

**Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und  
Psychotherapie**

**der Universität Würzburg**

**Direktor: Professor Dr. med. J. Deckert**

**Messung niederfrequenter Oszillationen im frontalen und  
parietalen Kortex mit funktioneller Nahinfrarotspektroskopie in  
Abhängigkeit vom ApoE-Genotyp**

**Inaugural – Dissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der**

**Medizinischen Fakultät**

**der**

**Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von**

**Lisa Schwitalla, geb. Schmitt**

**aus Großlangheim**

**Würzburg, September 2017**



**Referent: Prof. Dr. Martin J. Herrmann**

**Korreferent: Prof. Dr. Marcel Romanos**

**Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch**

**Tag der mündlichen Prüfung: 22. Februar 2018**

**Die Promovendin ist Ärztin**

## ***Meinem Mann***

*„Was in den Herzen anderer von uns lebt,  
ist unser wahrstes und tiefstes Selbst.“*

Johann Gottfried von Herder

# Inhaltsverzeichnis

---

Abkürzungsverzeichnis.....	III
Abbildungsverzeichnis .....	IV
Tabellenverzeichnis .....	V
Abdruckgenehmigungen .....	VI
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Altern und Demenz.....	3
1.1.1 ApoE4: Risikofaktor für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz .....	4
1.1.2 Apolipoprotein E .....	7
1.2 Spontane niederfrequente Oszillationen in der funktionellen Gehirnforschung.....	8
1.2.1 Abnahme niederfrequenter Oszillationsmuster im Alter.....	8
1.2.2 Metabolische Einflüsse auf Pathomechanismen des Gehirns .....	10
1.3 Funktionelle Bildgebung .....	14
1.3.1 Die Grundlagen der Nahinfrarotspektroskopie .....	14
1.3.2 Darstellung neuronaler Aktivität mittels Nahinfrarotspektroskopie.....	17
1.4 Ziel der Studie, Fragestellung und Hypothesen.....	19
<b>2. Material und Methoden .....</b>	<b>22</b>
2.1 Studiendesign.....	22
2.2 Stichprobe .....	25
2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien .....	25
2.2.2 Stichprobenbeschreibung.....	25
2.3 Untersuchungsmethoden .....	29
2.3.1 Funktionelle Nahinfrarotspektroskopie .....	29
2.3.2 ApoE-Genotypisierung .....	32
2.3.3 Neuropsychologische Testverfahren .....	34
2.4 Statistik.....	36

<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>41</b>
3.1	Varianzanalyse des parietalen Probesets .....	42
3.1.1	Oxygeniertes Hämoglobin .....	42
3.1.2	Deoxygeniertes Hämoglobin .....	45
3.2	Varianzanalyse des frontalen Probesets .....	47
3.2.1	Oxygeniertes Hämoglobin .....	47
3.2.2	Deoxygeniertes Hämoglobin .....	48
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>52</b>
4.1	Auswirkungen des ApoE-Genotyps auf neuronale Oszillationsmuster unter Ruheaktivität .....	53
4.1.1	Abnahme der LDS von ApoE2- und ApoE4- im Vergleich zu ApoE3-Allelträgern .....	53
4.1.2	Interaktion des Alters mit funktionellen Unterschieden des ApoE-Polymorphismus .....	56
4.2	Auswirkungen des Alterns und vaskulärer Risikofaktoren auf niederfrequente Oszillationen .....	59
4.3	Vorteile und Limitationen der funktionellen Nahinfrarotspektroskopie ..	63
4.4	Resümee und Ausblick.....	65
<b>5.</b>	<b>Tabellen</b> .....	<b>69</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>71</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AD	Alzheimer-Demenz
ANOVA	Analysis of variance (engl.); Varianzanalyse (dt.)
ApoE	Apolipoprotein E
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BOLD	Blood-oxygenation-level dependent (engl.)
CDT	Clock Drawing Test (engl.); Uhrenzeichentest (dt.)
DemTect	Demenzdetektionstest
Deoxy	Deoxygeniertes Hämoglobin
DNA	Deoxyribonucleic acid (engl.); Desoxyribonukleinsäure (dt.)
(f)MRT	(funktionelle) Magnetresonanztomographie
(f)NIRS	(funktionelle) Nahinfrarotspektroskopie
GDS	Geriatric Depression Scale
Hz	Hertz
INF	Inferior-parietaler Kortex
LDS	Leistungsdichtespektrum; PSD (engl.)
LFOs	Low frequency oscillations (engl.); Niederfreq. Oszillationen (dt.)
MCI	Mild cognitive impairment (engl.); Leichte kognitive Beeinträchtigung (dt.)
MMST	Mini-Mental-Status Test
MPFK	Medialer präfrontaler Kortex
OP	Okzipito-parietaler Kortex
Oxy	Oxygeniertes Hämoglobin
PCR	Polymerase chain reaction (engl.); Polymerase Kettenreaktion (dt.)
PET	Positronenemissionstomographie
PSD	Power Spectral Density (engl.); LDS (dt.)
RNA	Ribonucleic acid (engl.); Ribonukleinsäure (dt.)
ROI	Region of interest (engl.)
SM	Somatosensorisch-motorischer Kortex
SUP	Superior-parietaler Kortex
TMT	Trail making test (engl.); Pfadfindertest (dt.)
VFT	Verbal fluency test (engl.); Wortflüssigkeitstest (dt.)
VLFOs	Very low frequency oscillations (engl.); Sehr niederfreq. Osz. (dt.)

## Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Gliederung des Leistungsdichtespektrums von oxygeniertem Hämoglobin bei jungen Probanden unter Ruhebedingungen in sehr niederfrequente und niederfrequente Oszillationsmuster
- Abbildung 2: Pathomechanismus der strukturellen Gehirnatrophie
- Abbildung 3: Grundlagen der Nahinfrarotspektroskopie
- Abbildung 4: Leistungsdichtespektren von oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin unter Ruhebedingungen und Stimulation bei jungen und älteren Probanden
- Abbildung 5: Probeset frontal
- Abbildung 6: Internationales 10-20-System
- Abbildung 7: Probeset parietal
- Abbildung 8: Modell zur Darstellung der Frequenzanalyse
- Abbildung 9: Farbliche Markierung und Projektion der ROIs des frontalen Probesets auf den Kortex
- Abbildung 10: Farbliche Markierung und Projektion der ROIs des parietalen Probesets auf den Kortex
- Abbildung 11: Post-hoc Student-t-Test Gruppeneffekt [Parietal, Oxy]
- Abbildung 12: Post-hoc Student-t-test Haupteffekte „ROI“ x „Seite“ [Parietal, Oxy]
- Abbildung 13: Post-hoc Student-t-Test Haupteffekte „ROI“ x „Seite“ [Parietal, Deoxy]
- Abbildung 14: Post-hoc Student-t-test Haupteffekt „ROI“ [Frontal, Oxy]
- Abbildung 15: Post-hoc Student-t-test Haupteffekte „ROI“ x „Seite“; Seitenvergleich [Frontal, Deoxy]
- Abbildung 16: Post-hoc Student-t-test Haupteffekte „ROI“ x „Seite“; Vergleich der ROIs untereinander für jede Seite einzeln [Frontal, Deoxy]

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1:	Stichprobenbeschreibung
Tabelle 2:	ROI Frontal
Tabelle 3:	ROI Parietal
Tabelle 4:	Varianzanalyse Auswertung [Frontal, Oxy]
Tabelle 5:	Varianzanalyse Auswertung [Frontal, Deoxy]
Tabelle 6:	Varianzanalyse Auswertung [Parietal, Oxy]
Tabelle 7:	Varianzanalyse Auswertung [Parietal, Deoxy]



## **Abdruckgenehmigungen**

Es liegen für alle verwendeten Abbildungen, welche nicht selbstständig gestaltet wurden, Abdruckgenehmigungen vor.

Die Genehmigungen erfolgten unter freundlicher Unterstützung von:

### **Elsevier:**

Abbildung 2:

Buckner, R. L. and J. L. Vincent (2007). "Unrest at rest: default activity and spontaneous network correlations." *Neuroimage* 37(4): 1091-1096; discussion 1097-1099.

Abbildung 6:

Okamoto, M., H. Dan, K. Sakamoto, K. Takeo, K. Shimizu, S. Kohno, I. Oda, S. Isobe, T. Suzuki, K. Kohyama and I. Dan (2004). "Three-dimensional probabilistic anatomical cranio-cerebral correlation via the international 10-20 system oriented for transcranial functional brain mapping." *Neuroimage* 21(1): 99-111.

### **SAGE Publications:**

Abbildung 1:

Schroeter, M. L., O. Schmiedel and D. Y. von Cramon (2004). "Spontaneous low-frequency oscillations decline in the aging brain." *J Cereb Blood Flow Metab* 24(10): 1183-1191.

Abbildung 4:

Schroeter, M. L., O. Schmiedel and D. Y. von Cramon (2004). "Spontaneous low-frequency oscillations decline in the aging brain." *J Cereb Blood Flow Metab* 24(10): 1183-1191.

### **Dr. phil. Julia Zeller:**

Abbildung 3:

Zeller, J. (2011). „Funktionelle Aktivierungen im Verlauf eines Jahres bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung und gesunden Kontrollen.“ Verfügbar auf: [opus.bibliothek.uni-wuerzburg.de/index.php/frontdoor/index/index/docId/5485](http://opus.bibliothek.uni-wuerzburg.de/index.php/frontdoor/index/index/docId/5485)

## 1. Einleitung

Demographische Alterung ist ein weltweiter Prozess, der die Verbesserung medizinischer Versorgung über die letzten Jahrzehnte widerspiegelt. Viele Menschen leben heute gesünder und länger, was sich in der Zunahme älterer Menschen in unserer Population zeigt. Mit dem Alter steigt unter anderem auch das Risiko, an Demenz zu erkranken. Den größten Anteil dementieller Erkrankungen stellt die Alzheimer-Demenz (AD) dar. Ein weiterer wesentlicher Risikofaktor für die Entstehung einer AD ist neben dem Alter das genetisch bedingte Vorhandensein eines ApoE4-Genotyps (ApoE = Apolipoprotein E). Das Erkrankungsrisiko und das Alter bei möglichem Erkrankungsbeginn sind dabei dosisabhängig. Dies bedeutet, dass mit zunehmender Anzahl an ApoE4-Allelen das Risiko steigt, an einer AD zu erkranken und demzufolge das Alter bei Erkrankungseintritt sinkt (Farrer, Cupples et al. 1997). Bereits heute sind rund 47 Millionen Menschen weltweit an AD erkrankt (Alzheimer's disease International, 2016). Die Anzahl erkrankter Menschen wird sich voraussichtlich bis ins Jahr 2050 bis auf 131 Millionen Menschen erhöhen, was enorme volkswirtschaftliche Auswirkungen mit sich bringt. Bereits 2018 erwartet man Kosten in Höhe von einer Billion Euro (Alzheimer's disease International, 2016). Ein wichtiger Schritt, um sich auf diese bevorstehende medizinische und soziökonomische Problematik vorzubereiten beziehungsweise dieser vorzubeugen, ist das genauere Verständnis prädisponierender Faktoren.

Der Besitz eines ApoE4-Allels ist zweifelsohne einer der unumstrittensten Risikofaktoren, an AD zu erkranken (Rocchi, Pellegrini et al. 2003). Die Kombination aus genetischer Information und funktioneller Bildgebung hat sich bereits als sehr hilfreich zur Untersuchung von Veränderungen neuronaler Aktivität in Abhängigkeit von prädisponierenden Risikofaktoren für AD erwiesen (Small 2002). Zahlreiche funktionelle Magnetresonanztomographie- (fMRT) und Positronenemissionstomographie- (PET) Studien konnten bereits strukturelle und metabolische Unterschiede im Gehirn von ApoE4-Allelträgern im Vergleich

zu Nichtträgern belegen (Small 2002, Bookheimer and Burggren 2009). Prvulovic et al. (2002) beschrieben in einer Studie ein Aktivierungsdefizit bei bereits an AD erkrankten Probanden (Prvulovic, Hubl et al. 2002). Ein weiteres Verfahren der funktionellen Bildgebung ist die funktionelle Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS). NIRS ist eine optische Methode, welche Veränderungen der zerebralen Sauerstoffsättigung misst. In zahlreichen Studien hat sich NIRS als effektive Methode zur Messung der Sauerstoffsättigung und deren Veränderung in Abhängigkeit der funktionellen Gehirnaktivierung etabliert, indem sie sich die enge Verknüpfung von neuronaler Aktivität und regionalem, zerebralen Blutfluss zu Nutze macht (Villringer and Dirnagl 1995, Villringer and Chance 1997). Dieses nicht-invasive Prinzip zur Darstellung neuronaler Aktivität zeichnet sich im Vergleich zur PET- und fMRT-Methode durch eine höhere örtliche Flexibilität, ein kompakteres Untersuchungssystem, eine geringere Bewegungsartefaktanfälligkeit, eine hohe Replizierbarkeit und Kosteneffizienz aus (Okamoto, Dan et al. 2004). Aus diesen Gründen wurde die fNIRS-Methode in dieser Studienanordnung gewählt. Bereits publizierte Studien im Bereich der funktionellen Gehirnforschung zeigen bei Probanden mit AD - unter Verwendung der fNIRS-Methode - verringerte neuronale Aktivitäten während der Ausführung visuell-räumlicher Aufgaben (Zeller, Herrmann et al. 2010).

Im Rahmen der Frühdiagnostik dementieller Erkrankungen beschäftigten sich zahlreiche Studien mit der aufgabeninduzierten Veränderung der Gehirnaktivität bei noch gesunden ApoE4-Trägern im Vergleich zu Nichtträgern (Smith, Andersen et al. 1999, Baxter, Caselli et al. 2003, Bondi, Houston et al. 2005, Xu, McLaren et al. 2009). Es wurden geringere neuronale Aktivitäten bei ApoE4-Trägern festgestellt. Diese Ergebnisse decken sich weitgehend mit Untersuchungen unter Ruhebedingungen. Auch in diversen fMRT-Studien konnten bereits bei risikobehafteten ApoE4-Trägern Abnahmen der Ruheaktivität festgestellt werden (Fleisher, Sherzai et al. 2009, Sheline, Morris et al. 2010, Machulda, Jones et al. 2011, Sheline and Raichle 2013).

Messungen niederfrequenter Oszillationen unter Ruhebedingungen könnten zur

frühzeitigen Erkennung dementieller Erkrankungen führen, bevor bereits kognitive Leistungseinbußen und damit verbunden aufgabeninduzierte Veränderungen in kortikalen Netzwerken darstellbar sind. Ein weiterer wesentlicher Vorteil bei Analysen neuronaler Aktivität im Ruhemodus des Gehirns ist die relative Unabhängigkeit der Messanordnungen von der akustischen und geistigen Aufnahmefähigkeit der Probanden. Demzufolge kann eine bessere Reproduzierbarkeit der Ergebnisse gewährleistet werden.

In der folgenden Arbeit werden niederfrequente Oszillationen mittels fNIRS unter Ruhebedingungen gemessen und in einem gesunden Probandenkollektiv abhängig vom ApoE-Genotyp untersucht. Besonders wird dabei auf das Risikoallel ApoE4 als potentieller Risikofaktor für die Entstehung einer AD eingegangen. Schließlich werden die Ergebnisse dieser Studie mit anderen Untersuchungen, welche vergleichbare thematische Schwerpunkte aufweisen, diskutiert.

## **1.1 Altern und Demenz**

Altern und damit verbundene biochemische Prozesse können zu neurodegenerativen Veränderungen und vaskulären Läsionen des Gehirns führen, welche letztlich dementiellen Erkrankungen zu Grunde liegen.

Bereits ab dem 40. Lebensjahr sind Veränderungen des vaskulären Systems zu verzeichnen, welche in Form von Minderungen des regionalen kortikalen Blutflusses im Gehirn, in Abhängigkeit von zunehmenden vasokonstriktiven und abnehmenden vasodilatativen Prozessen zum Tragen kommen (Kalaria 1996, Marin and Rodriguez-Martinez 1999, Shimokawa 1999, Farkas and Luiten 2001, D'Esposito, Deouell et al. 2003). Die Autoren bestätigten, dass Gewebeveränderungen unter anderem zu einer Wandverdickung - insbesondere der Basalmembran, der kleinen Blutgefäße - also auch zu zunehmender Gefäßsteifigkeit führen können. Des Weiteren finden Fibrosierungsvorgänge statt, welche durch pathologische Vermehrung von Bindegewebszellen gekennzeichnet sind. All diese Mechanismen können zu

einer Verminderung des Sauerstoffaustausches, der zerebralen Glukosezufuhr und des Elektrolyttransportes der Blut-Hirn-Schranke führen. Veränderungen der Gehirndurchblutung, des zentralen Glukosemetabolismus und kognitive Leistungseinbußen können die Folge sein.

Durch die zunehmende Lebenserwartung in unserer Bevölkerung steigt die Anzahl älterer Mitbürger stetig an, was eine Zunahme der Häufigkeit dementieller Krankheiten bedingt. Den größten Anteil dementieller Erkrankungen stellt die Alzheimer-Demenz dar. Die zweithäufigste Demenzform ist die vaskuläre Demenz, welche im Rahmen einer zerebralen Mikroangiopathie entstehen und kognitive Beeinträchtigungen hervorrufen kann (Roman, Erkinjuntti et al. 2002). Pathologische Umbauprozesse kleiner Blutgefäße der Endstrombahn (Arteriolen und Kapillaren) führen zu einem Funktionsverlust, welche bei ausbleibenden Kompensationsmechanismen zu Ischämien und Nekrosen des Gewebes führen können. Die Ursache absterbender Nervenzellen des Gehirns liegt hierbei in Durchblutungsstörungen begründet, deren Schweregrade das Ausmaß der kognitiven Einbußen beeinflussen.

Im Folgenden soll auf die beiden häufigsten dementiellen Erkrankungen und deren spezifische Risikofaktoren näher eingegangen werden. Dies bezieht sich in dieser Arbeit bei der AD insbesondere auf den ApoE-Polymorphismus.

### **1.1.1 ApoE4: Risikofaktor für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz**

Etwa zwei Drittel aller Fälle von Demenz sind auf diese primär degenerative zerebrale Erkrankung, der AD, mit charakteristischer neuropathologischer Symptomatik und unbekannter Ätiologie zurückzuführen. Die Ablagerungen von senilen Plaques (aggregierte  $\beta$ -Amyloid-Proteine) und Neurofibrillen (intraneuronale Aggregation von tau-Proteinen) vor allem im Hippocampus und Neokortex führen zum Absterben von neuronalen Synapsen und damit zu Veränderungen neuronaler Aktivität (Morrison and Hof 1997).

In der Epidemiologie der AD werden zahlreiche Risikofaktoren diskutiert: Dazu zählen das Erleiden eines Schädelhirn-Traumas, das Geschlecht, die ethnische Zugehörigkeit, Umweltfaktoren und Entzündungsparameter (McDowell 2001, McGeer, Yasojima et al. 2001). Hingegen als unumstrittene Gefahrenpotentiale für die Entstehung einer AD werden das Alter und genetische Risikofaktoren gezählt. Sowohl die Inzidenz als auch die Prävalenz der AD steigt mit zunehmendem Alter stark an. Die genetischen Risikofaktoren können wiederum in drei Gruppen gegliedert werden: die sogenannte „*early-onset*“ AD, welche autosomal dominant vererbt wird und meist vor dem 65. Lebensjahr auftritt; das Vorliegen eines ApoE4-Polymorphismus („*late-onset*“ AD) sowie unbekannte genetische Vorbelastungen familiärer Ursache (Bookheimer and Burggren 2009). Hierbei bedingt ein erstgradiger Verwandter mit AD eine lebenslange eigene Risikoerhöhung im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung (Roberts, Cupples et al. 2005). Menschen, bei denen beide Elternteile unter AD leiden, weisen sogar ein über 40 Prozent erhöhtes Risiko auf, nach dem 70. Lebensjahr ebenfalls an AD zu erkranken (Jayadev, Steinbart et al. 2008). Ebenso erhöht das homozygote Vorliegen des Apolipoproteins E in der E4-Variante und in abgeschwächter Form auch dessen heterozygoten Vorliegen das Risiko, an einer AD zu erkranken (Corder, Saunders et al. 1993). Dabei sind das Erkrankungsrisiko in Bezug auf den ApoE4-Genotyp und das Alter bei möglichem Erkrankungsbeginn dosisabhängig: Mit zunehmender Anzahl an ApoE4-Allelen steigt das Risiko, an einer AD zu erkranken, das Alter bei Erkrankungseintritt sinkt (Farrer, Cupples et al. 1997). Im Gegensatz zum erhöhten Risiko eines ApoE4-Allelträgers, an AD zu erkranken, steht der mögliche protektive Effekt der E2-Variante (Corder, Saunders et al. 1994).

ApoE4 rückt als potentieller Risikofaktor für die Entwicklung einer AD immer stärker in den Fokus der Forschung. Eine Studie von Baxter et al. (2003) zeigte, dass das ApoE4-Allel Einfluss auf zerebrale Atrophie und Gedächtnisdefizite asymptomatischer Individuen hat (Baxter, Caselli et al. 2003). Zahlreiche fMRT-Studien belegten dies ebenfalls (Smith, Andersen et al. 1999, Bondi, Houston et al. 2005, Xu, McLaren et al. 2009). Laut Smith et al. (1999) zeigten ApoE4-

Träger mit AD-Erkrankten in der Familienanamnese geringere neuronale Aktivität während aufgabeninduzierter, kognitiver Leistungen im Vergleich zu Nichtträgern. Auch Bondi et al. (2005) konnten nachweisen, dass bereits asymptomatische ApoE4-Träger veränderte Gehirnaktivierungsmuster während der Durchführung kognitiver Aufgaben im Vergleich zu Nichtträgern aufwiesen. Xu et al. veröffentlichten 2009 eine Studie, in welcher die Gehirnaktivierung erstgradiger Verwandter von AD-Erkrankten (Probanden mit AD in der Familienanamnese) sowie ApoE4-Risikoallelträger untersucht wurden. Hierbei wurden Gedächtnisaufgaben angewendet, in welchen die Probanden Gesichter wiedererkennen sollten. Es zeigten sich signifikante Aktivitätsabnahmen im Gyrus cinguli anterior bei ApoE4-Trägern im Vergleich zu Nichtträgern sowie im dorsalen Cuneus und medialen Frontalkortex bei familiär disponierten Probanden im Vergleich zu Probanden ohne familiäre Belastung. In beiden Risikogruppen (ApoE4-Träger und positive Familienanamnese) konnten bereits Aktivitätsveränderungen unter Ruhebedingungen des Gehirns festgestellt werden. Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass sowohl genetische Risikofaktoren (für die Entstehung einer AD) als auch kognitive Leistungsfähigkeit die Gehirnaktivität beeinflussen. In diesem Zusammenhang vertreten die Autoren die Auffassung, dass funktionelle Veränderungen der neuronalen Aktivität weit im Voraus zu klinischen Manifestationen der AD auftreten (Xu, McLaren et al. 2009). Diese Schlussfolgerung könnte sich die funktionelle Gehirnforschung zunutze machen, um die Frühdiagnostik dementieller Erkrankungen voranzutreiben.

In den oben genannten Studien wurden primär Hirnaktivierungen während kognitiver Leistungen geprüft. Es stellt sich jedoch die Frage, ob nicht bereits Veränderungen der Hirnaktivität während des Ruhezustandes messbar sind, bevor Hirnaktivierungsdefizite bei kognitiven Leistungsprozessen auftreten und möglicherweise bereits klinische Manifestationen der AD zu erkennen sind. Genau dieser Fragestellung der Gehirnaktivitätsveränderungen gemessen durch niederfrequente Oszillationen während des Ruhemodus des Gehirns nimmt sich unsere Studie an.

