

Radiologische Universitätsklinik Tübingen
Abteilung für Diagnostische und Interventionelle
Neuroradiologie

**Analyseverfahren der
Resting-State-fMRT-Bildgebung zur funktionellen
Konnektivität am Beispiel der Friedreich-Ataxie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Löffler, Maximilian Thomas

2016

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. U. Klose

2. Berichterstatter: Professor Dr. T. Ethofer

Tag der Disputation: 13.12.2016

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
2	Grundlagen	10
2.1	Die Friedreich-Ataxie	10
2.1.1	Genetik und Pathogenese	10
2.1.2	Klinik	11
2.1.3	Neuropathologie und Bildgebung	12
2.1.4	Therapieansätze	13
2.2	Neurologische Ratingskalen	13
2.2.1	Der SARA-Score	13
2.2.2	Der PATA-Test	14
2.3	Funktionelle Magnetresonanztomographie	14
2.3.1	Physik der Magnetresonanztomographie	15
2.3.2	Der BOLD-Kontrast und sein physiologischer Hintergrund	17
2.4	Unabhängige Komponentenanalyse	20
3	Material und Methoden	23
3.1	Patienten und Probanden	23
3.2	Studienprotokoll	24
3.3	Untersuchungsablauf und Datenakquisition	24
3.4	Datenvorverarbeitung	24
3.4.1	Slice time correction	26
3.4.2	Bewegungskorrektur	26
3.4.3	Koregistrierung	27
3.4.4	Segmentierung und räumliche Normalisierung	27
3.4.5	White matter correction	28
3.4.6	Bandpassfilter	28
3.4.7	Maske der grauen und weißen Substanz	29
3.4.8	Räumliche Glättung	29

3.5	Statistische Analyse	29
3.5.1	Erste Ebene: Unabhängige Komponentenanalyse	30
3.5.2	Zweite Ebene: 2-Stichproben-t-Test und Varianzanalyse	36
4	Ergebnisse	37
4.1	Einfluss des Bandpassfilters in der Vorverarbeitung	37
4.2	Identifizierte Ruhenetzwerke	38
4.2.1	Das Basalgangliennetzwerk	48
4.2.2	Das auditorische Netzwerk	48
4.2.3	Das Sprachnetzwerk	49
4.2.4	Das sensomotorische Netzwerk	49
4.2.5	Das visuelle Netzwerk	50
4.2.6	Das Default-Mode-Netzwerk	50
4.2.7	Das Aufmerksamkeitsnetzwerk	51
4.2.8	Das frontale Netzwerk	52
4.3	Unterschiede der funktionellen Konnektivität zwischen Patienten und gesunden Probanden	53
4.4	Korrelationen der funktionellen Konnektivität mit der klinischen Bewertung der Erkrankung	54
4.4.1	Korrelationen mit dem PATA-Wert	54
4.4.2	Korrelationen mit dem SARA-Score	57
5	Diskussion	66
5.1	Einfluss des Bandpassfilters in der Vorverarbeitung	66
5.2	Maskierung der grauen und weißen Substanz	67
5.3	Identifizierte Ruhenetzwerke	68
5.4	Unterschiede der funktionellen Konnektivität zwischen Patienten und gesunden Probanden	70
5.5	Korrelationen der funktionellen Konnektivität mit der klinischen Bewertung der Erkrankung	71
5.6	Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen der Arbeit	73
6	Zusammenfassung	75
7	Literaturverzeichnis	77
	Abbildungsverzeichnis	87
	Abkürzungsverzeichnis	88

Erklärung zum Eigenanteil	90
Danksagung	91

1 Einleitung

Dieser [der Geist] ist zu beruhigen, dessen Aufstand ist zu dämpfen; es ist nicht der Fall, was du meinen könntest, dass der Geist beruhigt ist, wenn der Körper liegt: Ruhe ist bisweilen ruhelos. (Lucius Annaeus Seneca, Epistulae morales ad Lucilium, 6. Buch, Brief 56)

Wenn auch philosophisch betrachtet, so beschreibt der bedeutende Stoiker Seneca (ca. 4 v. Chr. bis 65 n. Chr.) hier doch eine Tatsache, der rund 2000 Jahre später Biologen und Neurowissenschaftler mit naturwissenschaftlichen Methoden auf den Grund gehen wollen. Bekanntlich kommt das menschliche Gehirn nur für 2% des Körpergewichts auf, ist jedoch für 20% des Energieverbrauchs verantwortlich. Dieser hohe relative Verbrauch bleibt nahezu konstant, unabhängig davon ob man sich in einem Zustand der mentalen Ruhe oder Aktivität befindet. Louis Sokoloff beschrieb 1955 einen nahezu identische Sauerstoffverbrauch des Gehirns beim Lösen arithmetischer Aufgaben im Vergleich zur Ruhe [112]. Der Energieverbrauch des Gehirns erhöht sich nur um etwa 1% in Antwort auf eine kognitive Aufgabe [97]. Daher stellt sich die Frage, welche Funktion die offensichtlich vorliegende intrinsische neuronale Aktivität erfüllt, die mit enormem metabolischem Aufwand betrieben wird.

Ein Pionier in der messtechnischen Darstellung der elektrischen Aktivität des menschlichen Gehirns war der Neurologe Hans Berger, der 1924 an der Universität Jena die ersten Elektroenzephalographien durchführte. Er konstatierte in seiner Veröffentlichung von 1929: „[...] wir müssen annehmen, daß das Zentralnervensystem nicht nur im Wachzustand, sondern immer sich in einer nicht unerheblichen Tätigkeit befindet. [...] Ja man kann sagen, daß die mit den Bewußtseinserscheinungen verknüpften Vorgänge wohl nur einen kleinen Teil der gesamten Rindenarbeit darstellen.“ [13, S. 568f] Erste Repräsentationen der intrinsischen Aktivität in der modernen funktionellen Bildgebung konnten 1995 von Bharat Biswal u. a. mit funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) gefunden werden. In ihrer wegweisenden Arbeit wiesen sie im ruhenden Gehirn niederfrequente Schwankungen ($<0,1$ Hz) im Zeitverlauf des BOLD-Signals („blood-oxygen-level dependent“) nach, die sich mit hoher zeitlicher Korrelation bihemispherisch über Teile des somatorischen Kortex erstreckten [15]. Diese synchronen Signalschwankungen deuteten

sie als Ausdruck der funktionellen Konnektivität (FC) des Gehirns im Ruhezustand.

Das Konzept der Untersuchung im Ruhezustand des Gehirns („resting state“) hat sich seit dieser ersten Resting-State-fMRT-Studie (rs-fMRT) rasant verbreitet. Hier sei zunächst die Gelegenheit für einige grundlegende Begriffsklärungen genutzt. Der Begriff der neuronalen Konnektivität des Gehirns kann üblicherweise in drei Modalitäten unterteilt werden. Die strukturelle oder anatomische Konnektivität untersucht die Verbindungen zwischen Neuronen auf verschiedenen Größenebenen. Auf mikroskopischer Ebene gelingt die Darstellung einzelner Synapsen mit invasiven Anfärbemethoden, bestimmte in Netzwerken organisierte Zellpopulationen können auf der Mesoebene beschrieben werden und die makroskopischen Verbindungen einzelner Hirnregionen durch Faserbahnen können u. a. mit der Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) in vivo dargestellt werden [114]. Der Begriff der funktionellen Konnektivität, wie er auch im Titel der Arbeit verwendet wird, beschreibt eine statistische Abhängigkeit, nämlich ganz allgemein formuliert die zeitliche Korrelation einer neurophysiologischen Messgröße in verschiedenen Hirnregionen [46]. Im konkreten Fall der vorliegenden Arbeit wird die Korrelation des mittels fMRT gemessenen BOLD-Signals betrachtet. In der effektiven Konnektivität wird die Gerichtetheit von neuronalen Verbindungen miteinbezogen und es werden somit Folgerungen über Informationsfluss und kausale Zusammenhänge gezogen. Gerade die letzten beiden Formen der Konnektivität unterliegen einer gewissen konzeptuellen Beliebigkeit, sodass beim Vergleich der Ergebnisse verschiedener Studien besondere Vorsicht geboten ist [60].

Biswal konnte bereits zeigen, dass sich die intrinsische Aktivität des Gehirns gut mit der fMRT in einem entspannten Ruhezustand darstellen lässt. Weitere Arbeiten legten nahe, dass sich die niederfrequenten Schwankungen des BOLD-Signals als Ausdruck einer Grundaktivität über das gesamte Gehirn erstrecken und zwar als Korrelation des MR-Signals in funktionell verwandten Regionen. Der Nachweis der Organisation in mehreren Netzwerken und deren Konsistenz in gesunden Probanden durch Damoiseaux u. a. [32] festigte das Konzept der sogenannten Ruhenetzwerke („resting state networks“, RSNs). Die Entdeckung, dass diese Organisation des Gehirns während Aktivierung und Ruhe stark korrespondierende Muster aufweist [29, 111], ist wieder ein Hinweis auf den Ausgangspunkt der hier begonnenen Überlegungen, nämlich die intrinsische Natur der Aktivität. Obwohl es eventuell korrekter wäre, von Netzwerken intrinsischer Konnektivität („intrinsic connectivity networks“, ICNs) zu sprechen, wird in der Literatur der Begriff der RSNs überwiegend weiterverwendet, da dadurch in der Regel ja der Zustand des Probanden bei der Untersuchung beschrieben wird. Im Wissen um die ursprünglichen Gemeinsamkeiten und Unterschiede beider Begriffe wird im Rahmen dieser Arbeit der Begriff Ruhenetzwerk oder RSN bevorzugt verwendet.

Eines der am besten erforschten Ruhenetzwerke ist das sogenannte Default-Mode-Netzwerk.

1 Einleitung

Wichtige Erkenntnisse über seine Bedeutung in kognitiven Funktionen und für das Verhalten, konnten u. a. durch Studien an Personen mit bestimmten Erkrankungen oder Verhaltensauffälligkeiten, wie bspw. mit der Alzheimer-Krankheit, Schizophrenie oder Autismus gewonnen werden [92]. Die Untersuchung von RSNs hinsichtlich Abweichungen von der Norm erfordert immer einen Bezugspunkt. In Studien wird häufig eine Kontrollgruppe als repräsentative Stichprobe der gesunden Bevölkerung zum Vergleich herangezogen. Es wurden Versuche unternommen, ein Grundniveau der RSN-Aktivität zu definieren [3, 63]. Allerdings sind die Ergebnisse sehr stark von den Analysetechnik und den dabei gewählten Parametern abhängig.

Für die Analyse der Konnektivität in fMRT-Messungen im Ruhezustand existiert eine Vielfalt an Auswertungsmethoden [94]. Zu diesen zählen u. a. die seedbasierte Korrelationsanalyse („seed-based correlation analysis“, SCA) [15, 79], die hierarchische Clusteranalyse [28], die graphentheoretische Analyse [123], die Analyse der regionalen Homogenität [132] und der Amplitude niederfrequenter Schwankungen [42], die unabhängige Komponentenanalyse („independent component analysis“, ICA) [10, 20, 85] sowie weitere Verfahren zur Analyse der effektiven Konnektivität bspw. mithilfe der Granger-Kausalität („Granger causality mapping“) [50, 101]. Auf alle diese Analyseverfahren genauer einzugehen, würde den Umfang dieser Arbeit übersteigen. Da sich die ICA seit ihrer Einführung in der Resting-State-fMRT als anerkanntes Verfahren etabliert hat und über einige vorteilhafte Eigenschaften verfügt, die im Abschnitt 2.4 näher erläutert werden, wurde sie für die Auswertung der Daten dieser rs-fMRT-Studie gewählt.

Neben der Erforschung der Bedeutung einzelner RSNs im menschlichen Verhalten durch Studien mit Patienten mit psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen, können Analysen zur FC auch dazu dienen, krankheitsspezifische Veränderungen zu objektivieren. Die mittels rs-fMRT bestimmte FC könnte als Biomarker fungieren oder gar in die klinische Diagnostik Einzug halten [53]. Die in dieser Arbeit untersuchten Patienten mit der Friedreichschen Erkrankung – einer vererbten neurodegenerativen Systemerkrankung – bieten ein breites Spektrum an krankheitsassoziierten Veränderungen, insbesondere der motorisch-koordinativen Fähigkeiten. Somit verspricht die Untersuchung der FC im Kontext der neurologischen Defizite wertvolle Erkenntnisse zu bringen.

In der vorliegenden Arbeit sollen fMRT-Daten im Ruhezustand bei Patienten mit Friedreich-Ataxie und gesunden Probanden aufgenommen und hinsichtlich der FC im gesamten Gehirn analysiert werden. Zudem wird die klinische Ausprägung der Erkrankung mit neurologischen Ratingskalen erfasst. Zuerst soll der Einfluss eines zusätzlichen Vorverarbeitungsschrittes untersucht werden. Dann folgen die Suche nach Veränderungen der FC bei Patienten mit Friedreich-Ataxie und der Vergleich einer Gruppe von Patienten mit einer gleichgroßen Gruppe gesunder Probanden. In der mehrere Schritte umfassenden Studie

soll untersucht werden,

1. ob eine Abhängigkeit der räumlichen Ausdehnung der Ruhenetzwerke vom Frequenzband der untersuchten Signalschwankungen besteht;
2. welche bekannten Ruhenetzwerke in einer gemeinsamen Gruppenanalyse von Patienten und gesunden Probanden identifiziert werden können;
3. ob Unterschiede der FC in den Ruhenetzwerken zwischen Patienten und gesunden Probanden bestehen;
4. ob die klinische Ausprägung der Erkrankung mit der FC in den Ruhenetzwerken korreliert.

2 Grundlagen

Dieses Kapitel stellt eine Einführung in relevante Grundlagen zur durchgeführten Studie dar. Die Friedreichsche Erkrankung wird kurz vorgestellt; ebenso die neurologischen Ratingskalen, die zu ihrer klinischen Bewertung herangezogenen wurden. Weiterhin werden die physikalischen Grundlagen der MRT und der physiologische Hintergrund des für die funktionellen Messungen entscheidenden BOLD-Kontrasts erklärt. Die ICA als datengestütztes Analyseverfahren zur FC von im Ruhezustand aufgenommenen fMRT-Daten bedarf ebenfalls einer Erläuterung.

2.1 Die Friedreich-Ataxie

Die Friedreich-Ataxie ist eine autosomal rezessiv vererbte, neurodegenerative Erkrankung. Sie ist benannt nach dem Pathologen Nicolaus Friedreich, der während seiner Tätigkeit als Medizinprofessor in Heidelberg in den Jahren 1863–1877 ausführliche Beschreibungen der Erkrankung veröffentlichte. Mit einer geschätzten Prävalenz von ungefähr 1 auf 50.000 stellt sie die häufigste vererbte Ataxie-Form in der Kaukasischen Bevölkerung dar [106].

2.1.1 Genetik und Pathogenese

Verantwortlich zeichnet sich das Gen FXN auf dem Chromosom 9q13, das für das mitochondriale Protein Frataxin kodiert [22]. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten trägt eine instabile Expansion des Basentriplets Guanin-Adenin-Adenin (GAA) im ersten Intron des FXN-Gens auf beiden Allelen. Einen kleinen Prozentsatz bilden aber auch heterozygote Träger mit einer zusätzlichen Punktmutationen (Compound-Heterozygot) [30]. Während sich bei Gesunden 7–29 Wiederholungen des Trinukleotids finden können, sind es bei Patienten 66–1360. Die Länge der Trinukleotidexpansion korreliert dabei negativ mit dem Alter des Auftretens und positiv mit dem Tempo der Krankheitsprogredienz [105]. Neben der beschriebenen Veränderung an der DNA behindern auch epigenetische Mechanismen eine korrekte Transkription und sorgen so für einen Mangel an funktionsfähigem

Frataxin in den Zellen [14]. Da die kodierende Region selbst jedoch unberührt bleibt, ist ein Restlevel an funktionsfähigem Frataxin in den Zellen der Patienten zu finden. Das vollständige Fehlen der Frataxin-Expression ist nicht mit dem Leben vereinbar, wie im Mausmodell gezeigt werden konnte [31]. Demnach besteht bei Erkrankten ein Defizit an Frataxin, das sich je nach Gewebe unterschiedlich ausgeprägt zeigt und wahrscheinlich auf die unterschiedliche Länge somatischer GAA-Expansionen (somatische Instabilität) zurückzuführen ist [33]. Betroffen sind v. a. das zentrale und periphere Nervensystem, das Herz und das endokrine Pankreas.

Das Frataxin spielt eine Schlüsselrolle im Eisenmetabolismus der Zelle und ist von wesentlicher Bedeutung für die Bildung von Eisen-Schwefel-Clustern [89]. Diese sind als wichtige Kofaktoren der mitochondrialen Komplexe I, II und III, der Aconitase, der Ferrochelatase und einiger anderer Enzyme an der Atmungskette, dem Citratzyklus und der Häm-Synthese beteiligt [70]. Die Anhäufung von Eisen in Zellen mit Frataxin-Mangel führt vermutlich zur vermehrten Bildung reaktiver Sauerstoffspezies im Mitochondrium und bedingt den Untergang insbesondere von Nerven- und Herzmuskelzellen durch erhöhten oxidativen Stress [5]. Die genauen Funktionen des Frataxins in der Eisenhomöostase sind vielfältig und noch nicht vollständig verstanden.

2.1.2 Klinik

Typischerweise treten erste Symptome um die Pubertät auf, aber entsprechend dem Genotyp zeigen Patienten unterschiedliche Verläufe mit frühem („early onset“) oder spätem Einsetzen („late onset“) der Symptome [37]. Die typische klinische Ausprägung beschrieb Harding mit einer fortschreitenden Ataxie des Rumpfs und der Extremitäten, Areflexie, Dysarthrie und positivem Babinski-Zeichen [55]. Zusätzlich entwickeln die meisten Patienten eine Skoliose und eine hypertrophe Kardiomyopathie, die die Lebenserwartung der Patienten unbehandelt im Mittel auf 40 Jahre limitiert. Die heutzutage am häufigsten beschriebenen neurologischen Symptome sind eine Gangataxie, Dysmetrie der Arme und Beine, Dysarthrie, Titubation des Kopfes, Atrophie und Schwäche der distalen Extremitäten, Fehlen der Muskel-Strecker-Reflexe, Babinski-Zeichen, Verlust der Gelenks- und Vibrationsempfindung und überlagerte Missempfindungen an Händen und Füßen. Nahezu alle Patienten sind im weiteren Verlauf auf einen Rollstuhl angewiesen. Unregelmäßig treten ein Nystagmus, eine Optikus-Atrophie und eine Schwerhörigkeit auf. Bei bis zu einem Drittel entwickelt sich ein Diabetes mellitus [69].

2.1.3 Neuropathologie und Bildgebung

Neuropathologische Untersuchungen zeigen eine neuronale Degeneration sowohl in der weißen als auch in der grauen Substanz des zentralen Nervensystems. Zu den intrinsischen Läsionen werden der Untergang des Nucleus dentatus, die Atrophie des Nervus opticus und der Betz-Zellen mit konsekutiver Degeneration der Pyramidenbahn (Kortikospinalbahn) gezählt [70]. Die Atrophie der weißen Faserbahnen im Gehirn ist nicht global, sondern lokalisiert in spezifischen Regionen zu beobachten. Als sekundäre Läsionen zeichnen sich hier der Verlust von Fasern im spinozerebellären Trakt und die Atrophie von Nervenzellen im Nucleus dorsalis (Ncl. thoracicus posterior, Stilling-Clarke-Kern) aus, der Umschaltstation für die Propriozeption [69]. Während im Kleinhirn die Rinde unverändert bleibt, umfassen die Schädigungen die weiße Substanz in der Tiefe des Kleinhirns sowie eine Atrophie und mikrostrukturelle Schäden in den oberen Kleinhirnstielen, die die meisten der efferenten Fasern des Nucleus dentatus führen [83]. Hervorzuheben ist außerdem die Hypoplasie und folgende Degeneration der Spinalganglien [71] mit Demyelinisierung der angeschlossenen sensiblen Nerven [88].

Bevor genetische Tests für die Friedreich-Ataxie verfügbar wurden, konnten mittels MRT für die Erkrankung typische Veränderungen nachgewiesen werden. Dazu zählt eine Verschmälerung des zervikalen Rückenmarks [127]. Diese konnte erfolgreich mit dem klinischen Schweregrad der Erkrankung korreliert werden [24]. Ebenfalls in Korrelation mit dem neurologischen Defizit zeigt sich die Degeneration in den oberen Kleinhirnstielen [2, 93]. Volumetrische Berechnungen auf Grundlage von MRT-Messungen stellen eine Abnahme des Volumens in der weißen und grauen Substanz der dorsalen Medulla Oblongata, den inferio-medialen Anteilen der Kleinhirnhemisphären, der rostralen Vermis und der Region des Nucleus dentatus dar [90]. Diese Volumenabnahmen stehen in Korrelation zur klinischen Schwere und Dauer der Erkrankung. Es ist jedoch davon auszugehen, dass im Routine-MRT-Bild keine Veränderungen am Kleinhirn sichtbar sind [83]. Die Großhirnrinde scheint keine Volumenänderung bei Patienten mit Friedreich-Ataxie zu zeigen. Mit suszeptibilitätsgewichteter MRT und anschließender Nachverarbeitung der Aufnahmen konnte eine Signalanhebung im Nucleus dentatus gefunden werden, die wahrscheinlich auf die dort erkrankungstypische Ansammlung von Eisen zurückzuführen ist [122]. Mit den durch DTI gewonnenen Größen mittlere Diffusivität (MD) und fraktionale Anisotropie (FA) konnten Veränderungen in den weißen Fasertrakten gemessen werden. Es zeigten sich eine verminderte FA in den oberen und unteren Kleinhirnstielen und in der Pyramide sowie in weißen Fasertrakten der rechten Kleinhirnhemisphäre und im rechten occipito-frontalen und inferioren longitudinalen Faszikel [35]. Die erniedrigte FA im oberen Kleinhirnstiel korreliert mit der Schwere der neurologischen Symptome. Der obere

Kleinhirnstiel, die weiße Substanz in der Tiefe des Kleinhirns, der hintere Schenkel der Capsula interna und die Area retrolenticularis sind durch eine erhöhte MD gekennzeichnet.

2.1.4 Therapieansätze

In Ermangelung einer kausalen Therapie bei noch unvollständig verstandenem Pathomechanismus nimmt die supportive physio- und ergotherapeutische Behandlung eine zentrale Rolle ein und adressiert v. a. den fortschreitenden Verlust des Gleichgewichts und der feinmotorischen Koordination. Medikamentöse Therapieansätze mit Antioxidantien (Idebenone) und Eisenchelatoren (Deferiprone) werden bisher nur in klinischen Studien erprobt. In einer mehr als 12 Monate laufenden Studie mit Idebenone konnte keine signifikante Veränderung des neurologischen Defizits im Vergleich zum Placebo beobachtet werden [64]. In der Therapie der Herzinsuffizienz wird der Einsatz konventioneller Herzinsuffizienzmedikamente empfohlen [124].

2.2 Neurologische Ratingskalen

Um die Schwere des neurologischen Defizits bei vererbten Ataxien wie der Friedreich-Ataxie auf klinischer Ebene zu evaluieren, stehen verschiedene neurologische Ratingskalen zur Verfügung. Dazu zählen u. a. die 1997 entworfene, sehr umfangreiche „International Cooperative Ataxia Rating Scale“ (ICARS) [119] und die krankheitsspezifische „Friedreichs Ataxia Rating Scale“ (FARS) [116].

2.2.1 Der SARA-Score

Eine Gruppe europäischer Neurologen, die sich im Rahmen des „European integrated project on spinocerebellar ataxias“ (EUROSCA) zusammengefunden haben, entwickelte bei einem Treffen in Bonn im Jahr 2004 die „Scale for the Assessment and Rating of Ataxia“ (SARA) [104]. Ziel dieser neuen Skala ist die Testung und Evaluation einer Ataxie zu standardisieren, dabei gleichzeitig nahe am Ablauf einer gewöhnlichen neurologischen Untersuchung zu bleiben und keine technische Ausrüstung zu erfordern. Die SARA besitzt acht Kategorien, in denen der Patient mit umso mehr Punkten bewertet wird, je stärker die Symptomatik ausgeprägt ist. Aufsummiert können maximal 40 Punkten erreicht werden: 0 entsprechen keiner Ataxie, 40 der schwersten Ausprägung einer Ataxie. Im Einzelnen handelt es sich um die Beurteilung des Ganges (0 bis 8 Punkte), der stehenden Haltung

2 Grundlagen

(0 bis 6 Punkte), der sitzenden Haltung (0 bis 4 Punkte), des Finger-Finger-Versuchs (0 bis 4 Punkte), des Finger-Nase-Versuchs (0 bis 4 Punkte), der Diadochokinese (0 bis 4 Punkte) und des Knie-Hacke-Versuchs (0 bis 4 Punkte). Die Funktionen der Extremitäten in den Elementen 5 bis 8 werden unabhängig für beide Seiten untersucht und dann das arithmetische Mittel der Ergebnisse beider Seiten berücksichtigt. Eine Faktoren-Analyse legt nahe, dass der Test im Wesentlichen nur einen Faktor misst. Die Verteilung der Werte gestaltet sich weitgehend linear und die SARA-Werte steigen mit dem Stadium der Erkrankung an. Die zur Erhebung benötigte Zeit kann bei Patienten etwa 4 bis 14 Minuten betragen und ist damit deutlich kürzer als bei der ICARS. Die SARA eignet sich sehr gut für die klinische Bewertung von Patienten mit Friedreich-Ataxie, da sie stark mit der krankheitsspezifischen FARS und der ICARS korreliert [19].

2.2.2 Der PATA-Test

Der sogenannte PATA-Test stellt eine Komponente der umfangreicheren FARS dar [116]. Er eignet sich zur Evaluation der Koordination der Sprachmotorik und zeichnet sich durch eine sehr gute Interrater-Reliabilität aus. Der Patient wird aufgefordert die beiden Silben „Pa-Ta“ so schnell wie möglich hintereinander zu wiederholen. Anschließend werden aus einer Tonaufnahme die Wiederholungen während 10 Sekunden ausgezählt.

2.3 Funktionelle Magnetresonanztomographie

Paul Lauterbur und Sir Peter Mansfield legten mit ihren 1974 unabhängig voneinander veröffentlichten Arbeiten die Grundsteine für die heutige Technik der Magnetresonanztomographie [49]. Dafür wurden sie im Jahr 2003 mit dem Nobelpreis für Physiologie oder Medizin ausgezeichnet [76]. Dieses bildgebende Verfahren erlaubt in vivo Aufnahmen des menschlichen Körpers mit guter örtlicher Auflösung und gutem Weichteilkontrast. Die MRT setzt den Untersuchten keiner ionisierenden Strahlung aus, wie bspw. das konventionelle Röntgen, die Computertomographie (CT) oder die Positronen-Emissionstomographie (PET). Das Tragen von Herzschrittmachern oder anderen ferromagnetischen Implantaten stellt eine Kontraindikation der MRT dar. Klaustrophobisch veranlagte Menschen sind in der Regel ebenfalls von Untersuchungen in herkömmlichen MR-Tomographen ausgeschlossen. Die funktionelle Magnetresonanztomographie arbeitet mit speziell gewichteten Sequenzen und ermöglicht zeitlich und örtlich aufgelöste funktionelle Messungen des Gehirns. Neuronale Aktivierungen werden dabei indirekt über den BOLD-Kontrast erfasst.

2.3.1 Physik der Magnetresonanztomographie

Diese Form der Bildgebung beruht auf dem physikalischen Effekt der Kernspinresonanz. Darunter versteht man die Eigenschaft von Atomkernen, die sich in einem äußeren statischen Magnetfeld befinden, Energie in Form von elektromagnetischen Wellen einer bestimmten Frequenz (Resonanzfrequenz) zu absorbieren und wieder zu emittieren. Dazu müssen diese Atomkerne einen Eigendrehimpuls (Kernspin) besitzen, der ein gleichgerichtetes magnetisches Moment bewirkt. Jeder Atomkern stellt ein kleines rotierendes Magnetfeld dar, das sich frei im Raum ausrichten kann. Die Kerne der Wasserstoffatome eignen sich besonders gut für die MRT, da sie einen Kernspin besitzen und außerdem den Großteil unseres Organismus ausmachen. Charakteristisch für jedes Atom ist das gyromagnetische Verhältnis γ , ein konstanter Faktor, der den betragsmäßigen Unterschied zwischen dem Kernspin und dem dazugehörigen magnetischen Moment bezeichnet. Der Einfachheit halber wird im Folgenden verkürzt von Spin geredet, um den Kernspin und die mit ihm verbundenen magnetischen Eigenschaften anzusprechen. Natürlicherweise sind die Spins beliebig im Raum ausgerichtet, sodass sich ihre magnetischen Momente in der Summe gegenseitig aufheben. Unter der Wirkung eines starken äußeren Magnetfelds (mit B_0 bezeichnet) beginnen die Spins mit einer einheitlichen Frequenz zu präzedieren, d. h. sie kreiseln – bildlich gesprochen. Die Präzessionsfrequenz ist dabei vom gyromagnetischen Verhältnis und der Stärke des B_0 -Feldes abgänglich. Sie wird Larmorfrequenz genannt und berechnet sich nach der Formel:

$$f_{Larmor} = \frac{\gamma}{2\pi B_0}$$

Im Rahmen der thermischen Bewegung kommen sich die Moleküle nahe, in denen mehrere Spins zusammengefasst sind. Durch die gegenseitige Beeinflussung ihrer Magnetfelder ändert sich dynamisch die Ausrichtung der Spins. Über die genaue Orientierung einzelner Spins lässt sich keine Aussage machen. In ihrer Summe entsteht aber ein sogenannter Netz-Magnetisierungsvektor M , dessen Betrag von B_0 und der Temperatur abhängig ist. Seine Richtung ist parallel den Feldlinien von B_0 und wird als longitudinal oder z-Richtung bezeichnet. Durch die Anregung mit einer elektromagnetischen Welle in der Larmorfrequenz – also der Resonanzfrequenz – kann der Netz-Magnetisierungsvektor aus der longitudinalen in die transversale Ebene gekippt werden. Dabei beschreibt er eine Präzessionsbewegung, da die einzelnen Spins in Phase präzedieren. Diese Form der Auslenkung veranschaulicht das eigentliche Resonanzphänomen und wird Exzitation genannt (Abbildung 2.1). Die Beschreibung wird deutlich vereinfacht, wenn man in ein mit gleicher Frequenz um die z-Achse rotierendes Koordinatensystem wechselt. Die elektromagnetische Welle (Hochfrequenzimpuls) wird mit einer Hochfrequenzspule erzeugt. Je

2 Grundlagen

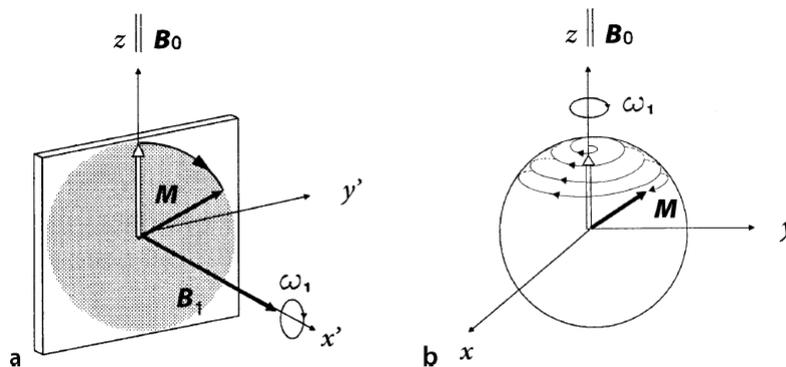


Abbildung 2.1: Resonanzphänomen bei Exzitation. a Auslenkung der Netzmagnetisierung M in Richtung der Quermagnetisierung B_1 im rotierenden Koordinatensystem. b Präzedierende Kippbewegung der Netzmagnetisierung im statischen Koordinatensystem. Überlagerung der langsamen Rotation weg von der z -Achse durch eine deutlich schnellere Rotation um diese. Die Spitze des Vektors beschreibt eine helikale Bahn auf einer Kugeloberfläche [17].

nachdem wie lange sie eingeschaltet bleibt, können unterschiedliche Auslenkungswinkel („flip angle“) erzielt werden. Wird der Netz-Magnetisierungsvektor um 90° ausgelenkt, so wird die transversale Komponente der Magnetisierung (M_{xy}) maximal während die longitudinale (M_z) null wird (Abbildung 2.2).

