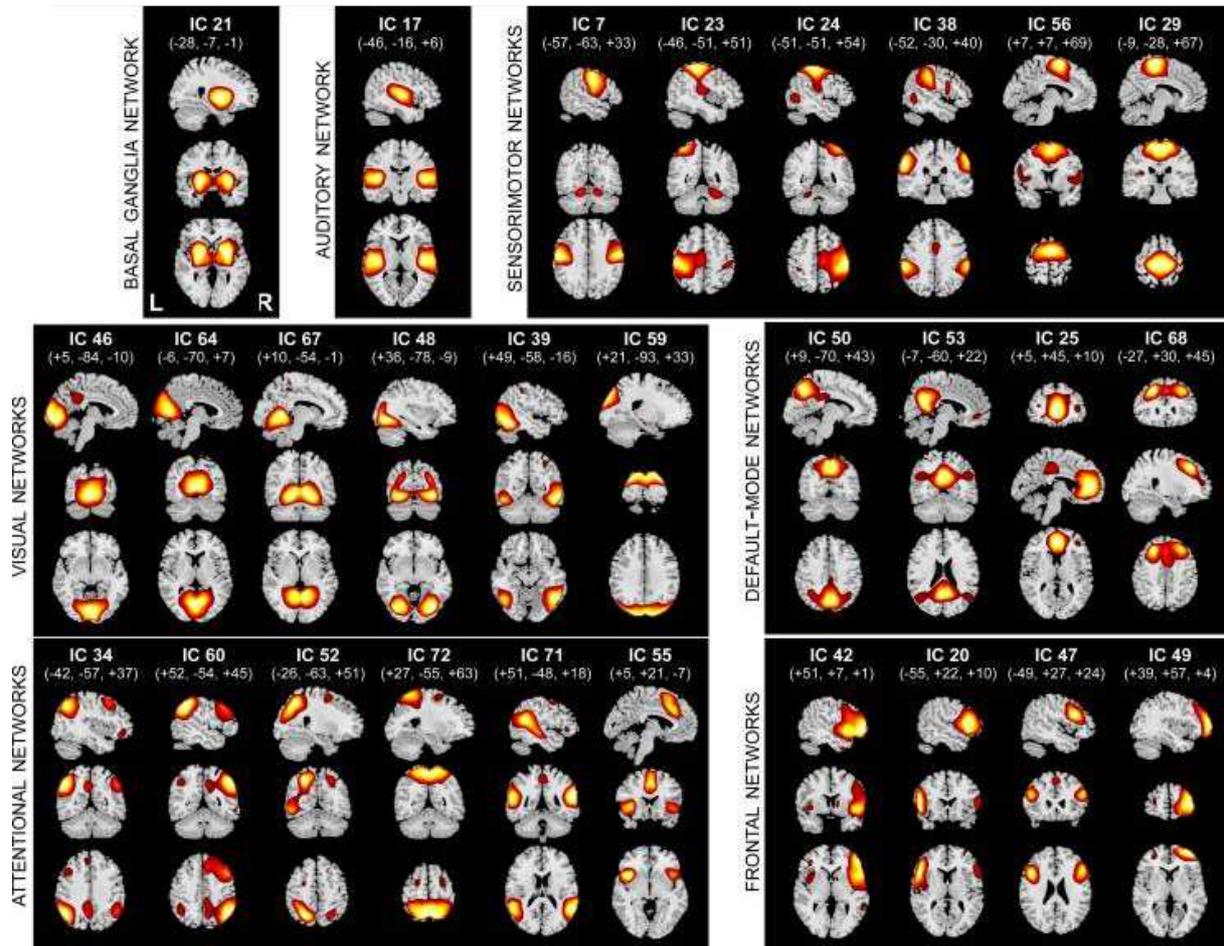


Abbildung 3 In der Abbildung sind die von Elena Allen und Kollegen extrahierten fMRT Komponenten dargestellt (Allen, Erhardt et al. 2011)

4.2. Ergebnisse

In den durchgeführten Analysen mit variierten Glättungsparametern konnten verschiedene Komponenten jeweils für das Zentrum 1 und 2 sowie eine Komponente aus Mittelwerten der ersten beiden berechnet werden. Die Komponenten für Zentrum 1 und 2 sind in der Abbildung 4 bis 10 dargestellt (z -Score: $th=2$). Zur Vereinfachung der Benennung der Komponenten in den nachfolgenden Kapiteln, in welchen die Ergebnisse der Analysen mit unterschiedlichen Softwareparameter demonstriert werden, sollen diese nun einmal kurz vorgestellt werden. Der Diskussion wird aus diesem Grund wenig vorgegriffen. Eine ausführlichere Interpretation der Komponenten erfolgt im abschließenden Teil der Arbeit (siehe 6.3 Quantitativer Vergleich zu den Netzwerk-Templates).

Es zeigt sich, dass einige Komponenten über alle 12 Analysen hinweg erkennbar sind. Zu diesen gehören Komponenten, welche die Basalganglien repräsentieren (im Folgenden BGN abgekürzt, Abbildung 4), sowie andere, welche primär visuelle (PVN, Abbildung 7), somatosensorische (SSN,

Abbildung 6) und auditorische (AN, Abbildung 5) Areale umschließen. Mit Blick auf das AN fällt die leicht differierende Darstellung des Netzwerks ins Auge. In Zentrum 1 sind im inferioren, rechten Parietallappen anteriore sowie posteriore Anteile zweigeteilt zu erkennen. Neben dem AN wurde eine IC offenbar, welche superiore, frontale Areale sowie das anteriore Cingulum umschließt (Abbildung 8). Während in Zentrum 1 das anteriore Cingulum in der Medianlinie getroffen ist, stellt sich die Ausprägung der Komponente in Zentrum 2 deutlich lateralisiert dar. Der Einfachheit der Benennung wegen wird diese Komponente in folgenden Teilen dieser Arbeit als superior frontales Netzwerk (SFN) bezeichnet. Außerdem zeigt sich eine weitere frontale Komponente (Abbildung 9), welche allerdings lediglich ab einer Halbwertsbreite von 16mm sichtbar wurde. Möglicherweise stellt diese Komponente, welche im Vergleich zum SFN weiter inferior gelegene Aktivitäten umfasst, das anteriore DMN dar. Im Vergleich beider Zentren zeigt sich eine Lateralisierung der frontalen Anteile in Zentrum 1, während das korrespondierende Cluster in Zentrum 2 im Median liegt. Zur leichteren Bezeichnung wird im Folgenden auf diese Komponente als anteriores DMN (aDMN) Bezug genommen. Eine weitere IC umfasste den PCC sowie posterior parietale Anteile (Abbildung 10). Für das Zentrum 1 liegt in dieser Komponente das Peak-cluster im PCC. Im Gegensatz hierzu liegt die höchste Aktivität für das Zentrum 2 in weiter lateral gelegenen Arealen des parietalen Cortex. Diese Komponente beinhaltet große Teile des posterioren DMN (pDMN) und wird im Laufe der vorliegenden Arbeit als solches bezeichnet.

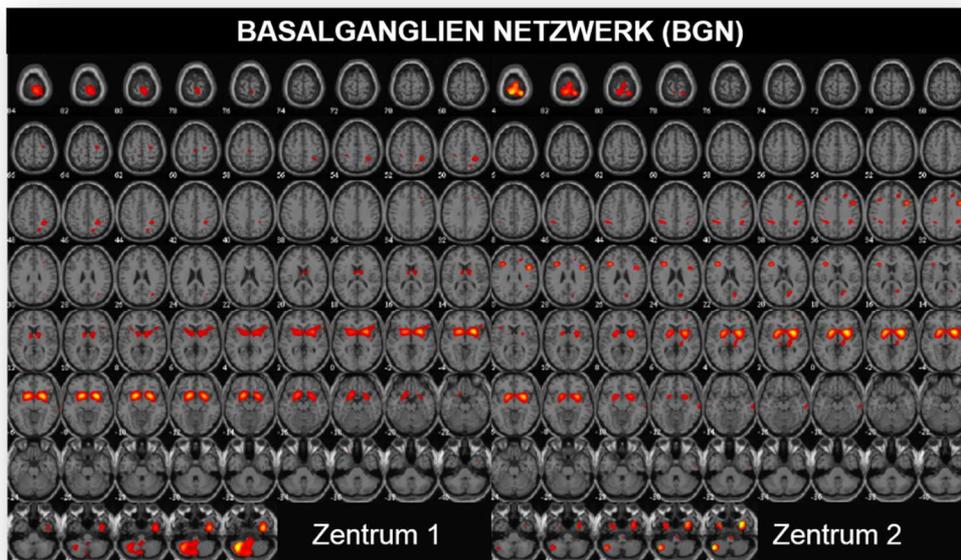


Abbildung 4 Das Basalgangliennetzwerk (BGN) (z-Score=2)

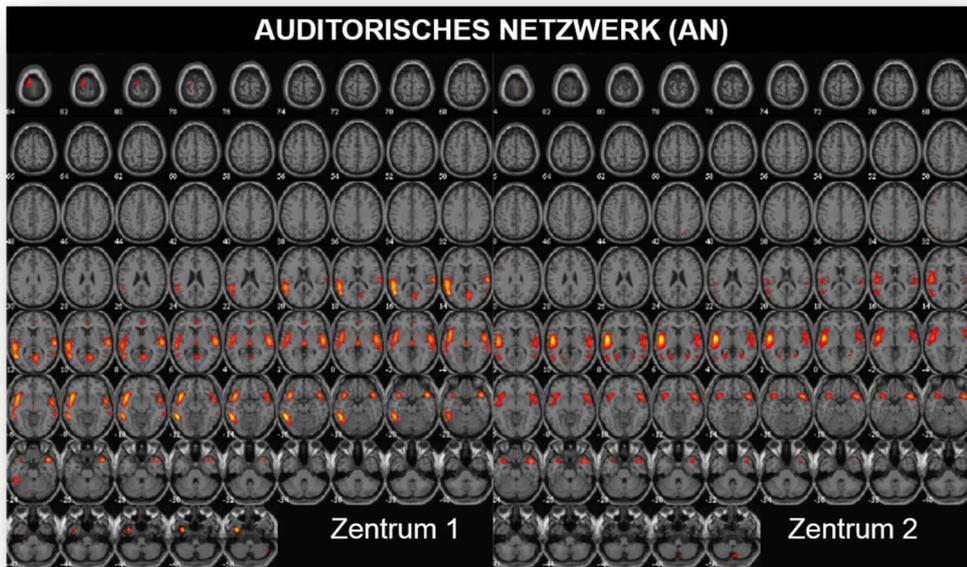


Abbildung 5 Das auditorische Netzwerk (AN) (z-Score=2)

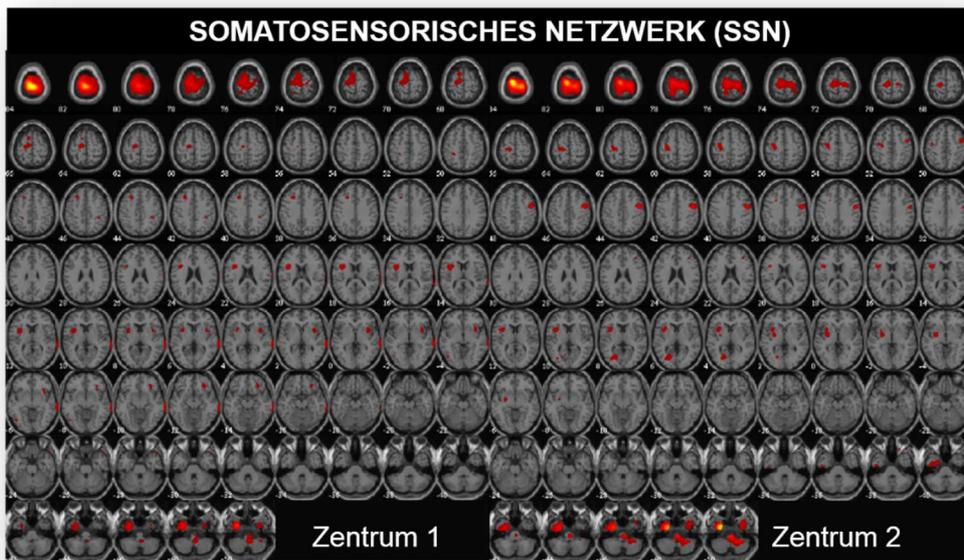


Abbildung 6 Das somatosensorische Netzwerk (SSN) (z-Score=2)

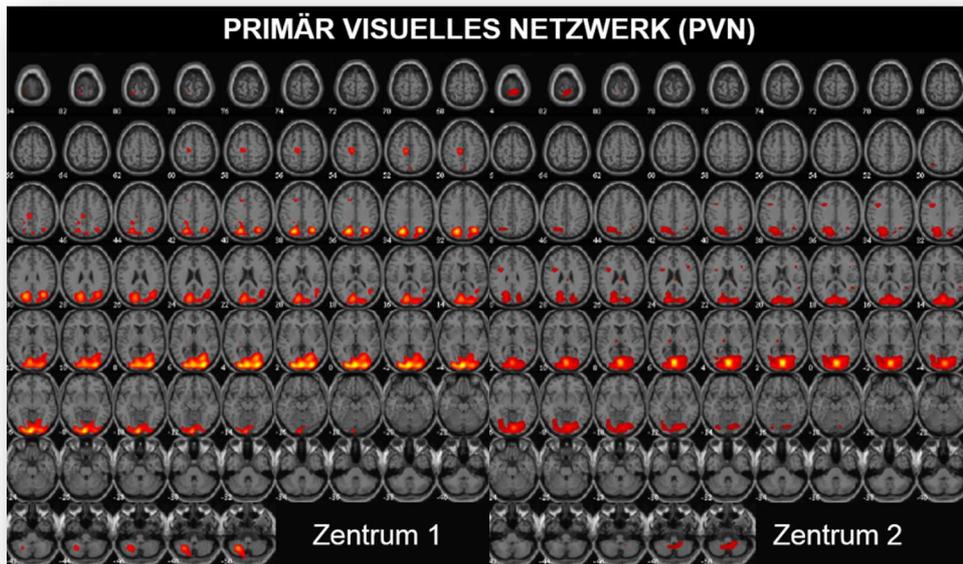


Abbildung 7 Das primär visuelle Netzwerk (PVN) (z-Score=2)

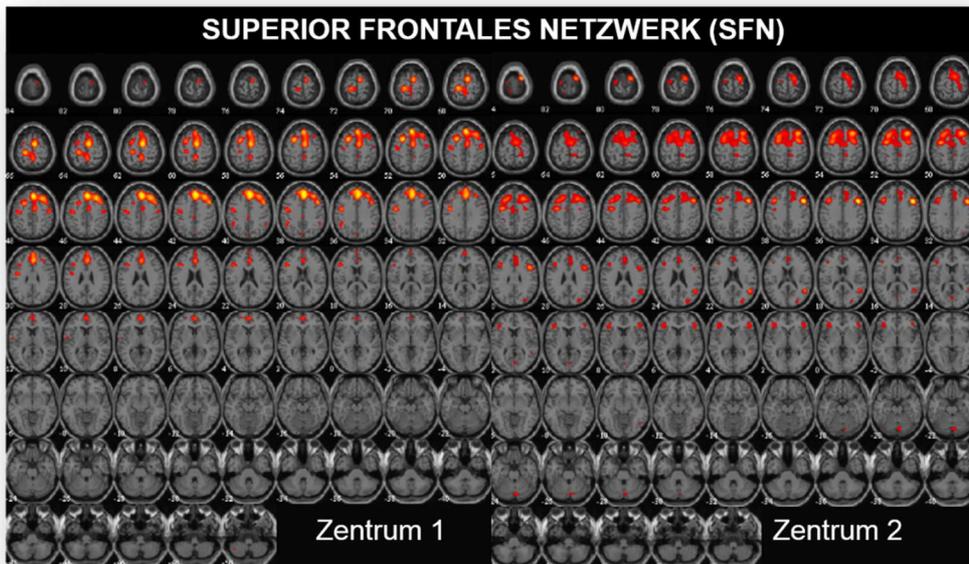


Abbildung 8 Das superior frontale Netzwerk (SFN) (z-Score=2)

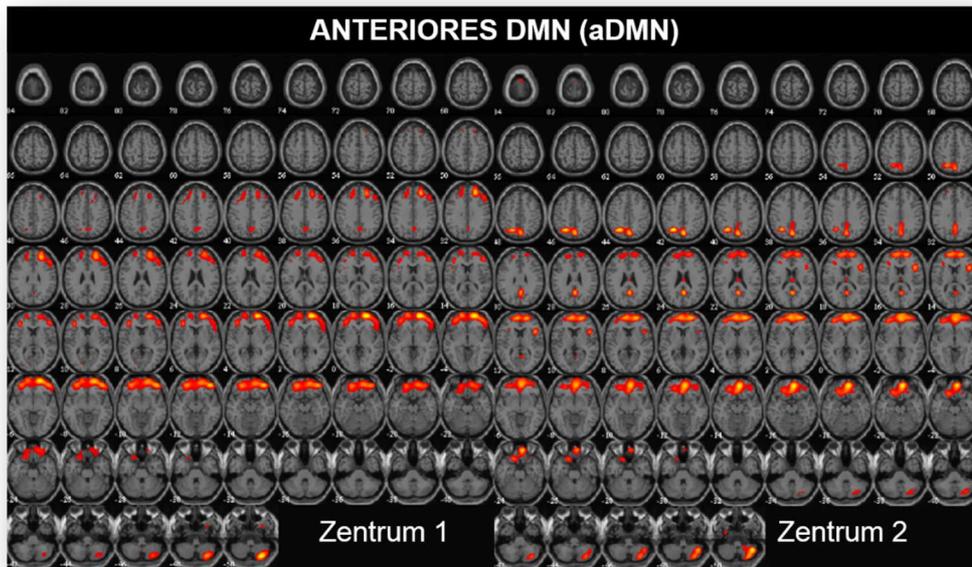


Abbildung 9 Das anteriore Default Mode Netzwerk (aDMN) (z-Score=2)