### 1.1.2 Apolipoprotein E

Das Apolipoprotein E ist ein Glykoprotein mit einer Länge von 299 Aminosäuren. Die Synthese kann in vielen Organen erfolgen, der Hauptanteil der Produktion liegt dabei in der Leber und im Gehirn. ApoE ist als Hauptproteinkomponente des Very-Low-Density-Lipoproteins neben der Cholesterinhomöostase an der Regeneration, am Remodelling und an Wachstumsprozessen der Nervenzellen beteiligt (Handelmann, Boyles et al. 1992). Es existieren drei Isoformen (E2, E3, E4), welche sich in ihrer Affinität an  $\beta$ -Amyloid-Plaques zu binden und der daraus resultierenden  $\beta$ -Amyloid-Plaques-Ablagerung unterscheiden. Ein ApoE4-Polymorphismus aufgrund eines Gendefekts auf Chromosom 19 erhöht die Dichte der  $\beta$ -Amyloid-Plaques und der vaskulären Ablagerungen stärker als die Isoformen E2 und E3 und wird daher als Risikofaktor für die Entwicklung einer AD bezeichnet (Selkoe 2001, Rocchi, Pellegrini et al. 2003). Das Vorliegen eines ApoE4-Polymorphismus führt dosisabhängig zum wahrscheinlicheren Auftreten einer AD (siehe 1.1.1). Es muss jedoch auch deutlich gemacht werden, dass nicht jeder ApoE4-Allel-Träger eine AD entwickelt. Dennoch wurden bereits strukturelle und metabolische Unterschiede im Gehirn von ApoE4-Allelträgern im Vergleich zu Nichtträgern nachgewiesen (Small 2002, Bookheimer and Burggren 2009), welche potentielle Risikofaktoren für die Entwicklung einer AD darstellen könnten. Laut Bookheimer und Burggren (2009) zählen hierzu Veränderungen der Kortexstärke, vermehrte Deaktivierungen und ein verminderter Glukosemetabolismus bestimmter Kortexareale (parietaler und temporaler Kortex) bei Probanden mit ApoE4-Genotyp. So wurde unter anderem eine geringere Stärke des entorhinalen Kortex bei ApoE4-Allelträgern im Gegensatz zu Nichtträgern gemessen (Shaw, Lerch et al. 2007). Der entorhinale Kortex steht in enger Beziehung zum Hippocampus und ist Teil des limbischen Systems. Auftretende Gedächtnisstörungen bei AD können auf Nervenzelluntergänge in diesem Rindenfeld zurückzuführen sein.

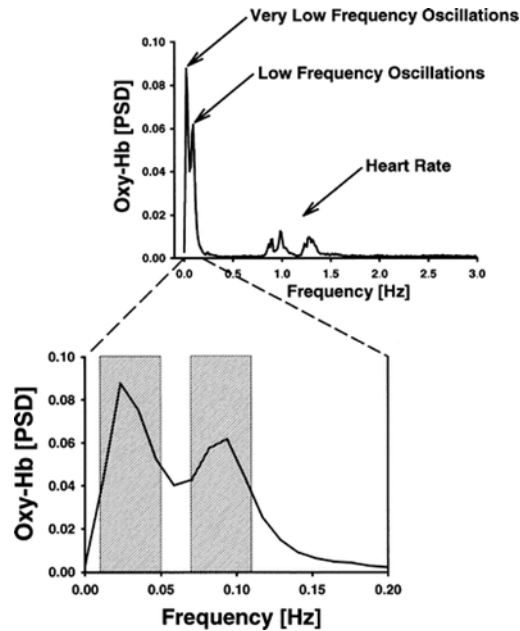


## **1.2 Spontane niederfrequente Oszillationen in der funktionellen Gehirnforschung**

### **1.2.1 Abnahme niederfrequenter Oszillationsmuster im Alter**

Bereits in zahlreichen Studien konnten durch Anwendung unterschiedlichster Techniken der funktionellen Gehirnforschung (fNIRS, fMRT) langsame Oszillationsmuster bei der Aufzeichnung der Gehirnaktivität erwachsener Menschen, verursacht durch zerebrale Hämodynamik und Metabolismus, gemessen werden (Obrig, Neufang et al. 2000). In den Oszillationsmustern unterscheidet man niederfrequente Oszillationen (LFO = low-frequency oscillations), welche bei 0,07 – 0,11 Hertz (Hz) auftreten, von sehr niederfrequenten Oszillationen (VLFO = very low-frequency oscillations), deren Spektrum 0,01 – 0,05 Hz beträgt (siehe Abbildung 1).

Auch wenn deren Ursprung noch nicht eindeutig geklärt ist, weisen die beiden oben genannten Oszillationsmuster drei unumstrittene Eigenschaften auf (Obrig, Neufang et al. 2000, Schroeter, Schmiedel et al. 2004): Erstens entstehen sie spontan, unabhängig von einem Stimulus (Spontaneität). Zweitens können sie aufgrund ihrer besonders langsamen Oszillationsfrequenz von anderen hochfrequenten Oszillationsphänomenen unterschieden werden (Langsame Geschwindigkeit). Diese hochfrequenten Oszillationsphänomene wären zum Beispiel der Herzschlag bei einer Frequenz von etwa einem Hertz oder ein Atemzyklus, welcher sich bei einer Frequenz von 0,2 – 0,3 Hz ereignet. Drittens können die niederfrequenten Oszillationen durch pathophysiologische und pharmakologische Mechanismen beeinflusst werden, wie zum Beispiel Ischämien, arterielle Verschlusskrankheiten oder durch erhöhten arteriellen Kohlendioxid-Druck (Modularität).



**Abbildung 1:** Gliederung des Leistungsdichtespektrums von oxygeniertem Hämoglobin bei jungen Probanden unter Ruhebedingungen in sehr niederfrequente und niederfrequente Oszillationsmuster (Schroeter, Schmiedel et al. 2004)

Spontane Oszillationsmuster des zentralen Blutflusses unterliegen der Annahme, dass sie autoregulatorische Prozesse widerspiegeln, welche neurogenen, myogenen oder metabolischen Ursprungs sein könnten (Mayhew, Askew et al. 1996, Hudetz, Biswal et al. 1998, Katura, Tanaka et al. 2006, Fukunaga, Horovitz et al. 2008). Jedoch bleibt der Ursprung spontaner niederfrequenter Oszillationen noch weitgehend unklar (Pierro, Sassaroli et al. 2012).

Hudetz et al. (1998) vermuteten, das spontane Oszillationsmuster autoregulatorische Prozesse des zentralen Blutflusses widerspiegeln und somit einen myogenen Ursprung aufweisen (Hudetz, Biswal et al. 1998). Geht man davon aus, dass in einem alternden Gehirn pathophysiologische Mechanismen in Gang gesetzt werden, die zu einer vermehrten Gefäßsteifigkeit, mit Abnahme der vasoregulatorischen Kapazität hin zu gesteigerten vasokonstriktiven und nachlassenden vasodilatativen Prozessen führt, welche wiederum Einbußen des Stoffwechselkreislaufes im Gehirn mit Defiziten des zellulären Energiehaushaltes durch geringere Sauerstoffsättigung und verminderter zentraler Glukosebereitstellung bedingt (Kalaria 1996, Marin and Rodriguez-

Martinez 1999, Shimokawa 1999, Farkas and Luiten 2001, D'Esposito, Deouell et al. 2003), so müsste man annehmen, dass die spontanen Oszillationsmuster aufgrund oben genannter Veränderungen der kleinen Blutgefäße im Gehirn im Alter abnehmen.

Schroeter et al. (2004) setzte sich mit dieser Hypothese auseinander und konnte eine Abnahme spontaner niederfrequenter Oszillationen im visuellen Kortex bei älteren Menschen sowohl unter Ruhebedingungen des Gehirns als auch während der Durchführung kognitiver Leistungen feststellen (Schroeter, Schmiedel et al. 2004) (s.1.3.2). Er vermutet als Auslöser dieser Beobachtung eine Aktivitätsabnahme der glatten Muskelzellen des Gefäßsystems im Gehirn, verbunden mit einer Zunahme der Starrheit der Gefäße.

Insbesondere die intensive Auseinandersetzung mit Veränderungen von Oszillationsmustern im Alter kann eine zentrale Bedeutung für das Verständnis von Erkrankungen des Gehirns darstellen (Buckner and Vincent 2007). Das Verständnis von Auswirkungen pathologischer Umbaumechanismen auf die zerebrale Hämodynamik und damit verbunden auf niederfrequente Oszillationen ist daher von essentieller Bedeutung bei der Untersuchung von beginnenden Krankheitsprozessen im Gehirn. Darauf soll im folgenden Abschnitt genauer eingegangen werden.

### **1.2.2 Metabolische Einflüsse auf Pathomechanismen des Gehirns**

Lange Zeit erfolgte die Erforschung der Gehirnfunktionen durch Beobachtung von Funktionsausfällen in Kombination mit Läsionen in bestimmten Gehirnarealen. Der Verlust des Sprechens konnte so zum Beispiel dem Broca-Areal zugeordnet werden. Vor dem Einsatz moderner Bildgebung konnten neue Ergebnisse in der Gehirnforschung nur durch Untersuchung von Läsionen post mortem erfolgen. Erst mittels funktioneller neuroanatomischer Bildgebung konnten während in-vivo Untersuchungen, zum Beispiel durch gezielte Bearbeitung von Aufgaben, neue Erkenntnisse über Funktionsabläufe des Gehirns gewonnen werden.

In den vergangenen Jahren rückten spontane niederfrequente Oszillationen -

gemessen unter Ruhebedingungen des Gehirns oder während der Durchführung kognitiver Leistungen mittels fNIRS - vermehrt in den Blickpunkt der funktionellen Hirnforschung. Insbesondere da fNIRS bereits geringfügige Veränderungen der kleinen Blutgefäße des alternden Gehirns (zunehmende Starrheit der Blutgefäße durch Abnahme vasodilatativer Mechanismen) durch Oszillationsveränderungen detektiert, eignet es sich für die Früherkennung solcher Umbauprozesse im Gehirn (Schroeter, Bucheler et al. 2005). Veränderungen der Oszillationsmuster können Hinweise auf beginnende Krankheitsprozesse des Gehirns geben und dabei zu einer möglichen frühzeitigen Diagnostik beisteuern. Dabei ist es unumstritten, dass Patienten, die bereits an AD erkrankten, Veränderungen im neuronalen Aktivitätsspektrum im Vergleich zu gesunden Probanden aufwiesen (Lustig, Snyder et al. 2003, Greicius, Srivastava et al. 2004, Rombouts, Barkhof et al. 2005, Wang, Zang et al. 2006). Es stellt sich die Frage, ob bereits Veränderungen dieser Frequenz-Oszillationen auch bei gesunden ApoE4-Allelträgern nachzuweisen sind, noch bevor kognitive Leistungseinbußen auftreten.

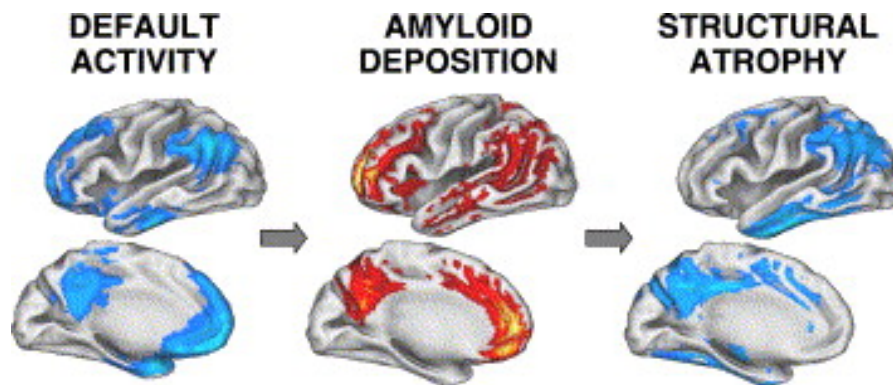
Im Rahmen der Frühdiagnostik dementieller Erkrankungen beschäftigen sich neuere Studien mit risikobehafteten, jedoch noch gesunden ApoE4-Trägern. In diesen diversen Studien konnten bereits bei der risikobehafteten ApoE4-Genotyp-Gruppe Veränderungen der Oszillationsmuster unter Ruhebedingungen im Vergleich zu Nichtträgern nachgewiesen werden (Fleisher, Sherzai et al. 2009, Sheline, Morris et al. 2010, Machulda, Jones et al. 2011, Sheline and Raichle 2013). In der Untersuchung von Fleisher et al. (2009) konnte bei ApoE4-Trägern eine Abnahme der neuronalen Aktivität in Anteilen des Frontallappens belegt werden. In derselben Studie zeigte sich jedoch auch eine Zunahme neuronaler Aktivität in verschiedenen Anteilen des Parietallappens. Sheline et al. (2010) fassten spezifische Gehirnannteile zu Regions of interests (ROIs) zusammen und verglichen deren Aktivitätsmuster mit Anteilen des Parietallappens. Dabei zeigten Träger der ApoE4-Variante eine Abnahme der Aktivität unter Ruhebedingungen. Auch das Team um Machulda et al. (2011) zeigte in seiner Studie bei risikobehafteten ApoE4-Trägern

abnehmende Aktivierung des Gehirns. Insgesamt wird deutlich, dass die Mehrheit oben genannter Studien Abnahmen der neuronalen Aktivität bei ApoE4-Trägern nachwies.

Welcher Pathomechanismus führt zu einer derartigen Beeinflussung der Aktivität des Gehirns unter Ruhebedingungen? Deaktivierungen der Gehirnaktivität können auf einen verringerten Metabolismus dieser Gehirnregionen hinweisen (Lustig, Snyder et al. 2003). In der multizentrischen PET-Studie von Herholz et al. (2002) wird ein inverser Zusammenhang zwischen Alter und Ruhe-Metabolismus des medialen Frontalkortex nachgewiesen. Demzufolge verringert sich der Metabolismus im medialen Frontalkortex bei gesunden Probanden mit zunehmendem Alter (Herholz, Salmon et al. 2002). Hypometabolismus im lateralen parietalen Kortex und im Gyrus cinguli posterior während Messungen der Ruheaktivität bei Probanden mit beginnender Demenz wurde in zahlreichen Studien so einheitlich festgestellt, dass ein verringerter Metabolismus als frühzeitiger diagnostischer Marker dementieller Erkrankungen angesehen werden kann (de Leon, Convit et al. 2001, Silverman, Small et al. 2001). Laut de Leon et al. (2001) konnte bei ApoE4-Allelträgern, welche in einem Zeitraum von drei Jahren beobachtet wurden und beginnende klinische dementielle Auffälligkeiten zeigten, ein abnehmender Metabolismus im temporalen Kortex festgestellt werden.

Das Untersuchen von Oszillationsmustern erscheint insbesondere relevant, um neuronale Veränderungen in Bezug auf Demenzerkrankungen und Alterungsprozesse darzustellen. Bestimmte Gehirnareale erscheinen gefährdet für  $\beta$ -Amyloid-Plaques-Ablagerungen und zeigen generell einen reduzierten Glukosemetabolismus (Minoshima, Giordani et al. 1997, Buckner, Snyder et al. 2005). Buckner et al. (2005) fanden heraus, dass die anatomische Lokalisation der Gehirnregionen, in welchen neuronale Aktivität unter Ruhebedingungen aufgezeichnet wurde, bemerkenswert ähnlich nicht den Gehirnarealen übereinstimmen, in welchen mittels PET  $\beta$ -Amyloid-Plaques nachgewiesen werden konnten. Ein möglicher Ansatz zum Verständnis dieses

Pathomechanismus bei der Entstehung von AD ist eine aktivitäts- oder metabolismusabhängige Kaskade, welche zur Ablagerung von  $\beta$ -Amyloid-Plaques und letztlich zur strukturellen Atrophie des Gehirns führt (Buckner and Vincent 2007) (siehe folgende Abbildung).



**Abbildung 2:** Pathomechanismus der strukturellen Gehirnatrophie (Buckner and Vincent 2007)

Zum besseren Verständnis einzelner Stufen dieser pathologischen Kaskade mit der strukturellen Gehirnatrophie als Endstadium bedarf es genauere Untersuchungen des Gehirnstoffwechsels. Dieser Herausforderung stellten sich Sheline et al. (2013). Die Autoren fanden heraus, dass Gehirnregionen mit erhöhter aerober Glykolyse im Verlauf mehr Amyloid-Ablagerungen aufwiesen als andere Gehirnregionen, welche keinen erhöhten Glukosemetabolismus zeigten. Dies konnte in vorher publizierten Studien ebenfalls festgestellt werden (Buckner, Snyder et al. 2005, Cirrito, Yamada et al. 2005, Vlassenko, Vaishnavi et al. 2010).  $\beta$ -Amyloid-Plaques verursachen durch Ablagerungen in den kleinen Blutgefäßen zerebrovaskuläre Dysfunktionen (Han, Zhou et al. 2008). In den annähernd gleichen Gehirnarealen konnten an AD erkrankten Probanden verringerte Glukosemetabolismen verknüpft mit vermehrten Ablagerungen von Amyloid-Plaques nachgewiesen werden (Sheline and Raichle 2013). Die gesunde Kontrollgruppe hingegen wies in den beteiligten Gehirnstrukturen keine dieser pathologischen Veränderungen auf. Ganz im Gegenteil, es konnte sogar eine erhöhte aerobe Glykolyse in der Kontrollgruppe festgestellt werden.

Die Autoren gehen daher von einem protektiven Mechanismus der aeroben Glykolyse aus, welcher in einen Hypometabolismus mit  $\beta$ -Amyloid Ablagerungen umschlagen kann.

Ein weiterer Ansatz zum Verständnis des Pathomechanismus bei der Entstehung von AD stellt der ApoE-Isoform-abhängige Effekt der Metalloproteinase ADAM10 (engl. „**A** Disintegrin **A**nd **M**etalloproteinase“) dar (Shackleton, Crawford et al. 2017). Shackleton et. al (2017) konnten in ihrer sehr aktuellen Arbeit zeigen, dass risikobehaftete ApoE4-Träger eine signifikant geringere Aktivität der Metalloproteinase ADAM 10 aufwiesen als die Protektivgruppe der ApoE2-Träger. Letztlich zeigte sich dadurch eine erhöhte Konzentration an  $\beta$ -Amyloid Ablagerungen im Gehirn bei ApoE4-Allelträgern im Vergleich zu Nichtträgern.

Die Ursache und die Dauer dieser strukturellen Veränderungen stellen jedoch noch weitere Herausforderungen in der Forschung der AD dar.

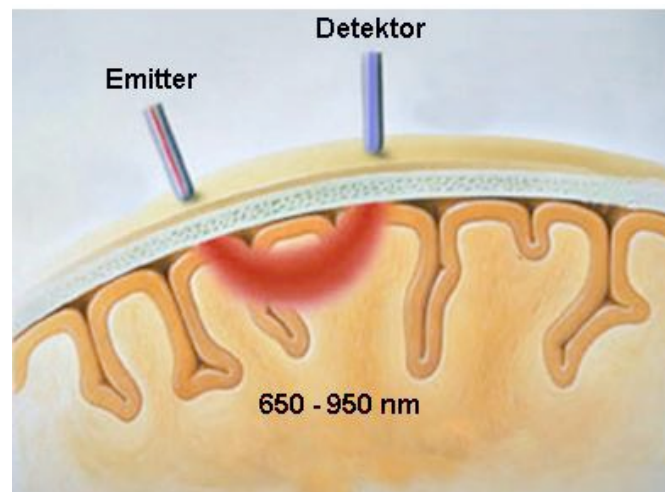
### **1.3 Funktionelle Bildgebung**

#### **1.3.1 Die Grundlagen der Nahinfrarotspektroskopie**

Mit Hilfe des Lichtes aus dem nahinfraroten Spektrum (650-950 nm Wellenlänge) werden dynamische Änderungen der Sauerstoffsättigung (Oxygenierung) des Blutes detektiert. Licht in diesem Wellenlängenbereich kann Gewebe gut durchdringen und wird dabei nur geringfügig absorbiert (Obrig and Villringer 2003). Die geringen Absorptionskoeffizienten des Lichtes zwischen 650 und 950 nm Wellenlänge ermöglichen ein so genanntes „optisches Fenster“, in welchem auch in tieferen Gewebeschichten Veränderungen des sauerstoffreichen (= oxygeniert) zum sauerstoffarmen (= deoxygeniert) Hämoglobins gemessen werden kann. Die funktionelle Nahinfrarotspektroskopie macht sich neben dem Axiom des optischen Fensters auch die „neurovaskuläre Koppelung“ zunutze (Strangman, Boas et al. 2002): Neuronale Aktivität führt durch Zunahme des zerebralen Blutflusses zu einer

Veränderung der Oxygenierung des Hirnparenchyms. Bei steigendem Metabolismus des Gehirns aufgrund von kognitiven Leistungen erhöht sich der zerebrale Blutfluss, der durch eine Konzentrationszunahme des oxygenierten Hämoglobins gegenüber dem deoxygenierten Hämoglobin gekennzeichnet ist (Fox and Raichle 1986). Dieser sich gegenseitig bedingende Zusammenhang wird als neurovaskuläre Koppelung bezeichnet (Logothetis and Wandell 2004). Zur Ermittlung der Konzentrationsveränderung der Sauerstoffsättigung des zerebralen Blutes werden Lichtemitter und Photodetektoren, die in der Optodenhaube miteinander gekoppelt sind, direkt auf dem Kopf des Probanden positioniert. Ein Messkanal ergibt sich dabei aus einem Emitter und Detektorpaar. Zur gleichzeitigen Untersuchung größerer Gehirnbezirke können Multikanalsysteme verwendet werden.

Um eine Vergleichbarkeit der erhobenen Daten zu gewährleisten, erfolgt die Positionierung der Optodenhaube unter Berücksichtigung des internationalen 10-20-Systems (siehe 2.3.1). Die folgende Abbildung zeigt die Eindringtiefe und den Verlauf des infraroten Lichts durch das Hirnparenchym.



**Abbildung 3:** Grundlagen der Nahinfrarotspektroskopie. Anmerkung: Verlauf des infraroten Lichts durch das Hirnparenchym. Aus Zeller (2011) abgeändert nach (Bunce, Izzetoglu et al. 2006).



Nach Aussenden des infraroten Lichtes durch den Emitter, verläuft dieses halbmondförmig durch das Gehirnparenchym und wird durch den Detektor aufgefangen. Anschließend wird durch eine modifizierte Anwendung des Lambert-Beer'schen Gesetzes der Konzentrationsunterschied des oxygenierten und deoxygenierten Hämoglobins ermittelt (Obrig, Wenzel et al. 2000).

Die Messung der Aktivierung spezifischer Hirnregionen mittels fNIRS ist eine kostengünstige, nicht-invasive und wiederholbare Methode, um Auskunft über Veränderungen der Sauerstoffkonzentration des zerebralen Blutflusses und damit verbundenen Hirnaktivierungsmuster zu geben (Schroeter, Zysset et al. 2002). Die fMRT stellt eine kostenaufwändige und mit hohem instrumentellem Input verbundene Forschungstechnik dar. Ein erheblicher Vorteil von fNIRS gegenüber fMRT ist zudem die schnelle Datenerhebung ohne akustische Nebengeräusche. Ein weiterer Vorteil ist die größere örtliche Flexibilität von fNIRS (Schroeter, Zysset et al. 2002), da diese im Gegensatz zum fMRT portabel ist. Es muss jedoch erwähnt werden, dass fNIRS eine geringere räumliche Auflösung (drei Zentimeter) aufweist. fNIRS könnte aufgrund oben genannter Vorteile an einem größeren Spektrum an Patienten mit größerer örtlicher Flexibilität und Kosteneffizienz durchgeführt werden.

Sasai et al. (2012) verglichen die Messung spontaner Oszillationsmuster in verschiedenen Gehirnregionen unter Ruhebedingungen mittels fNIRS und fMRT. Dabei konnte herausgefunden werden, dass fNIRS- und fMRT-Untersuchungen übereinstimmten. Dieselben anatomischen Strukturen des Gehirns zeigten spontane Oszillationssignale bei der Anwendung der fNIRS-Methode in Übereinstimmung zur fMRT-Untersuchung. Die Autoren unterstützen daher die Ansicht, in Zukunft mehr Untersuchungen der Oszillationsmuster unter Ruhebedingungen des Gehirns mittels fNIRS durchzuführen, da dies eine bedienungsfreundlichere und körperlich weniger beanspruchende Untersuchungsmethode als die fMRT-Bildgebung sei (Sasai, Homae et al. 2012).

### 1.3.2 Darstellung neuronaler Aktivität mittels Nahinfrarotspektroskopie

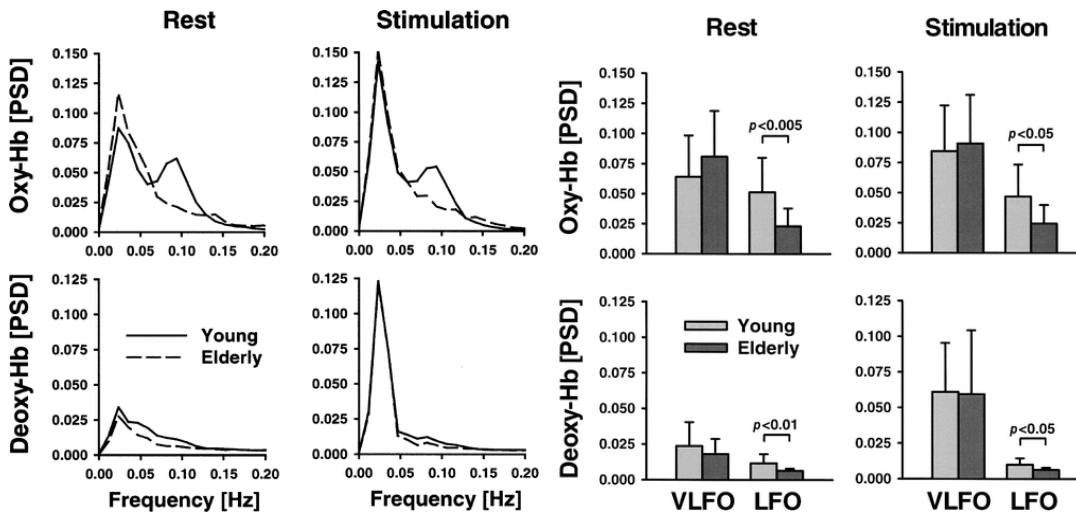
Zahlreiche Studien beschäftigten sich in den vergangenen Jahren mit der Darstellung neuronaler Aktivität mittels fNIRS (Obrig, Neufang et al. 2000, Schroeter, Zysset et al. 2002, Strangman, Boas et al. 2002, Herrmann, Ehlis et al. 2003, Schroeter, Schmiedel et al. 2004, Herrmann, Ehlis et al. 2005, Plichta, Herrmann et al. 2006, Plichta, Herrmann et al. 2007).