Ist die Exzitation beendet, strebt der Netz-Magnetisierungsvektor wieder dem Ausgangszustand (Relaxation) zu. Die durch den rotierenden Spin während dieses Vorgangs induzierte elektromagnetische Welle kann über Empfangsspulen gemessen werden. Zwei Relaxationszeiten werden unterschieden, die verschiedene Effekte beschreiben und je nach Gewichtung einen entsprechenden Bildkontrast erzeugen können, der gewebespezifisch variiert. Die longitudinale Relaxation oder Spin-Gitter-Relaxation wird durch die T_1 -Relaxationszeit charakterisiert. Sie entspricht der Rückgabe der zuvor aufgenommenen Energie. Die transversale Relaxation oder Spin-Spin-Relaxation wird durch die T_2 -Relaxationszeit beschrieben. Sie entsteht durch die Dephasierung der Präzessionsbewegung der einzelnen Spins untereinander. Die thermisch bedingte Molekularbewegung trägt wesentlich dazu bei. Außerdem finden sich innerhalb eines Volumenelements („voxel“) meist viele verschiedene Gewebetypen, die mit ihrem jeweils unterschiedlichen molekularen Umfeld das Magnetfeld des Wasserstoff-Spins beeinflussen. Letztlich lassen sich gleiche Spins nur in einem sehr kleinen Maßstab zu einem sogenannten Isochromat zusammenfassen. Da verschiedene Isochromaten mit leicht unterschiedlicher Larmorfrequenz präzedieren, geraten sie nach der gemeinsamen Anregung außer Phase, sodass die transversale Netz-Magnetisierung M_{xy} relativ schnell verschwindet. Die Zeit zwischen zwei Anregungen wird Repetitions-

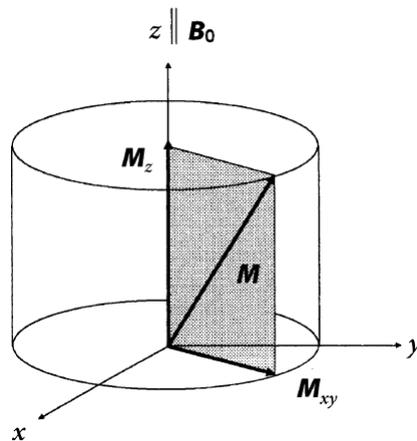


Abbildung 2.2: Darstellung der longitudinalen und transversalen Magnetisierung. Der Netz-Magnetisierungsvektor M setzt sich aus den zwei orthogonalen Komponenten der longitudinalen Magnetisierung M_z und der um die z -Achse rotierenden transversalen Magnetisierung M_{xy} zusammen [17].

zeit T_R genannt, die Zeit zwischen Anregung und Signalaufnahme Echozeit T_E . Je nach Wahl der Länge dieser beider Zeiten können die Relaxationseffekte der T_1 - oder T_2 -Zeit betont werden, um entsprechend gewichtete Bildkontraste zu erzielen (2.3).

Die räumliche Kodierung des Bildes wird durch Gradientenspulen erreicht, die jeweils einen Magnetfeldgradienten entlang der drei räumlichen Achsen im statischen Magnetfeld erzeugen. Der Gradient zur Selektion der Schicht sorgt durch Veränderung der Larmorfrequenz während der Exzitation für die selektive Anregung einer Schicht. Während der Ausleseperiode wird das aus dieser Schicht stammende Relaxationssignal über einen Frequenz- und mehrere Phasenkodierungsgradienten so verschlüsselt, dass daraus die Werte an einzelnen Positionen berechnet werden können.

2.3.2 Der BOLD-Kontrast und sein physiologischer Hintergrund

Das BOLD-Signal bildet die Grundlage der indirekten Messung neuronaler Aktivität mit der fMRT. Die Anhebung des Aktivitätsniveaus der Neuronen einer umschriebenen Hirnregion im Verhältnis zum Grundniveau erhöht dort den zerebralen Blutfluss und das zerebrale Blutvolumen um bis zu 30% [45]. Da der metabolische Umsatz von Sauerstoff nur relativ gering ansteigt, nimmt die Sauerstoffextraktionsfraktion deutlich ab, d. h. der Sauerstoffbedarf wird im Verlauf überkompensiert. Es resultiert eine Zunahme der Konzentration an oxygeniertem Hämoglobin, obwohl die absolute Menge an desoxygeniertem Hämoglobin steigt (Abbildung 2.4). Da sich oxygeniertes Hämoglobin diamagnetisch und

2 Grundlagen

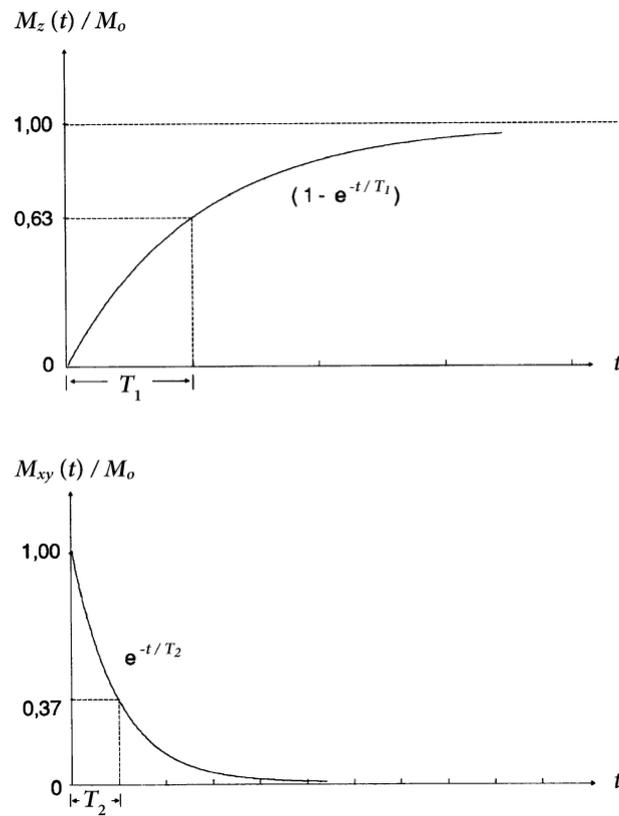


Abbildung 2.3: Relaxation der longitudinalen und transversalen Magnetisierung. Zeitlicher Verlauf der longitudinalen (M_z , oben) und transversalen Komponente (M_{xy} , unten) der Netz-Magnetisierung während der Relaxation nach Exzitation durch einen 90° -Hochfrequenzimpuls. Formelle Definition der Zeitgrößen T_1 und T_2 [17].

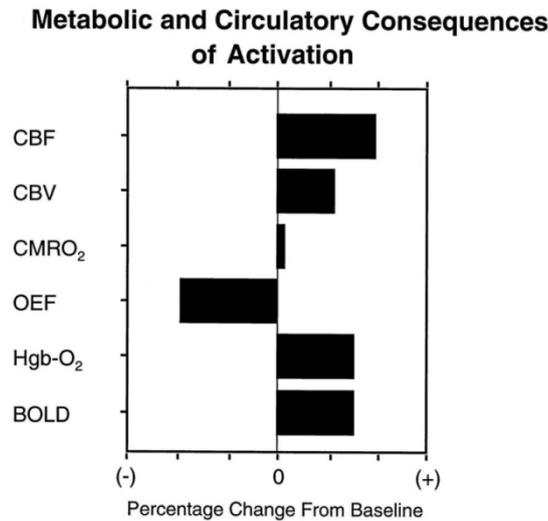


Abbildung 2.4: Relative metabolische und zirkulatorische Veränderungen bei neuronaler Aktivierung. Schematische Darstellung der Veränderungen ausgehend von einem Gleichgewichts- oder Grundzustand in Antwort auf eine vorübergehende neuronale Aktivierung. CBF, zerebraler Blutfluss; CBV, zerebrales Blutvolumen; CMRO₂, zerebrale metabolische Umsatzrate von Sauerstoff; OEF, Sauerstoffextraktionsfraktion; Hgb-O₂, oxygeniertes Hämoglobin; BOLD, Signal in Abhängigkeit der lokalen Blutoxygenierung (modifiziert nach [96]).

desoxygeniertes paramagnetisch verhält, kann ein Bildkontrast abhängig von der lokalen Blutoxygenierung gewonnen werden [91]. Die reduzierte Konzentration an desoxygeniertem Hämoglobin in aktivierten Hirnregionen verursacht lokal ein homogeneres Magnetfeld. Dadurch klingt die transversale Magnetisierung langsamer ab und das gemessene Signal wird stärker. Dieser Abfall wird durch die T_2^* -Relaxation beschrieben. Sie fasst die T_2 -Relaxation durch Spin-Spin-Interaktionen und den Effekt der lokalen Feldinhomogenitäten zusammen. Die zugehörige T_2^* -Relaxationszeit ist deshalb deutlich kürzer. In der Regel wird in der fMRT eine EPI-Sequenz („echo-planar imaging“) mit Gradientenecho wegen ihrer hohen T_2^* -Sensitivität und schnellen Akquisition eingesetzt [7]. Mit EPI-Sequenzen lässt sich eine Schicht innerhalb von 20 bis 50 ms aufnehmen [82], sodass für das gesamte Gehirn Repetitionszeiten T_R von etwa 2 bis 3 s benötigt werden. Durch den Nachweis der Korrelation zwischen BOLD-Signal und neurophysiologischen Messgrößen wie bspw. lokalen Feldpotentialen im Elektroenzephalogramm (EEG) konnte der neuronale Ursprung des BOLD-Signal unterstrichen werden [78, 80, 109].

2.4 Unabhängige Komponentenanalyse

Die unabhängige Komponentenanalyse („independent component analysis“, ICA) ist eine Methode zur Separierung von Quellsignalen aus einer Aufzeichnung ohne genaue Kenntnisse über die Art der Quellsignale und ihrer Mischung („blind source separation“). Als anschauliches Beispiel wird häufig das Cocktail-Party-Problem zitiert: Aus der Überlagerung mehrerer Gespräche mit Hintergrundmusik und Straßenlärm sollen die Stimmen einzelner Personen extrahiert werden. Bell und Sejnowski konnten die erfolgreiche Anwendung eines ICA-Algorithmus‘ auf dieses Problem zeigen [11]. Während das gesunde menschliche Gehirn dieser Aufgabe intuitiv ohne größere Anstrengungen gewachsen ist, baut der mathematische Ansatz auf der Annahme auf, dass das aufgezeichnete Signal eine Mischung von unabhängigen, nicht-gaußverteilten Signalen ist. Fasst man die fMRT-Daten als eine Mischung von mehreren neuronalen Quellsignalen und überlagerten Störeinflüssen auf, so kann die ICA versuchen diese Mischung in unabhängigen Komponenten („independent components“, ICs) zu separieren [85]. Eine Stärke der ICA liegt deshalb in der Separierung in eigenen ICs und damit Entfernung physiologischer Störeinflüsse aus den fMRT-Daten. Außerdem eignet sich die ICA als explorative und datengestützte Methode zur Untersuchung der intrinsischen neuronalen Aktivität, über deren exakten Signalverlauf – im Gegensatz zu einer ereignisbezogenen fMRT-Studie – vorab keine Hypothese existiert. Zudem unterliegt sie keinem Bias wie die SCA, bei der die geringe räumliche Veränderungen des Saatpunktes zu merklichen Unterschieden in der räumlichen Ausdehnung des RSNs führen kann [25]. Mittels datengestützter ICA können häufig zusätzliche funktionell verbundene Knotenpunkte entdeckt werden, da sie gegenüber der SCA in der Lage ist, Störsignale nicht-neuronalen Ursprungs in den Messdaten zu erkennen und zu isolieren, sodass der Signal-Rausch-Abstand verbessert werden kann [9]. Eine IC besitzt eine räumliche Karte („spatial map“, SM) und einen zugehörigen Zeitverlauf („time course“, TC). Es wird zwischen einer räumlichen unabhängigen Komponentenanalyse („spatial ICA“, sICA) und einer zeitlichen unabhängigen Komponentenanalyse („temporal ICA“, tICA) unterschieden, je nachdem ob möglichst räumlich unabhängige Karten oder zeitlich unabhängige Signalverläufe gesucht werden sollen. Für die Anwendung auf fMRT-Daten im Ruhezustand hat sich die räumliche Unabhängigkeit als vorzugswürdige Annahme bewährt, da sie gut mit der Beobachtung niederfrequenter Signalschwankungen in räumlich umschriebenen und voneinander getrennten Hirnregionen vereinbar ist. Formell handelt sich bei der ICA um eine Methode der statistischen Mathematik mit dem Modell $X = MC$. Die fMRT-Daten eines Probanden in Matrix X werden als Matrizenprodukt aus den SMs der ICs in Matrix C und den zugehörigen Zeitverläufen in Mixing-Matrix M ausgedrückt:

$$\begin{pmatrix} x_{1,1} & \cdots & x_{1,V} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ x_{T,1} & \cdots & x_{T,V} \end{pmatrix} = \begin{bmatrix} m_{1,1} & \cdots & m_{1,K} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ m_{T,1} & \cdots & m_{T,K} \end{bmatrix} * \begin{pmatrix} c_{1,1} & \cdots & c_{1,V} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ c_{K,1} & \cdots & c_{K,V} \end{pmatrix}$$

Ein Element x_{tv} der fMRT-Daten-Matrix X gibt den BOLD-Werten des Voxels v zum Zeitpunkt t an. Die insgesamt V Voxel des dreidimensionalen Raums werden in einem Zeilenvektor linear aneinandergereiht. In jeder Spalte der Matrix X finden sich die BOLD-Werte des gesamten Voxelraums an einem der insgesamt T Aufnahmezeitpunkte. Die Mixing-Matrix M beinhaltet die Zeitverläufe der K ICs. Ein Spaltenvektor m_k der Mixing-Matrix M beinhaltet den Zeitverlauf der IC k für die Zeitpunkte $1 \leq t \leq T$. In der Matrix C finden sich die SMs der K ICs. Ein Zeilenvektor c_k der Matrix C beschreibt die SM der IC k für die Voxel $1 \leq v \leq V$. Durch die Multiplikation der Matrizen M und C wird also der Beitrag jeder IC zu einem Voxel der Ausgangsdaten in Matrix X berechnet. Genau gesagt ergeben also die entsprechend der SMs gewichteten Beiträge jedes TCs zu einem Voxel in ihrer Summe die ursprünglichen fMRT-Daten. Weder M noch C sind bekannt, sondern nur die in X beobachteten Zufallsprozesse (fMRT-Daten).

Um die Zerlegung in ICs vorzunehmen wird das Modell umgestellt und die inverse Mixing-Matrix M^{-1} , die sogenannte Unmixing-Matrix W geschätzt: $C = M^{-1}X = WX$. Dies gelingt unter allgemeinen Einschränkungen ihrer Eigenschaften. Erstens wird die gegenseitige Unabhängigkeit der ICs c_{kv} angenommen. Unabhängigkeit einer Zufallsvariablen bedeutet soviel wie, dass die Information aus einer Quelle keine Information über eine andere Quelle enthält. Zweitens wird eine nicht-gaußsche Verteilung der Zufallsvariablen gefordert. Denn im Falle gaußverteilter Zufallsvariablen wäre die Schätzung der Mixing-Matrix nur als eine orthogonale Transformation möglich. Diese Bedingung ist gleichzeitig der Schlüssel der mathematischen Lösung. Es existieren verschiedene Größen, mit denen sich nicht-gaußsche Verteilungen quantifizieren lassen. Dabei handelt es sich um Statistiken höherer Ordnung („higher-order statistics“, HOS). Ein weitverbreiteter Ansatz aus der Informationstheorie ist die Minimierung der Transinformation („mutual information“) unter Verwendung der Maximum-Likelihood-Methode oder die Maximierung der Negentropie [21]. Zu den populärsten Algorithmen für die Abschätzung zählt „Infomax“ und „FastICA“ [11, 62]. Um die rechnerische Lösung des ICA-Problems zu vereinfachen, werden zwei Vorverarbeitungsschritte durchgeführt. Die Zentrierung sorgt dafür, dass die aufgenommenen Daten in X den Mittelwert 0 besitzen. Dadurch gehen keine Informationen verloren und die dabei abgezogenen Mittelwerte können ebenfalls die ICA-Transformation durchlaufen und anschließend wieder addiert werden. Das Whitening erlaubt mit vergleichsweise einfachen Mitteln eine wesentliche Reduktion des Rechenaufwands der eigentlichen ICA. Mit einer Eigenwertzerlegung kann die fMRT-Daten-Matrix

2 Grundlagen

X linear transformiert werden, sodass sie „weiß“ im Sinne der Gaußschen Verteilung ist, d. h. aus unkorrelierten Vektoren mit der Varianz 1 besteht. Das hat den Vorteil, dass die Mixing-Matrix orthogonal wird und die zu schätzenden Parameter der ICA deutlich verringert werden. Im gleichen Schritt können zudem die Dimensionen reduziert werden indem kleine Eigenwerte der zuvor durchgeführten Eigenwertzerlegung verworfen werden. Insgesamt entspricht das Whitening also einer Hauptkomponentenanalyse („principal component analysis“, PCA).

Das bisher beschriebene ICA-Modell behandelt nur die Daten eines Probanden. Für die Erweiterung auf eine Gruppe von Probanden mit der Möglichkeit, statistische Vergleiche und Folgerungen aus diesen zu ziehen, bieten sich mehrere Ansätze. Es können individuelle ICAs für jeden Probanden durchgeführt und anschließend die ICs der einzelnen Probanden bspw. mittels „self-organizing clustering“ gruppiert werden [40]. Dies hat den Vorteil, dass maximaler Spielraum für individuelle Variabilität gelassen wird. Allerdings gleichen sich die Zerlegungen wegen variabler Rauschanteile nicht, sodass ein Vergleich der ICs zwischen den Probanden fragwürdig erscheint. Eine Alternative ist das Zusammenfügen der Daten und die Zerlegung in einer einzelnen ICA [20]. Das Aneinanderfügen in der Zeitdimension erlaubt die Schätzung individuell unterschiedlicher Zeitverläufe unter der Annahme ähnlicher räumlicher Karten. Da in fMRT-Daten die zeitliche Varianz der Signalverläufe vermutlich größer ist als die Varianz der räumlichen Verteilung, zeigen sich bessere Ergebnisse für das zeitliche als für das räumliche Aneinanderfügen [103]. Nach der gemeinsamen ICA aller Daten werden individuelle Zeitverläufe und SMs für die einzelnen Personen rekonstruiert („back reconstruction“)[39].

3 Material und Methoden

3.1 Patienten und Probanden

Es konnten insgesamt 34 Personen in die Studie eingeschlossen werden. Alle Studienteilnehmer sind über den Ablauf der Studie informiert und haben schriftlich eingewilligt. Die Ethikkommission der Universität Tübingen hat der Durchführung der Studie zugestimmt. Die 34 Personen unterteilten sich in zwei Gruppen: Die Patientengruppe bestand aus 17 Personen (5 Frauen) mit molekulargenetisch nachgewiesener Friedreich-Ataxie, die in der neurologischen Universitätsklinik Tübingen rekrutiert werden konnten. Ihr Alter betrug zwischen 19 und 71 Jahren bei einem mittleren Alter von 37 Jahren mit einer Standardabweichung von 14,7 Jahren. Die Länge der GAA-Triplet-Wiederholung bewegte sich im krankheitsdefinierenden Bereich (Unterabschnitt 2.1.1). Dementsprechend unterschiedlich war auch der Zeitpunkt des Auftretens der Erkrankung. Alle Patienten wurden am Tag der MRT-Messung von einem erfahrenen Neurologen klinisch untersucht. Der SARA-Score variierte im Bereich von 6 bis 38 Punkten, wobei der mittlere Wert bei 18,0 lag mit einer Standardabweichung von 8,8. Die während zwei 10-sekündigen Durchläufen gemittelten PATA-Wiederholungen rangierten im Bereich von 12,5 bis 33,5 bei einer mittleren Anzahl von 23,6 Wiederholungen mit einer Standardabweichung von 5,4. Ausschlusskriterien für die Patienten waren u. a. ein implantierter Fixateur interne zur Behandlung der Skoliose und ein weit fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung, das ein bequemes Liegen im Scanner über die Messdauer hinweg unmöglich machte. Die Kontrollgruppe bestand aus 17 gesunden Probanden (5 Frauen), die dem Geschlecht und Alter (Toleranz von +/- 5 Jahren) der Patienten entsprechend ausgewählt wurden. Ihr Alter bewegte sich im Bereich von 21 bis 74 Jahren bei einem mittleren Alter von 37,8 Jahren mit einer Standardabweichung von 14,4 Jahren. Das Vorliegen einer neurologischen oder psychiatrischen Erkrankung wurde bei den Probanden anamnestisch sowie mittels einer zusätzlichen klinisch-neurologischen Untersuchung ausgeschlossen. Die Zusammensetzung beider Gruppen wurde hinsichtlich des Alters und Geschlechts aufeinander abgestimmt, um diese bekannten physiologischen Einflussfaktoren auf die FC im Ruhezustand zu berücksichtigen [3, 61].

3.2 Studienprotokoll

Tabelle 3.1 bietet eine Übersicht der in diesem Kapitel beschriebenen Schritte des Studienprotokolls in ihrer logischen Reihenfolge und nennt die wichtigsten Parameter und Zwischenergebnisse.

3.3 Untersuchungsablauf und Datenakquisition

Vor der MRT-Untersuchung wurden die Patienten und gesunden Probanden über den Untersuchungsablauf sowie über mögliche Risiken und Kontraindikationen mündlich und anhand eines standardisierten Aufklärungsbogens aufgeklärt. Die Studienteilnehmer wurden auf dem Rücken gelagert und mit einem Gehörschutz versorgt. Der Kopf wurde im Rahmen der Kopfspule mit kleinen Schaumstoffpolstern fixiert, um Kopfbewegungen zu reduzieren. Die Beine wurden durch ein Polster unter den Unterschenkeln leicht hochgelagert, um die Wirbelsäule zu entlasten. Vor der funktionellen Messung wurden die Studienteilnehmer angewiesen, mit geschlossenen Augen ruhig zu liegen, an nichts Bestimmtes zu denken und dabei nicht einzuschlafen. Die reine Messzeit für den funktionellen Datensatz betrug 10 Minuten, die gesamte Untersuchung dauerte rund 30 Minuten.

Die Messungen erfolgten an einem 3-Tesla-MR-Tomographen (MAGNETOM Trio Siemens, Erlangen) der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen. Verwendet wurde eine 32-Kanal-Kopfspule. Alle Aufnahmen deckten das gesamte Groß- und Kleinhirn ab. Die funktionelle Messung bestand aus 200 konsekutiven Aufnahmen eines Datensatzes bestehend aus 46 axialen Schichten von 3,0 mm Dicke bei einer isotropen Voxelgröße von 3,0 mm Kantenlänge, die mit einer T_2^* -gewichtete EPI-Sequenz gewonnen wurden (T_R/T_E 3000/30 ms, Matrix 64x64). Bei einem Patient musste die funktionelle Messung nach 179 Aufnahmen abgebrochen werden. Da in der Gruppenanalyse nur eine einheitliche Anzahl an Aufnahmen für alle Personen verwendet werden kann, verringerte sich die Anzahl gegenüber den ursprünglich vorgesehenen 193 auf diese Zahl. Weiterhin wurde eine anatomische Referenzaufnahme bestehend aus 260 sagitalen Schichten von 1 mm Dicke bei einer isotropen Voxelgröße von 1 mm Kantenlänge mit einer T_1 -gewichteten MPRAGE-Sequenz („magnetization prepared rapid acquired gradient echo“) erstellt.

3.4 Datenvorverarbeitung

Die Datenvorverarbeitung stellt einen wichtigen Schritt in der Analyse der Messdaten dar, da sie die Grundlage für eine optimale statistische Analyse schafft. Der Filterung von Stör-

Tabelle 3.1: Übersicht des Studienprotokolls der Arbeit mit Auflistung der einzelnen Schritte der Datenerhebung bzw. -verarbeitung. Zu jedem Schritt werden die Methoden und ihre Parameter sowie die Zwischenergebnisse genannt.

Schritt des Studienprotokolls	Beschreibung
1a) Klinisches Rating	SARA-Score PATA-Test: Mittelwert von zwei Durchgängen
1b) Datenakquisition	<i>Funktionelle Aufnahmen:</i> EPI, $T_R = 3\text{ s}$, 200 Aufnahmen, 3 mm isotrope Voxel, 64*64*46-Matrix <i>Anatomische Aufnahme:</i> MPRAGE, T_1 -Wichtung, 1 mm isotrope Voxel
2) Datenvorverarbeitung	<i>Slice time correction, Bewegungskorrektur, Koregistrierung, Segmentierung, räumliche Normalisierung, Verwerfen der ersten 7 Aufnahmen, White matter correction, Intensitätsnormalisierung, Bandpassfilter (nur in einer separaten Voruntersuchung), Räumliche Glättung (FWHM = 8 mm)</i> <i>Zwischenergebnis</i> 53*63*53*172-Matrix (Voxel in x-, y-, z-Richtung, Zeitpunkte) <i>Maskierung der grauen und weißen Substanz:</i> 70125*172-Matrix (linear indizierte Voxel, Zeitpunkte)
3a) Gruppen-ICA	<i>Eingangsdaten:</i> 34 Datensätze mit je 172 Zeitpunkten <i>Schritte:</i> Reduktion jedes Datensatzes auf 100 PCs; Aneinanderfügen und Reduktion auf 75 PCs; ICA mit 75 ICs (Infomax-Algorithmus, ICASSO mit 20 Wiederholungen); Rekonstruktion individueller ICs <i>Zwischenergebnis</i> 75 ICs bestehend aus SM und TC für jeden der 34 Studienteilnehmer
3b) Komponentenauswahl	<i>Kriterien der Auswahl:</i> Cluster-Stabilitäts-Index $I_q \geq 0,9$; $fALFF < 2$ (berechnet aus TC); Vergleich der SM mit RSN-Vorlagen; visuelle Begutachtung der SMs
4) Vergleich der Patienten und gesunden Probanden	<i>2-Stichproben-t-Test der SMs:</i> Signifikanzniveau $FDR\ q = 0,05$ und mind. 5 zusammenhängende Voxel
5) Korrelation der FC mit dem neurologischen Rating	<i>Regressionsanalyse der SMs mit SARA- und PATA-Wert:</i> Signifikanzniveau s.o.

3 Material und Methoden

signalen kommt eine besondere Bedeutung zu, da bei Untersuchungen im Ruhezustand im Gegensatz zur ereignisbezogenen fMRT a-priori kein Modell existiert, das das Signal beschreibt. Die einzelnen Schritte wurden in der beschriebenen Reihenfolge auf den Datensatz jedes Probanden angewandt und umfassten die „Slice time correction“, die Bewegungskorrektur, die Koregistrierung, die Segmentierung, die Normalisierung, die „White matter correction“ und die räumliche Glättung. Der Bandpassfilter wurde nur in einer vorangehenden Analyse eingesetzt, um die Abhängigkeit der räumlichen Ausdehnung der Ruhenetzwerke vom Frequenzband zu untersuchen. Außerdem wurde eine Maske der grauen und weißen Substanz für die anschließende Analyse erstellt. Vor der statistischen Analyse wurden die ersten 7 funktionellen Aufnahmen verworfen, um sicherzustellen, dass ein Magnetisierungsgleichgewicht (Steady-State) erreicht wurde. Für die gesamte Auswertung der Daten wurde die Software MATLAB in der Version 8.4 (MathWorks, Natick MA, USA) eingesetzt. Die meisten Vorverarbeitungsschritte erfolgten mit der Toolbox SPM8¹ („statistical parametric mapping“). Die „White matter correction“ wurde mit der Toolbox CONN v15a² durchgeführt [129].

3.4.1 Slice time correction

Die sogenannte „Slice time correction“ versucht die zeitliche Konsistenz in einem volumetrischen Datensatz wiederherzustellen, der aus mehreren Schichten besteht, die zeitlich geringfügig versetzt aufgenommen wurden. Dazu werden die Signale der verschiedenen Schichten mit Hilfe einer Interpolation relativ zu einer Referenzschicht zeitlich verschoben, sodass alle Aufnahmen wieder dem gleichen Zeitpunkt entsprechen. In den vorliegenden Daten wurden die Schichten im „Interleaved“-Schema aufgenommen, d. h. die Schichten wurden nicht fortlaufend angeregt, sondern es wurden zuerst die geradzahligen und dann die ungeradzahligen Schichten akquiriert.

3.4.2 Bewegungskorrektur

Die hier angewandte Bewegungskorrektur schließt auch eine Korrektur der Varianz durch Feldinhomogenitäten ein („realignment and unwarp“). Während einer Messdauer von mehreren Minuten sind kleine Bewegungen des Kopfes trotz der Anweisung, still zu liegen, und einer vorsichtigen Fixierung in der Kopfspule nicht vollständig zu vermeiden. Dadurch können Signale induziert werden, die u. U. größer sind als die eigentlichen BOLD-Veränderungen. Besonders stark ist der Effekt in Bereichen, wo verschiedene Gewebsen-

¹<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/>

²<http://www.nitrc.org/projects/conn>

titäten aneinandergrenzen, bspw. am Übergang vom Gehirn zum Schädel oder zu den Ventrikeln, und solchen, die bereits von Suszeptibilitätsartefakten betroffen sind. Die SPM-Routine nimmt die erste Aufnahme aus der Zeitreihe als Referenz und schätzt relativ zu dieser die Bewegungen in den 6 Freiheitsgraden eines starren Körpers mit der Methode der kleinsten Quadrate ab [47]. Die so ermittelten Bewegungen werden dann rückgängig gemacht, indem die Daten neu berechnet werden. Interpoliert wird mit B-Splines zweiten Grades. Zusätzlich wird versucht, Verzerrungen zu korrigieren, die im Zusammenspiel von Inhomogenitäten im statischen Magnetfeld des Scanners und den Bewegungen des Kopfes entstehen. Mithilfe eines mathematischen Modells kann direkt aus den EPI-Daten und den geschätzten Parametern der Bewegungskorrektur eine Karte der Feldinhomogenitäten erstellt werden, um die Korrektur durchzuführen [4].

3.4.3 Koregistrierung

Die Koregistrierung bringt die T_1 -gewichtete, hochauflösende Referenzaufnahme in Kongruenz mit den funktionellen Aufnahmen. Die Zielfunktion sucht die Parameter der Translation und Rotation eines starren Körpers, für die die Transinformation zwischen den Bildern beider Modalitäten maximal wird [125]. Durch die Koregistrierung können die Aktivierungen später besser anatomisch lokalisiert werden.