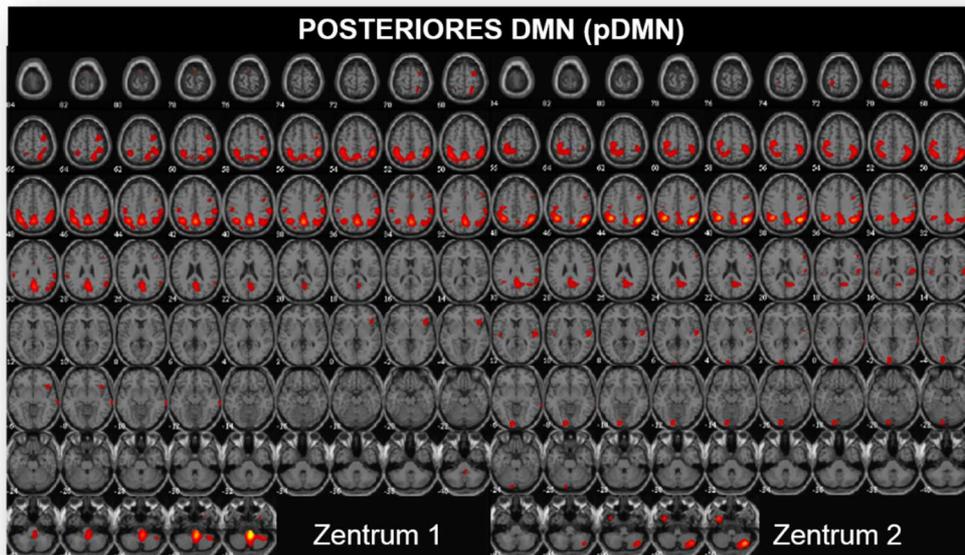


Abbildung 10 Das posteriore Default Mode Netzwerk (pDMN) (z-Score=2)

4.2.1. Analysen mit unterschiedlicher Glättungsgröße

Anhand des visuellen Eindrucks der Komponenten, welche zuvor mit einer Halbwertsbreite von 20mm präprozessiert worden sind, kann eruiert werden, dass die Komponenten sehr grob in ihrer Darstellung wirken (Abbildung 11). Eine mögliche Verzerrung der Komponenten z.B. in der Längsachse des Gehirns erscheint auf Grund der hohen Glättung wahrscheinlich. Die Komponenten hingegen, welche mit einer FWHM von 8mm präprozessiert wurden, wirken sehr ungenau; die Cluster der einzelnen aktiven Hirnareale sind kaum von der Noise zu unterscheiden (Abbildung 12). Außerdem hat die FWHM Auswirkungen auf den Vergleich der oben genannten Komponenten beider Zentren miteinander. Legt man jeweils den Mittelwert aller Pearson'schen Korrelationskoeffizienten und Dice

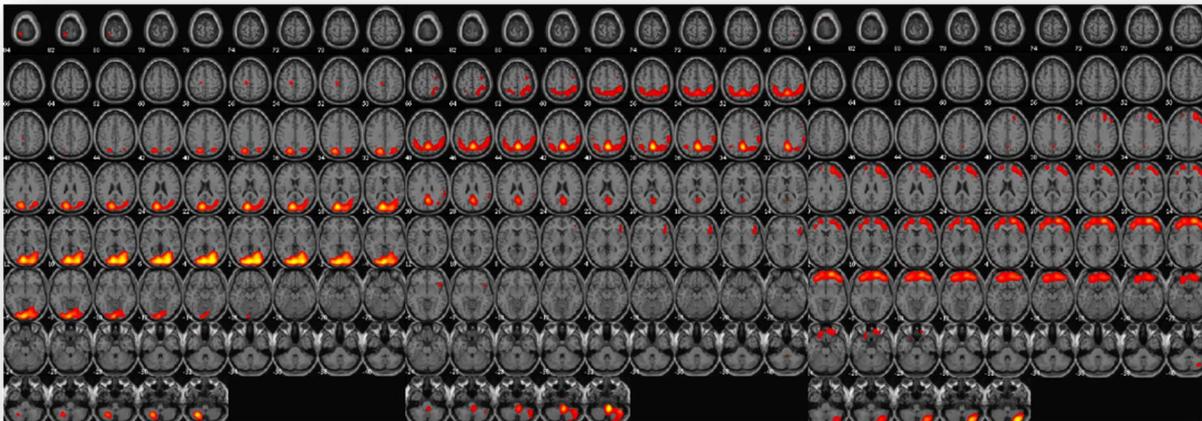


Abbildung 11 Darstellung der Mittelwert Komponente des PVN, des pDMN sowie des aDMN (von links nach rechts) nach einer Präprozessierung mit einer FWHM von 20mm (z-Score=2).

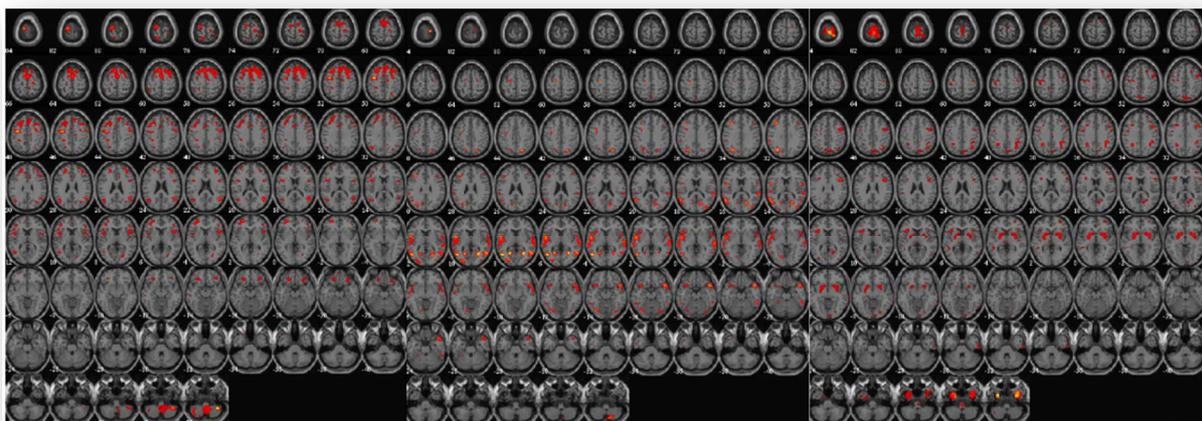


Abbildung 12 Darstellung der Mittelwert Komponente des SFN, des AN sowie des BGN (von links nach rechts) nach einer Präprozessierung mit einer FWHM von 8mm (z-Score=2)

Ähnlichkeitskoeffizienten der Komponenten beider Zentren zugrunde, ergibt sich das in Abbildung 13 dargestellte Bild. Für die Mittelwerte wurden die sieben oben genannten Netzwerke zu Grunde gelegt. Es zeigt sich, dass mit steigender Halbwertsbreite die Übereinstimmung zwischen beiden Zentren

zunimmt. Da eine Glättung mit 20mm anhand des visuellen Eindrucks als zu stark eingeschätzt wurde, tendenziell allerdings ein höheres Smoothing aus dem Grund der hohen Übereinstimmung zwischen Zentrum 1 und 2 zu empfehlen ist, wird wir für weitere Analysen eine FWHM von 12-16mm verwendet.

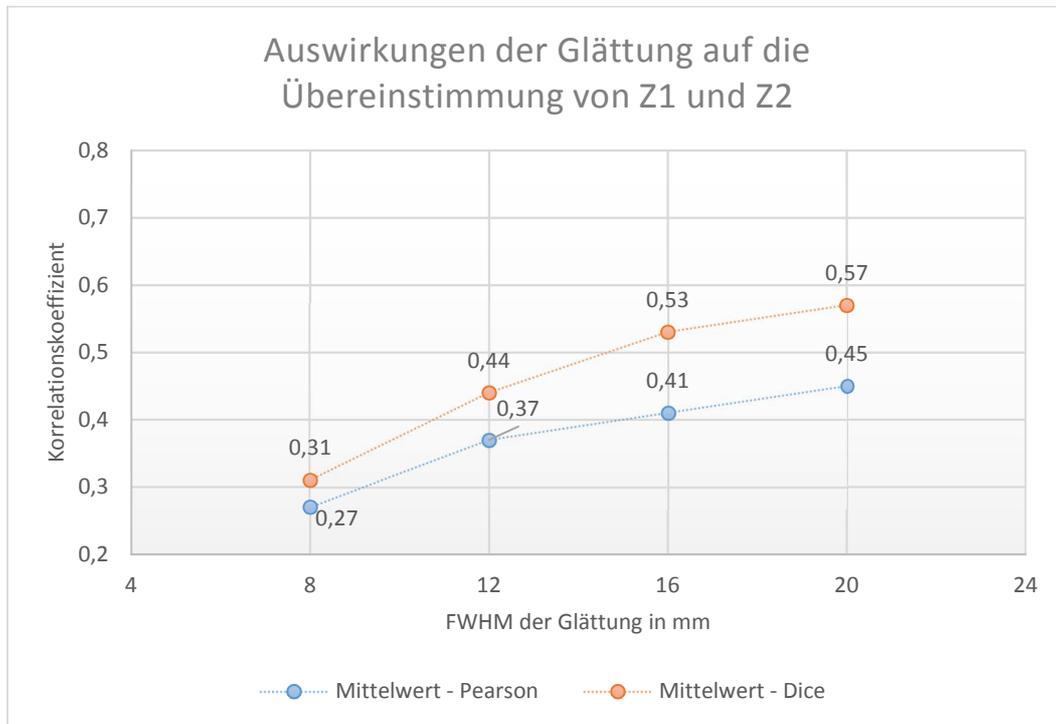


Abbildung 13 Auswirkungen der Glättung auf die Übereinstimmung von Zentrum 1 zu Zentrum 2.

4.2.2. Analysen mit unterschiedlicher Anzahl an IC

Zur Evaluierung der optimalen Modellordnung für die vorliegenden Daten wurde vorerst das ICASSO Tool angewendet. Diese für fMRT Daten etablierte Anwendung ergab, dass für die PET-Daten eine Anzahl von bis zu 13 zu extrahierenden Komponenten statistisch reliabel ist (Abbildung 15). Im Anschluss wurden mit den Voreinstellungen, welche auf Basis der bisherigen Ergebnisse die plausibelsten Ergebnisse lieferten (Halbwertsbreite 12 und 16mm), verschiedene Anzahlen von IC (10, 13, 16) getestet. Im Vergleich zur Analyse mit 10 IC konnte in den Analysen mit höherer Modellordnung nur eine weitere als mögliches Netzwerk in Frage kommende Komponente identifiziert werden: das aDMN. Alle zusätzlich extrahierten Komponenten wurden als Noise eingestuft. Neben der zusätzlich extrahierten Komponente kann außerdem bei variierender Modellordnung eine Veränderung bereits vorher beobachteter IC beschrieben werden: Wie in Abbildung 14 zu sehen ist, verschieben sich sowohl die relevanten Cluster als auch die Peaks des als DMN identifizierten Netzwerks.

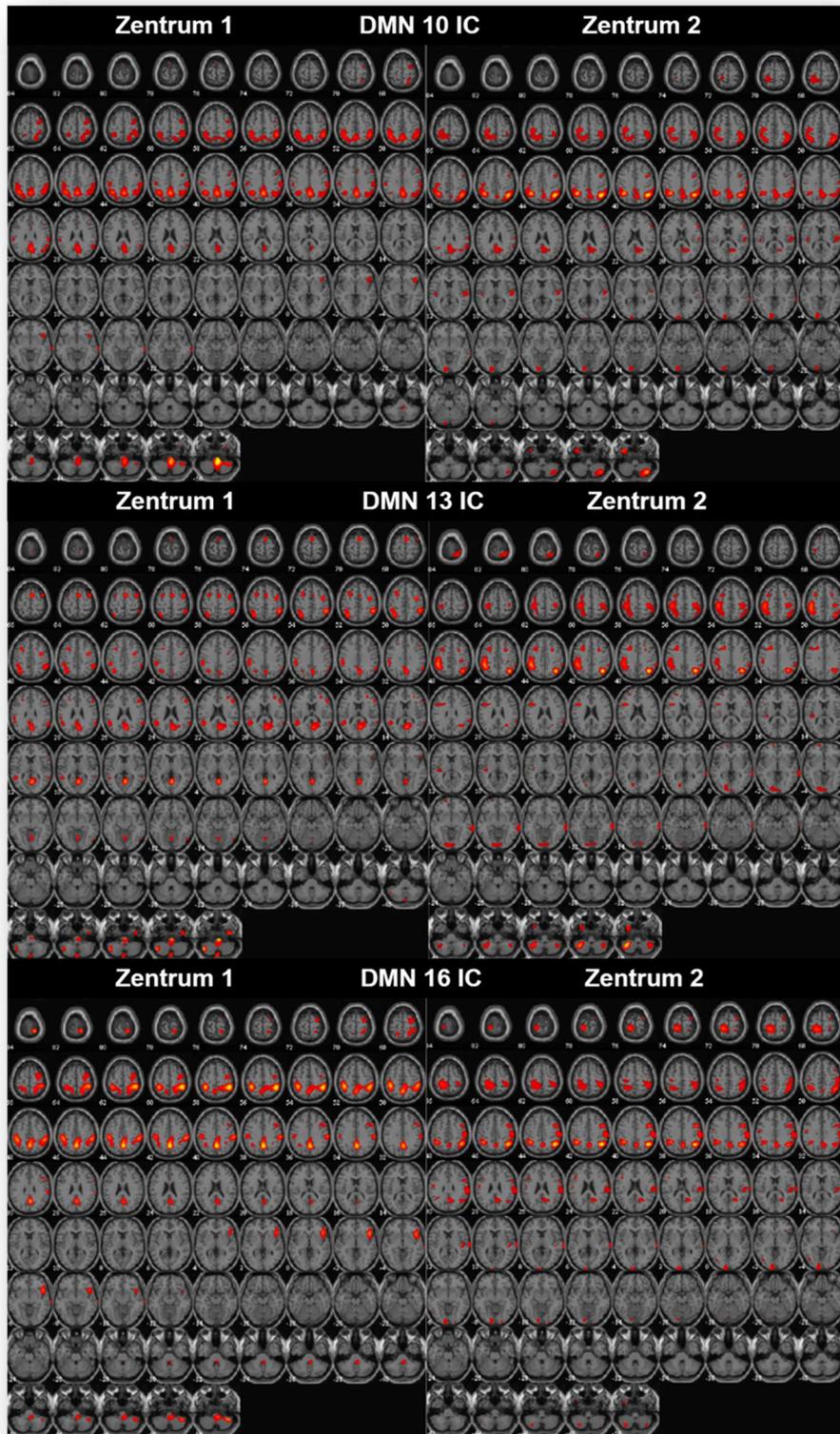


Abbildung 14 Darstellung der Veränderung des DMN mit Veränderung der Modellordnung (FWHM von 16mm, Z-Score=2)

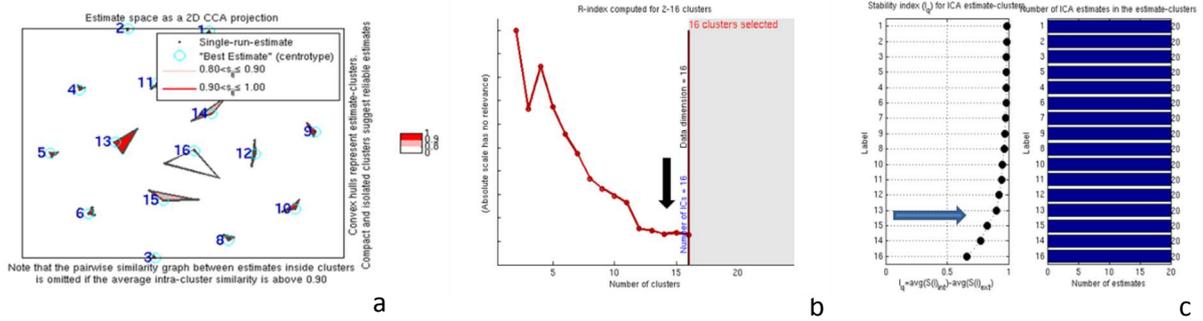


Abbildung 15 Der Output der ICASSO Anwendung umfasst drei Grafiken. a: Alle dunkelrot markierten Komponenten sind statistisch reliabel. b: Der Tiefpunkt des Grafen ergibt die Anzahl an Komponenten, welche statistisch reliabel sind. c: Der Knick in der Grafik ergibt ebenfalls diese Anzahl. Die Pfeile sind nicht Teil des ICASSO Tools und sind nachträglich manuell eingefügt worden (Himberg, Hyvärinen et al. 2004).

Die Ergebnisse des quantitativen Vergleichs beider Zentren mit variierender Modellordnung ist in Abbildung 16 dargestellt. Den Mittelwerten (MW) liegen 7 korrespondierende Netzwerke (NW) zu Grunde. Die Korrelation nimmt mit steigender Zahl an IC ab. In der Abbildung ist dies anhand der Analyse mit einer Halbwertsbreite von 12mm dargestellt. Die Ergebnisse der Analyse mit einer FWHM von 16mm zeigen ähnliche Ergebnisse (10 IC: $P=0,41 \pm 0,11$, $D=0,53 \pm 0,11$; 13 IC: $P=0,40 \pm 0,15$, $D=0,49 \pm 0,17$; 16 IC: $P=0,37 \pm 0,15$, $D=0,48 \pm 0,16$). Für den Vergleich der Daten mit bekannten fMRT Netzwerken wurde ob der besten quantitativen Übereinstimmung der IC zwischen den Zentren eine Modellordnung von 10 IC determiniert.

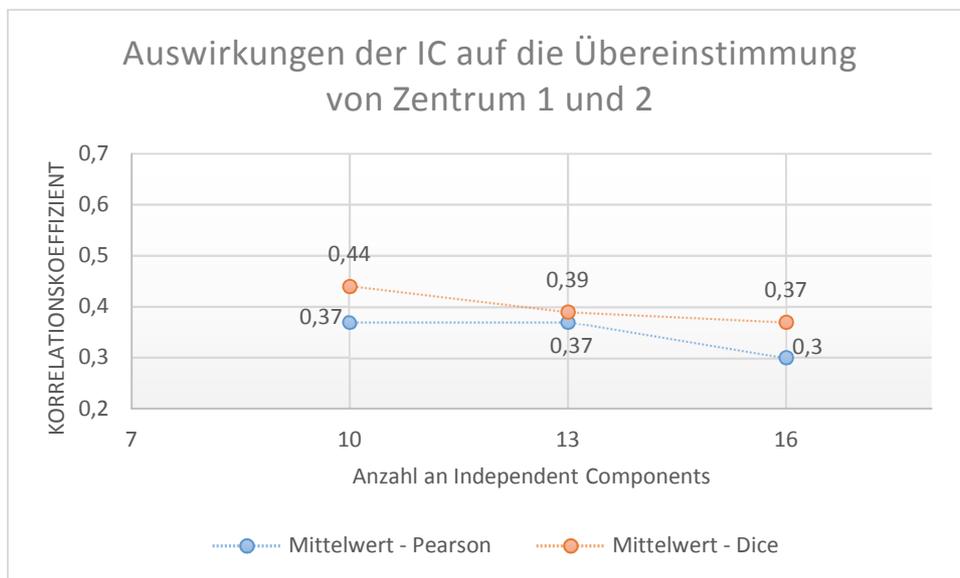


Abbildung 16 Analyse mit einer FWHM von 12mm.