Es wurde gezeigt, dass fNIRS dazu in der Lage ist, die Gehirnaktivität während einer kognitiven Aufgabe in den entsprechenden für die Aufgabe relevanten Hirnarealen darzustellen (Herrmann, Ehlis et al. 2005, Plichta, Herrmann et al. 2006). So konnten beispielsweise bei einer visuell-räumlichen kognitiven Aufgabe neuronale Aktivität im parietalen Kortex nachgewiesen werden (Herrmann, Ehlis et al. 2005). Hingegen zeigten sich Aktivierungen im kontralateralen motorischen Kortex bei der Durchführung motorischer Aufgaben (Plichta, Herrmann et al. 2006). Des Weiteren konnten zu verschiedenen Messzeitpunkten gleiche Ergebnisse bezüglich der neuronalen Aktivität repliziert werden, was auf eine konstante Messqualität der fNIRS und zuverlässige Reproduzierbarkeit hinweist (Plichta, Herrmann et al. 2006, Plichta, Herrmann et al. 2007).

Schroeter et al. (2004) untersuchten die neuronale Aktivität mittels fNIRS nicht nur während aufgabeninduzierter kognitiver Leistungen, sondern auch unter Ruhebedingungen. Es war die Intention des Autors, altersabhängige spontane Oszillationen im visuellen Kortex nachzuweisen. Insgesamt nahmen 14 jüngere Probanden mit einem Durchschnittsalter von 23,9 +/- 3,1 und 14 ältere Probanden im Durchschnitt von 65,3 +/- 2,9 Jahren teil.

Als Resultat zeigten sich signifikante Unterschiede im Leistungsdichtespektrum spontaner niederfrequenter Oszillationen (LFOs = Low frequency oscillations) in einem Frequenzbereich von 0,07 – 0,11 Hz (siehe Abbildung 4). Diese Ergebnisse konnten sowohl unter Ruhebedingungen als auch während der Durchführung von Aufgaben festgestellt werden. Insbesondere unter Ruhebedingungen wurden größere Leistungsdichtespektren im oxygenierten Hämoglobin als im deoxygenierten Hämoglobin nachgewiesen. Die LFOs (0,07 - 0,11 Hz) nahmen sowohl unter Ruhe als auch unter Stimulation bei allen

Probanden, insbesondere mit zunehmendem Alter, signifikant ab, wohingegen sie bei sehr niederfrequenten Oszillationen (VLFOs = Very low frequency oscillations) (0,01 - 0,05 Hz) unverändert blieben (Schroeter, Schmiedel et al. 2004).



**Abbildung 4:** Leistungsdichtespektren von oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin unter Ruhebedingungen und Stimulation bei jungen und älteren Probanden (Schroeter, Schmiedel et al. 2004)

Diese Ergebnisse decken sich mit bereits vorher durchgeführten Studien (Hutchins, Lynch et al. 1996, Obrig, Neufang et al. 2000), auf welche sich Schroeter et al. (2004) bei der Untersuchungsanordnung beriefen.

Aufgrund des altersabhängigen Einflusses niederfrequenter Oszillationen in einem Frequenzbereich von 0,07 – 0,11 Hz, werden auch in dieser Arbeit die LFOs und nicht die VLFOs, welche keine altersbedingte Modulation zeigten, in den Fokus der Untersuchungen gestellt (siehe 2.3.1).

Ein wichtiger Grund für das wachsende Interesse an Oszillationsspektren unter Ruhebedingungen ist die gute Reproduzierbarkeit dieser spontanen niederfrequenten Netzwerkverbindungen (Greicius, Krasnow et al. 2003, Greicius, Srivastava et al. 2004, Fransson 2005, Fransson 2006). Greicius et al. (2004) betonten die einfacheren Anforderungsbedingungen zur Erhebung der Oszillationsmuster unter Ruhebedingungen im Vergleich zu

aufgabeninduzierten kognitiven Leistungsabfragen. Eine geringere Fehlerquote und eine bessere Vergleichbarkeit können daraus resultieren.

Untersuchungen von Oszillationsmustern können frühzeitig Auskunft über wichtige Funktionen des Gehirns geben. Ein wesentlicher Vorteil bei der Messung neuronaler Aktivität im Ruhemodus gegenüber aufgabeninduzierten kognitiven Anstrengungen ist die relative Unabhängigkeit der Messanordnung von der akustischen und geistigen Aufnahmefähigkeit der Probanden. Es müssen keine kognitiven Leistungen im Sinne von Testaufgaben erbracht werden. Dies kann einen erheblichen Beitrag zur Reproduzierbarkeit der Ergebnisse leisten, weshalb sich die Untersuchung niederfrequenter Oszillationen unter Ruhebedingungen zur Frühdiagnose von Demenzerkrankungen eignen könnte.

#### **1.4 Ziel der Studie, Fragestellung und Hypothesen**

##### **Ziel der Studie:**

Es war Ziel der Studie, den Einfluss des Risiko-Allels ApoE4 auf die Oszillationsmuster unter Ruhebedingungen des Gehirns zu untersuchen. Mögliche frühzeitige Veränderungen der Gehirnaktivierung bereits in Ruhe könnten dann als frühdiagnostische Faktoren dementieller Erkrankungen gemessen und eine entsprechende Therapie zeitig eingeleitet werden. Dies kann dazu beitragen, die therapeutische Behandlung der AD-Erkrankung bereits in frühen Stadien zu beginnen, in denen die betroffenen Personen noch keine bzw. nur geringe Symptome aufweisen. Demgemäß könnte die geistige Leistungsfähigkeit dementiell Erkrankter länger aufrechterhalten und folglich mehr Lebensqualität erhalten werden.

Insbesondere die Untersuchung der Gehirnaktivität in Ruhe im Gegensatz zur Untersuchung der Gehirnaktivität während der Durchführung von kognitiven Aufgaben könnte bezüglich der geringeren Anforderungsbedingungen zu einer niedrigeren Fehlerquote, einer besseren Reproduzierbarkeit und damit

verbunden zu einer besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse führen.

In der Studie wurde zur Messung neuronaler Aktivität fNIRS gewählt. Veränderungen der zerebralen Sauerstoffsättigung wurden mittels der optischen Methode fNIRS gemessen. Dieses nicht-invasive Prinzip der funktionellen Bildgebung zeichnet sich insbesondere im Vergleich zu weiteren Methoden der funktionellen Bildgebung wie der fMRT-Untersuchung und der PET durch Kosteneffizienz und örtliche Flexibilität sowie durch eine bessere Replizierbarkeit aufgrund geringerer Artefakt-Anfälligkeit bei Bewegungen aus.

### **Fragestellung:**

In der Studie sollte geprüft werden, ob das Vorhandensein eines ApoE4-Allels bei asymptomatischen Probanden im Vergleich zu Nichtträgern die Oszillationsmuster spontaner niederfrequenter Oszillationen beeinträchtigt. Darüber hinaus sollte untersucht werden, ob risikobehaftete ApoE4-Träger geringere niederfrequente Oszillationen aufwiesen als die Gruppe der protektiven ApoE2-Träger.

Die inverse Prädisposition der beiden ApoE-Genotyp-Gruppen an AD zu erkranken, ließ uns zu der Annahme kommen, dass dieser risikobehafteten versus protektiven Eigenschaft unterschiedliche Oszillationsmuster zugrunde liegen müssten.

Diese Hypothese stützte sich insbesondere auf die zahlreichen Studien zur Risikoerhöhung an AD zu erkranken bei Vorliegen eines ApoE4-Polymorphismus (Corder, Saunders et al. 1993, Corder, Saunders et al. 1994, Farrer, Cupples et al. 1997, Bookheimer and Burggren 2009) sowie auf bereits durchgeführte Untersuchungen von Zeller, Herrmann et al. (2010), bei welcher Probanden mit AD, unter Verwendung der fNIRS-Methode, verringerte neuronale Aktivitäten während der Ausführung visuell-räumlicher Aufgaben zeigten.

In der vorliegenden Arbeit wurden gesunde Probanden gewählt, welche noch nicht an AD erkrankten, jedoch das potenzielle Risiko einer möglichen Erkrankung aufgrund des ApoE-Genotyps in sich bargen. Dieses Probandenkollektiv wurde selektioniert, um Möglichkeiten der Frühdiagnostik

dementieller Erkrankungen aufzuzeigen, bevor bereits kognitive Leistungseinbußen vorhanden sind.

Des Weiteren sollte der Einfluss des Alterns und vaskulärer Risikofaktoren auf niederfrequente Oszillationen diskutiert werden. Hierbei standen insbesondere die möglichen Veränderungen zerebraler Hämodynamik aufgrund altersabhängiger pathologischer Umbauprozesse des Blutgefäßsystems und deren Auswirkungen auf langsame Oszillationsmuster bei der Aufzeichnung neuronaler Aktivität im Vordergrund.

### **Hypothese I:**

ApoE4-Allelträger zeigen eine Abnahme der spontanen niederfrequenten Oszillationen während der Ruheaktivität im Vergleich zu Nichtträgern.

### **Hypothese II:**

Die Ruheaktivitätsmuster von ApoE2- und ApoE4-Allelträgern unterscheiden sich aufgrund der inversen Risiken an AD zu erkranken.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Die Datenerhebung für diese Doktorarbeit erfolgte im Rahmen der Vogel-Studie an der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg.

Ziel der Studie war es, im Rahmen einer repräsentativen Stichprobe älterer, weitestgehend gesunder Probanden, die Entwicklung dementieller Prozesse aufgrund von neurokognitiven und biochemischen Parametern vorherzusagen und damit einen Beitrag zur Frühdiagnostik dementieller Erkrankungen zu leisten.

Finanziert wurde dieses Projekt durch die Stiftung des Medienunternehmens Vogel Business Media. Die Datenerhebung erfolgte in einer Längsschnittstudie und wurde über eine Dauer von zehn Jahren angelegt. Die Akquirierung der Probanden erfolgte über das lokale Einwohnermeldeamt. Mithilfe eines Zufallsprinzips wurden Personen im Alter zwischen 70 und 75 Jahren aus dem Stadtgebiet von Würzburg ausgewählt und angeschrieben. Alle Probanden wurden sowohl schriftlich als auch mündlich über den Grund der Untersuchungen informiert und legten ein schriftliches Einverständnis unter anderem auch zur Speicherung der Daten nieder. Der Studienablauf wurde von der Ethik-Kommission der Universität Würzburg in Kongruenz mit der Deklaration von Helsinki bewilligt.

Insgesamt wurden in den ersten drei Jahren der Studie 200 gesunde Probanden pro Jahr untersucht. Ab dem vierten Studienjahr wurde erneut das Probandenkollektiv des ersten Erhebungsjahres getestet, um mögliche Veränderungen über die Zeit an Hand von erneuten Messungen zu verifizieren.

In der Vogel-Studien kam neben der Messung der Aktivität präfrontaler und parietaler Hirnaktivierungen mittels NIRS die Methode der somatosensibel evozierten Potentiale des N. vagus (VSEP) zum Einsatz.

Zur Erhebung des kognitiven Status durchliefen die Probanden eine Reihe von neuropsychologischen Testverfahren. Zu diesen Testverfahren zählten unter anderen der „Mini-Mental-Status Test“ (MMST), der „Demenzdetektionstest“ (DemTect), die „Geriatric Depression Scale“ (GDS) und der „Beck-Depression-Inventar“ (BDI), siehe 2.3.3. Die Ergebnisse dieser neuropsychologischen Tests waren essentiell für die Ein- und Ausschlusskriterien.

Die 200 NIRS- und VSEP-Messungen setzten sich jeweils aus 4x50 Messungen zusammen, welche je von den vier Doktoranden des NIRS-Teilprojektes sowie von vier Promovenden des Vagus-Teilprojektes durchgeführt wurden. Die zugehörigen neuropsychologischen Untersuchungen wurden auf die insgesamt acht Doktoranden mit je 25 Messungen verteilt.

Somit entfiel ein Anteil von 50 NIRS-Messungen sowie 25 neuropsychologische Testungen auf die Autorin dieser Doktorarbeit, welche sie im ersten Jahr der Längsschnittstudie durchführte.

Die Untersuchungen der Probanden erfolgte nach demselben Paradigma, das in einen festen Tagesablauf von 8 bis 16 Uhr integriert wurde: Durchführung der mündlichen Aufklärung zum Versuch (inklusive Einverständniserklärung), Eingangsdagnostik, Erfassung von Händigkeit und Depressivität mittels Fragebogen sowie Blutentnahme (ca. 80ml) durch den Prüfarzt und die Study-Nurse. Anschließend neuropsychologische Testungen (60 Minuten) durch die Doktoranden und Mittagspause (60 Minuten) für den Probanden. Zum Abschluss Messung der Aktivierung spezifischer Hirnareale mittels NIRS (60 Minuten) und elektrophysiologische Untersuchung der VSEP (60 Minuten) durch die Promovenden.

Im Folgenden geht die Autorin nur auf den Ablauf der NIRS-Untersuchung ein, da sich die Datenerhebung für die Dissertation ausschließlich auf die Technik der Nahinfrarotspektroskopie und nicht auf die somatosensibel evozierten Potentiale des N. vagus bezieht:

Mittels der funktionellen Nahinfrarotspektroskopie wurde die Aktivierung des



frontalen Kortex (1 x 52 Kanal Konfiguration) sowie des parietalen Kortex (2 x 22 Kanal Konfiguration) während der Ruheaktivität gemessen. Hierzu wurden die Probanden aufgefordert, in einem geschlossenen Raum auf einem Stuhl sitzend fünf Minuten die Augen geschlossen zu halten und keine kognitiven Leistungen in diesem Zeitraum vorzunehmen. Die Messungen der Gehirnaktivierungen im frontalen und parietalen Kortex während der Ruheaktivität erfolgten zeitlich nacheinander, da nicht beide Optodenhauben gleichzeitig angewendet werden konnten.

Ebenso wurde mit Hilfe der Nahinfrarotspektroskopie die Aktivierung des präfrontalen und parietalen Kortex während der Durchführung kognitiver Aufgaben untersucht, welche jedoch nicht im Rahmen dieser Doktorarbeit ausgewertet wurden. Insgesamt wurden drei Testverfahren angewendet: Pfandfindertests (TMT), Verbal Fluency Tests (VFT) und Uhrenzeichentests (CDT). Das Paradigma des TMT bestand aus einem Block mit der TMT-A Version, einem Block mit der TMT-B Version und einem Block mit einer motorischen Aufgabe. Bei der Anwendung des Verbal Fluency Test wurde die Kategorienversion verwendet, mit der Kontrollbedingung, Wochentage aufzusagen. Das Paradigma des Uhrenzeichentests bestand aus einem Block, in dem die Zeiger von drei Uhren abgezeichnet werden sollten, einem weiteren Block, in dem die Zeiger von drei verbal präsentierten Uhrzeiten eingezeichnet werden sollen und einem dritten Block mit einer motorischen Aufgabe. Die Blöcke der drei Paradigmen wurden je dreimal wiederholt, und dauerten jeweils 30 Sekunden. Zwischen den Blöcken wurde jeweils für 30 Sekunden pausiert. Insgesamt dauerte die NIRS-Messung ca. 60 Minuten.

## **2.2 Stichprobe**

### **2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Als Einschlusskriterien dieser Studie galten folgende Richtlinien: Eine schriftliche Einverständniserklärung des Probanden musste vorliegen, welche selbstständig auszufüllen und zu unterschreiben war. Das Geburtsdatum der männlichen und weiblichen Studienteilnehmer befand sich zwischen dem 01.04.1936 und dem 31.03.1941. Zum Messzeitpunkt waren die Untersuchungsteilnehmer alle zwischen 70 und 75 Jahre alt. Darüber hinaus mussten die Probanden weitestgehend gesund sein. Leichte depressive Verstimmungen oder vaskuläre Risikofaktoren waren möglich.

### **2.2.2 Stichprobenbeschreibung**

Insgesamt wurden die Untersuchungen von 400 Probanden ausgewertet. Die Auswertung für die vorliegende Doktorarbeit erfolgte anhand folgender Ausschlusskriterien: Zunächst wurden alle linkshändigen Probanden aus der Stichprobe eliminiert, so dass aufgrund kortikal vergleichbarer Strukturen nur rechtshändige Probanden ausgewählt wurden  $n = 397$ . Untersuchungsteilnehmer mit schweren, nicht korrigierten Seh- oder Hörstörungen zum Zeitpunkt der Untersuchung wurden ebenso ausgeschlossen wie Probanden mit schwerwiegenden psychiatrischen Erkrankungen (z.B. Manifestation einer schizophrenen Psychose), schwerwiegenden neurologischen Erkrankungen (z.B. Multiple Sklerose, Parkinson, Epilepsie Hirninfarkt oder Hirnblutung) oder schwerwiegenden internistischen Erkrankungen (z.B. Tumorerkrankungen) in den zurückliegenden zwölf Monaten  $n = 347$ . Um eine bereits manifestierte Demenz sicher auszuschließen, wurden nur Probanden mit einem DemTect-Gesamtscore von  $\geq 13$  Punkten ( $n = 325$ ) sowie einem MMST-Gesamtscore von  $> 26$  Punkten ( $n =$

317) in die Stichprobe aufgenommen (siehe 2.3.3). Um nur Versuchspersonen mit keiner oder leichter Depression in die Stichprobe einzubeziehen, erfolgte ein Ausschluss aller Probanden mit einem BDI-Gesamtscore von >18 Punkten (n = 305) und einem GDS-Gesamtscore von >7,5 Punkten (siehe 2.3.3), womit sich nach den neuropsychologischen Testverfahren eine Stichprobengröße von n = 303 ergab.

ApoE2/E4-Allel-Träger, welche sowohl den Besitz eines protektiven E2-Allels als auch eines Risiko-Allels (E4) aufwiesen, wurden aufgrund der gegenseitigen Aufhebung der relevanten Allele ausgeschlossen (n = 286).

Probanden, welche während der Messung der Ruheaktivität nicht bewegungsarm in der Messkabine sitzen konnten und damit die Messung der Gehirnaktivierung in Ruhe gegebenenfalls durch Bewegungsartefakte beeinflusst hätten, wurden ebenfalls ausgeschlossen (n = 277). Insgesamt ergab sich somit nach Selektionieren mittels oben genannter Ausschlusskriterien eine Stichprobengröße von n = 277.

In einem weiteren Schritt wurde die Stichprobe n = 277 in drei Untergruppen unterteilt. Hierzu wurden die für die Fragestellung relevanten Risiko-Allelträger (E4) von den Protektiv-Allelträgern (E2) getrennt. Es ergaben sich somit drei Gruppen, welche ein unterschiedliches Risiko, an AD zu erkranken, aufwiesen. Gemäß ihrer Allelträger erhielten die drei Gruppen die Suffixe: „protektiv“ (E2), „neutral“ (E3) und „risikobehaftet“ (E4). Der Altersdurchschnitt war in allen drei zu untersuchenden Probandenkollektiven annähernd gleich. Im Folgenden wird die Zusammensetzung der Untergruppen genauer erläutert. Hierzu siehe auch Tabelle 1.

Die Protektiv-Allel-Gruppe n = 42 setzte sich wiederum aus homozygoten ApoE2-Allelträgern (E2/E2) und heterozygoten ApoE2-Allelträgern (E2/E3) zusammen. Der Altersdurchschnitt dieser Untersuchungsgruppe betrug 73,6 +/- 1,6 Jahre. In den neurologischen Testverfahren zeigte die protektive ApoE2-Allel-Gruppe keine Unterschiede beim MMST und beim DemTect im Vergleich zur neutralen und risikobehafteten Gruppe.

Die Untergruppe der homozygoten ApoE3-Allelträger (E3/E3) n = 174 stellt

zahlenmäßig das größte Probandenkollektiv dar. Dieses Kollektiv wies weder protektive noch risikobehaftete ApoE-Genotyp-Merkmale auf. Diese „neutrale“ Probandengruppe mit einem durchschnittlichen Alter von 73,7 +/- 1,7 Jahren, diente in der Studie als Kontrollgruppe. Auch dieses Probandenkollektiv absolvierte den MMST sowie den DemTect mit annähernd gleichen Testresultaten, so dass sich auch hier keine Unterschiede in den neuropsychologischen Untersuchungen bezogen auf die beiden anderen zu untersuchenden Gruppen ergaben.

Die „risikobehafteten“ homozygoten (E4/E4) und heterozygoten (E4/E3) ApoE4-Allelträger wurden zur Risiko-Allel-Gruppe n = 61 zusammengefasst. Mit 73,5 +/- 1,8 Jahren Durchschnittsalter entsprach dies den beiden oben genannten Vergleichsgruppen. In den neuropsychologischen Testverfahren erreichte die ApoE4-Allel-Gruppe vergleichbar gute Untersuchungsergebnisse zur ApoE2- und ApoE3-Allel-Gruppe.

Die durchwegs guten kognitiven Leistungen des gesamten Probandenkollektivs unabhängig vom ApoE-Genotyp mit nur geringfügigen, nicht signifikanten Abweichungen in der erreichten Punktzahl ermöglichte eine ordnungsgemäße Vergleichbarkeit der drei Untergruppen ohne notwendige Einberechnung von möglichen Fehlerquellen durch kognitive Leistungsdefizite zwischen verschiedenen ApoE-Genotyp-Gruppen.

Darüber hinaus zeigten sich in allen drei ApoE-Genotyp-Gruppen ähnliche systolische und diastolische Blutdruckmesswerte. Auch die Einnahme von Blutdruck senkenden und Cholesterinwert senkenden Medikamenten, sowie die Anwendung von Diabetes-Mellitus-Medikation zeigte angemessene Verteilungsmuster in allen drei zu untersuchenden Gruppen.

Eine statistische Signifikanz für die übermäßig erhöhte Einnahme eines Medikamentes in einer der drei Gruppen konnte nach dem exakten Test von Fisher nicht festgestellt werden (siehe Tabelle 1).

	<b>Protektive Gruppe E2/E2, E2/E3</b>	<b>Kontrollgruppe E3/E3</b>	<b>Risikogruppe E3/E4, E4/E4</b>	<b>Signifikanz</b>
	n = 42	n = 174	n = 61	
<b>Alter</b>	73,6 +/- 1,6	73,7 +/- 1,7	73,5 +/- 1,8	
<b>MMST</b>	29,2 +/- 0,9	29,2 +/- 1,0	29,3 +/- 0,9	
<b>DemTect</b>	16,6 +/- 1,7	16,3 +/- 1,8	16,5 +/- 1,8	
<b>Syst. RR</b>	151 +/- 20	147 +/- 23	145 +/- 21	F <sub>2/274</sub> = 0,86, p = .43
<b>Diast. RR</b>	82 +/- 11	83 +/- 11	83 +/- 16	F <sub>2/274</sub> = 0,08, p = .93
<b>RR-Med.</b>	32	106	41	χ <sup>2</sup> = 3,439, p = .173 #
<b>D.M.-Med.</b>	7	13	3	χ <sup>2</sup> = 4,344, p = .102 #
<b>Chol.-Senk.-Med.</b>	10	49	21	χ <sup>2</sup> = 1,457, p = .493 #

**Tabelle 1:** Stichprobenbeschreibung. Anmerkung: MMST = Mini-Mental-Status Test; Dem Tect = Demenzdetektionstest; Syst. RR = Systolischer Blutdruck; Diast. RR = Diastolischer Blutdruck; RR-Med. = Blutdrucksenkende Medikation; D.M.-Med. = Medikation bei Diabetes mellitus; Chol.-Senk.-Med. = Cholesterin senkende Medikation; # = Signifikanzniveau nach Fishers exaktem Test

## 2.3 Untersuchungsmethoden

### 2.3.1 Funktionelle Nahinfrarotspektroskopie

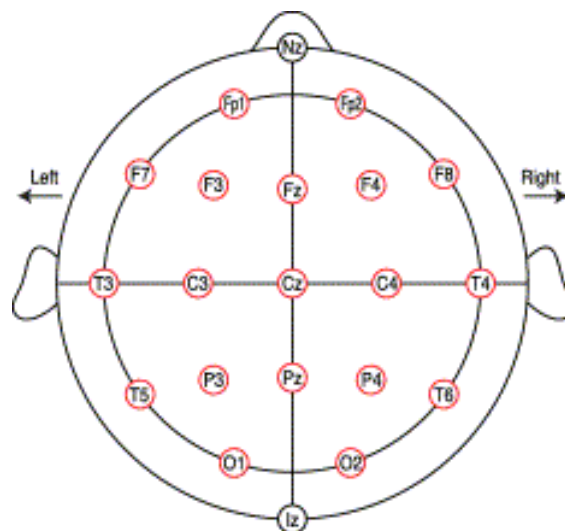
Zur Aufzeichnung des zerebralen Blutflusses wurde ein Nahinfrarotspektrometer der Marke „Hitachi Medical Company ETG-4000 Optical Topography System“ (Tokyo, Japan) verwendet. Das ETG-4000 misst Wellenlängenbereiche zwischen  $695 \pm 20$  nm und  $830 \pm 20$  nm mit einer zeitlichen Auflösung von zehn Hertz. Als abhängige Variable der Gehirnaktivierung während der Ruheaktivität wurde das oxygenierte und deoxygenierte Hämoglobin gemessen. Die Aufzeichnung der zeitlichen Verhältnisdaten (z.B. Anstieg, Abfall im oxygenierten oder deoxygenierten Hämoglobin) erfolgt nacheinander am frontalen und parietalen Kortexbereich. Mittels der 1 x 52 Kanal-Messung wurde der zerebrale Blutfluss während der gesamten Aufzeichnungsdauer von jeweils fünf Minuten im frontalen Kortexbereich ermittelt. Analog dazu erfolgte die Messung am parietalen Kortex mittels 2 x 22 Kanälen.