3.4.4 Segmentierung und räumliche Normalisierung

In einem einheitlichen Modell wird die hochauflösende T_1 -Aufnahme in weiße, graue Substanz und Liquor zerlegt und gleichzeitig eine räumliche Normalisierung in den Standardraum des Montreal Neurological Institute (MNI) sowie eine Bias-Korrektur vorgenommen [6]. Dies hat den Hintergrund, dass für die Segmentierung Wahrscheinlichkeitskarten („probability maps“) der Gewebsverteilung verwendet werden, die im MNI-Standardraum vorliegen. Deshalb müssen die individuellen Aufnahmen der Probanden auch in diesen Standardraum normalisiert werden. Die Parameter der berechneten affinen Transformation können ebenfalls für die Normalisierung der funktionellen Bilder verwendet werden, sodass ein statistischer Vergleich zwischen verschiedenen Personen ermöglicht wird. Die Bias-Korrektur gleicht einen leichten über das Bild verlaufenden Intensitätsgradienten aus, der aufgrund der Entfernung zur Empfangsspule auftritt.

3.4.5 White matter correction

Mit der sogenannten „White matter correction“ sollen ungewünschte Signale aus der weißen Substanz in den fMRT-Daten korrigiert werden. Das BOLD-Signal einer MRT-Messung beinhaltet neben der gewünschten Information über die zugrundeliegende neuronale Aktivität auch viele Störeinflüsse. Dazu zählen thermisches Rauschen, langsame Drifts im Magnetfeld durch Erhitzung der Gradientenspulen, die zuvor angesprochenen Kopfbewegungen und physiologische Vorgänge wie Atmung und Herzaktion. Vor allem letztere werden in diesem Vorverarbeitungsschritt behandelt. Da keine zusätzlichen Messungen von Puls oder Atmung existieren, stützt sich die Korrektur auf die vorhandenen Messdaten. Der Signalverlauf wird aus den ausschließlich der weißen Substanz zuzuordnenden Voxeln extrahiert und mit einer PCA in mehrere orthogonale Signale zerlegt [129]. Da davon ausgegangen wird, dass im Bereich der weißen Substanz kein Signal von Interesse zu finden ist, werden diese Signale dann mit einer Regression im gesamten Gehirn gesucht und daraus entfernt. Da eine direkte strukturelle und funktionelle Beziehung zwischen weißer und grauer Substanz besteht, ist anzunehmen, dass sich ein Störsignal in beiden gleichermaßen ausprägt. Im Gegensatz dazu sind die Liquorräume vom Hirnparenchym durch eine physiologische Barriere getrennt. Außerdem werden die wesentlichen Störsignale in den inneren Liquorräumen aufgenommen, wo sich synchron zur Herzaktion Pulsationswellen ausbreiten. Dass diese Wellen unmittelbar in die äußeren Liquorräume propagiert werden – den Ort, an dem eine Korrektur des Signals wegen des Partialvolumeneffekts mit der grauen Substanz der Gyri größte Relevanz hätte – ist jedoch unwahrscheinlich. Daher wurde keine Korrektur mit dem Signal aus den Liquorräumen durchgeführt.

3.4.6 Bandpassfilter

Vergleichbar zur vorhergehenden Prozedur ist es Ziel des Bandpasses, Störeinflüsse aus dem BOLD-Signal herauszufiltern. Der Filter lässt nur Signale aus einem definierten Frequenzspektrum passieren, d. h. es können gezielt Frequenzbereiche ausgeschlossen werden. Unerwünschte Signalschwankungen werden durch physiologische Einflüsse wie Atmung (0,1–0,5 Hz) oder Herzschlag (0,08–1,4 Hz) hervorgerufen. Eine klare Abgrenzung gegenüber dem von neuronaler Aktivität ausgehenden Signal ist allerdings nicht einfach, da keine definitive Kenntnis darüber besteht, welcher Frequenzbereich charakteristisch für die intrinsische Aktivität ist.

3.4.7 Maske der grauen und weißen Substanz

Durch gezielte Maskierung sollen Bereiche aus den funktionellen Aufnahmen ausgeschlossen werden, in denen aufgrund ihrer Lokalisation keine Signale neuronalen Ursprungs zu erwarten sind. Dazu zählen subkortikale Regionen. Mit einem konservativen Ansatz werden die inneren und äußeren Liquorräume durch Maskierung ausgeblendet. Wegen der zuvor durchgeführten „White matter correction“ wird die weiße Substanz nicht ebenfalls ausmaskiert. Bei der Segmentierung (Abschnitt 3.4.4) werden individuelle hochauflösende Karten der grauen und weißen Substanz von allen Studienteilnehmern gewonnen. Diese werden nun addiert, um die maximale anatomische Varianz der Gruppe nach Normalisierung zu erfassen. Anschließend wird die aggregierte Karte auf die Auflösung der EPI-Aufnahmen heruntergerechnet und als binäre Maske abgespeichert. In dieser Form kann sie bei der anschließenden Gruppen-ICA eingesetzt werden (Abschnitt 3.5.1). Die Erstellung der hier beschriebenen Maske wird mit einem selbst erstellten Matlab-Skript durchgeführt.

3.4.8 Räumliche Glättung

Die räumliche Glättung („smoothing“) unterdrückt räumlich gleichmäßig verteiltes Rauschen, indem sie über benachbarte Voxel mittelt. Weisen aneinander grenzende Voxel das gleiche BOLD-Signal, aber ein unterschiedliches Rauschsignal auf, so kann dieses verringert werden, während das BOLD-Signal unverändert bleibt. Allgemein formuliert kann man eine höhere Sensitivität auf Kosten einer niedrigeren räumlichen Auflösung erhalten. Nebenbei wird die Normalisierung zwischen den Individuen verbessert, indem feine anatomische Details wie bspw. in der Anlage der Gyri verstrichen werden. Für die räumliche Glättung wird ein gaußscher Faltungskern mit einer Halbwertsbreite („full width at half maximum“, FWHM) vom 8 mm in alle drei Dimensionen verwendet.

3.5 Statistische Analyse

Die statistische Analyse der vorverarbeiteten Daten kann in zwei Ebenen eingeteilt werden. Auf der ersten Ebene („first level analysis“) werden aus den Daten jedes einzelnen Probanden statistische Größen extrahiert. Auf der zweiten Ebene („second level analysis“) werden diese Größen zwischen den einzelnen Probanden verglichen und Folgerungen über die Gruppe gezogen. Stellt die Gruppe eine repräsentative Stichprobe dar, so können aus ihr Eigenschaften der Grundgesamtheit – hier die Friedreich-Ataxie-Erkrankten – abgeleitet werden.

3.5.1 Erste Ebene: Unabhängige Komponentenanalyse

Mit der „Group ICA of fMRI Toolbox“ (GIFT, v2.0a) für SPM wird eine ICA auf Grundlage der vorverarbeiteten Daten durchgeführt. Wie in Abschnitt 2.4 beschrieben, fasst diese Toolbox die Daten aller Personen in einer Gruppen-ICA zusammen, rekonstruiert am Ende jedoch für jeden Einzelnen einen individuellen Satz an ICs, die einheitlich nummeriert sind. Jede IC besteht aus einem Zeitverlauf mit einer zugehörigen räumlichen Karte (TC bzw. SM). Um die Analyse auf die Voxel der Hirnsubstanz zu beschränken, wird mit einem selbst erstellten Matlab-Skript eine Maske durch Aggregieren der bei der Segmentierung gewonnenen Karten der grauen und weißen Substanz erstellt (Abschnitt 3.4.7) und diese bei der ICA eingesetzt.

Die Verarbeitung der Daten während der ICA erfolgt in den drei Schritten Datenreduktion, Schätzung von Gruppen-ICs und Rekonstruktion probandenspezifischer ICs. Zuerst werden die Daten der einzelnen Probanden mittels einer PCA in der zeitlichen Dimension von 172 Zeitpunkten auf 100 Hauptkomponenten („principal components“, PCs) reduziert. Anschließend werden die 34 Datensätze aller Studienteilnehmer in der zeitlichen Dimension aneinandergesetzt und wieder auf 75 PCs reduziert. Aus diesen 75 PCs, die aus den Daten der Gruppe aller Probanden berechnet wurden, werden dann in der eigentlichen ICA die 75 ICs geschätzt. Die Datenreduktion entscheidet somit über die Ordnung des ICA-Modells, den wichtigsten vom Anwender zu wählenden Parameter. Während eine zu niedrige Ordnung die effektive Separierung in unabhängigen Quellen verhindern kann, verringert eine zu hohe Ordnung die Stabilität der geschätzten ICs [77]. Es besteht die Empfehlung zur Wahl von 70 +/-10 ICs in einer Gruppen-ICA, da zwar bei niedriger Modell-Ordnung von 20–30 ICs die großflächigen Ruhenetzwerke in ihrer Gesamtheit gut umrissen werden, jedoch räumlich kleinere Anteile in kortikalen und subkortikalen Regionen häufig verloren gehen [1]. In Einklang mit einer großen Studie, die mit derselben Toolbox durchgeführt wurde [3], fiel die Entscheidung zugunsten der Zahl von 75 ICs. Eine Rolle bei der Entscheidung zu einer vergleichsweise hohen Ordnung spielte die Tatsache, dass es sich um eine sehr heterogene Gruppe mit Patienten unterschiedlicher Krankheitsprogredienz und mit gesunden Probanden handelt, die zudem große Altersunterschiede aufweisen. Im letzten Schritt werden individuelle ICs für jeden Probanden berechnet, indem die geschätzte Mixing-Matrix der ICA mit den invertierten Transformations-Matrizen der PCAs multipliziert werden und anschließend die Schritte der Datenreduktion unter Berücksichtigung des ICA-Ergebnisses rechnerisch zurückgegangen werden [20]. Zur Schätzung der ICs wird der sogenannte Infomax-Algorithmus („information maximization“) verwendet [11].

Da es sich bei der ICA um ein stochastisches Verfahren handelt, kann das Ergebnis in

jedem Durchlauf des Algorithmus‘ unterschiedlich ausfallen. Diese Zufälligkeit beruht auf der Tatsache, dass immer nur lokale Maxima der Zielfunktion gefunden werden und nicht das globale Maximum. Abhängig von den Startbedingungen kann der Algorithmus ein anderes lokales Maximum finden, für das ein Teil der ICs genau geschätzt werden kann. Um die Reliabilität der geschätzten ICs zu überprüfen, wird daher die ICA 20-mal durchlaufen, wobei mit zwei Methoden die Startbedingungen variiert werden. Zum einen werden durch „bootstrapping“ die Daten einem Resampling unterzogen und zum anderen werden andere zufällige Startparameter gewählt. Alle geschätzten ICs der einzelnen Durchläufe werden dann einer Clusteranalyse unterzogen. Dabei wird die Ähnlichkeit der ICs bewertet, indem ein Cluster-Stabilitäts-Index berechnet wird [59]. Dieser beschreibt die Kompaktheit und Abgeschlossenheit eines Clusters. Er ist ein Maß für die Reliabilität der ICA und berechnet sich aus der Differenz der mittleren Ähnlichkeiten innerhalb und außerhalb des Clusters. Das in GIFT integrierte Softwarepaket ICASSO implementiert diese Funktionalität und ermöglicht die Visualisierung der Clusteranalyse in einem Ähnlichkeitsgraph (Abbildung 3.1).

Komponentenauswahl

Für die weitere statistische Auswertung sollen nur ICs ausgewählt werden, die funktionell verbundene Netzwerke intrinsischer Aktivität im Ruhezustand repräsentieren, wie sie in der Einleitung beschrieben wurden. Neben der visuellen Inspektion der ICs in ihrer neuroanatomischen Lage werden der oben beschriebene Cluster-Stabilitäts-Index und zwei quantifizierbare Kriterien hinzugezogen. Dadurch kann die zeitaufwendige Komponentenauswahl bei der hohen Ordnung des ICA-Modells mit 75 ICs unterstützt werden.

Als erstes Kriterium wird das Frequenzspektrum des TC einer IC beurteilt. Dazu werden zwei charakteristische Größen aus dem Spektrum bestimmt [100]: Der dynamische Umfang („dynamic range“) berechnet sich aus der Differenz von maximaler und minimaler Amplitude im Frequenzspektrum. Die fraktionale Amplitude niederfrequenter Schwankungen ($fALFF$) ist der Quotient aus dem Integral der Amplituden über die tiefen Frequenzen ($f \leq 0,08 \text{ Hz}$) und dem Integral über die hohen Frequenzen ($0,086 \text{ Hz} \leq f \leq 0,166 \text{ Hz}$). Das ideale „weiße“ Rauschen wäre durch einen konstanten Frequenzverlauf und den dynamischen Umfang von 0 bzw. die $fALFF$ von 1 gekennzeichnet. Dahingegen besitzen typische ICs, die funktionelle Netzwerke im Ruhezustand darstellen, eine Präferenz niedriger Frequenzen mit der Spitze bei ca. 0,015 Hz [15, 34]. Die spektralen Eigenschaften der ICs können veranschaulicht werden, indem die beiden charakteristischen Größen in einem 2D-Plot gegeneinander aufgetragen werden (Abbildung 3.2). Für die Vorauswahl wurde die Grenze $fALFF > 2$ gewählt.

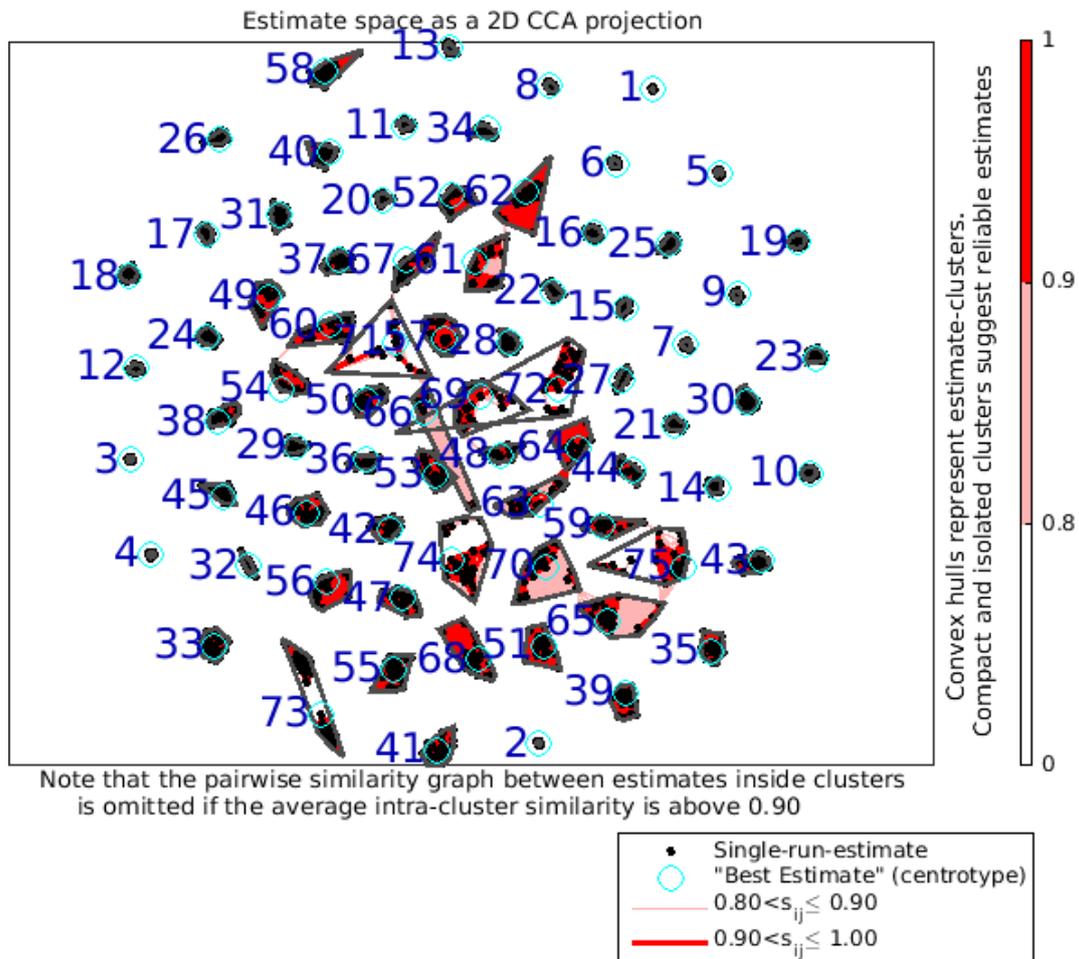


Abbildung 3.1: Ähnlichkeitsgraph der 75 geschätzten ICs aus 20 ICA-Durchläufen. Der Ähnlichkeitsgraph (nach Vorbild in [59]) fasst die ICs aller ICA-Durchläufe als 2D-Cluster zusammen. Jeder Cluster gruppiert räumlich ähnliche ICs, die als einzelne schwarze Punkte dargestellt sind. Der Hintergrund eines Clusters beschreibt die mittlere Ähnlichkeit der ICs innerhalb eines Clusters, wobei ein dunklerer Farbton höhere Ähnlichkeit bedeutet. In dieser 2D-Projektion steht der euklidische Abstand für das Maß der Unähnlichkeit zwischen den ICs. Bis auf wenige Ausnahmen bilden die meisten der 75 ICs kompakte und voneinander getrennte Cluster.

Als zweites Kriterium dient der Vergleich mit 28 RSN-Vorlagen, die Allen u. a. als Grundniveau der Ruheaktivität vorgeschlagen haben [3]. Die 28 SMs sind in 7 Ruhenetzwerke eingeteilt und stehen als Vorlagen zur Verfügung. Eine multiple Regression der SMs der 75 hier berechneten ICs gegen die 28 Vorlagen quantifiziert deren räumliche Kongruenz. Mit einem selbst erstellten Matlab-Skript werden die 75 ICs entsprechend ihrer Regressionskoeffizienten den 28 Vorlagen zugeordnet (Abbildung 3.3).

Die visuelle Begutachtung findet immer in Überlagerung auf eine eigens erstellte Referenz des Gehirns statt, die durch Mittelung der normalisierten anatomischen T_1 -Aufnahmen der gesamten Gruppe erstellt wurde. Aufgrund der Koregistrierung und Normalisierung erlaubt dieser optische Vergleich die zuverlässigste anatomische Zuordnung. Die räumliche Überlappung mit den 28 RSN-Vorlagen wird auch visuell beurteilt. Dabei ist für die Auswahl einer IC von vorrangiger Bedeutung, ob sie ähnlich wie die Vorlage über mehrere voneinander getrennte anatomische Regionen (Knotenpunkte) verfügt. Dies spiegelt sich nicht immer in einem hohen Regressionskoeffizient wieder, der häufig nur aus Übereinstimmung in einem zentralen Cluster herrührt. Die letztendliche Auswahl der ICs stützt sich wesentlich auf die visuelle Inspektion unter Kenntnis der Lokalisation und Verteilungsmuster typischer Störquellen. Am äußeren Rand des Gehirns wirken sich kleinste Rotationsbewegungen besonders stark aus. Daher sind hier teilweise typische kappenartige Aktivitätsmuster in den SM einzelner ICs zu finden, die als residuelle Bewegungsartefakte interpretiert werden können (Abbildung 4.4). Im Übergangsbereich zwischen Kortex und Schädelkalotte sind die äußeren Liquorräume – bspw. der Sinus sagitalis superior – als weitere Signalquellen nicht-neuronalen Ursprungs zu berücksichtigen. Teilweise stellt eine IC die Mischung aus neuronaler Ruheaktivität und Störeinflüssen dar, sodass individuell eine kritische Beurteilung notwendig ist.

Wahl der Bestandteile der räumlichen Karten

Während jede SM die gesamte graue und weiße Substanz des Gehirns mit mehr als 70.000 Voxeln umfasst, zeigen meist nur kleinere Cluster bestehend aus einigen hundert bis tausenden Voxeln der SM eine hohe Korrelation mit dem zugehörigen TC der IC. Um die SM auf die wesentliche Untermenge der Voxel mit hoher Korrelation zum TC zu reduzieren, wird für jedes Voxel eine t-Statistik über die individuellen SMs der 34 Personen berechnet und ein Verteilungsmodell bestehend aus einer Normal- und zwei Gamma-Funktionen auf diese Werteverteilung angepasst (vgl. Appendix in [3]). Während die Normalverteilung die Voxel ohne Korrelation zum TC repräsentiert, stellen die Gamma-Funktionen positive und negative Korrelationen mit dem TC dar. Die angepassten Parameter der Gauß-Verteilung legen die Schwelle fest, sodass nur Voxel mit Werten von $t > \mu + 4\sigma$ (Mittel-

3 Material und Methoden

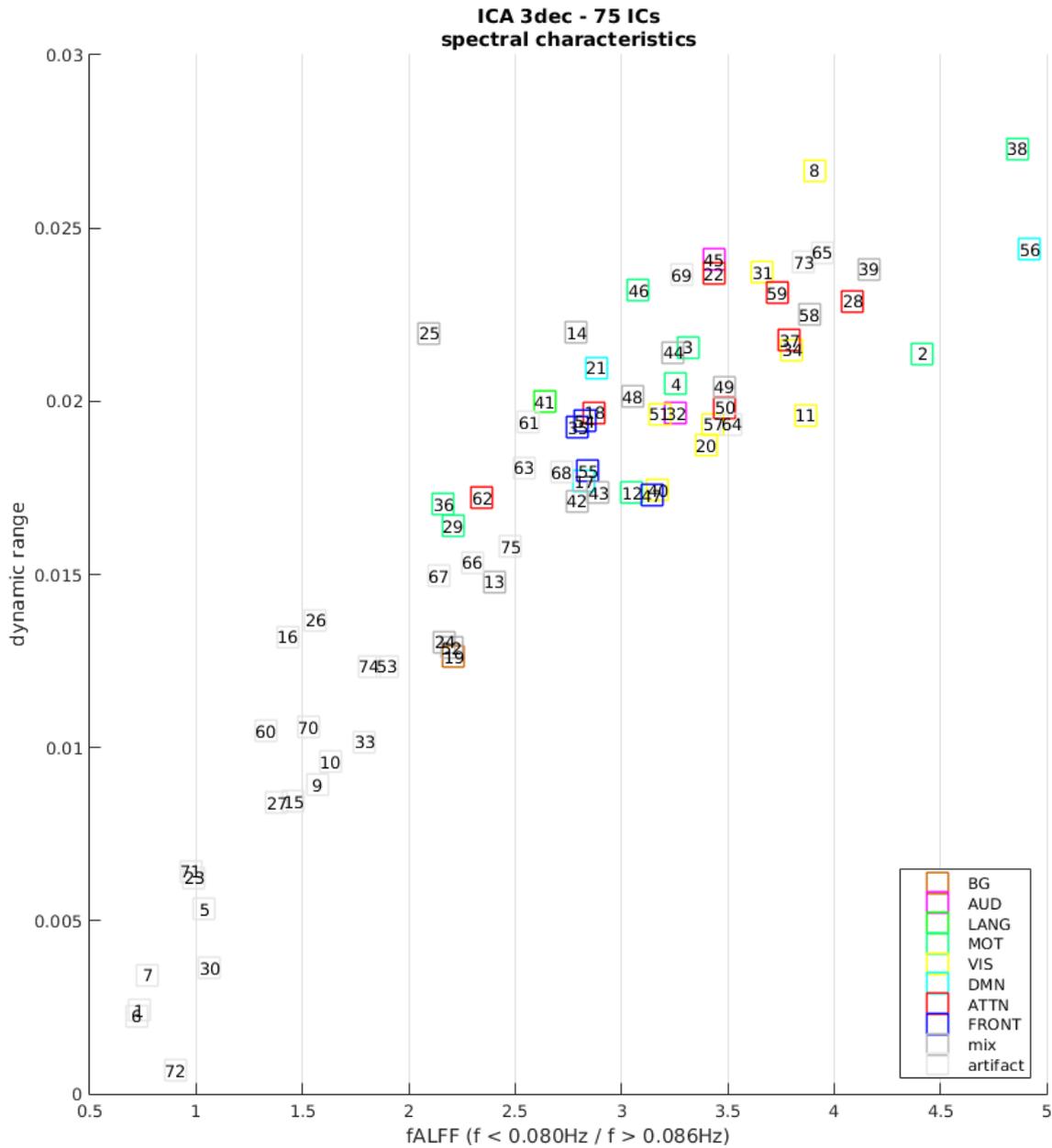


Abbildung 3.2: Spektrale Charakteristiken der 75 ICs. Die entlang der Ordinate bzw. Abszisse aufgetragenen Größen dynamischer Umfang bzw. fALFF charakterisieren das Frequenzspektrum der TCs der einzelnen ICs und helfen so das Feld der 75 ICs anschaulich einzuteilen. Entsprechend der letztendlichen Auswahl im Ergebnisteil wurde eine farbkodierte Zuordnung der ICs zu den Ruhenetzwerken vorgenommen. BG, Basalgangliennetzwerk; AUD, auditorisches Netzwerk; LANG, Sprachnetzwerk; MOT, sensorisches Netzwerk; VIS, visuelles Netzwerk; DMN, Default-Mode-Netzwerk; ATTN, Aufmerksamkeitsnetzwerk; FRONT, frontales Netzwerk; mix, Mischung aus RSNs und Artefakt.

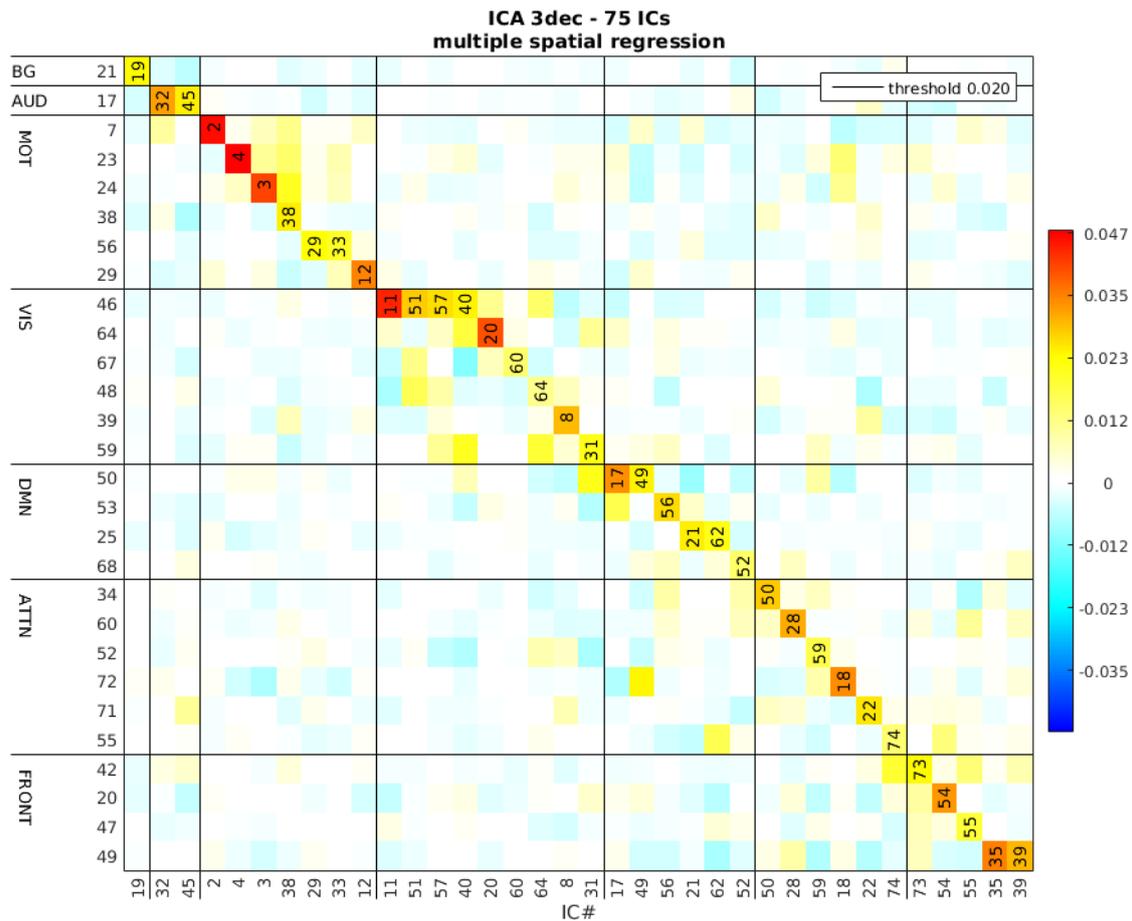


Abbildung 3.3: Räumliche Regression der SMs der 75 ICs gegen die 28 RSN-Vorlagen. Farbkodierte Darstellung der Koeffizienten der multiplen Regression der SMs der 75 ICs gegen die aus [3] stammenden 28 RSN-Vorlagen. In den Zeilen sind für jede Vorlage die ICs mit der größten räumlichen Übereinstimmung in absteigender Reihenfolge aufgelistet. Es werden nur Regressionskoeffizienten größer 0,02 berücksichtigt. Abkürzungen wie in Abbildung 3.2.

wert μ und Standardabweichung σ der Gauß-Verteilung) als Bestandteil der SMs einer IC ausgewählt werden.

3.5.2 Zweite Ebene: 2-Stichproben-t-Test und Varianzanalyse

In einem 2-Stichproben-t-Test werden die SMs der Gruppe der Patienten mit der Gruppe der gesunden Probanden verglichen. Mittels einer einfaktoriellen Varianzanalyse soll bei den 17 Patienten der prädiktive Wert des PATA-Tests und des SARA-Scores auf die FC untersucht werden, die in den SMs der ICs parametrisiert ist. Da die klinischen Ratingskalen nur für die Patienten erhoben wurden, konnte nur diese Gruppe in diesen Teil der Auswertung eingeschlossen werden. Die statistischen Tests wurden mithilfe der „false discovery rate“ (FDR) für multiple Testungen bei einem Signifikanzniveau von $q = 0,05$ korrigiert [12, 48]. Die FDR kontrolliert die erwartete Proportion der falsch positiven Ergebnisse (Fehler 1. Art) im Verhältnis zu allen signifikanten Ergebnissen eines statistischen Tests. Demgegenüber wird mit der häufig verwendeten „familywise error rate“ (FWER) die Wahrscheinlichkeit für mindestens einen Fehler 1. Art kontrolliert.

Anhand der Koordinaten im Standardraum erfolgt eine automatisierte Zuordnung von anatomischen Labels des Talairach-Atlas mithilfe des sogenannten Talairach-Daemons [74, 75, 117]. Diese schließt auch die Zuordnung von Brodmann-Arealen ein. Die Koordinaten müssen zuerst transformiert werden, da sich der Koordinatenraum des Talairach-Atlas von dem in der Normalisierung verwendeten MNI-Standardraum unterscheidet [73]. Dabei auftretende Ungenauigkeiten und Falschzuordnungen – bspw. im Grenzbereich zwischen Groß- und Kleinhirn – müssen in Einzelfällen durch den visuellen Vergleich mit der anatomischen Referenz manuell korrigiert werden.

4 Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurden mit der fMRT-Bildgebung im Ruhezustand die funktionelle Konnektivität (FC) des gesamten Gehirns in einer Gruppe aus 17 Patienten mit Friedreich-Ataxie und 17 gesunden Probanden analysiert. Initial wurde der neurologische Status der 17 Patienten mit zwei klinischen Ratingskalen erhoben und die Daten mittels MRT bei allen 34 Studienteilnehmern akquiriert. Daraufhin erfolgte die Vorverarbeitung der MRT-Daten, v. a. mit den Zielen, Störeinflüsse zu korrigieren, die das BOLD-Signal beeinflussen, und die Normalisierung in einen Standardraum vorzunehmen. Dabei wurde in einer separaten Voranalyse untersucht, ob die Filterung bestimmter Frequenzen mit einem Bandpass einen zusätzlichen Nutzen bringt (Abschnitt 4.1). Die anschließende Gruppen-ICA führte zu einer Zerlegung in 75 räumlich unabhängige Komponenten (ICs). Darunter wurden 34 ICs mit synchroner BOLD-Signalschwankung in räumlich distinkten Hirnregionen identifiziert, die Ausdruck der intrinsischen Ruheaktivität dieser funktionell verbundenen Regionen sind und keine physiologischen Artefakte darstellen (Abschnitt 4.2). Schließlich wurden diese 34 als Ruhenetzwerke identifizierten ICs nach Unterschieden der FC zwischen den Patienten und gesunden Probanden untersucht (Abschnitt 4.3). Außerdem wurde die Korrelation der FC mit dem klinischen Rating analysiert (Abschnitt 4.4).