4.2.3. Vergleich mit bekannten fMRT Netzwerken

Beim Abgleich der mittleren Komponenten aus Zentrum 1 und 2 mit den 2011 publizierten Templates zeigen einige Komponenten eine hohe visuelle Übereinstimmung (Abbildung 17). Diese IC, zu denen das BGN, das AN sowie das PVN zählen, haben die höchste Übereinstimmung mit der jeweils korrespondierenden Komponente der Templates (Abbildung 3): Die Basalganglien zeigen die höchste Übereinstimmung mit dem Basalgangliennetzwerk ($P=0,44$). Dieses gilt ebenso für das AN ($P=0,44$) sowie für PVN ($P=0,53$). Letztgenanntes wurde mit allen sechs der publizierten Templates abgeglichen, zeigt aber die höchste räumliche Übereinstimmung mit demjenigen, welches visuell dem PET-Netzwerk am ähnlichsten sieht (Abbildung 3, erstes NW von links). Zusätzlich zeigt die somatosensorische Komponente der PET-Daten die größte Übereinstimmung mit einem der sechs somatosensorischen Templates (Abbildung 3, sechstes NW von links; $P=0,12$). Das SFN (siehe 4.2 Ergebnisse) zeigt die größte räumliche Übereinstimmung mit einer der sechs als „somatosensorisches Netzwerk“ benannten Templates (Abbildung 3, fünftes NW von links; $P=0,38$). Ebenfalls nennenswert hohe Übereinstimmung zeigt diese IC mit der als DMN beschriebenen IC68 ($P=0,36$) sowie der als „attentional network“ beschriebenen IC55 ($P=0,27$).

Das posteriore DMN (siehe 4.2) weist die höchste Korrelation mit zwei von sechs der als „attentional Networks“ beschriebenen Templates auf (Abbildung 3, erstes und zweites NW von links; $P=0,31$, $P=0,37$). Beide zeigen visuell eine hohe Übereinstimmung mit dem DMN, wobei beide Templates wie eine entweder nach links (Abbildung 3, erstes NW von links) oder rechts (Abbildung 3, zweites NW von links) lateralisierte Komponente des DMN scheinen. Beide Komponenten zusammen bilden womöglich das in dieser Arbeit extrahierte DMN.

Das aDMN, welches sich überwiegend in den in 4.2 genannten Analysen darstellt, deckt sich sowohl visuell als auch in der Korrelation am ehesten mit einem als DMN bezeichneten Template (Abbildung 3, drittes NW von links; $P=0,31$). Die jeweils höchsten Korrelationskoeffizienten der sieben extrahierten Komponenten mit den Templates sind in Abbildung 17 illustriert.

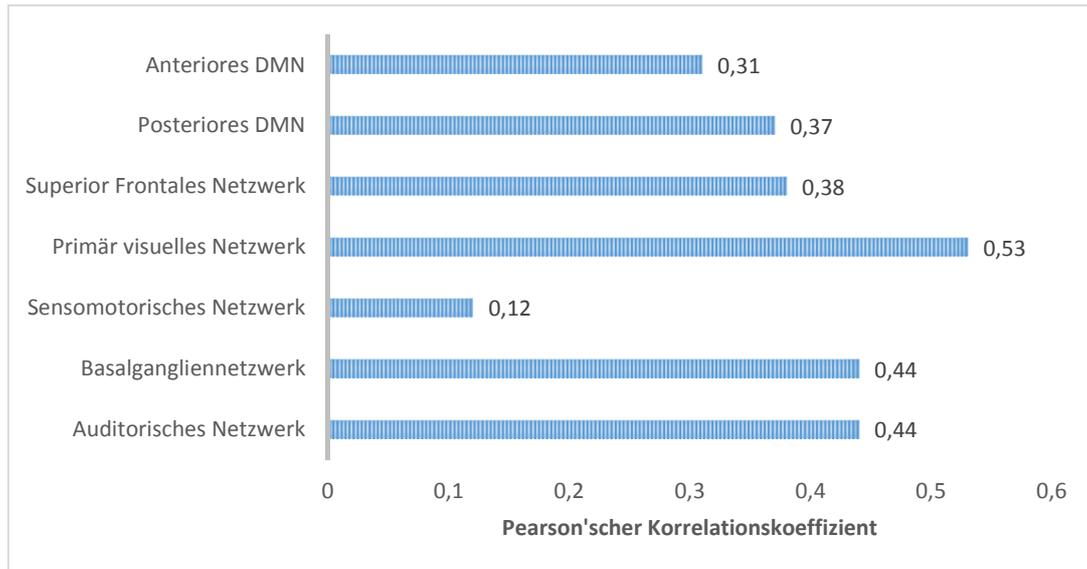


Abbildung 17 Vergleich der FDG-PET Bilder der beiden Zentren mit den fMRT Templates.

5. Experiment 2: Vergleich neurokognitiver Netzwerke simultan aufgezeichneter PET/MR Daten

Nachdem im ersten Teil dieser Arbeit die Vorverarbeitung der FDG-PET Daten untersucht wurde und nun weitere Hinweise für eine optimalere Präprozessierung dieser Daten bestehen, werden auf dieser Basis weitere Experimente durchgeführt. Hierzu soll ein simultan aufgezeichneter PET/MR Datensatz dienen, der den Vergleich der FDG-PET Bilder mit den fMRT Templates aus dem Experiment 1 ergänzt.

5.1. Material und Methoden

5.1.1. Probanden

Der Datensatz wurde bereits in einer vorherigen Publikation verwendet, sodass ausführliche Informationen hierzu auch dort gefunden werden können (Riedl, Bienkowska et al. 2014). 22 Probanden der Studie setzen sich aus insgesamt 15 Männern, sowie sieben Frauen zusammen. Das mittlere Alter dieser Probanden beträgt 54,5 Jahre ($\pm 10,1$ Jahre). Alle sind Rechtshänder. Die eine Hälfte der untersuchten Personen hielt während des Scans die Augen geöffnet, die andere Hälfte hielt die Augen geschlossen, da bereits gezeigt wurde, dass dies Auswirkungen auf die funktionelle Konnektivität visueller Netzwerke haben kann (Riedl, Bienkowska et al. 2014). Eine zweimalige Injektion von FDG pro Proband mit jeweiliger Aufzeichnung der Daten mit geöffneten und geschlossenen Augen war aus Gründen des Strahlenschutzes nicht möglich. Die Probanden wurden aus München rekrutiert und erhielten eine Aufwandsentschädigung für die Teilnahme. Nicht eingeschlossen werden konnten Probanden mit einer bekannten neurologischen oder psychiatrischen Erkrankung oder unter Einfluss psychoaktiver Substanzen. Außerdem wurden Schwangere und Nierenkranke auf Grund einer Kontraindikation für einen PET Scan ausgeschlossen (Riedl, Bienkowska et al. 2014).

5.1.2. Aufnahme der Bilddaten

Die Daten wurden auf einem Hybrid 3T MR/PET Siemens Biograph mMR Scanner (Erlangen) aufgezeichnet (Riedl, Bienkowska et al. 2014). Die Probanden lagen in einem leicht abgedunkelten Raum und wurden gebeten an nichts Spezifisches zu denken und sich zu entspannen, aber nicht zu schlafen. Die verwendeten PET Daten wurden 30 Minuten p.i. über 10 Minuten im Listmode mit den folgenden Parametern aufgezeichnet: 128 Schichten (gap 0,5mm), FOV 450mm, matrix size 192 x 192,

Voxelgröße $3,7 \times 2,3 \times 2,7\text{mm}^3$. Hierbei repräsentiert das Bild den Glukoseuptake während und kurz nach der Injektion des Tracers ($175 \pm 12\text{MBq}$ FDG). Die Aufnahme der fMRT Bilder startete während der Injektion des Bolus. Es wurden Echoplanar Imaging (EPI) wurde hierbei mit den folgenden Parametern aufgezeichnet: $\text{TR}=2.000\text{ms}$, $\text{TE}=30\text{ms}$, angle 90° , 35 Schichten (gap $0,6\text{mm}$), FOV 192mm , matrix size 64×64 , Voxelgröße $3,0 \times 3,0 \times 3,0\text{mm}^3$. Hierbei wurden pro Proband 300 Bilder aufgezeichnet bei einer Scanzeit von 10 Minuten und 8 Sekunden (Riedl, Bienkowska et al. 2014).

5.1.3. Präprozessierung der Bilddaten

Die simultan aufgezeichneten Daten wurden vorerst separat voneinander präprozessiert. Die Vorverarbeitung der PET-Daten wurde wie in Experiment 1 mit SPM8 durchgeführt, nachdem die Bilder von DICOM („Digital Imaging and Communications in Medicine“) zu 3D-NIFTI Format umgewandelt wurden. In einem ersten Schritt wurden die FDG-PET-Daten auf ein studienspezifisches FDG-PET Template nach MNI (Montreal Neurological Institute) normalisiert (Gispert, Pascau et al. 2003). Im Anschluss an diese Normalisierung auf eine Voxelgröße von $3,0\text{mm}^3$ wurden die Bilder geglättet. Die Glättung erfolgte mit einer FWHM von 12mm . Während das Smoothing für fMRT Daten häufig bei Werten unter 8mm (siehe 4.1.3 Präprozessierung der Bilddaten) liegt, werden FDG-PET Daten nach unseren Ergebnissen aus Experiment 1 tendenziell höher geglättet. Um für beide Datensätze einen Kompromiss zu finden, wurden die Daten mit einer FWHM von 12mm vorverarbeitet.

Die Präprozessierung der fMRT Daten erfolgte wie in vorherigen Publikationen beschrieben (Riedl, Bienkowska et al. 2014). Hierzu wurde die „Data Processing Assistant for Resting-State fMRI“ (DPARF) Toolbox verwendet (Chao-Gan). Die Daten wurden ebenfalls auf eine Voxelgröße von 3mm^3 normalisiert sowie mit einer Halbwertsbreite von 12mm geglättet.

5.1.4. Spatial ICA

Die ICA wurde mit der gleichen Software wie in Experiment 1 durchgeführt (siehe 4.1.4 Spatial ICA). Die ICA, in der jeweils für beide Modalitäten 20 IC extrahiert wurden, wurde für beide Methoden unabhängig voneinander berechnet. Die Analyse der FDG-PET Daten wurde wie in Experiment 1 durchgeführt. Der Auswurf der Analyse ist ein einzelner Satz Komponenten für die ganze Gruppe. Für die fMRT Daten wurden für alle 22 Probanden alle vorhandenen Bilddaten eingelesen. Somit setzt sich der Auswurf der GIFT für die fMRT Daten anders zusammen. Es werden 20 Komponenten für jeden einzelnen Probanden sowie 20 Mittelwert Komponenten für die gesamte Gruppe berechnet. Dieser letztgenannte Satz von IC wird für den Vergleich beider Methoden herangezogen.

5.1.5. Quantitativer Vergleich

Für den Vergleich der PET mit den fMRT Daten wurden dieselben quantitativen Parameter wie in Experiment 1 herangezogen (siehe 4.1.6 Quantitativer Vergleich der Komponenten). Der Ermittlung des Dice diente erneut eine Maske. Hierzu wurde jeweils die von der Software ausgeworfene Mittelwert Komponente der fMRT Daten als binäres Bild mit der korrespondierenden PET Komponente addiert (ImCalc Funktion von SPM8). Grundsätzlich problematisch ist die unterschiedliche Größe gemessen an der Anzahl der aktiven Voxel der binären Bilder beider Modalitäten. Folglich wurde eine Anpassung dieser Größen anhand der insgesamt aktiven Voxel über alle relevanten Netzwerke hinweg vorgenommen, sodass sich hieraus die unterschiedlichen Thresholds von fMRT (Th=7) und PET-Daten (Th=2,5) erklären. Für die Interpretation der Dice Ergebnisse wurde erneut der bereits oben genannte Maßstab herangezogen: <0,2 gering, 0,2-0,4 mäßig, 0,4-0,6 moderat, 0,6-0,8 gut und >0,8 exzellent (Yakushev, Chetelat et al. 2013).

5.2. Ergebnisse

Mittels der FDG-PET Bilder konnten in der ICA elf Komponenten extrahiert werden, während sich in der Analyse der fMRT Daten zwölf Komponenten darstellen, welche Netzwerke repräsentieren. Zu diesen Komponenten gehören eine primär sowie sekundär visuelle, eine auditorische, eine somatosensorische, eine frontoparietale, eine zerebelläre, eine frontale sowie eine Komponente, welche a.e. das DMN darstellt. Für diese Netzwerke konnten Korrelate in der jeweils anderen Modalität entdeckt werden (Abbildung 18 bis 26). Während sich das frontoparietale Netzwerk in der PET Analyse nur in einer Komponente manifestiert, stellte sich dieses Netzwerk für die fMRT Daten aufgesplittert in einen rechten sowie linken Anteil dar. Sowohl die anterioren als auch die posterioren Anteile des DMN können mittels PET und fMRT erfasst werden (Abbildung 23). Neben den korrespondierenden Komponenten beider Bildgebungsmöglichkeiten wurden für die PET wie für die fMRT zusätzliche Komponenten berechnet. Für die PET zeigen sich hier jeweils unabhängig voneinander die Basalganglien, eine weitere sekundär visuelle sowie eine Komponente, welche den PCC miteinschließt (Abbildung 27). In den korrespondierenden fMRT Daten können ebenfalls drei weitere Netzwerke extrahiert werden. Diese umfassen Cluster der Insel, frontale sowie superior parietale Anteile (Abbildung 28).

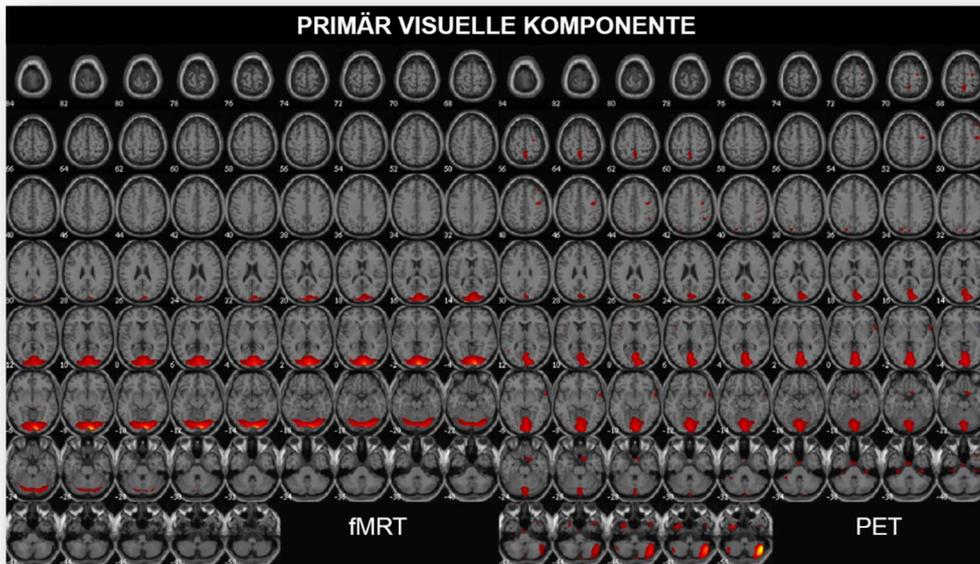


Abbildung 18 Die primär visuelle Komponente im Vergleich (z-Score=2).

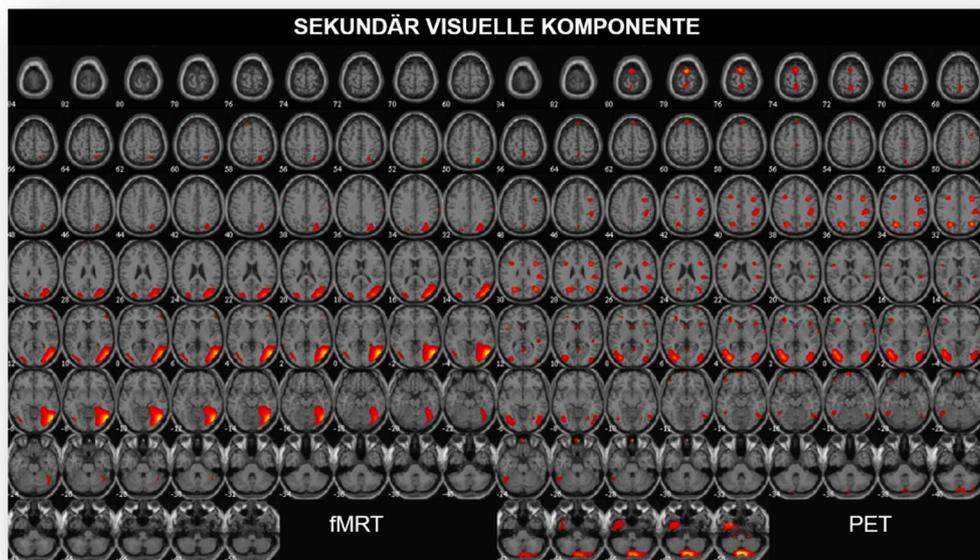


Abbildung 19 Die sekundär visuelle Komponente im Vergleich (z-Score=2).

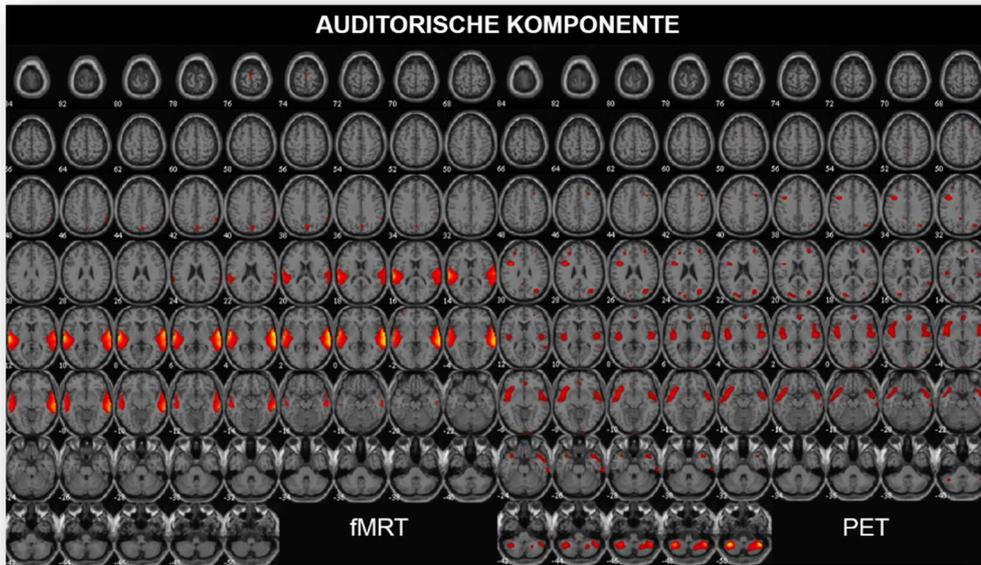


Abbildung 20 Die auditorische Komponente im Vergleich (z-Score=2).