Die 52 Kanäle des frontalen Probesets spiegeln die jeweils drei Zentimeter messenden interoptoden Abstände der 17 Laseremitter und 16 Fotodetektoren wider. Die 33 Optoden (Emitter und Detektoren) wurden in drei Reihen (3 x 11) angeordnet (siehe Abbildung 5).

●	1	●	2	●	3	●	4	●	5	●	6	●	7	●	8	●	9	●	10	●
11		12		13		14		15		16		17		18		19		20		21
●	22	●	23	●	24	●	25	●	26	●	27	●	28	●	29	●	30	●	31	●
32		33		34		35		36		37		38		39		40		41		42
●	43	●	44	●	45	●	46	●	47	●	48	●	49	●	50	●	51	●	52	●

**Abbildung 5:** Probeset frontal. Anmerkungen: Laseremitter = rot; Fotodetektor = blau; Fotodetektor 26 = schwarz, plziert über FPz; Die 52 Kanäle ergeben sich aus den interoptoden Abständen der 17 Laseremitter und 16 Fotodetektoren.

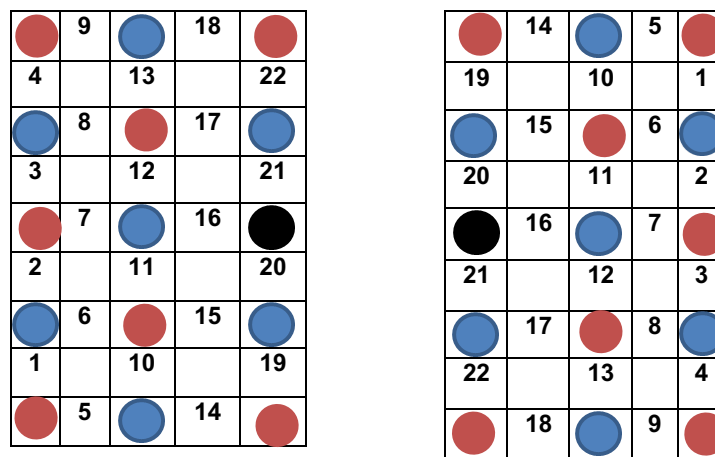
Das Probeset wurde mit elastischen Bändern an die Stirn des Probanden angelegt. Um eine Vergleichbarkeit der erhobenen Daten zu gewährleisten, erfolgte die Positionierung der Optodenhauben nach festgelegten Regeln. Dazu wurde der Nasion-Inion-Abstand sowie der Abstand des rechten und linken Tragus der Ohrmuschel individuell ausgemessen, um Punkte des internationalen 10-20 Systems zu ermitteln (FPz und Pz) (Jasper 1958). Dieses eignet sich zur exakten Positionierung der Optodenhauben auf dem Kopf (siehe Abbildung 6). FPz (Mittig zwischen FP1 und FP2 in Abbildung 6) befindet sich 10% (der gesamten Nasion-Inion-Strecke) cranial des Nasions. Das frontale Probeset wurde mit dem Detektor Nr. 26 auf FPz platziert.



**Abbildung 6:** Internationales 10-20-System (Okamoto, Dan et al. 2004)

Das parietale Probeset wurde aus zwei Teilen mit jeweils acht Laser-Emittern und sieben Fotodetektoren mit Bändern zusammengefügt. Die Optodenanordnung erfolgte in fünf Reihen (5 x 3 Optoden) pro Probeset-Seite. Die daraus resultierenden 2 x 22 Kanäle entstanden durch den Abstand von drei Zentimetern zwischen zwei nebeneinander liegenden Optoden, wobei immer abwechselnd ein Emitter und ein Detektor zur Messung des zerebralen Blutflusses notwendig sind. Jeder Probeset-Teilbereich deckte eine Hemisphäre des parietalen Kortex ab. Zur Positionierung des parietalen Probesets wurde Pz ermittelt. Hierzu erfolgte zunächst die Markierung von Cz als Schnittstelle

zwischen der koronaren Linie (Verbindung beider Ohrmuscheln) und der sagittalen Linie (Verbindung von Nasion zu Inion). In einem weiteren Schritt wurde auf der sagittalen Linie 20% (der gesamten Nasion-Inion-Strecke) kaudal von Cz der Punkt Pz markiert (siehe Abbildung 6). Die Emitter 17 und 27 des parietalen Probesets wurden rechts und links von Pz positioniert (siehe Abbildung 7).



**Abbildung 7:** Probeset parietal. Anmerkungen: Laseremitter = rot; Fotodetektor = blau; Laseremitter 17 (links) und 27 (rechts) = schwarz, plziert von Pz; Die jeweils 22 Kanäle der beiden Probesethälften spiegeln die Interoptodenabstände der je 8 Laseremitter und 7 Fotodetektoren pro Probesetseite wider.

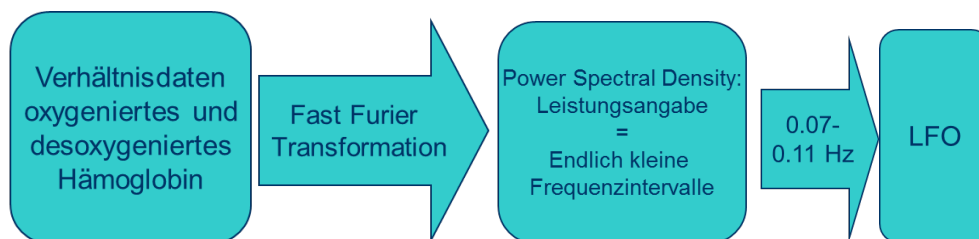
Zur Datenverarbeitung erfolgte eine Frequenzanalyse, wie von Schroeter et al. (2004) beschrieben. Hierzu wurden die Verhältnisdaten des oxygenierten und deoxygenierten Hämoglobins mittels Fast-Furier-Transformation bearbeitet und umgewandelt. Bei der Analyse der Frequenzdomäne erfolgte mit Hilfe der Fensterfunktion des „Hanning Window“ eine Gewichtung der Daten im Spektrum. Das dadurch erworbene Leistungsdichtespektrum (LDS; engl. Power Spectral Density = PSD) gibt Auskunft über die Anteile der endlich kleinen Frequenzintervalle an diesem gemessenen Spektrum.

Insbesondere ist darauf hinzuweisen, dass die Daten bei der Auswertung nicht gefiltert wurden, um die Schwingung der Signale zu erhalten. Darüber hinaus wurde keine Glättung der Daten mittels Moving average durchgeführt, da bei



der Datengenerierung und Verarbeitung ein spezielles Augenmerk auf die niederfrequenten Oszillationsmuster gelegt wurde. Es ist jedoch zu erwähnen, dass die Daten hierdurch anfälliger für Bewegungsartefakte sind.

In dieser Studie erstreckte sich der analysierte Frequenzbereich von 0,07 bis 0,11 Hz. Dieser ausgewählte Frequenzintervallbereich stellt den Anteil der niederfrequenten Oszillationen dar (siehe Abbildung 8).



**Abbildung 8:** Modell zur Darstellung der Frequenzanalyse

Bezüglich der Auswahl des zu analysierenden Frequenzbereichs stützte sich diese Arbeit auf vorangegangene Untersuchungen von Schroeter et al. (2004) (siehe 1.3.2). Da in diesen die Effekte (z.B. höhere Amplituden des Leistungsdichtespektrums für oxygeniertes Hämoglobin als für desoxygeniertes Hämoglobin) vor allem im Frequenzbereich von 0,07 bis 0,11 Hz gefunden wurden, erschien es sinnvoll, in dieser Arbeit nur den niederfrequenten Oszillationsbereich der LFOs zu analysieren, um Informationen über die Ruhenetzwerkaktivität des Gehirns zu erhalten.

### 2.3.2 ApoE-Genotypisierung

Die Genotypisierung ist eine molekulargenetische Untersuchung, welche Aufschluss über den Genotyp und damit verbunden die genetische Ausstattung eines Individuums gibt. Zum Nachweis des ApoE-Genotyps erfolgte eine Blutentnahme bei allen Probanden. Die aus den Blutproben isolierte genomische Desoxyribonukleinsäure (DNA = deoxyribonucleic acid) wurde mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR = polymerase chain reaction) und anschließender gelelektrophoretischer Auftrennung aufgearbeitet. Im Anschluss daran konnte der ApoE-Genotyp eines jeden Probanden anhand eines

bestimmten Bandenmusters identifiziert werden.

Die Generierung der Daten an Hand der ApoE-Genotypisierung erfolgte durch den Promovenden Marcel Fehrer. Die einzelnen Arbeitsschritte der PCR und der Gelelektrophorese werden im Folgenden dargelegt:

### **Polymerase-Kettenreaktion (PCR):**

Die PCR wurde von Mullis et al. (1986) entwickelt, um bestimmte Gen-Sequenzen zu vervielfältigen. Diese Vervielfältigung von DNA-Abschnitten nennt man Amplifikation. Dazu sind drei Arbeitsschritte notwendig: die Denaturierung, Primerhybridisierung und die Elongation (Mullis, Faloona et al. 1986). Im ersten Schritt, der Denaturierung, werden die DNA-Doppelstränge bei ca. 96° Celsius zum Schmelzen gebracht, so dass die Nukleinsäuren anschließend als Einzelstränge vorliegen. Im nächsten Schritt erfolgt durch Abkühlung auf ca. 50° Celsius und Zusatz von so genannten Primern (Startpunkten) ein Anlagern dieser an entsprechende DNA-Bereiche (Hybridisierung).

Durch erneutes Erhitzen des Assays auf ca. 70° Celsius wird der letzte Schritt der PCR eingeleitet. Das Enzym Polymerase synthetisiert vom Primer ausgehend einen neuen komplementären DNA-Strang (= Elongation). Die Durchführungsdauer pro PCR-Zyklus beträgt etwa drei Minuten. Es werden in der Regel 30 Zyklen durchgeführt.

### **Gelelektrophorese:**

Die Gelelektrophorese ist ein biochemisches Verfahren zur Auftrennung von Molekülen (z.B. DNA; RNA) im elektrischen Feld, um ihre Größe zu beurteilen (Scopes 1996). Dabei werden die Moleküle in taschenartige Vertiefungen gegeben. Die negativ geladenen Nukleinsäuren wandern nach Anlegen der Spannung Richtung Pluspol durch die Geltaschen. Kleinere Moleküle wandern weiter als größere Moleküle, wodurch eine Auftrennung nach Größe und Masse erfolgt. Charakteristische Bandenmuster entsprechend der Länge einer Nukleinsäure entstehen, die zur Identifizierung des Moleküls beitragen. Mittels

einer Gelextraktion können die Nukleinsäuren bestimmter Banden isoliert werden. Insgesamt beträgt die Dauer der Gelelektrophorese ca. 60 - 65 Minuten.

### **2.3.3 Neuropsychologische Testverfahren**

Die Probanden durchliefen vor der fNIRS-Messung eine Reihe neuropsychologischer Testungen, um ihren kognitiven Status zu bestimmen. Hierzu wurden neben Testverfahren wie dem Mini-Mental-Status Test (MMST) und dem Demenzdetektionstest (DemTect) auch Fragebögen wie der Geriatric Depression Scale (GDS) und der Beck-Depressions-Inventar (BDI) verwendet. Bei der Diagnose einer manifesten Depression oder Demenz, erfolgte der Ausschluss des Probanden aus der Untersuchung, um valide und vergleichbare Ergebnisse ohne schwere kognitive Einschränkung zu gewährleisten.

#### **Mini-Mental-Status Test (MMST):**

Der MMST ist ein effizienter Kurztest in Form eines Screening-Verfahrens zur Schweregradabschätzung kognitiver Leistungsstörungen. Ursprünglich entwickelt wurde dieses neuropsychologische Testverfahren von Folstein et al. (1975). Der Test umfasst fünf Aufgabenkomplexe, in denen zentrale kognitive Funktionen wie zeitliche und räumliche Orientierung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit, Erinnerungsfähigkeit sowie Sprache und Sprachverständnis geprüft werden (Folstein, Folstein et al. 1975). Die Durchführungsdauer beträgt ca. zehn Minuten. Jede richtig bearbeitete Aufgabe wird mit einem Punkt bewertet. Insgesamt sind damit 30 mögliche Punkte zu erreichen. Die Summe der erfolgreich absolvierten Aufgaben gibt Aufschluss über den kognitiven Leistungsstatus des Probanden. 30 - 27 Punkte sprechen für eine altersmäßige Leistung. 26 - 24 Punkte erheben den Verdacht auf das Vorliegen einer „Mild cognitive impairment“ (MCI), einer so genannten „leichten kognitiven Beeinträchtigung“. Der Verdacht auf das Vorhandensein einer dementiellen Erkrankung erfolgt bei 23 - 18 erreichten Punkten. 17 - 11 Punkte weisen auf eine mittelgradige Demenz hin und zehn Punkte oder weniger

bekräftigen eine schwere Demenzerkrankung.

### **Demenzdetektionstest (DemTect):**

Auch der DemTect ist ein Screening-Verfahren zur Erkennung einer dementiellen Erkrankung, welcher durch Kalbe et al. (2004) entwickelt wurde. In Form eines Interviews wird der Proband in fünf Aufgabenbereichen befragt. Hierbei soll insbesondere die Merkfähigkeit im Bereich des verbalen Gedächtnisses, die Wortflüssigkeit, die Aufmerksamkeit sowie die Erinnerungsfähigkeit getestet und bewertet werden (Kalbe, Kessler et al. 2004). Im Gegensatz zum MMST erfolgt diese Bewertung abhängig vom Alter der Probanden, indem die Rohwerte mittels Umkodierung bearbeitet und altersentsprechend unterschiedlich aufsummiert werden. Der maximal erreichbare Gesamtwert ist 18. Werte zwischen 18 und 13 sprechen laut Kalbe et al. (2004) für eine „altersgemäße kognitive Leistung“. Eine „leichte kognitive Beeinträchtigung“ besteht bei Werten zwischen zwölf und neun. Ab kleiner oder gleich acht Punkten wird der „Demenzverdacht“ gestellt.

### **Geriatric Depression Scale (GDS):**

Die GDS eignet sich zur Erkennung einer Depression bei älteren Probanden (Yesavage, Brink et al. 1982). Die Kurzfassung nach Yesavage et al. (1982) besteht aus einem kurzen Fragebogen von 15 Fragen über das allgemeine Wohlbefinden. Die einzelnen Fragen können mit „ja“ oder „nein“ beantwortet werden. Die Durchführungsdauer beträgt mit Instruktion im Durchschnitt 5 - 10 Minuten. Es können maximal 15 Punkte erreicht werden. 0 - 5 Punkte weisen auf einen unauffälligen Befund hin. 6 - 10 Punkte entsprechen einer leichten bis mäßigen Depression. 11 - 15 Punkte zeigen eine schwere Depression an.

### **Beck-Depressions-Inventar (BDI):**

Dieses psychologische Testverfahren beruht auf einem Fragebogen mit 21 Fragen und trifft eine Aussage über den Schweregrad einer möglicherweise bestehenden, depressiven Verstimmung (Beck, Ward et al. 1961). Zu jeder Frage stehen vier Antwortmöglichkeiten zur Verfügung. Der Proband kreuzt diejenige Antwort an, die auf seine aktuelle Stimmung und jene, die in den letzten zwei Wochen am ehesten zutrifft. Auch hier beträgt die Durchführungsdauer durchschnittlich 5 - 10 Minuten. Zur Auswertung werden die Summenwerte der beantworteten Fragen addiert. Anschließend erfolgt der Vergleich der Gesamtsumme mit den von Beck definierten Grenzwerten. Diese Grenzwerte ermöglichen die Einteilung einer Depression in Schweregrade. Werte unter elf sind unbedenklich. Werte zwischen elf und 17 weisen auf eine milde depressive Verstimmung hin. Eine manifeste Depression besteht ab Werten von 18.

## **2.4 Statistik**

Zur Auswertung der Daten wurden die Programme SPSS (SPSS Inc., USA) und MatLab (The MathWorks Inc., Natick, MA, USA) verwendet. Die Analysen der Veränderungen des oxygenierten und deoxygenierten Hämoglobins erfolgten zuerst anhand der einfaktoriellen Varianzanalyse (Analysis of variance = ANOVA). Da im Rahmen der Datenauswertung mittels einfaktorieller Varianzanalyse keine signifikanten Testergebnisse erzielt werden konnten, wurden ANOVAs mit Messwertwiederholungen durchgeführt. Hierbei wurden die beiden Innersubjektfaktoren „Seite“ und „Region of interest“ (ROI) sowie der Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ verwendet. Mittels Innersubjektfaktor „Seite“ wurde jeweils der linke und rechte Teil des frontalen oder parietalen Probesets miteinander verglichen. Die Bildung der sogenannten „Regions of interest“ ermöglichte den spezifischen Vergleich von bestimmten Kortexarealen innerhalb eines Probesets. Eine genauere Ausführung hierzu siehe unter 2.4.1. Über den Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ erfolgte der Vergleich der drei ApoE-

Genotyp-Gruppen: die protektiven ApoE2-Allelträger (E2/E2, E2/E3), die risikobehafteten ApoE4-Allelträger (E4/E4, E4/E3) und die neutralen ApoE3-Allelträger (E3/E3) in Form einer Kontrollgruppe. Zur Berechnung der post-hoc Vergleiche wurden Student-t-tests durchgeführt, die entsprechend für abhängige oder unabhängige Variablen gerechnet wurden. Das Signifikanzniveau des Student-t-Test wurde auf  $p < .05$  festgelegt.

#### **Einteilung der Probesets in „Regions of interest“:**

Die Gehirnaktivierungsmuster des oxygenierten und deoxygenierten Hämoglobins während der Ruheaktivität wurden in „Regions of interest“ eingeteilt. Dies wurde notwendig, um die messtechnisch relevanten Regionen gezielt zu untersuchen und das Problem des multiplen Testens zu umgehen. Nach der Durchführung der einfaktoriellen Varianzanalyse zur Prüfung des Signifikanzniveaus der einzelnen Kanäle des frontalen und parietalen Probesets, konnten keine signifikanten Resultate ermittelt werden. Erst nach der Unterteilung der Probesets in ROIs, welche in der einfaktoriellen Varianzanalyse auffällige Oszillationsfrequenzen erzielten, konnten signifikante Untersuchungsergebnisse ausgewertet werden (siehe 3. Ergebnisse).

Die Einteilung des frontalen Probesets erfolgte analog der Studie von Müller et al. (2014) in zweimal drei ROIs: ventral, lateral und medial (jeweils auf der linken und rechten Probesetseite). Die Anordnung dieser drei ROI-Bereiche erfolgte auf beiden Probesetseiten (links und rechts) analog. Zur Unterteilung der beiden Probesetseiten wurde eine imaginäre vertikale Linie durch die Kanäle 16 und 37 gezogen.

Folgende Kanäle des frontalen Probesets wurden anschließend den einzelnen ROI-Bereichen zugeordnet (Muller, Guhn et al. 2014):

	Ventral	Lateral	Medial
Rechts	34;35;36;45;46;47	3;13;14;24	4;5;15;25;26
Links	38;39;40;48;49;50	8;18;19;29	6;7;17;27;28

**Tabelle 2:** ROI Frontal. Anmerkung: Die Zahlen geben die Kanalnummern an.

Die folgende Abbildung des frontalen Probesets verdeutlicht graphisch die ROI-Einteilung mittels farblicher Markierung sowie die Projektion der ROIs auf den Kortex:



●	1	●	2	●	3	●	4	●	5	●	6	●	7	●	8	●	9	●	10	●
11		12		13		14		15		16		17		18		19		20		21
●	22	●	23	●	24	●	25	●	26	●	27	●	28	●	29	●	30	●	31	●
32		33		34		35		36		37		38		39		40		41		42
●	43	●	44	●	45	●	46	●	47	●	48	●	49	●	50	●	51	●	52	●

**Abbildung 9:** Farbliche Markierung und Projektion der ROIs des frontalen Probesets auf den Kortex. Anmerkungen: ROI medial = rot; ROI lateral = grün; ROI ventral = gelb; Die beiden Schläfenbereiche der Probesets wurden bewusst bei der ROI Einteilung ausgespart, da in der Signalverarbeitung häufig Artefakte durch Bewegungen oder übermäßige Schweißproduktion vorhanden waren.

### Einteilung des parietalen Probesets in „Regions of interest“:

Der rechte und linke Anteil des parietalen Probesets wurde in jeweils vier ROIs untergliedert: „Somatosensorisch-motorischer Kortex“ (SM), „superior-parietaler Kortex“ (SUP), „inferior-parietaler Kortex“ (INF) und „okzipito-parietaler Kortex“ (OP). Die Einteilung und Benennung erfolgte in Korrelation anatomischer Kortexareale in Anlehnung an die Ergebnisse der Studie von Okamoto et al. (2004). Zur besseren Vergleichbarkeit der Daten in der funktionellen Bildgebung führten Okamoto et al. (2004) eine dreidimensionale anatomische Plattform ein, welche auf einer kranio-zerebralen Korrelation basiert. Hierzu nutzte sein Team fMRT-Untersuchungen unter Anwendung des internationalen 10-20-Systems, um kortikale Aktivitäten oberflächlicher Kortexareale anatomischen Strukturen zuzuordnen (Okamoto, Dan et al. 2004).

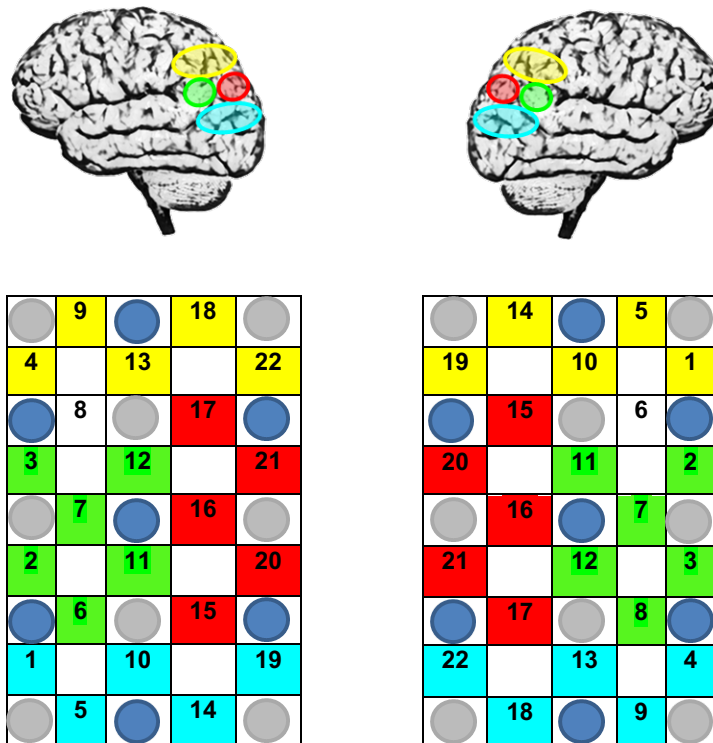
In der vorliegenden Arbeit wurden folgende Kanäle den ROIs zugeordnet:

	<b>Somatosensorisch-motorischer Kortex = SM</b>	<b>Inferior-parietaler Kortex = INF</b>	<b>Superior-parietaler Kortex = SUP</b>	<b>Okzipito-parietaler Kortex = OP</b>
<b>Rechts</b>	1;5;10;14;19	2;3;7;8;11;12	15;16;17;20;21	4;9;13;18;22
<b>Links</b>	4;9;13;18;22	2;3;6;7;11;12	15;16;17;20;21	1;5;10;14;19

**Tabelle 3:** ROI Parietal. Anmerkung: Die Zahlen geben die Kanalnummern an.



Kanal sechs auf der rechten Probesetseite und Kanal acht auf der linken Probesetseite wurden nicht in die Einteilung integriert. In der folgenden Abbildung 10 des parietalen Probesets sollen die ROI-Bereiche in unterschiedlicher farblicher Kennzeichnung und deren Projektion auf den Kortex graphisch dargestellt werden:



**Abbildung 10:** Farbliche Markierung und Projektion der ROIs des parietalen Probesets auf den Kortex; Anmerkungen: Somatosensorischer-motorischer Kortex (SM) = gelb; Superior-parietaler Kortex (SUP) = rot; Inferior-parietaler Kortex (INF) = grün; Okzipito-parietaler Kortex (OP) = blau; Da das parietale Probeset bereits aus zwei Anteilen bestand, musste bei der Einteilung in linke und rechte Seite keine imaginäre Linie gezogen werden.