4.1 Einfluss des Bandpassfilters in der Vorverarbeitung

Um den Einfluss des Bandpassfilters auf das Ergebnis der Analyse zur FC zu bewerten, wurden die unterschiedlich vorverarbeiteten fMRT-Daten (mit und ohne Bandpassfilter) der gesamten Gruppe aus Patienten und gesunden Probanden in zwei Gruppen-ICAs mit identischen Parametern in jeweils 50 ICs separiert. Im einen Fall wurde ein Bandpassfilter für den Frequenzbereich $0,01 \text{ Hz} \leq f \leq 0,1 \text{ Hz}$ angewandt, im anderen Fall wurde nicht gefiltert. Mit einer multiplen Regression wurden die räumlichen Karten (SMs) der 50 ICs der Analyse mit vorgeschaltetem Bandpassfilter mit denen der Analyse ohne Bandpassfilter verglichen und ihre Ähnlichkeiten quantifiziert.

4 Ergebnisse

Die meisten ICs beider Analysen stimmten in ihrer räumlichen Ausdehnung sehr gut überein (Abbildung 4.1). Die Nummerierung der ICs wird durch den ICA-Algorithmus zufällig gewählt, sodass eine Übereinstimmung der Nummern in beiden ICAs nicht zu erwarten ist. Eine IC, die bspw. einen Teil des Default-Mode-Netzwerks (DMN) repräsentiert, konnte in beiden Analysen mit nahezu identischer räumlicher Ausdehnung und gleichen t-Spitzenwerten gefunden werden (Abbildung 4.2). Für einzelne ICs der ICA ohne Bandpassfilter fand sich kein eindeutiges Äquivalent in der ICA mit Bandpassfilter. Hierbei handelte es sich bspw. um IC 41 des sensomotorischen Netzwerks (MOT), die in der ICA mit Bandpassfilter größtenteils durch die zwei separaten ICs 43 und 11 dargestellt wird (Abbildung 4.3). Im Falle der IC 42 wurde ein Bewegungsartefakt in der ICA ohne Bandpassfilter erfolgreich in eine eigene IC separiert (Abbildung 4.4), während dies scheinbar in der ICA mit Bandpassfilter nicht geschah. Weitere typische Artefakt-ICs fanden sich in beiden ICAs. So konnten bspw. korrespondierende ICs identifiziert werden, deren räumliches Maximum im 4. Ventrikel lag und deren Signal über eine Dominanz niedriger Frequenzen um 0,015 Hz verfügte, die der Bandpass nicht herausfilterte (Abbildung 4.5).

Der Einsatz eines Bandpassfilters in der Vorverarbeitung wirkt sich demnach kaum auf die räumliche Ausdehnung der ICs aus. Unabhängig vom Bandpassfilter können Störeinflüsse offensichtlich durch die ICA erfolgreich in separaten ICs isoliert werden. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde im weiteren Studienprotokoll auf den Einsatz des Bandpassfilters verzichtet.

4.2 Identifizierte Ruhenetze

Mit einer Gruppen-ICA wurden die fMRT-Daten der 17 Patienten und 17 gesunden Probanden in 75 ICs zerlegt. Trotz der Heterogenität der Gruppe hinsichtlich Alter und Erkrankung wies die ICA eine hohe Reliabilität auf und konnte in 20 ICA-Durchläufen konsistente Zerlegungen für die meisten ICs erzielen (Abbildung 3.1). Der Cluster-Stabilitäts-Index lag im Mittel bei einem sehr guten Wert von 0,93 mit dem Minimum von 0,64. Für die weitere Untersuchung wurden nur hochreliable ICs mit einem Cluster-Stabilitäts-Index $I_q \geq 0,9$ berücksichtigt, was zu einer Vorauswahl von 60 ICs führte.

Durch Zuhilfenahme des Kriteriums $fALFF < 2$ konnten 14 ICs als stark rauschüberlagerte Artefakte klassifiziert werden. Diese ICs stellen ein durch physiologische oder physikalische Effekte hervorgerufenen Artefakt dar oder bestehen aus einer Mischung aus diesem und dem Signal eines Ruhenetzes. Den Rauschanteil bilden u. a. pulsatile Quellen aus Liquorräumen und venösen Zisternen bzw. Sinus oder aus hirnversorgenden Arterien, Suszeptibilitätsartefakte in der vorderen Schädelgrube oder in der weißen Substanz

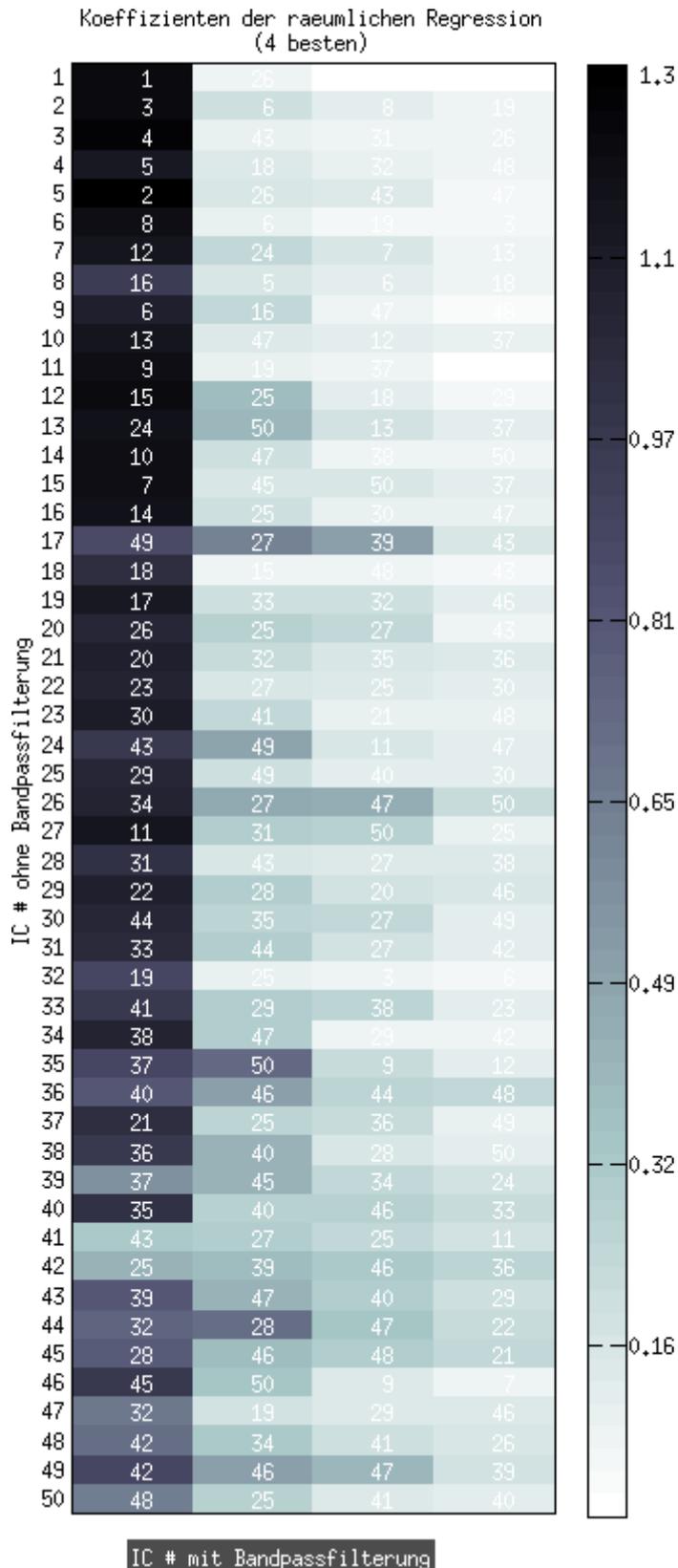


Abbildung 4.1: Multiple Regression der SMs der 50 ICs der ICA mit Bandpassfilter gegen die 50 ICs der ICA ohne Bandpassfilter. In farbkodierter Darstellung werden zeilenweise für jede IC der Analyse ohne Bandpassfilter die 4 größten Regressionskoeffizienten der ICs der Analyse mit Bandpassfilter aufgelistet.

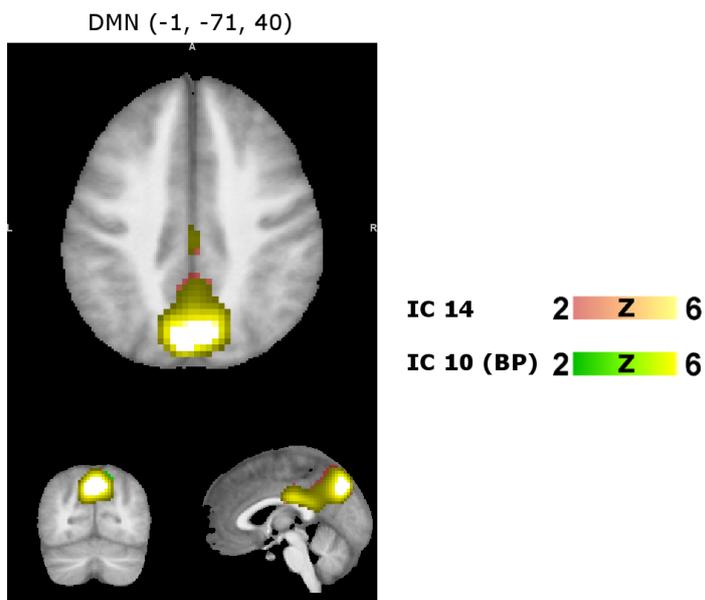


Abbildung 4.2: Überlagerte Darstellung zweier SMs von ICs des DMN aus der ICA mit und ohne Bandpassfilter. Die SMs der korrespondierenden ICs aus den beiden ICAs sind in rot-gelben Farbtöne (IC 14, kein Bandpassfilter) bzw. grünen Farbtöne (IC 10, Bandpassfilter) abgebildet. Die beiden ICs sind in ihrer räumlichen Ausdehnung nahezu identisch und stellen einen Teil des DMN im Precuneus und Gyrus cinguli posterior dar. MNI-Koordinaten (in mm) der sagitalen, koronaren und transversalen Schicht nach rechts-anterior-superior Konvention (RAS) in Klammern.

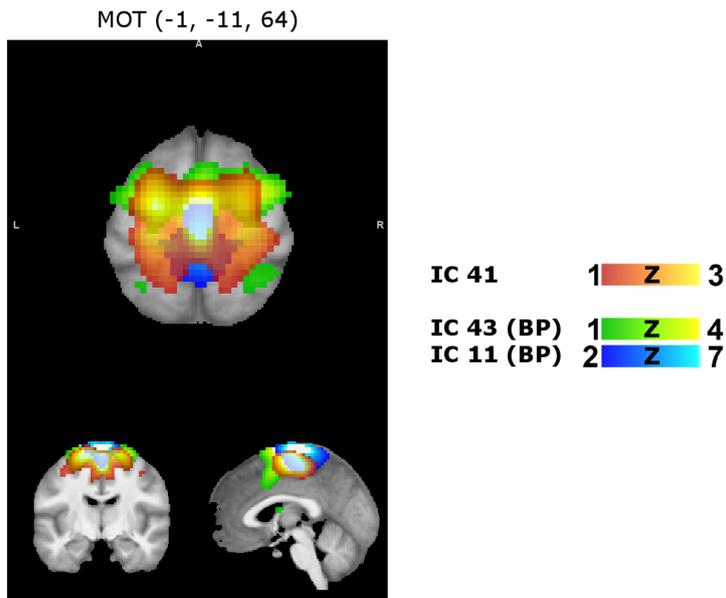


Abbildung 4.3: Überlagerte Darstellung mehrerer SMs von ICs des MOT aus der ICA mit und ohne Bandpassfilter. Die SMs der korrespondierenden ICs aus den beiden ICAs sind in rot-gelben Farbtönen (IC 41, kein Bandpassfilter) bzw. grünen und blauen Farbtönen (ICs 43 und 11, mit Bandpassfilter) abgebildet. Im Zusammenschluss decken die beiden ICs mit Bandpassfilter die Kernregionen der entsprechenden IC ohne Bandpassfilter ab und stellen einen Teil des MOT dar. MNI-Koordinaten (in mm) der sagitalen, koronaren und transversalen Schicht nach RAS-Konvention in Klammern.

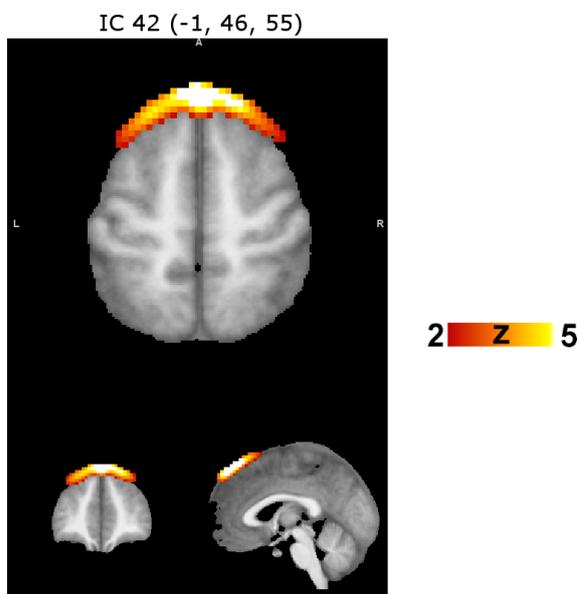


Abbildung 4.4: SM eines Bewegungsartefakts. Bei IC 42 aus der ICA ohne Bandpassfilter handelt es sich wahrscheinlich um ein Bewegungsartefakt. MNI-Koordinaten (in mm) der sagitalen, koronaren und transversalen Schicht nach RAS-Konvention in Klammern.

4 Ergebnisse

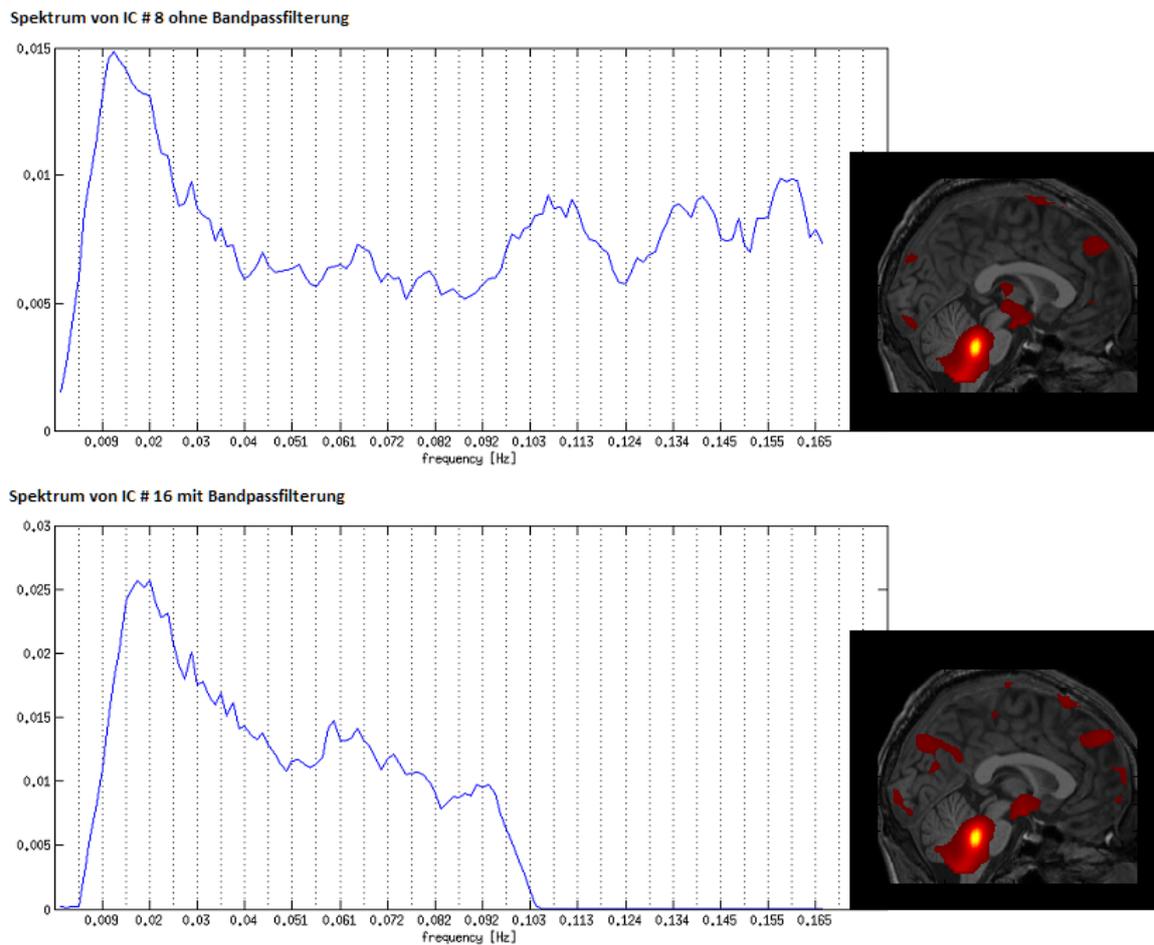


Abbildung 4.5: Frequenzspektren zweier korrespondierender ICs aus der ICA mit und ohne Bandpassfilter. Oben dargestellt ist das Frequenzspektrum des TC von IC 8 der ICA ohne Bandpassfilter sowie die zugehörige SM, unten das Frequenzspektrum der räumlich entsprechenden IC 16 der ICA mit Bandpassfilter. Diese ICs sind im 4. Ventrikel lokalisiert und stellen wahrscheinlich ein durch pulsatilen Liquorfluss hervorgerufenen Störsignal dar.

lokalisierte Quellen.

Die verbliebene Anzahl von 46 ICs wurde mit den 28 RSN-Vorlagen von Allen u. a. verglichen: Für 27 ICs konnte eine meist sehr gute räumliche Übereinstimmung mit einer der 28 RSN-Vorlagen gefunden werden. Unter den übrigen 19 ICs fanden sich teils zusätzliche Subkomponenten eines Ruhenetzwerks aus den Vorlagen, teils wiederum eine Mischung aus einem RSN und einer zuvor beschriebenen Rauschquelle sowie außerdem residuelle Bewegungsartefakte. Schließlich konnte ein weiteres Ruhenetzwerk identifiziert werden, das als Sprachnetzwerk titulierte wurde. Die Bezeichnung des Sprachnetzwerks wurde nach neuropsychologischen Aspekten aufgrund der eingeschlossenen Wernicke-Region gewählt. Zu Sprachnetzwerken finden sich nach Kenntnis des Autors nur wenige Beschreibungen in Resting-State-Studien, die dann v. a. auf eine prächirurgische Lokalisation der verschiedenen Sprachregionen zielen [118].

Insgesamt wurden 34 ICs identifiziert und konnten in 8 Ruhenetzwerke eingeteilt werden. Die Auswahl dieser 34 ICs aus den 75 ICs der Analyse stützte sich auf die visuelle Beurteilung der SMs in Kenntnis der Lokalisation typischer physiologischer Störquellen sowie auf das in Unterabschnitt 3.5.1 beschriebene methodische Vorgehen. Dieses umfasst die Vorauswahl nach dem Cluster-Stabilitäts-Index und nach der fALFF sowie den räumlichen Vergleich mit den RSN-Vorlagen. Die Nomenklatur der Ruhenetzwerke erfolgt nach neurophysiologischen und neuropsychologischen Aspekten gemäß den sensomotorischen und kognitiven Funktionen, die den zugrundeliegenden anatomischen Hirnregionen zugeordnet werden können, oder nach ihrer neuroanatomischen Lage. Die Bedeutung der Ruhenetzwerke ist Gegenstand der aktuellen Forschung. Zu den meisten hier genannten Ruhenetzwerken finden sich detaillierte Beschreibungen unter den im Folgenden genannten Referenzen.

Zu den 34 als RSNs identifizierten ICs wurde eine t-Verteilung aus den SMs der 34 Studienteilnehmer berechnet. In Abbildung 4.6 sind die SMs als t-Verteilung für die in Unterabschnitt 3.5.1 beschriebenen Werte $t > \mu + 4\sigma$ dargestellt. In Tabelle 4.1 sind jeweils die t-Spitzenwerte, Brodmann-Areale und Anzahl der Voxel aufgelistet. Es werden nur Koaktivierungscluster aus mindestens 27 zusammenhängenden Voxeln ($V_c \geq 27 \text{ Voxel} \approx 729 \text{ mm}^3$) und mit starker FC ($t > 10$) erwähnt. Zu den identifizierten Ruhenetzwerken zählen das Basalgangliennetzwerk (BG; IC 19), das auditorische Netzwerk (AUD; ICs 32, 45), das Sprachnetzwerk (LANG; IC 41), das sensomotorische Netzwerk (MOT; ICs 2, 3, 4, 12, 29, 36, 38, 46), das visuelle Netzwerk (VIS; ICs 8, 11, 20, 31, 34, 40, 51, 57), das Default-Mode-Netzwerk (DMN; ICs 17, 21, 56), das Aufmerksamkeitsnetzwerk (ATTN; ICs 18, 22, 28, 37, 50, 59, 62) und das frontale Netzwerk (FRONT; ICs 35, 47, 54, 55). Es folgt eine kurze Beschreibung der identifizierten Ruhenetzwerke.

4 Ergebnisse

Tabelle 4.1: Identifizierte Ruhenetzwerke mit t-Spitzenwerten der SMs. BA, Brodmann-Areal; Vc, Anzahl der Voxel des Clusters; Tmax, t-Spitzenwert des Clusters; CB, Corpus des Ncl. caudatus; MNI-Koordinaten des t-Spitzenwerts (in mm) nach RAS-Konvention.

IC	Region	BA	Vc	Tmax	MNI-Koordinaten		
Basalgangliennetzwerk							
19	Bi Caudate	CB	2561	21,2	-12	6	12
Auditorisches Netzwerk							
32	R Transverse Tem Gyr	41	1738	20,5	54	-24	12
	L Postcentral Gyrus	40	1382	17,4	-60	-24	15
45	R Sup Temporal Gyr	21	1471	20,7	60	-12	-6
	L Sup Temporal Gyr	22	1273	18,7	-54	-24	0
Sprachnetzwerk							
41	L Postcentral Gyrus	40	2962	20,1	-63	-21	24
Sensomotorisches Netzwerk							
2	R Precentral Gyrus	6	1116	20,7	51	-6	30
	L Precentral Gyrus	4	1066	19,4	-54	-9	30
3	R Inf Parietal Lob	40	2016	18,4	42	-27	48
4	L Inf Parietal Lob	40	2035	19,2	-42	-30	51
12	R Paracentral Lobule	4	2567	21,6	9	-33	69
29	L Med Frontal Gyrus	6	1548	18,1	0	-3	72
36	L Mid Frontal Gyrus	6	2019	23,5	-21	24	57
38	R Postcentral Gyrus	2	1169	20,6	60	-24	39
	L Inf Parietal Lob	40	865	18,4	-63	-27	63
	R Inf Frontal Gyrus	9	291	15,5	57	12	21
	L Inf Frontal Gyrus	9	116	12,5	-54	9	24
	R Mid Occipital Gyr	19	94	11,5	57	-60	-6
	L Mid Occipital Gyr	19	60	10,6	-54	-63	-3
46	L Insula	13	40	11,2	-36	-3	15
	L Sup Frontal Gyrus	6	570	18,1	-6	3	69
	R Precentral Gyrus	6	484	14,7	45	-6	39
	L Precentral Gyrus	4	388	12,8	-48	-9	45
	R Insula	13	173	12,2	48	12	0

Tabelle 4.1: Identifizierte Ruhenetzwerke mit t-Spitzenwerten der SMs. BA, Brodmann-Areal; Vc, Anzahl der Voxel des Clusters; Tmax, t-Spitzenwert des Clusters; CB, Corpus des Ncl. caudatus; MNI-Koordinaten des t-Spitzenwerts (in mm) nach RAS-Konvention.

IC	Region	BA	Vc	Tmax	MNI-Koordinaten		
	L Insula	13	144	10,6	-48	9	0
Visuelles Netzwerk							
8	R Mid Occipital Gyr	19	1776	18,2	54	-57	-6
	L Fusiform Gyrus	37	1470	15,3	-54	-63	-12
11	R Lingual Gyrus	18	1819	19,8	6	-90	-12
20	R Lingual Gyrus	18	3327	21,2	3	-87	0
31	R Cuneus	19	1506	20,5	15	-78	36
34	R Fusiform Gyrus	19	952	15,9	42	-81	-9
	L Inf Occipital Gyr	18	949	15,8	-36	-87	-12
40	L Cuneus	18	1718	17,5	-18	-90	24
51	L Lingual Gyrus	18	1919	16,7	-24	-75	-15
57	R Mid Occipital Gyr	18	2081	16,6	27	-93	18
Default-Mode-Netzwerk							
17	L Precuneus	31	2036	27,5	-3	-69	33
	L Angular Gyrus	39	75	10,5	-36	-57	45
21	R Anterior Cingulate	32	1603	29,6	3	45	-6
	R Pos Cingulate	30	1589	24,0	9	-51	18
56	L Angular Gyrus	39	547	21,7	-45	-69	33
	R Mid Temporal Gyr	39	447	19,7	54	-63	21
Aufmerksamkeitsnetzwerk							
18	R Sup Parietal Lob	7	1268	20,8	24	-51	66
	L Sup Parietal Lob	5	1225	22,4	-21	-39	66
	R Sup Temporal Gyr	39	2255	23,6	54	-54	15
22	L Sup Temporal Gyr	39	709	14,8	-51	-54	12
	R Precuneus	7	131	11,6	6	-51	48
	R Inf Parietal Lob	40	1065	27,7	51	-51	39
28	R Mid Frontal Gyrus	8	879	16,0	45	24	42
	R Inf Temporal Gyrus	20	277	12,3	60	-36	-21

4 Ergebnisse

Tabelle 4.1: Identifizierte Ruhenetzwerke mit t-Spitzenwerten der SMs. BA, Brodmann-Areal; Vc, Anzahl der Voxel des Clusters; Tmax, t-Spitzenwert des Clusters; CB, Corpus des Ncl. caudatus; MNI-Koordinaten des t-Spitzenwerts (in mm) nach RAS-Konvention.

IC	Region	BA	Vc	Tmax	MNI-Koordinaten		
37	R Cingulate Gyrus	31	90	12,2	6	-30	39
	R Precuneus	19	2209	19,4	33	-72	39
	R Inf Temporal Gyrus	20	222	14,3	57	-54	-12
	L Precuneus	7	188	10,7	-21	-57	54
50	L Sup Temporal Gyr	39	1209	21,6	-45	-57	36
	R Inf Parietal Lob	40	617	14,3	51	-51	48
	L Mid Temporal Gyrus	21	308	13,1	-63	-30	-6
	L Mid Frontal Gyrus	10	269	13,9	-45	54	-3
59	L Mid Frontal Gyrus	6	192	11,5	-42	18	45
	L Mid Occipital Gyr	19	1806	19,1	-30	-87	24
	L Inf Temporal Gyrus	20	406	14,9	-57	-57	-12
	R Sup Parietal Lob	7	307	12,9	27	-63	51
62	L Anterior Cingulate	24	1974	25,7	0	36	15
	L Extra-Nuclear	13	305	16,2	-27	21	-12
	R Extra-Nuclear	47	274	15,3	39	21	-9
Frontales Netzwerk							
35	R Mid Frontal Gyrus	10	899	19,6	39	54	0
	L Mid Frontal Gyrus	10	524	18,3	-30	54	-3
47	L Mid Frontal Gyrus	9	1280	19,4	-48	24	27
	R Mid Frontal Gyrus	9	125	12,5	54	33	27
	L Inf Parietal Lob	40	92	10,6	-39	-51	48
	L Med Frontal Gyrus	6	42	11,5	-6	21	45
54	L Mid Frontal Gyrus	47	1990	22,8	-48	36	-6
	R Inf Frontal Gyrus	13	177	13,8	51	27	-6
55	R Mid Frontal Gyrus	9	1139	21,5	48	24	27
	L Mid Frontal Gyrus	9	170	13,0	-45	18	27
	L Sup Frontal Gyrus	6	84	13,3	0	15	48

4.2 Identifizierte Ruhenetzwerke

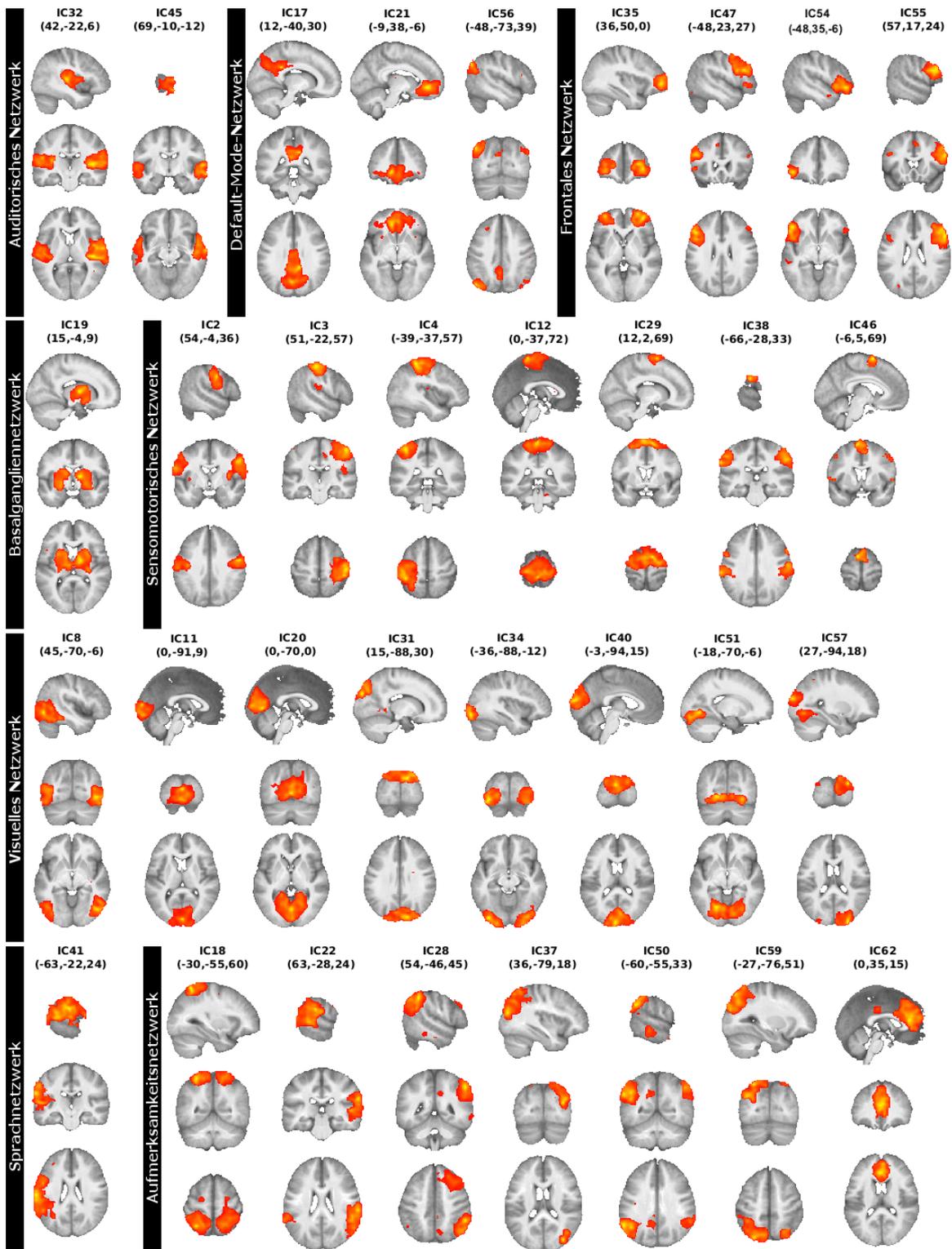


Abbildung 4.6: SMs der 34 als RSNs identifizierte ICs. Es wurde die t -Verteilung über alle Studienteilnehmer berechnet und mit $t > \mu + 4\sigma$ gemäß Unterabschnitt 3.5.1 begrenzt. MNI-Koordinaten (in mm) der sagitalen, koronaren und transversalen Schicht nach RAS-Konvention in Klammern.

