

Aus der Psychiatrischen Universitätsklinik der Charité im
St. Hedwig-Krankenhaus
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Funktionelle Konnektivität des perigenualen ACC über
die Lebensspanne

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sa Luo

aus Beijing, China

Datum der Promotion: 09.12.2016

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt.....	5
Tabellenverzeichnis	7
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	10
1 Einführung	12
1.1 Hintergrund	12
1.2 Bildgebende Verfahren	15
1.2.1 Einführung in die Magnetresonanztomographie (MRT).....	15
1.2.2 Physikalisch-technische Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT)	16
1.2.3 Physiologische Grundlagen: Der BOLD-Effekt	17
1.2.4 Resting-state fMRT (rs-fMRT).....	18
1.2.5 Funktionelle Konnektivität im Resting-state	19
1.3 Altern	20
1.3.1 Physiologisches Altern	20
1.3.2 Resting-state und Altern.....	21
1.4 Neurobiologische Korrelate.....	22
1.4.1 Frontaler Kortex: ACC.....	22
1.5 Zusammenfassung und Herleitung der Fragestellung	23
1.5.1 Fragestellung	24
2 Material und Methoden	25
2.1 Datenerhebung	25
2.1.1 Probandenstichprobe „jung“	26
2.1.2 Probandenstichprobe „älter“	26
2.2 Versuchsplan	26
2.3 Bildgebung	27
2.3.1 Messung.....	27
2.3.2 Ablauf der fMRT - Untersuchung	27
2.4 Statistische Auswertung: fMRT-Analysen	28
2.4.1 Vorverarbeitung der Bilder (Preprocessing).....	28

2.4.2	Statistische Analysen	28
2.4.3	Auswahl der Seed-Region	29
2.4.4	Funktionelle Auswertung: Einzelstatistik (First level Analysis).....	30
2.4.5	Funktionelle Auswertung: Gruppenstatistik (Second level Analysis)	30
3	Ergebnisse.....	31
3.1	Ergebnisse Gruppenstatistik	31
3.2	Übersicht Funktionelle Konnektivität des ACC.....	31
3.2.1	Positive Korrelationen	32
3.2.1.1	Tabelle Positive Korrelationen ROI 1.....	32
3.2.1.2	Tabelle Positive Korrelationen ROI 2.....	35
3.2.2	Negative Korrelationen.....	38
3.2.2.1	Tabelle Negative Korrelationen ROI 1	38
3.2.2.2	Tabelle Negative Korrelationen ROI 2	43
3.3	Unterschiede jung versus älter.....	47
3.3.1	ROI 1.....	47
3.3.2	ROI 2.....	49
3.4	Unterschiede älter versus jung.....	50
3.4.1	ROI 1.....	50
3.4.2	ROI 2.....	51
4	Diskussion.....	52
4.1	Konnektivität.....	52
4.1.1	Positive Konnektivität	52
4.1.2	Negative Konnektivität	53
4.2	Unterschiede zwischen den Gruppen	53
4.2.1	Insula.....	53
4.3	Vergleich mit anderen Studien	54
4.4	Limitationen.....	55
4.5	Ausblick.....	55
5	Literaturverzeichnis.....	57

Anhang

Eidesstattliche Versicherung

Curriculum Vitae

Danksagung

Abstrakt

Im Laufe des gesunden Alterungsprozesses können sich kognitive Funktionen wie Gedächtnisleistungen, Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit verschlechtern. Diesen Funktionseinbußen liegen oft altersbedingte Veränderungen in strukturellen und funktionellen Gehirnnetzwerken zugrunde. Während die meisten Studien ihren Fokus auf die altersbedingten Defizite setzen, gibt es wenige Untersuchungen, die sich mit Veränderungen, Umstrukturierung und Kompensationsmechanismen im Alter beschäftigen.

Die vorliegende Arbeit beschreibt den Ablauf und die Ergebnisse von resting-state-fMRT-Untersuchungen in zwei verschiedenen Altersgruppen (jung (20-35 J., n=27) versus älter (60-75 J., n=26)). Dabei wurde die Konnektivität des perigenualen ACC in den zwei Gruppen verglichen und eine Veränderung über die Lebensspanne festgestellt.

In der Kontrasteinstellung „jung versus älter“ fielen Aktivierungen im Bereich der Insula auf. Dies bedeutet, dass jüngere Menschen in Ruhe mehr Konnektivität zwischen perigenualen ACC und Insula aufweisen. Die Unterschiede der Netzwerke im jungen und älteren Gehirn wurden in den Kontext der wissenschaftlichen Literatur gestellt. Die vermehrte Aktivität in der Insula könnte auf eine verstärkte Notwendigkeit der Impulskontrolle und Emotionsverarbeitung bei der jüngeren Population hindeuten. In der Kontrasteinstellung „älter versus jung“ gab es kortikale Aktivierungen, die eine Rekrutierung anderer Gehirnbereiche mit dem Alter anzeigen könnten. Unter anderem der mediale präfrontale Kortex, ein mit Mentalizing assoziierter Bereich, zeigt eine stärkere Aktivierung. Dies könnte auf eine Verstärkung sozialer und affektiver Funktionen im Alter hindeuten, die bei nachlassenden kognitiver Funktionen wichtiger werden.

Abstract

Normal aging is associated with decline of some cognitive functions such as memory capacity, attention and concentration. This decline is often based on age-related changes in structural and functional brain networks. While most studies focus on the age-related deficits, there are few who research changes, restructuring and compensation mechanisms during aging.

In this study we compare resting-state fMRI-scans in two different age groups (young (20-35 y., n=27) versus elderly (60.75 y., n=26) regarding the functional connectivity of the perigenual ACC in these two groups and found changes during the lifespan.

In the comparison „young versus elderly“ we found activations in the area of the insula. This could mean that young people have more connectivity between perigenual ACC and the insula during rest. In the context of scientific literature, the higher activity in the insula could indicate a greater need of impulse control and emotion processing in the younger population. In the comparison „elderly versus young“ there were significant changes and increased cortical activity that could represent a recruitment of other brain regions during the lifespan. These included the medial prefrontal cortex, which is associated with mentalizing. Our findings could indicate increasing social and affective functions in brain networks that become more important during aging, as the other cognitive functions weaken.

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: SEED-Regionen in der rechten Hemisphäre. Koordinaten definiert nach der Montreal Neurological Institute of stereotactic space (MNI)
- Tabelle 2: Ergebnisse der positiven funktionellen Konnektivität von ROI 1. Ausgelesen mit SPM8 in MATLAB. Monte Carlo Korrektur mit $p < 0,001$ und Cluster Schwellenwert 11. *H* (Hemisphäre); *R* (rechte Hemisphäre); *L* (linke Hemisphäre); *MNI* (Montreal Neurological Institute stereotactic space); *mm* (Millimeter).
- Tabelle 3: Ergebnisse der positiven funktionellen Konnektivität von ROI 2. Ausgelesen mit SPM8 in MATLAB. Monte Carlo Korrektur mit $p < 0,001$ und Cluster Schwellenwert 9. *H* (Hemisphäre); *R* (rechte Hemisphäre); *L* (linke Hemisphäre); *MNI* (Montreal Neurological Institute stereotactic space); *mm* (Millimeter).
- Tabelle 4: Ergebnisse der Negativen funktionellen Konnektivität von ROI 1. Ausgelesen mit SPM8 in MATLAB. Monte Carlo Korrektur mit $p < 0,001$ und Cluster Schwellenwert 11. *H* (Hemisphäre); *R* (rechte Hemisphäre); *L* (linke Hemisphäre); *MNI* (Montreal Neurological Institute stereotactic space); *mm* (Millimeter).
- Tabelle 5: Ergebnisse der Negativen funktionellen Konnektivität von ROI 2. Ausgelesen mit SPM8 in MATLAB. Monte Carlo Korrektur mit $p < 0,001$ und Cluster Schwellenwert 9. *H* (Hemisphäre); *R* (rechte Hemisphäre); *L* (linke Hemisphäre); *MNI* (Montreal Neurological Institute stereotactic space); *mm* (Millimeter).
- Tabelle 6: Ergebnisse der Gruppenanalyse der funktionellen Konnektivität von ROI 1. Kontrast: jung – älter. Ausgelesen mit SPM8 in MATLAB. Monte Carlo Korrektur mit $p < 0,001$ und Cluster Schwellenwert 11. *H* (Hemisphäre); *R* (rechte Hemisphäre); *L* (linke Hemisphäre); *MNI* (Montreal Neurological Institute stereotactic space); *mm* (Millimeter).
- Tabelle 7: Ergebnisse der Gruppenanalyse der funktionellen Konnektivität von ROI 2. Kontrast: jung – älter. Ausgelesen mit SPM8 in MATLAB. Monte Carlo Korrektur mit $p < 0,001$ und Cluster Schwellenwert 9. *H* (Hemisphäre); *R* (rechte Hemisphäre); *L* (linke Hemisphäre); *MNI* (Montreal Neurological Institute stereotactic space); *mm* (Millimeter)

Tabelle 8: Ergebnisse der Gruppenanalyse der funktionellen Konnektivität von ROI 1. Kontrast: älter – jung. Ausgelesen mit SPM8 in MATLAB. Monte Carlo Korrektur mit $p < 0,001$ und Cluster Schwellenwert 11. *H* (Hemisphäre); *R* (rechte Hemisphäre); *L* (linke Hemisphäre); *MNI* (Montreal Neurological Institute stereotactic space); *mm* (Millimeter).

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Seed-Regionen: ROIs für Funktionelle Konnektivität im perigenualen ACC.
- Abbildung 2: Funktionelle Konnektivität von ROI 1 und ROI 2. Rot: Positive Konnektivität; Blau: Negative Konnektivität. Kontrast: beide Gruppen (jung und älter). Rechte Hemisphäre. Monte Carlo Korrektur mit $p < 0,001$; Cluster Schwellenwert ROI 1 \rightarrow 11; ROI 2 \rightarrow 9. Koordinaten in MNI space.
- Abbildung 3: Positive Funktionelle Konnektivität von ROI 1 und ROI 2. Kontrast: beide Gruppen. Rechte Hemisphäre. Monte Carlo Korrektur mit $p < 0,001$; Cluster Schwellenwert ROI 1 \rightarrow 11; ROI 2 \rightarrow 9. Koordinaten in MNI space.
- Abbildung 4: Negative Funktionelle Konnektivität von ROI 1 und ROI 2. Rechte Hemisphäre. Kontrast: beide Gruppen. Monte Carlo Korrektur mit $p < 0,001$; Cluster Schwellenwert ROI 1 \rightarrow 11; ROI 2 \rightarrow 9. Koordinaten in MNI space.
- Abbildung 5: Funktionelle Konnektivität ROI 1 Gruppenanalyse. Kontrast: jung – älter. Monte Carlo Korrektur mit $p < 0,001$; Cluster Schwellenwert 11.
- Abbildung 6: Funktionelle Konnektivität ROI 2 Gruppenanalyse. Kontrast: jung – älter. Monte Carlo Korrektur mit $p < 0,001$; Cluster Schwellenwert 9.
- Abbildung 7: Funktionelle Konnektivität ROI 1 Gruppenanalyse. Kontrast älter – jung. Monte Carlo Korrektur mit $p < 0,001$; Cluster Schwellenwert 11.

Abkürzungsverzeichnis

IPS	Intraparietale Sulci
FEF	Frontales Augenfeld (frontal eye field)
TPJ	Temporoparietale Verbindungsregion
VFC	Ventraler frontaler Kortex
ACC	Anteriorer zingulärer Kortex
MRT	Magnetresonanztomographie
CT	Computertomographie
PET	Positronenemissionstomographie
EPI	Echo planar imaging
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
HF-Puls	Hochfrequenzpuls
BOLD	Blood oxygen level dependant
LFF	Low-frequency fluctuations
rs-fMRT	Resting-state fMRT
rs-fcMRI	Resting-state functional connectivity MRT
DMN	Default Mode Network
CCN	Cognitive Control Network
AN	Affective Network
GM	Graue Substanz (grey matter)
FWHM	full width half maximum
TE	Echozeit (echo time)
SNR	Signal to noise ratio
NEX	number of excitation
Voxel	Volumenpixel
ROI	Region of interest
BCAN	Berlin Center for Advanced Neuroimaging
SD	Standardabweichung
CERAD	Consortium to establish a Registry for Alzheimer's Disease
MMST	Mini Mental State Test
MPRAGE	magnetization prepared gradient-echo sequence
FoV	Sichtfeld (field of view)
TR	Repetitionszeit (repetition time)

Voxel	Volumenpixel
ROI	Region of interest
MNI space	Montreal Neurological Institute stereotaxic space
ALM	Allgemeines Lineares Modell
H	Hemisphäre
R	Rechte Hemisphäre
L	Linke Hemisphäre

1 Einführung

1.1 Hintergrund

Das Thema Altern beschäftigt die Menschen seit jeher. Vor allem das Interesse an der Vorhersage der eigenen Lebenserwartung und der Dauer der gesunden, aktiven Lebensspanne ist groß. Obwohl das Ziel, ein hohes Lebensalter zu erreichen, schon immer vorhanden war, ist dieser Wunsch aktuell zunehmend an ein aktives und gesundes Altern gekoppelt. Da es eine breite Variation in der körperlichen und mentalen Fitness der älteren Population gibt, liegt es nahe, dass es individuelle Verhaltensweisen gibt, die zur Gesundheitshaltung beitragen. Neben einer sportlich, aktiven Lebensweise gehört dazu unter anderem auch eine gesunde Ernährung [1], [2].

Das steigende Alter unserer Gesellschaft ist in den letzten Jahrzehnten allgegenwärtig und wird immer aktueller. Dieser demographische Wandel macht sich unter anderem in einer Zunahme von Funktionsstörungen bemerkbar, die durch kognitive Defizite charakterisiert werden. So steigt zum Beispiel die Anzahl der Alzheimer-Patienten und anderer neurodegenerativer Erkrankungen deutlich an und wird in Zukunft auch noch mehr an Bedeutung gewinnen [3], [4].

Die wichtigsten Mechanismen, die sensibel auf den altersabhängigen Abbau von Gehirnfunktionen reagieren und zu kognitiven Einbußen im Vergleich zu Jüngeren führen, scheinen auf einen Rückgang kognitiver Ressourcen hinzudeuten. Dazu zählen verminderte Geschwindigkeit in der Informationsverarbeitung, nachlassendes Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit und Konzentration sowie nachlassende inhibitorische und sensorische Funktionen. Dies bedeutet, dass die Quantität und Verarbeitungskapazität, die zur Lösung einer Aufgabe zur Verfügung steht, abnimmt. Diese fundamentalen Mechanismen führen nicht nur zu verminderten Leistungen bei kognitiven Tests sondern spielen eine große Rolle in alltäglichen Aktivitäten. Ältere Menschen liegen bei Aufgaben „im Labor“ (das heißt für sie neue und unbekannte Tätigkeiten) zwar deutlich hinter Jüngeren zurück. Dabei darf jedoch nicht außer Acht gelassen werden, dass dies in ihrem bekannten Umfeld im Alltag nicht so stark ins Gewicht fällt, da dort andere Faktoren wie Erfahrung und Wissen eine größere Rolle spielen [5].

Altersbedingte Veränderungen in Gehirnstrukturen- und funktionen sind genau wie altersbedingte kognitive Veränderungen nicht einheitlich verteilt. Dies gilt sowohl für verschiedene kognitive Bereiche als auch interindividuell in einer Altersgruppe [6], [7].

Während einige Aspekte von Aufmerksamkeit und Gedächtnis im Alter vergleichsweise gut erhalten bleiben, verzeichnen andere einen signifikanten Rückgang. Auch die Sinneswahrnehmung scheint im Alter abzunehmen, was vor allem auf verminderte sensorische Kapazitäten zurückgeführt werden kann [7].