### 3. Ergebnisse

Zur Prüfung des Signifikanzniveaus der einzelnen Kanäle des parietalen und frontalen Probesets wurde zu Beginn eine einfaktorielle Varianzanalyse durchgeführt. Anschließend wurden die messtechnisch relevanten Regionen des frontalen und parietalen Kortex in sogenannte „Regions of interest“ unterteilt und die Ergebnisse mittels Varianzanalyse mit Messwiederholung berechnet. Es wurden die beiden Innersubjektfaktoren „Seite“ (linker und rechter Teil des frontalen oder parietalen Probesets) und „Region of interest“ (ROI; unterschiedliche Einteilung am frontalen und parietalen Kortex) sowie der Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ verwendet. Die drei ApoE-Genotyp-Gruppen: die protektiven ApoE2-Allelträger (E2/E2, E2/E3), die risikobehafteten ApoE4-Allelträger (E4/E4, E4/E3) und die neutralen ApoE3-Allelträger (E3/E3) wurden hierbei miteinander verglichen.

Insgesamt erfolgten die Analysen der beiden Probesets jeweils getrennt in oxygeniertes und deoxygeniertes Hämoglobin. Zur Strukturierung der Auswertung wurde mit der Varianzanalyse des parietalen Probesets des oxygenierten Hämoglobins begonnen. Anschließend folgen die Ergebnisse des deoxygenierten Hämoglobins des parietalen Probesets sowie die Resultate des frontalen Probeset mit oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin.

### 3.1 Varianzanalyse des parietalen Probesets

#### 3.1.1 Oxygeniertes Hämoglobin

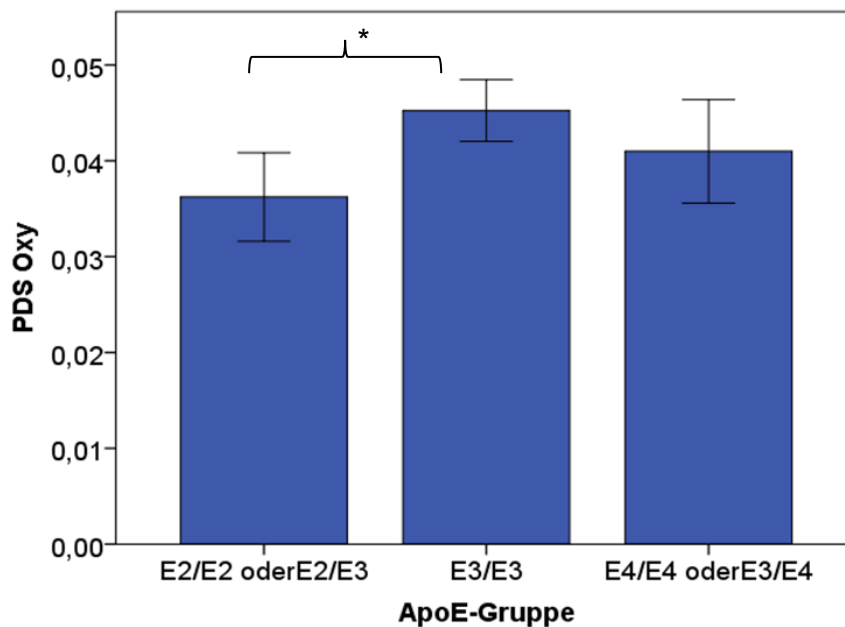
Die Messwerte des oxygenierten Hämoglobins zeigten in Abhängigkeit vom ApoE-Genotyp in der einfaktoriellen Varianzanalysen der einzelnen Kanäle des parietalen Probesets kein signifikantes Testergebnis.

Anschließend erfolgte eine Varianzanalyse mit Messwiederholung, nach Einteilung des parietalen Kortex in vier ROIs: Somatosensorisch-motorischer Kortex (SM), Inferior-parietaler Kortex (INF), Superior-parietaler Kortex (SUP) und Okzipito-parietaler Kortex (OP) (siehe Tabelle 3).

Zur Analyse des oxygenierten Hämoglobins wurde eine 2 x 4 x 3 ANOVA mit den beiden Innersubjektfaktoren „Seite“ (rechter und linker Teil des parietalen Probesets) und „ROI“ (SM, INF, SUP, OP) sowie dem Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ (drei ApoE-Genotyp-Gruppen: Protektivgruppe E2/E2 und E2/E3; Risikogruppe E3/E4 und E4/E4; Kontrollgruppe E3/E3) durchgeführt. Es ergaben sich neben den signifikanten Haupteffekten „ROI“ ( $F_{3,819} = 26,549$ ,  $p < .001$ ) und „Seite“ ( $F_{1,273} = 15,975$ ,  $p < .001$ ), die signifikante Interaktion „ROI“ x „Seite“ ( $F_{3,819} = 6,735$ ,  $p < .001$ ) sowie ein signifikanter Gruppeneffekt ( $F_{2,273} = 3,736$ ,  $p < .025$ ) (siehe Tabelle 6). Aufgrund der Relevanz des Gruppeneffektes im Rahmen dieser Arbeit, wird zuerst auf dieses Ergebnis eingegangen.

## Gruppeneffekt „ApoE“

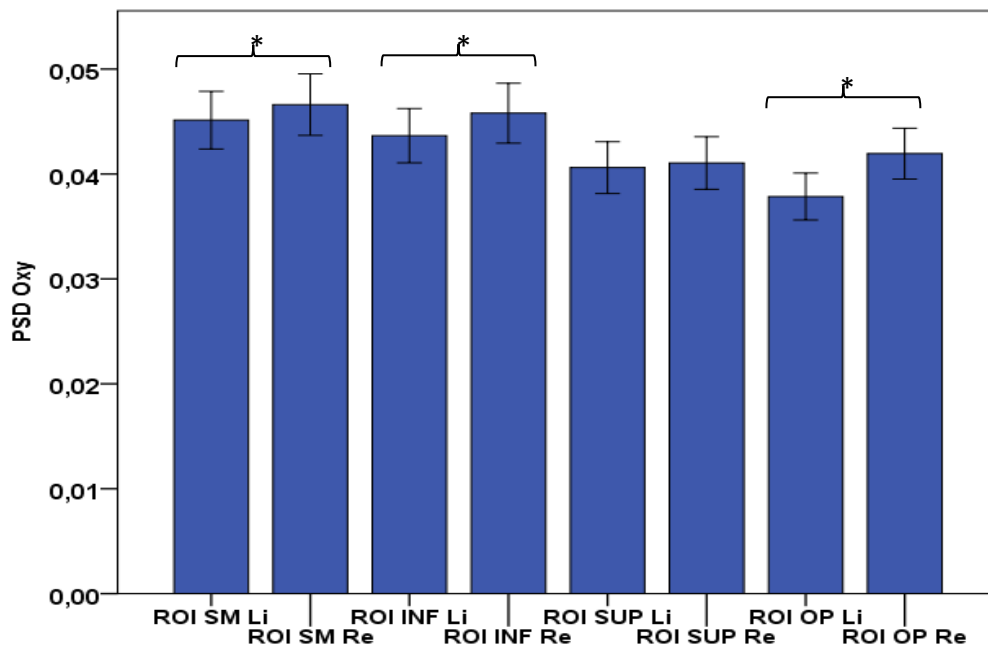
Der post-hoc Student-t-Test des signifikanten Gruppeneffekts erbrachte nur in der Analyse der ApoE2-Allelträger im Vergleich zu den ApoE3-Allelträger ein signifikantes Resultat ( $t_{214} = -2,628$ ,  $p < .009$ ). Die Gruppe der homozygoten und heterozygoten ApoE2-Allelträger (E2/E2; E2/E3) wiesen ein geringeres Leistungsdichtespektrum des oxygenierten Hämoglobins auf als die Gruppe der homozygoten ApoE3-Allelträger (E3/E3). Die statistische Auswertung der homozygoten ApoE3-Allelträger (E3/E3) gegenüber den homozygoten und heterozygoten ApoE4-Allelträgern (E4/E4; E4/E3) erwies sich als nicht signifikant ( $t_{231} = 1,345$ ,  $p = .180$ ). Ebenfalls nicht signifikant zeigte sich die Gegenüberstellung homozygoter und heterozygoter ApoE2-Allelträger (E2/E2; E2/E3) zu homozygoten und heterozygoten ApoE4-Allelträgern (E4/E4; E4/E3) ( $t_{101} = -1,270$ ,  $p = .207$ ) (siehe Abbildung 11).



**Abbildung 11:** Post-hoc Student-t-Test Gruppeneffekt [Parietal, Oxy]; Anmerkungen: An der y-Achse ist die Power Spectral Density (PSD) des oxygenierten Hämoglobins aufgeführt. Die x-Achse zeigt die drei Teilbereiche des Gruppeneffekts ApoE. Fehlerbalken stellen den Standardfehler des Mittelwerts dar. Der Stern zeigt das Signifikanzniveau des student-t-Tests für  $* = p < .05$  an.

## Interaktion der Haupteffekte „ROI“ x „Seite“

Zur genaueren Analyse der signifikanten Interaktion „ROI“ x „Seite“ wurde auch hierfür ein post-hoc Student-t-Test durchgeführt. Dabei ergaben sich signifikante Unterschiede in drei von vier paarig verglichenen (links; rechts) ROI-Arealen. Die signifikanten ROIs im Seitenvergleich (links zu rechts) sind folgende: Somatosensorisch-motorischer ROI ( $t_{278} = -2,872$ ,  $p < .004$ ), inferior-parietales ROI ( $t_{278} = -3,424$ ,  $p < .001$ ) und okzipito-parietaler ROI ( $t_{275} = -6,985$ ,  $p < .001$ ). Die Superior-parietale ROI-Region ( $t_{278} = -0,882$ ,  $p = .379$ ) zeigte als einzige keine Signifikanz. Dies bedeutet, dass der Seitenvergleich links zu rechts im superior-parietalen Kortexareal keinen wesentlichen Oszillationsunterschied des oxygenierten Hämoglobins erbrachte. Veranschaulicht wird dieses Ergebnis in der folgenden Abbildung.



**Abbildung 12:** Post-hoc Student-t-test Haupteffekte „ROI“ x „Seite“ [Parietal, Oxy]; Anmerkungen: An der y-Achse ist die Power Spectral Density (PSD) des oxygenierten Hämoglobins aufgeführt. Die x-Achse zeigt die Interaktion der Haupteffekte ROI x Seite. Fehlerbalken stellen den Standardfehler des Mittelwerts dar. Sterne zeigen das Signifikanzniveau des Student-t-Tests für  $* = p < .05$  an.

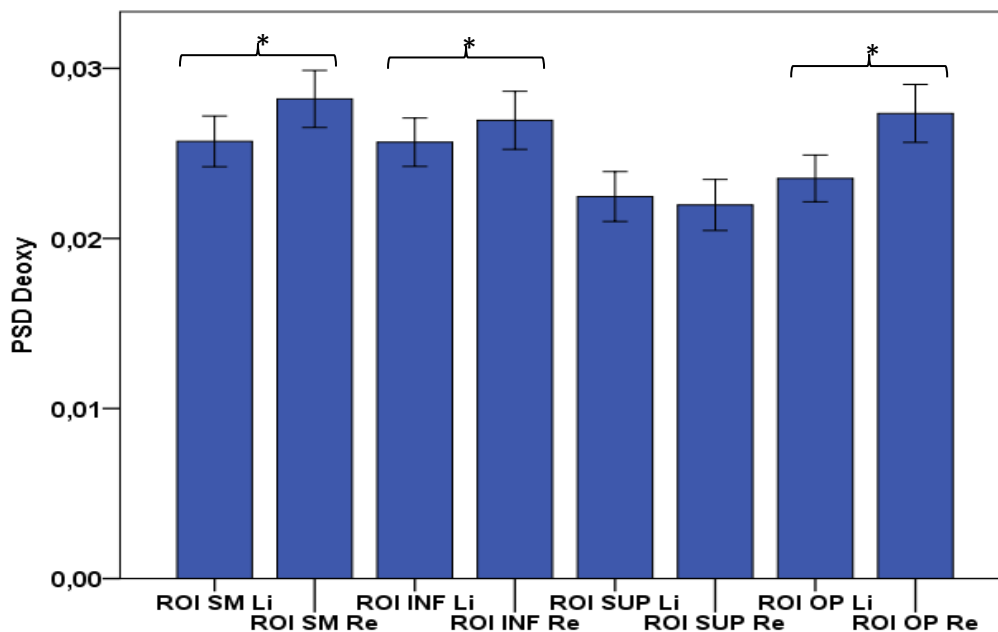
### 3.1.2 Deoxygeniertes Hämoglobin

Die Untersuchung des parietalen Probesets mittels einfaktorieller Varianzanalyse der einzelnen Kanäle verglichen mit den drei ApoE-Gruppen erbrachte für das deoxygenierte Hämoglobin kein signifikantes Testergebnis.

Analog der Analyse des oxygenierten Hämoglobins erfolgt die Gruppierung des Parietalkortex in die oben genannten vier ROIs (SM, INF, SUP, OP). In der anschließend durchgeführten 2 x 4 x 3 ANOVA des deoxygenierten Hämoglobins mit den beiden Innersubjektfaktoren „Seite“ (rechter und linker Teil des parietalen Probesets) und „ROI“ (SM, INF, SUP, OP) sowie dem Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ (drei ApoE-Genotyp-Gruppen: Protektivgruppe E2/E2 und E2/E3; Risikogruppe E3/E4 und E4/E4; Kontrollgruppe E3/E3) ergaben sich neben den beiden signifikanten Haupteffekten „ROI“ ( $F_{3,819} = 21,894$ ,  $p < .001$ ) und „Seite“ ( $F_{1,273} = 24,156$ ,  $p < .001$ ) die signifikante Interaktion „ROI“ x „Seite“ ( $F_{3,819} = 12,390$ ,  $p < .001$ ). Im Gegensatz zur ANOVA des oxygenierten Hämoglobins erwies sich der Gruppeneffekt des deoxygenierten Hämoglobins als nicht signifikant (siehe Tabelle 7).

### Interaktion der Haupteffekte „ROI“ x „Seite“

Der post-hoc Student-t-Test zur Analyse der Interaktion „ROI“ x „Seite“ erbrachte in drei von vier Vergleichen signifikante Ergebnisse. Wesentliche Oszillationsunterschiede wiesen die Gegenüberstellungen (linker zu rechtem Teilbereich des Probesets) folgender ROI-Bereiche auf: somatosensorisch-motorischer ( $t_{278} = -5,220$ ,  $p < .001$ ), inferior-parietaler ( $t_{278} = -2,810$ ,  $p < .005$ ) und okzipito-parietaler ( $t_{275} = -6,637$ ,  $p < .001$ ). Der Seitenvergleich der superior-parietalen ROIs zeigte keine Signifikanz (siehe Abbildung 13).



**Abbildung 13:** Post-hoc Student-t-Test Haupteffekte „ROI“ x „Seite“ [Parietal, Deoxy]; Anmerkungen: An der y-Achse ist die Power Spectral Density (PSD) des deoxygenierten Hämoglobins aufgeführt. Die x-Achse zeigt die Interaktion der Haupteffekte ROI x Seite. Der Fehlerbalken stellt den Standardfehler des Mittelwerts dar. Sterne zeigen das Signifikanzniveau des Student-t-Tests für  $* = p < .05$  an.

## 3.2 Varianzanalyse des frontalen Probesets

### 3.2.1 Oxygeniertes Hämoglobin

Die einfaktoriellen Varianzanalysen der einzelnen Kanäle des frontalen Probesets in Abhängigkeit der drei ApoE-Gruppen zeigten bei den Messwerten des oxygenierten Hämoglobins [Oxy] kein signifikantes Testergebnis.

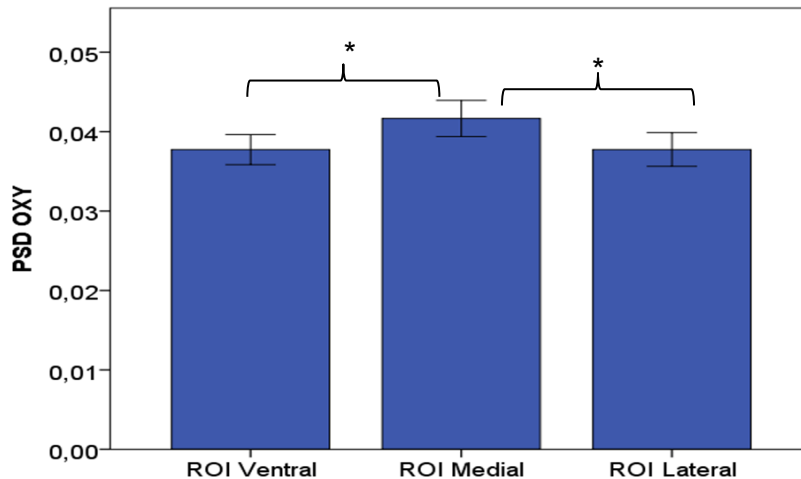
Nach Unterteilung des frontalen Probesets in drei ROIs (ventral, medial, lateral) (siehe Tabelle 2) erfolgte die Durchführung einer Varianzanalyse mit Messwiederholung.

Die 2 x 3 x 3 ANOVA des oxygenierten Hämoglobins mit den beiden Innersubjektfaktoren „Seite“ (rechter und linker Teil des Probesets) und „ROI“ (ventraler, lateraler und medialer Bereich) sowie dem Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ (drei ApoE-Genotyp-Gruppen: Protektivgruppe E2/E2 und E2/E3; Risikogruppe E3/E4 und E4/E4; Kontrollgruppe E3/E3) erbrachte den signifikanten Haupteffekt ROI ( $F_{2,558} = 20,381$ ,  $p < .001$ ) (siehe Tabelle 4). Analysiert wurden alle Effekte innerhalb des Haupteffekts „ROI“. Dabei zeigte sich, dass sich die ROIs in ihren Leistungsdichtespektren unterschieden (siehe Abbildung 14).

#### Haupteffekt „ROI“

Der post-hoc Student-t-Test erbrachte einen signifikanten Unterschied sowohl zwischen den ventralen und medialen ROI-Bereichen ( $t_{281} = -6,121$ ,  $p < .001$ ), als auch zwischen den medialen und lateralen ROI-Arealen ( $t_{281} = 6,323$ ,  $p < .001$ ). Nicht signifikant zeigte sich der Vergleich zwischen den ventralen und lateralen ROI-Bezirken ( $t_{281} = -0,12$ ,  $p = .991$ ). Insgesamt sind in den medialen ROIs mehr Oszillationen und damit verbunden eine stärkere Power vorhanden als in den lateralen und ventralen ROI-Regionen.





**Abbildung 14:** Post-hoc Student-t-test Haupteffekt „ROI“ [Frontal, Oxy]; Anmerkungen: An der y-Achse ist die Power Spectral Density (PSD) des oxygenierten Hämoglobins aufgeführt. Die x-Achse zeigt die drei Bereiche des Haupteffekts ROI. Fehlerbalken stellen den Standardfehler des Mittelwerts dar. Sterne zeigen das Signifikanzniveau des Student-t-Tests für  $* = p < .05$  an.

### 3.2.2 Deoxygeniertes Hämoglobin

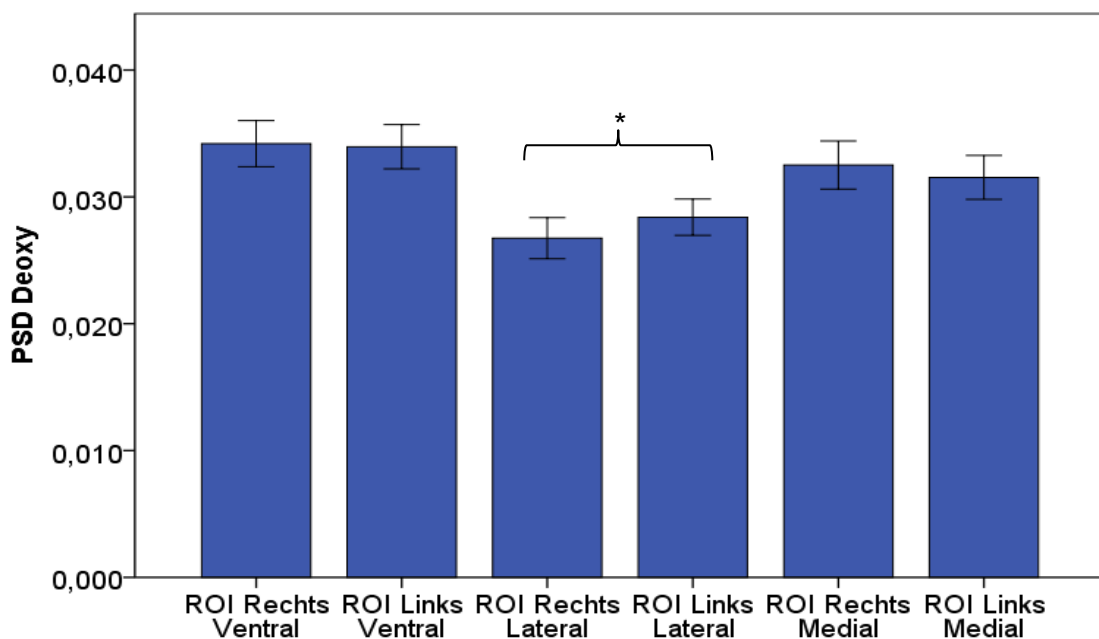
Kein signifikantes Testergebnis erbrachten die einfaktoriellen Varianzanalysen mit den Faktoren des ApoE-Genotyps der einzelnen Kanäle des frontalen Probesets bei der Messung des deoxygenierten Hämoglobins [Deoxy].

Ebenfalls erfolgte, nach Unterteilung des frontalen Probesets in drei ROIs (ventral, medial, lateral, siehe Tabelle 2), analog zur Untersuchung des oxygenierten Hämoglobins, eine Varianzanalyse mit Messwiederholung.

In der  $2 \times 3 \times 3$  ANOVA des deoxygenierten Hämoglobins mit den beiden Innersubjektfaktoren „Seite“ (rechts/links) und „ROI“ (ventral/lateral/medial) sowie dem Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ (drei ApoE-Genotyp-Gruppen: Protektivgruppe E2/E2 und E2/E3; Risikogruppe E3/E4 und E4/E4; Kontrollgruppe E3/E3) erwiesen sich neben dem Haupteffekt „ROI“ ( $F_{2,558} = 45,826$ ,  $p < .001$ ) auch die Interaktion „Seite“ x „ROI“ ( $F_{2,558} = 5,280$ ,  $p < .005$ ) als signifikant (siehe Tabelle 5).

### Interaktion der Haupteffekte „ROI“ x „Seite“

Der post-hoc Student-t-Test zur Analyse der Interaktion „ROI“ x „Seite“ im Seitenvergleich der frontalen Probeset-Areale rechts mit links, erbrachte ausschließlich ein signifikantes Ergebnis zwischen dem lateralen ROI-Bereich der rechten Probesetseite und dem lateralen ROI-Areal der linken Probesetseite ( $t_{281} = -2,883$ ,  $p < .004$ , siehe Abbildung 18). Die medialen und ventralen ROI-Bereiche zeigten im Seitenvergleich (rechts mit links) keinen signifikanten Oszillationsunterschied.