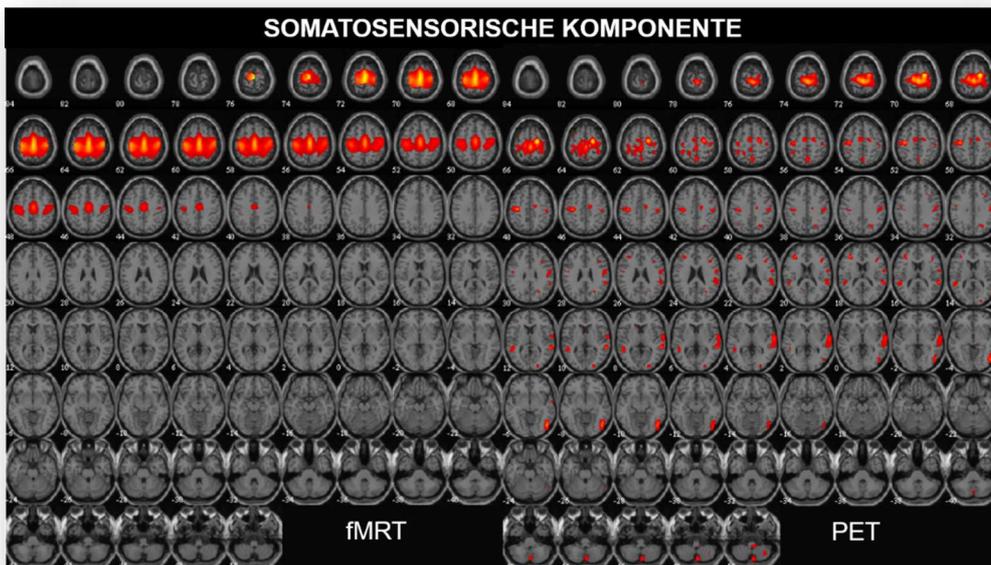


Abbildung 21 Die somatosensorische Komponente im Vergleich (z-Score=2).

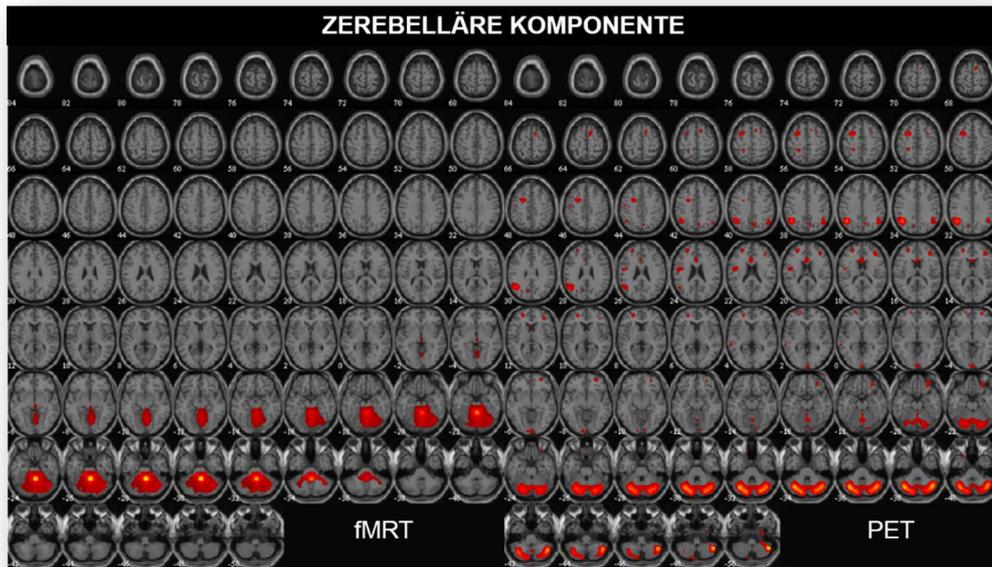


Abbildung 22 Die zerebelläre Komponente im Vergleich (z-Score=2).

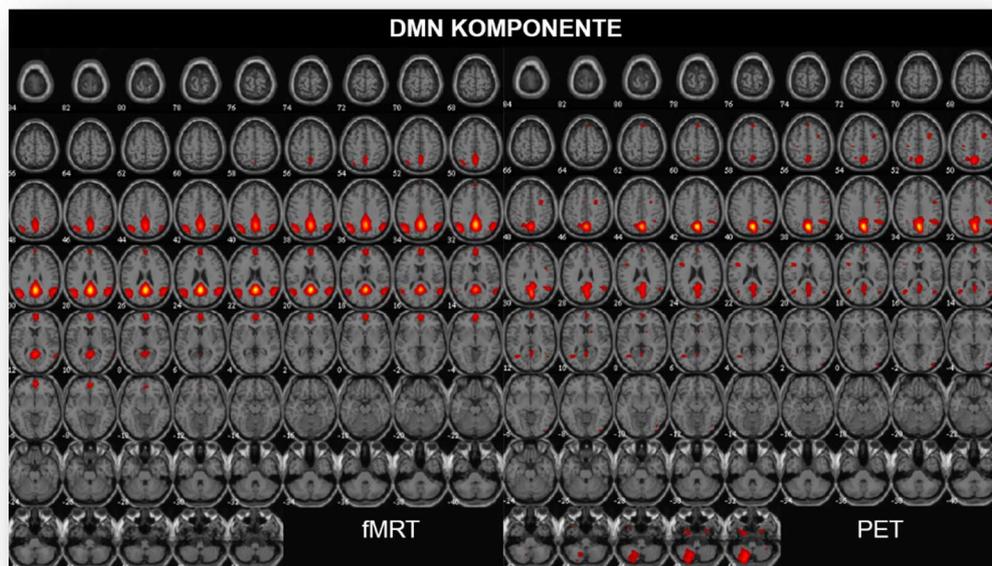


Abbildung 23 Die DMN Komponente im Vergleich (z-Score=2).

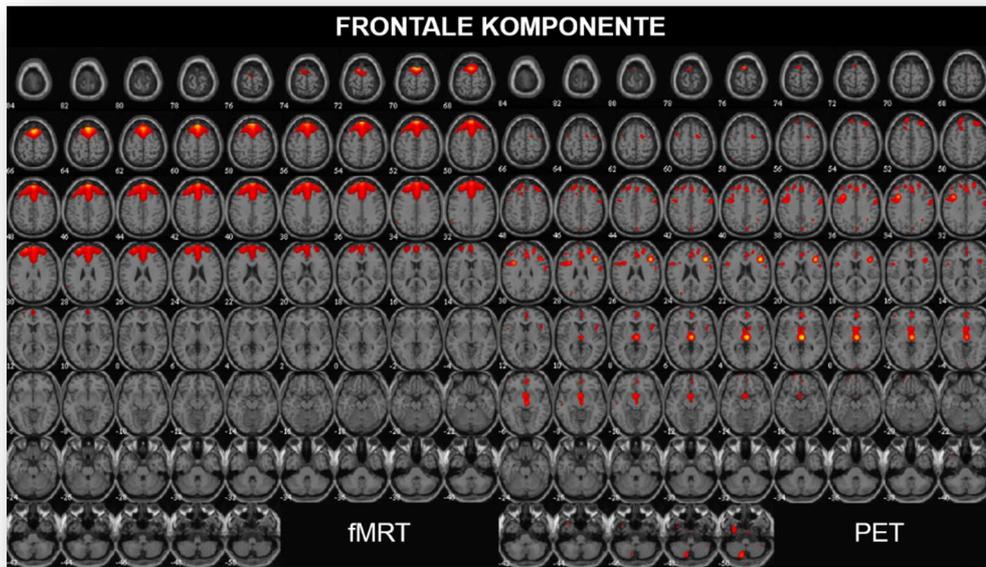


Abbildung 24 Die frontale Komponente im Vergleich (z-Score=2).

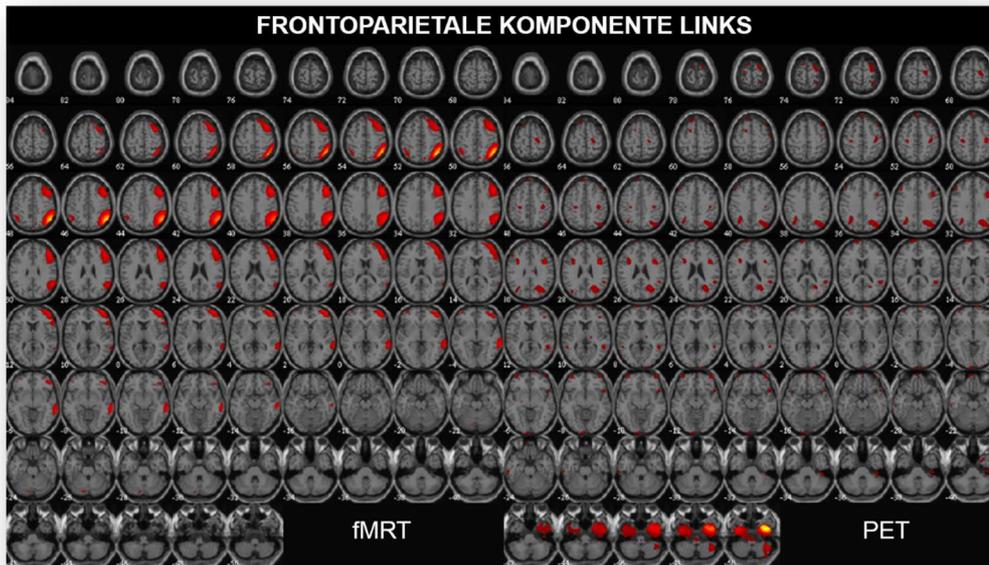


Abbildung 25 Die frontoparietale Komponente links im Vergleich (z-Score=2).

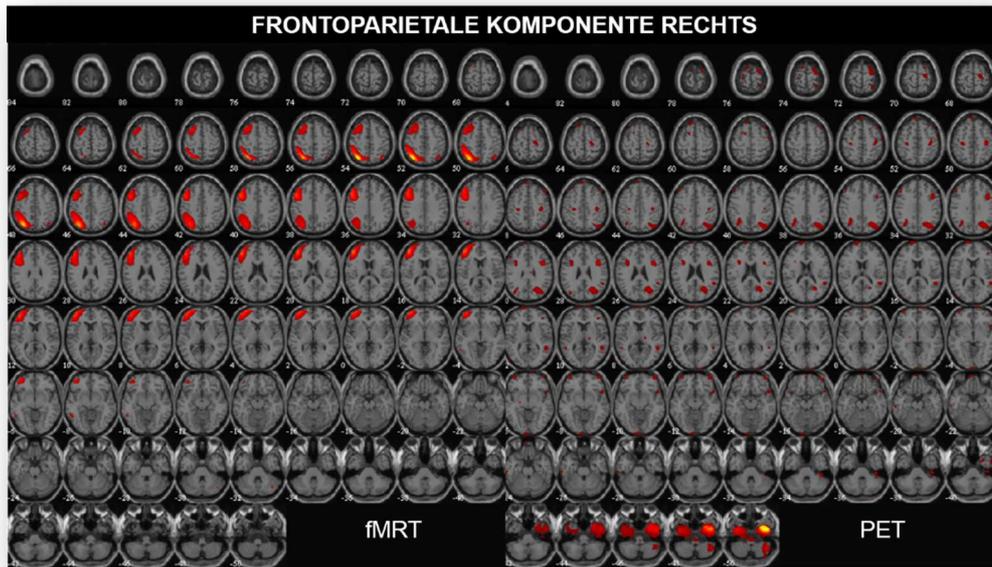


Abbildung 26 Die frontoparietale Komponente rechts im Vergleich (z-Score=2).

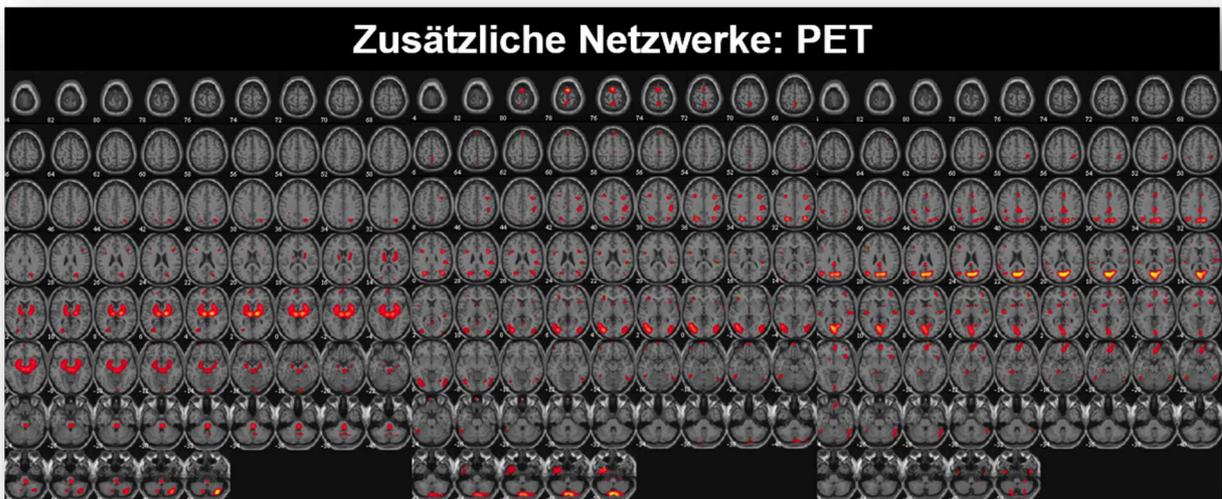


Abbildung 27 (z-Score=2)

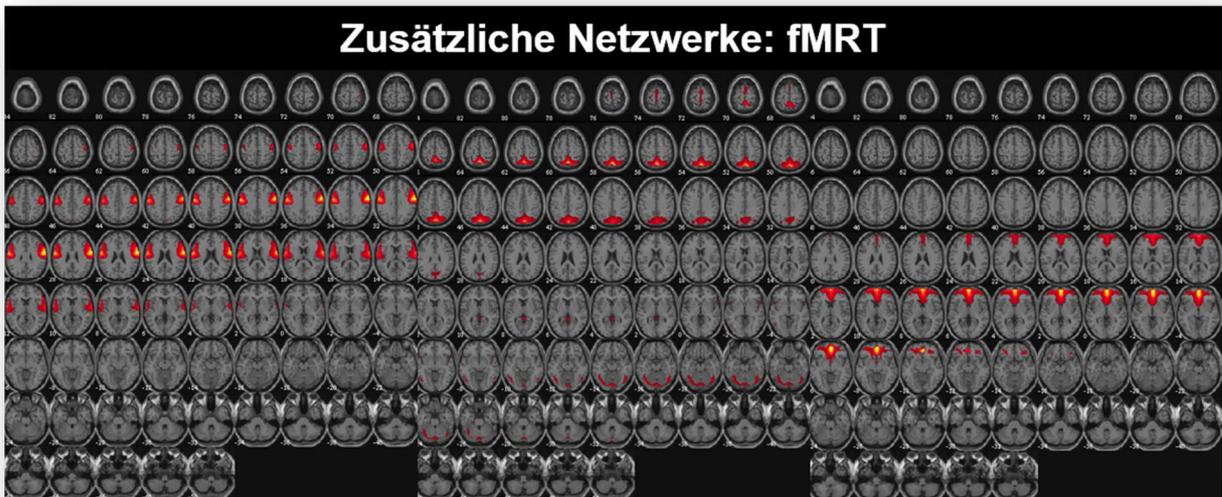


Abbildung 28 (z-Score=2)

Die Ergebnisse des quantitativen Abgleichs beider Methoden sind in Abbildung 29 dargestellt. Hervorzuheben gilt es hier insbesondere das somatosensorische Netzwerk ($P=0,40$, $D=0,65$) mit guten Übereinstimmungen. Weitere NW wie das primär visuelle Netzwerk ($P=0,43$, $D=0,57$) sowie das DMN ($P=0,44$, $D=0,56$) zeigen moderate Übereinstimmungen bzgl. der zuvor festgelegten Interpretationswerte des Dice. Das zerebelläre Netzwerk ($P=0,18$, $D=0,38$), das Saliens Netzwerk ($P=0,13$, $D=0,32$), das sekundär visuelle Netzwerk ($P=0,26$, $D=0,29$), das frontoparietale Netzwerk rechts ($P=0,16$, $D=0,24$) und links ($P=0,23$, $D=0,27$) sowie das auditorische Netzwerk ($P=0,12$, $D=0,21$) zeigen mäßige Korrelationen. In der Abbildung 29 fällt insbesondere ins Auge, dass die Pearson'schen Korrelationen geringer ausfallen, als die Korrelationen nach Dice.

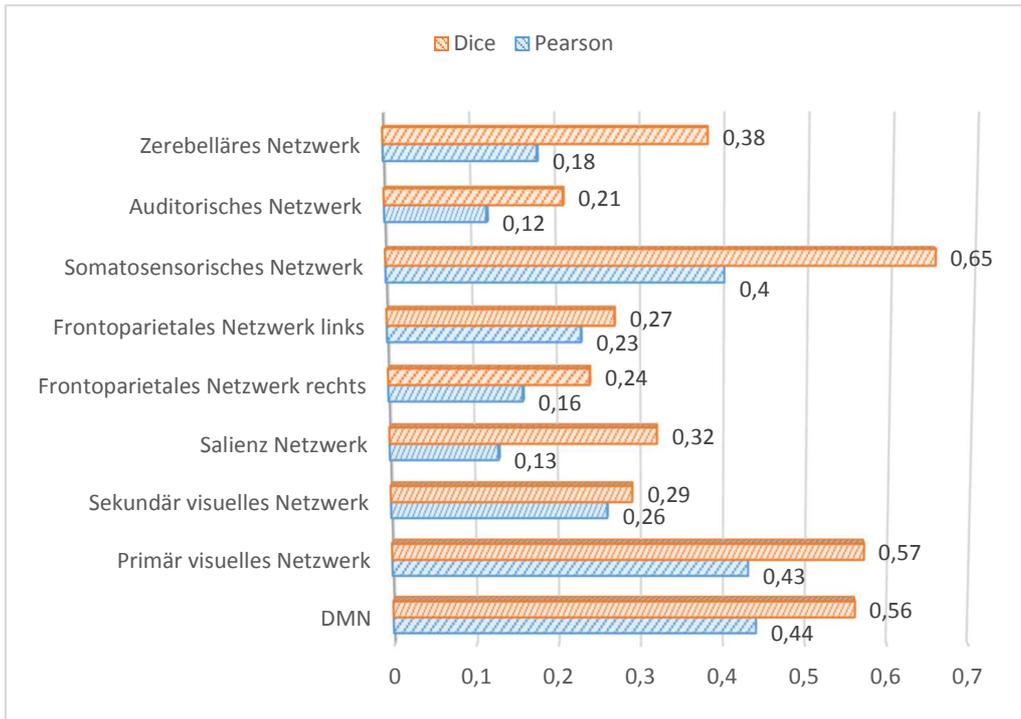


Abbildung 29 Quantitativer Vergleich der Netzwerke beider Methoden.

6. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden Resting-State-Netzwerke in FDG-PET Daten identifiziert und quantifiziert. Bei dem ersten Experiment wurden die Parameter der Vorverarbeitung getestet. Es konnte gezeigt werden, dass die extrahierten Netzwerke sowohl im quantitativen als auch qualitativen Vergleich zwischen den beiden Zentren sowie mit den fMRT Templates einer Abhängigkeit von den getesteten Präprozessierungsparametern (Glättung, Anzahl der Komponenten) unterliegen. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse geben wir eine Empfehlung hinsichtlich der Präprozessierung von FDG-PET-Daten. Die als gut befundenen Parameter wurden anschließend für den Vergleich der Netzwerke beider simultan aufgezeichneter Modalitäten in dem zweiten Experiment angewendet. In beiden Versuchen wurde eine gute bis mäßige räumliche Übereinstimmung zwischen den meisten der bekannten RSN der fMRT und PET Daten gefunden.

6.1. Abhängigkeit der Netzwerke von der FWHM

In dem ersten Teil dieser Arbeit wird beobachtet, dass die Ausprägung und Darstellung der Netzwerke stark abhängig von dem Ausmaß der zu Grunde liegenden Glättung der Präprozessierung ist. Dies zeigt sich bereits im visuellen Vergleich der Komponenten, in dem relevante Cluster in den weniger stark geglätteten Daten schwerer abgegrenzt werden können. Außerdem offenbart sich für die untersuchten Halbwertsbreiten von 8-20mm die zunehmende quantitative Übereinstimmung zwischen den beiden Zentren mit steigender Glättung. Dieser Prozess des Glättens der Daten dient der Anhebung der SNR. Eine mögliche Erklärung der höheren räumlichen Überlappung bei steigenden Halbwertsbreiten könnte deshalb eine geminderte Noise bzw. ein prozentual höherer Anteil an relevantem Signal sein. Aus diesem Grund könnten sich mögliche Unterschiede zwischen den Zentren relativ vermindern und höhere Korrelationskoeffizienten resultieren. Hier sollte die Möglichkeit bedacht werden, dass durch höhere Glättungsparameter auch Noise hinzukommen kann und Noise-Cluster größer erscheinen und als so der Eindruck relevanter Cluster vorgetäuscht wird. Zudem verschieben sich Clusterpeaks in der Längs- und Querausrichtung des aufgezeichneten Gehirns. Entscheidend ist folglich, den Kompromiss zwischen einer hohen SNR und einer damit einhergehenden hohen Übereinstimmung zwischen den Zentren auf der einen Seite sowie einer möglichst räumlich präzisen Darstellung der aktiven Voxel und sich hieraus ergebender anatomisch plausibler Cluster auf der anderen Seite zu finden.

In Publikationen über fMRT Daten wird typischerweise mit einer Glättung von 8 bis 10mm präprozessiert (Allen, Erhardt et al. 2011, Di and Biswal 2012, Yakushev, Chetelat et al. 2013). Bisweilen kann die Halbwertsbreite auch noch einmal deutlich niedriger sein: 6mm (Bastin, Yakushev et al. 2012); 5mm an (Beckmann, DeLuca et al. 2005), und sogar 4mm.

Aus dem Grund der niedrigeren Auflösung der PET Daten (4-10mm) im Vergleich zu fMRT (2-5mm) Daten ist eine tendenziell höhere Glättung von PET Daten durchaus sinnvoll und bereits vorher verwendet worden (Bastin, Yakushev et al. 2012). Die fMRT Daten sollten, um eine bessere Vergleichbarkeit der Modalitäten zu erzielen, daher ebenfalls mit einem höheren Filter geglättet werden. Ein weiteres Argument für die Rechtfertigung höherer Glättungsparameter stellt die Gruppengröße der Probanden von PET-Studien dar. Auf Grund der Strahlenschutzaspekte liegt die Gesamtzahl der gesunden Probanden in FDG-PET Studien (Bastin, Yakushev et al. 2012, Yakushev, Chetelat et al. 2013) deutlich niedriger als die bei fMRT Untersuchungen (Allen, Erhardt et al. 2011). Die Glättung stellt somit eine Möglichkeit dar, die basierend auf geringerer Datenmenge niedrigere SNR zu verbessern. Zusammenfassend wird aus den zuvor erläuterten Gründen für FDG-PET Daten eine Halbwertsbreite von 12 bis 16 mm empfohlen.

6.2. Abhängigkeit der Netzwerke von der Modellordnung

Für die Testung der Anzahl an Independent Components fällt auf, dass sich mit steigender Anzahl extrahierter Komponenten die Vergleichbarkeit beider Zentren im quantitativen Vergleich verschlechtert. Dies ist darauf zurückzuführen, dass sich die bestehenden Komponenten in mehrere untergliedern, wenn eine höhere Modellordnung im Sinne einer größeren Anzahl an IC determiniert wird. Dieses Phänomen konnte bereits in vorherigen Studien festgestellt werden: Mit fMRT Daten 55 junger gesunder Probanden wurden ICA Analysen mit einer variierenden Anzahl unabhängiger Komponenten von 10 bis 200 berechnet. Es wurde beobachtet, dass bei niedriger Anzahl an IC separate Quellen miteinander fusionierten, während diese sich bei einer höheren Modellordnung mit IC von bis zu 200 aufteilten (Allen, Erhardt et al. 2011). Außerdem wurde in einer anderen Publikation gezeigt, dass das Volumen sowie die mittleren Z-Scores der Komponenten sich signifikant mit Veränderung der Anzahl an ICs unterscheiden (Abou-Elseoud, Starck et al. 2010). Die Autoren empfehlen in dieser Publikation deshalb zur Darstellung von LSNW wie dem DMN die Extraktion weniger Komponenten (hier 20 oder weniger). Zur Darstellung anderer Netzwerke (z.B. Striatum, einige somatosensorische Netzwerke) wird die Extraktion von bis zu 100 IC nahegelegt (Abou-Elseoud, Starck et al. 2010). Die

Aufsplitterung der Netzwerke mit steigender Komponentenzahl könnte daher in der vorliegenden Arbeit ursächlich für die mit höherer Modellordnung abnehmenden Korrelationskoeffizienten des quantitativen Vergleichs sein.

Weiterhin zeigt sich in den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, dass bei steigender Modellordnung zusätzliche Netzwerke ermittelt werden können – ein Effekt, der ebenfalls bereits in vorherigen Studien gezeigt werden konnte (Abou-Elseoud, Starck et al. 2010, Di and Biswal 2012). So zeigt sich beispielsweise ein zusätzliches frontales NW (aDMN). Während es nicht in der Analyse mit 10 IC (S12) dargestellt werden kann, zeigt es sich in den Analysen mit einer höheren Anzahl an Komponenten (13 IC, 16 IC). In der anderen Analyse mit Variation der IC bei höherem Glättungsgrad (FWHM 16mm) zeigt sich dieses Netzwerk bereits in der Analyse mit 10 IC. Einige Argumente sprechen dafür, dass es sich bei diesem Netzwerk um das aDMN handelt. Die typische visuelle Verteilung der Peakcluster decken sich mit zuvor beschriebenen Arealen des DMN wie dem MPFC sowie lateral präfrontalen Anteilen (Yakushev, Chetelat et al. 2013). Außerdem fällt es schwer, eine Ähnlichkeit mit einer als „frontal network“ benannten Komponente (Allen, Erhardt et al. 2011) sowie einem als „executive control“ bezeichneten Netzwerk (Smith, Fox et al. 2009) zu leugnen. Anders als in dem ersten Abschnitt dieser Arbeit und im Einklang mit dem zweiten Teil der Analyse simultan aufgezeichneter PET/MR Daten lässt sich das DMN mit frontalen sowie posterioren Anteilen wie dem PCC in fMRT Studien mitunter auch in einer gemeinsamen Komponente darstellen (Beckmann, DeLuca et al. 2005, De Luca, Beckmann et al. 2006, Smith, Fox et al. 2009). Die Darstellung in einer Komponente ist bis heute in bereits publizierten PET-Studien ebenfalls bereits mit einer niedrigen Modellordnung gelungen (Yakushev, Chetelat et al. 2013). Es zeigt sich daher in der vorliegenden Arbeit in Übereinstimmung mit vorherigen Studien, dass in Abhängigkeit von der Modellordnung unterschiedliche Netzwerke ermittelt werden können und LSNW, wie das DMN, sich mit einer niedrigeren Modellordnung eher erfassen lassen (Abou-Elseoud, Starck et al. 2010).

Ein weiterer Aspekt ist, dass sich bei steigender Modellordnung bereits vorher extrahierte Komponenten wie das pDMN verändern. Bei der ICA mit 10 IC sind superior parietale Anteile wie der PCC sowie lateral parietal gelegene Cluster zu erkennen. Im Gegensatz zu oben genannten fMRT Publikationen liegt der Peak in der vorliegenden Arbeit in den lateralen Anteilen. Außerdem sind Unterschiede in der Ausprägung der Cluster zwischen den Zentren zu sehen. In den Analysen mit etwas höherer Modellordnung ist das Netzwerk als solches kaum mehr zu erkennen (13 IC), wohingegen die Darstellung bei 16 IC deutlicher wirkt. Dies ist im Einklang mit dem quantitativen Vergleich. Eine Beurteilung im Sinne einer „besseren“ Darstellung der Netzwerke, ob bei 10, 13 oder 16 IC hingegen ist letztlich auf Grund der Ungewissheit der „wahren“ Netzwerke nicht möglich. Eine möglichst große

visuelle Übereinstimmung mit bereits bekannten fMRT Netzwerken findet sich jedoch bei 10 IC. Auf Grund der im letzten Abschnitt formulierten Argumente wird für weitere Analysen der vorliegenden Daten deshalb eine Anzahl von 10 IC zu Grunde gelegt.

6.3. Quantitativer Vergleich zu den Netzwerk-Templates

Im Vergleich der extrahierten PET-Komponenten mit bekannten fMRT Netzwerken lassen sich einige NW sowohl qualitativ als auch quantitativ leicht zuordnen. Für einige Komponenten ist die eindeutige Zuordnung jedoch nur schwer möglich.

Im Allgemeinen bestätigen sich für den quantitativen Vergleich gemessen an vorherigen Publikationen gute bis mäßige Korrelationen wie auf Grund des visuellen Eindrucks zu erwarten ist (Smith, Fox et al. 2009). Dies gilt insbesondere für das BGN, das AN sowie für das PVN.

In der vorliegenden Arbeit gehört das BGN zu denjenigen Netzwerken, welche über alle Analysen mit nur sehr geringer, visueller Veränderung dargestellt werden können. Außerdem ist die räumliche Überlappung dieses Netzwerks sowohl zwischen beiden Zentren als auch mit den fMRT Templates hoch. Auch in einer vorherigen Publikation mit Verwendung von FDG-PET Daten konnte es erfasst werden (Di and Biswal 2012). Im Gegensatz hierzu konnte das BGN in vielen Studien mit fMRT Daten nicht ermittelt werden (Beckmann, DeLuca et al. 2005, Damoiseaux, Rombouts et al. 2006, De Luca, Beckmann et al. 2006). Ausnahme bildet hierbei eine Publikation, in der Daten von über 600 Probanden zur Visualisierung der NW verwendet wurden, während den außerdem zitierten Publikationen eine niedrigere Anzahl an Probanden zu Grunde lag (Allen, Erhardt et al. 2011). Eine mögliche Erklärung könnte hierbei das im Vergleich zu kortikalen Strukturen schwächere BOLD Signal in subkortikalen Hirnarealen auf Grund der geringeren Durchblutung darstellen. Dennoch weist das Netzwerk der Basalganglien im Vergleich zu kortikalen Strukturen einen intensiveren Metabolismus in den PET Analysen auf. Möglicherweise deutet diese Diskrepanz auch darauf hin, dass Unterschiede zwischen der Darstellung beider Modalitäten bezüglich der Stabilität verschiedener Komponenten und damit der Kovarianz metabolischer Netzwerke mit den BOLD-abhängigen RSN existieren. Es ist denkbar, dass den Netzwerken eine variierend starke energetische Kopplung zu Grunde liegt, welche sich in der Darstellung der metabolischen NW mittels der PET widerspiegelt. Diese mögliche allgemeine Erklärung ließe sich auch auf weitere Netzwerke, wie das sekundär visuelle NW, übertragen, die sich in den vorliegenden Daten ebenfalls nur mittels der FDG-PET darstellen.

In vorherigen Studien konnte wie in der vorliegenden jeweils nur ein auditorisches Netzwerk dargestellt werden (Beckmann, DeLuca et al. 2005, Damoiseaux, Rombouts et al. 2006), sodass sich die vorliegenden mit bereits existierenden Daten decken.

In Experiment 1 dieser Arbeit zeigt sich im Gegensatz zu anderen Veröffentlichungen von fMRT wie FDG-PET Daten außerdem lediglich *ein* visuelles Netzwerk (Beckmann, DeLuca et al. 2005, Allen, Erhardt et al. 2011, Di and Biswal 2012). Die höchste Übereinstimmung mit den fMRT Templates ergibt sich mit derjenigen IC, mit welcher auch die höchste visuelle Übereinstimmung besteht (Allen, Erhardt et al. 2011). Wahrscheinliche Gründe hierfür sind die niedrigere Modellordnung als Folge der geringeren Anzahl an Probanden.

Die bereits in den vorherigen Abschnitten erwähnte Problematik der eindeutigen Zuordnung von Netzwerken metabolischer Kovarianz zu bekannten fMRT-RSN spiegelt sich für die weiteren Komponenten nun umso deutlicher im quantitativen Vergleich beider Modalitäten wider. Die in Abbildung 6 als „somatosensorisches Netzwerk“ beschriebene Komponente erscheint im visuellen Vergleich mit den Templates die höchste Übereinstimmung mit einer ebenso benannten Komponente aufzuweisen. Dies spiegelt sich im quantitativen Vergleich nur partiell wider. Die größte, jedoch geringe, räumliche Überlappung zeigt die vorgestellte Komponente mit der als somatosensorisch klassifizierten IC29 (Allen, Erhardt et al. 2011). Eine mögliche Erklärung für die niedrige Korrelation ist ebenfalls der Unterschied der Darstellung zwischen den Modalitäten aber auch die durch die Bildmodalitäten repräsentierte Diskrepanz der zu Grund liegenden Signale.

Auch wenn die im Methodenteil vorgestellten Kriterien zur Klassifizierung von Noise bzw. relevanten Netzwerken in diesem Fall für eine relevante Komponente sprechen, ist nicht auszuschließen, dass die niedrige räumliche Überlappung durch eine fehlende Relevanz verursacht sein könnte. Hierfür spräche, dass der Peak des Hauptclusters in der am weitesten kranial liegenden Schicht des Kopfanschnittes lokalisiert ist und somit Artefakte darstellen könnte. Dieser Effekt ließe sich möglicherweise aber auch auf die hohe Glättung und die damit einhergehende leichte Verschiebung der Clusterpeaks zurückführen.

Eine weitere Komponente, die im Rahmen dieser Arbeit beschrieben wird, ist das superior frontale Netzwerk (SFN). Anhand den folgenden Ausführungen über die Komponente wird deutlich, dass die Ähnlichkeit einiger IC zu bekannten fMRT Netzwerken deutlich sein können, eine eindeutige Zuordnung zu einem einzelnen Template eines fMRT-RSN aber gegebenenfalls nicht möglich ist: Die als SFN beschriebene Komponente zeigt die größte Überlappung mit der als sensomotorisch bezeichneten IC56 der Templates (Allen, Erhardt et al. 2011). Dennoch hat die Komponente visuell auch eine Ähnlichkeit mit einem in den Templates als SN klassifizierten Netzwerk. Zu den bis dato

beschriebenen Kernstrukturen des SN zählen die AI sowie der ACC (Seeley, Menon et al. 2007). Beide Strukturen sind in der IC56 jedoch nicht gänzlich abgebildet: das den ACC abbildende Cluster liegt für die übliche Lokalisierung zu weit dorsal, das kraniale Cluster des Cingulums stellt sich zu lateral dar und das die Insel repräsentierende Cluster liegt zu weit posterior für das SN (Seeley, Menon et al. 2007). Die IC56 der Templates deckt somit zwar Teile des SN ab, scheint dieses aber auf den zweiten Blick in seiner bisher beschriebenen Form nicht gänzlich zu repräsentieren (Allen, Erhardt et al. 2011). Des Weiteren kann argumentiert werden, dass die als „anterior cingulate and insular network“ benannte IC55 der Templates das SN vollständiger darstellt: Die angegebenen Peakcluster korrespondieren mit den aus anderen Studien verglichenen Clustern (Seeley, Menon et al. 2007). Mit diesem Template zeigt das SFN ebenfalls eine Korrelation von $P=0,27$. Eine weitere nicht zu ignorierende räumliche Überlappung weist die in dieser Arbeit aufgezeichnete Komponente ebenfalls mit der IC68, welche als Teil des DMN beschrieben wird ($P=0,36$), auf. Eine letztliche Zuordnung des SFN zu somatosensorischen NW, dem DMN oder dem SN ist aus den vorgestellten Gründen sowohl aus quantitativer wie aus qualitativer Perspektive schwierig.

Das aus visuellen Gründen als posteriores DMN beschriebene NW zeigte die höchste Übereinstimmung mit der in den Templates als „attentional network“ beschriebenen IC60 (Allen, Erhardt et al. 2011). Dieses Template zeigt Clusterpeaks, welche im Vergleich zu DMN anderer Publikationen weiter superior sowie deutlich weiter lateral liegen (Greicius, Krasnow et al. 2003). Außerdem wirken IC34 und IC60 visuell wie zwei ähnliche Netzwerke jeweils mit verstärkt lateraler Ausprägung in jeweils eine Richtung. Beide IC zusammen scheinen das pDMN besser zu repräsentieren als eine Komponente allein. Ob der höheren Modellordnung der Arbeit aus der die Templates entstammen, könnte das pDMN aufgesplittert worden sein (Allen, Erhardt et al. 2011). Dieses Phänomen der Aufsplitterung von Komponenten bei einer größeren Anzahl an extrahierten Komponenten wurde bereits zuvor diskutiert. Dennoch ist eine partielle Überschneidung mit typischen DMN Arealen wie dem PCC sowie superior parietalen Anteilen nicht zu leugnen. Eine definitive Zuordnung der Komponente ist – ähnlich derjenigen des SFN - dennoch nicht möglich. Die Korrelation der in dieser Arbeit als anteriores DMN vorgestellten Komponente zeigt, wie auf Grund des visuellen Eindrucks zu erwarten ist, die höchsten Werte mit der IC25, einem Template für die frontalen Anteile des DMN ($P=0,31$) (Allen, Erhardt et al. 2011). Auch in anderen FDG-PET Daten konnte das DMN inklusive anteriorer sowie posteriorer Anteile nicht in einer einzelnen Komponente dargestellt werden (Di and Biswal 2012). Die Zweiteilung des DMN in ein aDMN sowie pDMN ist insofern im Einklang mit der Literatur.

