Aus dem Institut für Anatomie I der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf Direktorin: Univ. Prof. Dr. med. Dr. rer. pol. Svenja Caspers

Einfluss der normalen Variation des Lebermetabolismus auf Morphologie und Funktion des alternden Gehirns im Menschen

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Vorgelegt von

Von Christian Philipp Masur

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. Nikolaj Klöcker Erstgutachter: Prof. Dr. Dr. Svenja Caspers Zweitgutachter: Prof. Dr. Simon Eickhoff

Abstract (englisch)

Liver dysfunction may have a crucial impact on brain structure and function, e.g., in hepatic encephalopathy (HE) with decreases in brain volume, functional connectivity and cognitive performance. A major pathophysiology of HE is glial cell dysfunction, impairment of axonal growth, and neuronal death due to high levels of ammonia, a product of protein degradation metabolized to urea via the urea cycle. Dysfunctions of urea cycle enzymes have been reported, e.g., due to alcohol, toxins, metabolism, or genetic defects, leading to accumulation of urea precursors. The question arises if normal liver function could also have an impact on brain morphology and functional connectivity. We therefore analysed the relation between blood levels of GPT and GOT (overall liver function); y-GT (alcohol consumption); urea nitrogen (UREA; urea cycle functioning) and cognitive performance, brain surface structure (using a local cortical folding index as measure), as well as functional resting-state connectivity in a cohort of older adults (N = 554; age: 55-85 years) adducted from the 1000BRAINS study. These subjects performed neurological testing and underwent structural and functional resting-state neuroimaging. First, the local gyrification index (LGI) as a measure of local brain atrophy was calculated using FreeSurfer and brought into relation with the liver parameters. Brain regions with significant changes in LGI were used for subsequent seed-based resting state functional connectivity analysis. While no results for GOT and GPT were found, there was a negative correlation between γ -GT and LGI in the left hemisphere. In contrast, UREA was positively correlated to LGI in sensorimotor cortex bilaterally and right parietal and visual cortex implying that a weak urea cycle in a healthy liver may already have an impact on brain morphology. Affected brain regions are among those found in HE, i.e. motor and dorsal visual regions; and LGI decreases partially showed hemispheric asymmetries. Urea cycle disorders have been reported to show an asymmetrical impact on brain structure, in contrast to symmetrical findings in HE. Additionally, results for functional connectivity showed interesting findings: most positive results (increased functional connectivity) are only intrahemispheric, whereas decreased functional connectivity could be found especially between seed regions and effected areas across hemispheres. These findings accord with known functional aging theories and might explain why there are changes in morphology, as well as in functional connectivity, but yet without having impact on cognitive performance.

Abstract (deutsch)

Leberinsuffizienz und -zirrhose üben einen schweren Effekt auf die Gehirnstruktur sowie -funktion aus. Hierbei liefert vor allem die hepatische Enzephalopathie seit stetig neue Informationen und Ergebnisse zu abnehmendem Jahrzehnten Hirnvolumen, Verlust der funktionellen Konnektivität und geistiger Leistung. Ein großer pathophysiologischer Mechanismus ist hierbei die gliale Zelldysfunktion, die Einschränkung des axonalen Wachstums und der Zelltod, hervorgerufen durch Ammoniak. Ammoniak ist ein Produkt des Harnstoffzyklus, das durch die Leber entgiftet und schließlich über die Niere ausgeschieden wird. Dysfunktionen werden in der Literatur häufig beschrieben: ausgelöst durch Alkohol, Giftstoffe, Metabolismus oder genetische Defekte führen sie zur Akkumulation von Harnstoffvorstufen, wie beispielsweise dem neurotoxischen Ammoniak. Es stellt sich nun die Frage, ob sich bereits bei einer normalen Leberfunktion ein Einfluss auf das menschliche Gehirn findet und zu Veränderungen in Morphologie und Funktion führt. In dieser Studie haben wir deshalb den Einfluss der Leberwerte GPT und GOT (allgemeine Leberfunktion); y-GT (Parameter des oxidativen Stresses durch beispielsweise Alkohol); Harnstoff (Synthesefunktion), die kognitive Funktion, die kortikale Faltung sowie die Resting-State-Konnektivität in einer Kohorte aus älteren Personen der 1000BRAINS Studie analysiert (N = 554; Alter 55-85 Jahre). Diese Probandinnen und Probanden nahmen an ausgiebigen neurologischen Tests sowie strukturellen und funktionellen MRT-Aufnahmen teil. Zuerst wurde die lokale kortikale Faltung local gyrification index) mittels FreeSurfer ermittelt und mit den (LGI: Leberparametern korreliert. Hirnregionen mit signifikanten Veränderungen des LGI wurden anschließend als Ausgangspunkte einer funktionellen Konnektivitätsanalyse genutzt. GOT und GPT zeigten hierbei keinerlei signifikante Veränderungen. Bei y-GT zeigte sich eine negative Korrelation des LGI in der linken Hemisphäre. Harnstoff verhält sich hierbei entgegengesetzt: Je mehr Harnstoff die Probandinnen und Probanden im Blut haben, desto größer fällt der LGI in den sensomotorischen Arealen beider Hemisphären sowie dem rechten parietalen und visuellen Kortex aus, was bereits ein erstes Anzeichen dafür sein kann, dass auch ein schwächerer Harnstoffzyklus bereits zu morphologischen Veränderungen des Gehirns führen kann. Die in dieser Studie erstellten Ergebnisse stimmen mit denen der Forschung zur Hepatischen Enzephalopathie (HE) überein, wie beispielsweise Veränderungen