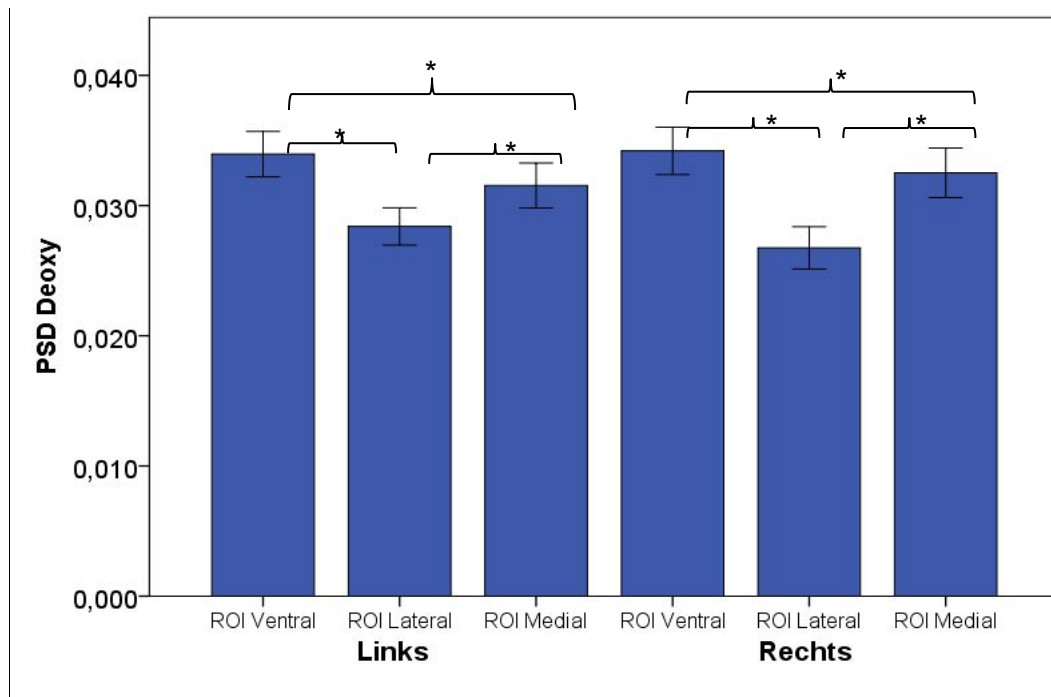
**Abbildung 15:** Post-hoc Student-t-test Haupteffekte „ROI“ x „Seite“; Seitenvergleich [Frontal, Deoxy]; Anmerkungen: An der y-Achse ist die Power Spectral Density (PSD) des deoxygenierten Hämoglobins aufgeführt. Die x-Achse zeigt die Interaktion der Haupteffekte ROI x Seite. Fehlerbalken stellen den Standardfehler des Mittelwerts dar. Der Stern zeigt das Signifikanzniveau des Student-t-Tests für  $* = p < .05$  an.

Eine detaillierte Analyse der beiden Seiten der frontalen ROI-Areale erscheint sinnvoll, um unabhängig vom Seitenvergleich der Hemisphären eine Aussage über das Verhältnis der einzelnen ROI-Bereiche innerhalb einer Hemisphäre und damit untereinander zu erzielen.

Nach Auswertung der Interaktionen „ROI“ x „Seite“ unter Betrachtung der ROIs für jede Seite einzeln, mittels post-hoc Student-t-Test, zeigten sich signifikante

Ergebnisse zwischen allen ROI-Bereichen sowohl der rechten als auch der linken Probesetseite (siehe Abbildung 16). Im Bereich des rechten Probeset-Areals wies das ventrale ROI im Vergleich zum lateralen ROI ( $t_{276} = 10,963$ ,  $p < .000$ ) und medialen ROI ( $t_{276} = 2,573$ ,  $p < .011$ ) jeweils eine signifikant stärkere Power auf. Der laterale ROI-Bereich stellte sich mit den wenigsten Oszillationen der gesamten rechten Seite, wie auch beider Seiten im Vergleich dar. Dies spiegelt sich auch im negativen t-Wert im Vergleich zum medialen ROI ( $t_{276} = -8,804$ ,  $p < .000$ ) wider.

Analog zur rechten Seite kann auch bei der Analyse der linken Probesetseite der ventrale ROI-Bereich mit dem größten Leistungsdichtespektrum gegenüber den medialen ( $t_{276} = 3,811$ ,  $p < .000$ ) und lateralen ROIs ( $t_{276} = 8,463$ ,  $p < .000$ ) verifiziert werden. Eine geringere Power des lateralen ROIs gegenüber dem medialen manifestiert sich auch hier in einem negativen t-Wert ( $t_{276} = -4,936$ ,  $p < .000$ ).



**Abbildung 16:** Post-hoc Student-t-test Haupteffekte „ROI“ x „Seite“; Vergleich der ROIs untereinander für jede Seite einzeln [Frontal, Deoxy]; Anmerkungen: An der y-Achse ist die Power Spectral Density (PSD) des deoxygenierten Hämoglobins aufgeführt. Die x-Achse zeigt die Interaktion der Haupteffekte ROI x Seite. Fehlerbalken stellen den Standardfehler des Mittelwerts dar. Sterne zeigen das Signifikanzniveau des Student-t-Tests für  $* = p < .05$  an.

In Zusammenschau der Interaktionen der Hauteffekte „ROI“ x „Seite“ erwiesen die Analysen eine Staffelung der Power wie folgt: ventrale ROIs > mediale ROIs > laterale ROIs. Dabei unterschieden sich in jeder Hemisphäre die ROIs untereinander signifikant. Im Seitenvergleich der ROIs linker zu rechter Hemisphäre zeigten jedoch nur die lateralen ROIs eine unterschiedliche PSD. Die medialen und ventralen ROIs konnten keine signifikant veränderte Power aufweisen.

## 4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit konnten zwischen den drei zu untersuchenden ApoE-Varianten (E2, E3, E4) zum Teil signifikante Oszillationsunterschiede im Leistungsdichtespektrum der Ruheaktivität nachgewiesen werden. Der signifikante Gruppeneffekt zeigte sich bei Messungen mit dem parietalen Probeset am Hinterhaupt. Die Analyse des oxygenierten Hämoglobins am parietalen Kortex erbrachte einen signifikanten Unterschied zwischen ApoE3- und ApoE2-Allelträgern. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die neutralen ApoE3-Träger deutlich mehr spontane Oszillationen und damit verbunden ein größeres LDS während der Ruheaktivität aufwiesen als die Protektivgruppe der ApoE2-Träger. Dieses Ergebnis wird in Abschnitt 4.1 ausführlich diskutiert. Es stellt sich konträr zu den aufgestellten Hypothesen I und II dar, in denen die Annahmen getroffen wurde, dass risikobehaftete ApoE4-Allelträger erstens eine Abnahme der spontanen niederfrequenten Oszillationen während der Ruheaktivität des Gehirns im Vergleich zu Nichtträgern (E2, E3) aufwiesen und zweitens sich diese Oszillationsmuster unter Ruhebedingungen des Gehirns signifikant von der Protektivgruppe der ApoE2-Allelträger unterschieden.

In den durchgeführten Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass bei der Gegenüberstellung der Träger der protektiven E2-Variante und neutralen E3-Variante zu Trägern der risikobehafteten E4-Variante keine Signifikanz erzielt werden konnte (siehe Abbildung 11). Demzufolge konnte in dieser Studie kein signifikanter Unterschied der Power unter Ruhebedingungen zwischen ApoE2- und ApoE4-Trägern sowie zwischen ApoE3- und ApoE4-Allelträgern nachgewiesen werden. Es zeigte sich eine Abnahme des LDS in Abhängigkeit vom ApoE-Genotyp wie folgt: ApoE3 > ApoE4 > ApoE2.

Bei der Messung der Ruheaktivität im Bereich der Stirn mit dem frontalen Probeset zeigten sich keine signifikanten Oszillationsunterschiede zwischen den zu untersuchenden ApoE-Trägern. Die Interaktionen der beiden Innersubjektfaktoren „Seite“ und „ROI“ mit dem Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ erwiesen sich in der Studie weder bei Untersuchungen mittels frontalem noch

bei Messungen mittels parietalem Probeset als signifikant.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie im Kontext bestehender Literatur zu diesen Themenschwerpunkten diskutiert.

## **4.1 Auswirkungen des ApoE-Genotyps auf neuronale Oszillationsmuster unter Ruheaktivität**

### **4.1.1 Abnahme der LDS von ApoE2- und ApoE4- im Vergleich zu ApoE3-Allelträgern**

Die Mehrheit der bereits in der Einleitung dargelegten Studien (siehe 1.2.2) zeigte eine Abnahme neuronaler Aktivität bei ApoE4-Trägern im Vergleich zu Nichtträgern. So stellten Fleisher et al. (2009) einen Rückgang funktioneller Aktivität in Anteilen des Frontallappens bei risikobehafteten ApoE4-Allelträgern fest. Sheline et al. (2010) fassten spezifische Gehirnanteile zu ROIs zusammen und verglichen deren Oszillationsmuster mit Anteilen des Parietallappens. Dabei zeigten Träger der ApoE4-Variante ein Defizit an Frequenz-Oszillationen unter Ruhebedingungen des Gehirns im Vergleich zu Nichtträgern. Machulda et al. (2011) belegten abnehmende Aktivierungen des Gehirns in Teilen des Frontal- als auch des Parietallappens.

Es konnten jedoch auch Zunahmen niederfrequenter Oszillationen bei ApoE4-Genotyp-Trägern nachgewiesen werden. Das Autorenteam um Fleisher et al. (2009) stellte einen Anstieg neuronaler Aktivierungen in verschiedenen Anteilen des Parietallappens fest.

Unsere Untersuchung niederfrequenter Oszillationen im frontalen und parietalen Kortex in Abhängigkeit vom ApoE-Genotyp zeigte unter Ruhebedingungen des Gehirns nur bedingt signifikante Oszillationsunterschiede.

Die aufgestellte Hypothese I, in welcher die Annahme getroffen wurde, dass

ApoE4-Allelträger eine Abnahme der spontanen niederfrequenten Oszillationen während der Ruheaktivität im Vergleich zu Nichtträgern aufwiesen, konnte in dieser Untersuchung nicht bestätigt werden.

ApoE4-Allelträger zeigten weder eine signifikante Abnahme der spontanen Oszillationen während der Ruheaktivität im Vergleich zu ApoE3-, noch zu ApoE2-Trägern. Die Protektivgruppe der ApoE2-Allelträger wies ein geringeres Leistungsdichtespektrum auf als die neutrale Kontrollgruppe der ApoE3-Allelträger. Einzig der Oszillationsunterschied zwischen ApoE3- und ApoE2-Trägern konnte in dieser Arbeit als signifikant dargestellt werden. Weder der Vergleich von ApoE4- zu ApoE2-, noch von ApoE4- zu ApoE3-Allelträgern erreichte Signifikanzniveau. Insgesamt kann in dieser Studie kein Unterschied im Leistungsdichtespektrum von ApoE4-Trägern im Vergleich zu Nichtträgern nachgewiesen werden, wie es in zahlreichen vorher durchgeführten Studien (Fleisher, Sherzai et al. 2009, Sheline, Morris et al. 2010, Machulda, Jones et al. 2011) belegt wurde.

Es muss jedoch betont werden, dass sich in der Literatur Untersuchungen neuronaler Oszillationsmuster unter Ruhebedingungen nicht als eindeutig darstellten. Keine der oben genannten Studien vollzog genauere Untersuchungen der neuronalen Aktivierung zwischen den einzelnen Ausprägungen der Nichtträger (E3 und E2) im Vergleich zur ApoE4-Variante.

Dieser Herausforderung nahmen sich u.a. Trachtenberg et al. (2012) an. Sie publizierten eine Studie in welcher ähnliche Aktivitätsänderungen zwischen risikobehafteten ApoE4- und protektiven ApoE2-Trägern im Vergleich zu neutralen ApoE3-Trägern festgestellt wurden (Trachtenberg, Filippini et al. 2012). Insgesamt wurden 77 gesunde Probanden im Alter von 30 - 55 Jahren mit den Genotyp-Sequenzen E2/E3, E3/E3, E3/E4 und E4/E4 untersucht. Dabei zeigten ApoE4- und ApoE2-Träger eine verminderte Aktivierung bei der Messung der Frequenz-Oszillationen unter Ruhebedingungen des Gehirns bezogen auf homozygote ApoE3-Träger. Dieses Ergebnis brachten Trachtenberger et al. (2012) zu der Annahme, dass homozygote ApoE3-

Allelträger eine sehr differenzierte neuronale Aktivität aufwiesen und das Fehlen eines zweiten ApoE3-Allels zu einer verringerten neuronalen Aktivierung führe. Der Autor berief sich dabei auf Forschungsergebnisse von Nathan et al. (1994), in welchen die Autoren beschrieben hatten, dass das Neuritenwachstum durch ApoE3 gefördert und durch ApoE4 gehemmt werde (Nathan, Bellosta et al. 1994). Trommer et al. (2004) sprachen von einer *synaptischen Plastizität*, welche die Übertragung von Informationen zwischen Neuronen ermögliche. Diese wird in Form einer *Langzeitpotenzierung* auf zellulärer Ebene bei der Verarbeitung neuronaler Daten durch den ApoE-Genotyp moduliert (Trommer, Shah et al. 2004). Eine Störung dieser Informationsübertragung aufgrund einer Hemmung des Neuritenwachstums bei ApoE4-Trägern könne zu einer Abnahme der neuronalen Aktivierung und somit zu verminderten Oszillationen führen. Dies könne ein Hinweis für erniedrigte Oszillationen während der Ruheaktivität bei ApoE4- im Vergleich zu ApoE3-Trägern sein.

Basierend auf den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, in welcher ApoE3-Träger signifikant höhere Oszillation als ApoE2-Träger aufwiesen und oben genannter Untersuchungen (Nathan, Bellosta et al. 1994, Trommer, Shah et al. 2004, Trachtenberg, Filippini et al. 2012), könnte eine Abnahme des Leistungsdichtespektrums in Abhängigkeit vom ApoE-Genotyp wie folgt vermutet werden: ApoE3 > ApoE4 > ApoE2.

Die Leistungsdichtespektren von Risiko-Allelträgern (ApoE4) und Protektiv-Allelträgern (ApoE2) zeigten sich gegenüber den neutralen ApoE3-Trägern erniedrigt, da das Neuritenwachstum durch ApoE3 gefördert wird. Hemmungen des Neuritenwachstums hingegen könnten zu Behinderungen der Übertragung von Informationen und damit verbunden zu Verringerungen der Oszillationsmuster bei ApoE4-Trägern führen. Diese Oszillationsabnahmen zeigten sich jedoch nicht so stark ausgeprägt, dass sie als signifikant nachgewiesen werden konnten.

Eine Generalisierung bezüglich der Oszillationsabnahme zwischen ApoE4-Trägern und Nichtträgern, wie in Hypothese I aufgestellt, kann demzufolge in



dieser Studie nicht bestätigt werden. Jedoch decken sich die Untersuchungsergebnisse der vorliegenden Arbeit weitgehend mit den Resultaten von Trachtenberger et al. (2012), die eine verminderte neuronale Aktivität der ApoE4- und ApoE2-Träger im Vergleich zur Genotyp-Gruppe der ApoE3-Träger feststellten. In der vorliegenden Arbeit können wir das abnehmende Aktivitätsverhalten zwischen der ApoE4- und ApoE3-Gruppe nur vermuten. Einzig zwischen der ApoE2- und ApoE3-Gruppe konnten funktionelle Aktivitätsabnahmen mit Signifikanzniveau nachgewiesen werden.

Nachfolgend soll im Rahmen der aufgestellten Hypothese II auf die Ruheaktivität im Zusammenhang des ApoE-Genotyps-abhängigen Erkrankungsrisikos an AD eingegangen werden.

#### **4.1.2 Interaktion des Alters mit funktionellen Unterschieden des ApoE-Polymorphismus**

In der **Hypothese II** wurde angenommen, dass sich die Ruheaktivitätsmuster der Protektivallelgruppe ApoE2, von jener der Risikoallelträger ApoE4 aufgrund der konträren Risiken an AD zu erkranken, unterscheiden. Die inverse Prädisposition der beiden ApoE-Genotypen, an AD zu erkranken, lässt auf unterschiedliche Oszillationsmuster bei der Aufzeichnung der neuronalen Aktivität unter Ruhebedingungen schließen. Geht man davon aus, dass sich das erhöhte Risiko von ApoE4-Trägern, AD zu erlangen und damit verbunden beginnende neuronale Krankheitsprozesse anhand von Veränderungen der neuronalen Aktivität manifest werden könnten, würde man umgekehrt erwarten, dass sich die protektiven Eigenschaften der ApoE2-Variante gegensätzlich zu Änderungen der neuronalen Aktivität von ApoE4-Trägern verhalten. Das heißt, wir erwarteten eine Abnahme der niederfrequenten Oszillationsspektren bei Risikoallelträgern der ApoE4-Gruppe und eine Zunahme der niederfrequenten Oszillationen und damit verbunden der LDS bei der Protektivgruppe der ApoE2-Träger.

Bei der Analyse dieser inversen Prädisposition konnte in dieser Studie jedoch kein Unterschied der Ruheaktivitätsmuster von protektiven ApoE2- zu risikobehafteten ApoE4-Trägern dargestellt werden. Entgegen der Erwartung, konnte kein gegensätzliches Verhalten mit einer Zu- bzw. Abnahme der LSD, entsprechend den inversen Risiken dieser beider ApoE-Gruppen an AD zu erkranken, festgestellt werden. Es zeigte sich, ganz im Gegenteil, einzig eine signifikante Abnahme der LSD der Protektivgruppe (E2) im Vergleich zur neutralen Kontrollgruppe (E3). Die Risikogruppe (E4) befand sich direkt zwischen den LSDs der ApoE2- und ApoE3-Gruppe.

Die Ergebnisse dieser Studie decken sich zum Teil mit Untersuchungsergebnissen von Trachtenberger et al. (2012) und Shu, Shi et al. (2014): ApoE2- und ApoE4-Träger zeigten eine Abnahme neuronaler Aktivität im Vergleich zu ApoE3-Trägern, entgegen der Erwartung aufgrund des gegensätzlichen AD-Risikos. Dies veranlasste Shu, Shi et al. (2014) zu der Annahme, dass das Alter mit den funktionellen Unterschieden des ApoE-Polymorphismus in Bezug auf die multifaktorielle neurodegenerative Erkrankung der AD interagiert (Shu, Shi et al. 2014). Sie stellten fest, dass das Risiko, an AD zu erkranken, verbunden mit neuronalen Aktivitätsveränderungen in Korrelation des ApoE-Genotyps, altersabhängig ist. Mit zunehmendem Alter zeigten ApoE2-Träger eine erhöhte neuronale Aktivität unter Ruhebedingungen, wohingegen die Frequenz-Oszillationen bei ApoE4-Trägern nachließen. Diesen antagonistischen Effekt des ApoE-Genotyps auf die neuronale Aktivität des Gehirns erklärten sich die Autoren aufgrund unterschiedlicher Informationsverarbeitungsgeschwindigkeiten bei ApoE2- und ApoE4-Trägern. Shu, Shi et al. (2014) nahmen an, dass die konträren altersabhängigen Einflüsse des ApoE-Polymorphismus auf die neuronale Aktivität zu den unterschiedlichen Risikoprofilen in der Ausbildung einer AD führten. Die Autoren konnten nachweisen, dass ungefähr bis zu einem Alter von 70 Jahren ApoE2-Träger geringere Frequenz-Oszillationen aufwiesen als ApoE4-Träger. Demzufolge könnte in der vorliegenden Arbeit mit einem Durchschnittsalter von 73,6 +/- 1,6 Jahren in der Protektivgruppe (E2) gerade

der Wendepunkt dieser Frequenz-Oszillationen erreicht sein. Die zu diesem Zeitpunkt noch erniedrigte neuronale Aktivität von ApoE2- im Vergleich zu ApoE4-Allelträgern müsste sich nach den Forschungsergebnissen von Shu, Shi et al. (2014) in den nächsten Jahren zugunsten der ApoE2-Allelträger verschieben. Diese weisen dann mit weiter zunehmendem Alter eine höhere Frequenz-Oszillation auf als die Risikogruppe der ApoE4-Träger. Shu, Shi et al. (2014) verweisen jedoch auch auf die Einschränkung der Studie, da es große Variationen neuronaler Aktivität innerhalb einer Genotyp-Gruppe gab. Ebenso müssten laut Autorenteam Bildungshintergründe bei weiteren Untersuchungen genauer berücksichtigt werden, um genauere Aussagen treffen zu können.

Darüber hinaus stellt sich die Frage, inwieweit die zugeschriebenen protektiven Eigenschaften der ApoE2-Variante tatsächlich zutreffen. Dieser Fragestellung nahm sich auch das Autorenteam um Morris et al. (2010) an. Es untersuchte  $\beta$ -Amyloid-Ablagerungen in Abhängigkeit von ApoE-Genotyp bei kognitiv gesunden Probanden. Dabei stellten sie fest, dass ApoE2-Allelträger mit zunehmendem Alter weniger Ablagerungen von  $\beta$ -Amyloid aufwiesen als Probanden mit anderem ApoE-Genotyp (Morris, Roe et al. 2010). Da laut Bruckner et al. (2007)  $\beta$ -Amyloid-Plaques-Ablagerungen Teil der pathomechanistischen Kaskade für die Entstehung der strukturellen Gehirnatrophie bei AD sind, kann bei geringeren  $\beta$ -Amyloid-Ablagerungen von einem protektiven Effekt ausgegangen werden. Demnach sollten der ApoE2-Variante die protektiven Eigenschaften bezüglich der Entstehung einer AD weiterhin zugeschrieben werden. Diese Meinung teilt ebenso Shackleton et al. (2017), die einen ApoE-Isoform-abhängigen Effekt bei der Entstehung pathophysiologischer Ablagerungen im Gehirn im Rahmen der AD aufzeigten. In ihrer aktuellen Studie konnten Shackleton et al. (2017) nachweisen, dass ApoE4-Träger im Vergleich zu ApoE2-Trägern eine signifikant geringere Aktivität der Metalloproteinase ADAM 10 aufwiesen (Shackleton, Crawford et al. 2017). Infolgedessen konnte eine erhöhte Konzentration an  $\beta$ -Amyloid-Ablagerungen im Gehirn bei ApoE4-Allelträgern im Vergleich zur Protektivgruppe der ApoE2-Träger gezeigt werden. Der protektive Effekt der

ApoE2-Träger bei der Entstehung von AD erscheint durch diese aktuelle Studie erneut bestätigt.

Insgesamt konnte in unserer Studie festgestellt werden, dass sich eine Interaktion des Alters mit funktionellen Unterschieden des ApoE-Polymorphismus als sehr wahrscheinlich erweist. Die Datenerhebung in der vorliegenden Untersuchung fand wohl kurz vor beziehungsweise um den Alters-Wendepunkt statt, an welchem sich die neuronale Aktivität der ApoE2-Träger im Vergleich zur Gruppe der ApoE4-Träger erhöht. Sobald der Kreuzungspunkt erreicht ist, weisen die ApoE2-Träger höhere Frequenz-Oszillationen auf. Die LDS des Risikokollektives (ApoE4) nehmen ab. Die Oszillationsmuster der beiden ApoE-Genotyp-Varianten würden sich dann aufgrund ihres inversen Risikos, an AD zu erkranken, unterscheiden und unsere oben erarbeitete Hypothese II zutreffen. Dieser Effekt sollte in zukünftigen Studien bei der Untersuchung der funktionellen Variabilität des ApoE-Polymorphismus weiter geprüft werden. Wie oben bestätigt, bleibt der schützende Einfluss des ApoE2-Genotypes dabei erhalten.

#### **4.2 Auswirkungen des Alterns und vaskulärer Risikofaktoren auf niederfrequente Oszillationen**

Es ist bereits seit langem erforscht, dass Alterungsprozesse des Organismus zu Umbauvorgängen des Blutgefäßsystems führen können und in einer Abnahme der Elastizität des vaskulären Systems resultieren (Kalaria 1996). Diese Veränderungen des zerebrovaskulären Systems beeinflussen die Struktur und Beweglichkeit der Blutgefäße und beeinträchtigen folglich den zerebralen Blutfluss (Farkas and Luiten 2001). Demzufolge kann die Vielfältigkeit altersabhängiger pathologischer Veränderungen des Gefäßsystems starke Auswirkungen auf niederfrequente Oszillationen bei der Messung zerebraler hämodynamischer Prozesse zeigen, welche bei der Interpretation der erhobenen Daten berücksichtigt werden sollten (D'Esposito, Deouell et al. 2003).

Spontane langsame Oszillationsmuster des zentralen Blutflusses unterliegen der Annahme, dass sie autoregulatorische Prozesse widerspiegeln, welche neurogenen, myogenen oder metabolischen Ursprungs sein könnten (Mayhew, Askew et al. 1996, Hudetz, Biswal et al. 1998, Katura, Tanaka et al. 2006, Fukunaga, Horovitz et al. 2008). Jedoch bleibt der Ursprung spontaner niederfrequenter Oszillationen noch weitgehend unklar (Pierro, Sassaroli et al. 2012). In der Literatur werden sowohl vasomotorische Effekte als auch das Phänomen der „Mayer waves“ als Ausgangspunkt diskutiert.