Aufmerksamkeit und Konzentration werden durch mehrere Gehirnareale in verschiedenen Gehirnregionen und Netzwerken vermittelt. Die räumliche Verschiebung des Aufmerksamkeitsfokus wird durch eine Interaktion frontaler und parietaler Areale vermittelt. Ein bilaterales dorsales Netzwerk (die intraparietalen Sulci (IPS) und die Frontal Eye Fields (FEF) umfassend) steuert primär willentliche bzw. intentionsgesteuerte Aufmerksamkeitsverlagerungen. Ein rechtslateralisiertes ventrales Netzwerk (bestehend aus der temporoparietalen Verbindungsregion (TPJ) und dem ventralen frontalen Kortex (VFC)) kontrolliert die Orientierung der Aufmerksamkeit auf nicht beachtete oder unerwartet auftauchende Stimuli [8].

Ein wichtiger Bestandteil des frontalen Kortex ist der anteriore zinguläre Kortex (eng.: anterior cingulate cortex = ACC), der an wichtigen Funktionen wie Lernen und Gedächtnis beteiligt ist. Daneben besitzt der ACC Verbindungen zu zahlreichen verschiedenen Gehirnregionen. Man kann seine Funktion grob in einen affektiven und einen kognitiven Bereich einteilen. Die Verbindungen der kognitiven Bereiche zu anderen Gehirnregionen werden mit steigendem Alter schwächer, dies trifft jedoch nicht auf die affektiven Funktionen zu [9], [10].

Es ist häufig zu beobachten, dass Menschen mit zunehmendem Lebensalter und Lebenserfahrung auch stärkere soziale Fähigkeiten entwickeln. Eine wichtige soziale und affektive Fähigkeit zur Kommunikation und Interaktion mit anderen Menschen ist das Mentalizing. Der Begriff Mentalizing beschreibt Prozesse und Fähigkeiten, den eigenen und fremde mentale Zustände zu verstehen. Die meiste Zeit geschieht dies

automatisch und unbewusst. Gemütszustände, Wünsche und Überzeugungen anderer erkennen und beurteilen zu können ist für ein erfolgreiches Zusammenleben mit anderen Menschen entscheidend, da diese ihre Handlungen beeinflussen. Dabei umfasst Mentalizing unterschiedliche Aspekte des Verstehens. So ist es zum Beispiel wichtig, nicht nur die Gründe und Motivation von Handlungen zu erfassen, sondern außerdem zukünftige Handlungen abschätzen oder prognostizieren zu können. Hierfür ist es von großer Bedeutung, sich in andere hineinversetzen und deren Perspektiven einnehmen zu können. Viele Bildgebungsstudien in den letzten zehn Jahren haben zu einem besseren Verständnis der neuronalen Korrelate von Mentalizing geführt. Die Gehirnregionen, die dabei eine Rolle spielen sind unter anderem der Temporalpol, der superiore Temporalsulcus, der temporoparietale Übergang und der mediale präfrontale Kortex [11].

Eine Möglichkeit, funktionelle Netzwerke im Gehirn zu untersuchen, stellt die Magnetresonanztomographie dar. Mithilfe der Magnetresonanztomographie können strukturelle und funktionelle Prozesse im Gehirn sichtbar gemacht werden, die zu einem besseren Verständnis neurodegenerativer Abläufe beitragen können. Es ist möglich, Gehirnfunktionen zu untersuchen, während keine bestimmte Aufgabe erfüllt wird. Dabei liegen die Probanden im Scanner und werden aufgefordert, mit geschlossenen Augen an nichts bestimmtes zu denken. Diese Methode wird als Resting-state-fMRT bezeichnet. Das menschliche Gehirn zeigt in Passivität oder Ruhe nicht, wie zu erwarten wäre, unkontrollierte Variationen sondern grundlegende Standardfunktionen und aktive Netzwerke [12], die auf eine funktionelle Koordination zwischen verschiedenen Gehirnarealen hinweisen [13], [14]. Diese „Ruhennetze“ (resting-state networks) weisen ebenfalls Veränderungen im Alter oder auch bei bestimmten psychiatrischen Erkrankungen auf [3], [15]. Ihre funktionelle Bedeutung wird durch Korrelationen zwischen verminderter oder veränderter Resting-state Aktivität und kognitivem Rückgang deutlich [3], [16].

Verschiedene Studien deuten darauf hin, dass Verbindungen assoziierter Gehirnareale mit dem Alter schwächer oder umgebaut werden und dass dies zu kognitiven Einbußen führen kann [3], [16]–[18]. Ob und wie dieser Wandel mit der integralen Organisation und Verbindungen im Gehirn unmittelbar in Zusammenhang steht, ist Gegenstand aktueller Forschung. Eine Unterscheidung zwischen

regelrechtem altersabhängigem Funktionsrückgang und pathologischem Abbau ist nicht immer einfach. Dies wird besonders prominent, da mit der Erhöhung der Lebenserwartung eine neue Gruppe von Erkrankungen in das Bewusstsein der Bevölkerung rückt – die altersassoziierten Erkrankungen. Zu diesen gehören neben verschiedenen anderen vor allem auch neurodegenerative Veränderungen [6].

1.2 Bildgebende Verfahren

Im folgenden werden Techniken und Möglichkeiten der funktionellen Magnetresonanztomographie kurz vorgestellt. Diese Untersuchungen physiologischer und biochemischer Parameter ermöglichen Einblicke sowohl in die Anatomie als auch in verschiedene Aspekte des Hirnmetabolismus, Konnektivität, Funktionalität sowie Plastizität des menschlichen Gehirns [19].

1.2.1 Einführung in die Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Magnetresonanztomographie ist ein bildgebendes Verfahren, das nicht-invasiv zur Darstellung von Organ- und Gewebestrukturen genutzt wird. Dies geschieht mithilfe eines starken künstlich erzeugten statischen Magnetfeldes sowie magnetischen Wechselfeldern im Radiofrequenzbereich, mit denen bestimmte Atomkerne (meist Wasserstoffkerne/Protonen) im Körper resonant angeregt werden. Dadurch wird in einem Empfängerstromkreis ein elektrisches Signal induziert, das aufgezeichnet und von einem Computer in Bilder umgerechnet wird. Der Vorteil des MRT im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren wie CT und PET liegt zum einen in der Abwesenheit von belastender Röntgen- und ionisierender Strahlung sowie in einem besseren Weichteilkontrast.

Die funktionelle Magnetresonanztomographie ermöglicht Aussagen über funktionelle Gehirnvorgänge und spezifische Verarbeitungsprozesse.

1.2.2 Physikalisch-technische Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT)

Die physikalischen Grundprinzipien der MRT gelten sowohl für anatomische wie auch für funktionelle Aufnahmen.

Die MRT beruht auf der Erregung und Messung eines elektromagnetischen Echos aus dem Gewebe der Versuchsperson. Magnetisch erregbar sind alle Atomkerne mit einer ungeraden Anzahl von Protonen. Das Atom der Wahl für das MRT ist das H^1 -Ion, das in biologischen Organismen in großer Dichte vorhanden ist und günstige magnetische Eigenschaften besitzt [20].

Unterschiedliche Gewebetypen unterscheiden sich in der Dichte der Wasserstoffatome, ihrer chemischen Umgebung und unterschiedlicher Relaxationszeiten. So können zum Beispiel Bänder, Tumoren und weiße und graue Substanz differenziert werden [21].

Protonen haben magnetische Eigenschaften, weil sie einen Spin aufweisen und dadurch im Raum ein kleines Magnetfeld mit einer Richtung induzieren. Im normalen Zustand sind diese Protonen-Magnetfelder zufällig im menschlichen Körper ausgerichtet, sodass sie sich gegenseitig neutralisieren und das Gewebe als Ganzes keine nennenswerten magnetischen Eigenschaften besitzt. Im statischen Magnetfeld des MRT richten sich die Magnetfelder der Protonen gemäß dem umgebenden Magnetfeld aus. Durch Applikation eines geeigneten elektromagnetischen Pulses (Hochfrequenzpuls = HF-Puls) lassen sich die ausgerichteten Protonen erregen. Dies hat zur Folge, dass ihre Rotationsachse eine Kegelfigur beschreibt um in ihre ursprüngliche Lage zurückzukehren und wird als Präzession der Protonen bezeichnet. Die Frequenz der Präzessionsbewegung wird Larmorfrequenz genannt und hängt von der Stärke des umgebenden Magnetfeldes ab. Entspricht die Frequenz des elektromagnetischen Pulses der Larmorfrequenz der Protonen, werden diese ausgelenkt und in ein höheres Energieniveau gehoben. Dieses Prinzip nennt man Resonanz. Unmittelbar nach der gemeinsamen Erregung präzedieren die Protonen genau synchron, wodurch sich die Magnetfelder der einzelnen Protonen zu einem stärkeren bewegten Magnetfeld addieren. Das resultierende summierende Signal induziert einen Strom in der Empfängerspule: das elektromagnetische Echo.

Innerhalb von Hundertstelsekunden nach dem erregenden elektromagnetischen Puls löst sich die Synchronizität jedoch auf. Dadurch geht die transversal zum umgebenden Magnetfeld gerichtete Komponente verloren. Diese Dephasierung bezeichnet man als Transversalrelaxation mit der Zeitkonstante T_2 (30-150ms). Zehntelsekunden nach dem elektromagnetischen Puls richten sich die Protonen wieder gemäß dem starken Magnetfeld des Tomographen longitudinal aus und die longitudinale Komponente des Magnetfeldes der Protonen nimmt zu, dies bezeichnet man als Longitudinalrelaxation mit der Zeitkonstante T_1 (300-2000ms) [19].

Während die sogenannten T_1 -gewichteten Bilder für anatomische Aufnahmen verwendet werden, dienen die T_2 -gewichteten Sequenzen der Erstellung funktioneller Bilder, da sie die lokalen Inhomogenitäten im Magnetfeld während der Signalarückbildung anzeigen können. Dadurch können zum Beispiel Regionen, in denen sich die Sauerstoffkonzentration des Blutes ändert, d.h. aktivierte Hirnregionen sichtbar gemacht werden [22]. Man benötigt darüber hinaus anatomische Aufnahmen als Vergleichsbilder, um die im fMRT beobachtete Aktivität genau lokalisieren zu können, da diese eine höhere Ortsauflösung im Vergleich zu funktionellen Bildern besitzen [21].

1.2.3 Physiologische Grundlagen: Der BOLD-Effekt

Mit funktioneller Magnetresonanztomographie kann das arbeitende Gehirn sichtbar gemacht werden. Dies geschieht mittels Durchblutungsänderungen von Hirnarealen. Diese werden auf Stoffwechselforgänge zurückgeführt, welche wiederum auf neuronale Aktivität schließen lassen [23]. Dieser Zusammenhang wurde erstmals 1890 beschrieben [24].

Synchrone Entladungen von Neuronengruppen haben eine transiente Steigerung des Blutflusses zur Folge, dessen Höhepunkt nach ca. 3 bis 5 Sekunden auftritt, bevor wieder Basiswerte erreicht werden. Dabei macht man sich die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und desoxygeniertem Blut zunutze (BOLD-Kontrast = blood oxygen level dependent) [25]. Gehirnareale, die gerade aktiv sind, haben im Verhältnis mehr oxygeniertes als desoxygeniertes Blut. Bei der Aktivierung von Kortexarealen kommt es zu einer

überproportionalen Erhöhung des Blutflusses durch Steigerung des Stoffwechsels, wodurch unter anderem das desoxygenierte Blut abtransportiert und oxygeniertes bereitgestellt wird (Neurovaskuläre Kopplung). Das gesteigerte Blutvolumen wiegt den verbrauchten Sauerstoffverbrauch auf und das Verhältnis von oxygeniertem zu desoxygeniertem Hämoglobin wird größer [3]. Die Mechanismen der Neurovaskulären Kopplung sind Gegenstand der aktuellen Forschung und noch nicht vollständig geklärt. Zugrunde liegt die Freisetzung von Neurotransmittern, die zur Relaxation von glatter Muskulatur führen und damit den Blutfluss in den Arteriolen erhöhen [26].

Typischerweise werden Probanden aufgefordert, bestimmte Aufgaben während der fMRT-Aufnahmen auszuführen, damit man die Aktivitätsänderung im Gehirn während der Aufgabenlösung untersuchen kann [3].

1.2.4 Resting-state fMRT (rs-fMRT)

Es ist jedoch auch möglich, Gehirnfunktionen mithilfe des fMRT zu untersuchen, während die Probanden keine bestimmte Aufgabe erfüllen. Diese Methode wird als Resting-state-fMRT bezeichnet. Während der Resting-state Sequenz werden die Probanden aufgefordert, für einige Minuten mit geschlossenen Augen still zu liegen, und an nichts Bestimmtes zu denken. Dieser Vorgehensweise liegt zugrunde, dass das Gehirn in „Ruhe“ nicht untätig ist, sondern umfangreiche und persistente funktionelle Aktivität zeigt. Diese Aktivität kann als spontane synchrone Niedrigfrequenz Fluktuationen (low-frequency fluctuations = LFFs) beschrieben werden [3], [27]. Die synchronen Niedrigfrequenz-Fluktuationen ($LFF < 0,1$ Hz) im BOLD-Signal vom fMRT räumlich getrennter Gehirnareale deuten darauf hin, dass diese Teil bestimmter zusammenarbeitender Netzwerke sind [17]. Es wird angenommen, dass diese spontane Gehirnaktivität eine Rolle in der Entwicklung und Aufrechterhaltung synaptischer Verbindungen und der funktionellen Gehirnorganisation spielt [28].

1.2.5 Funktionelle Konnektivität im Resting-state

Die Bezeichnung funktionelle Konnektivität in Zusammenhang mit BOLD-Fluktuationen drückt interregionale Korrelationen in der neuronalen Vernetzung aus. Dies ist sowohl bei resting-state-Studien als auch bei aufgabenorientierten Studien möglich [13]. Dabei wird die funktionelle Konnektivität als Synchronisation von Gehirnaktivität verschiedener Regionen definiert [29]. Die funktionelle Konnektivität im Resting-state (rs-fcMRI) hat sich als aussagekräftiges Werkzeug herausgestellt, um strukturelle Konnektivitätsmuster und somit die funktionelle Organisation des Gehirns zu untersuchen [30]. Diese Methode basiert auf der Entdeckung, dass funktionell interagierende Gehirnareale korrelierende spontane Niedrig-Frequenz Fluktuationen im BOLD-Signal aufweisen ($<0,1$ Hz). Dadurch konnten verschiedene interagierende Netzwerke wie zum Beispiel das motorische, sprachliche oder sensorische Netzwerk sowie Netzwerke, die Gedächtnis und Aufmerksamkeit beinhalten, beschrieben werden [9], [17]. Zu den wichtigsten zählen das Default Mode Network (DMN), das am stärksten aktive Netzwerk während Ruhe, das mit Selbstreflexion, Tagträumen und Zukunftsplänen assoziiert ist; das Cognitive Control Network (CCN), das für Aufmerksamkeits- und Gedächtnisleistungen wichtig ist; und das Affective Network (AN), das eine Rolle in emotionalen Verarbeitungsprozessen spielt [31]. Es wurde gezeigt, dass diese Konnektivität im Resting-state auf tatsächlicher struktureller Konnektivität beruht, und nicht zufällige Artefakte darstellt [30].

Obwohl diese Methode keine direkte Messung anatomischer Konnektivität darstellt, geht man dank zahlreicher Studien davon aus, dass die erhobenen funktionellen Daten die Anatomie hinreichend widerspiegelt, um die Architektur von Gehirnsystemen zu charakterisieren. Besonders nützlich ist rs-fcMRI um große Systeme zu beschreiben, die weit verteilte Gehirnareale verbinden [15], [32].