4.2.1 Das Basalgangliennetzwerk

Das Basalgangliennetzwerk dehnt sich in IC 19 beidseits über das Putamen, den Globus pallidus sowie Teile des Nucleus caudatus und des Thalamus⁴ aus. Damit deckt es – mit Ausnahme der Substantia nigra – alle wichtigen Strukturen der Basalganglien ab. Zusätzlich sind in großen Teilen der Thalamus sowie der Parahippocampus eingeschlossen.

In einer früheren Beschreibung dieses Netzwerks wurde ihm primär die Funktion des motorischen Kontrollregelkreises adressiert [100]. Die komplexe funktionelle Bedeutung der Basalganglien ist jedoch vermutlich nicht nur in der Auswahl von Bewegungsprogrammen und Steuerung von Bewegungsabläufen zu sehen, sondern dehnt sich entsprechend ihrer funktionellen Anatomie auch auf die Regelung höherer integrativer Exekutivfunktionen aus, die bspw. Spontaneität, Affekt, Antrieb und Antizipation miteinbeziehen [130]. Insofern ist wohl die beobachtete Koaktivierung von Teilen des Parahippocampus und der Amygdala-Region in der hier identifizierten IC zu erklären. Die Basalganglien und der Thalamus scheinen ebenso eine Rolle in der Funktion des verbalen episodischen Gedächtnisses zu spielen [131].

4.2.2 Das auditorische Netzwerk

Das auditorische Netzwerk liegt mit IC 32 beidseits in der Region der Sylvischen Fissur und schließt die Gyri temporales transversi (Heschlsche Querwindungen, BA 41), große Teile des Gyrus temporalis superior, der Insula und den Inferioren Pol des Gyrus postcentralis ein. Zusätzlich existiert beidseits ein Knotenpunkt im medialen Gyrus frontalis, angrenzend an den Lobulus paracentralis. IC 45 deckt beidseits fast den gesamten Gyrus temporalis superior mit dem Sulcus temporalis superior (BA 22, 41, 42) ab.

Der primäre auditorische Kortex (Heschlsche Querwindungen) in der Tiefe der Sylvischen Fissur wird bilateral und vollständig durch die IC 32 repräsentiert. In Ihrer Stärke sind die Koaktivierungen leicht nach rechts lateralisiert. Die Maxima sind beidseits dort lokalisiert, wo eher anhaltende als transiente Antworten auf auditive Stimuli im BOLD-Signal eines fMRT-Experiments zu beobachten waren [108]. Diese Einteilung lässt auch Parallelen zur hierarchischen Organisation der primären Hörrinde in eine Kern- und Gürtelregion vermuten [128]. Den auditorischen Assoziationskortex erfasst IC 45 mit Ausdehnung über beide Gyri temporales superiores inklusive der gleichnamigen Sulci. Metaanalytisch wurde hier insbesondere ein für die Sprachperzeption sensibles Kortexareal (franz. „cortex auditive sensible au langage“) beschrieben [102]. Außerdem konnte gezeigt werden, dass eine Lateralisation nach links für Reize mit verbalem Inhalt und nach rechts für nicht-phonetische Geräusche besteht [113].

4.2.3 Das Sprachnetzwerk

Das Sprachnetzwerk erstreckt sich mit IC 41 nur in der linken Hemisphäre in Form eines eher inhomogenen Clusters über den posterioren Teil des Gyrus temporalis superior (BA 22), den angrenzenden Gyrus supramarginalis (BA 40) und weiter nach rostral über den Gyrus postcentralis (BA 3, 43) sowie den Gyrus praecentralis (BA 6).

Das hier identifizierte Sprachnetzwerk besitzt ein lokales Maximum in der sogenannten Wernicke-Region (kaudale BA 22), dem sensorischen Sprachzentrum [36]. Zusammen mit der Broca-Region im Frontallappen – dem motorischen Sprachzentrum – handelt es sich dabei um die ältesten Beschreibungen funktioneller Hirnregionen, die sich auf die Untersuchung von Patienten mit lokalen Hirnläsionen und dadurch bedingten Aphasien stützte [126]. Die kortikale Repräsentation der Sprache weist bei den meisten Menschen eine eindeutige Lateralisation in eine sprachdominante Hemisphäre auf. Bei rund 90% der Rechtshänder ist die linke Hemisphäre sprachdominant, bei Links- und Beidhändern ohne klinischen Hinweis auf eine Hirnläsion findet sich ebenso zu 64% eine Links-Lateralisation [16]. Die Lokalisation des Sprachnetzwerks ist für die neurochirurgische Planung von besonderer Bedeutung. Mittels SCA von fMRT-Messungen im Ruhezustand wurde bereits die FC der Sprachzentren nachgewiesen [29, 54]. Erste Versuche, die kortikalen Sprachareale mittels datengestützter ICA zu lokalisieren, wurden unternommen und zeigen teilweise Übereinstimmungen mit den hier identifizierten Regionen (v. a. der Gyrus temporalis superior)[118].

4.2.4 Das sensomotorische Netzwerk

Das sensomotorische Netzwerk besteht mit IC 2 beidseits aus großen Teilen des Gyrus prä- und postcentralis (BA 4, 6, 3) und einem Knotenpunkt im Lobulus quadrangularis (Lobus anterior) der rechten Kleinhirnhemisphäre. Die zueinander symmetrischen ICs 3 und 4 schließen sich jeweils in einer Hemisphäre nach superior im Gyrus prä- und postcentralis (BA 3, 4, 40) an, mit Maxima im Gyrus postcentralis und lokalen Maxima in der ipsilateralen Insula (BA 13) und dem medialem Gyrus frontalis superior (BA 6). Zudem weisen sie jeweils einen Knotenpunkt im Lobulus quadrangularis der kontralateralen Kleinhirnhemisphäre auf. IC 4 besitzt eine zusätzliche Koaktivierung im kontralateralen Gyrus postcentralis (BA 3). IC 12 ergänzt den Bereich der Mantelkante mit dem Lobulus paracentralis (BA 4, 6). IC 38 verfügt über mehrere verteilte Knotenpunkte, die größtenteils symmetrisch auftreten. Dazu zählt beidseits der Lobulus parietalis inferior (BA 40), die Pars opercularis des Gyrus frontalis inferior (BA 9), die Insula (BA 13) und der Gyrus occipitalis medius (BA 19). IC 46 besitzt einen zentralen Knotenpunkt, der durch IC 29

4 Ergebnisse

und 33 ergänzt wird und sich am Interhemisphärenspalt beidseits über den Gyrus frontalis superior (BA 6) ausdehnt, und symmetrische Koaktivierungen im mittleren Bereich des Gyrus präcentralis (BA 6, 4) sowie am inferioren Ende mit Übergang in die Insula (BA 44, 13).

Die ICs 2, 3, 4 und 12 repräsentieren weite Teile des primär-motorischen und primär-sensorischen Kortex. Zudem bestehen Koaktivierungen im Lobus anterior des Kleinhirns, die sich im Falle von IC 2 bilateral symmetrisch (wovon die linke allerdings mit 22 Voxeln Größe nicht den Beschreibungskriterien genügt) bzw. von IC 3 und 4 einseitig kontralateral darstellen. Dieses Ergebnis steht in Einklang zu bisherigen Beschreibungen kortikozerebellärer Verbindungen [72, 84]. Interessanterweise werden in IC 38 u. a. sowohl sensorische Assoziationsareale (Gyrus postcentralis, Gyrus parietalis inferior) und prämotorische Areale (Pars opercularis des Gyrus frontalis inferior) zusammengefasst und bilden unter Aussparung eines Streifens um den Sulcus centralis jeweils distinkte, funktionell verbundene Cluster. Die wesentliche Repräsentation des supplementär-motorischen Kortex findet sich in ICs 46 und 29 (hochfrontal und Mantelkante). Unter den beschriebenen ICs sind alle Regionen (Motorkortex der Finger, Lobulus paracentralis, prä- und supplementär-motorische Areale) vertreten, die Biswal in seiner Vorreiterstudie nachweisen konnte [15].

4.2.5 Das visuelle Netzwerk

Das visuelle Netzwerk erfasst in den ICs 8, 11, 20, 31, 34, 40, 51 und 57 nahezu den gesamten visuellen Kortex (BA 17, 18, 19) im Okzipitallappen.

Das Visuelle System – überwiegend im Okzipitallappen des Gehirns angesiedelt – wird von den 8 identifizierten ICs größtenteils abgedeckt. Das primäre visuelle Areal sowie assoziative visuelle Areale (V1–3) werden von den ICs 11, 20 und 34 beschrieben. IC 8 repräsentiert die v. a. für Bewegungswahrnehmung verantwortliche Region V5. In ICs 31, 40, 51 und 57 lässt sich der dorsale visuelle Pfad erkennen, während der ventrale Pfad in IC 20 inbegriffen zu sein scheint. Insgesamt ist die Aufteilung in Subnetzwerke im Vergleich zu anderen ICA-Studien mit hoher Modellordnung geringfügig unterschiedlich, zusammengefasst wird jedoch annähernd der gleiche Raum abgedeckt [3, 111].

4.2.6 Das Default-Mode-Netzwerk

Das Default-Mode-Netzwerk konnte mit seinen typischen Hauptknotenpunkten dem Precuneus, posterioren Cingulum (PCC) und retrosplenialen Kortex (rspC; BA 31, 23, 29, 30) in den ICs 17 und 56, dem Gyrus angularis des Lobulus parietalis inferior (IPL; BA 39) in

IC 17 unilateral links bzw. in IC 56 beidseits mit angrenzendem Gyrus temporalis medius (BA 39) und dem anterioren Cingulum (ACC; BA 32) mit angrenzendem Gyrus frontoorbitalis medius (BA 10) als Teile des ventro-medialen präfrontalen Kortex (vmPFC) in IC 21 identifiziert werden.

Alle anatomische Kernregionen des Default-Mode-Netzwerks konnten unter den ICs dieser Gruppen-ICA identifiziert werden [18]: Den medialen Teil bilden der vmPFC mit ACC und Ausdehnung in den orbitofrontalen Kortex in IC 21 sowie PCC und rspC in IC 17 und 56. Den lateralen Teil bilden der IPL mit Übergang in den benachbarten Gyrus temporalis medius ebenfalls in IC 17 und 56. Unter den assoziativen Arealen des Default-Netzwerks können Teile des Parahippocampus in IC 56 nachgewiesen werden. Hervorzuheben ist die Existenz koaktivierter Sekundärcluster in jeder IC dieses Netzwerks (s. Tabelle 4.1), die mit einer anderen Kernregion überlappen und somit eine starke interregionale FC innerhalb einer und zwischen den ICs des Default-Mode-Netzwerks ausdrückt. Das Default-Mode-Netzwerk ist von fundamentaler neuropsychologischer Bedeutung [92]. Ihm werden selbstreferenzielle, introspektive und empathische Funktionen zugesprochen. Desweiteren wird vermutet, dass das Default-Mode-Netzwerk als Teil des proaktiven Gehirns ständig Vorhersagen trifft, die über die Herstellung von Analogien zwischen eingehenden Informationen und episodischen Erinnerungen helfen sollen, auf neue Situationen vorzubereiten und die optimale Reaktion zu antizipieren [8].

4.2.7 Das Aufmerksamkeitsnetzwerk

Das Aufmerksamkeitsnetzwerk fasst fünf Unternetzwerke zusammen: Das sogenannte zentrale Exekutivnetzwerk ist ein fronto-parietales Netzwerk mit nahezu symmetrischem Aufbau der beiden ICs 28 und 50. Es besteht aus dem ersten Kernknotenpunkt im posterioren parietalen Kortex mit Maxima im rechten IPL (BA 40) bzw. im linken Gyrus temporalis superior (BA 39) und dem zweiten Kernknotenpunkt im dorsolateralen präfrontalen Kortex (dlPFC) mit Maxima im jeweils ipsilateralen Gyrus frontalis medius (BA 8, 6). Zusätzlich existiert FC zum rechten Gyrus temporalis inferior (BA 20) und zum rechten PCC (BA 31) in IC 28 bzw. zum kontralateralen IPL (BA 40), zum linken Gyrus temporalis medius (BA 21) und zum linken Frontalpol (BA 10) in IC 50. Das dorso-parietale Netzwerk ist vergleichbar aufgebaut aus den zwei lateralisierten, zueinander symmetrischen ICs 37 und 59. Ihre Kernregionen liegen im Sulcus intraparietalis (IPS) mit Maxima im rechten Precunes bzw. im linken Gyrus occipitalis medius (BA 19). Es besteht FC zum jeweils kontralateralen Cluster mit Maxima im linken Precuneus bzw. im rechten Lobulus parietalis superior (BA 7) sowie zu einem weiterem Knotenpunkt auf dem ipsilateralen Gyrus temporalis inferior (BA 20). Das sogenannte dorsale Aufmerksamkeitssystem

4 Ergebnisse

besteht aus der hochparietalen IC 18 mit beidseitiger FC im Lobulus parietalis superior und im angrenzenden Precuneus (BA 5, 7). Am temporo-parietalen Übergang liegt IC 22 mit Kernregionen im beidseitigen Gyrus temporalis superior (BA 39) sowie im Interhemisphärenspalt am rechten Precuneus (BA 7). Das sogenannte Saliennetzwerk in IC 62 wird durch Knotenpunkte im ACC (BA 24) und dem beidseitigen anterioren frontoinsulären Kortex (FIC; BA 13) beschrieben.

Das fronto-parietale Kontrollsystem – auch als zentrales Exekutivnetzwerk bezeichnet [115] – wird in wesentlichen Teilen durch die nach rechts lateralisierte IC 28 sowie die größtenteils symmetrische, aber nicht so stark lateralisierte IC 50 abgebildet [121]. Typische Regionen des dorsalen Aufmerksamkeitssystems wie bspw. der Lobulus parietalis superior finden sich in IC 18 [27, 43]. Hierzu zählen auch die als Aufgaben-positiv bezeichneten Regionen um den IPS und den Gyrus temporalis medius in IC 59 und 37, die dem Default-Mode-Netzwerk antikorrelierte Aktivitätsverläufe aufweisen [44]. Diesem System wird eine Bedeutung bei der bewussten Selektion visueller Stimuli und der zielgerichteten Suche nach diesen zugesprochen. Der Lobulus parietalis superior mit angrenzendem Precuneus (IC 18) scheint für die Ausrichtung der Aufmerksamkeit im Raum verantwortlich zu sein, nicht nur wenn zielgerichtete Bewegungen ausgeführt werden sollen, sondern auch ohne motorische Antworten [23]. In der rechten temporo-parietalen Übergangzone (IC 22) liegt zu einem wesentlichen Teil ein System, das in einem Zustand erhöhter Alarmbereitschaft aktiviert wird [41]. Bilaterale Aktivierung der temporo-parietalen Übergangzone (IC 22) konnte am ehesten mit orientierenden Funktionen assoziiert werden, also wenn die Aufmerksamkeit von einem räumlich falsch dargebotenen Hinweisreiz abgewendet und neu ausgerichtet werden musste [26, 27]. Der ACC und anteriore FIC (IC 62) bilden ein System zur Bearbeitung von Konflikten und anspruchsvollen Aufgaben [38, 67, 99]. Diese beiden Regionen werden auch unter dem Begriff Saliennetzwerk zusammengefasst, da sie sich in Antwort auf verschiedene Formen salienter (aus dem Kontext „hervorspringende“) Reize koaktivieren [107]. Der ACC alleine stellt eine Kernregion des sogenannten Exekutivnetzwerks dar [41]. Dieses scheint eine Rolle in der Bearbeitung von Konflikten zu spielen und im Bedarfsfall durch die Zuteilung zusätzlicher Kontrollkapazitäten Fehler zu verhindern [87].

4.2.8 Das frontale Netzwerk

Das frontale Netzwerk liegt überwiegend im präfrontalen Kortex (PFC): Der laterale PFC wird in den beiden lateralisierten und annähernd symmetrischen ICs 47 und 55 erfasst. Ihre Kernregionen liegen auf dem linken bzw. rechten Gyrus frontalis medius (BA 9) und sie besitzen FC zur jeweils kontralateralen Region. Zusätzlich existiert FC zum medialen

4.3 Unterschiede der funktionellen Konnektivität zw. Patienten u. gesunden Probanden

Gyrus frontalis superior (BA 6) im medialen PFC und zum Lobulus parietalis inferior (BA 40; rechts knapp unterschwellig). Der laterale PFC wird in IC 54 um einen großen Konnektivitätscluster auf dem Gyrus frontalis inferior (BA 45, 47) erweitert, der links deutlich größer als rechts ist und sich über die Sylvische Fissur hinweg auf den Gyrus temporalis medius (BA 21) ausdehnt. Der frontopolare PFC zeigt sich in IC 35 beidseits mit Maxima auf dem Gyrus frontalis medius (BA 10).

Im PFC des menschlichen Gehirns mit seinen lateralen und medialen Anteilen befindet sich das statistische Rechenzentrum für adaptives Verhalten [68]. Nach einem einheitlichen theoretischen Modell werden von ihm die für die Anpassung und Optimierung des Verhaltens notwendigen Funktionen wie Lernen, Planen, logisches Denken und kreative Prozesse erfüllt.

4.3 Unterschiede der funktionellen Konnektivität zwischen Patienten und gesunden Probanden

Mit einem 2-Stichproben-t-Test wurden die SMs der 34 ICs, die zuvor als Bestandteile von 8 Ruhenetzwerken identifiziert werden konnten, auf signifikante Unterschiede der FC zwischen den Patienten und gesunden Probanden untersucht. Das Signifikanzniveau wurde auf die FDR $q = 0,05$ (s. Unterabschnitt 3.5.2) festgelegt und es wurden nur Cluster aus mindestens 5 zusammenhängenden Voxeln ($V_c \geq 5 \text{ Voxel} \approx 135 \text{ mm}^3$) berücksichtigt. Mit der FDR als Proportion der maximal tolerierten Fehler 1. Art (falsch positiv) im Vergleich zur Anzahl der durchgeführten statistischen Tests wird eine Aussage über die statistische Werteverteilung aller untersuchten Voxel gemacht, während im t-Spitzenwert nur die isolierte Information eines statistischen Vergleichs steckt. Abbildung 4.7 bietet eine Übersicht der statistischen Auswertung aller verglichenen ICs. Neben der Darstellung der t-Spitzenwerte (Tmax) und der t-Grenzwerte (Tthr) für ICs mit signifikanten Unterschieden bei der FDR $q = 0,05$ wurde für alle übrigen ICs eine theoretische, minimale FDR (q_{\min}) berechnet, bei der für mindestens ein Voxel die Nullhypothese abgelehnt werden könnte. Für die meisten ICs müssten teils erheblich höhere FDRs toleriert werden, um Unterschiede als signifikant zu deklarieren. Die Ausnahme bilden die ICs 3 (MOT), 17 (DMN) und 28 (ATTN) mit einer sehr niedrigen theoretischen FDR (q_{\min}) für ein einzelnes Voxel. Allerdings finden sich in diesen Fällen keine 5 zusammenhängenden Voxel. Lediglich in IC 62 des Saliennetzwerks (Teil des Aufmerksamkeitsnetzwerks) konnten insgesamt 31 Voxel mit signifikanten Unterschieden bei einem t-Grenzwert $T_{thr} = 3,84$ bestimmt werden. Tabelle 4.2 listet die statistischen Informationen zu diesem Voxelcluster auf. Die Patienten zeigen im Vergleich zu den gesunden Probanden eine verminderte FC

Tabelle 4.2: Signifikante Unterschiede der FC zwischen den Patienten und den gesunden Probanden für die FDR $q = 0,05$. BA, Brodmann-Areal; Vc, Anzahl der Voxel des Clusters; Tmax, t-Spitzenwert des Clusters; MNI-Koordinaten des t-Spitzenwerts (in mm) nach RAS-Konvention; Tthr, t-Grenzwert; Pthr, p-Grenzwert.

IC	Region	BA	Vc	Tmax	MNI-Koordinaten	Tthr	Pthr
Saliennetzwerk (ATTN)							
62	R Insula	13	31	-5,6	36 24 -9	-3,84	0,0005

im rechten FIC (BA 13, 47). In Abbildung 4.8 sind die Voxel oberhalb des t-Grenzwerts überlagert auf die SM der untersuchten IC des Saliennetzwerks (ATTN) zu sehen.

4.4 Korrelationen der funktionellen Konnektivität mit der klinischen Bewertung der Erkrankung

Mit einer einfaktoriellen Varianzanalyse wurden die SMs der 34 ICs, die zuvor als Bestandteile von 8 Ruhenetzwerken identifiziert werden konnten, auf signifikante Korrelationen der FC mit der klinischen Bewertung der Friedreichschen Erkrankung untersucht. Das klinische Rating erfolgte bei den 17 Patienten mit dem PATA-Test und mit dem SARA-Score. Genauso wie bereits in Abschnitt 4.3 beschrieben, wurde das Signifikanzniveau auf die FDR $q = 0,05$ festgelegt und nur Cluster aus mindestens 5 zusammenhängenden Voxeln berücksichtigt. Signifikante Korrelationen mit dem PATA-Wert wurden nur im Saliennetzwerk (ATTN; IC 62) gefunden. Signifikante Korrelationen mit dem SARA-Score fanden sich im Basalganglien- (IC 19), im auditorischen (IC 45), im Sprach- (IC 41), im sensomotorischen (IC 3) und im visuellen Netzwerk (ICs 8, 11, 20, 34).

4.4.1 Korrelationen mit dem PATA-Wert

Analog zu Abbildung 4.7 in Abschnitt 4.3 zeigt Abbildung 4.9 eine Übersicht der statistischen Auswertung der Korrelationen zwischen der FC und dem PATA-Wert für alle 34 untersuchten ICs. Es fanden sich Korrelationen in einigen ICs, die trotz relativ hoher t-Spitzenwerte nicht vollständig den Signifikanzkriterien genügten. So konnte bei den ICs 4 und 46 (MOT) das Kriterium von mindestens 5 zusammenhängenden Voxeln nicht erfüllt werden. In anderen ICs, wie bspw. IC 41 (LANG) oder IC 17 (DMN), zeigte sich trotz relativ hoher t-Spitzenwerte einzelner Voxel eine hohe theoretische Fehlerrate (q_{min}).

Unterschiede der FC zwischen Patienten und gesunden Probanden

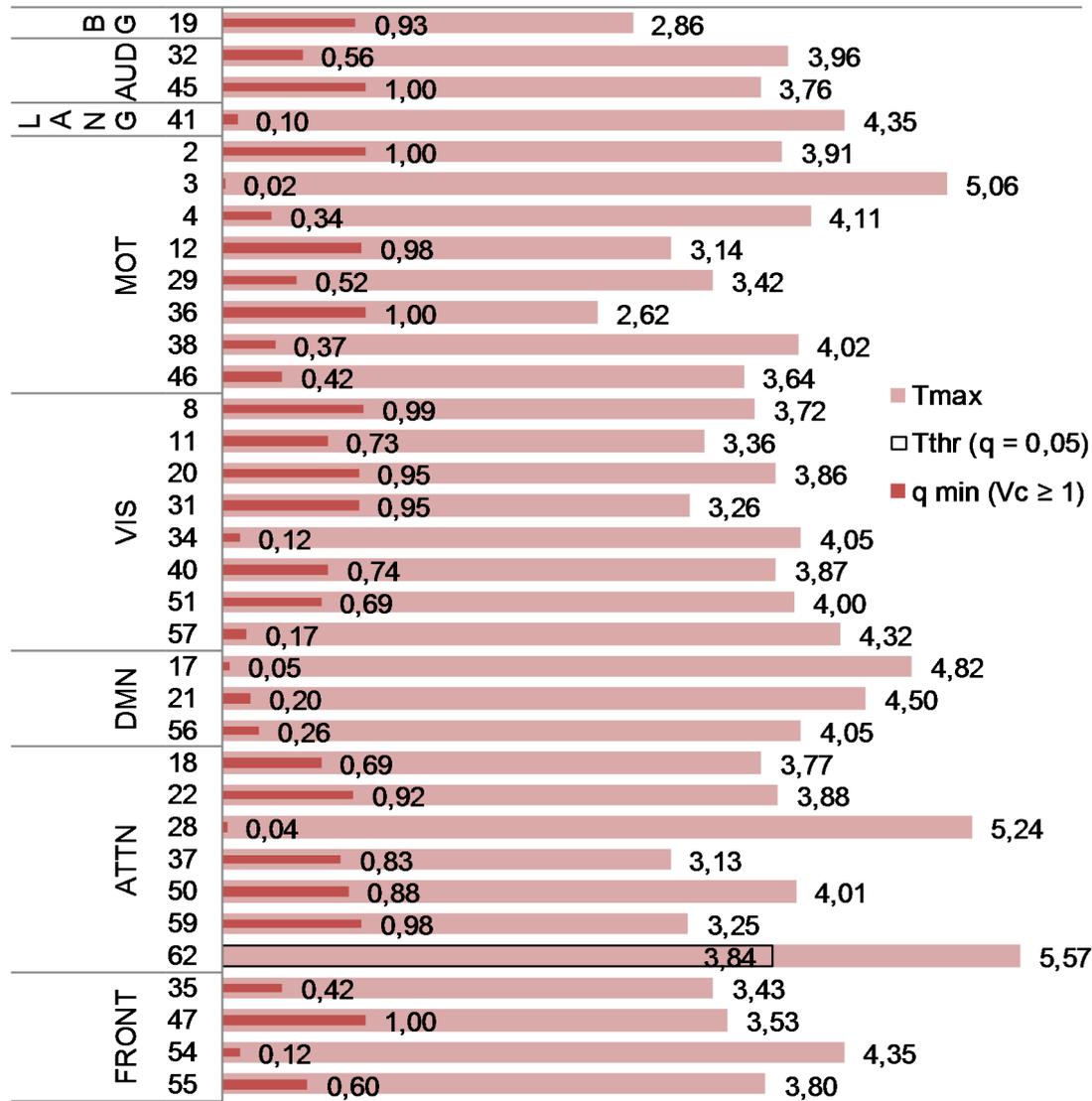


Abbildung 4.7: Statistische Ergebnisse des 2-Stichproben-t-Tests zum Vergleich der FC der 34 RSN-ICs zwischen den Patienten und den gesunden Probanden. Dargestellt sind die t-Spitzenwerte (Tmax) für alle 34 ICs sowie der t-Grenzwert (Tthr), falls für die FDR $q = 0,05$ mindestens 5 zusammenhängende Voxel mit einem Unterschied der FC gefunden wurden. Andernfalls wurde die minimale FDR ($q \text{ min}$) berechnet, ab der mindestens ein Voxel für signifikant erklärt werden könnte.

4 Ergebnisse

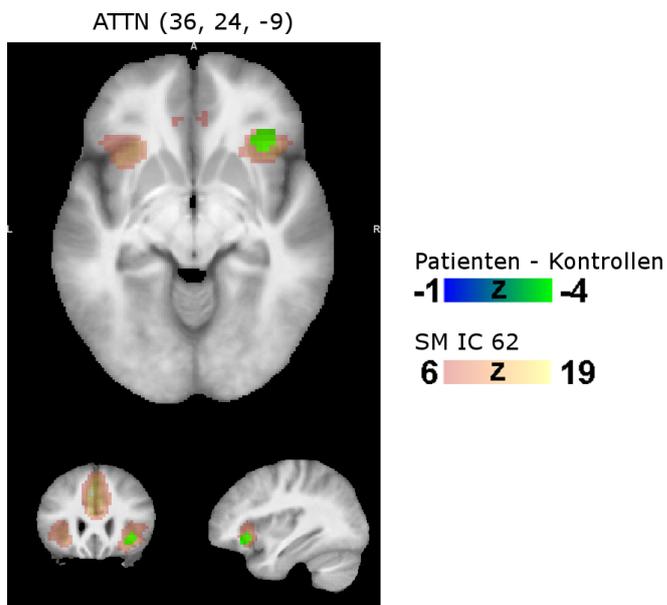


Abbildung 4.8: T-Map der signifikanten Unterschiede der FC zwischen den Patienten und den gesunden Probanden. Die Patienten zeigen im Vergleich zu den gesunden Probanden eine verminderte FC im rechten FIC. Die T-map in grünen Farbtönen ist auf die über alle Studienteilnehmer gemittelte SM der verglichenen IC des Saliennetzwerks (ATTN; IC 62) in rot-gelben Farbtönen überlagert. MNI-Koordinaten (in mm) der sagitalen, koronaren und transversalen Schicht nach RAS-Konvention in Klammern.

4.4 Korrelationen mit der klinischen Bewertung der Erkrankung

Tabelle 4.3: Signifikante Korrelationen der FC der Patienten mit dem PATA-Wert für die FDR $q = 0,05$. BA, Brodmann-Areal; Vc, Anzahl der Voxel des Clusters; Tmax, t-Spitzenwert des Clusters; MNI-Koordinaten des t-Spitzenwerts (in mm) nach RAS-Konvention; Tthr, t-Grenzwert; Pthr, p-Grenzwert.

IC	Region	BA	Vc	Tmax	MNI-Koordinaten	Tthr	Pthr
Saliennetzwerk (ATTN)							
62	R Cingulate Gyrus	32	21	6,2	3 30	4,03	0,0011
	R Med Frontal Gyrus	8	14	6,8	6 30 42		
	L Med Frontal Gyrus	9	10	5,3	-3 48 21		

Es konnten wiederum nur im Saliennetzwerk (ATTN; IC 62) signifikante Korrelationen in insgesamt 49 Voxeln für die FDR $q = 0,05$ und dem daraus bestimmten t-Grenzwert $Tthr = 4,03$ gefunden werden. Tabelle 4.3 listet die statistischen Informationen zu den Voxelclustern auf. Die FC korreliert positiv mit dem PATA-Wert im zingulären Kortex (BA 32) und im Gyrus frontalis medius (BA 8, 9). In Abbildung 4.10 sind die Voxel oberhalb des t-Grenzwerts überlagert auf die SM der untersuchten IC des Saliennetzwerks (ATTN) zu sehen.

Der annähernd lineare Zusammenhang zwischen der FC und dem PATA-Wert wird in Abbildung 4.11 durch die Regressionsgerade verdeutlicht. Die individuellen Konnektivitätswerte der Patienten wurden über die Vc Voxel gemittelt und gegen die PATA-Werte aufgetragen. Zudem wurden die gemittelte FC der Patienten mit der der gesunden Probanden verglichen, da bei diesen kein PATA-Test durchgeführt wurde. Die gemittelte FC der gesunden Probanden liegt höher als die der Patienten.