Vasomotorische Effekte entstehen aus spontanen Schwankungen von Gefäßdurchmessern kleiner Blutgefäße mit glatten Muskelzellen in der Gefäßwand (Pradhan and Chakravarthy 2011). „Mayer waves“ hingegen werden definiert als spontane Oszillationen des arteriellen Blutdrucks, welche als Feedback-Mechanismus des Barorezeptorreflexes, gesteuert durch das sympathische Nervensystem, angesehen werden können (Julien 2006).

In zahlreichen bereits durchgeführten Studien konnte eine Abnahme spontaner niederfrequenter Oszillationen bei älteren Probanden bedingt durch vaskuläre Veränderungen nachgewiesen werden (Obrig, Neufang et al. 2000, Schroeter, Schmiedel et al. 2004, Schroeter, Bucheler et al. 2005). Auch in der vorliegenden Studie deckte sich der Frequenzbereich des Leistungsdichtespektrums älterer Probanden unter Ruhebedingungen des Gehirns mit den Untersuchungsergebnissen von Schroeter et al. (2004). Das Autorenteam um Schroeter et al. (2004) vermutete als Ursache für die Reduktion spontaner niederfrequenter Oszillationen im Alter einen myogenen Ursprung. Sie argumentierten mit einer altersabhängigen Aktivitätsabnahme der glatten Muskelzellen des Gefäßsystems im Gehirn, verbunden mit einem Anstieg der Gefäßsteifheit. Darüber hinaus fanden Schroeter et al. (2005) heraus, dass Veränderungen in der Amplitude der Oszillationsmuster in engem Zusammenhang zu einem erhöhten arteriellen Blutdruck der Probanden standen (Schroeter, Bucheler et al. 2005).

Auch Vermeij et al. (2014) stellten fest, dass zerebrale Blutflussveränderungen, welche mittels fNIRS gemessen wurden, durch das Alter beeinflusst wurden. Darüber hinaus wurde auch eine Abnahme langsamer Oszillationen des Blutdrucks mit zunehmendem Alter beschrieben (Vermeij, Meel-van den Abeelen et al. 2014). Die Ergebnisse der Studie mit jeweils 14 jungen und 14 älteren gesunden Probanden zeigten in Übereinstimmung mit den Untersuchungen von Schroeter et al. (2004) altersabhängige Veränderungen in kleinen Blutgefäßen, die durch eine Abnahme spontaner Aktivität der glatten Muskelzellen und die zunehmende Steifigkeit der Gefäße bedingt waren.

Es war die Intention des Autorenteam, nicht nur den vasoregulatorischen, sondern auch den systemischen Einfluss auf den zerebralen Blutfluss hervorzuheben. In der Untersuchung konnte gezeigt werden, dass langsame Oszillationen des zerebralen Blutflusses und des Blutdrucks im Alter abnahmen. Vermeij et al. (2014) betonten, dass altersbedingte Veränderungen des Blutgefäßsystems (vasoregulatorischer Prozess) als auch des Blutdrucks (systemische Einflussgröße) langsame Frequenz-Oszillationen beeinflussten. Daher sollten bei der Interpretation von Messdaten, welche auf Oxygenierungsveränderungen beruhten – zu welcher die fNIRS-Methode zählt -, diese altersabhängigen Einflussgrößen Beachtung finden.

Im Folgenden soll auf die beiden möglichen Einflussfaktoren (vasoregulatorisch versus systemische Prozesse) im Rahmen unserer Untersuchungen eingegangen werden.

Inwieweit vasoregulatorische Umbauprozesse durch zunehmende Gefäßsteifigkeit bereits in unserem Probandenkollektiv stattgefunden haben, bleibt unklar. Vergleichsdaten zwischen jüngeren und älteren Probanden wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht erhoben. Es kann jedoch vermutet werden, dass aufgrund des höheren Alters der Studienteilnehmer (Altersdurchschnitt 73,7 +/- 1,7 Jahre) und der unumstrittenen Annahme, der Degeneration des vaskulären Systems im Alter (Kalaria 1996) bereits pathologische Umbauprozesse stattgefunden haben. Ein kleiner, wenn auch

nicht schwerwiegender Beweis hierfür, könnte in der Einnahme von Arzneimitteln, die diese Umbauprozesse beeinflussen, gefunden werden. Zahlreiche Studienteilnehmer nahmen blutdrucksenkende Arznei, cholesterinsenkende Präparate und Medikamente bei bestehendem Diabetes mellitus (siehe Tabelle 1 in Stichprobenbeschreibung). Sie alle haben zum Ziel, mögliche krankheitsbedingte Umbauprozesse des Gefäßsystems zu regulieren und gegenzusteuern.

Eine statistische Signifikanz für eine übermäßig erhöhte Einnahme einer Arznei in einer der drei ApoE-Gruppen konnte nach der Durchführung des exakten Tests von Fisher (siehe Tabelle 1 in Stichprobenbeschreibung) nicht festgestellt werden. Damit lag eine gleichmäßige Verteilung möglicher vaskulärer Risikofaktoren zwischen den drei zu untersuchenden Probandenkollektiven vor.

Ein erhöhter arterieller Blutdruck wird als arterielle Hypertonie bezeichnet und ab Werten von  $> 140\text{mmHg}$  systolisch und  $> 90\text{mmHg}$  diastolisch gemessen. Der hohe Blutdruck stellt einen Marker für eine Zunahme der Gefäßsteifigkeit der großen Arterien dar. Ein zu hoher Blutdruck könnte demzufolge zu Messwertveränderungen führen, denen vaskulären Risikofaktoren zu Grunde liegen.

Um den möglichen Einflussfaktor des erhöhten Blutdruckes auf Messwerte bei der Datenerhebung zu minimieren, wurde in der vorliegenden Studie bei allen Probanden eine Blutdruckmessung durchgeführt. Bei der Auswertung der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte zeigten sich ähnliche Blutdruckverteilungsmuster in allen drei ApoE-Genotyp-Gruppen. Es konnten somit keine Unterschiede der vaskulären Risikofaktoren im Vergleich der drei ApoE-Genotyp-Gruppen gezeigt werden. Bei der Untersuchung des Gruppeneffektes ist somit nicht von einer Messwertbeeinflussung durch Blutdruckdivergenzen zwischen den verschiedenen Probandengruppen auszugehen.

Es ist unumstritten, dass altersbedingte Veränderungen des Blutgefäßsystems und des Blutdrucks langsame Frequenz-Oszillationen beeinflussen. In der

vorliegenden Studie wurden bei der Messung von neuronalen Oxygenierungsvorgängen mittels fNIRS auf ein ausgewogenes Probandenkollektiv geachtet, um sowohl vasoregulatorische als auch systemische Einflüsse auf neuronale Oszillationsmuster bei der Dateninterpretation zu beachten.

### **4.3 Vorteile und Limitationen der funktionellen Nahinfrarotspektroskopie**

Die Vorteile der Messung niederfrequenter Oszillationen spezifischer Hirnregionen mittels der funktionellen Bildgebungsmethode fNIRS im Gegensatz zu anderen bildgebenden Verfahren (PET, fMRT) stellen sich aufgrund der kostengünstigen, nicht-invasiven und wiederholbaren Untersuchung der Sauerstoffkonzentration des zerebralen Blutflusses und damit verbundener spezifischer Hirnaktivierungsmuster dar (Schroeter, Zysset et al. 2002). Darüber hinaus zeichnet sich die Arbeit mit fNIRS durch ein kompaktes Untersuchungssystem und angesichts dessen durch eine hohe örtliche Flexibilität sowie eine geringe Artefaktanfälligkeit bedingt durch Bewegungen des Probanden aus (Okamoto, Dan et al. 2004). Schroeter et al. (2005) betonten die hohe Sensitivität der Messqualität von fNIRS, hämodynamische Prozesse des zerebralen Blutflusses insbesondere der kleinen Blutgefäße im Gehirn im Bereich der Endstrombahnen darzustellen. In weiteren Studien konnten zu verschiedenen Messzeitpunkten gleiche Untersuchungsergebnisse bezüglich niederfrequenter Oszillationsmuster repliziert werden, was auf eine konstante Messqualität der fNIRS und eine zuverlässige Reproduzierbarkeit hinweist (Plichta, Herrmann et al. 2006, Plichta, Herrmann et al. 2007).

Insgesamt lobte das Autorenteam um Sasai et al. (2012) fNIRS als bedienungsfreundlichere und körperlich für Probanden weniger beanspruchende Untersuchungsmethode als die fMRT. Ein weiterer erheblicher Vorteil gegenüber fMRT-Untersuchungen ist die schnelle Datenerhebung ohne akustische Nebengeräusche.



Eine Limitation bei der Anwendung von fNIRS gegenüber anderen Methoden der funktionellen Bildgebung, zeigt sich in der geringen räumlichen Auflösung (drei Zentimeter), aufgrund des erforderlichen Mindestabstandes des Optoden. Ebenso kann die geringe kortikale Eindringtiefe des nahinfraroten Lichtes von ungefähr zwei Zentimeter als limitierender Faktor gezählt werden (Ferrari, Mottola et al. 2004). Aufgrund dieser physikalisch vorgegebenen Messbedingungen sowie der optischen Eigenschaften von oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin, auf die sich fNIRS bei der Messung lokaler, zerebraler Sauerstoffveränderungen stützt, können mittels fNIRS nur die äußeren Kortexschichten untersucht werden (Hoshi 2007).

Okamoto et al. (2004) überwinden den technischen Nachteil der fNIRS, auch ohne neuroanatomische Aufnahmen eine Korrelation zwischen kortikal gemessener Aktivität auf der Kopfhaut und darunterliegenden anatomischen Strukturen des Gehirns zu schaffen. Das Autorenteam nutze hierzu unter Anwendung des internationalen 10-20-Systems die fMRT-Bildgebung. Dadurch ermöglichte der Autor eine bessere Vergleichbarkeit bei der Auswertung mittels fNIRS erhobener Daten.

NIRS gilt als valide Methode, um zerebrale Oxygenierungsveränderungen zu messen. Jedoch erweisen sich noch Uneinigheiten darüber, welcher der mittels fNIRS erhobenen Faktoren (oxygeniertes, deoxygeniertes, gesamtes Hämoglobin) die zuverlässigste Auskunft über neuronale Aktivität geben kann. In verschiedenen Studien hierzu konnte festgestellt werden, dass mengenmäßig größere Schwankungen des oxygenierten Hämoglobins (Ehliß, Herrmann et al. 2005, Plichta, Herrmann et al. 2007) einem statistisch gesehen geringeren LDS des deoxygenierten Hämoglobins (Schecklmann, Ehliß et al. 2007) gegenüberstanden. Diese Befunde decken sich weitgehend mit den Untersuchungsergebnissen in der vorliegenden Arbeit. Die LDS des oxygenierten Hämoglobins zeigten allesamt eine geringere Ausprägung im Vergleich zu den LDS des deoxygenierten Hämoglobins. Ob die mengenmäßig größeren Schwankungen des oxygenierten Hämoglobins auch die höheren LDS bedingen, bleibt unklar, und erfordert noch weitere Studien.

Insgesamt kann festgestellt werden, dass sich in der vorliegenden Arbeit die Anwendung von fNIRS als ökonomisch sinnvolle und bedienungsfreundliche Methode der funktionellen Bildgebung dargestellt hat. Insbesondere für die Probanden hat fNIRS den Vorteil, dass angenehme Untersuchungsbedingungen (sitzende Position in weitgehend natürlicher Umgebung im Gegensatz zu einer liegenden Position in einer einengenden Röhre mit lauten Nebengeräuschen) herrschen. Die Messung lokaler Oxygenierungsveränderung mittels fNIRS hat sich zu einem wertvollen Werkzeug in der Neuro-Bildgebung etabliert, auch wenn einzelne Probleme bei der Anwendung noch behoben werden müssen (Hoshi 2007). fNIRS gilt als zuverlässige und weniger aufwändige Alternative im Vergleich zu Messungen neuronaler Aktivität mittels PET und fMRT.

#### **4.4 Resümee und Ausblick**

Die intensive Analyse und das daraus gewonnene Wissen über Ruheaktivitätsmuster des Gehirns spielen tragende Rollen für das Verständnis von pathologischen Mechanismen bei der Entstehung von Krankheitsprozessen. Insbesondere zur Darstellung neuronaler Veränderungen in Bezug auf Demenzerkrankungen und Alterungsprozesse erscheinen niederfrequente Oszillationsmuster relevant.

Buckner et al. (2005) stellten fest, dass  $\beta$ -Amyloid-Plaque-Ablagerungen als Folge einer pathomechanistischen Kaskade entstehen können, welche wiederum durch Hypometabolismus oder Deaktivierung des Gehirns bestimmt ist. Die Ablagerung von  $\beta$ -Amyloid-Plaques kann zur Entstehung der strukturellen Gehirnatrophie bei AD führen (siehe Abbildung 2). Es ist auffällig, dass speziell Probanden mit ApoE4-Genotyp, welcher als unumstrittener Risikofaktor für die Entstehung von AD gilt, Abnahmen der neuronalen Aktivität im Ruhemodus bei zahlreichen funktionellen Gehirnforschungsstudien aufwiesen (Fleisher, Sherzai et al. 2009, Sheline, Morris et al. 2010, Machulda, Jones et al. 2011). Diese messbaren Abnahmen der neuronalen Aktivität unter Ruhebedingungen bei ApoE4-Allelträgern könnten Ausdruck der Deaktivierung

bestimmter Gehirnbezirke und somit ein entscheidendes Ereignis der pathomechanistischen Kaskade in der Entstehung der AD darstellen.

Neuronale Aktivierung kann durch Frequenz-Oszillationen gemessen werden. Im Gegensatz zu kognitiven Denkprozessen kann die Ruheaktivität des Gehirns auch unter Anästhesie gemessen werden (Buckner and Vincent 2007). Die Ruheaktivität kann folglich nicht auf expliziten Denkvorgängen beruhen. Leichtere Anforderungsbedingungen zur Erhebung der Ruheaktivität im Gegensatz zu aufgabeninduzierten kognitiven Leistungsabfragen resultieren in guter Reproduzierbarkeit, geringeren Fehlerquoten und einer besseren Vergleichbarkeit der Messergebnisse.

Neben zahlreichen prädisponierenden Risikofaktoren für AD existiert eine anerkannte Interaktion zwischen dem erhöhten Erkrankungsrisiko bei Vorliegen des ApoE4-Genotyps. Im Gegensatz zu neutralen ApoE3-Trägern weisen Träger der ApoE4-Variante ein erhöhtes Risiko auf, AD zu entwickeln. Dies wird durch die höhere Affinität des ApoE4-Genotyps im Vergleich zu den Isoformen E2 und E3 bedingt, sich an  $\beta$ -Amyloid-Plaques zu binden.

Ein möglicher Ansatz zum Verständnis des Pathomechanismus bei der Entstehung der AD sind ApoE4 getriggerte Ablagerungen von  $\beta$ -Amyloid-Plaques. Am Ende der Kaskade können strukturelle Atrophien des Gehirns durch Aktivitäts- oder Metabolismus abhängige  $\beta$ -Amyloid-Plaques-Ansammlungen stehen.

ApoE2-Träger hingegen scheinen vor der Erkrankung besser geschützt zu sein, da sie mit zunehmendem Alter zu einer geringeren  $\beta$ -Amyloid-Plaques-Ablagerung neigen. Es gilt zu betonen, dass nicht jeder ApoE4-Allelträger eine AD entwickelt. Vielmehr geht man von einem dosisabhängigen Erkrankungsrisiko aus. Mit steigender Anzahl an ApoE4-Allelen sowie steigendem Alter erhöht sich das Risiko, an AD zu erkranken.

In der funktionellen Bildgebung können diese Umbauprozesse in Form von neuronaler Deaktivierung und Veränderungen von Frequenz-Oszillationen während der Durchführung kognitiver Aufgaben und unter Ruhebedingungen nachgewiesen werden. Die funktionelle Nahinfrarotspektroskopie hat sich bei Untersuchungen dieser niederfrequenten Oszillationen als sichere,

reproduzierbare, bedienungsfreundliche, örtlich flexible und kosteneffiziente Bildgebungsmethode erwiesen. Die Anforderungsbedingungen an Probanden zur Messung der Oszillationsspektren unter Ruheaktivität des Gehirns weisen weitaus weniger Fehlerquellen auf als Untersuchungen während aufgabeninduzierter kognitiver Leistungsnachweise. Darüber hinaus sind die Messungen der Ruheaktivität relativ unabhängig von der akustischen und geistigen Aufnahmefähigkeit der Testperson.

Um präventive Strategien zu entwickeln, erscheint es sinnvoll, potentielle Risikofaktoren zu untersuchen, zu bewerten und die Resultate in frühdiagnostische Modelle umzusetzen. In der vorliegenden Arbeit konnte nachgewiesen werden, dass Messungen niederfrequenter Oszillationen im parietalen Kortex in Abhängigkeit vom ApoE-Genotyp signifikante Oszillationsunterschiede im Leistungsdichtespektrum aufwiesen. In der Kontrollgruppe der neutralen ApoE3-Träger konnte ein höheres LSD nachgewiesen werden als in der Protektivgruppe der ApoE2-Träger. Dieses Untersuchungsergebnis deckt sich mit vorangegangenen Studien (Trachtenberg, Filippini et al. 2012, Shu, Shi et al. 2014). Ein signifikantes Studienergebnis bezüglich der Oszillationsunterschiede im LDS der Risikogruppe der ApoE4-Träger im Vergleich zur Kontrollgruppe (E3) und Protektivgruppe (E2) konnte in der vorliegenden Arbeit weder am frontalen noch am parietalen Kortex gezeigt werden.

Basierend auf den Untersuchungsergebnissen von Shu, Shi et. al (2014) zeigten sich beim Auftragen der Ruheaktivität von ApoE4- im Vergleich zu ApoE2-Trägern auf eine Zeitachse gegenläufige Diagonalen. Die neuronale Aktivität der ApoE2-Träger stieg mit zunehmendem Alter an. Wohingegen ApoE4-Träger eine Abnahme der Frequenz-Oszillation und somit eine sinkende Diagonale zeigten. Der Schnittpunkt der beiden gegenläufigen Linien zeigte sich um das 70. Lebensjahr. Somit könnten sich die Oszillationsmuster in Abhängigkeit vom ApoE-Genotyp mit zunehmendem Alter wie folgt verschieben: ApoE3 > ApoE2 > ApoE4.

Dieser Wendepunkt, der zum Zeitpunkt der Datenerhebung vermutlich noch

nicht erfolgt war, könnte die in der vorliegenden Arbeit nicht nachgewiesene Signifikanz der Ergebnisse bezogen auf die Risikogruppe (E4) erklären. Die Ruheaktivität der Risikogruppe (E4) könnte sich im Bereich der Schnittstelle an diejenige der Protektivgruppe (E2) annähern, so dass keine signifikanten Unterschiede dargestellt werden konnten. Im Rahmen der weitergeführten Vogel-Studie bleibt es abzuwarten, ob mit zunehmendem Alter der Probanden zwischen der Risiko- und der Protektivgruppe Ergebnisse mit Signifikanzniveau erzielt werden können.

Die Abnahme des LDS der risikobehafteten ApoE4-Allelträger mit steigendem Alter im Gegensatz zur Zunahme des LDS der protektiven ApoE2-Allelträger könnte die inverse Prädisposition für AD erklären. Ein antagonistischer Effekt in Bezug auf die Veränderung der Oszillationsmuster bei ApoE4- und ApoE2-Allelträgern aufgrund des inversen Risikos an AD zu erkranken, stellte sich laut Shu, Shi et al. (2014) erst mit zunehmendem Alter ein.

Es klingt daher sehr vielversprechend, dass im weiteren Verlauf der Vogel-Studie die gegenseitige Potenzierung der Risikofaktoren ApoE4-Genotyp und Alter zu signifikanten Resultaten führen, welche sich auf die Erkenntnisse der vorliegenden Arbeit stützen.

Zusammengenommen kann die erfolgreiche Verknüpfung von Genetik und funktioneller Bildgebung, anhand der Messung der Ruheaktivität, eine frühe Erkennung neuronaler Aktivitätsveränderungen ermöglichen. Es müssen noch einige Herausforderungen überwunden werden, bevor neuronale Aktivitätsveränderungen unter Ruhebedingungen des Gehirns als frühdiagnostische Marker dementieller Erkrankungen genutzt werden können. Dennoch sollte diesem Anspruch durch weitere Forschung Rechnung getragen werden, um der steigenden Anzahl an AD erkrankender Menschen gerecht zu werden und frühzeitige Behandlungsmodalitäten anzubieten, bevor bereits stattgefundene Umbauprozesse im Gehirn zu potentiellen Leistungseinbußen führen können.

## 5. Tabellen

	<b>F</b>	<b>df</b>	<b>P</b>
Seite	1,428	1/279	0,233
<b>Roi</b>	<b>20,381</b>	<b>2/558</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Genotyp	0,006	2/279	0,994
Seite x Roi	1,339	2/558	0,263
Seite x Genotyp	0,607	2/279	0,545
Roi x Genotyp	1,394	4/558	0,235
Seite x Roi x Genotyp	0,403	4/558	0,807

Tabelle 4: Varianzanalyse Auswertung [Frontal, Oxy]

	<b>F</b>	<b>df</b>	<b>P</b>
Seite	0,020	1/279	0,889
<b>Roi</b>	<b>45,826</b>	<b>2/558</b>	<b>&gt;0,001</b>
Genotyp	0,681	2/279	0,507
<b>Seite x Roi</b>	<b>5,280</b>	<b>2/558</b>	<b>0,005</b>
Seite x Genotyp	0,350	2/279	0,705
Roi x Genotyp	1,380	4/558	0,239
Seite x Roi x Genotyp	0,150	4/558	0,963

Tabelle 5: Varianzanalyse Auswertung [Frontal, Deoxy]

	<b>F</b>	<b>Df</b>	<b>P</b>
<b>Seite</b>	<b>15,975</b>	<b>1/273</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Roi</b>	<b>26,549</b>	<b>3/819</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Genotyp</b>	<b>3,736</b>	<b>2/273</b>	<b>0,025</b>
<b>Seite x Roi</b>	<b>6,735</b>	<b>3/819</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Seite x Genotyp	1,382	2/273	0,253
Roi x Genotyp	1,058	6/819	0,387
Seite x Roi x Genotyp	0,190	6/819	0,980

Tabelle 6: Varianzanalyse Auswertung [Parietal, Oxy]

	<b>F</b>	<b>Df</b>	<b>P</b>
<b>Seite</b>	<b>24,156</b>	<b>1/273</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Roi</b>	<b>21,894</b>	<b>3/819</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Genotyp	0,516	2/273	0,598
<b>Seite x Roi</b>	<b>12,390</b>	<b>3/819</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Seite x Genotyp	0,282	2/273	0,754
Roi x Genotyp	0,687	6/819	0,660
Seite x Roi x Genotyp	0,493	6/819	0,814

Tabelle 7: Varianzanalyse Auswertung [Parietal, Deoxy]

## 6. Literaturverzeichnis

- Alzheimer's disease International, 2016. World Alzheimer Report 2016. Verfügbar auf: <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2016>
- Baxter, L. C., R. J. Caselli, S. C. Johnson, E. Reiman and D. Osborne (2003). "Apolipoprotein E epsilon 4 affects new learning in cognitively normal individuals at risk for Alzheimer's disease." Neurobiol Aging **24**(7): 947-952.
- Beck, A. T., C. H. Ward, M. Mendelson, J. Mock and J. Erbaugh (1961). "An inventory for measuring depression." Arch Gen Psychiatry **4**: 561-571.
- Bondi, M. W., W. S. Houston, L. T. Eyler and G. G. Brown (2005). "fMRI evidence of compensatory mechanisms in older adults at genetic risk for Alzheimer disease." Neurology **64**(3): 501-508.
- Bookheimer, S. and A. Burggren (2009). "APOE-4 genotype and neurophysiological vulnerability to Alzheimer's and cognitive aging." Annu Rev Clin Psychol **5**: 343-362.
- Buckner, R. L., A. Z. Snyder, B. J. Shannon, G. LaRossa, R. Sachs, A. F. Fotenos, Y. I. Sheline, W. E. Klunk, C. A. Mathis, J. C. Morris and M. A. Mintun (2005). "Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory." J Neurosci **25**(34): 7709-7717.
- Buckner, R. L. and J. L. Vincent (2007). "Unrest at rest: default activity and spontaneous network correlations." Neuroimage **37**(4): 1091-1096; discussion 1097-1099.
- Bunce, S. C., M. Izzetoglu, K. Izzetoglu, B. Onaral and K. Pourrezaei (2006). "Functional near-infrared spectroscopy." IEEE Eng Med Biol Mag **25**(4): 54-62.
- Cirrito, J. R., K. A. Yamada, M. B. Finn, R. S. Sloviter, K. R. Bales, P. C. May, D. D. Schoepp, S. M. Paul, S. Mennerick and D. M. Holtzman (2005). "Synaptic activity regulates interstitial fluid amyloid-beta levels in vivo." Neuron **48**(6): 913-922.
- Corder, E. H., A. M. Saunders, N. J. Risch, W. J. Strittmatter, D. E. Schmechel, P. C. Gaskell, Jr., J. B. Rimmler, P. A. Locke, P. M. Conneally, K. E. Schmechel and et al. (1994). "Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease." Nat Genet **7**(2): 180-184.
- Corder, E. H., A. M. Saunders, W. J. Strittmatter, D. E. Schmechel, P. C. Gaskell, G. W. Small, A. D. Roses, J. L. Haines and M. A. Pericak-Vance



- (1993). "Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families." Science **261**(5123): 921-923.
- D'Esposito, M., L. Y. Deouell and A. Gazzaley (2003). "Alterations in the BOLD fMRI signal with ageing and disease: a challenge for neuroimaging." Nat Rev Neurosci **4**(11): 863-872.
- de Leon, M. J., A. Convit, O. T. Wolf, C. Y. Tarshish, S. DeSanti, H. Rusinek, W. Tsui, E. Kandil, A. J. Scherer, A. Roche, A. Imossi, E. Thorn, M. Bobinski, C. Caraos, P. Lesbre, D. Schlyer, J. Poirier, B. Reisberg and J. Fowler (2001). "Prediction of cognitive decline in normal elderly subjects with 2-[(18)F]fluoro-2-deoxy-D-glucose/positron-emission tomography (FDG/PET)." Proc Natl Acad Sci U S A **98**(19): 10966-10971.
- Ehlis, A. C., M. J. Herrmann, A. Wagener and A. J. Fallgatter (2005). "Multi-channel near-infrared spectroscopy detects specific inferior-frontal activation during incongruent Stroop trials." Biol Psychol **69**(3): 315-331.
- Farkas, E. and P. G. Luiten (2001). "Cerebral microvascular pathology in aging and Alzheimer's disease." Prog Neurobiol **64**(6): 575-611.
- Farrer, L. A., L. A. Cupples, J. L. Haines, B. Hyman, W. A. Kukull, R. Mayeux, R. H. Myers, M. A. Pericak-Vance, N. Risch and C. M. van Duijn (1997). "Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium." JAMA **278**(16): 1349-1356.
- Ferrari, M., L. Mottola and V. Quaresima (2004). "Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy." Can J Appl Physiol **29**(4): 463-487.
- Fleisher, A. S., A. Sherzai, C. Taylor, J. B. Langbaum, K. Chen and R. B. Buxton (2009). "Resting-state BOLD networks versus task-associated functional MRI for distinguishing Alzheimer's disease risk groups." Neuroimage **47**(4): 1678-1690.
- Folstein, M. F., S. E. Folstein and P. R. McHugh (1975). "'Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician." J Psychiatr Res **12**(3): 189-198.
- Fox, P. T. and M. E. Raichle (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.
- Fransson, P. (2005). "Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: an fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis." Hum Brain Mapp **26**(1): 15-29.