1.3 Altern

1.3.1 Physiologisches Altern

„Erfolgreiches“ Altern gehört mit zu den größten Herausforderungen im Gesundheitswesen unserer Zeit. Deshalb ist es wichtig, altersspezifische Veränderungen in der Biologie von wichtigen neuronalen Bahnen genauer zu verstehen und zu untersuchen [33]. „Gesundes“ Altern wird mit einem Rückgang kognitiver Fähigkeiten verbunden. Dies macht sich vor allem bei Gedächtnisleistungen, Konzentration und exekutiven Funktionen bemerkbar [3], [17], [34]. Altersabhängige kognitive Einschränkungen haben Einfluss auf Lebensqualität und Zufriedenheit der Bevölkerung. Erwartungsgemäß werden sich die Auswirkungen dieser kognitiven Funktionseinbußen in der nächsten Zukunft noch erweitern, da die Lebenserwartung der Bevölkerung immer mehr ansteigt. Geistige Gesundheit ist somit nicht nur das Fehlen von Krankheit sondern auch eine gewisse Leistungsfähigkeit und spielt eine große Rolle für das allgemeine Wohlbefinden. Aus diesem Grund wird ein immer größeres Augenmerk auf die Förderung von gesundem Altern des Gehirns gelegt [3]. Um diese Förderung erreichen zu können, ist es wichtig, die Abläufe und Strukturen der biologischen Grundlagen von Kognition und Verhalten während des Alterungsprozesses besser zu verstehen [35].

Es wird angenommen, dass nicht nur regionale Veränderungen sondern auch Änderungen in der Integration verschiedener regionaler Gehirnaktivitäten (functional brain connectivity) zu den zu beobachtenden altersbedingten Defiziten führen [16], [36].

Altersbedingte Unterschiede in kognitiver Leistung sind hinlänglich bekannt. Diese Unterschiede machen sich am meisten während Aufgaben bemerkbar, für die ein hohes Maß an kognitiver Steuerung erforderlich ist. Dabei scheinen selektive Änderungen präfrontaler Aktivität zu kognitiven Defiziten im Alter beizutragen [37].

1.3.2 Resting-state und Altern

Altersbezogene Studien zeigen, dass eine Assoziation zwischen Rückgang von Konnektivität und Altern besteht. Das Default Mode Network (DMN) ist das aktuell am besten untersuchte Resting-state Netzwerk in fMRT-Studien. Dieses Netzwerk setzt sich aus verschiedenen Kortexregionen wie dem medialen präfrontalen Kortex (mPFC), dem inferioren Parietallappen, Precuneus, Hippocampus und dem posterioren zingulären Kortex (PCC) zusammen, die konsequent in Ruhe aktiver als während kognitiver Aufgabenlösungen sind (task negative) [17], [38], [39]. Diesem Netzwerk wird eine große Rolle in Aufmerksamkeit, Gedächtnis und exekutiven Funktionen zugeschrieben [3], [17], [40].

Es wurde gezeigt, dass besonders die Intrinsische Aktivität der anterioren Teile von Resting-state Netzwerken (DMN) mit zunehmendem Alter abnimmt [16], [17] und dass dies mit neuropsychologischen Testungen, die Aufmerksamkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit und exekutiven Funktionen testet, korreliert. Um die Folgen einer altersbedingten Hirnatrophie zu korrigieren, wurde eine Korrektur der GM-Volumina (Graue Substanz = GM (grey matter) durchgeführt, wonach dieser Unterschied weiterhin bestand [16]. Damoiseaux et al. fanden diese Korrelation nicht nur im Vergleich zwischen den zwei verschiedenen Altersgruppen ($22,8 \pm 2,3$; $70,7 \pm 6,0$) sondern auch innerhalb der älteren Gruppe mit einer Altersspanne zwischen 60-81 Jahren. Für den posterioren Teil des DMN wurde diese Korrelation nicht gefunden [16].

Wu et al. [17] untersuchten altersabhängige Veränderungen im DMN und seiner anti-korrelierenden Netzwerke zweier unterschiedlicher Altersgruppen (jung: 22-33 Jahre; Durchschnittsalter $23,9 \pm 1,8$; älter: 60-80 Jahre, Durchschnittsalter $69,8 \pm 5,8$). Eine negative Korrelation vom ventromedialen präfrontalen Kortex (vmPFC) zum posterioren temporalen Kortex war in der älteren Gruppe im Vergleich zur jüngeren gemindert. Der vmPFC war in der älteren Gruppe mit bilateralen Anteilen occipitaler extrastriater Gebiete negativ korreliert während er bei der jüngeren Gruppe positiv korreliert war.

Nicht nur die Aktivität des DMN während Ruhe sondern auch deren Deaktivierung während Aufgabenlösung kommt eine wichtige Bedeutung für kognitive Prozesse zu.

Persson et al. [34] untersuchten diese Deaktivierung bei 32 jungen Probanden (18-30 Jahre, Durchschnittsalter $21,7 \pm 2,5$) und 28 älteren Probanden (60-81 Jahre, Durchschnittsalter $68,5 \pm 5,8$). Bei aktiven Aufgaben mit minimalen Anforderungen bestanden keine Unterschiede zwischen den Gruppen, die gesamte Deaktivierung war bei beiden gleichermaßen gering. Das Ausmaß und der Gruppenunterschied wurden jedoch bei anspruchsvolleren Aufgaben größer. Außerdem waren die Deaktivierungen in der älteren Gruppe nicht nur in ihrem Ausmaß geringer, sie war im Vergleich zur jüngeren Gruppe auch langsamer, was auf eine langsamere Umverteilung von Aufmerksamkeit und Ressourcen bei den älteren Probanden hinweist. Die Deaktivierungsänderung im Posterioeren Zingulären Kortex (PCC) korrelierte dabei direkt mit Leistungsänderung bei Aufgabenlösung. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine Deaktivierung die Aufmerksamkeit vom sogenannten Default Modus abzieht und den Aufgaben zuwendet.

Mit dem Alter unterliegt somit die interregionale funktionelle Konnektivität signifikanten Änderungen. Funktionelle Verbindungen im emotionalen System nehmen tendenziell zu, während im sensomotorischen System ein linearer Rückgang zwischen zentralen Hirnregionen und ihren Verbindungen zu zahlreichen assoziierten Gehirnregionen zu beobachten sind [9].

1.4 Neurobiologische Korrelate

1.4.1 Frontaler Kortex: ACC

Der zinguläre Kortex ist Teil des limbischen Systems und somit an Funktionen wie Emotionsverarbeitung, Lernen und Gedächtnis beteiligt. Der anteriore zinguläre Kortex umgibt das Corpus Callosum auf der vorderen Seite und ist in etwa den Brodmann-Arealen 24, 32 und 33 zuzuordnen [41]. Er ist ein Zentrum für Informationsverarbeitung und -regulation im Gehirn. Die zentrale Rolle des ACC wird in seiner strukturellen und funktionellen Heterogenität deutlich. Im Gegensatz zu aufgabenorientierten Ansätzen ermöglichen Aufnahmen im Resting-state die Untersuchung aufgabenunabhängiger Muster korrelierter Aktivität. Der ACC kann strukturell und funktionell in verschiedene Regionen unterteilt werden. Die durch Tierversuche aufgestellte Hypothese, dass eine Unterteilung in kognitive und affektive Bereiche möglich ist, wird durch eine Metanalyse [42] und zahlreiche fMRT-

Studien an Menschen gestützt [43], [44]. Im kaudalen Abschnitt des ACC wird die Aktivität mit sensomotorischen Bahnen assoziiert, während weiter rostrale Abschnitte mit präfrontalen Regionen korrelieren [43]. Diese Bereiche gehen mit Regionen einher, die vor allem in affektiven Prozessen eine Rolle spielen (z.B. Amygdala, Hippokampus, Ventromedialer Präfrontaler Kortex und posteriorer zingulärer Kortex). Außerdem bestehen negative Korrelationen zwischen rostralem ACC und posterioren Gehirnregionen, die sensomotorische Areale und Aufmerksamkeit steuern (z.B. superiore parietale Regionen, striatale und extrastriatale Bereiche des visuellen Kortex und superiore Bereiche des Cerebellum) [43].

Beckman et al. [45] identifizierten ebenfalls Abschnitte im rostralen ACC, die eine Rolle in Emotionen und sozialem Verhalten spielen. Diese Region besitzt Verbindungen zum Hypothalamus, Amygdala, ventralem Striatum und dem orbitofrontalen Kortex. Sie sollen eine Rolle bei sozialen Interaktionen und mentalen Aufgaben spielen [46], [47].

Kelly et al. [10] zeigten, dass Bereiche im perigenualen ACC mit großen bilateralen Regionen des ventralen und dorsomedialen Präfrontalen Kortex, dem superioren Kortex, dem Gyrus Angularis (Temporoparietaler Kortex), dem inferioren temporalen Kortex, dem posterioren zingulären Kortex und Precuneus sowie dorsalen und ventralen Anteilen des Striatum korreliert sind. Diese Bereiche entsprechen Gebieten, die in Studien mit Mentalizing assoziiert wurden [48].

1.5 Zusammenfassung und Herleitung der Fragestellung

In zahlreichen Aging-Studien wurde ein Rückgang exekutiver Funktionen und Gedächtnisleistungen mit dem Alter beschrieben. Außerdem unterliegt sowohl die graue als auch die weiße Substanz des Gehirns einem altersabhängigen Rückgang [16], [49]–[55]. Auch die Konnektivität, die man im Resting-state in vielen Gehirnregionen beobachten kann, nimmt ab [3], [16]–[18]. Es gibt jedoch ebenfalls einen Anstieg von Resting-State Konnektivität in bestimmten Regionen mit dem Alter [3]. Dies trifft vor allem auf Regionen zu, die mit emotionalen und sozialen Funktionen und deren Verarbeitung korreliert sind [9].

1.5.1 Fragestellung

In der vorliegenden Studie wurden mittels funktionellen magnetresonanztomographischen Untersuchungen (fMRT) die Konnektivität eines definierten Bereiches im ACC gemessen, der mit sozialen und emotionalen kognitiven Funktionen assoziiert ist. Die Messungen wurden im Resting-state durchgeführt, das einen guten Einblick in funktionelle neuronale Netzwerke bietet.

Es wurde untersucht,

- 1) Wie sich die Konnektivität dieser spezifischen Region darstellt,
- 2) ob sich diese Konnektivität mit zunehmendem Alter verändert, und falls ja,
- 3) welche Gehirnregionen und Verbindungen von dieser Konnektivitätsänderung vor allem betroffen sind.

Dabei wurden zwei unterschiedliche Altersgruppen miteinander verglichen (jung: 20-35 Jahre; älter: 60-75 Jahre).

2 Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

Die Studie wurde im Zeitraum vom Oktober 2011 bis August 2012 in der Psychiatrischen Universitätsklinik der Charité im St. Hedwig-Krankenhaus und im Berlin Center for Advanced Neuroimaging (BCAN) durchgeführt. Es wurden 53 gesunde, rechtshändige Probanden rekrutiert. Dies erfolgte per Zeitungsannoncen, Internet-Werbung und Kontaktaufnahmen in Seniorenclubs und Schulen. Die Probanden waren entweder einer „jungen“ oder „älteren“ Probandenstichprobe zugeordnet. Im Vorfeld erfolgte ein telefonisches Screening nach psychiatrischen Erkrankungen. Vor der fMRT-Untersuchung fand eine neuropsychologische Testung statt. Außerdem wurden demographische Daten inklusive Geschlecht, Schulbildung, Beruf, Genussmittelkonsum etc. erhoben.

Die Ausschlusskriterien waren:

- MRT-bedingte Gründe wie ferrometallische Objekte im Körper, Herzschrittmacher, Klaustrophobie usw.
- Vorhergehende Operationen am Gehirn oder Herzen
- psychiatrische Erkrankungen
- neurologische Erkrankungen
- schwere chronische Erkrankungen
- Demenzen
- Ablehnen der Einverständniserklärung
- Linkshändigkeit
- Alkoholabhängigkeit und/oder anderer Substanzmittelmissbrauch
- Strukturelle Auffälligkeiten im kernspintomographischen Befund
- Einnahme von Psychopharmaka oder anderer Medikamente mit potentiell zentralwirksamen Nebenwirkungen
- Schwangerschaft

Die Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission der Charité genehmigt und in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

2.1.1 Probandenstichprobe „jung“

Diese Gruppe umfasste 27 Probanden im Alter zwischen 20 und 35 Jahren. Sie setzte sich aus 14 Frauen und 13 Männern zusammen. Das Durchschnittsalter lag bei 25,9 Jahren ($SD=3,9$). Einschlusskriterien waren Rechtshändigkeit, keine schwerwiegenden chronischen Erkrankungen, keine psychiatrischen Erkrankungen sowie MRT-Tauglichkeit. Bezüglich Schul- und Ausbildungsjahren gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

2.1.2 Probandenstichprobe „älter“

Diese Gruppe umfasst 26 Probanden im Alter zwischen 60 und 75 Jahren, wobei 15 Frauen und 12 Männer gemessen wurden. Das Durchschnittsalter lag bei 65,9 Jahren ($SD=3,7$). Es galten dieselben Einschlusskriterien wie bei der jungen Gruppe.

2.2 Versuchsplan

Vor der Studie wurden alle Probanden von den betreuenden Psychologen ausführlich und detailliert über Umfang, Nutzen und Risiken aufgeklärt und darüber informiert, dass sie die Studie jederzeit ohne Angaben von Gründen oder Nachteile für sich abbrechen können. Vor den Untersuchungen wurde eine schriftliche Einverständniserklärung unterzeichnet. Beim ersten Termin im St. Hedwig-Krankenhaus in Berlin wurden demographische Daten erhoben und eine neuropsychologische Testung durchgeführt. Diese beinhaltete Angaben über Alter, Schulbildung, Beruf, körperliche Aktivität und Genussmittelkonsum. Bei der neuropsychologischen Testung wurde unter anderem der CERAD (bzw. der CERAD-Plus bei den älteren Probanden) inklusive MMST durchgeführt, um eine demenzielle Entwicklung auszuschließen. Innerhalb einer Woche nach dem 1. Termin wurden die fMRT - Untersuchungen am BCAN durchgeführt.

2.3 Bildgebung

2.3.1 Messung

Die Messung wurde am BCAN an einem 32-Kanal Siemens Magnetom TIM Trio (3Tesla) Magnetresonanztomographen durchgeführt. Vor Beginn jeder Messung fand eine ca. 30-sekündige Vorbereitung zur Schichtplanung („localizer“) statt. Danach wurden anatomische T1-Aufnahmen angefertigt (MPRAGE-Sequenz (magnetization prepared gradient-echo sequence), 192 sagittale Schichten, Repetitionszeit TR: 1900 ms, Echozeit TE: 2,52 ms, Pulswinkel (flip angle): 9°, FoV (field of view): 256 x 256, Matrixgröße: 256 x 256, Voxelgröße: 1 x 1 x 1 mm³). Dies dauerte ungefähr 8 Minuten. Im Anschluss wurde die Resting-state Untersuchung durchgeführt. Dabei wurden die Probanden aufgefordert, während der fMRT-Messung mit geschlossenen Augen ruhig zu liegen und an nichts Bestimmtes zu denken. Die funktionellen T2-gewichteten Messungen wurden im EPI-Format (echo-planar-imaging) mit folgenden Einstellungen ausgeführt: FoV (field of view) = 192 x 192, 33 transversale Schichten, Schichtdicke = 3 mm, TR = 2000 ms, Echozeit TE= 30 ms pro Scan, Pulswinkel (Flip angle): 78°.