Zusammenfassend kann aus dem ersten Teil dieser Arbeit geschlossen werden, dass die determinierten Parameter der Präprozessierung (Glättung, die Anzahl der extrahierten Komponenten)

einen Einfluss auf die ermittelten Netzwerke und ihre Ausprägung bzw. Darstellung sowie auf die quantitative Vergleichbarkeit der RSN zwischen den Zentren sowie mit bekannten fMRT Templates haben. Hierbei zeigen sich einige stabile Komponenten über Analysen mit variierenden Halbwertsbreiten sowie IC hinweg. Die räumliche Überlappung der RSN zwischen den Zentren sowie mit bekannten fMRT Netzwerken zeigt sich für einige Netzwerke mit guten bis moderaten Werten. Für andere, insbesondere die LSNW beschreibenden metabolischen Kovarianzen, fällt die eindeutige Zuordnung der Komponenten teilweise schwer.

Ursächliche Faktoren für die nicht durchweg hohe Überlappung im Vergleich der Zentren miteinander sowie beider Zentren zu den fMRT Templates stellen möglicherweise die unterschiedlichen Probandengruppen dar. Unterschiede auf Grund des Alters der Probandengruppen sind zwar möglich, ob der geringen Abweichung jedoch unwahrscheinlich (Zentrum 1: 29,1 Jahre, Zentrum 2: 25,5 Jahre, fMRT Templates: 23,4 Jahre) (Allen, Erhardt et al. 2011). Eine untergeordnete Rolle in der Diversität der Probandengruppen scheint ebenfalls die Händigkeit zu spielen (Zentrum 1 und 2: 8%, fMRT Templates: 8%). In der Gruppe von Probanden, aus denen die Templates generiert wurden, ist im Gegensatz zu in Europa aufgezeichneten Zentren 1 und 2 die Spannweite an unterschiedlichen ethnischen Gruppen deutlich größer (Latino: 4%, 7% Alaska Native, 3% Asiatisch, 1% Hawaiianisch, 7% Afrikanisch-Amerikanisch, 73% Weiß, 5% Andere) (Allen, Erhardt et al. 2011). Ein ungewisser Teil der Diskrepanz zwischen den Komponenten sowohl zwischen den Zentren als auch zu den fMRT Templates dürfte außerdem auf Zentrumseffekte zurückzuführen sein. Außerdem gilt zu bemerken, dass ein wesentlicher Unterschied zwischen den Modalitäten die Lautstärke der Aufzeichnung ist. Während der fMRT Scanner sehr laute Geräusche erzeugt, sind die Umgebungsgeräusche im PET deutlich geringer. Weitere Ungleichheiten der Daten zwischen PET und fMRT Daten sind möglicherweise auf andere, an dieser Stelle nicht bedachte Faktoren zurückzuführen. Um die Effekte sowohl der Probandengruppe als auch der Zentren zu minimieren, wurden in Experiment 2 die gleichen Probanden in einer Sitzung simultan mittels fMRT und PET gemessen.

6.4. Vergleich der Netzwerke simultan aufgezeichneter PET- und fMRT-Daten

Im Experiment 2 wurden simultan aufgezeichnete Daten der FDG-PET und fMRT ausgewertet. Hierbei konnten mehrere Komponenten in beiden Modalitäten identifiziert werden. Zu diesen gehören ein zerebelläres, ein auditorisches, ein somatosensorisches, ein frontoparietales, ein frontales, ein primär sowie ein sekundär visuelles NW sowie das DMN. Die räumliche Überlappung zwischen den

Netzwerken ergab gute bis moderate Werte. Weitere Komponenten konnten in jeweils nur einer Modalität ermittelt werden. Aus den PET-Daten konnten drei zusätzliche Netzwerke identifiziert werden, welche ein BGN, ein höheres visuelles sowie ein drittes NW, welches Aktivitäten im MPFC sowie dem PCC aufweist, umfassen. In den fMRT Daten zeigen sich drei weitere Komponenten, für die ebenfalls kein Korrelat in der Positronen-Emissions-Tomografie gefunden werden konnte. Diese beinhalten eine Komponente, welche superior laterale Regionen umschließt, sowie eine superior parietale und eine weitere frontale Komponente.

Mit Blick auf die von uns ermittelten Komponenten gilt es insgesamt festzuhalten, dass die FDG-PET Netzwerke, möglicherweise wegen der noch zu erläuterten Andersartigkeit des neuronalen Signals, schlechter abgrenzbar sind als diejenigen, die mittels fMRT ermittelt wurden. Die visuelle Zuordnung und die Berechnung der räumlichen Überlappung wird durch die geringere Clustergröße, das Vorhandensein zusätzlicher Cluster und die schlechtere Abgrenzbarkeit aktiver Voxel voneinander in den FDG-PET Netzwerken erschwert. Dies ist bereits in vorherigen Publikationen beschrieben worden (Di and Biswal 2012).

Wenige Netzwerke bilden hier eine Ausnahme und zeigen eine deutlich verbesserte Darstellbarkeit im Vergleich zur fMRT. Hierzu zählt das zerebelläre Netzwerk mit einer hohen räumlichen Überlappung im quantitativen und qualitativen Vergleich. Es wurde sowohl in dem hier vorliegenden Experiment 1 sowie in einigen fMRT Studien nicht beschrieben, konnte aber in einer Studie zur Ermittlung von RSN aus PET-Daten bereits ebenfalls ermittelt werden (Di and Biswal 2012). Wie das BGN in Experiment 1 handelt es sich bei dem hier dargestellten zerebellären NW aus Experiment 2 um ein räumlich sehr dicht gelegenes NW, welches aus nur zwei symmetrischen Clustern zusammengesetzt ist. Es wäre denkbar, dass diesen NW wegen der engen räumlichen Nähe innerhalb des Hirns eine stärkere metabolische Kopplung im Sinne der Glukoseaufnahme zu Grunde liegt und folglich diese Netzwerke besser dargestellt werden können.

Die meisten Komponenten, das zerebelläre NW und BGN ausgenommen, lassen sich jedoch in der PET Bildgebung insgesamt etwas weniger gut darstellen. In der Studie von Di und Biswal zur Ermittlung von RSN mittels FDG-PET wurde postuliert, dass die größten Schwierigkeiten der klaren Abgrenzung relevanter Cluster innerhalb der Komponenten selbst sowie die Zuordnung der Komponenten zwischen den Modalitäten insbesondere die Large-Scale Netzwerke wie das SN, das DMN oder frontoparietale Netzwerke zu betreffen scheinen (Di and Biswal 2012). In der zitierten Publikation wurde gezeigt, dass die Korrelationen zwischen zwei Hauptknoten innerhalb der large-scale Netzwerke, zu welchen das frontoparietale NW sowie das DMN gehören, im Vergleich zu BOLD RSN reduziert sind. Die Autoren postulieren deshalb, dass die verminderte Kovarianz des frontoparietalen

wie des Default Mode Netzwerks spezifisch auf das Metabolismuslevel zurückzuführen ist (Di and Biswal 2012)

Diese erschwerte Darstellung von LSNW trifft anhand unserer Daten lediglich partiell zu. Als zu nennendes Beispiel dient hierfür zunächst das Frontale Netzwerk bzw. SN, welches sich in beiden Modalitäten ermitteln ließ. Es umfasst im Einklang mit anderen Komponenten klar abgrenzbarere Cluster für die fMRT, während für die PET ein weiteres nicht in der fMRT Darstellung zu findendes Cluster auf Höhe des dritten Ventrikels zu sehen ist, das als Noise beschrieben werden könnte. Konform sind hiermit die Werte des quantitativen Vergleichs: Während der Dice auf Grund der bereits qualitativ festgestellten räumlichen Überlappung immerhin mäßige Übereinstimmung zeigt, liegt der Pearson deutlich niedriger. Wie bereits erwähnt, gehören zu den Kernstrukturen des SN der ACC sowie die AI (Seeley, Menon et al. 2007). Während der ACC zwar in beiden Modalitäten partielle Aktivität zeigt, fehlt ein die AI repräsentierendes Cluster in der fMRT Komponente gänzlich. Die frontal parietalen Anteile der PET Komponente hingegen könnten diese möglicherweise teilweise darstellen. Somit ist die insgesamt erschwerte Darstellung dieses Netzwerks in Einklang mit der von Xin Di und Biswal oben postulierten These.

Ein weiteres in diesem Zusammenhang zu nennendes Netzwerk umfasst frontoparietale Anteile. Für die PET kann ein, für die fMRT zwei Komponenten mit korrespondierende Aktivitätsmustern in der anderen Modalität detektiert werden. Ein als rechtes „frontoparietal network“ beschriebene sowie eine weitere als „dorsal attention“ klassifizierte Komponente konnte in der Publikation von Di und Biswal anhand von PET-Daten ebenfalls extrahiert werden (Di and Biswal 2012). Der visuelle Eindruck sowie die Quantifizierung der räumlichen Überlappungen geben auch hier als Beispiel eines LSNW nur geringe Übereinstimmungen.

Ein weiteres in dieser Arbeit ermitteltes LSNW, das DMN, steht mit einer guten visuellen und quantitativen räumlichen Überlappung im Gegensatz zu der von Di und Biswal postulierten Hypothese. Alle Regionen, die für das DMN beschrieben sind, wie der ventrale ACC bzw. der MPFC, der PCC sowie superior parietale Anteile, werden von Aktivitätsclustern in den Komponenten beider Modalitäten repräsentiert (Greicius, Krasnow et al. 2003, Yakushev, Chetelat et al. 2013). Ergänzend zu Di und Biswal wurden in unserer Arbeit auch quantitative Parameter verwendet, die den guten visuellen Eindruck dieser Komponente in unseren Daten mit einer moderaten räumlichen Überlappung unterstreicht. Gelungen ist die Darstellung des DMN in einer Komponente mittels PET-Daten neben unserer bereits in einer anderen Studie (Yakushev, Chetelat et al. 2013). Ein Grund für die weniger klare Darstellung des Netzwerks bei Di und Biswal könnten die dort zu Grunde gelegten Daten einer multizentrischen Studie aus drei Zentren mit unterschiedlichen Protokollen zur Bildaufzeichnung sowie

das deutlich höhere Alter der Probanden (77 Jahre) oder eine veränderte Modellordnung sein (Di and Biswal 2012).

Für die PET zeigen sich neben den bereits diskutierten Komponenten drei zusätzliche Netzwerke. Diese umfassen ein BGN, ein höheres visuelles sowie ein drittes NW, welches Aktivitäten im MPFC sowie dem PCC aufweist. In Übereinstimmung mit den zuvor diskutierten Ergebnissen zeigen sich die BG in den PET Daten sehr verlässlich und können in fMRT Daten erst ab einer höheren Anzahl von IC extrahiert werden (Allen, Erhardt et al. 2011). Höhere visuelle Netzwerke konnten in einigen fMRT sowie FDG-PET Publikationen detektiert werden (Damoiseaux, Rombouts et al. 2006, Allen, Erhardt et al. 2011, Di and Biswal 2012). Das dritte Netzwerk schließt mit den genannten Strukturen erneut Anteile des DMN mit ein. Es wird ein weiteres Mal deutlich, dass die klare Zuordnung der Netzwerke ob der möglichen Aufsplitterung für die beiden Modalitäten nicht trivial ist. In der funktionellen MRT zeigen sich drei weitere Komponenten, für die ebenfalls kein Korrelat in der Positronen-Emissions-Tomografie gefunden werden konnte. Diese beinhalten eine Komponente, welche superior laterale Regionen umschließt, sowie eine superior parietale und eine weitere frontale Komponente. Auch hier zeigt sich eine deutliche Abgrenzung der Cluster und eine leichtere visuelle Abgrenzung der relevanten Netzwerke von den Noise Komponenten im Vergleich zu den FDG-PET Daten.

Die Ursachen für die insgesamt moderate räumliche Überlappung sowie die teilweise unterschiedliche Darstellung von Netzwerken, die in beiden Modalitäten gefunden werden konnten, sowie die Ermittlung weiterer Komponenten ohne Korrelate in der fMRT bzw. FDG-PET sind möglicherweise in der Andersartigkeit der zugrunde liegenden Signale beider Modalitäten zu suchen. Während die FDG-PET den aktivitätsabhängigen Glukose-Uptake misst, ist das BOLD-Signal von der zerebralen Durchblutung und dem Oxygenierungsgehalt des Blutes abhängig {Logothetis, 2004 #97}. Außerdem werden mittels ICA bei fMRT Daten solche Voxel zu einer Komponente zusammengefasst, die zeitliche Kovarianzen der BOLD-Fluktuationen aufweisen, während bei der FDG-PET Voxel metabolischer Kovarianzen in einer IC gemeinsam dargestellt werden. Das Fehlen der zeitlichen Dynamik der FDG-PET Daten ist somit ein wesentlicher Unterschied zur fMRT. Bei ersterer Modalität werden über mehrere Minuten aufgezeichnete Bilder gemittelt, sodass pro Proband jeweils ein Bild zur Verfügung steht. Kovarianzen können somit zwischen Probanden aber nicht innerhalb der Bilddaten eines einzelnen Probanden gebildet werden – anders als bei der fMRT -, sodass die Daten insgesamt abhängiger von der Anzahl der Probanden sind. Eine Aussage über die dynamische, metabolische Koppelung ist deshalb nicht möglich und der Vergleich mit den zeitlich skalierten Bildinformationen der fMRT umso schwieriger. Eine Möglichkeit die Vergleichbarkeit der Daten zu erhöhen, ist es die Netzwerke anhand sogenannter ALFF Daten („Amplitude of Low Frequency Fluctuations“) zu ermitteln,

welche BOLD Fluktuationen über eine bestimmte Zeitperiode hinweg widerspiegeln und einer ähnlichen zeitlichen Auflösung wie die der PET Daten entsprechen. Jedoch ist es in von uns durchgeführten Experimenten als auch im Rahmen anderer Publikationen nicht zu einer wesentlich besseren Vergleichbarkeit gekommen (Aiello, Salvatore et al. 2015). Der Überlegung, ALFF Daten verbesserten die Darstellbarkeit, liegt die Annahme zu Grunde, RSN seien überwiegend statischer Natur. Eine ergänzende Überlegung zu dieser womöglich unzulänglichen Modellvorstellung publizierten Di und Biswal 2015 als sie den Begriff „dynamic functional connectivity“ prägen (Di and Biswal 2015), mit dem sie der Varianz der funktionellen Konnektivität über die Zeit einen Namen geben. Hierin postulieren sie die Idee, dass womöglich weniger die Statik einiger Netzwerke als die dynamische Koppelung miteinander agierender Hirnareale zu sich stetig verändernden Netzwerken von größerer Bedeutung seien (Di and Biswal 2015). Diese spiele insbesondere für Large-scale Netzwerke eine besondere Bedeutung und könnte ursächlich für die unklare, aber möglicherweise erschwerte Darstellung dieser NW mithilfe positronen-emissions-tomografischer Daten sein, welche durch ihre deutlich niedrigere zeitliche Auflösung in der Aufzeichnung dieser Dynamiken der fMRT unterlegen sind (Di and Biswal 2015). Eine Methode mit kontinuierlicher Injektion von FDG mit dynamischer Aufzeichnung der FDG-PET-Daten namens fFDG-PET könnte hierbei in zukünftigen Experimenten die Vergleichbarkeit erhöhen (Villien, Wey et al. 2014).

6.5. Die quantitativen Parameter: Pearson'scher Korrelationskoeffizient und der Ähnlichkeitskoeffizient nach Dice

Zur quantitativen Bestimmung der räumlichen Überlappung der Netzwerke wurden in Experiment 1 und 2 der Pearson'sche Korrelationskoeffizient sowie der Ähnlichkeitskoeffizient nach Dice herangezogen. Beide Parameter sind hilfreiche Mittel zur Quantifizierung der räumlichen Überlappung, müssen aber vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Modalitäten der Bilder sowie der Berechnung und Entstehung der Werte beurteilt werden.

Mit Blick auf diese beiden Parameter des quantitativen Vergleichs fällt in beiden Experimenten die Tatsache besonders ins Auge, dass die Koeffizienten nach Dice über denjenigen nach Pearson liegen. Der Grund hierfür ist die unterschiedliche zugrundeliegende Berechnungsmethode. Für den Ähnlichkeitskoeffizienten nach Dice werden nur die aktiven Voxel nach Erstellung einer binären Komponente verglichen. Die bislang unklare Bedeutung der negativen Voxel wird damit außer Acht gelassen. Damit unterliegen die Werte des Dicekoeffizienten einer Abhängigkeit von dem manuell

gewählten Threshold, der die Binärität der Bilder determiniert. Während der Dice also lediglich eine Aktivität (1) im Gegensatz zu fehlender Aktivität (0) korreliert, erfolgt die Berechnung des Pearson komplexer.

Der Korrelation nach Pearson liegt ein voxelweiser Vergleich der extrahierten Komponenten zu Grunde. Dieser unterliegt keinem Threshold. Während in dieser Arbeit alle Komponenten mit einem zugrunde liegenden Threshold ($z\text{-Score}=2$) in den Abbildungen dargestellt werden, der in etwa einem p -Wert von $<0,05$ entspricht, erfolgt die Berechnung des Pearson auf Basis eines Bildes ohne Grenzwert. Jegliche positiven wie negativen Aktivitäten der IC, die von der ICA ausgegeben werden, werden verglichen. Diese negativen Aktivitäten sind in den dieser Arbeit vorliegenden Abbildungen zur vereinfachten Darstellung ausgeblendet, da noch wenig verstanden, fließen aber in die Berechnung des Pearson mit ein. Dies stellt einen Grund für die größere Anfälligkeit dieses Parameters gegenüber Störfaktoren dar.

Höhere Werte für den Dice könnten in Anbetracht der unterschiedlichen Berechnung im Vergleich zum Pearson darauf zurückzuführen sein, dass in den Komponenten zwar ähnliche Voxel Aktivität zeigen, diese Aktivität in der Abstufung jedoch so variiert, dass hieraus zwar hohe Dice Koeffizienten resultieren, der Pearson aber relativ niedrig bleibt. Außer Acht bleibt hier weiterhin der Einfluss der negativen Aktivität, die möglicherweise einen relevanten Einfluss auf die Pearson'schen Korrelationskoeffizienten hat. Dieser ist damit insgesamt schwierig zu interpretieren.