ii

der motorischen oder dorsal-visuellen Regionen. Harnstoffzyklusstörungen zeigen hierbei teils asymmetrische Veränderungen, im Gegensatz zu symmetrischen Veränderungen bei der HE. Zusätzlich gab es interessante Ergebnisse der Konnektivitätsanalysen: Die meisten positiven Ergebnisse (zunehmende funktionelle Konnektivität) zeigen sich innerhalb einer Hemisphäre, wohingegen abnehmende Konnektivität zwischen den Hemisphären gefunden wurde. Diese Ergebnisse stimmen mit bekannten neurokognitiven Modellen überein und könnten erklären, wieso es zwar signifikante Veränderungen der Morphologie und der funktionellen Konnektivität gibt, diese sich aber noch nicht auf die kognitive Leistung auswirken.

Inhaltsverzeichnis

Abstract (englisch)	i
Abstract (deutsch)	ii
Einleitung	6
Die Bedeutung der Leber	6
Entstehung und Bedeutung der Gyrifizierung	7
Bedeutung der Leberfunktion für das Gehirn	8
Klinik und Diagnose der hepatischen Enzephalopathie	8
Pathophysiologische Grundlagen	10
Bildgebung des Gehirns bei funktioneller Leberinsuffizienz	12
Hypothesen und Ziele der Forschungsarbeit	15
Gliederung der Arbeit	16
Material und Methoden	
Auswahl der Stichprobe	
Auswahl von Blutwerten	19
Neuropsychologische Testung	21
Erfassung der MRT-Bilder	23
Vorverarbeitung	24
Strukturelle Analyse	24
Berechnung des Gyrifizierungsindex	25
Resting-State-Analyse	27
Statistische Auswertungen	29
Statistische Analyse der kortikalen Struktur mit QDEC	29
Statistische Analyse der funktionellen Konnektivität	
Ergebnisse	
Zusammenhang zwischen Leberfunktion und Gehirnstruktur	
Analyse der funktionellen Konnektivität	
Diskussion	
Lokaler Gyrifizierungsindex und γ-GT	
Lokaler Gyrifizierungsindex und Harnstoff	45
Funktionelle Konnektivitätsanalyse	47
Funktionelle Konnektivität und Harnstoff	49
Funktionelle Konnektivität und γ-GT	50
Limitationen	52
Schlussfolgerung	53

Interessenskonflikte durch Mitwirkung Dritter	54
Quellenverzeichnis	55
Danksagung	69

Einleitung

Die Bedeutung der Leber

Die Bedeutung der Leber als zentrales Organ des menschlichen Organismus wurde bereits im antiken Griechenland verstanden. So wurde dieses Organ schon in den Büchern von Hippokrates als Wurzel aller Venen und Quelle von Blut und Wärme bezeichnet (Higgins, 2016). In der weiteren Geschichte der Medizin wurde es ein wichtiger Bestandteil der Viersäftelehre, die sich über viele Jahrhunderte weiterentwickelte und stark zum Verständnis der heutigen Medizin beitrug. Erst im 17. Jahrhundert wurde durch William Harvey die These der Leber als Ursprung aller Venen mit der Entdeckung des Blutkreislaufes widerlegt. 1761 veröffentlichte der italienische Anatom Giovanni Battista Morgagni sein Werk "De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis" (Übersetzt: Über den Sitz und die Ursachen der Krankheiten, aufgespürt durch die Anatomie) und begründet damit den Beginn der modernen Pathologie. In diesem Werk berichtete er in Form von Briefen an seine Kollegen die pathologischen Ergebnisse von bei 640 Leichenöffnungen gefundenen anatomisch krankheitsbedingten Veränderungen und zeigte in diesem Unterfangen als einer der ersten Mediziner der frühen Moderne den Zusammenhang von Leberversagen und dem kognitiven Zustand eines Patienten auf (Traynor, Mactier, Geddes, & Fox, 2006). Zu Beginn des 19. Jahrhunderts begann die Ära der experimentellen Leberforschung: Whipple et al. konnten zeigen, dass die Leber sowohl einen erheblichen Teil zur Proteinsynthese beitragen kann (Whipple & Hurwitz, 1911), als auch durch verschiedene Gifte und Medikamente in ihrer Funktion beeinträchtigt werden kann (Whipple & Hurwitz, 1911; Whipple & Speed, 1915) und auch ihre Funktion im Glucose-Haushalt des Körpers konnte im selben Jahrhundert durch Claude Bernard bewiesen werden (Baum, Dichoso, & Carlton, 1975).