2.3.2 Ablauf der fMRT - Untersuchung

Im Vorfeld erfolgte erneut eine ausführliche MRT- und Sicherheits-Aufklärung. Für die MRT-Untersuchung wurden die Probanden auf der Liege positioniert und bequem gelagert, wobei der Kopf in einer Schale mit Schaumstoffpolstern fixiert wurde, um Bewegungen zu vermeiden. Außerdem trugen die Probanden einen Gehörschutz und Kopfhörer. Alle Versuchspersonen wurden mit einem Notfallknopf ausgestattet. Die Kommunikation mit den Probanden war über eine Gegensprechanlage vor und zwischen den Messungen möglich.

Am Messtag wurden unter anderem die anatomische Aufnahme und die Resting-state Aufnahmen angefertigt. Dabei wurden die Probanden aufgefordert, ruhig und mit geschlossenen Augen im Scanner zu liegen.

2.4 Statistische Auswertung: fMRT-Analysen

2.4.1 Vorverarbeitung der Bilder (Preprocessing)

Vor der Analyse der Daten mussten die Rohdaten vom MRT-Scanner vorverarbeitet werden (Preprocessing). Dazu wurde die DPARSF-Toolbox (Data Processing Assistant für Resting State fMRI; Basic edition, GNU General Public License) verwendet, die in MATLAB (Version 2009a, Mathworks Inc., Natick, MA, USA) implementiert wurde.

Das Preprocessing ist notwendig, um Aufnahmemängel auszugleichen und eine Vergleichbarkeit der Daten zu ermöglichen und schafft somit Voraussetzungen für die weitere statistische Auswertung [56], [57].

Zunächst wurden die nach der Messung erhaltenen Daten im DICOM-Format (Digital Imaging and Communication in Medicine) in das erweiterte ANALYZE-Format (hdr/img) konvertiert. Danach wurden die Daten zeitlich korrigiert (slice timing; temporal smooth), die unterschiedlichen Akquisitionszeiten wurden dabei mit einem Gauß-Filter von 4mm (FWHM) korrigiert. Das zeitliche Glätten der Signalkurve wurde mittels eines Hoch- und Tiefpassfilters (0,01-0,08 Hz) durchgeführt, wodurch das Signal/Rausch-Verhältnis verbessert wurde. Es wurden außerdem Bewegungskorrekturen durchgeführt (realign).

Um die strukturellen und funktionellen Daten untereinander und mit anderen Studien vergleichen zu können, wurden sie einer Koregistrierung und Normalisierung auf ein Standard-Gehirn im MNI-space unterzogen. Hierfür wurde ein T1-gewichtetes MR-Template verwendet.

2.4.2 Statistische Analysen

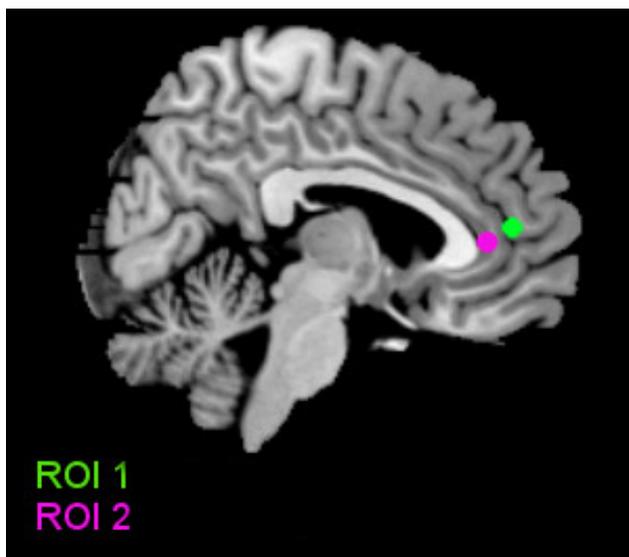
Die weitere statistische Auswertung der Daten wurde mit dem Programm Statistical Parametric Mapping (SPM8; Wellcome Trust Department of Cognitive Neurology, London, UK) in MATLAB durchgeführt.

Die Analysen wurden als „seed-based“ Analysen durchgeführt. Hierfür wird ein Bereich im Gehirn (ROI = region of interest) ausgewählt und mit dem

durchschnittlichen zeitlichen Verlauf des BOLD-Signals aller anderen Voxel im Gehirn korreliert [58]. Dabei wird typischerweise ein Schwellenwert zur Identifikation von Voxel festgesetzt, die signifikant mit der ROI korreliert sind. Dieser wurde mithilfe einer Monte Carlo Simulation korrigiert und bezieht sich auf p-Werte $< 0,001$ (unkorrigiert).

2.4.3 Auswahl der Seed-Region

Margulies et al. [43] führten eine Kartierung der Aktivität des gesamten ACC durch. Basierend auf diesen Ergebnissen identifizierten Kelly et al. [10] verschiedene funktionelle Bereiche im ACC, denen unterschiedliche Funktionen zugeordnet wurden. So wurde unter anderem im perigenualen ACC eine ROI lokalisiert, die an sozialen kognitiven Funktionen beteiligt ist [59]. Um die Unterschiede dieser Funktionen über die Lebensspanne zu untersuchen, wurden zwei ROIs in dieser Region für die aktuelle Studie ausgewählt. Jede Seed-ROI bestand aus 123 Voxel im $1\text{mm} \times 1\text{mm} \times 1\text{mm}$ Raum und besaß einen Radius von 3,5 mm. Da die Konnektivität des ACC der rechten und linken Hemisphäre bei Margulies et al. [43] vergleichbar waren, wurden die beiden ROIs auf die rechte Hemisphäre festgelegt.



Seed-Region	MNI Koordinaten		
	x	y	z
ROI 1	5	47	11
ROI 2	5	38	6

Tabelle 1: Seed-Regionen in der rechten Hemisphäre. Koordinaten definiert nach der Montreal Neurological Institute of stereotactic space (MNI).

Abbildung 1: Seed-Regionen: ROIs für die Funktionelle Konnektivität im perigenualen ACC

2.4.4 Funktionelle Auswertung: Einzelstatistik (First level Analysis)

Nach der Datenvorverarbeitung erfolgte individuell für jeden Probanden die statistische Auswertung der funktionellen Datensätze. Dabei basieren die in SPM8- implementierten statistischen Verfahren auf dem Allgemeinen Linearen Modell (ALM). Für jeden Probanden wurden bei der statistischen Einzelanalyse Kontrastbilder zwischen aktivierten und nicht aktivierten Voxeln berechnet. Die Signifikanztestung der eingegebenen Kontraste erfolgte für jedes Voxel über einen t-Test, dadurch erhält man einen t-Wert pro Voxel. Je größer der t-Wert ist, desto mehr spricht dies gegen eine zufällige Aktivierung.

2.4.5 Funktionelle Auswertung: Gruppenstatistik (Second level Analysis)

Auf Basis der individuellen Auswertungen wurden danach die statistischen Gruppenauswertungen durchgeführt. Hierfür wurden die funktionellen Daten der in der Einzelauswertung gewonnenen Kontrastdarstellungen auf Gruppenebene zusammengefasst. Generelle Aussagen zur Hirnaktivität sind erst hierdurch möglich, da sich die individuell stark variablen Aktivitätsmuster auf Gruppenebene ausgleichen. Die in der Gruppenanalyse gefundenen Aktivierungen sind also wahrscheinlich nicht auf (unsystematische) Aktivierungen von Einzelpersonen zurückzuführen, sondern lassen Rückschlüsse auf neuronale Muster in einem größeren Kollektiv zu.

Im ersten Schritt der Analyse wurden für die beiden ROIs die jeweiligen Konnektivitätsanalysen (positiv und negativ) unabhängig von der Gruppe berechnet. Hierdurch lässt sich die gesamte Konnektivität der Region eruieren. Im zweiten Schritt wurden die Unterschiede in den beiden Gruppen untersucht. Dies geschah sowohl für die Aktivierungen der jungen Gruppe minus die Aktivierungen der alten Gruppe als auch umgekehrt. Hierfür wurde ein two-sample-t-Test verwendet.

Um die Effekte von multiplen Vergleichen für das gesamte Gehirn zu korrigieren, wurde ein Schwellenwert für die Clustergröße ermittelt. Dies wurde mithilfe einer Monte Carlo basierten Simulation durchgeführt. Eintausend Monte Carlo Simulationen ergaben eine Alphafehler-Wahrscheinlichkeit von $p < 0,001$ bei einer minimalen Clustergröße von 11 für die ROI 1 sowie 9 für die ROI 2.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse Gruppenstatistik

Im folgenden Ergebnisteil werden für eine bessere Gesamtübersicht funktionelle Bilder der jeweiligen Kontraste mit unterschiedlichen Koordinaten angezeigt. Die anatomischen Bezeichnungen können zusammen mit den Z- und p-Werten innerhalb der mit Monte Carlo Simulation korrigierten aktivierten Cluster, der Clustergröße und der Koordinaten im MNI space den jeweils aufgeführten Tabellen entnommen werden.

3.2 Übersicht Funktionelle Konnektivität des ACC

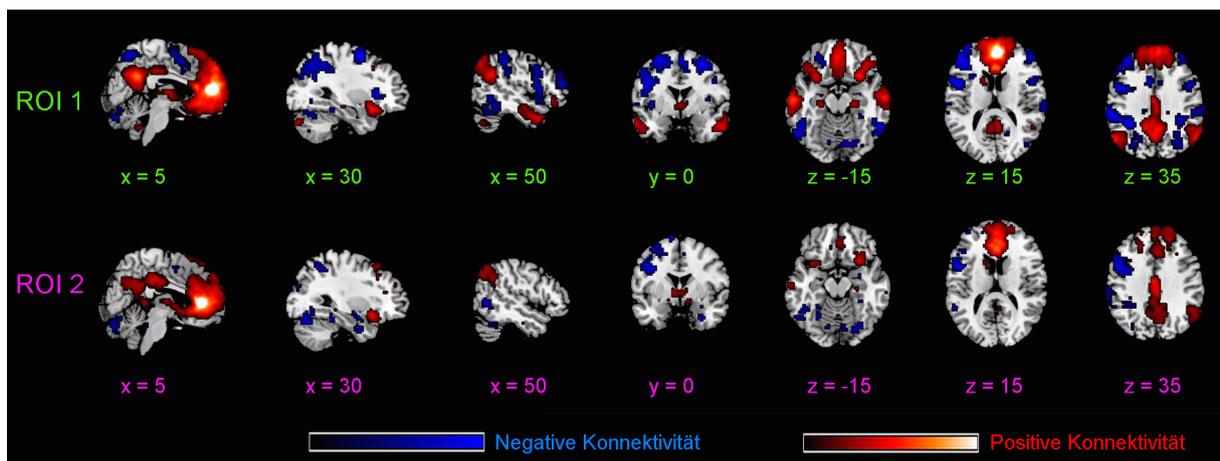


Abbildung 2: Funktionelle Konnektivität von ROI 1 und ROI 2. Rot: Positive Konnektivität; Blau: Negative Konnektivität. Kontrast: beide Gruppen (jung und älter). Rechte Hemisphäre. Monte Carlo Korrektur $p < 0,001$; Cluster Schwellenwert ROI 1 \rightarrow 11; ROI 2 \rightarrow 9. Koordinaten in MNI space.

In der aktuellen Studie zeigen die beiden ausgewählten ROIs des ACC positive Korrelationen zu großen Teilen des ventro- und dorsomedialen frontalen und präfrontalen Kortex; zum medialen und posterioren zingulären Kortex; zur Insula; zum temporalen und parietalen Kortex, zum Gyrus Angularis, zum Hippocampus, Nucleus Caudatus und zum Cerebellum.

Negative Korrelationen bestehen zum lateral präfrontalem und prämotorischem Kortex, dorsalen ACC, lateralen parietalen Kortex, medialen occipitem Kortex, dem Nucleus caudatus, Hirnstamm und Cerebellum.

3.2.1 Positive Korrelationen

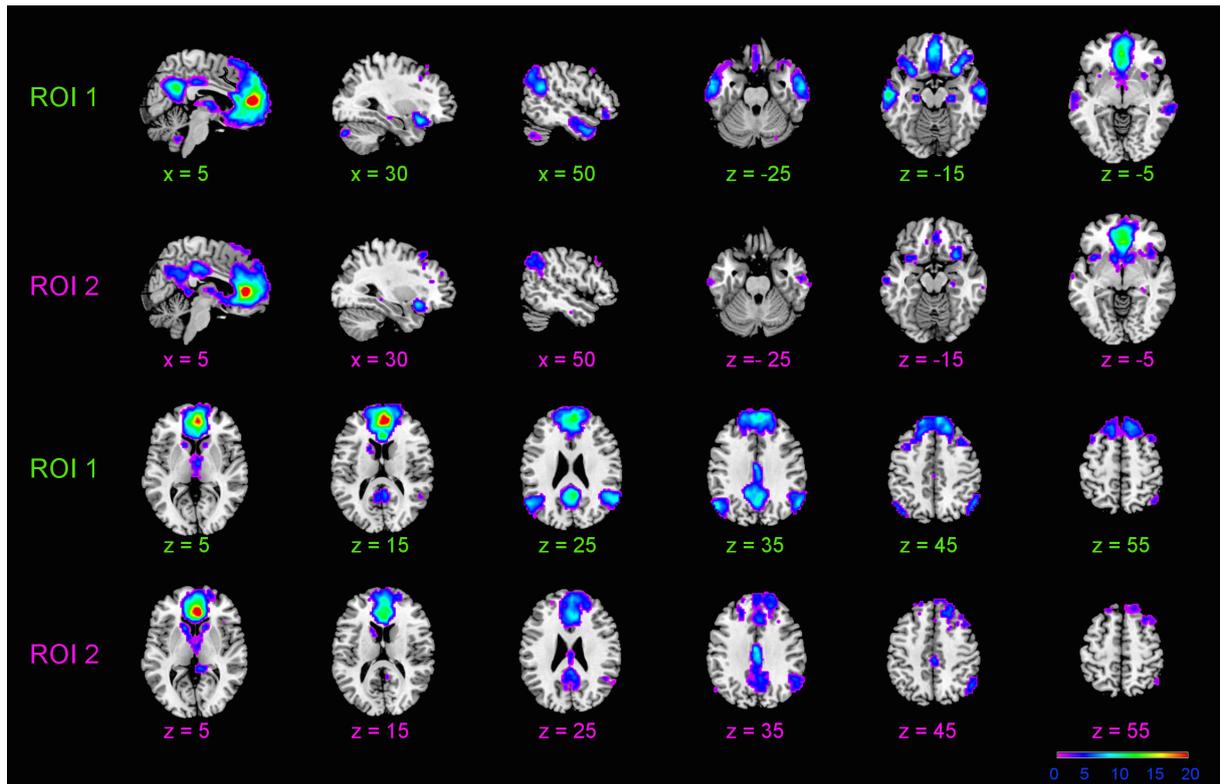


Abbildung 3: Positive Funktionelle Konnektivität von ROI 1 und ROI 2. Kontrast: beide Gruppen. Rechte Hemisphäre. Monte Carlo Korrektur $p < 0,001$; Cluster Schwellenwert ROI 1 \rightarrow 11; ROI 2 \rightarrow 9. Koordinaten in MNI space.