Eine ähnliche Anwendung des Pearson wie in der vorliegenden Arbeit wurde in einer 2009 veröffentlichten Studie verwendet, „activation maps“ aufgabenabhängiger fMRT Studien mit RSN dergleichen Modalität verglichen wurden (Smith, Fox et al. 2009). Die zehn verglichenen Komponenten wiesen hierbei einen Mittelwert von $r=0,53$ (0,25; 0,79) auf (Smith, Fox et al. 2009). Im Vergleich dieser veröffentlichten Werte mit den in dieser Arbeit berechneten darf nicht außer Acht gelassen werden, dass hierbei Bilder zweier unterschiedlicher Modalitäten verglichen werden und die dabei zu erwartende Koeffizienten vergleichsweise niedriger ausfallen. Die Pearson'schen Korrelationskoeffizienten aller Komponenten aus Experiment 1 liegen mit Ausnahme des SSN Komponenten in der veröffentlichten Range (Smith, Fox et al. 2009). Im Experiment 2 liegen fünf der neun Netzwerke unterhalb des in der Publikation determinierten Cutoffs einer niedrigen Übereinstimmung von $r=0,25$. Zu den Netzwerken, die höhere Pearson'sche Korrelationen aufweisen zählen das somatosensorische Netzwerke, das primär wie sekundär visuelle Netzwerke und das DMN. In dem Zusammenhang der Korrelationen ist es wichtig zu betonen, dass der Berechnung des Dice in Experiment 2 anders als in Experiment 1 unterschiedlich gethresholdete Bilder zu Grunde liegen. Während in Experiment 1 die binären Bilder beider Modalitäten mit dem gleichen Threshold ($Th=2$)

erstellt wurden, ist dies in Experiment 2 nicht möglich. Die Cluster aktiver Voxel liegen in einem Maß über denjenigen der PET, sodass eine Korrelation dieser stark differierenden Aktivitätsmuster wenig aussagekräftig wäre. Aus diesem Grund wurde der Threshold soweit angepasst, dass die Anzahl der aktiven Voxel in den PET Komponenten im Mittel etwa derjenigen der fMRT Komponenten im Mittel entspricht. Nachteilig ist bei dieser Methodik allerdings, dass für das jeweilige NW wenig relevante Anteile der Komponenten (z.B. zerebelläres Cluster in der primär visuellen Komponente) etwas stärker ins Gewicht fallen. Andererseits wird postuliert, dass die räumliche Größe des zu Grunde liegenden Signals f (relativ zur Auflösung) den wirksamsten Threshold im Sinne statistischer Power determiniert (Friston, Holmes et al. 1996). Die Autoren schlussfolgern, dass bei einem größeren Signal f (wie z.B. für die fMRT) der optimale Threshold höher sein sollte. Für den Fall, dass f klein ist (z.B. für die PET) sollte der Threshold kleiner sein (Friston, Holmes et al. 1996). Neben den Nachteilen hat diese Methode der angepassten Cutoffs der Binärität den Vorteil, dass sie der leichteren Vergleichbarkeit zwischen den Modalitäten dient. Nach dieser Anpassung der unterschiedlichen Aktivität der Voxel für fMRT und PET konnten erwartungsgemäß auch für das zweite Experiment deutlich höhere Dice Werte im Vergleich zum Pearson'schen Korrelationskoeffizienten festgestellt werden.

Ob der Berechnung des Dice, in der die räumliche Überlappung durch die mittlere Anzahl an Voxel beider Komponenten geteilt wird, neigt der Koeffizient ebenfalls zur Erlangung höherer Werte für größere Strukturen im Sinne vieler aktiver Voxel (Van Leemput, Bakkour et al. 2009). Auch in dieser Arbeit lässt sich dies partiell beobachten: So weisen im Vergleich beider Zentren in Experiment 1 besonders große zusammenhängende Cluster beinhaltende Komponenten hohe Werte auf. Im Vergleich beider Modalitäten in Experiment 2 wurde zusätzlich der Pearson'sche Korrelationskoeffizient berechnet. Insbesondere für Komponenten, die große zusammenhängende Cluster aufweisen, ist hier eine große Diskrepanz zwischen Pearson und Dice festzustellen. Die von Van Leemput beschriebenen Effekte sind daher in beiden Experimenten dieser Arbeit zu beobachten und möglicherweise ursächlich für Abweichungen der Werte beider Korrelationskoeffizienten.

6.6. Schlussfolgerung

In der vorliegenden Arbeit wurden mittels einer ICA Netzwerke in FDG-PET Daten identifiziert. Anhand der Experimente aus dem ersten Teil dieser Arbeit konnten Anhaltspunkte für eine optimierte Präprozessierung von FDG-PET Daten zur Identifizierung von RSN erarbeitet werden. Bereits im ersten Teil der Arbeit zeigte sich eine gute bis moderate Überstimmung von ermittelten Netzwerken mit bereits bekannten RSN der fMRT Forschung. Auch in den simultan aufgezeichneten Daten von FDG-

PET und fMRT konnte trotz der unterschiedlichen Modalität sowie der zugrundeliegenden Informationen eine signifikante sowohl visuelle als auch quantitative Übereinstimmung der Netzwerke gefunden werden. Einige Netzwerke wie beispielsweise das DMN konnten über alle drei Datensätze hinweg visuell gut dargestellt werden und zeigten gute bis moderate räumliche Übereinstimmung mit den fMRT Daten. Mögliche Unterschiede zwischen den Netzwerken können auf Effekte der unterschiedlichen Technik sowie der zeitlichen Skalierung der Daten zurückzuführen sein; die großen Übereinstimmungen zeugen jedoch von einem gemeinsamen neuronalen Ursprung der Netzwerke und schüren die Hoffnung auf eine klinische Anwendung der mittels FDG-PET ermittelten metabolischen RSN.

7. Zusammenfassung

Viele Studien aus dem Forschungsgebiet der funktionellen MRT (fMRT) belegen die Veränderung von Resting-State Netzwerken (RSN) bei Erkrankungen aus dem neurologisch-psychiatrischen Formenkreis. Auf Grund fehlender Etablierung in der klinischen Diagnostik sowie zu hoher Variabilität bei der Messung von Individuen ist die klinische Anwendung der fMRT bislang nicht möglich. Die im Rahmen dieser Doktorarbeit durchgeführten Experimente dienen deshalb der Exploration von Resting-State Netzwerken mit der Independent Component Analysis von FDG-PET Daten, da dieses bildgebende Verfahren in der Diagnostik neurodegenerativer Erkrankungen bereits etabliert ist und geringere Variabilitäten aufweist.

In einem ersten Schritt wurde eruiert, mit welchen Parametern die Bilddaten von PET/CT Daten gesunder Probanden aus zwei Zentren präprozessiert werden müssen, um die schlüssigsten Netzwerke darstellen zu können. Hierzu wurden verschiedene Glättungsgrade (8, 12, 16, 20mm) sowie die Anzahl der zu extrahierenden Independent Components (10, 13, 16) auf den besten qualitativen Bildeindruck sowie den quantitativen Abgleich (Korrelationskoeffizient nach Pearson, Dice Koeffizient) getestet. In einem zweiten Schritt wurden diese Präprozessierungsschritte auf simultan aufgezeichnete fMRT/FDG-PET Daten junger gesunder Probanden angewendet, um die räumliche Überlappung der fMRT RSN mit denjenigen aus der FDG-PET qualitativ und quantitativ (Dice Koeffizient) zu vergleichen. Die besten visuellen Eindrücke sowie besten Übereinstimmungen zeigten die PET/CT Daten im Vergleich bei einer Glättung mit einer Halbwertsbreite von 12 bis 16mm. Bei der Testung der Modellordnung zeigten sich fallende räumliche Überlappungen mit einer steigenden Anzahl an Independent Components. Im Vergleich der räumlichen Überlappung der simultan aufgezeichneten fMRT/PET-MR Daten konnten insgesamt 8 Netzwerke in beiden Modalitäten identifiziert werden. Hierbei zeigte sich für das somatosensorische Netzwerk eine gute, sowie für das Default Mode Netzwerk, das primär visuelle sowie das zerebelläre Netzwerk eine moderate Übereinstimmung. Weitere 3 (PET) bzw. 4 (fMRT) Netzwerke konnten jeweils nur einer Modalität ohne Korrelat in der jeweils anderen detektiert werden.

Die in der Präprozessierung angewendeten Parameter haben einen Einfluss auf die visuelle Darstellung sowie den quantitativen Vergleich der RSN. Es zeigt sich eine relevante Übereinstimmung der RSN der fMRT mit den Netzwerken metabolischer Kovarianz, welche mittels FDG-PET Daten ermittelt wurden. Die Ergebnisse nähren die Hoffnung, mittels FDG-PET extrahierte Resting-State Netzwerke künftig klinisch nutzbar zu machen.

8. Nachtrag

Die in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse wurden in leicht überarbeiteter Form im Journal of Nuclear Medicine als „Resting-state networks as simultaneously measured with fMRI and PET“ veröffentlicht (Savio, Fänger et al. 2017).

9. Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anteriorer Cingulärer Cortex
aDMN	Anteriores DMN
AI	Anteriore Insel
ALFF	Amplitude of Low Frequency Fluctuations
AN	Auditorisches Netzwerk
BGN	Basalgangliennetzwerk
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
OEF	Brain Oxygen Extraction Fraction
CT	Computertomografie
D	Dice Koeffizient
DMN	Default Mode Network
EEG	Elektroenzephalografie
FDG	Fluordesoxyglukose
FFF	Fusiform Face Area
FOV	Field Of View
FWHM	Full Width of Half Maximum
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomografie
GIFT	Group ICA of fMRI Toolbox
ICA	Independent Component Analysis
IC	Independent Component
LSNW	Large-Scale Netzwerk
LFF	Low Frequency Fluctuations
MNI	Montreal Neurological Institute
MPFC	Medialer präfrontaler Cortex
MRT	Magnetresonanztomografie
MW	Mittelwert
P	Pearson
PCA	Principal Component Analysis

PCC	Posteriorer Cingulärer Cortex
pDMN	Posteriore DMN
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PFC	Präfrontaler Cortex
PPC	Posterior Parietal Cortex
PVN	Primär visuelles Netzwerk
rCBF	Regional Cerebral Blood Flow
ROI	Region of Interest
SFN	Superiores frontales Netzwerk
SN	Salienz Netzwerk
SNR	Signal-to-Noise Ratio
SPM	Statistical Parametric Mapping Software
SSN	Somatosensorisches Netzwerk
T	Tesla
Th	Threshold
ZEN	Zentral Exekutives Netzwerk

10. Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1 METABOLISCHE NETZWERKE DER PET DATEN IN DEM VON XIN DI UND BHARAT BISWAL VERÖFFENTLICHTEN PAPER „METABOLIC BRAIN COVARIANT NETWORKS AS REVEALED BY FDG-PET WITH REFERENCE TO RESTING-STATE FMRI NETWORKS“ (DI AND BISWAL 2012).	21
ABBILDUNG 2: ^A : T-TEST ZUM VERGLEICH DER PROBANDEN AUS ZENTRUM 1 SOWIE ZENTRUM 2; ^B : CHI-QUADRAT-TEST ZUM VERGLEICH DER PROBANDEN AUS ZENTRUM 1 UND ZENTRUM 2 (YAKUSHEV, CHETELAT ET AL. 2013).	25
ABBILDUNG 3 IN DER ABBILDUNG SIND DIE VON ELENA ALLEN UND KOLLEGEN EXTRAHIERTEN FMRT KOMPONENTEN DARGESTELLT. (ALLEN, ERHARDT ET AL. 2011).	30
ABBILDUNG 4 DAS BASALGANGLIENNETZWERK (BGN) (Z-SCORE=2)	31
ABBILDUNG 5 DAS AUDITORISCHE NETZWERK (AN) (Z-SCORE=2)	32
ABBILDUNG 6 DAS SOMATOSENSORISCHE NETZWERK (SSN) (Z-SCORE=2)	32
ABBILDUNG 7 DAS PRIMÄR VISUELLE NETZWERK (PVN) (Z-SCORE=2)	33
ABBILDUNG 8 DAS SUPERIOR FRONTALE NETZWERK (SFN) (Z-SCORE=2)	33
ABBILDUNG 9 DAS ANTERIORE DEFAULT MODE NETZWERK (ADMN) (Z-SCORE=2)	34
ABBILDUNG 10 DAS POSTERIORE DEFAULT MODE NETZWERK (PDMN) (Z-SCORE=2)	34
ABBILDUNG 11 ABBILDUNG 11 DARSTELLUNG DER MITTELWERT KOMPONENTE DES PVN, DES PDMN SOWIE DES ADMN (VON LINKS NACH RECHTS) NACH EINER PRÄPROZESSIERUNG MIT EINER FWHM VON 20MM (Z-SCORE=2).	35
ABBILDUNG 12 DARSTELLUNG DER MITTELWERT KOMPONENTE DES SFN, DES AN SOWIE DES BGN (VON LINKS NACH RECHTS) NACH EINER PRÄPROZESSIERUNG MIT EINER FWHM VON 8MM (Z-SCORE=2).	35
ABBILDUNG 13 AUSWIRKUNGEN DER GLÄTTUNG AUF DIE ÜBEREINSTIMMUNG VON ZENTRUM 1 ZU ZENTRUM 2.	36
ABBILDUNG 14 DARSTELLUNG DER VERÄNDERUNG DES DMN MIT VERÄNDERUNG DER MODELLORDNUNG (FWHM VON 16MM, Z-SCORE=2)	37
ABBILDUNG 15 DER OUTPUT DER ICASSO ANWENDUNG UMFASST DREI GRAFIKEN. A: ALLE DUNKELROT MARKIERTEN KOMPONENTEN SIND STATISTISCH RELIABEL. B: DER TIEFPUNKT DES GRAFEN ERGIBT DIE ANZAHL AN KOMPONENTEN, WELCHE STATISTISCH RELIABEL SIND. C: DER KNICK IN DER GRAFIK ERGIBT EBENFALLS DIESE ANZAHL. DIE PFEILE SIND NICHT TEIL DES ICASSO TOOLS UND SIND NACHTRÄGLICH MANUELL EINGEFÜGT WORDEN (HIMBERG, HYVÄRINEN ET AL. 2004).	38
ABBILDUNG 16 ANALYSE MIT EINER FWHM VON 12MM.	38
ABBILDUNG 17 VERGLEICH DER FDG-PET BILDER DER BEIDEN ZENTREN MIT DEN FMRT TEMPLATES.	40
ABBILDUNG 18 DIE PRIMÄR VISUELLE KOMPONENTE IM VERGLEICH (Z-SCORE=2).	44
ABBILDUNG 19 DIE SEKUNDÄR VISUELLE KOMPONENTE IM VERGLEICH (Z-SCORE=2).	44
ABBILDUNG 20 DIE AUDITORISCHE KOMPONENTE IM VERGLEICH (Z-SCORE=2).	45

ABBILDUNG 21 DIE SOMATOSENSORISCHE KOMPONENTE IM VERGLEICH (Z-SCORE=2).	45
ABBILDUNG 22 DIE ZEREBELLÄRE KOMPONENTE IM VERGLEICH (Z-SCORE=2).	46
ABBILDUNG 23 DIE DMN KOMPONENTE IM VERGLEICH (Z-SCORE=2).....	46
ABBILDUNG 24 DIE FRONTALE KOMPONENTE IM VERGLEICH (Z-SCORE=2).	47
ABBILDUNG 25 DIE FRONTOPARIETALE KOMPONENTE LINKS IM VERGLEICH (Z-SCORE=2).	47
ABBILDUNG 26 DIE FRONTOPARIETALE KOMPONENTE RECHTS IM VERGLEICH (Z-SCORE=2).....	48
ABBILDUNG 27 (Z-SCORE=2)	48
ABBILDUNG 28 (Z-SCORE=2)	49
ABBILDUNG 29 QUANTITATIVER VERGLEICH DER NETZWERKE BEIDER METHODEN.....	50

11. Literaturverzeichnis

- Abou-Elseoud**, A., T. Starck, J. Remes, J. Nikkinen, O. Tervonen and V. Kiviniemi (2010). "The effect of model order selection in group PICA." *Hum Brain Mapp* 31(8): 1207-1216.
- Aertsen**, A. and H. Preissl (1991). "Dynamics of activity and connectivity in physiological neuronal networks." *Non linear dynamics and neuronal networks*: 281-302.
- Aiello**, M., E. Salvatore, A. Cachia, S. Pappatà, C. Cavaliere, A. Prinster, E. Nicolai, M. Salvatore, J.-C. Baron and M. Quarantelli (2015). "Relationship between simultaneously acquired resting-state regional cerebral glucose metabolism and functional MRI: A PET/MR hybrid scanner study." *NeuroImage* 113: 111-121.
- Allen**, E. A., E. B. Erhardt, E. Damaraju, W. Gruner, J. M. Segall, R. F. Silva, M. Havlicek, S. Rachakonda, J. Fries and R. Kalyanam (2011). "A baseline for the multivariate comparison of resting-state networks." *Frontiers in systems neuroscience* 5.
- Amodio**, D. M. and C. D. Frith (2006). "Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition." *Nature Reviews Neuroscience* 7(4): 268-277.
- Bastin**, C., I. Yakushev, M. A. Bahri, A. Fellgiebel, F. Eustache, B. Landeau, A. Scheurich, D. Feyers, F. Collette and G. Chételat (2012). "Cognitive reserve impacts on inter-individual variability in resting-state cerebral metabolism in normal aging." *Neuroimage* 63(2): 713-722.
- Beckmann**, C. F., M. DeLuca, J. T. Devlin and S. M. Smith (2005). "Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis." *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 360(1457): 1001-1013.
- Betsch**, T., J. Funke and H. Plessner (2011). *Urteilsgrundlagen. Denken–Urteilen, Entscheiden, Problemlösen*, Springer: 23-34.
- Binder**, J. R., R. H. Desai, W. W. Graves and L. L. Conant (2009). "Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies." *Cerebral Cortex* 19(12): 2767-2796.
- Biswal**, B., F. Zerrin Yetkin, V. M. Haughton and J. S. Hyde (1995). "Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri." *Magnetic resonance in medicine* 34(4): 537-541.
- Bressler**, S. L. and V. Menon (2010). "Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles." *Trends Cogn Sci* 14(6): 277-290.
- Brown**, T. G. (1914). "On the nature of the fundamental activity of the nervous centres; together with an analysis of the conditioning of rhythmic activity in progression, and a theory of the evolution of function in the nervous system." *The Journal of Physiology* 48(1): 18-46.
- Buckner**, R. L. and D. C. Carroll (2007). "Self-projection and the brain." *Trends in cognitive sciences* 11(2): 49-57.
- Calhoun**, V. D., T. Adali, G. D. Pearlson and J. J. Pekar (2001). "A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis." *Hum Brain Mapp* 14(3): 140-151.
- Chang**, C. and G. H. Glover (2009). "Relationship between respiration, end-tidal CO₂, and BOLD signals in resting-state fMRI." *Neuroimage* 47(4): 1381-1393.
- Chao-Gan**, Y. "Yu-Feng Z ((2010)) DPARSF: A MATLAB toolbox for "Pipeline" data analysis of resting-state fMRI." *Front Syst Neurosci* 4: 13.
- Damoiseaux**, J., S. Rombouts, F. Barkhof, P. Scheltens, C. Stam, S. M. Smith and C. Beckmann (2006). "Consistent resting-state networks across healthy subjects." *Proceedings of the national academy of sciences* 103(37): 13848-13853.
- de Kwaasteniet**, B. P., M. M. Rive, H. G. Ruhe, A. H. Schene, D. J. Veltman, L. Fellingner, G. A. van Wingen and D. Denys (2015). "Decreased Resting-State Connectivity between Neurocognitive Networks in Treatment Resistant Depression." *Front Psychiatry* 6: 28.
- De Luca**, M., C. Beckmann, N. De Stefano, P. Matthews and S. M. Smith (2006). "fMRI resting state networks define

distinct modes of long-distance interactions in the human brain." *Neuroimage* 29(4): 1359-1367.