Zu Beginn des 21. Jahrhunderts ist man sich gewiss, dass die Leber nicht nur die größte Drüse des menschlichen Organismus darstellt, sondern darüber hinaus eine zentrale Rolle in wichtigen Stoffwechselwegen einnimmt. Zum einen übernimmt sie viele Speicherfunktionen: Glucose wird in Form von Glykogen gespeichert, Fett in Form von Lipoproteinen, außerdem speichert die Leber Blut. Zum anderen ist die Leber an der Synthese lebenswichtiger Proteine wie Albumin, Immunglobulinen, Gerinnungsfaktoren sowie vielen Akute-Phase-Proteinen beteiligt. Darüber hinaus ist sie von zentraler Bedeutung bei der Metabolisierung sowie Eliminierung von Nährstoffen, Medikamenten, Alkohol und weiteren toxischen Stoffen (Duale Reihe Anatomie, Aumüller, 2010; Physiologie, Speckmann, 2008).

Entstehung und Bedeutung der Gyrifizierung

Die Gyrifizierung des Gehirns entstand im evolutionären Versuch, die phylogenetisch zunehmende Oberfläche in dem begrenzten Raum des Neurokraniums unterzubringen. Die Ausbildung dieser Furchenbildung beginnt bereits in der frühen Schwangerschaft (10. bis 28. Gestationswoche), wobei nicht alle kortikalen Areale gleichzeitig ausgebildet werden (Garel, Chantrel, Elmaleh, Brisse, & Sebag, 2003; Levine & Barnes, 1999). Primäre Sulci wie beispielsweise die Sylvische Fissur oder der Sulcus centralis entwickeln sich hierbei deutlich früher als sekundäre und tertiäre Sulci wie der Sulcus intraparietalis (Chi, Dooling, & Gilles, 1977). Ontogenetische Aspekte wie Myelinisierung, Neurogenese und die Wanderung der Zellen mit anschließender Ausbildung eines Netzwerkes und der funktionellen Konnektivität stellen hierbei die wesentlichen Weichen für eine spätere physiologische Entwicklung (Welker, 1990). Es gibt aktuell mehrere gängige Modelle, die den Ursprung der Gyrifizierung zu erklären versuchen: das cortical-mechanische Modell besagt, dass es durch unterschiedliche Wachstums- und Zellteilungsgeschwindigkeit zwischen den supragranulären äußeren (I-III) und den infragranulären inneren Zellschichten des Kortex zu Scherkräften und Spannungen kommt, in deren Folge sich die einzelnen Sulci und Gyri ausbilden (Caviness, 1975). Das gyrogenetische Modell sagt aus, dass sich die verzögert ablaufenden kortikalen Wachstumsprozesse durch bereits vorher bestehende cytoarchitektonische Arealisierung und das Einwachsen verschiedener Zelltypen, Axone oder dendritischer Zellen, gekoppelt mit Myelinisierung und selektivem Zelltod, in einem auswärts gerichteten Prozess befinden, der letztlich die Gyri entstehen lässt (Kostovic & Rakic, 1990; Rakic, 1988; Welker, 1990). Das axonal-mechanische Modell hingegen nimmt an, dass es ein natürliches Bestreben des Gehirns ist, möglichst kurze Verbindungen zwischen den

Faserbahnen zu schaffen und es unter diesem Vorhaben zur Ausbildung von mechanischen Spannungen kommt, die ihrerseits die Gyrifizierung bedingen (Essen, 1997).

Auch wenn bis heute nicht vollständig geklärt ist, welche treibenden Kräfte für die Gyrifizierung verantwortlich sind, weiß man, dass diese auch im pathologischen Kontext bei z.B. Lebererkankungen beeinträchtigt wird (Äquivalente in der Bildgebung: siehe "Bildgebung des Gehirns bei Leberinsuffizienz").

Bedeutung der Leberfunktion für das Gehirn

Sowohl akutes als auch chronisches Leberversagen kann dramatische Folgen für den menschlichen Organismus haben: Durch den Zusammenbruch der Metabolisierung toxischer Stoffe kann es zu einer Anhäufung dieser kommen, was einen erheblichen Anteil an den oftmals langwierigen und zuletzt letalen Verläufen der Krankheit trägt. Insbesondere die Auswirkungen auf das Gehirn sind in den letzten Jahrzehnten von vielen Forschungsgruppen untersucht worden. Patienten mit einem fulminanten Leberschaden fielen mit Veränderungen der Persönlichkeit, kognitiver Beeinträchtigung sowie eingeschränktem Bewusstsein bis hin zu schwerem Koma auf. Pathologisch nehmen hier insbesondere die hepatische Enzephalopathie und Harnstoffzyklusstörungen eine prominente Rolle in der Forschung ein.