3.2.1.1 Tabelle Positive Korrelationen ROI 1

Gehirnstruktur	H	Clustergröße (voxel)	Z-Wert (peak)	p-Wert (unkorr.)	MNI Koordinaten (mm)		
					x	y	z
Anteriorer zingulärer	R	4127	Inf	<.001	6	48	12

Kortex	R		Inf	<.001		42	-6
	L		Inf	<.001	-3	30	-3
	R				3	30	15
	R				3	21	-9
Gyrus Frontalis Superior pars Medialis	R				6	54	30
	R				6	54	39
	L				-6	48	30
Gyrus Orbitalis Medialis	L				-3	51	-6
	L				-6	33	
	R				6	30	-9
Gyrus Temporalis Medialis	R	798	7.27	<.001	63	-12	-15
	R		6.57	<.001	60	-6	-24
	R				60		-30
	R				51	6	-30
	R				69	-21	-21
	R				63	-33	-6
Insula	R		6.78	<.001	30	18	-15
Gyrus Frontalis Inferior	R				39	30	-18
	R				48	30	-9
Posteriorer zingulärer Kortex	R	767	Inf	<.001	6	-51	30
	L		7.78	<.001	-6	-48	30
Medialer zingulärer Kortex	R		6.72	<.001		-15	36
Gyrus Temporalis Medialis	L	675	Inf	<.001	-60	-15	-15
	L				-63	-9	-18
	L		6.49	<.001	-60	-3	-24
Insula	L		6.2	<.001	-30	18	-15
Medialer Temporalpol	L				-51	12	-30
Gyrus Temporalis Medialis	L				-57	6	-27
	L				-45	3	-30
Gyrus Frontalis Inferior	L				-42	33	-12
Medialer	L				-42	18	-33

Temporalpol								
Temporalpol	L				-39	21	-30	
<hr/>								
Gyrus Angularis	R	454	7.31	<.001	63	-57	24	
	R		7.22	<.001	57	-60	30	
	R				54	-54	27	
	R				54	-66	39	
	R				45	-63	54	
Inferiores Parietalläppchen	R		6.28	<.001	54	-60	48	
<hr/>								
Gyrus Angularis	L	383	7.14	<.001	-54	-66	33	
	L				-54	-63	27	
	L				-51	-69	39	
	L		5.32	<.001	-42	-75	45	
<hr/>								
Cerebellum	L	153	5.27	<.001	-30	-75	-33	
Lobula VIIa	L		5.01	<.001	-39	-72	-36	
	L				-45	-72	-36	
	L		4.66	<.001	-27	-84	-33	
	L				-45	-63	-39	
	L				-21	-84	-30	
	L				-48	-60	-36	
<hr/>								
Cerebellum	R	55	5.41	<.001	30	-84	-33	
Lobule VIIa								
<hr/>								
Hippocampus	R	40	4.93	<.001	21	-21	-15	
<hr/>								
Hippocampus	L	21	4.89	<.001	-24	-21	-15	
	L		3.38	<.001	-30	-30	-12	
<hr/>								
Cerebellum	R	20	4.6	<.001	48	-66	-39	
Lobule VIIa								
	R		3.61	<.001	48	-57	-42	
<hr/>								
Nucleus Caudatus	R	16	3.86	<.001	15	18	9	
	R		3.65	<.001	12	15		
<hr/>								

Cerebellum Lobule IX	L	16	5.39	<.001	-6	-51	-42
Cerebellum Lobule IX	R	12	4.23	<.001	6	-54	-42

Tabelle 2: Ergebnisse der positiven funktionellen Konnektivität von ROI 1. Ausgelesen mit SPM8 in MATLAB. Monte Carlo Korrektur mit $p < 0,001$ und Cluster Schwellenwert 11. *H* (Hemisphäre); *R* (rechte Hemisphäre); *L* (linke Hemisphäre); *MNI* (Montreal Neurological Institute stereotactic space); *mm* (Millimeter).

3.2.1.2 Tabelle Positive Korrelationen ROI 2

Gehirnstruktur	H	Clustergröße (voxel)	Z-Wert (peak)	p-Wert (unkorr.)	MNI Koordinaten (mm)		
					x	y	z
Anteriorer zingulärer Kortex	R	3036		<.001	6	36	6
Gyrus Frontalis Superior pars Medialis	R		7.58	<.001		54	15
Olfaktorischer Kortex	R		7.13	<.001	9	54	27
Nucleus Caudatus	L				-12	15	3
Nucleus Caudatus	R				9	9	-6
Putamen	L				-9	9	-6
Gyrus Frontalis Superior	R				18	42	51
	R				21	45	36
	R				21	57	36
	R				21	36	48
Medialer zingulärer Kortex	R	666	7.31	<.001	3	-24	39
	R		6.94	<.001		-12	36
	R				6	-51	33
Posteriorer zingulärer Cortex	R		5.41	<.001	3	-45	24

	R				6	-39	6
Precuneus	R				9	-57	30
Precuneus	L				-6	-60	30
Sulcus Calcarinus	L				-6	-66	21
<hr/>							
Gyrus Angularis	R	217	4.9	<.001	51	-66	42
	R				51	-60	45
	R		4.79	<.001	54	-54	33
	R		4.47	<.001	57	-63	36
	R				48	-51	24
<hr/>							
Insula	R	165	6.53	<.001	27	18	-12
	R		5.26	<.001	39	21	-9
	R		4.97	<.001	33	24	-18
	R				39	24	3
Gyrus Frontalis Inferior	R				36	30	-6
<hr/>							
Gyrus Frontalis Medialis	R	99	4.87	<.001	42	24	51
	R		4.46	<.001	45	21	42
	R		4.29	<.001	30	24	54
	R				33	21	42
	R				39	33	45
	R				42	27	39
	R				39	15	48
<hr/>							
Cerebellum	L	98	5.34	<.001	-54	-60	-36
	L		4.6	<.001	-48	-72	-39
	L		4.58	<.001	-42	-63	-42
<hr/>							
Insula	L	72	6.17	<.001	-36	12	-9
Olfaktorischer Kortex	L		3.47	<.001	-24	6	-15
<hr/>							
Gyrus Temporalis Medialis	L	46	4.37	<.001	-66	-15	-18
	L				-63	-18	-15
	L		4.2	<.001	-66	-15	-9
	L				-63	-18	-24

Gyrus Frontalis Superior	L	30	4.01	<.001	-15	51	45
	L		3.65	<.001	-18	51	33
	L		3.64	<.001	-24	48	42
Gyrus Frontalis Medialis	L				-24	51	27
<hr/>							
Gyrus Temporalis Inferior	R	26	4.04	<.001	57	-15	-24
Gyrus Temporalis Medialis	R				60	-12	-21
<hr/>							
Hippocampus	R	12	3.93	<.001	27	-30	-9
	R				27	-24	-12
	R				30	-33	-6
<hr/>							
Gyrus Temporalis Medialis	R	12	4.22	<.001	66	-24	-18
Gyrus Temporalis Inferior	R		3.82	<.001	69	-21	-27
<hr/>							
Gyrus Temporalis Inferior	L	11	3.76	<.001	-54	-66	39
<hr/>							

Table 3: Ergebnisse der positiven funktionellen Konnektivität von ROI 2. Ausgelesen mit SPM8 in MATLAB. Monte Carlo Korrektur $p < 0,001$ und Cluster Schwellenwert 9. *H* (Hemisphäre); *R* (rechte Hemisphäre); *L* (linke Hemisphäre); *MNI* (Montreal Neurological Institute stereotactic space); *mm* (Millimeter).

3.2.2 Negative Korrelationen

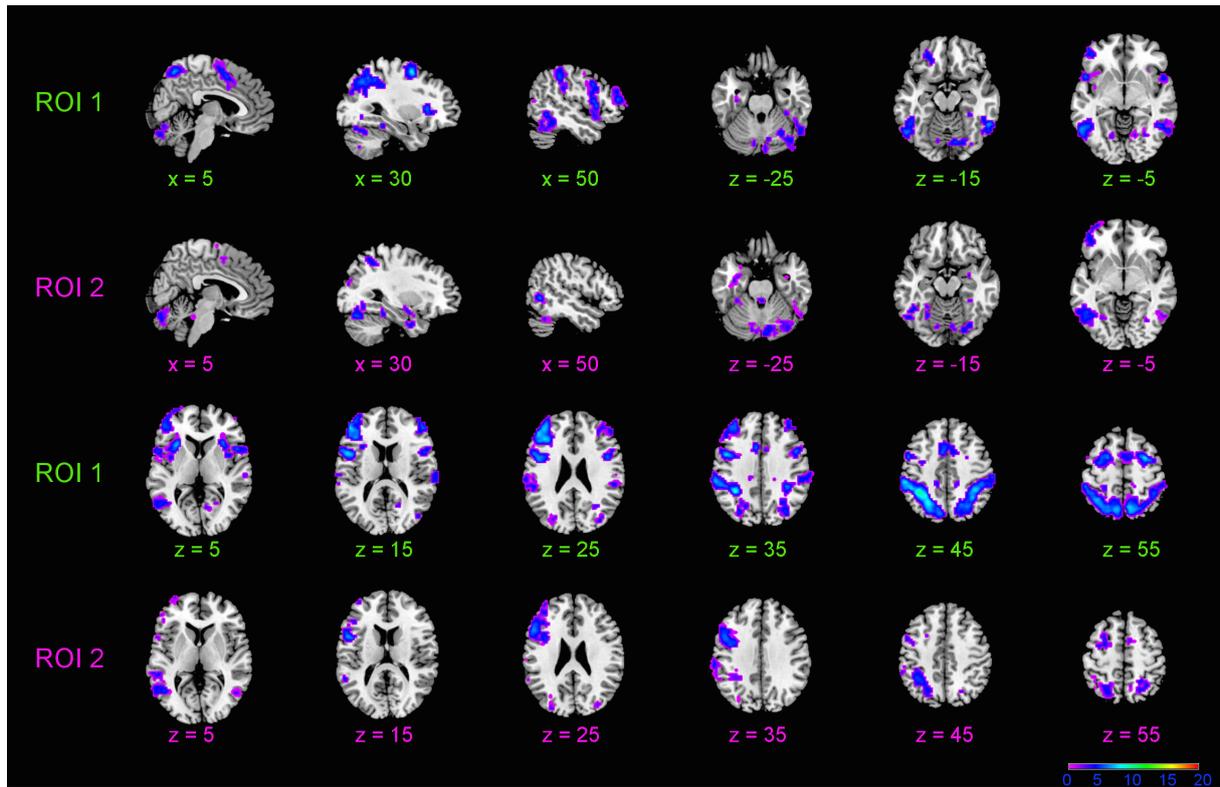


Abbildung 4: Negative Funktionelle Konnektivität von ROI 1 und ROI 2. Rechte Hemisphäre. Kontrast: beide Gruppen. Monte Carlo Korrektur $p < 0,001$; Cluster Schwellenwert ROI 1 \rightarrow 11; ROI 2 \rightarrow 9. Koordinaten in MNI space.

3.2.2.1 Tabelle Negative Korrelationen ROI 1

Gehirnstruktur	H	Clustergröße (voxel)	Z-Wert (peak)	p-Wert (unkorr.)	MNI Koordinaten (mm)		
					x	y	z
Inferiores Parietalläppchen	L	1331	Inf 7.04	<.001 <.001	-36	-45	42
	L				-30	-54	48
	L				-48	-39	39
	L				-51	-39	54
Superiores Parietalläppchen	L		6.85	<.001	-24	-60	45
	L				-27	-63	48
Gyrus	L				-60	-33	39

Supramarginalis							
Precuneus	L				-9	-66	57
	L				-12	-63	63
	L				-12	-63	51
	L				-9	-72	48

Gyrus Frontalis							
Medialis	L	1275	6.71	<.001	-39	45	27
	L				-45	39	27
	L				-33	33	30
Gyrus Präzentralis	L		6.45	<.001	-48	3	33
Gyrus Frontalis							
Inferior	L		6.25	<.001	-48	42	15
	L				-39	30	24
	L				-51	9	15
	L				-45	6	18
	L				-45	27	24
	L				-54	9	21
Insula	L				-30	18	6

Precuneus	R	1062	6.15	<.001	9	-66	54
	R				9	-72	54
Inferiores							
Parietalläppchen	R		6.06	<.001	39	-42	45
	R		5.85	<.001	36	-54	45
Superiores							
Parietalläppchen	R				18	-63	48
Gyrus Occipitalis							
Superior	R				27	-63	42
Gyrus Occipitalis							
Medialis	R				36	-75	30
Gyrus							
Supramarginalis	R				48	-36	45
	R				54	-30	27
	R				66	-24	33
	R				63	-27	45

Gyrus Frontalis							
Medialis	R	462	6.53	<.001	30		57
Gyrus Frontalis							
Superior	R				27	3	54
	R				27	-6	57
Medialer zingulärer							
Kortex	L		5.45	<.001	-6	12	36

Supplementär- motorischer Kortex	R		5.18	<.001	9	6	51
	L				-6	9	48
	R					-6	69
	R				3	-3	66
	L				-6	15	48
	R				3		60
	L				-3	-9	72

Broca-Areal (Areal 44)	R	330	5.55	<.001	45	6	30
	R				54	9	
Insula	R		5.16	<.001	33	21	6
	R				39	3	3
Gyrus Frontalis Inferior	R		4.9	<.001	51	9	12
	R				51	12	6
	R				63	15	3
	R				51	15	27
	R				57	15	15
	R				60	18	21
Temporalpol	R				51	15	-12

Gyrus Temporalis Inferior	L	322	5.63	<.001	-57	-60	-9
	L		4.83	<.001	-48	-51	-9
Gyrus Temporalis Medialis	L				-54	-57	-3

Gyrus Frontalis Medialis	L	248	5.92	<.001	-27		63
	L				-24	3	60
	L		4.95	<.001	-30	3	54
Gyrus Präzentralis	L		4.91	<.001	-33	-6	54
	L				-33	-6	45

Gyrus Temporalis Inferior	R	225	5.59	<.001	57	-51	-15
	R		4.87	<.001	60	-60	-6
	R		4.81	<.001	57	-60	-18
	R				48	-54	-6
	R				48	-45	-21
Gyrus Temporalis Medialis	R				57	-48	-3

Cerebellum Lobule VIIa	R				51	-63	-27
<hr/>							
Cerebellum Lobule VI	R	211	4.64	<.001	12	-78	-18
	R		4.44	<.001	27	-60	-30
	R				21	-75	-18
	R				6	-81	-27
	R				9	-69	-27
Cerebellum Lobule VIIa	R		4.49	<.001	9	-84	-30
	R				36	-75	-21
	R				39	-69	-27
	R				42	-84	-24
	R				15	-72	-36
Cerebellum Lobule VIIb	R				27	-69	-48
<hr/>							
Gyrus Frontalis Medialis	R	180	5.06	<.001	51	42	15
	R		4.66	<.001	39	48	33
	R				48	48	15
	R		4.33	<.001	45	54	15
	R				48	42	27
	R				42	51	21
	R				33	39	24
<hr/>							
Gyrus Orbitalis Medialis	L	58	4.3	<.001	-27	48	-18
	L		4.09	<.001	-24	39	-18
	L				-21	42	-21
	L		3.81	<.001	-21	30	-18
<hr/>							
Gyrus Temporalis Superior	R	55	4.56	<.001	66	-27	12
	R				66	-21	15
	R		3.94	<.001	60	-24	6
Gyrus Supramarginalis	R		4.18	<.001	69	-18	18
<hr/>							
Gyrus Lingualis	R	52	4.39	<.001	15	-66	
Gyrus Calcarinus	R		3.64	<.001	18	-63	12
	R				21	-69	9

	R		3.48	<.001	27	-54	9
Gyrus Lingualis Cerebellum Lobule VI	L	46	4.28	<.001	-15	-66	-9
	L		4.13	<.001	-9	-75	-33
	L		4.08	<.001	-9	-75	-24
Medialer zingulärer Kortex	R	39	4.3	<.001	15	-27	42
	R				15	-33	39
Parazentrales Läppchen	R		3.74	<.001	15	-36	51
Parazentrales Läppchen	L	28	4.98	<.001	-15	-30	39
Gyrus Fusiformis Cerebellum Lobule V	R	17	4.73	<.001	30	-39	-15
	R		3.82	<.001	33	-36	-27
Lingual Gyrus Lingualis	R	16	3.69	<.001	27	-60	-3
	R		3.97	<.001	33	-66	-3
Superiores Parietalläppchen	L	9	4.15	<.001	-30	-45	66
Gyrus Fusiformis	L	9	3.62	<.001	-30	-18	-27
	L				-33	-12	-30

Tabelle 4: Ergebnisse der Negativen funktionellen Konnektivität von ROI 1. Ausgelesen mit SPM8 in MATLAB. Monte Carlo Korrektur $p < 0,001$ und Cluster Schwellenwert 11. *H* (Hemisphäre); *R* (rechte Hemisphäre); *L* (linke Hemisphäre); *MNI* (Montreal Neurological Institute stereotactic space); *mm* (Millimeter).