4.4.2 Korrelationen mit dem SARA-Score

Genauso wie für den PATA-Wert in Unterabschnitt 4.4.1 ist in Abbildung 4.12 eine Übersicht der statistischen Auswertung der Korrelationen zwischen der FC und dem SARA-Score für alle 34 untersuchten ICs zu sehen. Hier zeigten sich u. a. Korrelationen in den ICs 46 (MOT) und 18 (ATTN), die zwar hohe t-Spitzenwerte und eine niedrige FDR aufweisen, jedoch nicht in mindestens 5 zusammenhängenden Voxeln gefunden werden konnten.

Signifikante Korrelationen konnten im Basalganglien- (IC 19), im auditorischen (IC 45), im Sprach- (IC 41), im sensomotorischen (IC 3) und im visuellen Netzwerk (ICs 8, 11, 20, 34) gefunden werden. Tabelle 4.4 listet die statistischen Informationen zu diesen Korrelationen auf. Die FC im linken Gyrus temporalis superior (BA 22) des Sprachnetzwerks korreliert positiv mit dem SARA-Score. Negative Korrelationen mit dem SARA-Score

Korrelationen der FC mit dem PATA-Wert

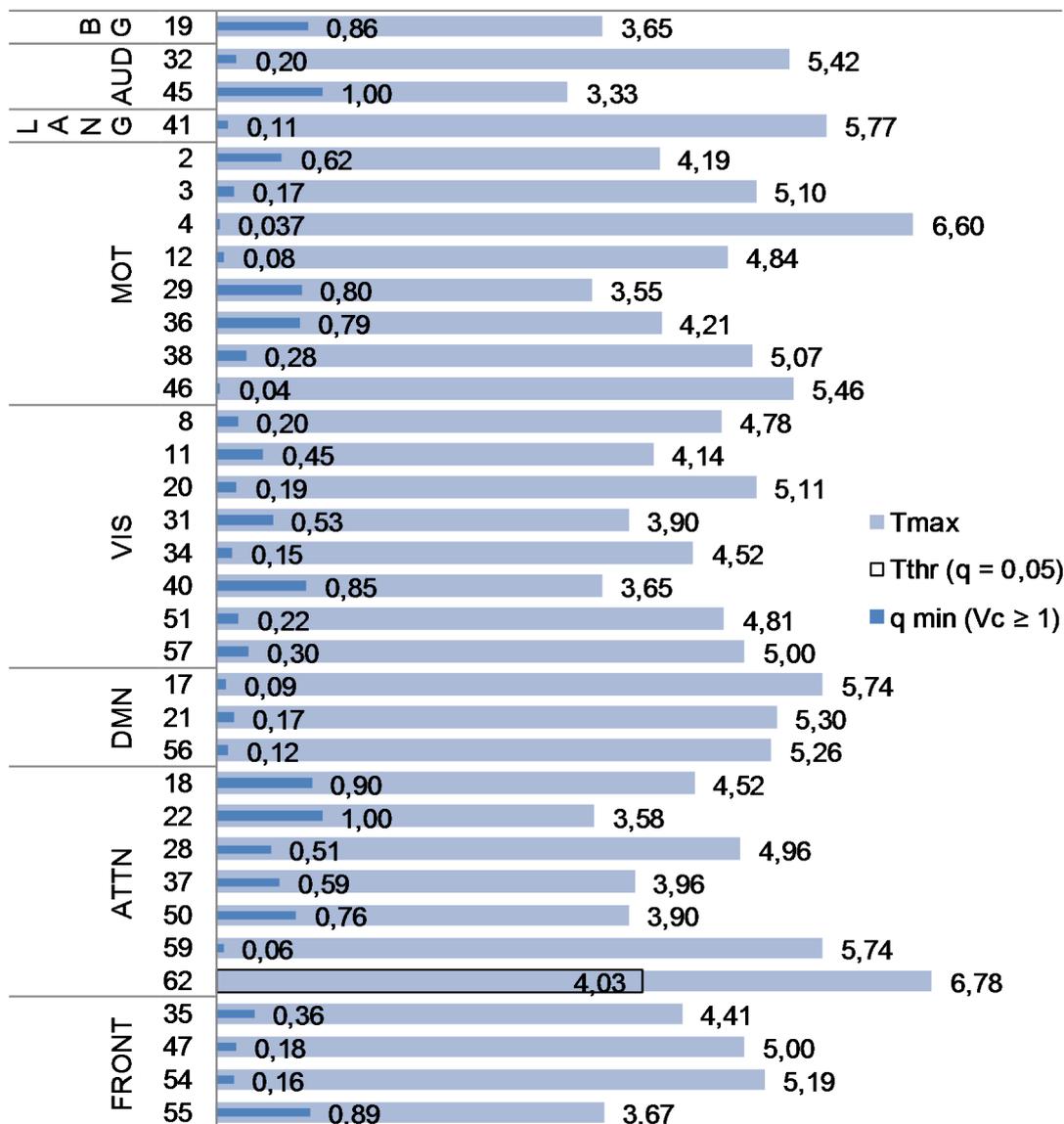


Abbildung 4.9: Statistische Ergebnisse der Untersuchung auf Korrelationen der FC der 34 RSN-ICs mit dem PATA-Wert der Patienten. Dargestellt sind die t-Spitzenwerte (Tmax) für alle 34 ICs sowie der t-Grenzwert (Tthr), falls für die FDR $q = 0,05$ mindestens 5 zusammenhängende Voxel mit einem Unterschied der FC gefunden wurden. Andernfalls wurde die minimale FDR ($q \text{ min}$) berechnet, ab der mindestens ein Voxel für signifikant erklärt werden könnte.

4.4 Korrelationen mit der klinischen Bewertung der Erkrankung

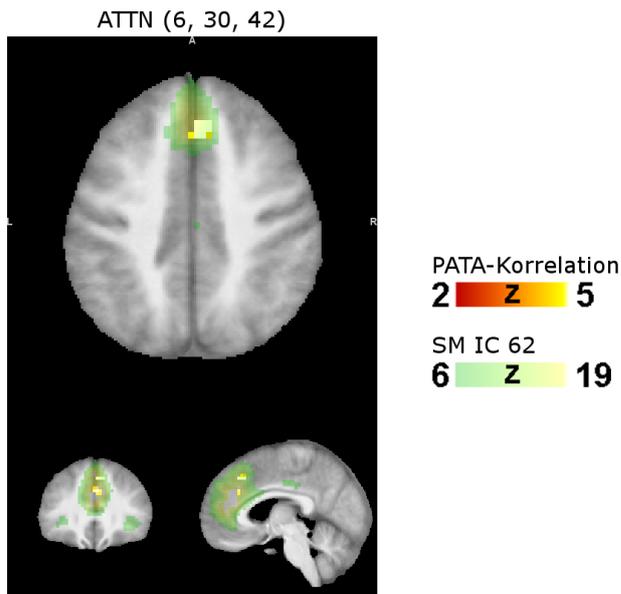


Abbildung 4.10: T-Map der signifikanten Korrelationen der FC mit dem PATA-Wert der Patienten. Die FC in Bereichen des zingulären Kortex und des Gyrus frontalis medius korreliert positiv mit dem PATA-Wert. Die T-map in rot-gelben Farbtönen ist auf die über alle Studienteilnehmer gemittelte SM der untersuchten IC des Saliennetzwerks (ATTN; IC 62) in grünen Farbtönen überlagert. MNI-Koordinaten (in mm) der sagitalen, koronaren und transversalen Schicht nach RAS-Konvention in Klammern.

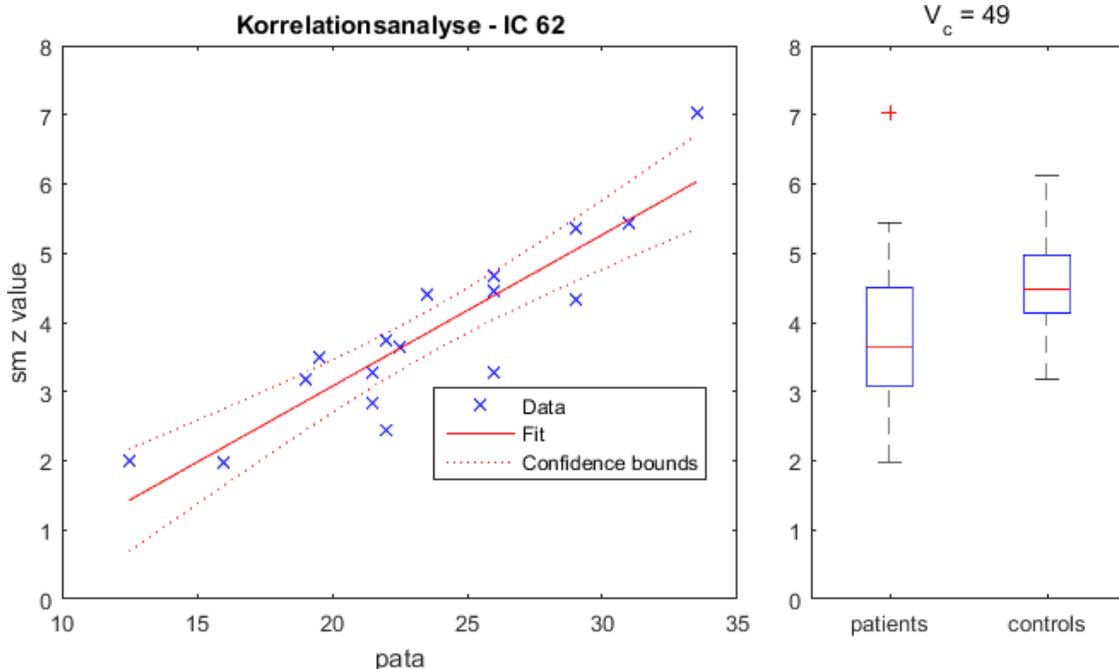


Abbildung 4.11: Lineare Regression der FC im Saliennetzwerk (ATTN; IC 62) gegen den PATA-Wert. Links: Positive Korrelation der FC (sm z value) mit dem PATA-Wert. Rechts: Werte der FC für Patienten und gesunde Probanden, gemittelt über alle V_c Voxel mit signifikanten Korrelationen.

4 Ergebnisse

finden sich im linken Putamen, im linken Gyrus temporalis superior (BA 22), im rechten Gyrus postcentralis (BA 3, 4) und rechten Inselkortex (BA 13). Außerdem zeigen sich negative Korrelationen in großen Teilen des visuellen Netzwerks im linken Gyrus fusiformis (BA 19, 37), im rechten Gyrus temporalis inferior (BA 37), im Gyrus lingualis beidseits (BA 18, 19), im rechten Cuneus (BA 18, 19, 31, 30) und im rechten Gyrus occipitalis medius (BA 18, 17, 19). In Abbildung 4.13 sind alle Voxel oberhalb des jeweiligen t-Grenzwerts überlagert auf die SM der entsprechenden IC zu sehen.

Der annähernd lineare Zusammenhang zwischen der FC und dem SARA-Score ist beispielhaft für das Sprachnetzwerk (IC 41) in Abbildung 4.14, für das sensomotorische Netzwerk (IC 3) in Abbildung 4.15 und für das visuelle Netzwerk (IC 20) in Abbildung 4.16 dargestellt. Die Abbildungen sind gleich gestaltet wie in Unterabschnitt 4.4.1.

Korrelationen der FC mit dem SARA-Score

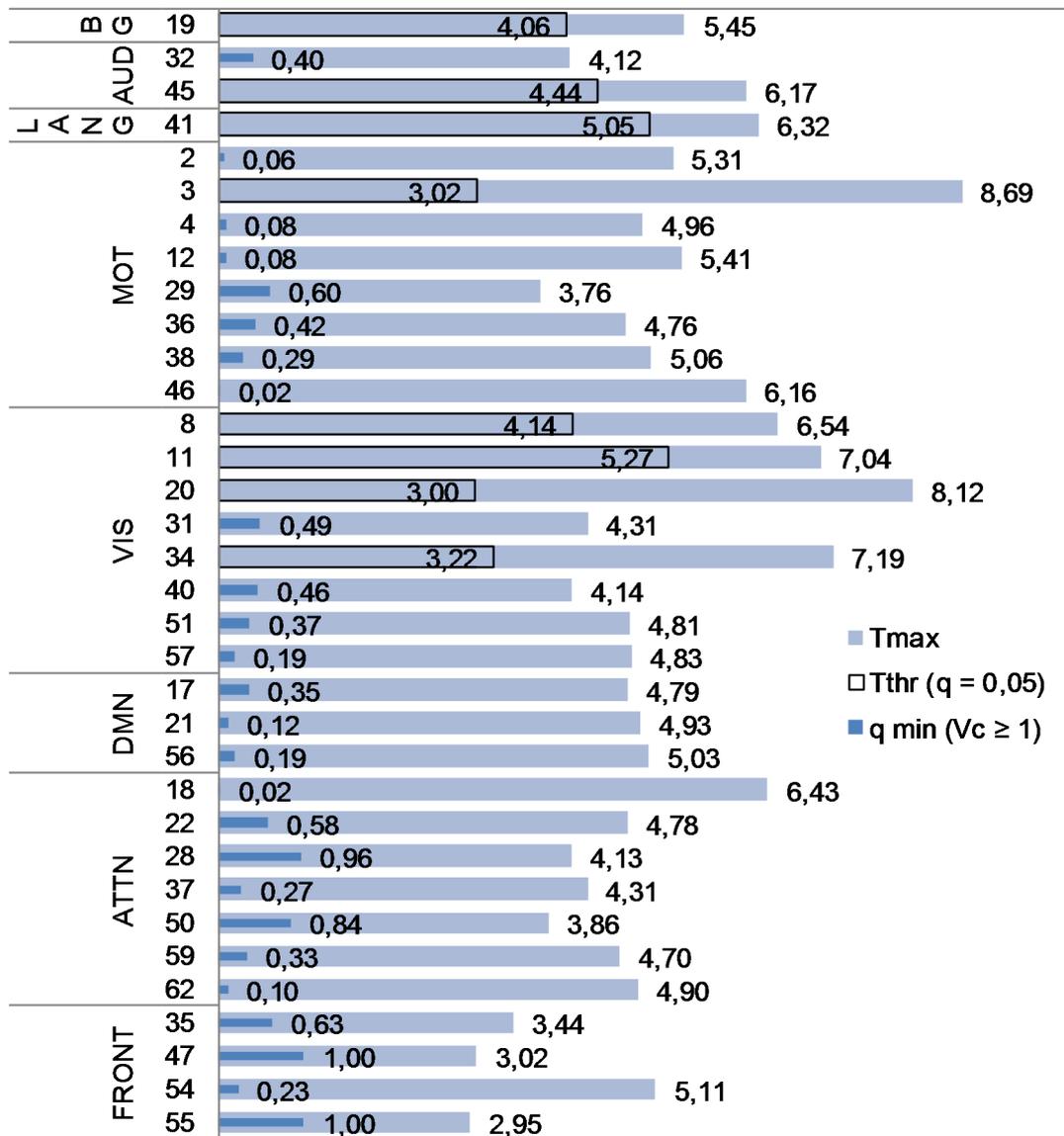


Abbildung 4.12: Statistische Ergebnisse der Untersuchung auf Korrelationen der FC der 34 RSN-ICs mit dem SARA-Score der Patienten. Dargestellt sind die t-Spitzenwerte (Tmax) für alle 34 ICs sowie der t-Grenzwert (Tthr), falls für die FDR $q = 0,05$ mindestens 5 zusammenhängende Voxel mit einem Unterschied der FC gefunden wurden. Andernfalls wurde die minimale FDR (q min) berechnet, ab der mindestens ein Voxel für signifikant erklärt werden könnte.

4 Ergebnisse

Tabelle 4.4: Signifikante Korrelationen der FC der Patienten mit dem SARA-Score für die FDR $q = 0,05$. Die Korrelationen in den ICs 11 und 20 (VIS) bilden einen gemeinsamen Cluster. BA, Brodmann-Areal; Vc, Anzahl der Voxel des Clusters; Tmax, t-Spitzenwert des Clusters; MNI-Koordinaten des t-Spitzenwerts (in mm) nach RAS-Konvention; Tthr, t-Grenzwert; Pthr, p-Grenzwert; P, Putamen.

IC	Region	BA	Vc	Tmax	MNI-Koordinaten	Tthr	Pthr
<i>positive SARA-Korrelationen</i>							
Sprachnetzwerk							
41	L Sup Temporal Gyr	22	5	6,3	-51 -42 18	5,05	0,0001
<i>negative SARA-Korrelationen</i>							
Basalgangliennetzwerk							
19	L Lentiform Nucleus	P	47	-5,5	-30 -15 0	-4,06	0,001
Auditorisches Netzwerk							
45	L Sup Temporal Gyr	22	12	-5,3	-60 -18 3	-4,44	0,0005
	L Sup Temporal Gyr	22	11	-6,2	-60 -6 3		
Sensomotorisches Netzwerk							
3	R Postcentral Gyrus	3	300	-8,7	45 -15 54	-3,02	0,0086
	R Insula	13	5	-3,8	45 -24 21		
Visuelles Netzwerk							
8	L Fusiform Gyrus	19	37	-6,5	-48 -72 -9	-4,14	0,0009
	R Inf Temporal Gyrus	37	7	-5,5	57 -69 3		
11	R Ligual Gyrus	18	(540)	-7,0	6 -84 -3	-5,27	0,0001
20	R Cuneus	18	540	-8,1	15 -72 30	-3,00	0,009
34	R Mid Occipital Gyr	18	121	-7,2	30 -84 -9	-3,22	0,0058
	L Lingual Gyrus	18	70	-5,7	-21 -84 -6		
	L Lingual Gyrus	18	6	-3,6	-12 -84 -6		

4.4 Korrelationen mit der klinischen Bewertung der Erkrankung

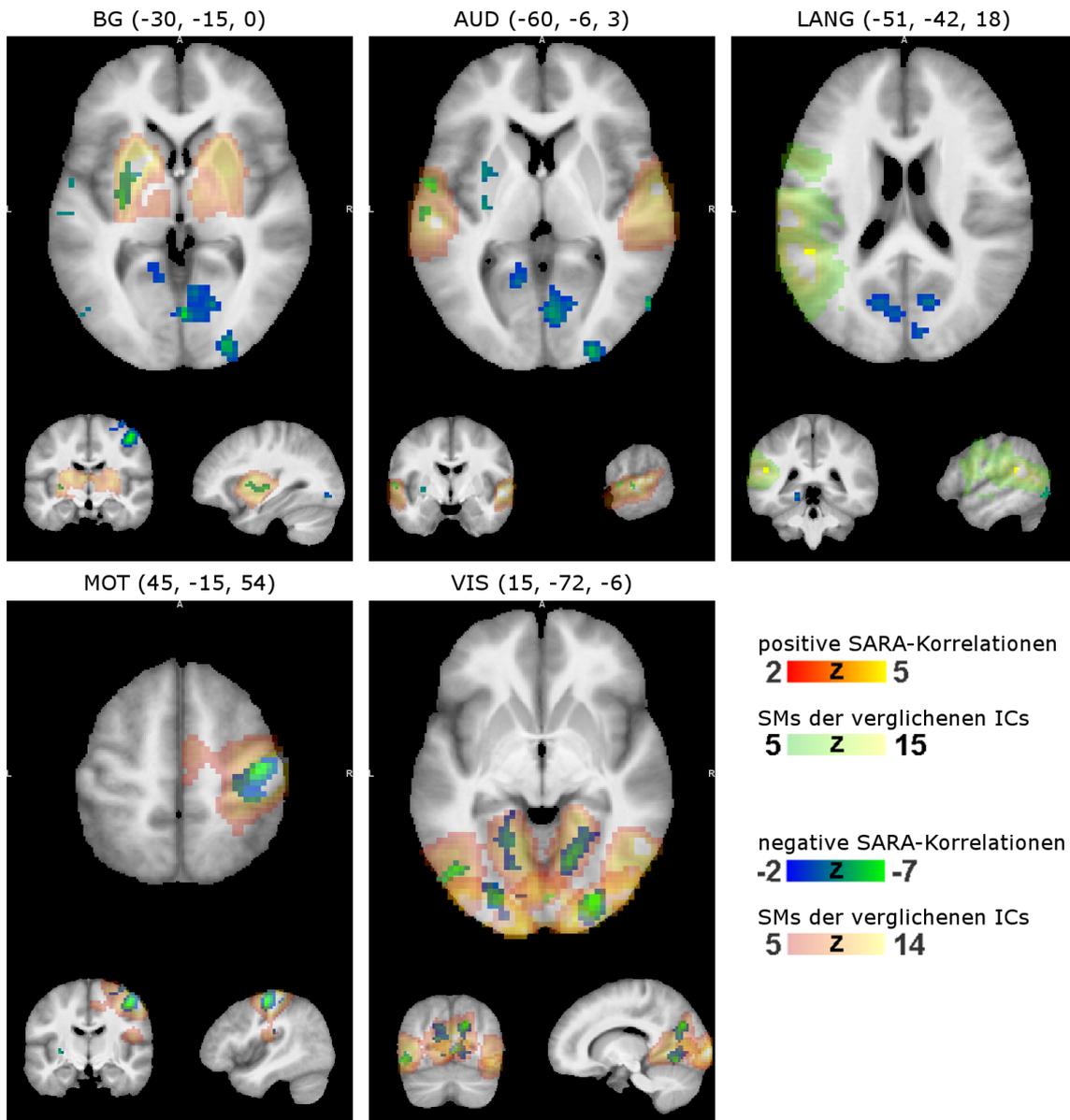


Abbildung 4.13: T-Maps aller signifikanten Korrelationen der FC mit dem SARA-Score der Patienten. Positive Korrelationen finden sich im Sprachnetzwerk (LANG; IC 41), negative Korrelationen im Basalganglien- (BG; IC 19), auditorischen (AUD; IC 45), sensomotorischen (MOT; IC 3) und visuellen Netzwerk (VIS; ICs 8, 11, 20, 34). Für positive Korrelationen sind die T-Maps in rot-gelben Farbtönen auf die über alle Studienteilnehmer gemittelten SMs der untersuchten ICs des jeweiligen RSN in grünen Farbtönen überlagert. Für negative Korrelationen sind die T-Maps in blau-grünen Farbtönen auf die entsprechenden SMs in blass rot-gelben Farbtönen überlagert. MNI-Koordinaten (in mm) der sagitalen, koronalen und transversalen Schicht nach RAS-Konvention in Klammern.

4 Ergebnisse

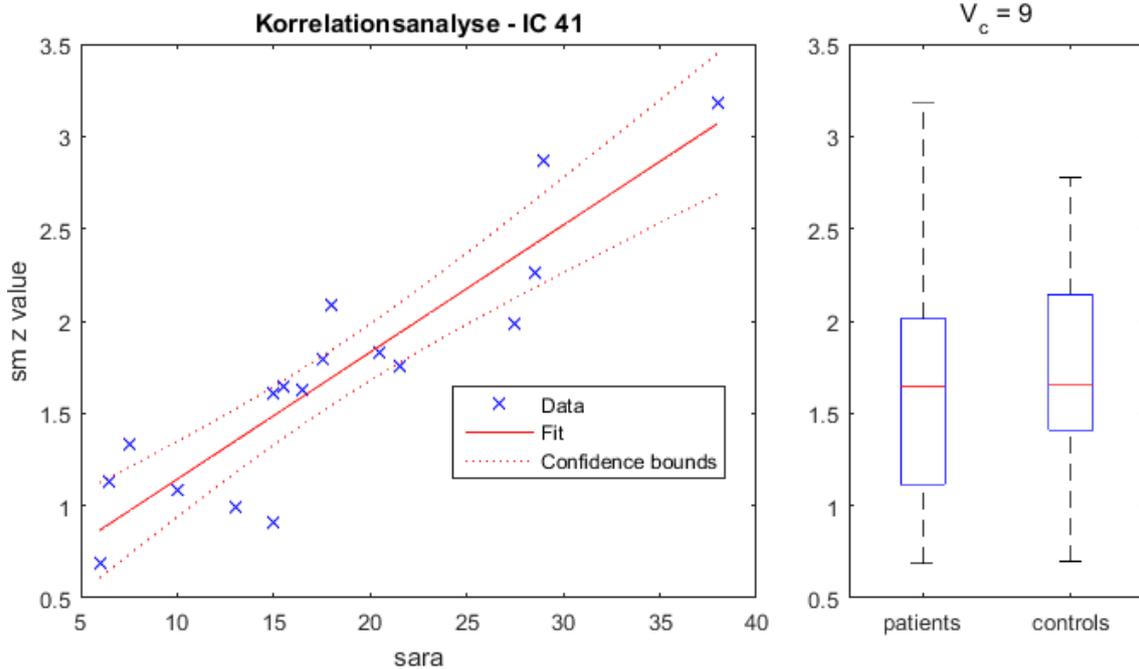


Abbildung 4.14: Lineare Regression der FC im Sprachnetzwerk (IC 41) gegen den SARA-Wert. Links: Positive Korrelation der FC (sm z value) mit dem SARA-Score. Rechts: Werte der FC für Patienten und gesunde Probanden, gemittelt über alle V_c Voxel mit signifikanten Korrelationen.

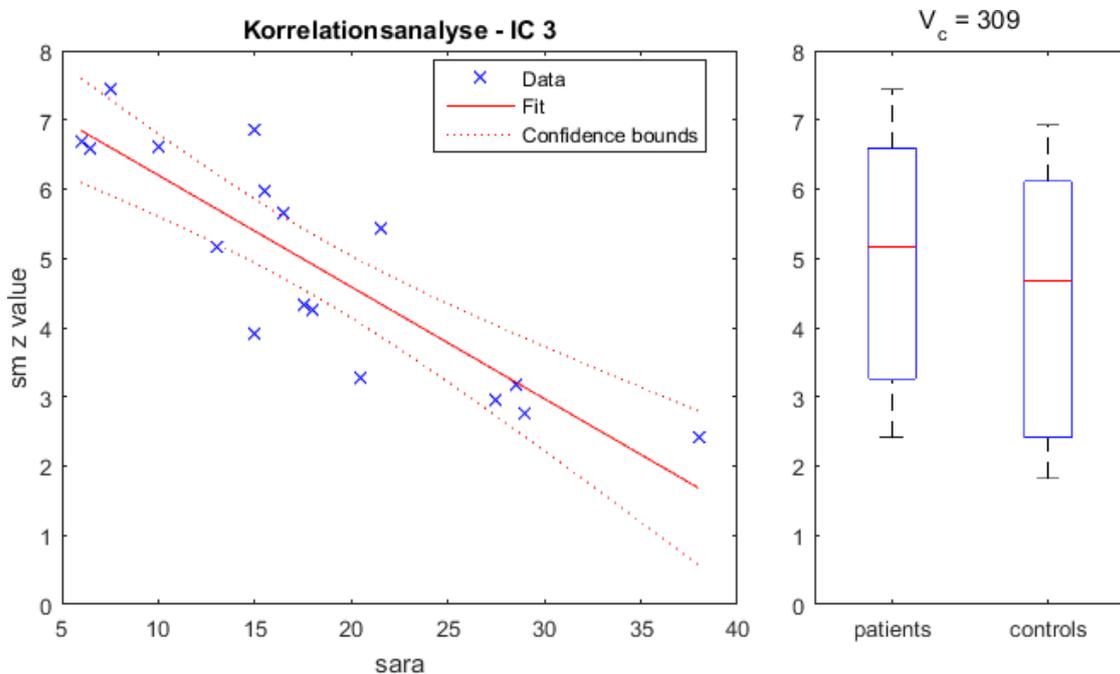


Abbildung 4.15: Lineare Regression der FC im sensomotorischen Netzwerk (IC 3) gegen den SARA-Wert. Links: Negative Korrelation der FC (sm z value) mit dem SARA-Score. Rechts: Werte der FC für Patienten und gesunde Probanden, gemittelt über alle V_c Voxel mit signifikanten Korrelationen.

4.4 Korrelationen mit der klinischen Bewertung der Erkrankung

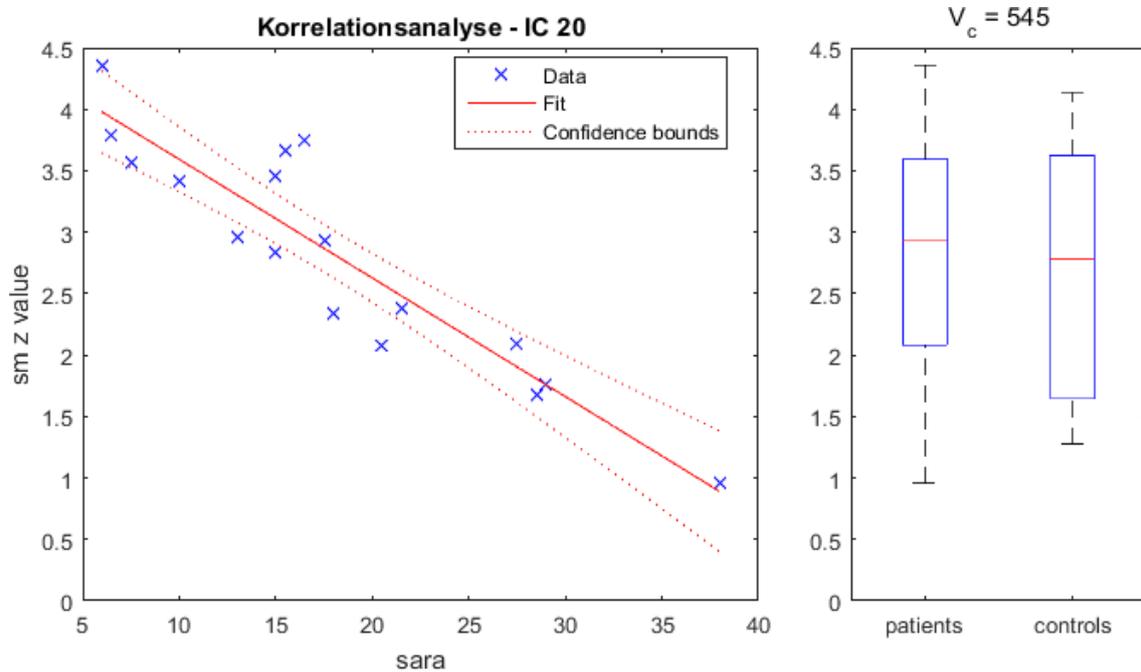


Abbildung 4.16: Lineare Regression der FC im visuellen Netzwerk (IC 20) gegen den SARA-Wert. Links Negative Korrelation der FC (sm z value) mit dem SARA-Score. Rechts: Werte der FC für Patienten und gesunde Probanden, gemittelt über alle V_c Voxel mit signifikanten Korrelationen.

5 Diskussion

In der Gruppen-ICA von 17 Patienten mit Friedreich-Ataxie und 17 gesunden Probanden konnten alle typischen, in der Literatur vorbeschriebenen Ruhenetzwerke identifiziert werden. Als zusätzlicher Vorverarbeitungsschritt der fMRT-Daten wurde die Auswirkung eines Bandpassfilters auf das Ergebnis der ICA untersucht. Auf Grundlage der Ergebnisse dieser Voruntersuchung wurde letztendlich kein Bandpassfilter eingesetzt. Stattdessen wurden die graue und weiße Substanz maskiert, um die Qualität der Daten für die anschließende ICA zu verbessern. Basierend auf den identifizierten RSNs konnten im statistischen Gruppenvergleich Unterschiede der FC zwischen Patienten und gesunden Probanden festgestellt werden. In der Varianzanalyse konnte eine Korrelation der FC in mehreren RSNs mit den klinischen Scores nachgewiesen werden. Interpretationsmöglichkeiten der gefundenen Veränderungen und Korrelationen sollen im Zusammenhang mit der Friedreichschen Erkrankung diskutiert werden.