Klinik und Diagnose der hepatischen Enzephalopathie

Die hepatische Enzephalopathie (im Folgenden *HE*) beschreibt ein Krankheitsbild, das infolge eines akuten oder dekompensierten chronischen Leberversagens, einer Leberzirrhose oder sogar nach Anlage eines portocavalen Shuntes (Kurzschlussverbindung zwischen der V. portae hepatis und beispielsweise der V. cava inferior zur Entlastung der Leber) auftreten kann. Die Symptomatik ist hierbei stark variabel und zu Beginn oft sehr unspezifisch: die Bewusstseinslage kann sich hier einerseits völlig asymptomatisch zeigen, jedoch auch bis hin zum Koma reichen. Auf neurologischer Ebene kann sich die Patientin oder der Patient mit leichten Aufmerksamkeitsdefiziten und verändertem Verhalten, wie beispielsweise Angst, Agitiertheit, Reizbarkeit und Aggressivität bis hin zum klinischen Bild eines manifesten Hirndrucks mit Übelkeit und Erbrechen, Paresen der Extremitäten, Koma und schließlich Kreislaufversagen und Atemstillstand durch Druck auf den Hirnstamm präsentieren. Aus diesem Grund werden heutzutage verschiedene Klassifikationen genutzt, um die Erkrankten im klinischen Setting besser graduieren und gemäß der Leitlinienempfehlungen therapieren zu können. Im deutschen Raum werden gemäß der Sk2-Leitlinie "Komplikationen der Leberzirrhose" insbesondere die West-Haven-Kriterien angewandt (Tabelle 1 nach Ferenci et al., 2002; Häussinger, Cordoba, & Kircheis, 2006; Häussinger D., 2007; Kircheis, Fleig, Gortelmeyer, Grafe, & Haussinger, 2007; Schomerus et al., 1981; Vilstrup et al., 2014). Diese ermöglichen es dem klinischen Anwender, eine genaue Analyse der Erkrankten durchzuführen, um diesen anschließend die bestmögliche Therapie zukommen zu lassen. Aufgrund der noch immer nicht vollständig verstandenen Pathophysiologie (siehe unten) werden diese Leitlinien regelmäßig aktualisiert, um stets auf dem aktuellen Stand der Wissenschaft zu sein und mögliche veraltete Therapien aus dem klinischen Standard entfernen zu können.

HE-Graduierung	Bewusstsein	Neurologisch/ motorische Disfunktion	Neuropsychiatrische Symptome
Stadium 0 (mHE*) *mHE = minimal HE	Keine Veränderung	Keine Veränderung	Leichte kognitive Verlangsamung, Beeinträchtigung visuell-räumlicher Wahrnehmung, herabgesetzte Aufmerksamkeit
Stadium 1	Müdigkeit,	Gestörte Feinmotorik	Reduzierte Aufmerksamkeit, Reizbarkeit, Angst
Stadium 2	Ausgeprägte Müdigkeit, Teilnahmslosigkeit	Unverständliche Sprache, Ataxie, Tremor	Beginnende Desorientiertheit, veränderte Persönlichkeit/Verhaltenszüge
Stadium 3	Somnolenz	Asterixis, Krämpfe	Starke Desorientiertheit, Aggressivität
Stadium 4	Koma	Hirndruckzeichen	-

Tabelle 1: Stadieneinteilung	der hepatischen	Enzephalopathie nach	den West-Haven-Kriterien	(Conn, 1993)
<u> </u>	,	/ /		1 / /

Pathophysiologische Grundlagen

Pathophysiologisch war die Ursache der HE lange Zeit ungeklärt. Viele zugrundeliegende Aspekte sind nach wie vor Teil der aktuellen Forschung. Mittlerweile ist jedoch bekannt, dass der Akkumulation des neurotoxischen Ammoniaks eine große Bedeutung zukommt. Unter physiologischen Bedingungen wird Ammoniak größtenteils über den Darm aufgenommen und über die V. portae der Leber zugeführt. In der Leber wird aus zwei Ammoniak-Molekülen über den in den periportalen Lobuli lokalisierten Harnstoffzyklus der nierengängige und weniger toxische Harnstoff gebildet, der anschließend über den Urin ausgeschieden werden kann (Duale Reihe Biochemie, Rassow, 2012). Der Harnstoffzyklus ist auf mehrere Kaskaden aufgeteilt, die teils im Mitochondrium der Zelle und teils im Zytosol ablaufen. In der ersten Reaktion des Harnstoffzyklus werden im Mitochondrium Bikarbonat und Ammoniak über die Carbamoylphosphatat-Synthetase 1 (CPS1; OMIM 608307) zu Carbamoylphosphatat umgewandelt. Im nächsten Schritt wird dieses unter Dephosphorilierung mit Ornithin durch die Ornithin-Carbamoyltransferase (OTC; OMIM 300461) zusammengeführt, wodurch das membrangängige Citrullin entsteht. Dieses kann das Mitochondrium durch spezielle Carrier im Austausch gegen Ornithin verlassen. Im Zytosol wird Citrullin durch die ATP-abhängige Argininosuccinatsynthase (ASS; OMIM 603470) unter Kopplung mit L-Aspartat zu Argininosuccinat. Über die Argininosuccinat-Lyase (ASL; OMIM 608310) wird hieraus unter Abspaltung von Fumarat Arginin. Im letzten Schritt des Harnstoffzyklus wird durch die Arginase 1 (ARG1; OMIM 608313) die Reaktion von Arginin zu Ornithin katalysiert. In diesem Schritt entsteht unter Verbrauch von Wasser (H₂O) Harnstoff. Für all diese bekannten Enzyme und Teilschritte des Zyklus sind mittlerweile einzelne oder kombinierte Defekte bekannt, die letztlich ebenfalls zu einer Akkumulation von Ammoniak führen können.