3.2.2.2 Tabelle Negative Korrelationen ROI 2

Gehirnstruktur	H	Clustergröße (voxel)	Z-Wert (peak)	p-Wert (unkorr.)	MNI Koordinaten (mm)		
					x	y	z
Gyrus Frontalis Inferior		701	5.84	<.001	-51	9	15
	L		5.67	<.001	-54	21	27
	L		5.56	<.001	-36	63	
	L				-45	15	33
	L				-57	12	21
	L				-36	6	24
	L				-42	42	-6
Gyrus Präzentralis	L			-45	3	39	
	L			-36		33	
	L			-42	-3	36	
Gyrus Orbitalis	L			-48	51	-3	
<hr/>							
Inferiores Parietalläppchen	L	349	4.71	<.001	-30	-54	48
	L		4.70	<.001	-36	-45	42
Precuneus	L		4.45	<.001	-15	-63	66
	L				-12	-60	69
Superiores Parietalläppchen	L				-27	-60	60
	L				-21	-66	54
	L				-21	-63	42
	L				-21	-60	66
	L				-27	-57	54
	L				-18	-72	51
	L				-21	-54	48
<hr/>							
Gyrus Temporalis Medialis	L	349	5.09	<.001	-48	-57	-3
	L				-48	-60	3
	L				-57	-63	9
	L				-60	-57	6
Gyrus Fusiformis	L		5.05	<.001	-42	-54	-12
	L				-39	-57	-9
	L				-27	-63	-6
	L				-24	-57	-15
Gyrus Temporalis Inferior	L		4.88	<.001	-48	-66	-9

	L				-51	-60	-12
Gyrus Temporalis Superior	L				-57	-48	15

Cerebellum							
Lobule VI	R	265	5.52	<.001	24	-78	-18
	R		4.70	<.001	33	-66	-21
	R		4.47	<.001	24	-66	-30
	R				9	-81	-21
	R				12	-72	-24
Cerebellum							
Lobule VIIa	R				12	-81	-33
	R				42	-66	-27
Cerebellum							
Lobule VIIb	R				12	-72	-33
Vermis Lobule VI	R				6	-78	-27
Gyrus Fusiformis	R				30	-72	-9
	R				30	-66	-6

Superiores							
Parietalläppchen	R	116	4.48	<.001	21	-51	54
	R		4.18	<.001	21	-63	51
	R				15	-57	69
Inferiores							
Parietalläppchen	R		4.18	<.001	30	-51	51
Precuneus	R				12	-60	66

Gyrus Frontalis							
Medialis	L	101	4.22	<.001	-27	9	54
	L				-24	9	48
	L				-30	6	60
	L				-24	3	57
	L				-27		63
	L		3.53	<.001	-27		51
	L				-18	-3	54
Gyrus Präzentralis	L		4.17	<.001	-33		60

Gyrus							
Supramarginalis	L	67	4.70	<.001	-60	-30	39
	L		3.60	<.001	-54	-30	30
	L				-60	-39	36
Inferiores							
Parietalläppchen	L		3.58	<.001	-57	-42	45
	L				-54	-48	36

Gyrus Temporalis Medialis	R	48	5.50	<.001	51	-60	
Gyrus Temporalis Inferior	R		3.38	<.001	48	-54	-6
Gyrus Temporalis Inferior	L	48	5.06	<.001	-42	-18	-30
Gyrus Fusiformis	L		4.40	<.001	-36	-12	-27
Amygdala	L		4.07	<.001	-27	-3	-21
Gyrus Para-hippocampalis	L				-27	-3	-30
Cerebellum Lobule VI	L	40	3.78	<.001	-3	-72	-21
	L		3.72	<.001	-6	-81	-24
	L		3.64	<.001	-12	-75	-27
	L				-15	-75	-15
	L				-12	-69	-24
Cerebellum Lobule VIIa	L				-12	-75	-33
Gyrus Para-hippocampalis	R	32	4.69	<.001	30		-33
Gyrus Fusiformis	R		4.15	<.001	36	-6	-33
Gyrus Frontalis Superior	L	29	4.22	<.001	-12		78
Supplementär-motorischer Kortex	R		3.68	<.001	3	-6	69
	L		3.36	<.001	-9	-9	75
Gyrus Occipitalis Medialis	L	28	3.92	<.001	-30	-72	30
	L		3.91	<.001	-27	-87	27
Gyrus Temporalis Medialis	L	24	4.15	<.001	-54	-39	6
	L		3.54	<.001	-63	-36	6
	L				-51	-45	6
Gyrus Fusiformis	L	21	3.66	<.001	-33	-36	-24

	L				-27	-39	-21
	L		3.43	<.001	-24	-48	-12
<hr/>							
Cerebellum							
Lobule VIIa	R	21	4.14	<.001	54	-57	-27
	R				48	-54	-27
	R		3.69	<.001	48	-48	-30
Gyrus Temporalis Inferior	R		3.29	<.001	45	-39	-21
<hr/>							
Gyrus Temporalis Inferior							
	R	14	3.73	<.001	3	-36	-27
	L		3.53	<.001	-9	-36	-30
<hr/>							
Temporalpol	L	14	3.96	<.001	-24	6	-30
<hr/>							
Supplementär-motorischer Kortex							
	R	12	3.91	<.001	6	3	51
	R		3.19	<.001	15	3	57
<hr/>							
Gyrus Occipitalis Medialis							
	R	11	3.84	<.001	33	-81	27
<hr/>							
Amygdala							
	R	11	3.94	<.001	30	-6	-15
	R				33	-3	-18
	R				30	-9	-9
<hr/>							
Gyrus Fusiformis							
	R	11	4.08	<.001	30	-36	-18
	R				33	-39	-21

Tabelle 5: Ergebnisse der Negativen funktionellen Konnektivität von ROI 2. Ausgelesen mit SPM8 in MATLAB. Monte Carlo Korrektur $p < 0,001$ und Cluster Schwellenwert 9. *H* (Hemisphäre); *R* (rechte Hemisphäre); *L* (linke Hemisphäre); *MNI* (Montreal Neurological Institute stereotactic space); *mm* (Millimeter).

3.3 Unterschiede jung versus älter

3.3.1 ROI 1

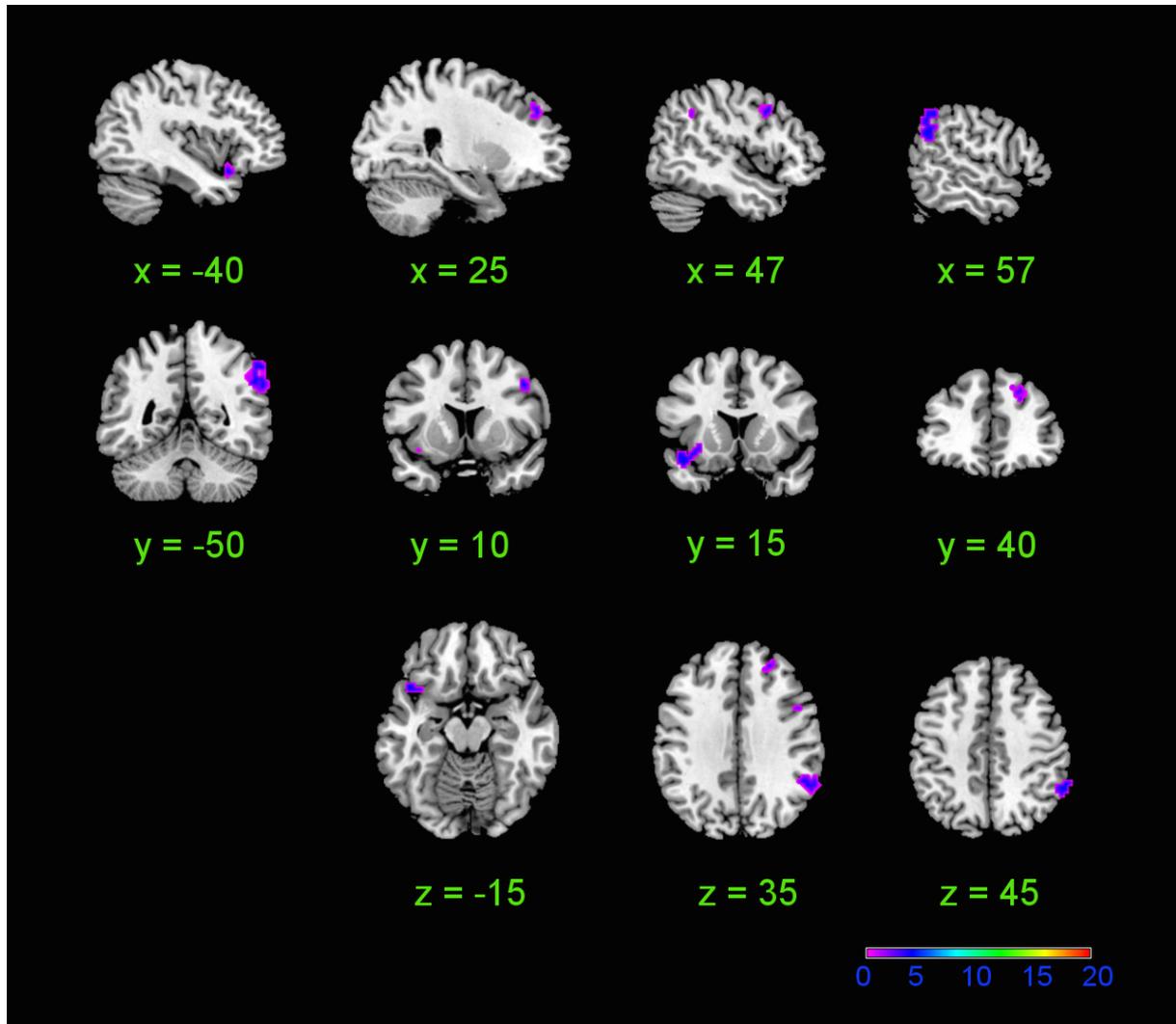


Abbildung 5: Funktionelle Konnektivität ROI 1 Gruppenanalyse. Kontrast: jung – älter. Monte Carlo Korrektur $p < 0,001$; Cluster Schwellenwert 11.

Gehirnstruktur	H	Clustergröße (voxel)	Z-Wert (peak)	p-Wert (unkorr.)	MNI Koordinaten (mm)		
					x	y	z
Inferiores Parietalläppchen	R	72	4.37	<.001	60	-48	45
	R				51	-48	39
	R				57	-54	42

Gyrus Angularis	R		4.04	<.001	54	-51	33
	R				60	-51	30
Temporalpol	L	21	4.03	<.001	-42	15	-18
Insula	L		3.46	<.001	-30	15	-6
Insula	L				-33	15	-12
Gyrus Frontalis Superior	R	14	3.42	<.001	24	42	36
Gyrus Frontalis Medialis	R	11	3.86	<.001	45	9	39

Tabelle 6: Ergebnisse der Gruppenanalyse der funktionellen Konnektivität von ROI 1. Kontrast: jung – älter. Ausgelesen mit SPM8 in MATLAB. Monte Carlo Korrektur $p < 0,001$ und Cluster Schwellenwert 11. *H* (Hemisphäre); *R* (rechte Hemisphäre); *L* (linke Hemisphäre); *MNI* (Montreal Neurological Institute stereotactic space); *mm* (Millimeter).

3.3.2 ROI 2

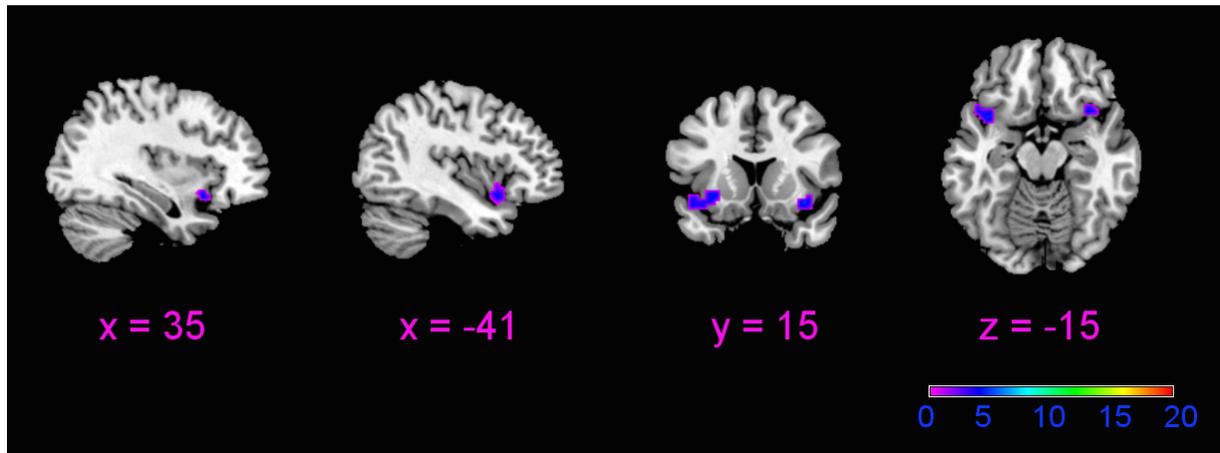


Abbildung 6: Funktionelle Konnektivität ROI 2 Gruppenanalyse. Kontrast: jung – älter. Monte Carlo Korrektur $p < 0,001$; Cluster Schwellenwert 9.

Gehirnstruktur	H	Clustergröße (voxel)	Z-Wert (peak)	p-Wert (unkorr.)	MNI Koordinaten (mm)		
					x	y	z
Insula	L	36	4.17	<.001	-39	9	-12
Insula	L		4.01	<.001	-30	15	-6
	L		3.66	<.001	-45	15	-12
Insula	R	11	4.45	<.001	36	15	-12

Tabelle 7: Ergebnisse der Gruppenanalyse der funktionellen Konnektivität von ROI 2. Kontrast: jung – älter. Ausgelesen mit SPM8 in MATLAB. Monte Carlo Korrektur $p < 0,001$ und Cluster Schwellenwert 9. *H* (Hemisphäre); *R* (rechte Hemisphäre); *L* (linke Hemisphäre); *MNI* (Montreal Neurological Institute stereotactic space); *mm* (Millimeter).