5.1 Einfluss des Bandpassfilters in der Vorverarbeitung

In der Zusammenschau der Ergebnisse zweier ICAs mit und ohne vorangehenden Bandpassfilter konnten keine wesentlichen Unterschiede in der räumlichen Ausdehnung der Ruhenetzwerke festgestellt werden. Es ist nicht weiter verwunderlich, dass einander entsprechende ICs aus den beiden ICAs unterschiedlich nummeriert sind, da der stochastische ICA-Algorithmus Ergebnisse in Abhängigkeit von den zufällig gewählten Startwerten liefert. Auch überrascht es nicht, dass die Zerlegung der Daten in ICs ohne vorangegangene Bandpassfilterung nicht exakt die gleichen ICs liefert wie die Zerlegung mit Filterung. Schließlich repräsentieren die ICs in ihrer Summe die gesamte Varianz der ursprünglichen funktionellen Daten und bestehen somit auch zu einem Teil aus Rausch- und Störsignalen. Durch diese wird das Signal neuronalen Ursprungs überlagert, das sich in Ruhenetzwerken bzw. ICNs organisiert. Einige ICs repräsentieren deshalb gerade jenen Teil des Rauschens in bestimmten Frequenzen, die durch den Filter entfernt wurden.

ICs mit Anteilen von Signalen, die nicht aus einem Ruhenetzwerk stammen, waren in beiden ICAs anzutreffen. Zwar ist ein großer Anteil höherer Frequenzen im Spektrum typisch für ICs mit Rausch- und Störsignalen [29, 34], jedoch können bspw. im Bereich der venösen Zisternen und Liquorräume auch sehr niederfrequente Quellsignale erwartet werden. So ist möglicherweise zu erklären, dass sich das Abschneiden des oberen Frequenzbereichs nicht wesentlich auf das Ergebnis der ICA auswirkt. Die hier verwendete räumliche ICA erkennt nach dem Filtern ähnliche Muster von räumlich getrennten, unabhängigen Quellsignalen, die nun einen Teil ihres Spektrums eingebüßt haben.

Nach dem Nyquist-Shannon-Abtasttheorem ist bei der Abtastfrequenz $\frac{1}{T_R}$ das erfasste Frequenzband auf $\frac{1}{2 \cdot T_R}$ begrenzt. Dies bedeutet jedoch nicht, dass höhere Frequenzen keinen Einfluss auf das gemessene Frequenzband hätten. Frequenzen oberhalb der Nyquist-Frequenz mischen sich aufgrund des Aliasing-Effekts in das erfasste Frequenzspektrum ein. Das Abschneiden des höheren Frequenzbereichs bringt somit gerade bei einer relativ niedrigen Abtastfrequenz wohl einen eher gering zu bewertenden Nutzen. Die ICA mit Maximierung der räumlichen Unabhängigkeit des Signals wird wenig durch den Aliasing-Effekt in der Zeitdimension gestört. Dass sie daher auch durch den Bandpass wenig beeinflusst wird, konnten die Ergebnisse zeigen. Belege für die erfolgreiche Differenzierung von physiologischen Rauschsignalen trotz Aliasing finden sich in den zahlreichen Studien mit räumlicher ICA ohne Bandpass-Vorverarbeitung [3, 9, 44, 65, 66, 85, 120].

Ein wichtiges Charakteristikum zur Beurteilung der Qualität einer IC stellt ihr Frequenzspektrum dar. Durch den Bandpassfilter geht ein Teil dieser Information verloren. Die aus dem Frequenzspektrum berechnete fALFF war für die Vorauswahl der wahrscheinlich Ruhenetzwerke repräsentierenden ICs ein zuverlässiges und hilfreiches Kriterium. Dies gilt besonders für ICAs mit hoher Modellordnung, da die visuelle Begutachtung eine langwierige Arbeit darstellt, die hinsichtlich des Ergebnisses von der Erfahrung des Betrachters abhängig ist.

5.2 Maskierung der grauen und weißen Substanz

Eine andere Möglichkeit, um physiologische Artefakte zu reduzieren, stellt die gezielte Maskierung dar. Nur diejenigen Bereiche, die anatomisch gesehen als Ursprungsort neuronaler Signale in Frage kommen, sollen durch Maskierung eingeschlossen werden. Insbesondere subkortikale Regionen sollen ausgeschlossen werden. Die Möglichkeit der Maskierung wurde bereits als Idee geäußert [3], jedoch nach Kenntnis des Autors bisher in keiner der größeren ICA-Studien zur Untersuchung der FC des gesamten Gehirns eingesetzt.

Mit einem selbst erstellten Matlab-Skript wurde eine Maske der grauen und weißen Substanz auf Grundlage der hochauflösenden anatomischen Aufnahmen erstellt (s. Unterabschnitt 3.4.7) und bei der anschließenden Gruppen-ICA eingesetzt (s. Unterabschnitt 3.5.1). Während mögliche Störeinflüsse aus der weißen Substanz bereits durch die „Whitener correction“ angesprochen wurden, sollten insbesondere die Liquorräume durch die Maskierung ausgeblendet werden.

Die Ergebnisse in Abschnitt 4.2 zeigen, dass mit dieser Maskierungsmethode alle wichtigen Ruhenetzwerke identifiziert werden konnten. Der Verbleib einiger Artefakte aus Signalquellen in Liquorräumen unter den ICs der ICA ist wahrscheinlich auf die konservative Maskierung und die räumliche Glättung zurückzuführen. Durch das hier gewählte Vorgehen konnte demnach mit einfachen Mitteln aus bereits vorliegenden Daten eine Minimierung der Rauschquellen aus den inneren und äußeren Liquorräumen erreicht werden.

5.3 Identifizierte Ruhenetzwerke

Die in 8 verschiedene Ruhenetzwerke eingeteilten 34 ICs überspannen fast die gesamte Groß- und Kleinhirnrinde inklusive weniger Kernregionen im Hirnstamm und damit beinahe die vollständige funktionelle Sphäre des Gehirns. Es sei noch einmal auf den in der Einleitung angesprochenen Umstand hingewiesen, dass der historisch geprägte Begriff der Ruhenetzwerke (RSNs) nicht ausschließlich eine Konnektivität im Ruhezustand impliziert, sondern von einer Konnektivität als Ausdruck der intrinsischen Aktivität des Gehirns auszugehen ist, die besonders gut in Ruhe zu beobachten ist.

Während die Organisation des Kortex in mehrere Ruhenetzwerke mit Konnektivitätsanalysen leicht nachzuweisen ist, fällt die Interpretation ihres funktionellen Zwecks wegen der hypothesenfreien Herangehensweise schwer. Im Falle des Default-Mode-Netzwerks ergaben sich interessante Interpretationsmöglichkeiten aufgrund seiner Entdeckungsgeschichte. Die Kernregionen (PCC und ventraler ACC) waren zuerst durch ihre aufgabenbezogene Deaktivierung aufgefallen [110]. Erst danach konnte durch den Nachweis der FC zwischen diesen Regionen die Hypothese eines funktionellen Netzwerks bestätigt werden [52]. Die FC dieser Regionen bestand nahezu unverändert sowohl in Ruhe als auch bei der Verarbeitung einfacher visueller Stimuli, jedoch schien die kognitive Aufgabe einen modulierenden Einfluss auf das Default-Mode-Netzwerk zu haben. Der Vergleich der Netzwerke niederfrequenter Signalschwankungen des ruhenden Gehirns mit einer speziellen Analyse der funktionellen Karten tausender fMRT-Aktivierungsstudien zeigte frappierende Ähnlichkeiten [111]. Demnach scheint die funktionelle Architektur des Gehirns während Ruhe und Aktivität stark übereinzustimmen. Somit lassen sich über die Ergeb-

nisse aus fMRT-Aktivierungsstudien weitere Anhalte über die neurophysiologische und verhaltenspsychologische Bedeutung der Ruhenetzwerke erlangen.

Die in dieser Arbeit vorgestellte, mehrschrittige Methode zur Identifizierung der RSN-ICs lieferte gute Ergebnisse in Bezug auf Qualität und Vollständigkeit. Der Vergleich mit den RSN-Vorlagen von Allen u. a. [3] erbrachte mit einer Ausnahme (im frontalen Netzwerk) gute Übereinstimmungen. Um diese Vergleichbarkeit zu erzielen, wurde versucht, möglichst nahe am Analyseprotokoll der Vorlagen-Studie zu bleiben. Daher wurde auch mit 75 ICs eine identische Modellordnung der ICA gewählt. Dennoch unterscheidet sich die hier durchgeführte Studie im Vergleich zur Vorlagen-Studie grundlegend durch den Einschluss eines Patientenkollektivs mit einer schweren neurologischen Erkrankung und hinsichtlich der Anzahl der Studienteilnehmer, des eingesetzten MR-Tomographen, der Parameter bei der Datenakquisition und der Datenvorverarbeitung.

Unterschiede in der räumlichen Ausdehnung der RSN-ICs zwischen den oben beschriebenen Ergebnissen und den Ergebnissen der Vorlagen-Studie waren häufig auf eine zusätzliche Parzellierung der ICs der vorliegenden Arbeit zurückzuführen. Die Wahl einer hohen Ordnung des ICA-Modells – wie mit den hier gewählten 75 ICs – führt zu einer Unterteilung der bekannten RSNs in mehrere Subnetzwerke [1, 66]. Dieser hinreichend vorbeschriebene Effekt konnte ebenso in weiteren Analysen von aufgabenbezogenen Aktivierungsnetzwerken nachgewiesen werden [98, 111]. Dabei findet eine Aufspaltung eines primären Netzwerks in Areale mit geringen funktionellen Unterschieden statt, die sich in bihemisphärisch gleichmäßig ausgeprägten oder unilateral dominanten Subnetzwerken äußert. Eine bilaterale Parzellierung in Subnetzwerke konnte für die den supplementär-motorischen Kortex repräsentierenden ICs 46, 29 und 36 (RSN-Vorlage IC 56) und die den auditorischen Kortex repräsentierenden ICs 32 und 45 (RSN-Vorlage IC 17) beobachtet werden. Die RSN-Vorlage des frontalen Netzwerks IC 47 teilte sich in eine rechte IC 55 und eine linke IC 47 auf. Die Aufmerksamkeits-assoziierte IC 59 (RSN-Vorlage IC 52) wurde um die symmetrische kontralaterale IC 37 ergänzt. Im Falle des visuellen Netzwerks zeigt sich ein durchmischtes Bild von Abgrenzung und Zusammenschluss mehrerer ICs dieser Arbeit im Vergleich zu den RSN-Vorlagen. So sind am ehesten die ICs 11, 51, 57 und 40 als Teile der Vorlagen-ICs 46 und 59 zu sehen. Der umgekehrte Effekt, dass mehrere RSN-Bestandteile in separaten ICs der Vorlagen-Studie in einer IC dieser Arbeit integriert wurden, war nicht festzustellen. Vermutlich liegt dies daran, dass bei gleicher Modellordnung (75 ICs) eine deutlich niedrigere Anzahl an Personen (34 gegenüber 603) in der Gruppen-ICA dieser Arbeit zusammengefasst wurde.

Die vergleichsweise höheren Cluster-Stabilitäts-Indizes in dieser Arbeit gegenüber den ICs der Vorlagen-Studie machen es auch wahrscheinlicher, dass Ruheaktivitätsmuster nicht unterschlagen werden, weil sie bspw. nur in einem ICA-Durchlauf identifiziert wurden.

An dieser Stelle soll darauf hingewiesen werden, dass der Cluster-Stabilitäts-Index, obwohl er häufig als ein Kriterium bei der Auswahl der interessierenden ICs neuronaler Aktivität im Ruhezustand Berücksichtigung findet, per se keine Aussage über den Ursprung eines Quellsignals macht, sondern lediglich das konsistente Auffinden eines Clusters in mehreren ICA-Durchläufen mit verschiedenen Startbedingungen bewertet. Insofern konnte bspw. in IC 5 eine pulsatile Quelle im 4. Ventrikel mit sehr hoher Cluster-Stabilität ($I_q = 0,98$) separiert werden. Ein hoher mittlerer Wert der Cluster-Stabilitäts-Indizes scheint als Indiz erstens für die Homogenität der Gruppe und zweitens für eine adäquate Wahl der Modellordnung geeignet zu sein. Diese Hypothesen sollten durch weitere Untersuchungen untermauert werden.

5.4 Unterschiede der funktionellen Konnektivität zwischen Patienten und gesunden Probanden

Die in dieser Arbeit gewählte Analyse zur FC des gesamten Gehirns mittels einer ICA unterliegt als ganzheitlicher Ansatz keinen Einschränkungen durch a-priori Hypothesen. Allerdings gestaltet sich dadurch die Interpretation der Ergebnisse schwieriger als bei einer SCA, die eine direkte Interpretation möglicher Unterschiede der Konnektivität zur definierten Saatregion zulässt. In den SMs der verglichenen ICs wurden nur positive Werte ab einem bestimmten Grenzwert berücksichtigt, d. h. nur diejenigen Voxel mit einer positiven Korrelation zum zugehörigen Zeitverlauf der IC (s. Unterabschnitt 3.5.1). Deshalb kann die Differenz im 2-Stichproben-t-Test eindeutig interpretiert werden: Entweder als verstärkte oder als verminderte FC der Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden.

Eine deutlich verminderte FC zeigte sich bei den Patienten im Salienznetzwerk (IC 62) [107], das sich mit nahezu symmetrischem Aufbau v. a. über den ACC und beidseits über Teile des FIC erstreckt. Die gefundene Minderkonnektivität bezieht sich nur auf den rechten frontoinsulären Kortex (rFIC).

In einer Analyse zur funktionellen und effektiven Konnektivität wurde dem rFIC eine Schlüsselrolle im Umschalten der Aktivität zwischen den zueinander antikorrelierten Netzwerken, Default-Mode-Netzwerk und zentrales Exekutivnetzwerk, zugesprochen [115]. Insbesondere zeichnete sich der rFIC durch einen von ihm ausgehenden Informationsfluss in Richtung der beiden Kernregionen des zentralen Exekutivnetzwerks aus. Die verminderte Konnektivität dieser Vermittlerregion (rFIC) verursacht vermutlich einen eingeschränkten Informationsfluss zu den präfrontalen (dlPFC) und parietalen Regionen (PCC) des zentralen Exekutivnetzwerks.

Bei Patienten, die mindestens eine schwere depressive Episode erlebt haben („major depressive disorder“), konnte eine verminderte FC im rFIC und eine Korrelation mit der Schwere der Symptome festgestellt werden [81]. Ein Hauptsymptom der Depression ist die gedrückte Stimmung [51], die durch die Fixierung auf negative Gedanken hervorgerufen wird. Manoliu u. a. interpretierten die verminderte FC im rFIC als Ausdruck des gestörten Wechsels zwischen selbstbezogener Introspektion und zielgerichteten kognitiven Prozessen – jeweils eine der Kernfunktionen des Default-Mode-Netzwerks bzw. des zentralen Exekutivnetzwerks [81]. In diesem Kontext muss daran gedacht werden, dass das Vorliegen einer depressiven Störung als Störfaktor die verminderte FC bei den Patienten mit Friedreich-Ataxie hervorrufen könnte. Ebenso könnte aber auch ein unabhängiger Effekt vorliegen.

5.5 Korrelationen der funktionellen Konnektivität mit der klinischen Bewertung der Erkrankung

Durch die Ergebnisse dieser Arbeit konnten Antworten auf die Frage gefunden werden, ob bei den Patienten mit der Friedreichschen Erkrankung eine Korrelation zwischen der klinischen Einschätzung der Symptomatik anhand einer neurologischen Ratingskala und der mit fMRT gemessenen FC besteht. Lineare Zusammenhänge bestanden für den PATA-Test mit einem Teil des Aufmerksamkeitsnetzwerks (IC 62) und für den SARA-Score mit Regionen im Basalganglien- (IC 19), im auditorischen (IC 45), im Sprach- (IC 41), im sensomotorischen (IC 3) und im visuellen Netzwerk (ICs 8, 11, 20, 34).

Zusammenhänge zwischen der im MR-Scanner gemessenen intrinsischen Konnektivität und Eigenschaften, die das Empfinden der untersuchten Personen außerhalb des Scanners beschreiben oder deren Leistung in kognitiven Aufgaben widerspiegeln, konnten bereits für Teile des Aufmerksamkeitsnetzwerks gezeigt werden [107]. Hier konnte nun eine positive Korrelation zwischen der FC im dorsalen anterioren Cingulum (dACC; BA 32) und angrenzenden dorso-medialen präfrontalen Kortex (dmPFC; BA 8, 9) mit der Leistung beim PATA-Test beobachtet werden. Der PATA-Test bedient sich einer parasprachlichen Aufgabe, die mit maximaler Geschwindigkeit und möglichst fehlerfrei ausgeführt werden soll. Die Leistung bei dieser Aufgabe wird vom Untersucher im PATA-Wert gemessen. Die Region im dorsalen Bereich des Sulcus cinguli (BA 32) wird gelegentlich auch als rostrale zinguläre Zone (RCZ) bezeichnet. Die RCZ scheint eine Rolle in der Überwachung der Leistung und Verarbeitung von Fehlern zu spielen [67]. Diese Prozesse erfordern vermehrte Aufmerksamkeit, die aufgrund der verminderten Aufmerksamkeitsfähigkeit der Patienten bei fortgeschrittener Erkrankung vermutlich nicht mehr erbracht werden kann.

5 Diskussion

Eine geringere FC in der RCZ könnte insofern die niedrigere Leistungsfähigkeit im PATA-Test widerspiegeln.

Der SARA-Score zielt auf die klinische Bewertung der Ataxie-Symptomatik. Alle wesentlichen klinischen Aspekte der Ataxie-bezogenen funktionellen Einschränkungen werden in den acht Elementen des Tests abgefragt. Ataxie ist als Störung der Koordination von Bewegungsabläufen definiert [95]. Koordination von Bewegungsabläufen erfordert immer eine sensible (afferente) Rückkopplung. Diese kann aus taktilen, propriozeptiven, auditiven und visuellen Informationen bestehen. Insofern ist möglicherweise die abnehmende FC im primären somatosensorischen (BA 3) und im primären auditorischen Kortex (BA 22) bei zunehmender Ataxie-Symptomatik zu verstehen. Im visuellen Kortex sind in gleicher Art und Weise die visuellen Assoziationsareale mit der parastriären (BA 18) und peristriären Region (BA 19) involviert. Die nur links zu beobachtende, signifikante Korrelation im auditorischen Kortex könnte durch die bevorzugte Wahrnehmung verbaler Inhalte auf dieser Seite bedingt sein [36, 113].

Die Basalganglien erhalten ihre vielfältigen Afferenzen aus Teilen sensomotorischer, assoziativer und limbischer Areale des Großhirns [131]. Die Efferenzen finden über Zwischenstationen ihr Ziel im frontalen Kortex und tragen dort zur Auswahl von adäquaten Handlungsmustern bei [68]. Das Putamen als Teil des Striatums erhält seine Projektionen v. a. aus primären sensomotorischen sowie prä- und supplementär-motorischen Arealen [100], sodass es für motorische Funktionen des Achenskeletts zuständig ist. Die Basalganglien spielen zudem eine Rolle bei der Entscheidung, welches komplexe Handlungsmuster zur Bearbeitung einer gegebenen Aufgabe ausgewählt werden soll. In diesem Kontext erscheint eine progressive Beeinträchtigung der FC bei zunehmender Schwierigkeit komplexe Bewegungen zu koordinieren plausibel.

Auf der rechten Hemisphäre zeigte nicht nur der bereits erwähnte primäre somatosensorische Kortex (BA 3), sondern auch das in IC 3 vereinigte Ensemble von diesem mit dem angrenzenden primären Motorkortex (BA 4), starke negative Korrelationen der FC mit dem SARA-Score. Im Homunculus des sensomotorischen Kortex repräsentieren die assoziierten Areale im Bereich ihrer Spitzenwerte die Finger der linken Hand, dehnen sich jedoch auch auf proximalere Teile der linken oberen Extremität aus [86]. Eine Evaluation der Funktion beider Arme mit Fokus auf der Position des Fingers ist mit dem Finger-Finger-Versuch und Finger-Nase-Versuch als Bestandteile des SARA-Scores berücksichtigt. Interessanter Weise beschränken sich die signifikanten Zusammenhänge zwischen verminderter Leistung und schwächerer FC auf das den linken Arm repräsentierende Kortexareal. Eine mögliche Erklärung dafür wäre, dass wegen der natürlichen Rechtshändigkeit ein stärkeres koordinatives Training der rechten Hand im Alltag stattfindet und daher in der entsprechenden Region der linken Hemisphäre die Schwächung der FC trotz Erkran-

kung besser kompensiert wird. Unilateral lokalisierte Korrelationen in einem symmetrisch bihemisphärisch aufgebauten Netzwerk waren auch für das Basalganglien- und das auditive Netzwerk zu beobachten. Eine Interpretation dieser Ergebnisse fällt allerdings schwer.

Die einzige positive Korrelation zwischen der FC und dem SARA-Score zeigte sich in einem Teil des sensorischen Sprachzentrums (kaudales BA 22). Dieser Ort signifikanter Korrelation deckt sich gut mit der sogenannten „Area Spt“, einer Region in der Sylvischen Fissur an der Grenze zwischen Parietal- und Temporallappen. Diese Spt-Region spielt eine zentrale Rolle im dorsalen Pfad der Sprachverarbeitung, bei der Vermittlung zwischen kodierter sensorischer Information (Sprache oder tonale Sequenzen) und dem artikulatorischen Motorsystem [56–58]. Die Besonderheit dieser sensomotorischen Schnittstelle scheint die Kopplung an das für verbale Produktion zuständige motorische Effektorsystem zu sein, sodass sie u. a. als verbales Arbeitsgedächtnis fungiert. Insofern könnte eine verstärkte FC bei zunehmender Dysarthrie als ein neuronaler Kompensationsmechanismus interpretiert werden.

5.6 Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen der Arbeit

Mit den Ergebnissen dieser Arbeit ergaben sich folgende Antworten auf die eingangs gestellten Fragen. Die räumliche Ausdehnung der Ruhenetzwerke war vom Frequenzband der untersuchten Signalschwankungen nahezu unabhängig. Die Vorverarbeitung der fMRT-Daten mit einem Bandpassfilter zur anschließenden Auswertung mittels einer ICA wird nicht empfohlen. Die Maskierung der Daten für die ICA ist hingegen als sinnvoll zu erachten.

In der Analyse der FC mittels einer Gruppen-ICA von Patienten mit Friedreich-Ataxie und gesunden Probanden konnten alle bekannten sowie ein zusätzliches Ruhenetzwerk – das Sprachnetzwerk – identifiziert werden. Die beschriebene Vorverarbeitung und gewählten ICA-Parameter können als Vorlagen für weitere Resting-State-Studien dienen. Die Wahl einer hohen Modellordnung (ca. 70 ICs) ist hierbei hervorzuheben und wird empfohlen. Ebenso kann das stratifizierte Vorgehen zur Selektion derjenigen ICs, die Ruhenetzwerke repräsentieren, als Hilfe und Anleitung für weitere Auswertungen herangezogen werden.

Die Untersuchung der Unterschiede zwischen Patienten und gesunden Probanden in den Ruhenetzwerken zeigten eine interessante Veränderung der FC im Salienznetzwerk. Dieses Ergebnis sollte durch die Untersuchung weiterer Patienten untermauert werden. Auch

5 Diskussion

könnten dadurch weitere Hinweise auf die pathophysiologische Bedeutung gewonnen werden, die möglicherweise zum Verständnis der zugrunde liegenden Pathomechanismen bei der Friedreichschen Erkrankung beitragen. Gleiches gilt mit Blick auf die gefundenen Korrelationen der FC mit den klinischen Scores. Unter den Ergebnissen sei die einzige positive Korrelation der FC mit dem SARA-Score erwähnt. Diese Korrelation in der Spt-Region kann gut im Kontext der hypothetischen Bedeutung als Schnittstelle bei der Sprachproduktion interpretiert werden.

Insgesamt betrachtet kann das in dieser Arbeit vorgestellte Vorgehen als Vorlage zur Durchführung einer Resting-State-Analyse zur funktionellen Konnektivität des Gehirns dienen. Eine Empfehlung hierzu wird nicht zuletzt durch die schlüssigen Ergebnisse und eine differenzierte Betrachtung in dieser Arbeit untermauert.

Die Analyse wurde am Beispiel der Daten von Patienten mit einer neurodegenerativen Erkrankung durchgeführt. Ihre Ergebnisse enthalten neue Gesichtspunkte im Hinblick auf die funktionellen Veränderungen des Großhirns bei Patienten mit Friedreich-Ataxie. Es bleibt zu hoffen, dass die gefundenen Veränderungen der weiteren Forschung zu einem besseren Verständnis der Friedreichschen Erkrankung dienen.

6 Zusammenfassung

Das menschliche Gehirn zeigt im Zustand ruhender Wachheit (Resting-State) kohärente Muster neuronaler Aktivität, die sich als niederfrequente Signalschwankungen mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) nachweisen lassen. Funktionelle Konnektivität (FC) beschreibt die Synchronität dieser Signalschwankungen in umschriebenen Hirnregionen, die dann als Ruhenetzwerke (RSNs) bezeichnet werden. Zielsetzung dieser Arbeit war es, eine Analyse der Resting-State-fMRT-Bildgebung zur FC an einer Gruppe von Patienten mit Friedreich-Ataxie und gesunden Probanden durchzuführen. Die Friedreich-Ataxie ist eine autosomal rezessiv vererbte, neurodegenerative Erkrankung. Es wurde nach Unterschieden der FC bei den Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden gesucht. Zudem wurde ihre Korrelation mit der klinischen Beeinträchtigung der Patienten untersucht.

17 Patienten mit Friedreich-Ataxie und 17 gesunde Probanden nahmen an der Studie teil. In einem 3-Tesla-MRT wurden anatomische und funktionelle Daten des gesamten Gehirns akquiriert. Zur klinischen Bewertung der Patienten diente der SARA-Score und PATA-Test. Die Vorverarbeitung der MR-Daten umfasste die zeitlich und räumlich Korrektur von Störeinflüssen, insbesondere eine Korrektur des Signals aus der weißen Substanz. Alle Aufnahmen wurden in einen gemeinsamen Standardraum transformiert und für die weitere Analyse maskiert, um nur die graue und weiße Substanz einzuschließen. Als datengestütztes Analyseverfahren zur FC wurde die unabhängige Komponentenanalyse (ICA) eingesetzt. Die Auswahl der interessierenden RSN-Komponenten aus den 75 unabhängigen Komponenten (ICs) der ICA erfolgte in mehreren Schritten unter Berücksichtigung der spektralen Eigenschaften der Zeitverläufe der ICs und durch den räumlichen Vergleich mit RSN-Vorlagen. Der Vergleich zwischen den Patienten und gesunden Probanden wurde mit einem 2-Stichproben-t-Test, die Untersuchung nach Korrelationen mit einer Varianzanalyse durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf eine „false discovery rate“ (FDR) $q = 0,05$ festgelegt.

In der Gruppen-ICA konnten in 34 ICs alle bekannten RSNs identifiziert werden, darunter das Basalganglien-, das auditorische, das sensomotorische, das visuelle, das Default-Mode-, das Aufmerksamkeits- und das frontale Netzwerk. Außerdem wurde ein neues

6 Zusammenfassung

Sprachnetzwerk identifiziert. Im Vergleich der Patienten mit den gesunden Probanden konnte eine verminderte FC der Patienten im rechten frontoinsulären Kortex (rFIC) des Saliennetzwerks, einem Teil des Aufmerksamkeitsnetzwerks, festgestellt werden. Eine positive Korrelation der FC mit dem PATA-Wert zeigte sich im anterioren zingulären Kortex und im Gyrus frontalis medius des Saliennetzwerks. Negative Korrelationen der FC mit dem SARA-Score fanden sich in mehreren RSNs, die die Basalganglien und Teile des auditorischen, sensomotorischen und visuellen Kortex mit einschließen. In einem Teil des Sprachnetzwerks im linken Gyrus temporalis superior, einer zuvor als „Area Spt“ bezeichneten Region, korrelierte die FC positiv mit dem SARA-Score.

Die gefundenen Unterschiede in der FC und ihre Korrelationen mit dem klinischen Schweregrad lassen sich im Rahmen bestehender Kenntnisse über die betroffenen, funktionellen Hirnregionen interpretieren. So könnte bspw. die verminderte FC der Patienten im rFIC ein Hinweis auf eine gestörte Vermittlung im Informationsfluss zwischen Default-Mode- und zentralem Exekutivnetzwerk sein und sich somit auch auf die motorischen Handlungen der Patienten auswirken.

7 Literaturverzeichnis

- [1] Abou-Elseoud A, Starck T, Remes J, Nikkinen J, Tervonen O and Kiviniemi V (2010) The effect of model order selection in group PICA. *Hum Brain Mapp* 31.8: 1207–1216.
- [2] Akhlaghi H, Corben L, Georgiou-Karistianis N, Bradshaw J, Storey E, Delatycki MB and Egan GF (2010) Superior Cerebellar Peduncle Atrophy in Friedreich’s Ataxia Correlates with Disease Symptoms. *Cerebellum* 10.1: 81–87.
- [3] Allen EA, Erhardt EB, Damaraju E, Gruner W, Segall JM, Silva RF, Havlicek M, Rachakonda S, Fries J, Kalyanam R, Michael AM, Caprihan A, Turner JA, Eichele T, Adelsheim S, Bryan AD, Bustillo J, Clark VP, Feldstein Ewing SW, Filbey F, Ford CC, Hutchison K, Jung RE, Kiehl KA, Kodituwakku P, Komesu YM, Mayer AR, Pearlson GD, Phillips JP, Sadek JR, Stevens M, Teuscher U, Thoma RJ and Calhoun VD (2011) A baseline for the multivariate comparison of resting-state networks. *Front Syst Neurosci* 5: 2.
- [4] Andersson JLR, Hutton C, Ashburner J, Turner R and Friston K (2001) Modeling Geometric Deformations in EPI Time Series. *Neuroimage* 13.5: 903–919.
- [5] Anzovino A, Lane DJR, Huang MLH and Richardson DR (2014) Fixing frataxin: ‘ironing out’ the metabolic defect in Friedreich’s ataxia. *Br. J. Pharmacol.* 171.8: 2174–2190.
- [6] Ashburner J and Friston KJ (2005) Unified segmentation. *Neuroimage* 26.3: 839–851.
- [7] Bandettini PA, Wong EC, Hinks RS, Tikofsky RS and Hyde JS (1992) Time course EPI of human brain function during task activation. *Magn Reson Med* 25.2: 390–397.
- [8] Bar M (2009) The proactive brain: memory for predictions. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 364.1521: 1235–1243.
- [9] Beckmann CF, DeLuca M, Devlin JT and Smith SM (2005) Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 360.1457: 1001–1013.
- [10] Beckmann CF and Smith SM (2004) Probabilistic independent component analysis for functional magnetic resonance imaging. *IEEE Trans Med Imaging* 23.2: 137–152.
- [11] Bell AJ and Sejnowski TJ (1995) An information-maximization approach to blind separation and blind deconvolution. *Neural Comput* 7.6: 1129–1159.
- [12] Benjamini Y and Hochberg Y (1995) Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol* 57.1: 289–300.