Betroffene mit einem kompletten Ausfall eines der oben genannten Enzyme zeigen bereits im Neugeborenenalter erste Symptome (M. Summar, 2001). Die ersten Anzeichen sind oft unspezifisch mit bspw. der Unfähigkeit das Kind zu füttern, Hypothermie oder allgemeiner Abgeschlagenheit des Kindes (Kölker et al., 2015). Im späteren Verlauf kommt es zu einem Hirnödem, infolgedessen es zu Lethargie, Veränderungen der Atmung und schließlich zum Koma kommen kann (M. Summar, 2001).

Bei partiellen Defekten eines der Enzyme kann es Jahre dauern, bis erste, ebenfalls unspezifische Symptome wie Übelkeit, Appetitlosigkeit oder Veränderungen des Verhaltens sichtbar werden (Gardeitchik, Humphrey, Nation, & Boneh, 2012).

Die verschiedenen Ausprägungen der Erkrankungen ergeben sich durch ihre genetische Weitergabe: neben dem am häufigsten vertretenen Ornithin-Carbamoyltransferase (OTC)-Defekt, welcher X-chromosomal weitergegeben wird, folgen die anderen Defekte einem autosomal-rezessiven Vererbungsmuster (Ah Mew et al., 1993). Eltern der Betroffenen sind obligate Träger, müssen jedoch, bei nur geringer Ausprägung, keinerlei Symptome zeigen. Beim OTC zeigen weibliche Patienten sehr variable Symptome, von Asymptomatik bis hin zu komatösen Zuständen, wohingegen männliche Patienten bereits im Kindesalter schwerste Symptome wie Koma und Hirnschwellung zeigen (Rüegger et al., 2014; Tuchman, 1992).

Der Harnstoffzyklus des gesunden Menschen zeigt eine hohe Verarbeitungskapazität für anfallendes Ammoniak bei einer geringen Affinität. Nicht erfasstes Ammoniak wird über eine hoch spezifische ATP-abhängige Glutamin-Synthase in den perizentralen Leberlobuli zu Glutamin umgewandelt (Haberle, 2013). Im Fall einer Insuffizienz oder Destruktion der Leber ist diese nicht mehr in der Lage, das anfallende, neurotoxische Ammoniak zu entgiften, woraufhin es als gasförmiges NH₃ über die Bluthirnschranke das Gehirn und dort zu schweren neurologischen in gelangen und neuropsychiatrischen Schäden führen kann: es depolarisiert Zellen, induziert oxidativen Stress und verändert die Balance der Neurotransmitter, hierbei insbesondere die Wirkung auf die inhibitorischen GABA-ergen Neurotransmitter. Zusätzlich induziert es eine synergistische Wirkung an Benzodiazepinrezeptoren, was ebenfalls zu einer Affektion des zentralen Nervensystems führt (Helewski, Kowalczyk-Ziomek, & Konecki, 2003). Diese vielfältigen Effekte erklären so auch die kontrastreich auftretenden Symptome dieses Krankheitskreises, wie einerseits gesteigerte Vigilanz einhergehend mit Reizbarkeit und Aggressivität und andererseits die Vigilanzminderung bis hin zum Koma (Ede & Williams, 1986; Kosenko, Venediktova, Kaminsky, Montoliu, & Felipo, 2003). Um diesen Folgen entgegenzuwirken, verfügen Astrozyten ebenfalls über eine eigene Glutamin-Synthase, um das übergetretene Ammoniak entgiften zu können (Rose, Verkhratsky, & Parpura, 2013). Dies führt wiederum zu veränderten Glutamat/Glutamin-Leveln und einer gesteigerten Expression von NMDA-Transmittern, was ebenfalls zu

Symptomkomplexen beispielsweise diversen wie Beeinträchtigungen von Gedächtnis- und Lernprozessen führen kann (Bernabeu, Schmitz, Faillace, Izquierdo, & Medina, 1996; Bernabeu et al., 1997) und in tierexperimentellen Studien zum Tod der Tiere durch Überaktivierung dieser Rezeptoren führte (Hermenegildo et al., 1996; Peterson, Giguere, Cotman, & Butterworth, 1990). Glutamin selbst ist darüber hinaus osmotisch wirksam und kann in diesem Kontext ein Anschwellen der Gliazellen verursachen (Gorg, Schliess, & Haussinger, 2013). Dieses Ödem löst oxidativen Stress und Veränderungen der Ionengradienten und Aminosäuren aus. Dies geschieht zum einen durch einen Anstieg von Glutamin, was durch Myo-Inositol abgepuffert werden soll und in der Folge zu niedrigeren Myo-Inositol-Leveln führt. Zum anderen kommt es, wie beispielsweise durch Oeltzschner et al. (2015) beschrieben, zu einem signifikanten Abfall von GABA in den visuellen Arealen des Gehirns bei Patientinnen und Patienten mit steigendem Ammoniak (Oeltzschner, Butz, Baumgarten, et al., 2015; Oeltzschner, Butz, Wickrath, Wittsack, & Schnitzler, 2015; Sergeeva, 2013). Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass sowohl Ammoniak selbst als auch der eigentliche Versuch des Gehirns, Schäden zu vermeiden, im Zustand eines fulminanten Leberversagens zu schweren kognitiven Veränderungen bis hin zum Tod durch Zusammenbruch der Neurotransmitterbalance führen kann. Bis heute sind allerdings viele zugrundeliegende Mechanismen dieser Erkrankungen nicht vollständig aufgedeckt und nach wie vor Gegenstand der aktuellen Forschung.