3.4 Unterschiede älter versus jung

3.4.1 ROI 1

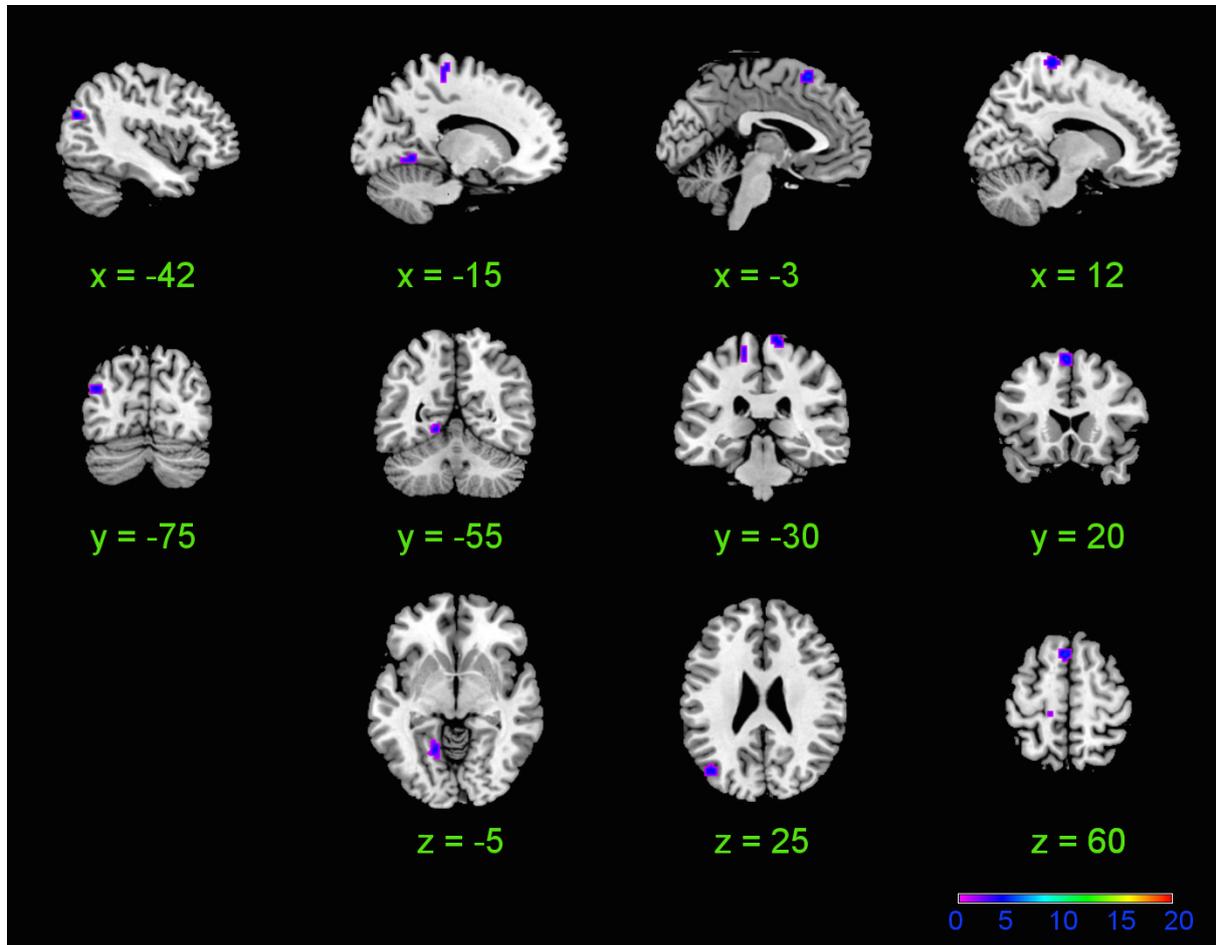


Abbildung 7: Funktionelle Konnektivität ROI 1 Gruppenanalyse. Kontrast älter – jung. Monte Carlo Korrektur $p < 0,001$; Cluster Schwellenwert 11.

Gehirnstruktur	H	Clustergröße (voxel)	Z-Wert (peak)	p-Wert (uncorr.)	MNI Koordinaten (mm)		
					x	y	z
Supplementär- motorischer Kortex	L	19	4.37	<.001	-3	18	60
Supplementär- motorischer Kortex	R	16	4.08	<.001	12	-27	75

Gyrus Lingualis	L	15	3.77	<.001	-18	-57	-3
Gyrus Occipitalis Medialis	L	13	3.93	<.001	-42	-72	27
Parazentrales Läppchen	L	9	3.89	<.001	-15	-27	72
	L		3.39	<.001	-15	-30	63

Tabelle 8: Ergebnisse der Gruppenanalyse der funktionellen Konnektivität von ROI 1. Kontrast: älter – jung. Ausgelesen mit SPM8 in MATLAB. Monte Carlo Korrektur mit $p < 0,001$ und Cluster Schwellenwert 11. *H* (Hemisphäre); *R* (rechte Hemisphäre); *L* (linke Hemisphäre); *MNI* (Montreal Neurological Institute stereotactic space); *mm* (Millimeter).

3.4.2 ROI 2

Bei der Kontrasteinstellung älter – jung bleiben bei der ROI 2 bei einer Monte Carlo Korrektur mit einem p -Wert von $< 0,001$ keine Voxel übrig, somit wurden in der älteren Gruppen keine Areale mit höherer Aktivität als bei der jüngeren Gruppe ermittelt.

4 Diskussion

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde die Funktionelle Konnektivität einer Seed-Region im perigenualen ACC in zwei verschiedenen Altersgruppen (20 - 35 J. und 60 - 75 J.) miteinander verglichen, die in der Literatur mit sozialen Prozessen assoziiert wird [10], [11], [43].

Das Ziel dieser Studie war, die Konnektivität dieser spezifischen Region im perigenualen ACC darzustellen (1), eine Konnektivitätsänderung dieser Region über die Lebensspanne zu erforschen (2), und zu ermitteln, welche Gehirnregionen von dieser Änderung betroffen sind (3).

4.1 Konnektivität

4.1.1 Positive Konnektivität

Die positiven Korrelationen der untersuchten Seed-Region betreffen unter anderem große Teile des ventro- und dorsomedialen frontalen und präfrontalen Kortex; den medialen und posterioren zingulären Kortex; die Insula; den temporalen und parietalen Kortex, den Gyrus Angularis, den Hippocampus, den Nucleus Caudatus und das Cerebellum.

Moran et al. [60] führten f-MRT Untersuchungen von jüngeren und älteren Probanden durch, während sie drei Aufgaben mit sozial-kognitiver Fragestellung lösten. Dabei fanden sie einen Rückgang vom BOLD-Signal im dorsomedialen frontalen Kortex und assoziierten dies mit einem schlechteren Ergebnis der älteren Probandengruppe. Eine niedrigere Aktivierung in diesem Bereich ließ sich in der aktuellen Studie nicht zeigen. Dies könnte zum einen mit der unterschiedlichen Methodik zu erklären sein, während Moran et al. aufgabenbezogene Aktivierungsänderungen untersuchten, wird in dieser Arbeit resting-state-Aktivität gemessen. Außerdem wurde die Konnektivität eines bestimmten Areals untersucht und nicht die bloße Aktivierung verschiedener Gehirnareale. Franco et al. [61] zeigten auf, dass außer dem Alter auch verschiedenen Bildungsniveaus beim Rückgang sozialer und kognitiver Kompetenzen eine Rolle spielen. Probanden in der älteren Gruppe mit einem höheren Bildungsniveau schnitten bei sozial-kognitiven Aufgaben nicht signifikant schlechter ab als jüngere Probanden. Diese Ergebnisse

implizieren einen protektiven Wert einer höheren Bildung im Hinblick auf soziale Fähigkeiten im Alter.

4.1.2 Negative Konnektivität

Die negativen Korrelationen bestehen zum lateral präfrontalem und prämotorischem Kortex, dorsalen ACC, lateralen parietalen Kortex, medialen occipitalem Kortex, dem Nucleus caudatus, Hirnstamm und Cerebellum.

4.2 Unterschiede zwischen den Gruppen

Obwohl die Konnektivität sehr ähnlich war, zeigten sich doch signifikante Aktivierungsunterschiede in den beiden Gruppen im Resting-state. Diese Aktivierungsunterschiede deuten auf unterschiedliche Organisation und Benutzung der zur Verfügung stehenden Gehirnressourcen in verschiedenen Lebensabschnitten hin.

In der Kontrasteinstellung „jung versus älter“ wurde eine positive Aktivierung vor allem im Bereich der Insula festgestellt. Dies trat bei der ROI 1 einseitig und bei der ROI 2 beidseitig auf.

4.2.1 Insula

Die Insula ist ein Gehirnbereich, das an Funktionen wie Bewusstsein und Emotionsregulation beteiligt ist. Eine zentrale Aufgabe dabei ist ihre Rolle im „Gating“ emotionaler und sensorischer Einflüsse. Wut, Aggressionen und Impulsivität werden unter anderem durch Verbindungen zwischen Insula und ACC reguliert. Daraus könnte man schließen, dass junge Menschen mehr kontrollierende Regulationen über ihre Emotionen benötigen und deswegen eine stärkere Verbindung und Aktivität zwischen Insula und ACC besteht. Kognitive und emotionale Funktionen, die an der Stimmungsregulierung, Entscheidungsfindung und Belohnungsverarbeitung beteiligt sind, unterliegen einer stetigen Entwicklung während der Adoleszenz und des weiteren Lebens. In jungen Jahren zeigt sich dies in einer erhöhten Impulsivität,

größerer Risikobereitschaft und einem höheren Suchtpotential [62]–[64]. Es wird angenommen, dass diese Verhaltensmuster Funktionen in kognitiven, sozialen und emotionalen Netzwerken widerspiegeln [63]. Kelly et al. beschreiben in ihrer Studie eine Entwicklung der Konnektivität von der Kindheit bis ins frühe Erwachsenenalter. Wichtige Kerngebiete des Default mode network, die sich erst im Laufe der Adoleszenz ausbilden, wurden beobachtet. Der Abwesenheit der anterior-posterioren Verbindungen bei Kindern wird eine Rolle in deren verminderten sozialen Kompetenz zugeschrieben. Daraus wurde geschlossen, dass die ältere Population ähnliche Defizite haben, da diese Verbindungen mit dem Alter schwächer zu werden scheinen.

Dass diese Konnektivität mit dem Alter schwächer wird, könnte jedoch auch daran liegen, dass die Notwendigkeit der Regulierung abnimmt, da Impulsivität und Risikoverhalten mit dem Alter abnehmen [65].

4.3 Vergleich mit anderen Studien

Die aktuelle Studie belegt, dass die Konnektivität dieser spezifischen Region im perigenualen ACC dasselbe Konnektivitätsmuster wie in vergleichbaren Studien zeigt und dass dies die Gehirnareale, die soziale Prozesse repräsentieren, miteinander vernetzt [10], [11], [43]. Somit konnten die Ergebnisse vorangehender Studien mit einer größeren Probandenanzahl reproduziert und bestätigt werden. Im Unterschied zu der Studie von Margulies et. al, die Probanden im Alter von $27,8 \pm 8$ untersucht haben [43], und Kelly et. al, die Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene untersuchten [10], wird in der vorliegenden Studie das Augenmerk auf eine andere Altersgruppe gelegt. Da die verwendeten Seed Regionen identisch sind, und die Konnektivitätsmuster den beiden vorhergehenden Studien entsprechen, kann man von einer guten Vergleichbarkeit der Arbeiten ausgehen. Somit liefert die aktuelle Studie einen wertvollen Beitrag, um die von Margulies et. al [43] beschriebenden Konnektivitätsmuster im Wandel verschiedener Altersgruppen über die Lebensspanne zu erforschen.

4.4 Limitationen

Invasive Verfahren waren für eine lange Zeit die einzige Möglichkeit, Faserverbindungen und Verknüpfungen im Gehirn darzustellen. Mit der f-MRT hat man die Möglichkeit, funktionelle Verbindungen und die Interaktion verschiedener Gehirnareale zu untersuchen, womit man eine gute räumlich-lokalisierende Betrachtung durchführen kann. Die Limitationen des f-MRTs bestehen jedoch in ihrer niedrigen zeitlichen Auflösung.

Außerdem besteht eine Unsicherheit in der indirekten Methode. Was man letztendlich misst, ist nicht die neuronale Aktivität an sich, sondern die Änderung des Blutflusses, worauf man auf neuronale Aktivität schließt. Obwohl zahlreiche Studien [3], [23]-[26] auf eine gute Korrelation dieser beiden Faktoren hinweisen, gibt es auch Stimmen, die diese Korrelation in Frage stellen [66].

Bei der Auswertung der f-MRT Daten ist außerdem kritisch zu betrachten, dass die Gehirne der Probanden normalisiert wurden. Die Umformatierung in ein Standardgehirn war nötig, um die Gruppen zusammenfassen und vergleichen zu können. Dabei können jedoch möglicherweise vor allem bei kleinen Gruppengrößen und großen Abweichungen eines individuellen Gehirns vom Standardgehirn die Gruppenergebnisse stark beeinflusst werden.

4.5 Ausblick

Der Abbau von kognitiven Funktionen scheint auch soziale Funktionen zu betreffen. Allerdings ist die Studienlage diesbezüglich etwas heterogen. Während viele Studien einen Rückgang von sozialen kognitiven Funktionen verzeichnen [67], [68], [60], sprechen andere sogar von einer Zunahme [69]. Es scheint außerdem eine Differenzierung in verschiedene Komponenten zu geben. Einige Funktionen, die ein höheres Maß an kognitiven Prozessen erfordern, verschlechtern sich mit dem Alter, andere affektive Wege scheinen nicht so sehr betroffen zu sein [70].

Einige Studien vermuten, dass mit dem Alter mehr und andere Gehirnareale rekrutiert werden, um so die degenerativen und abbauenden Prozesse zu kompensieren oder zu mildern [71]. Die vermehrte Aktivierung der älteren Gruppe in

der Kontrasteinstellung „älter versus jung“ bei der ROI 1 stützen diese These. Die Aktivierung betrifft unter anderem den medialen präfrontalen und okzipitalen Kortex, die in Studien mit Mentalizing assoziiert werden [11]. Man könnte weitere Studien mit Konnektivitätsanalysen von verschiedenen Gehirnstrukturen durchführen, die mit sozialen und emotionalen Fähigkeiten assoziiert sind und erforschen, wie und ob sich mit zunehmendem Alter Änderungen ergeben. Um weitere Aussagen diesbezüglich treffen zu können, könnte man außerdem in zukünftigen Studien bildgebende und kognitive Testungen kombinieren.

6 Literaturverzeichnis

- [1] D. Haller, G. Rimbach, and T. Grune, *Biofunktionalität der Lebensmittelinhaltsstoffe*. Berlin: Springer Spektrum, 2013, pp. 148–158.
- [2] I. J. Deary, J. Corley, A. J. Gow, S. E. Harris, L. M. Houlihan, R. E. Marioni, L. Penke, S. B. Rafnsson, and J. M. Starr, “Age-associated cognitive decline.,” *Br. Med. Bull.*, vol. 92, pp. 135–52, Jan. 2009.
- [3] L. K. Ferreira and G. F. Busatto, “Resting-state functional connectivity in normal brain aging.,” *Neurosci. Biobehav. Rev.*, vol. 37, no. 3, pp. 384–400, Jan. 2013.
- [4] K. K. Haga, Y. P. Khor, A. Farrall, and J. M. Wardlaw, “A systematic review of brain metabolite changes, measured with ¹H magnetic resonance spectroscopy, in healthy aging.,” *Neurobiol. Aging*, vol. 30, no. 3, pp. 353–63, Mar. 2009.
- [5] D. C. Park and N. Schwarz, *Cognitive Aging: A Primer*, 1. Edition. Psychology Press, 2012, pp. 3–9.
- [6] T. Grune, *Alterungsprozesse und Neurodegeneration*. Wiesbaden: Springer Spektrum, 2014.
- [7] E. L. Glisky, *Brain Aging: Models, Methods and Mechanisms*. CRC Press, 2007, p. Chapter 1.
- [8] M. Corbetta and G. L. Shulman, “Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain.,” *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 3, no. 3, pp. 201–15, Mar. 2002.
- [9] L. Wang, L. Su, H. Shen, and D. Hu, “Decoding lifespan changes of the human brain using resting-state functional connectivity MRI.,” *PLoS One*, vol. 7, no. 8, p. e44530, Jan. 2012.
- [10] A. M. C. Kelly, A. Di Martino, L. Q. Uddin, Z. Shehzad, D. G. Gee, P. T. Reiss, D. S. Margulies, F. X. Castellanos, and M. P. Milham, “Development of anterior cingulate functional connectivity from late childhood to early adulthood.,” *Cereb. Cortex*, vol. 19, no. 3, pp. 640–57, Mar. 2009.
- [11] C. D. Frith and U. Frith, “The neural basis of mentalizing.,” *Neuron*, vol. 50, no. 4, pp. 531–4, May 2006.
- [12] D. A. Gusnard and M. E. Raichle, “Searching for a baseline. Functional imaging and the resting human brain,” *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 2, no. October, pp. 685–694, 2001.
- [13] M. D. Fox and M. E. Raichle, “Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging.,” *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 8, no. 9, pp. 700–11, Sep. 2007.