- Fransson, P. (2006). "How default is the default mode of brain function? Further evidence from intrinsic BOLD signal fluctuations." Neuropsychologia **44**(14): 2836-2845.
- Fukunaga, M., S. G. Horovitz, J. A. de Zwart, P. van Gelderen, T. J. Balkin, A. R. Braun and J. H. Duyn (2008). "Metabolic origin of BOLD signal fluctuations in the absence of stimuli." J Cereb Blood Flow Metab **28**(7): 1377-1387.
- Greicius, M. D., B. Krasnow, A. L. Reiss and V. Menon (2003). "Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis." Proc Natl Acad Sci U S A **100**(1): 253-258.
- Greicius, M. D., G. Srivastava, A. L. Reiss and V. Menon (2004). "Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI." Proc Natl Acad Sci U S A **101**(13): 4637-4642.
- Han, B. H., M. L. Zhou, F. Abousaleh, R. P. Brendza, H. H. Dietrich, J. Koenigsknecht-Talboo, J. R. Cirrito, E. Milner, D. M. Holtzman and G. J. Zipfel (2008). "Cerebrovascular dysfunction in amyloid precursor protein transgenic mice: contribution of soluble and insoluble amyloid-beta peptide, partial restoration via gamma-secretase inhibition." J Neurosci **28**(50): 13542-13550.
- Handelmann, G. E., J. K. Boyles, K. H. Weisgraber, R. W. Mahley and R. E. Pitas (1992). "Effects of apolipoprotein E, beta-very low density lipoproteins, and cholesterol on the extension of neurites by rabbit dorsal root ganglion neurons in vitro." J Lipid Res **33**(11): 1677-1688.
- Herholz, K., E. Salmon, D. Perani, J. C. Baron, V. Holthoff, L. Frolich, P. Schonknecht, K. Ito, R. Mielke, E. Kalbe, G. Zundorf, X. Delbeuck, O. Pelati, D. Anchisi, F. Fazio, N. Kerrouche, B. Desgranges, F. Eustache, B. Beuthien-Baumann, C. Menzel, J. Schroder, T. Kato, Y. Arahata, M. Henze and W. D. Heiss (2002). "Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET." Neuroimage **17**(1): 302-316.
- Herrmann, M. J., A. C. Ehlis and A. J. Fallgatter (2003). "Frontal activation during a verbal-fluency task as measured by near-infrared spectroscopy." Brain Res Bull **61**(1): 51-56.
- Herrmann, M. J., A. C. Ehlis, A. Wagener, C. P. Jacob and A. J. Fallgatter (2005). "Near-infrared optical topography to assess activation of the parietal cortex during a visuo-spatial task." Neuropsychologia **43**(12): 1713-1720.
- Hoshi, Y. (2007). "Functional near-infrared spectroscopy: current status and future prospects." J Biomed Opt **12**(6): 062106.

- Hudetz, A. G., B. B. Biswal, H. Shen, K. K. Lauer and J. P. Kampine (1998). "Spontaneous fluctuations in cerebral oxygen supply. An introduction." Adv Exp Med Biol **454**: 551-559.
- Hutchins, P. M., C. D. Lynch, P. T. Cooney and K. A. Curseen (1996). "The microcirculation in experimental hypertension and aging." Cardiovasc Res **32**(4): 772-780.
- Jasper, H. H. (1958). "Formal discussion: dendrites." Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl **35**(Supp 10): 42-50.
- Jayadev, S., E. J. Steinbart, Y. Y. Chi, W. A. Kukull, G. D. Schellenberg and T. D. Bird (2008). "Conjugal Alzheimer disease: risk in children when both parents have Alzheimer disease." Arch Neurol **65**(3): 373-378.
- Julien, C. (2006). "The enigma of Mayer waves: Facts and models." Cardiovasc Res **70**(1): 12-21.
- Kalaria, R. N. (1996). "Cerebral vessels in ageing and Alzheimer's disease." Pharmacol Ther **72**(3): 193-214.
- Kalbe, E., J. Kessler, P. Calabrese, R. Smith, A. P. Passmore, M. Brand and R. Bullock (2004). "DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia." Int J Geriatr Psychiatry **19**(2): 136-143.
- Katura, T., N. Tanaka, A. Obata, H. Sato and A. Maki (2006). "Quantitative evaluation of interrelations between spontaneous low-frequency oscillations in cerebral hemodynamics and systemic cardiovascular dynamics." Neuroimage **31**(4): 1592-1600.
- Logothetis, N. K. and B. A. Wandell (2004). "Interpreting the BOLD signal." Annu Rev Physiol **66**: 735-769.
- Lustig, C., A. Z. Snyder, M. Bhakta, K. C. O'Brien, M. McAvoy, M. E. Raichle, J. C. Morris and R. L. Buckner (2003). "Functional deactivations: change with age and dementia of the Alzheimer type." Proc Natl Acad Sci U S A **100**(24): 14504-14509.
- Machulda, M. M., D. T. Jones, P. Vemuri, E. McDade, R. Avula, S. Przybelski, B. F. Boeve, D. S. Knopman, R. C. Petersen and C. R. Jack, Jr. (2011). "Effect of APOE epsilon4 status on intrinsic network connectivity in cognitively normal elderly subjects." Arch Neurol **68**(9): 1131-1136.
- Marin, J. and M. A. Rodriguez-Martinez (1999). "Age-related changes in vascular responses." Exp Gerontol **34**(4): 503-512.
- Mayhew, J. E., S. Askew, Y. Zheng, J. Porrill, G. W. Westby, P. Redgrave, D. M. Rector and R. M. Harper (1996). "Cerebral vasomotion: a 0.1-Hz

oscillation in reflected light imaging of neural activity." Neuroimage **4**(3 Pt 1): 183-193.

McDowell, I. (2001). "Alzheimer's disease: insights from epidemiology." Aging (Milano) **13**(3): 143-162.

McGeer, E. G., K. Yasojima, C. Schwab and P. L. McGeer (2001). "The pentraxins: possible role in Alzheimer's disease and other innate inflammatory diseases." Neurobiol Aging **22**(6): 843-848.

Minoshima, S., B. Giordani, S. Berent, K. A. Frey, N. L. Foster and D. E. Kuhl (1997). "Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease." Ann Neurol **42**(1): 85-94.

Morris, J. C., C. M. Roe, C. Xiong, A. M. Fagan, A. M. Goate, D. M. Holtzman and M. A. Mintun (2010). "APOE predicts amyloid-beta but not tau Alzheimer pathology in cognitively normal aging." Ann Neurol **67**(1): 122-131.

Morrison, J. H. and P. R. Hof (1997). "Life and death of neurons in the aging brain." Science **278**(5337): 412-419.

Muller, L. D., A. Guhn, J. B. Zeller, S. C. Biehl, T. Dresler, T. Hahn, A. J. Fallgatter, T. Polak, J. Deckert and M. J. Herrmann (2014). "Neural correlates of a standardized version of the trail making test in young and elderly adults: a functional near-infrared spectroscopy study." Neuropsychologia **56**: 271-279.

Mullis, K., F. Faloona, S. Scharf, R. Saiki, G. Horn and H. Erlich (1986). "Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerase chain reaction." Cold Spring Harb Symp Quant Biol **51 Pt 1**: 263-273.

Nathan, B. P., S. Bellosta, D. A. Sanan, K. H. Weisgraber, R. W. Mahley and R. E. Pitas (1994). "Differential effects of apolipoproteins E3 and E4 on neuronal growth in vitro." Science **264**(5160): 850-852.

Obrig, H., M. Neufang, R. Wenzel, M. Kohl, J. Steinbrink, K. Einhaupl and A. Villringer (2000). "Spontaneous low frequency oscillations of cerebral hemodynamics and metabolism in human adults." Neuroimage **12**(6): 623-639.

Obrig, H. and A. Villringer (2003). "Beyond the visible--imaging the human brain with light." J Cereb Blood Flow Metab **23**(1): 1-18.

Obrig, H., R. Wenzel, M. Kohl, S. Horst, P. Wobst, J. Steinbrink, F. Thomas and A. Villringer (2000). "Near-infrared spectroscopy: does it function in functional activation studies of the adult brain?" Int J Psychophysiol **35**(2-3): 125-142.

- Okamoto, M., H. Dan, K. Sakamoto, K. Takeo, K. Shimizu, S. Kohno, I. Oda, S. Isobe, T. Suzuki, K. Kohyama and I. Dan (2004). "Three-dimensional probabilistic anatomical cranio-cerebral correlation via the international 10-20 system oriented for transcranial functional brain mapping." Neuroimage **21**(1): 99-111.
- Pierro, M. L., A. Sassaroli, P. R. Bergethon, B. L. Ehrenberg and S. Fantini (2012). "Phase-amplitude investigation of spontaneous low-frequency oscillations of cerebral hemodynamics with near-infrared spectroscopy: a sleep study in human subjects." Neuroimage **63**(3): 1571-1584.
- Plichta, M. M., M. J. Herrmann, C. G. Baehne, A. C. Ehlis, M. M. Richter, P. Pauli and A. J. Fallgatter (2006). "Event-related functional near-infrared spectroscopy (fNIRS): are the measurements reliable?" Neuroimage **31**(1): 116-124.
- Plichta, M. M., M. J. Herrmann, C. G. Baehne, A. C. Ehlis, M. M. Richter, P. Pauli and A. J. Fallgatter (2007). "Event-related functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) based on craniocerebral correlations: reproducibility of activation?" Hum Brain Mapp **28**(8): 733-741.
- Plichta, M. M., M. J. Herrmann, A. C. Ehlis, C. G. Baehne, M. M. Richter and A. J. Fallgatter (2006). "Event-related visual versus blocked motor task: detection of specific cortical activation patterns with functional near-infrared spectroscopy." Neuropsychobiology **53**(2): 77-82.
- Pradhan, R. K. and V. S. Chakravarthy (2011). "Informational dynamics of vasomotion in microvascular networks: a review." Acta Physiol (Oxf) **201**(2): 193-218.
- Prvulovic, D., D. Hubl, A. T. Sack, L. Melillo, K. Maurer, L. Frolich, H. Lanfermann, F. E. Zanella, R. Goebel, D. E. Linden and T. Dierks (2002). "Functional imaging of visuospatial processing in Alzheimer's disease." Neuroimage **17**(3): 1403-1414.
- Roberts, J. S., L. A. Cupples, N. R. Relkin, P. J. Whitehouse, R. C. Green and R. S. Group (2005). "Genetic risk assessment for adult children of people with Alzheimer's disease: the Risk Evaluation and Education for Alzheimer's Disease (REVEAL) study." J Geriatr Psychiatry Neurol **18**(4): 250-255.
- Rocchi, A., S. Pellegrini, G. Siciliano and L. Murri (2003). "Causative and susceptibility genes for Alzheimer's disease: a review." Brain Res Bull **61**(1): 1-24.
- Roman, G. C., T. Erkinjuntti, A. Wallin, L. Pantoni and H. C. Chui (2002). "Subcortical ischaemic vascular dementia." Lancet Neurol **1**(7): 426-436.

- Rombouts, S. A., F. Barkhof, R. Goekoop, C. J. Stam and P. Scheltens (2005). "Altered resting state networks in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: an fMRI study." Hum Brain Mapp **26**(4): 231-239.
- Sasai, S., F. Homae, H. Watanabe, A. T. Sasaki, H. C. Tanabe, N. Sadato and G. Taga (2012). "A NIRS-fMRI study of resting state network." Neuroimage **63**(1): 179-193.
- Schecklmann, M., A. C. Ehlis, M. M. Plichta, H. K. Boutter, F. G. Metzger and A. J. Fallgatter (2007). "Altered frontal brain oxygenation in detoxified alcohol dependent patients with unaffected verbal fluency performance." Psychiatry Res **156**(2): 129-138.
- Schroeter, M. L., M. M. Bucheler, C. Preul, R. Scheid, O. Schmiedel, T. Guthke and D. Y. von Cramon (2005). "Spontaneous slow hemodynamic oscillations are impaired in cerebral microangiopathy." J Cereb Blood Flow Metab **25**(12): 1675-1684.
- Schroeter, M. L., O. Schmiedel and D. Y. von Cramon (2004). "Spontaneous low-frequency oscillations decline in the aging brain." J Cereb Blood Flow Metab **24**(10): 1183-1191.
- Schroeter, M. L., S. Zysset, T. Kupka, F. Kruggel and D. Yves von Cramon (2002). "Near-infrared spectroscopy can detect brain activity during a color-word matching Stroop task in an event-related design." Hum Brain Mapp **17**(1): 61-71.
- Scopes, R. K. (1996). "Protein purification in the nineties." Biotechnology and Applied Biochemistry **23**: 197-204.
- Selkoe, D. J. (2001). "Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy." Physiol Rev **81**(2): 741-766.
- Shackleton, B., F. Crawford and C. Bachmeier (2017). "Apolipoprotein E-mediated modulation of ADAM10 in Alzheimer's disease." Curr Alzheimer Res.
- Shaw, P., J. P. Lerch, J. C. Pruessner, K. N. Taylor, A. B. Rose, D. Greenstein, L. Clasen, A. Evans, J. L. Rapoport and J. N. Giedd (2007). "Cortical morphology in children and adolescents with different apolipoprotein E gene polymorphisms: an observational study." Lancet Neurol **6**(6): 494-500.
- Sheline, Y. I., J. C. Morris, A. Z. Snyder, J. L. Price, Z. Yan, G. D'Angelo, C. Liu, S. Dixit, T. Benzinger, A. Fagan, A. Goate and M. A. Mintun (2010). "APOE4 allele disrupts resting state fMRI connectivity in the absence of amyloid plaques or decreased CSF Abeta42." J Neurosci **30**(50): 17035-17040.

- Sheline, Y. I. and M. E. Raichle (2013). "Resting state functional connectivity in preclinical Alzheimer's disease." Biol Psychiatry **74**(5): 340-347.
- Shimokawa, H. (1999). "Primary endothelial dysfunction: atherosclerosis." J Mol Cell Cardiol **31**(1): 23-37.
- Shu, H., Y. Shi, G. Chen, Z. Wang, D. Liu, C. Yue, B. D. Ward, W. Li, Z. Xu, G. Chen, Q. Guo, J. Xu, S. J. Li and Z. Zhang (2014). "Opposite Neural Trajectories of Apolipoprotein E 4 and 2 Alleles with Aging Associated with Different Risks of Alzheimer's Disease." Cereb Cortex.
- Silverman, D. H., G. W. Small, C. Y. Chang, C. S. Lu, M. A. Kung De Aburto, W. Chen, J. Czernin, S. I. Rapoport, P. Pietrini, G. E. Alexander, M. B. Schapiro, W. J. Jagust, J. M. Hoffman, K. A. Welsh-Bohmer, A. Alavi, C. M. Clark, E. Salmon, M. J. de Leon, R. Mielke, J. L. Cummings, A. P. Kowell, S. S. Gambhir, C. K. Hoh and M. E. Phelps (2001). "Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome." JAMA **286**(17): 2120-2127.
- Small, G. W. (2002). "Use of neuroimaging to detect early brain changes in people at genetic risk for Alzheimer's disease." Adv Drug Deliv Rev **54**(12): 1561-1566.
- Smith, C. D., A. H. Andersen, R. J. Kryscio, F. A. Schmitt, M. S. Kindy, L. X. Blonder and M. J. Avison (1999). "Altered brain activation in cognitively intact individuals at high risk for Alzheimer's disease." Neurology **53**(7): 1391-1396.
- Strangman, G., D. A. Boas and J. P. Sutton (2002). "Non-invasive neuroimaging using near-infrared light." Biol Psychiatry **52**(7): 679-693.
- Trachtenberg, A. J., N. Filippini, K. P. Ebmeier, S. M. Smith, F. Karpe and C. E. Mackay (2012). "The effects of APOE on the functional architecture of the resting brain." Neuroimage **59**(1): 565-572.
- Trommer, B. L., C. Shah, S. H. Yun, G. Gamkrelidze, E. S. Pasternak, G. L. Ye, M. Sotak, P. M. Sullivan, J. F. Pasternak and M. J. LaDu (2004). "ApoE isoform affects LTP in human targeted replacement mice." Neuroreport **15**(17): 2655-2658.
- Vermeij, A., A. S. Meel-van den Abeelen, R. P. Kessels, A. H. van Beek and J. A. Claassen (2014). "Very-low-frequency oscillations of cerebral hemodynamics and blood pressure are affected by aging and cognitive load." Neuroimage **85 Pt 1**: 608-615.
- Villringer, A. and B. Chance (1997). "Non-invasive optical spectroscopy and imaging of human brain function." Trends Neurosci **20**(10): 435-442.

- Villringer, A. and U. Dirnagl (1995). "Coupling of brain activity and cerebral blood flow: basis of functional neuroimaging." Cerebrovasc Brain Metab Rev **7**(3): 240-276.
- Vlassenko, A. G., S. N. Vaishnavi, L. Couture, D. Sacco, B. J. Shannon, R. H. Mach, J. C. Morris, M. E. Raichle and M. A. Mintun (2010). "Spatial correlation between brain aerobic glycolysis and amyloid-beta (Abeta ) deposition." Proc Natl Acad Sci U S A **107**(41): 17763-17767.
- Wang, L., Y. Zang, Y. He, M. Liang, X. Zhang, L. Tian, T. Wu, T. Jiang and K. Li (2006). "Changes in hippocampal connectivity in the early stages of Alzheimer's disease: evidence from resting state fMRI." Neuroimage **31**(2): 496-504.
- Xu, G., D. G. McLaren, M. L. Ries, M. E. Fitzgerald, B. B. Bendlin, H. A. Rowley, M. A. Sager, C. Atwood, S. Asthana and S. C. Johnson (2009). "The influence of parental history of Alzheimer's disease and apolipoprotein E epsilon4 on the BOLD signal during recognition memory." Brain **132**(Pt 2): 383-391.
- Yesavage, J. A., T. L. Brink, T. L. Rose, O. Lum, V. Huang, M. Adey and V. O. Leirer (1982). "Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report." J Psychiatr Res **17**(1): 37-49.
- Zeller, J. B., M. J. Herrmann, A. C. Ehlis, T. Polak and A. J. Fallgatter (2010). "Altered parietal brain oxygenation in Alzheimer's disease as assessed with near-infrared spectroscopy." Am J Geriatr Psychiatry **18**(5): 433-441.
- Zeller, J. (2011). „Funktionelle Aktivierungen im Verlauf eines Jahres bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung und gesunden Kontrollen.“ Verfügbar auf: [opus.bibliothek.uni-wuerzburg.de/index.php/frontdoor/index/index/docId/5485](http://opus.bibliothek.uni-wuerzburg.de/index.php/frontdoor/index/index/docId/5485)



## ***Danksagungen***

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Martin J. Herrmann, der mir diese Doktorarbeit ermöglichte und mit kompetentem Rat zur Seite stand.

Vielen Dank auch an Frau Dr. phil. Laura Müller und Frau Dr. phil. Julia Zeller, die mich in die Nahinfrarotspektroskopie-Technik und die neuropsychologischen Testverfahren einwiesen und mich während den verschiedenen Phasen der Doktorarbeit begleiteten und immer mit einem offenen Ohr zur Verfügung standen.

Ebenfalls ein herzliches Dankeschön geht an unsere Study-Nurse Frau Stefanie Karl, die immer hilfsbereit und fürsorglich unsere Probanden empfing und durch die einzelnen Stationen der Untersuchungsabläufe der Vogel-Studie führte.

Einen besonderen Dank möchte ich auch an alle Probanden aussprechen, die viel Zeit, Geduld und Motivation mitbrachten und dadurch die Studie erst ermöglichten.

Zuletzt möchte ich meiner Familie danken, die mich während des gesamten Studiums tatkräftig unterstützte und mich gelehrt hat, meine Träume nie aus den Augen zu verlieren.

# Abdruckgenehmigungen

## Elsevier:

Copyright Clearance Center RightsLink®

My Orders My Library My Profile Welcome post@lissaschwitalla.de Log out | Help

My Orders > Orders > All Orders

My Orders

Orders Billing History Payable Invoices

SEARCH

Order Number:

Date Range: From 31-May-2017 To 31-Aug-2017 Go

View:  All  Response Required  Pending  Completed  Canceled  Denied  Credited

Results: 1-2 of 2

Order Date	Article Title	Publication	Type Of Use	Order Status	Order Number
6-Jul-2017	Three-dimensional probabilistic anatomical cranio-cerebral correlation via the international 10–20 system oriented for transcranial functional brain mapping	Neuroimage	reuse in a thesis/dissertation	Completed	<a href="#">4143030102528</a>
6-Jul-2017	Unrest at rest Default activity and spontaneous network correlations	Neuroimage	reuse in a thesis/dissertation	Completed	<a href="#">4143020187860</a>

## SAGE Publications:

Copyright Clearance Center RightsLink®

Home Account info Help

**SAGE** Publishing

**Title:** Spontaneous Low-Frequency Oscillations Decline in the Aging Brain

**Author:** Matthias L. Schroeter, Ole Schmiedel, D. Yves von Cramon

**Publication:** Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism

**Publisher:** SAGE Publications

**Date:** 10/01/2004

Logged in as: Lisa Schwitalla  
Account #: 3001170046  
[LOGOUT](#)

Copyright © 2004, © SAGE Publications

### Gratis Reuse

Permission is granted at no cost for use of content in a Master's Thesis and/or Doctoral Dissertation. If you intend to distribute or sell your Master's Thesis/Doctoral Dissertation to the general public through print or website publication, please return to the previous page and select 'Republish in a Book/Journal' or 'Post on intranet/password-protected website' to complete your request.

## Dr. phil. Julia Zeller:

Hiermit erteile ich Lisa Schwitalla die Genehmigung, eine Abbildung aus meiner Dissertation „Funktionelle Aktivierungen im Verlauf eines Jahres bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung und gesunden Kontrollen“ in ihrer Dissertation zu verwenden.

Mit freundlichen Grüßen  
Julia Zeller