Bildgebung des Gehirns bei funktioneller Leberinsuffizienz

Pathologische Auswirkungen konnten nicht nur in Form veränderten Verhaltens, eingeschränkten Bewusstseins oder beeinträchtigter Motorik beobachtet werden. Diverse Studien konnten verschiedene morphologische Korrelate im Gehirn finden: Viele Betroffene mit Leberzirrhose oder Zustand nach portosystemischem Shunt zeigten in einer Studie von Pujol et al. hohe symmetrische Signalintensitäten in der Substantia nigra und dem Globus pallidus beider Hemisphären, welche umso höher ausfielen, je dramatischer der Schweregrad der HE und deren Komplikationen, wie beispielsweise Varizenblutungen, verliefen. Interessanterweise schienen diese Signalveränderungen nach einer Lebertransplantation als kurative Therapie der Leberzirrhose reversibel zu (Pujol et al.. 1993). Verschiedene sein Forschungsgruppen mittels Magnet-Resonanz-Spektroskopie haben höhere Glutamat/Glutamin-Werte bei verminderten Myo-Inositol-Werten im Gehirn entdeckt, die direkt mit dem Schweregrad der HE korrelieren (Cordoba, 1996; García-Martínez & Córdoba, 2012; Geissler et al., 1997; Weissenborn et al., 2007). Ein weiterer Ansatz der Forschung beruht auf dem Nutzen von SPECT/PET-Scans: Lockwood und seine Forschungsgruppe fanden einen reduzierten kortikalen Blutfluss, insbesondere in den Temporallappen bei Patientinnen und Patienten, die unter einer HE litten (Lockwood, Yap, Rhoades, & Wong, 1991). In einer Studie von Patel et al. (2004) konnte anhand einer Kohorte von Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose eine signifikante Veränderung des Hirnvolumens nach Therapie gezeigt werden: das Hirnvolumen, in diesem Fall bestehend aus Hirngewebe und Ventrikelräumen, zeigte deutliche Veränderungen, die allerdings weder mit dem Ausmaß der Leberzirrhose, noch mit dem Schweregrad der HE korrelierten. Bei einem Teil der Patientinnen und Patienten kam es zu einer Reduktion des Hirnvolumens, einer Zunahme der Ventrikelräume und einhergehend, am ehesten durch das abnehmende Hirnödem, zu einer Besserung der dort durchgeführten psychologischen Tests. Kontroverserweise kam es jedoch bei einem Teil der Versuchspersonen auch zu einer Zunahme des Hirnvolumens, welche sich durch eine weitere Verschlechterung in den psychologischen Tests zeigte. Es konnte dennoch gezeigt werden, dass es offenbar bereits in einem frühen Stadium der Leberinsuffizienz zu signifikanten Veränderungen im Gehirn kommen kann, die sich interindividuell stark zu unterscheiden scheinen. So konnten Guevara et al. eine Abnahme der Dichte des Gehirns sowohl in Teilen der grauen (insbesondere frontoparietal) als auch der weißen Substanz (u.a. das Cingulum, Gyrus fusiformis) zeigen, welche bei alkoholisch bedingten Zirrhosen umso ausgeprägter erschienen (Guevara et al., 2011). Darüber hinaus entdeckten Zhang et al. eine Zunahme des Thalamusvolumens, welches nicht mit dem Fortschreiten der HE assoziiert war, aber vor allem bei Patientinnen und Patienten nach Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) auftrat (L. J. Zhang et al., 2012).

Wie sich Harnstoffzykluserkrankungen in der Bildgebung darstellen lassen, ist je nach Studie unterschiedlich beschrieben: ein Review (Sen, Anderson, Whitehead, & Gropman, 2021) beschreibt, dass sich in MRT-Aufnahmen Signalintensitätsanhebungen des Lobus frontalis, Gyrus cinguli, Lobus temporalis

sowie der Insula zeigen (Bireley, Van Hove, Gallagher, & Fenton, 2012), wobei viele der Patientinnen und Patienten zunächst unauffällige MRT-Bilder hatten und die Veränderungen erst nach Episoden mit Hyperammonämie auftraten (Sen, Whitehead, & Gropman, 2020). Mit steigendem Schweregrad ist zunächst die Insularegion, anschließend frontale, parietale, temporale und zuletzt okzipitale Bereiche betroffen (Bireley et al., 2012).

Es wurden in einigen Studien zusätzlich asymmetrische Veränderungen gefunden, die sich mit motorischen Defiziten, beispielsweise einhergehend mit Hemiparese, Dysphagie oder Dysarthrie, zeigten (Knaap, 2005). Sen et al. konnten erstmals erhöhte Signalintensitäten der linken Pons darstellen, die sich klinisch mit Dysphagie und Dysarthrie präsentierten (Sen et al., 2020). Mehrere Studien, vor allem mit jüngeren Mädchen, zeigten als Erstmanifestation eines Harnstoffzyklusdefektes eine Hemiparese mit ischämischen Läsionen frontoparietal und frontal in der bildgebenden Diagnostik (Christodoulou, Qureshi, McInnes, & Clarke, 1993). Daher sollte bei schlaganfallähnlichen Symptomen in der Kindheit eine ursächliche Harnstoffzyklusstörung differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden (de Grauw et al., 1990; Kim et al., 2014).