- [14] S. M. Smith, P. T. Fox, K. L. Miller, D. C. Glahn, P. M. Fox, C. E. Mackay, N. Filippini, K. E. Watkins, R. Toro, A. R. Laird, and C. F. Beckmann, "Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest," *PNAS*, vol. 106, no. 31, pp. 13040–13045, 2009.
- [15] M. Greicius, "Resting-state functional connectivity in neuropsychiatric disorders.," *Curr. Opin. Neurol.*, vol. 21, no. 4, pp. 424–30, Aug. 2008.
- [16] J. S. Damoiseaux, C. F. Beckmann, E. J. S. Arigita, F. Barkhof, P. Scheltens, C. J. Stam, S. M. Smith, and S. a R. B. Rombouts, "Reduced resting-state brain activity in the 'default network' in normal aging.," *Cereb. cortex*, vol. 18, no. 8, pp. 1856–64, Aug. 2008.
- [17] J.-T. Wu, H.-Z. Wu, C.-G. Yan, W.-X. Chen, H.-Y. Zhang, Y. He, and H.-S. Yang, "Aging-related changes in the default mode network and its anti-correlated networks: a resting-state fMRI study.," *Neurosci. Lett.*, vol. 504, no. 1, pp. 62–7, Oct. 2011.
- [18] R. L. Buckner, a Z. Snyder, a L. Sanders, M. E. Raichle, and J. C. Morris, "Functional brain imaging of young, nondemented, and demented older adults.," *J. Cogn. Neurosci.*, vol. 12 Suppl 2, pp. 24–34, Jan. 2000.
- [19] H. Walter, *Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie: Methodische Grundlagen und Klinische Anwendungen*. Schattauer Verlag, 2005, pp. 23–30.
- [20] P. A. Bandettini, R. M. Birn, and K. M. Donahue, "Functional MRI Background, Methodology, Limits and Implementation.pdf," in *Handbook of Psychophysiology*, 2nd ed., New York: Cambridge University Press 2000, 2000, pp. 978–1014.
- [21] T. J. Kimberley and S. M. Lewis, "Understanding neuroimaging.," *Phys. Ther.*, vol. 87, no. 6, pp. 670–83, Jun. 2007.
- [22] R. B. Buxton, "The physics of functional magnetic resonance imaging (fMRI)," *Reports Prog. Phys.*, vol. 76, no. September, 2013.
- [23] N. K. Logothetis, "The underpinnings of the BOLD functional magnetic resonance imaging signal.," *J. Neurosci.*, vol. 23, no. 10, pp. 3963–71, May 2003.
- [24] C. Roy and S. C., "On the regulation of the blood-supply of the brain," *J. Physiol.*, vol. 11, no. January, pp. 85–108, 1890.
- [25] B. Biswal, F. Z. Yetkin, V. M. Haughton, and J. S. Hyde, "Functional Connectivity in the Motor Cortex of Resting Human Brain Using Echo-Planar MRI," *Magn. Reson. Med.*, vol. 34, no. 4, pp. 537–541, 1995.
- [26] L. Minati, M. Grisoli, and M. G. Bruzzone, "MR spectroscopy, functional MRI, and diffusion-tensor imaging in the aging brain: a conceptual review.," *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.*, vol. 20, no. 1, pp. 3–21, Mar. 2007.

- [27] A. Z. Snyder and M. E. Raichle, "A brief history of the resting state: the Washington University perspective.,", *Neuroimage*, vol. 62, no. 2, pp. 902–10, Aug. 2012.
- [28] C. E. Pizoli, M. N. Shah, A. Z. Snyder, J. S. Shimony, and D. D. Limbrick, "Resting-state activity in development and maintenance of normal brain function," *PNAS*, vol. 108, no. 28, pp. 2–7, 2011.
- [29] D. P. Auer, "Spontaneous low-frequency blood oxygenation level-dependent fluctuations and functional connectivity analysis of the 'resting' brain.,", *Magn. Reson. Imaging*, vol. 26, no. 7, pp. 1055–64, Sep. 2008.
- [30] M. D. Greicius, K. Supekar, V. Menon, and R. F. Dougherty, "Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network.,", *Cereb. Cortex*, vol. 19, no. 1, pp. 72–78, Jan. 2009.
- [31] Y. I. Sheline, J. L. Price, Z. Yan, and M. A. Mintun, "Resting-state functional MRI in depression unmasks increased connectivity between networks via the dorsal nexus," *PNAS*, vol. 107, no. 24, pp. 11020–11025, 2010.
- [32] K. R. A. Van Dijk, T. Hedden, A. Venkataraman, K. C. Evans, S. W. Lazar, and R. L. Buckner, "Intrinsic Functional Connectivity As a Tool For Human Connectomics : Theory , Properties , and Optimization," *J. Neurophysiol.*, vol. 103, pp. 297–321, 2010.
- [33] J.-C. Dreher, A. Meyer-Lindenberg, P. Kohn, and K. F. Berman, "Age-related changes in midbrain dopaminergic regulation of the human reward system.,", *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 105, no. 39, pp. 15106–11, Sep. 2008.
- [34] J. Persson, C. Lustig, J. K. Nelson, and P. a Reuter-Lorenz, "Age differences in deactivation: a link to cognitive control?," *J. Cogn. Neurosci.*, vol. 19, no. 6, pp. 1021–32, Jun. 2007.
- [35] N. Raz and K. M. Rodrigue, "Differential aging of the brain: patterns, cognitive correlates and modifiers.,", *Neurosci. Biobehav. Rev.*, vol. 30, no. 6, pp. 730–48, Jan. 2006.
- [36] A. Marschner, T. Mell, I. Wartenburger, A. Villringer, F. M. Reischies, and H. R. Heekeren, "Reward-based decision-making and aging.,", *Brain Res. Bull.*, vol. 67, no. 5, pp. 382–90, Nov. 2005.
- [37] J. Persson, C.-Y. C. Sylvester, J. K. Nelson, K. M. Welsh, J. Jonides, and P. a Reuter-Lorenz, "Selection requirements during verb generation: differential recruitment in older and younger adults.,", *Neuroimage*, vol. 23, no. 4, pp. 1382–90, Dec. 2004.
- [38] W. Koch, S. Teipel, S. Mueller, K. Buerger, a L. W. Bokde, H. Hampel, U. Coates, M. Reiser, and T. Meindl, "Effects of aging on default mode network activity in resting state fMRI: does the method of analysis matter?," *Neuroimage*, vol. 51, no. 1, pp. 280–7, May 2010.

- [39] M. D. Greicius, B. Krasnow, A. L. Reiss, and V. Menon, "Functional connectivity in the resting brain : A network analysis of the default mode hypothesis," *PNAS*, vol. 100, no. 1, 2003.
- [40] M. E. Raichle, A. M. Macleod, A. Z. Snyder, W. J. Powers, D. A. Gusnard, and G. L. Shulman, "A default mode of brain function," *PNAS*, vol. 98, no. 2, pp. 676–682, 2001.
- [41] K. Brodmann, *Brodmann's Localization in the Cerebral Cortex*. New York: Springer, 2006, pp. 124–135.
- [42] L. Koski and T. Paus, "Functional connectivity of the anterior cingulate cortex within the human frontal lobe : a brain-mapping meta-analysis," *Exp. Brain Res.*, vol. 133, no. 1, pp. 55–65, 2000.
- [43] D. S. Margulies, a M. C. Kelly, L. Q. Uddin, B. B. Biswal, F. X. Castellanos, and M. P. Milham, "Mapping the functional connectivity of anterior cingulate cortex.," *Neuroimage*, vol. 37, no. 2, pp. 579–88, Aug. 2007.
- [44] B. W. Haas, K. Omura, R. T. Constable, and T. Canli, "Interference produced by emotional conflict associated with anterior cingulate activation," *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.*, vol. 6, no. 2, pp. 152–156, 2006.
- [45] M. Beckmann, H. Johansen-Berg, and M. F. S. Rushworth, "Connectivity-based parcellation of human cingulate cortex and its relation to functional specialization.," *J. Neurosci.*, vol. 29, no. 4, pp. 1175–90, Jan. 2009.
- [46] T. E. J. Behrens, L. T. Hunt, M. W. Woolrich, and M. Fs, "Associative learning of social value," *Nature*, vol. 456, no. 7219, pp. 245–249, 2009.
- [47] S. J. Gilbert, S. Spengler, J. S. Simons, J. D. Steele, S. M. Lawrie, C. D. Frith, and P. W. Burgess, "Functional Specialization within Rostral Prefrontal Cortex (Area 10): A Meta-analysis," *J. Cogn. Neurosci.*, vol. 18, no. 6, pp. 932–948, 2006.
- [48] U. Frith and C. D. Frith, "Development and neurophysiology of mentalizing," *R. Soc.*, no. February, pp. 459–473, 2003.
- [49] N. Raz, F. M. Gunning, D. Head, J. H. Dupuis, J. Mcquain, S. D. Briggs, W. J. Loken, E. Allen, and J. D. Acker, "Selective Aging of the Human Cerebral Cortex Observed in Vivo : Differential Vulnerability of the Prefrontal Gray Matter," *Cereb. cortex*, no. May, pp. 268–282, 1997.
- [50] C. D. Good, I. S. Johnsrude, J. Ashburner, R. N. A. Henson, K. J. Friston, and R. S. J. Frackowiak, "A Voxel-Based Morphometric Study of Ageing in 465 Normal Adult Human Brains," *Neuroimage*, vol. 36, no. 14, pp. 21–36, 2001.
- [51] E. R. Sowell, B. S. Peterson, P. M. Thompson, S. E. Welcome, A. L. Henkenius, and A. W. Toga, "Mapping cortical change across the human life span," *Nat. Neurosci.*, vol. 6, no. 3, pp. 309–315, 2003.

- [52] C. Lebel, S. Caverhill-godkewitsch, and C. Beaulieu, "NeuroImage Age-related regional variations of the corpus callosum identified by diffusion tensor tractography," *Neuroimage*, vol. 52, no. 1, pp. 20–31, 2010.
- [53] C. Lebel, M. Gee, R. Camicioli, M. Wieler, W. Martin, and C. Beaulieu, "NeuroImage Diffusion tensor imaging of white matter tract evolution over the lifespan," *Neuroimage*, vol. 60, no. 1, pp. 340–352, 2012.
- [54] L. T. Westlye, K. B. Walhovd, A. M. Dale, A. Bjørnerud, P. Due-tønnessen, A. Engvig, C. K. Tamnes, and Y. Østby, "Life-Span Changes of the Human Brain White Matter : Diffusion Tensor Imaging (DTI) and Volumetry," *Cereb. cortex*, no. September, pp. 2055–2068, 2010.
- [55] S. Sala, F. Agosta, E. Pagani, M. Copetti, G. Comi, and M. Filippi, "Microstructural changes and atrophy in brain white matter tracts with aging," *NBA*, vol. 33, no. 3, pp. 488–498.e2, 2012.
- [56] A. Weissenbacher, C. Kasess, F. Gerstl, R. Lanzenberger, E. Moser, and C. Windischberger, "Correlations and anticorrelations in resting-state functional connectivity MRI: a quantitative comparison of preprocessing strategies.," *Neuroimage*, vol. 47, no. 4, pp. 1408–16, Oct. 2009.
- [57] M. D. Fox, D. Zhang, A. Z. Snyder, and M. E. Raichle, "The Global Signal and Observed Anticorrelated Resting State Brain Networks," *J. Neurophysiol.*, vol. 101, no. APRIL, pp. 3270–3283, 2009.
- [58] M. H. Lee, C. D. Smyser, and J. . Shimony, "Resting-State fMRI : A Review of Methods and Clinical Applications," *Am. J. Neuroradiol.*, vol. October, pp. 1866–1872, 2013.
- [59] D. M. Amodio and C. D. Frith, "Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition.," *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 7, no. 4, pp. 268–77, Apr. 2006.
- [60] J. M. Moran, E. Jolly, and J. P. Mitchell, "Social-cognitive deficits in normal aging.," *J. Neurosci.*, vol. 32, no. 16, pp. 5553–61, Apr. 2012.
- [61] M. G. Franco and P. K. Smith, "Theory of Mind, Old Age, and Educational Opportunity in Colombia," *Int. J. Aging Hum. Dev.*, vol. 77, no. 2, pp. 107–125, Jan. 2013.
- [62] M. Ernst, E. E. Nelson, S. Jazbec, E. B. McClure, C. S. Monk, E. Leibenluft, J. Blair, and D. S. Pine, "Amygdala and nucleus accumbens in responses to receipt and omission of gains in adults and adolescents.," *NeuroImage*, vol. 25, no. 4, pp. 1279–91, 01-May-2005.
- [63] L. Steinberg, "Cognitive and affective development in adolescence.," *Trends in cognitive sciences*, vol. 9, no. 2, pp. 69–74, Mar-2005.
- [64] B. J. Casey, R. M. Jones, and H. T. A., "The Adolescent Brain," *Ann. New York Acad. Sci.*, vol. March, pp. 111–126, 2008.

- [65] L. Steinberg, D. Albert, E. Cauffman, M. Banich, S. Graham, and J. Woolard, "Age differences in sensation seeking and impulsivity as indexed by behavior and self," *Dev. Psychol.*, vol. 44, no. 6, pp. 1764–1778, 2008.
- [66] Y. B. Sirotin and A. Das, "Anticipatory haemodynamic signals in sensory cortex not predicted by local neuronal activity.," *Nature*, vol. 457, no. 7228, pp. 475–9, Jan. 2009.
- [67] J. Kemp, O. Després, F. Sellal, and A. Dufour, "Theory of Mind in normal ageing and neurodegenerative pathologies.," *Ageing Res. Rev.*, vol. 11, no. 2, pp. 199–219, Apr. 2012.
- [68] J. D. Henry, L. H. Phillips, T. Ruffman, and P. E. Bailey, "A meta-analytic review of age differences in theory of mind.," *Psychol. Aging*, vol. 28, no. 3, pp. 826–39, Sep. 2013.
- [69] M. Pardini and P. F. Nichelli, "Age-related decline in mentalizing skills across adult life span.," *Exp. Aging Res.*, vol. 35, no. 1, pp. 98–106, 2009.
- [70] C. Duval, P. Piolino, A. Bejanin, F. Eustache, and B. Desgranges, "Age effects on different components of theory of mind.," *Conscious. Cogn.*, vol. 20, no. 3, pp. 627–42, Sep. 2011.
- [71] J. M. Moran, "Lifespan development: the effects of typical aging on theory of mind.," *Behav. Brain Res.*, vol. 237, pp. 32–40, Jan. 2013.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sa Luo, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Funktionelle Konnektivität des perigenualen ACC über die Lebensspanne“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Curriculum Vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Ich möchte meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Jürgen Gallinat für das spannende Thema und die Möglichkeit danken, dass ich meine Promotion in seiner Klinik durchführen konnte.

Besonderer Dank gilt vor allem meinen Betreuern Tobias Gleich und Robert Lorenz für die sehr engagierte, wissenschaftliche Betreuung, Begleitung, gute Ratschläge und Geduld.

Meinen Eltern und meinem Mann danke ich für die Motivation und den Glauben an mich und ihre Unterstützung, mit der sie mir immer zur Seite stehen.

Ich danke allen Probanden für ihre Teilnahme an der Studie.