Di, X. and B. B. Biswal (2012). "Metabolic brain covariant networks as revealed by FDG-PET with reference to resting-state fMRI networks." *Brain Connect* 2(5): 275-283.

Di, X. and B. B. Biswal (2015). "Dynamic brain functional connectivity modulated by resting-state networks." *Brain Structure and Function* 220(1): 37-46.

Ebner, A. and G. Deuschl (2010). *EEG*, Georg Thieme Verlag.

Fischl, B. (2012). "FreeSurfer." *Neuroimage* 62(2): 774-781.

Fox, P. T. and M. E. Raichle (1986). "Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 83(4): 1140-1144.

Fox, P. T., M. E. Raichle, M. A. Mintun and C. Dence (1988). "Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity." *Science* 241(4864): 462-464.

Friston, K. J. (2011). "Functional and effective connectivity: a review." *Brain connectivity* 1(1): 13-36.

Friston, K. J., C. D. Frith, P. F. Liddle and R. S. Frackowiak (1993). "Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets." *J Cereb Blood Flow Metab* 13(1): 5-14.

Friston, K. J., A. Holmes, J.-B. Poline, C. J. Price and C. Frith (1996). "Detecting activations in PET and fMRI: levels of inference and power." *Neuroimage* 4(3): 223-235.

Gazzaniga, M. S. (2010). "What is cognitive neuroscience?" *A CONCISE INTRODUCTION*: 2.

Gispert, J., J. Pascau, S. Reig, R. Martinez-Lazaro, V. Molina, P. Garcia-Barreno and M. Desco (2003). "Influence of the normalization template on the outcome of statistical parametric mapping of PET scans." *Neuroimage* 19(3): 601-612.

Greicius, M. D., B. H. Flores, V. Menon, G. H. Glover, H. B. Solvason, H. Kenna, A. L. Reiss and A. F. Schatzberg (2007). "Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus." *Biological psychiatry* 62(5): 429-437.

Greicius, M. D., B. Krasnow, A. L. Reiss and V. Menon (2003). "Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100(1): 253-258.

Greicius, M. D., G. Srivastava, A. L. Reiss and V. Menon (2004). "Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101(13): 4637-4642.

Grubb, R. L., M. E. Raichle, J. O. Eichling and M. M. Ter-Pogossian (1974). "The effects of changes in PaCO₂ cerebral blood volume, blood flow, and vascular mean transit time." *Stroke* 5(5): 630-639.

Harrison, B. J., J. Pujol, M. López-Solà, R. Hernández-Ribas, J. Deus, H. Ortiz, C. Soriano-Mas, M. Yücel, C. Pantelis and N. Cardoner (2008). "Consistency and functional specialization in the default mode brain network." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105(28): 9781-9786.

Himberg, J., A. Hyvärinen and F. Esposito (2004). "Validating the independent components of neuroimaging time series via clustering and visualization." *Neuroimage* 22(3): 1214-1222.

Horwitz, B. (2003). "The elusive concept of brain connectivity." *Neuroimage* 19(2 Pt 1): 466-470.

Horwitz, B., R. Duara and S. I. Rapoport (1984). "Intercorrelations of glucose metabolic rates between brain regions: application to healthy males in a state of reduced sensory input." *J Cereb Blood Flow Metab* 4(4): 484-499.

Huettel, S. A., A. W. Song and G. McCarthy (2004). *Functional magnetic resonance imaging*, Sinauer Associates Sunderland, MA.

Ishai, A. (2008). "Let's face it: it's a cortical network." *Neuroimage* 40(2): 415-419.

Jann, K., D. G. Gee, E. Kilroy, S. Schwab, R. X. Smith, T. D. Cannon and D. J. Wang (2015). "Functional connectivity in BOLD and CBF data: Similarity and reliability of resting brain networks." *Neuroimage* 106: 111-122.

- Jones**, T. B., P. A. Bandettini, L. Kenworthy, L. K. Case, S. C. Milleville, A. Martin and R. M. Birn (2010). "Sources of group differences in functional connectivity: an investigation applied to autism spectrum disorder." *Neuroimage* 49(1): 401-414.
- Kanwisher**, N., J. McDermott and M. M. Chun (1997). "The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception." *J Neurosci* 17(11): 4302-4311.
- Kellermann**, T., T. Stöcker and N. J. Shah (2008). *Methodik der funktionellen Magnetresonanztomographie. Neuropsychologie der Schizophrenie*, Springer: 19-35.
- Kelly**, A., L. Q. Uddin, B. B. Biswal, F. X. Castellanos and M. P. Milham (2008). "Competition between functional brain networks mediates behavioral variability." *Neuroimage* 39(1): 527-537.
- Kim**, E. E., M.-C. Lee, T. Inoue and W.-H. Wong (2013). *Clinical PET: principles and applications*, Springer Science & Business Media.
- Krause**, B. J., T. Beyer, A. Bockisch, D. Delbeke, J. Kotzerke, V. Minkov, M. Reiser and N. Willich (2007). "FDG-PET/CT in der Onkologie." *Nuklearmedizin* 46(46): 291-301.
- Lee**, D. S., H. Kang, H. Kim, H. Park, J. S. Oh, J. S. Lee and M. C. Lee (2008). "Metabolic connectivity by interregional correlation analysis using statistical parametric mapping (SPM) and FDG brain PET; methodological development and patterns of metabolic connectivity in adults." *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35(9): 1681-1691.
- Lee**, M. H., C. D. Smyser and J. S. Shimony (2013). "Resting-state fMRI: a review of methods and clinical applications." *American Journal of Neuroradiology* 34(10): 1866-1872.
- Logothetis**, N. K., J. Pauls, M. Augath, T. Trinath and A. Oeltermann (2001). "Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal." *Nature* 412(6843): 150-157.
- Logothetis**, N. K. and B. A. Wandell (2004). "Interpreting the BOLD signal." *Annu. Rev. Physiol.* 66: 735-769.
- Lowe**, M., B. Mock and J. Sorenson (1998). "Functional connectivity in single and multislice echoplanar imaging using resting-state fluctuations." *Neuroimage* 7(2): 119-132.
- Manoliu**, A., V. Riedl, A. Zherdin, M. Mühlau, D. Schwerthöffer, M. Scherr, H. Peters, C. Zimmer, H. Förstl and J. Bäuml (2014). "Aberrant dependence of default mode/central executive network interactions on anterior insular salience network activity in schizophrenia." *Schizophrenia bulletin* 40(2): 428-437.
- Matsuda**, H. (2001). "Cerebral blood flow and metabolic abnormalities in Alzheimer's disease." *Ann Nucl Med* 15(2): 85-92.
- Meehan**, T. P. and S. L. Bressler (2012). "Neurocognitive networks: findings, models, and theory." *Neurosci Biobehav Rev* 36(10): 2232-2247.
- Meindl**, T., S. Teipel, R. Elmouden, S. Mueller, W. Koch, O. Dietrich, U. Coates, M. Reiser and C. Glaser (2010). "Test-retest reproducibility of the default-mode network in healthy individuals." *Human brain mapping* 31(2): 237-246.
- Mesulam**, M. (1990). "Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory." *Annals of neurology* 28(5): 597-613.
- Milner**, B. (2005). "The medial temporal-lobe amnesic syndrome." *Psychiatric Clinics of North America* 28(3): 599-611.
- Ogawa**, S., T. Lee, A. Kay and D. Tank (1990). "Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 87(24): 9868-9872.
- Otti**, A. (2014). *On the neurobiology of somatoform pain: A functional magnetic resonance imaging investigation*, Universität München.
- Otti**, A., H. Guendel, A. Wohlschläger, C. Zimmer and M. Noll-Hussong (2013). "Frequency shifts in the anterior default mode network and the salience network in chronic pain disorder." *BMC psychiatry* 13(1): 84.
- Park**, H. J., J. J. Kim, T. Youn, D. S. Lee, M. C. Lee and J. S. Kwon (2003). "Independent component model for cognitive functions of multiple subjects using [15O]H₂O PET images." *Hum Brain Mapp* 18(4): 284-295.
- Pauling**, L. and C. D. Coryell (1936). "The magnetic properties and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and

carbonmonoxyhemoglobin." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 22(4): 210.

Petrella, J. R., F. C. Sheldon, S. E. Prince, V. D. Calhoun and P. M. Doraiswamy (2011). "Default mode network connectivity in stable vs progressive mild cognitive impairment." *Neurology* 76(6): 511-517.

Phelps, M. E., H. R. Schelbert and J. C. Mazziotta (1983). "Positron computed tomography for studies of myocardial and cerebral function." *Ann Intern Med* 98(3): 339-359.

Poudel, G. R., G. F. Egan, A. Churchyard, P. Chua, J. C. Stout and N. Georgiou-Karistianis (2014). "Abnormal synchrony of resting state networks in premanifest and symptomatic Huntington disease: the IMAGE-HD study." *J Psychiatry Neurosci* 39(2): 87-96.

Putch, D., R. S. Ross, A. Cronin-Golomb, A. C. Janes and C. E. Stern (2015). "Altered intrinsic functional coupling between core neurocognitive networks in Parkinson's disease." *Neuroimage Clin* 7: 449-455.

Raichle, M. E. (2009). "A Paradigm Shift in Functional Brain Imaging." *The Journal of Neuroscience* 29(41): 12729-12734.

Raichle, M. E., A. M. MacLeod, A. Z. Snyder, W. J. Powers, D. A. Gusnard and G. L. Shulman (2001). "A default mode of brain function." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 98(2): 676-682.

Rauch, S. L., L. M. Shin and C. I. Wright (2003). "Neuroimaging studies of amygdala function in anxiety disorders." *Annals of the New York Academy of Sciences* 985(1): 389-410.

Riedl, V., K. Bienkowska, C. Strobel, M. Tahmasian, T. Grimmer, S. Förster, K. J. Friston, C. Sorg and A. Drzezga (2014). "Local activity determines functional connectivity in the resting human brain: a simultaneous FDG-PET/fMRI study." *Journal of neuroscience* 34(18): 6260-6266.

Rocher, A. B., F. Chapon, X. Blaizot, J. C. Baron and C. Chavoix (2003). "Resting-state brain glucose utilization as measured by PET is directly related to regional synaptophysin levels: a study in baboons." *Neuroimage* 20(3): 1894-1898.

Sambataro, F., V. P. Murty, J. H. Callicott, H. Y. Tan, S. Das, D. R. Weinberger and V. S. Mattay (2010). "Age-related alterations in default mode network: impact on working memory performance." *Neurobiol Aging* 31(5): 839-852.

Savio, A., S. Fänger, M. Tahmasian, S. Rachakonda, A. Manoliu, C. Sorg, T. Grimmer, V. Calhoun, A. Drzezga and V. Riedl (2017). "Resting state networks as simultaneously measured with fMRI and PET." *Journal of Nuclear Medicine: jnumed*. 116.185835.

Schachner, H. (2005). *Kleine Theorie zur Kernspintomographie: eine Einführung für Medizophysiker, Medizintechniker und Studierende dieser Fachrichtungen*, Lehmanns Media LOB. de.

Schneider, F. and G. R. Fink (2007). *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*, Springer.

Seeley, W. W., V. Menon, A. F. Schatzberg, J. Keller, G. H. Glover, H. Kenna, A. L. Reiss and M. D. Greicius (2007). "Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control." *The Journal of neuroscience* 27(9): 2349-2356.

Sherrington, C. (1966). *The integrative action of the nervous system*, CUP Archive.

Shulman, G. L., J. A. Fiez, M. Corbetta, R. L. Buckner, F. M. Miezin, M. E. Raichle and S. E. Petersen (1997). "Common blood flow changes across visual tasks: II. Decreases in cerebral cortex." *Journal of cognitive neuroscience* 9(5): 648-663.

Silani, G., G. Bird, R. Brindley, T. Singer, C. Frith and U. Frith (2008). "Levels of emotional awareness and autism: an fMRI study." *Social neuroscience* 3(2): 97-112.

Silverman, D. (2009). *PET in the Evaluation of Alzheimer's Disease and Related Disorders*, Springer.

Smith, S. M., P. T. Fox, K. L. Miller, D. C. Glahn, P. M. Fox, C. E. Mackay, N. Filippini, K. E. Watkins, R. Toro, A. R. Laird and C.F. Beckmann (2009). "Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106(31): 13040-13045.

Sridharan, D., D. J. Levitin and V. Menon (2008). "A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105(34):

12569-12574.

Stöcker, T. and N. J. Shah (2013). Grundlagen der MR-Bildgebung. Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie, Springer: 61-78.

Taylor, P. A., S. Gohel, X. Di, M. Walter and B. B. Biswal (2012). "Functional covariance networks: obtaining resting-state networks from intersubject variability." *Brain connectivity* 2(4): 203-217.

Tessitore, A., M. Amboni, F. Esposito, A. Russo, M. Picillo, L. Marcuccio, M. T. Pellecchia, C. Vitale, M. Cirillo and G. Tedeschi (2012). "Resting-state brain connectivity in patients with Parkinson's disease and freezing of gait." *Parkinsonism & related disorders* 18(6): 781-787.

Thulborn, K. R., J. C. Waterton, P. M. Matthews and G. K. Radda (1982). "Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field." *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects* 714(2): 265-270.

Van Dijk, K. R., M. R. Sabuncu and R. L. Buckner (2012). "The influence of head motion on intrinsic functional connectivity MRI." *Neuroimage* 59(1): 431-438.

Van Leemput, K., A. Bakkour, T. Benner, G. Wiggins, L. L. Wald, J. Augustinack, B. C. Dickerson, P. Golland and B. Fischl (2009). "Automated segmentation of hippocampal subfields from ultra-high resolution in vivo MRI." *Hippocampus* 19(6): 549-557.

Villien, M., H.-Y. Wey, J. B. Mandeville, C. Catana, J. R. Polimeni, C. Y. Sander, N. R. Zürcher, D. B. Chonde, J. S. Fowler and B. R. Rosen (2014). "Dynamic functional imaging of brain glucose utilization using fPET-FDG." *Neuroimage* 100: 192-199.

Wameling, J. (2011). "MRT-Physik verstehen – Magnetresonanztomografie Teil I." *Radiopraxis* 4(03): 141-149.

Wang, L., Y. Zang, Y. He, M. Liang, X. Zhang, L. Tian, T. Wu, T. Jiang and K. Li (2006). "Changes in hippocampal connectivity in the early stages of Alzheimer's disease: evidence from resting state fMRI." *Neuroimage* 31(2): 496-504.

Wienhard, K., R. Wagner and W.-D. Heiss (2013). PET: Grundlagen und Anwendungen der Positronen-emissions-tomographie, Springer-Verlag.

Xiong, J., L. M. Parsons, J. H. Gao and P. T. Fox (1999). "Interregional connectivity to primary motor cortex revealed using MRI resting state images." *Human brain mapping* 8(2-3): 151-156.

Yakushev, I., G. Chetelat, F. U. Fischer, B. Landeau, C. Bastin, A. Scheurich, A. Perrotin, M. A. Bahri, A. Drzezga, F. Eustache, M. Schreckenberger, A. Fellgiebel and E. Salmon (2013). "Metabolic and structural connectivity within the default mode network relates to working memory performance in young healthy adults." *Neuroimage* 79: 184-190.

Zang, Y.-F. and S.-G. Zhao (2012). "Resting-state fMRI studies in epilepsy." *Neuroscience bulletin* 28(4): 449-455.

Zarzoso, V. and A. Nandi (1999). Blind source separation. Blind Estimation Using Higher-Order Statistics, Springer: 167-252.

12. Anhang

a. Experiment 1: Ergebnisse des Vergleichs beider Zentren

Halbwertsbreite: 8mm	Pearson	Dice
10 IC		
DMN	0,25	0,28
Basalganglien	0,29	0,35
Somatosensorisches NW	0,21	0,26
Salienz NW	0,27	0,29
Primär visuelles NW	0,43	0,50
Auditorisches NW	0,19	0,20
Frontales NW	-	-

Halbwertsbreite: 12mm	Pearson	Dice
13IC		
DMN	0,23	0,26
Basalganglien	0,50	0,29
Somatosensorisches NW	0,41	0,38
Salienz NW	0,27	0,36
Primär visuelles NW	0,52	0,60
Auditorisches NW	0,30	0,43
Frontales NW	0,39	0,41

Halbwertsbreite: 12mm	Pearson	Dice
10 IC		
DMN	0,32	0,39
Basalganglien	0,28	0,38
Somatosensorisches NW	0,38	0,42
Salienz NW	0,44	0,45
Primär visuelles NW	0,54	0,61
Auditorisches NW	0,27	0,38
Frontales NW	-	-

Halbwertsbreite: 12mm	Pearson	Dice
16 IC		
DMN	0,28	0,38
Basalganglien	0,22	0,29
Somatosensorisches NW	0,27	0,29
Salienz NW	0,25	0,36
Primär visuelles NW	0,52	0,58
Auditorisches NW	0,21	0,27
Frontales NW	0,37	0,44

Halbwertsbreite: 16mm	Pearson	Dice
10 IC		
DMN	0,38	0,65
Basalganglien	0,33	0,44
Somatosensorisches NW	0,46	0,53
Salienz NW	0,35	0,39
Primär visuelles NW	0,62	0,68
Auditorisches NW	0,30	0,49
Frontales NW	0,44	0,50

Halbwertsbreite: 16mm	Pearson	Dice
16IC		
DMN	0,29	0,33
Basalganglien	0,32	0,58
Somatosensorisches NW	0,50	0,56
Salienz NW	0,28	0,49
Primär visuelles NW	0,59	0,63
Auditorisches NW	0,18	0,20
Frontales NW	0,46	0,59

Halbwertsbreite: 16mm	Pearson	Dice
13 IC		
DMN	0,14	0,16
Basalganglien	0,35	0,44
Somatosensorisches NW	0,49	0,53
Salienz NW	0,40	0,54
Primär visuelles NW	0,62	0,67
Auditorisches NW	0,38	0,54
Frontales NW	0,45	0,53

Halbwertsbreite: 20mm	Pearson	Dice
10 IC		
DMN	0,47	0,55
Basalganglien	0,29	0,53
Somatosensorisches NW	0,50	0,58
Salienz NW	0,45	0,62
Primär visuelles NW	0,64	0,73
Auditorisches NW	0,34	0,40
Frontales NW	0,49	0,59