Die hier erwähnten Studien nutzten oftmals kleinere Patientenkollektive, teilweise sogar nur Fallstudien, oder verfügten nicht über eine Kontrollgruppe. Es fehlte eine zahlenmäßig repräsentative Kohorte mit beispielsweise lebergesunden Personen, die zum Vergleich hätte herangezogen werden können. Die hier verfasste Arbeit stellt daher ein Bindeglied zwischen den bereits zahlreich publizierten klinischen Studien mit erkrankten Patientinnen und Patienten sowie der Grundlagenforschung von neurologisch-morphologischen Veränderungen älterer Probandinnen und Probanden dar.

Hypothesen und Ziele der Forschungsarbeit

Obwohl der Einfluss der Leber auf das Gehirn, die damit verbundenen kognitiven und Veränderungen auch Verfügung morphologischen als zur stehende Therapiemöglichkeiten seit Jahrzehnten ausgiebig untersucht werden, findet sich kaum Literatur zu eben diesen Veränderungen innerhalb noch als klinisch "gesund" eingestufter Bevölkerungsgruppen. Es stellt sich die Frage, ob das Gehirn möglicherweise auch bei einer gesunden Population bereits Veränderungen durchläuft, die im Rahmen von kleinsten interindividuellen Unterschieden im Lebermetabolismus ausgelöst werden. Insbesondere unter dem Aspekt des Alterns und der damit verbundenen morphologischen Umwandlung innerhalb des Gehirns stellt sich die Frage, ob die bis dato beobachteten Veränderungen bei erkrankten Personen tatsächlich auf eine Erkrankung zurückzuführen sind oder ob sich diese letztlich im Rahmen des individuellen Alterungsprozesses ohnehin gezeigt hätten.

- Ein wesentlicher Bestandteil dieser Arbeit war daher die Identifikation von Arealen im Gehirn, die aufgrund von Variabilität in den Blutwerten, die die Suffizienz der Leber widerspiegeln, Veränderungen hinsichtlich ihrer Morphologie aufzeigen.
- In einem nächsten Schritt sollten diese identifizierten Areale bezüglich ihrer Funktionalität und ihrer Auswirkung auf die kognitive Leistungsfähigkeit mittels einer vorher zusammengestellten Testbatterie untersucht werden, um zu testen, ob es bereits erkennbare kognitive Einbußen noch vor einer klinischen Manifestation einer Lebererkrankung gibt.
- Im Falle von identifizierbaren Arealen stellt sich die Frage, ob es sich hierbei um zufällige Veränderungen handelt oder ob diese mit denen assoziiert sind, die im Rahmen von schweren Leberkrankheiten zu morphologischen und kognitiven Veränderungen führen.
- Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es, die funktionelle Konnektivität dieser identifizierten Areale zu betrachten, um einerseits Einblick in mögliche Schutzmechanismen bzw. die kognitive Plastizität der Kohorte zu erhalten, und andererseits Netzwerke zu identifizieren, die noch gegebenenfalls deutlich vor dem klinischen Auftreten einer Leberinsuffizienz oder HE negative Veränderungen aufzeigen.

Gliederung der Arbeit

Diese Arbeit besteht im Wesentlichen aus zwei verschiedenen Teilen. Der erste Teil der Arbeit wurde bereits 2016 im Rahmen der "Organisation for Human Brain Mapping (OHBM)" 2015 in Genf (Schweiz) in Form einer Posterpräsentation vorgestellt. Er beschäftigte sich mit der Identifizierung signifikant veränderter Hirnareale durch Veränderungen von vorher bestimmten Blutparametern, sowie dem Einfluss dieser morphologischen Veränderungen auf die kognitive Leistungsfähigkeit der Probandinnen und Probanden hinsichtlich ihrer Konzentration, Sprachfähigkeiten, episodischem Gedächtnis Exekutivfunktionen, und Arbeitsgedächtnis. Im zweiten Teil der Arbeit wurde die funktionelle Konnektivität der im ersten Teil gefundenen Areale näher betrachtet, um betroffene Netzwerke zu identifizieren.

Insgesamt ergaben sich so folgende Arbeitsschritte des Projekts:

Teil 1:

I) Selektion einer geeigneten Kohorte

Wichtig für diese Studie war es, eine durchschnittliche Kohorte ohne bekannte Funktionsstörungen der Leber zu haben, um eine These über die ältere Allgemeinbevölkerung aufstellen zu können. Zudem musste entschieden werden, welche Blutwerte als "leberspezifisch" genug gelten, um im weiteren Verlauf valide Ergebnisse generieren zu können.