- [13] Berger H (1929) Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Archiv f. Psychiatrie* 87.1: 527–570.
- [14] Bidichandani SI, Ashizawa T and Patel PI (1998) The GAA triplet-repeat expansion in Friedreich ataxia interferes with transcription and may be associated with an unusual DNA structure. *Am J Hum Genet* 62.1: 111–121.
- [15] Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM and Hyde JS (1995) Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med* 34.4: 537–541.
- [16] Branch C, Milner B and Rasmussen T (1964) Intracarotid Sodium Amytal for the Lateralization of Cerebral Speech Dominance. *J Neurosurg* 21.5: 399–405.
- [17] Brix G, Kolem H, Nitz WR, Bock M, Huppertz A, Zech CJ and Dietrich O (2008) Basics of Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Resonance Spectroscopy. In: *Magnetic Resonance Tomography*. Hrsg. von Reiser MF, Semmler W and Hricak H. Berlin, Heidelberg: Springer, 3–167.
- [18] Buckner RL, Andrews-Hanna JR and Schacter DL (2008) The Brain’s Default Network. *Ann N Y Acad Sci* 1124.1: 1–38.
- [19] Bürk K, Mälzig U, Wolf S, Heck S, Dimitriadis K, Schmitz-Hübsch T, Hering S, Lindig TM, Haug V, Timmann D, Degen I, Kruse B, Dörr JM, Ratzka S, Ivo A, Schöls L, Boesch S, Klockgether T, Klopstock T and Schulz JB (2009) Comparison of three clinical rating scales in Friedreich ataxia (FRDA). *Mov Disord* 24.12: 1779–1784.
- [20] Calhoun VD, Adali T, Pearlson GD and Pekar JJ (2001) A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Hum Brain Mapp* 14.3: 140–151.
- [21] Calhoun VD and Adali T (2012) Multisubject independent component analysis of fMRI: a decade of intrinsic networks, default mode, and neurodiagnostic discovery. *IEEE Rev Biomed Eng* 5: 60–73.
- [22] Campuzano V, Montermini L, Moltò MD, Pianese L, Cossée M, Cavalcanti F, Monros E, Rodius F, Duclos F, Monticelli A, Zara F, Cañizares J, Koutnikova H, Bidichandani SI, Gellera C, Brice A, Trouillas P, De Michele G, Filla A, De Frutos R, Palau F, Patel PI, Di Donato S, Mandel JL, Coccozza S, Koenig M and Pandolfo M (1996) Friedreich’s ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science* 271.5254: 1423–1427.
- [23] Cavanna AE and Trimble MR (2006) The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain* 129.3: 564–583.
- [24] Chevis CF, Silva CBd, D’Abreu A, Lopes-Cendes I, Cendes F, Bergo FPG and Jr MCF (2012) Spinal Cord Atrophy Correlates with Disability in Friedreich’s Ataxia. *Cerebellum* 12.1: 43–47.
- [25] Cole DM, Smith SM, Beckmann CF, Cole DM, Smith SM and Beckmann CF (2010) Advances and pitfalls in the analysis and interpretation of resting-state FMRI data. *Front Syst Neurosci* 4: 8.

- [26] Corbetta M, Kincade JM and Shulman GL (2002) Neural Systems for Visual Orienting and Their Relationships to Spatial Working Memory. *J Cogn Neurosci* 14.3: 508–523.
- [27] Corbetta M and Shulman GL (2002) Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci* 3.3: 201–215.
- [28] Cordes D, Haughton V, Carew JD, Arfanakis K and Maravilla K (2002) Hierarchical clustering to measure connectivity in fMRI resting-state data. *Magn Reson Imaging* 20.4: 305–317.
- [29] Cordes D, Haughton VM, Arfanakis K, Wendt GJ, Turski PA, Moritz CH, Quigley MA and Meyerand ME (2000) Mapping Functionally Related Regions of Brain with Functional Connectivity MR Imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 21.9: 1636–1644.
- [30] Cossée M, Dürr A, Schmitt M, Dahl N, Trouillas P, Allinson P, Kostrzewa M, Nivelon-Chevallier A, Gustavson KH, Kohlschütter A, Müller U, Mandel JL, Bricce A, Koenig M, Cavalcanti F, Tammara A, De Michele G, Filla A, Coccozza S, Labuda M, Montermini L, Poirier J and Pandolfo M (1999) Friedreich’s ataxia: point mutations and clinical presentation of compound heterozygotes. *Ann Neurol* 45.2: 200–206.
- [31] Cossée M, Puccio H, Gansmuller A, Koutnikova H, Dierich A, LeMeur M, Fischbeck K, Dollé P and Koenig M (2000) Inactivation of the Friedreich ataxia mouse gene leads to early embryonic lethality without iron accumulation. *Hum Mol Genet* 9.8: 1219–1226.
- [32] Damoiseaux JS, Rombouts SARB, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Smith SM and Beckmann CF (2006) Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103.37: 13848–13853.
- [33] De Biase I, Rasmussen A, Endres D, Al-Mahdawi S, Monticelli A, Coccozza S, Pook M and Bidichandani SI (2007) Progressive gaa expansions in dorsal root ganglia of Friedreich’s ataxia patients. *Ann Neurol* 61.1: 55–60.
- [34] De Luca M, Beckmann CF, De Stefano N, Matthews PM and Smith SM (2006) fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain. *Neuroimage* 29.4: 1359–1367.
- [35] Della Nave R, Ginestroni A, Tessa C, Salvatore E, Bartolomei I, Salvi F, Dotti MT, De Michele G, Piacentini S and Mascalchi M (2008) Brain white matter tracts degeneration in Friedreich ataxia. An in vivo MRI study using tract-based spatial statistics and voxel-based morphometry. *Neuroimage* 40.1: 19–25.
- [36] DeWitt I and Rauschecker JP (2013) Wernicke’s area revisited: Parallel streams and word processing. *Brain Lang* 127.2: 181–191.
- [37] Dürr A, Cossee M, Agid Y, Campuzano V, Mignard C, Penet C, Mandel JL, Bricce A and Koenig M (1996) Clinical and Genetic Abnormalities in Patients with Friedreich’s Ataxia. *N Engl J Med* 335.16: 1169–1175.
- [38] Eichele T, Debener S, Calhoun VD, Specht K, Engel AK, Hugdahl K, Cramon DYv and Ullsperger M (2008) Prediction of human errors by maladaptive changes in event-related brain networks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105.16: 6173–6178.

- [39] Erhardt EB, Rachakonda S, Bedrick EJ, Allen EA, Adali T and Calhoun VD (2011) Comparison of multi-subject ICA methods for analysis of fMRI data. *Hum Brain Mapp* 32.12: 2075–2095.
- [40] Esposito F, Scarabino T, Hyvarinen A, Himberg J, Formisano E, Comani S, Tedeschi G, Goebel R, Seifritz E and Di Salle F (2005) Independent component analysis of fMRI group studies by self-organizing clustering. *Neuroimage* 25.1: 193–205.
- [41] Fan J, McCandliss BD, Fossella J, Flombaum JI and Posner MI (2005) The activation of attentional networks. *Neuroimage* 26.2: 471–479.
- [42] Yu-Feng Z, Yong H, Chao-Zhe Z, Qing-Jiu C, Man-Qiu S, Meng L, Li-Xia T, Tian-Zi J and Yu-Feng W (2007) Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI. *Brain Dev* 29.2: 83–91.
- [43] Fox MD, Corbetta M, Snyder AZ, Vincent JL and Raichle ME (2006) Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103.26: 10046–10051.
- [44] Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC and Raichle ME (2005) The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102.27: 9673–9678.
- [45] Fox PT and Raichle ME (1986) Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 83.4: 1140–1144.
- [46] Friston KJ, Frith CD, Liddle PF and Frackowiak RSJ (1993) Functional Connectivity: The Principal-Component Analysis of Large (PET) Data Sets. *J Cereb Blood Flow Metab* 13.1: 5–14.
- [47] Friston KJ, Ashburner J, Frith CD, Poline JB, Heather JD and Frackowiak RSJ (1995) Spatial registration and normalization of images. *Hum Brain Mapp* 3.3: 165–189.
- [48] Genovese CR, Lazar NA and Nichols T (2002) Thresholding of Statistical Maps in Functional Neuroimaging Using the False Discovery Rate. *Neuroimage* 15.4: 870–878.
- [49] Geva T (2006) Magnetic Resonance Imaging: Historical Perspective. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance (Taylor & Francis Ltd)* 8.4: 573–580.
- [50] Goebel R, Roebroek A, Kim DS and Formisano E (2003) Investigating directed cortical interactions in time-resolved fMRI data using vector autoregressive modeling and Granger causality mapping. *Magn Reson Imaging* 21.10: 1251–1261.
- [51] Graubner B (2015) ICD-10-GM 2016 Alphabetisches Verzeichnis: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme. 1. Aufl. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag.
- [52] Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL and Menon V (2003) Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100.1: 253–258.

- [53] Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL and Menon V (2004) Default-mode network activity distinguishes Alzheimer’s disease from healthy aging: Evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101.13: 4637–4642.
- [54] Hampson M, Peterson BS, Skudlarski P, Gatenby JC and Gore JC (2002) Detection of functional connectivity using temporal correlations in MR images. *Hum Brain Mapp* 15.4: 247–262.
- [55] Harding AE (1981) Friedreich’s Ataxia: A Clinical and Genetic Study of 90 Families with an Analysis of Early Diagnostic Criteria and Intrafamilial Clustering of Clinical Features. *Brain* 104.3: 589–620.
- [56] Hickok G, Buchsbaum B, Humphries C and Muftuler T (2003) Auditory-motor interaction revealed by fMRI: speech, music, and working memory in area Spt. *J Cogn Neurosci* 15.5: 673–682.
- [57] Hickok G, Okada K and Serences JT (2009) Area Spt in the Human Planum Temporale Supports Sensory-Motor Integration for Speech Processing. *J Neurophysiol* 101.5: 2725–2732.
- [58] Hickok G and Poeppel D (2007) The cortical organization of speech processing. *Nat Rev Neurosci* 8.5: 393–402.
- [59] Himberg J, Hyvärinen A and Esposito F (2004) Validating the independent components of neuroimaging time series via clustering and visualization. *Neuroimage* 22.3: 1214–1222.
- [60] Horwitz B (2003) The elusive concept of brain connectivity. *Neuroimage* 19.2: 466–470.
- [61] Huang CC, Hsieh WJ, Lee PL, Peng LN, Liu LK, Lee WJ, Huang JK, Chen LK and Lin CP (2015) Age-Related Changes in Resting-State Networks of A Large Sample Size of Healthy Elderly. *CNS Neurosci Ther* 21.10: 817–825.
- [62] Hyvärinen A and Oja E (2000) Independent component analysis: algorithms and applications. *Neural Netw* 13.4: 411–430.
- [63] Kalcher K, Huf W, Pezawas L, Biswal B, Moser E and Windischberger C (2012) Fully exploratory network independent component analysis of the 1000 functional connectomes database. *Front Hum Neurosci* 6: 301.
- [64] Kearney M, Orrell RW, Fahey M and Pandolfo M (2012) Antioxidants and other pharmacological treatments for Friedreich ataxia. *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD007791.
- [65] Kiviniemi V, Kantola JH, Jauhiainen J, Hyvärinen A and Tervonen O (2003) Independent component analysis of nondeterministic fMRI signal sources. *Neuroimage* 19.2: 253–260.
- [66] Kiviniemi V, Starck T, Remes J, Long X, Nikkinen J, Haapea M, Veijola J, Moilanen I, Isohanni M, Zang YF and Tervonen O (2009) Functional segmentation of the brain cortex using high model order group PICA. *Hum Brain Mapp* 30.12: 3865–3886.
- [67] Klein TA, Endrass T, Kathmann N, Neumann J, Cramon DY von and Ullsperger M (2007) Neural correlates of error awareness. *Neuroimage* 34.4: 1774–1781.

- [68] Koechlin E (2016) Prefrontal executive function and adaptive behavior in complex environments. *Curr Opin Neurobiol*. Neurobiology of cognitive behavior 37: 1–6.
- [69] Koeppen AH (2011) Friedreich’s ataxia: pathology, pathogenesis, and molecular genetics. *J Neurol Sci* 303.1: 1–12.
- [70] Koeppen AH and Mazurkiewicz JE (2013) Friedreich Ataxia: Neuropathology Revised. *J Neuropathol Exp Neurol* 72.2.
- [71] Koeppen AH, Morral JA, Davis AN, Qian J, Petrocine SV, Knutson MD, Gibson WM, Cusack MJ and Li D (2009) The dorsal root ganglion in Friedreich’s ataxia. *Acta Neuropathol* 118.6: 763–776.
- [72] Krienen FM and Buckner RL (2009) Segregated Fronto-Cerebellar Circuits Revealed by Intrinsic Functional Connectivity. *Cereb. Cortex* 19.10: 2485–2497.
- [73] Lancaster JL, Tordesillas-Gutiérrez D, Martinez M, Salinas F, Evans A, Zilles K, Mazziotta JC and Fox PT (2007) Bias between MNI and Talairach coordinates analyzed using the ICBM-152 brain template. *Hum Brain Mapp* 28.11: 1194–1205.
- [74] Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM, Liotti M, Freitas CS, Rainey L, Kochunov PV, Nickerson D, Mikiten SA and Fox PT (2000) Automated Talairach Atlas labels for functional brain mapping. *Hum Brain Mapp* 10.3: 120–131.
- [75] Lancaster J, Rainey L, Summerlin J, Freitas C, Fox P, Evans A, Toga A and Mazziotta J (1997) Automated labeling of the human brain: A preliminary report on the development and evaluation of a forward-transform method. *Hum Brain Mapp* 5.4: 238–242.
- [76] Leach MO (2004) Nobel Prize in Physiology or Medicine 2003 awarded to Paul Lauterbur and Peter Mansfield for discoveries concerning magnetic resonance imaging. *Phys Med Biol* 49.3.
- [77] Li YO, Adalı T and Calhoun VD (2007) Estimating the number of independent components for functional magnetic resonance imaging data. *Hum Brain Mapp* 28.11: 1251–1266.
- [78] Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T and Oeltermann A (2001) Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 412.6843: 150–157.
- [79] Lowe MJ, Mock BJ and Sorenson JA (1998) Functional Connectivity in Single and Multislice Echoplanar Imaging Using Resting-State Fluctuations. *Neuroimage* 7.2: 119–132.
- [80] Magri C, Schridde U, Murayama Y, Panzeri S and Logothetis NK (2012) The Amplitude and Timing of the BOLD Signal Reflects the Relationship between Local Field Potential Power at Different Frequencies. *J Neurosci* 32.4: 1395–1407.
- [81] Manoliu A, Meng C, Brandl F, Doll A, Tahmasian M, Scherr M, Schwerthöffer D, Zimmer C, Förstl H, Bäuml J, Riedl V, Wohlschläger A and Sorg C (2014) Insular dysfunction within the salience network is associated with severity of symptoms and aberrant inter-network connectivity in major depressive disorder. *Front Hum Neurosci* 7: 930.

- [82] Mansfield P (2004) Snapshot magnetic resonance imaging (Nobel lecture). *Angew Chem Int Ed Engl* 43.41: 5456–5464.
- [83] Mascalchi M (2013) The Cerebellum Looks Normal in Friedreich Ataxia. *AJNR Am J Neuroradiol* 34.2: E22–E22.
- [84] Mattay VS, Callicott JH, Bertolino A, Santha AKS, Van Horn JD, Tallent KA, Frank JA and Weinberger DR (1998) Hemispheric control of motor function: a whole brain echo planar fMRI study. *Psychiatry Res* 83.1: 7–22.
- [85] Mckeown MJ, Makeig S, Brown GG, Jung TP, Kindermann SS, Bell AJ and Sejnowski TJ (1998) Analysis of fMRI data by blind separation into independent spatial components. *Hum Brain Mapp* 6.3: 160–188.
- [86] Meier JD, Aflalo TN, Kastner S and Graziano MSA (2008) Complex Organization of Human Primary Motor Cortex: A High-Resolution fMRI Study. *J Neurophysiol* 100.4: 1800–1812.
- [87] Miller EK and Cohen JD (2001) An Integrative Theory of Prefrontal Cortex Function. *Annu Rev Neurosci* 24.1: 167–202.
- [88] Morral JA, Davis AN, Qian J, Gelman BB and Koeppen AH (2010) Pathology and pathogenesis of sensory neuropathy in Friedreich’s ataxia. *Acta Neuropathol* 120.1: 97–108.
- [89] Mühlenhoff U, Richhardt N, Ristow M, Kispal G and Lill R (2002) The yeast frataxin homolog Yfh1p plays a specific role in the maturation of cellular Fe/S proteins. *Hum Mol Genet* 11.17: 2025–2036.
- [90] Nave RD, Ginestroni A, Giannelli M, Tessa C, Salvatore E, Salvi F, Dotti MT, Michele GD, Piacentini S and Mascalchi M (2008) Brain structural damage in Friedreich’s ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79.1: 82–85.
- [91] Ogawa S, Lee TM, Kay AR and Tank DW (1990) Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA* 87.24: 9868–9872.
- [92] Otti A, Gündel H, Wohlschläger A, Zimmer C, Sorg C and Noll-Hussong M (2012) „Default-mode“-Netzwerk des Gehirns. *Nervenarzt* 83.1: 16–24.
- [93] Pagani E, Ginestroni A, Della Nave R, Agosta F, Salvi F, De Michele G, Piacentini S, Filippi M and Mascalchi M (2010) Assessment of Brain White Matter Fiber Bundle Atrophy in Patients with Friedreich Ataxia. *Radiology* 255.3: 882–889.
- [94] Prodoehl J, Burciu RG and Vaillancourt DE (2014) Resting state functional magnetic resonance imaging in Parkinson’s disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 14.6: 448.
- [95] Pschyrembel W (2010) Pschyrembel Klinisches Wörterbuch 2011. 262., neu bearb. und erw. Aufl. Berlin, New York: de Gruyter, 187.
- [96] Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA and Shulman GL (2001) A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA* 98.2: 676–682.
- [97] Raichle ME and Mintun MA (2006) Brain work and brain imaging. *Annu Rev Neurosci* 29: 449–476.

- [98] Ray KL, McKay DR, Fox PM, Riedel MC, Uecker AM, Beckmann CF, Smith SM, Fox PT and Laird A (2013) ICA model order selection of task co-activation networks. *Front Neurosci* 7: 237.
- [99] Ridderinkhof KR, Ullsperger M, Crone EA and Nieuwenhuis S (2004) The Role of the Medial Frontal Cortex in Cognitive Control. *Science* 306.5695: 443–447.
- [100] Robinson S, Basso G, Soldati N, Sailer U, Jovicich J, Bruzzone L, Kryspin-Exner I, Bauer H and Moser E (2009) A resting state network in the motor control circuit of the basal ganglia. *BMC Neuroscience* 10.1: 137.
- [101] Roebroeck A, Formisano E and Goebel R (2005) Mapping directed influence over the brain using Granger causality and fMRI. *Neuroimage* 25.1: 230–242.
- [102] Samson Y, Belin P, Thivard L, Boddaert N, Crozier S and Zilbovicius M (2001) [Auditory perception and language: functional imaging of speech sensitive auditory cortex]. *Rev Neurol (Paris)* 157.8: 837–846.
- [103] Schmithorst VJ and Holland SK (2004) Comparison of three methods for generating group statistical inferences from independent component analysis of functional magnetic resonance imaging data. *J Magn Reson Imaging* 19.3: 365–368.
- [104] Schmitz-Hübsch T, Montcel ST du, Baliko L, Berciano J, Boesch S, Depondt C, Giunti P, Globas C, Infante J, Kang JS, Kremer B, Mariotti C, Melegh B, Pandolfo M, Rakowicz M, Ribai P, Rola R, Schöls L, Szymanski S, Warrenburg BP van de, Dürr A, Klockgether T and Fancellu R (2006) Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology* 66.11: 1717–1720.
- [105] Schöls L, Amoiridis G, Przuntek H, Frank G, Epplen JT and Epplen C (1997) Friedreich’s ataxia. Revision of the phenotype according to molecular genetics. *Brain* 120 (Pt 12): 2131–2140.
- [106] Schulz JB, Boesch S, Bürk K, Dürr A, Giunti P, Mariotti C, Pousset F, Schöls L, Vankan P and Pandolfo M (2009) Diagnosis and treatment of Friedreich ataxia: a European perspective. *Nat Rev Neurol* 5.4: 222–234.
- [107] Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, Keller J, Glover GH, Kenna H, Reiss AL and Greicius MD (2007) Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control. *J Neurosci* 27.9: 2349–2356.
- [108] Seifritz E, Esposito F, Hennel F, Mustovic H, Neuhoff JG, Bilecen D, Tedeschi G, Scheffler K and Salle FD (2002) Spatiotemporal Pattern of Neural Processing in the Human Auditory Cortex. *Science* 297.5587: 1706–1708.
- [109] Shmuel A and Leopold DA (2008) Neuronal correlates of spontaneous fluctuations in fMRI signals in monkey visual cortex: Implications for functional connectivity at rest. *Hum Brain Mapp* 29.7: 751–761.
- [110] Shulman GL, Fiez JA, Corbetta M, Buckner RL, Miezin FM, Raichle ME and Petersen SE (1997) Common Blood Flow Changes across Visual Tasks: II. Decreases in Cerebral Cortex. *J Cogn Neurosci* 9.5: 648–663.
- [111] Smith SM, Fox PT, Miller KL, Glahn DC, Fox PM, Mackay CE, Filippini N, Watkins KE, Toro R, Laird AR and Beckmann CF (2009) Correspondence of the brain’s functional architecture during activation and rest. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106.31: 13040–13045.

- [112] Sokoloff L, Mangold R, Wechsler RL, Kenney C and Kety SS (1955) The effect of mental arithmetic on cerebral circulation and metabolism. *J Clin Invest* 34.7: 1101–1108.
- [113] Specht K and Reul J (2003) Functional segregation of the temporal lobes into highly differentiated subsystems for auditory perception: an auditory rapid event-related fMRI-task. *Neuroimage* 20.4: 1944–1954.
- [114] Sporns O (2007) Brain connectivity. *Scholarpedia* 2.10: 4695.
- [115] Sridharan D, Levitin DJ and Menon V (2008) A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105.34: 12569–12574.
- [116] Subramony SH, May W, Lynch D, Gomez C, Fischbeck K, Hallett M, Taylor P, Wilson R and Ashizawa T (2005) Measuring Friedreich ataxia: Interrater reliability of a neurologic rating scale. *Neurology* 64.7: 1261–1262.
- [117] Talairach J and Tournoux P (1988) Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-D Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging. 1st Edition. Stuttgart, New York: Thieme. 122 S.
- [118] Tie Y, Rigolo L, Norton IH, Huang RY, Wu W, Orringer D, Mukundan S and Golby AJ (2014) Defining language networks from resting-state fMRI for surgical planning—a feasibility study. *Hum Brain Mapp* 35.3: 1018–1030.
- [119] Trouillas P, Takayanagi T, Hallett M, Currier RD, Subramony SH, Wessel K, Bryer A, Diener HC, Massaquoi S, Gomez CM, Coutinho P, Hamida MB, Campanella G, Filla A, Schut L, Timann D, Honnorat J, Nighoghossian N and Manyam B (1997) International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. *J Neurol Sci* 145.2: 205–211.
- [120] Ven VG van de, Formisano E, Prvulovic D, Roeder CH and Linden DE (2004) Functional connectivity as revealed by spatial independent component analysis of fMRI measurements during rest. *Hum Brain Mapp* 22.3: 165–178.
- [121] Vincent JL, Kahn I, Snyder AZ, Raichle ME and Buckner RL (2008) Evidence for a Frontoparietal Control System Revealed by Intrinsic Functional Connectivity. *J Neurophysiol* 100.6: 3328–3342.
- [122] Waldvogel D, Van Gelderen P and Hallett M (1999) Increased iron in the dentate nucleus of patients with Friedreich’s ataxia. *Ann Neurol* 46.1: 123–125.
- [123] Wang J, Zuo X and He Y (2010) Graph-based network analysis of resting-state functional MRI. *Front Syst Neurosci* 4: 16.
- [124] Weidemann PDF, Scholz F, Florescu C, Liu D, Hu K, Herrmann S, Ertl G and Störk S (2014) Herzbeteiligung bei Friedreich-Ataxie. *Herz* 40.1: 85–90.
- [125] Wells WM, Viola P, Atsumi H, Nakajima S and Kikinis R (1996) Multi-modal volume registration by maximization of mutual information. *Med Image Anal* 1.1: 35–51.
- [126] Wernicke C (1974) Der aphasische Symptomencomplex: Eine psychologische Studie auf anatomischer Basis. Berlin, Heidelberg: Springer, 1–70.

7 Literaturverzeichnis

- [127] Wessel K, Schroth G, Diener HC, Müller-Forell W and Dichgans J (1989) Significance of MRI-confirmed atrophy of the cranial spinal cord in Friedreich's ataxia. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 238.4: 225–230.
- [128] Wessinger CM, VanMeter J, Tian B, Van Lare J, Pekar J and Rauschecker JP (2001) Hierarchical Organization of the Human Auditory Cortex Revealed by Functional Magnetic Resonance Imaging. *J Cogn Neurosci* 13.1: 1–7.
- [129] Whitfield-Gabrieli S and Nieto-Castanon A (2012) Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connect* 2.3: 125–141.
- [130] Yelnik J (2002) Functional anatomy of the basal ganglia. *Mov Disord* 17: 15–21.
- [131] Ystad M, Eichele T, Lundervold AJ and Lundervold A (2010) Subcortical functional connectivity and verbal episodic memory in healthy elderly—A resting state fMRI study. *Neuroimage* 52.1: 379–388.
- [132] Zang Y, Jiang T, Lu Y, He Y and Tian L (2004) Regional homogeneity approach to fMRI data analysis. *Neuroimage* 22.1: 394–400.

Abbildungsverzeichnis

2.1	Resonanzphänomen bei Exzitation	16
2.2	Darstellung der longitudinalen und transversalen Magnetisierung	17
2.3	Relaxation der longitudinalen und transversalen Magnetisierung	18
2.4	Relative metabolische und zirkulatorische Veränderungen bei neuronaler Aktivierung	19
3.1	Ähnlichkeitsgraph der 75 geschätzten ICs aus 20 ICA-Durchläufen	32
3.2	Spektrale Charakteristiken der 75 ICs	34
3.3	Räumliche Regression der SMs der 75 ICs gegen die 28 RSN-Vorlagen	35
4.1	Multiple Regression der SMs der 50 ICs der ICA mit Bandpassfilter gegen die 50 ICs der ICA ohne Bandpassfilter	39
4.2	Überlagerte Darstellung zweier SMs von ICs des DMN aus der ICA mit und ohne Bandpassfilter	40
4.3	Überlagerte Darstellung mehrerer SMs von ICs des MOT aus der ICA mit und ohne Bandpassfilter	41
4.4	SM eines Bewegungsartefakts	41
4.5	Frequenzspektren zweier korrespondierender ICs aus der ICA mit und ohne Bandpassfilter	42
4.6	SMs der 34 als RSNs identifizierten ICs	47
4.7	Statistische Ergebnisse des 2-Stichproben-t-Tests zum Vergleich der FC der 34 RSN-ICs zwischen den Patienten und den gesunden Probanden	55
4.8	T-Map der signifikanten Unterschiede der FC zwischen den Patienten und den gesunden Probanden	56
4.9	Statistische Ergebnisse der Untersuchung auf Korrelationen der FC der 34 RSN-ICs mit dem PATA-Wert der Patienten	58
4.10	T-Map der signifikanten Korrelationen der FC mit dem PATA-Wert der Patienten	59
4.11	Lineare Regression der FC im ATTN (IC 62) gegen den PATA-Wert	59
4.12	Statistische Ergebnisse der Untersuchung auf Korrelationen der FC der 34 RSN-ICs mit dem SARA-Score der Patienten	61
4.13	T-Maps aller signifikanten Korrelationen der FC mit dem SARA-Score der Patienten	63
4.14	Lineare Regression der FC im LANG (IC 41) gegen den SARA-Wert	64
4.15	Lineare Regression der FC im MOT (IC 3) gegen den SARA-Wert	64
4.16	Lineare Regression der FC im VIS (IC 20) gegen den SARA-Wert	65

Abkürzungsverzeichnis

ACC	anteriorer zingulärer Kortex, anteriores Cingulum
ATTN	Aufmerksamkeitsnetzwerk
AUD	auditorisches Netzwerk
BA	Brodman-Areal
BG	Basalgangliennetzwerk
BOLD	„blood-oxygen-level dependent“
dIPFC	dorso-lateraler präfrontaler Kortex
dmPFC	dorso-medialer präfrontaler Kortex
DMN	Default-Mode-Netzwerk
DTI	Diffusions-Tensor-Bildgebung
EEG	Elektroenzephalogramm
EPI	„echo-planar imaging“
FA	fraktionale Anisotropie
fALFF	fraktionale Amplitude niederfrequenter Schwankungen
FARS	„Friedreichs Ataxie Rating Scale“
FC	funktionelle Konnektivität
FDR	„false discovery rate“
FIC	frontoinsulärer Kortex
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FRONT	frontales Netzwerk
FWER	„familywise error rate“
FWHM	„full width at half maximum“, Halbwertsbreite
GAA	Guanin-Adenin-Adenin(-Codon)

IC	„independent component“, unabhängige Komponente
ICA	„independent component analysis“, unabhängige Komponentenanalyse
ICARS	„International Cooperative Ataxia Rating Scale“
IPL	Lobulus parietalis inferior
IPS	Sulcus intraparietalis
LANG	Sprachnetzwerk
MD	mittlere Diffusivität
MNI	Montreal Neurological Institute
MOT	sensomotorisches Netzwerk
MPRAGE	„magnetization prepared rapid acquired gradient echo“
MRT	Magnetresonanztomographie
PFC	präfrontaler Kortex
PC	„principal component“, Hauptkomponente
PCA	„principal component analysis“, Hauptkomponentenanalyse
PCC	posteriorer zingulärer Kortex, posteriores Cingulum
RAS	rechts-anterior-superior (Konvention)
rFIC	rechter frontoinsulärer Kortex
RSN	„resting state network“, Ruhenetzwerk
rspC	retrosplenialer Kortex
SARA	„Scale for the Assessment and Rating of Ataxia“
SCA	zeitbasierte Korrelationsanalyse
SM	„spatial map“, räumliche Karte
SPM	„statistical parametric mapping“
TC	„time course“, Zeitverlauf
T_E	Echozeit
T_R	Repetitionszeit
VIS	visuelles Netzwerk
vmPFC	ventro-medialer präfrontaler Kortex

Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde im Bereich MR Forschung der Abteilung Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. rer. nat. Uwe Klose durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. med. Tobias Lindig, Facharzt für Neurologie, Mitarbeiter der Abteilung Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie.

Die Erhebung der klinischen Ratings und der MR-Daten wurde durch Dr. med. Tobias Lindig mit meiner Beteiligung durchgeführt.

Die vollständige Verarbeitung der MR-Daten einschließlich der Erstellung neuer Verarbeitungsroutinen und der statistischen Auswertung erfolgte eigenständig durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Prof. Uwe Klose für die hervorragende Betreuung während der gesamten Promotion. Ich danke Dr. Tobias Lindig sehr für die Idee zur Studie, die Zurverfügungstellung der Daten und seine Unterstützung im Verlauf der Arbeit. Danken möchte ich auch Dr. Michael Erb für die hilfreichen Gespräche.

Außerdem möchte ich mich für die freundliche Unterstützung durch das IZKF Promotionskolleg der Medizinischen Fakultät Tübingen unter der Koordination von Dr. Tanja Rieß, Prof. Marlies Knippers und Dr. Inka Montero bedanken.