 Identifizierung morphologisch veränderter Hirnareale und statistische Analyse

Mittels SPM8 (Statistical Parametric Modelling: <u>www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm</u>) und Freesurfer (http:/ / surfer.nmr.mgh.harvard.edu/) konnten über die MRT-Bilder die Oberflächen des Gehirns rekonstruiert werden und anschließend der LGI (Local Gyrification Index (Zilles, Armstrong, Schleicher, & Kretschmann, 1988)) als Maß der Faltung des Gehirns gemessen werden. Um die Abhängigkeit der morphologischen Veränderungen von den Blutwerten zu ermitteln, nutzten wir QDEC (englisch: query, design, estimate and contrast), das ebenfalls Teil von Freesurfer ist. Mittels eines general linear models (GLM) wurde punktweise die Korrelation von LGI und

Blutparametern ermittelt und visuell ausgegeben. Darüber hinaus wurde auch der Zusammenhang von LGI und den Ergebnissen der Testbatterie untersucht. Es wurden letztendlich nur solche Areale übernommen, die einer weiteren statistischen Signifikanzprüfung standhalten konnten.

Teil 2:

I) Resting-State-Analyse

Die Vorbereitung der Datensätze erfolgte mit SPM8, in der späteren Berechnung und Identifizierung von funktionellen Netzwerken wurde SPM12 genutzt. Mit den im ersten Teil dieser Arbeit entdeckten Arealen konnten Ausgangspunkte für die Konnektivitätsuntersuchung gesetzt werden und hinsichtlich ihrer Assoziation zu den vorher erhobenen Blutwerten erforscht werden.

Material und Methoden

Auswahl der Stichprobe

Insgesamt standen 1167 Probandinnen und Probandinnen und Probanden im Alter von 55 bis 85 Jahren aus der groß angelegten 1000BRAINS-Studie für die vorliegende Arbeit zur Verfügung. Diese Studie untersucht die interindividuelle Variabilität von Strukturen und der Funktion des Gehirns (S. Caspers et al., 2014). Die 1000BRAINS-Studie baut ihrerseits auf der deutschen "Heinz Nixdorf Recall Study" auf, die sich mit den Risikofaktoren für Atherosklerose, kardiovaskuläre Erkrankungen, Herzinfarkte sowie dem Herztod auseinandersetzt und insgesamt über 4800 Probandinnen und Probanden über 10 Jahre untersucht und begleitet hat (Erbel et al., 2010). In der 1000BRAINS-Studie durchliefen die Versuchspersonen zusätzlich neuropsychologische Tests, Fragebögen zu Lebensqualität, der Stimmungslage, Persönlichkeit, täglichen Aktivitäten, genetische Analyse und eine umfassende MRT-Untersuchung des Gehirns. Letztere beinhaltete u.a. 3D-T1gewichtete Aufnahmen für die Analyse der Gehirnstruktur sowie eine Ruhe (Resting-State) funktionelle MRT-Untersuchung der Hirnnetzwerke. Weitere Sequenzen des gesamten MRT-Protokolls (Caspers et al. 2014) fanden in dieser Arbeit keine Anwendung. Von den initial 1167 Probandinnen und Probanden mussten einige aufgrund von stark abweichenden Blutwerten (als Bereich wurden für diese Arbeit \pm 2 Standardabweichungen gewählt) oder zum Zeitpunkt des Studienbeginns noch nicht vorhandenen Blutwerten oder MRT-Daten exkludiert werden (n = 546). Weitere Versuchspersonen wurden aufgrund fehlerhafter oder unvollständiger MRT-Dateien (n = 57) oder neuropsychologischer Daten (n = 2) aussortiert. Alle Teilnehmenden durchliefen die 14 vorher ausgewählten neuropsychologischen Tests, die ihre Konzentration, Aufgabenbewältigung, episodisches und Arbeitsgedächtnis sowie die Sprachfähigkeiten untersuchten. Sofern nur 2 oder weniger der Tests fehlten, wurden die Ergebnisse für die jeweilige Testperson mit dem Median ersetzt, wobei die Gruppen vorher für Geschlecht (männlich, weiblich) und Alter (55 – 65, 65 – 75, 75 – 85 Jahre) separiert wurden. Zwei Untersuchte konnten nicht in die Studie übernommen werden, da im Rahmen der MRT-Auswertungen Hirnschädigungen,

vermutlich aufgrund eines vergangenen Schlaganfalls, entdeckt wurden. Insgesamt konnten so 554 Probandinnen und Probanden (mittleres Alter 67,3 Jahre, 254 Frauen und 300 Männer) zur Identifizierung morphologisch veränderter Hirnareale und 529 Probandinnen und Probanden für die Konnektivitätsuntersuchungen und Resting-State-Analyse einbezogen werden. Das Studienprotokoll der 1000BRAINS-Studie wurde durch das Ethikkomittee der Universität Essen (Deutschland) zugelassen (Nr. 11-4678). Alle Untersuchungspersonen gaben vorab ihre schriftliche Zustimmung gemäß der Vorgaben der Deklaration von Helsinki.

Auswahl von Blutwerten

Für diese Arbeit wurden insgesamt vier verschiedene Parameter ausgewählt: zum einen Gamma-Glutamyltransferase (γ -GT) (6-109 U/I), ein essenzielles Enzym des Glutathion-Haushaltes, einem Schutzsystem vor oxidativem Stress in Zellen. γ -GT ist hierbei am Abbau des Glutathions durch Übertragung eines Glutamylrests von diesem auf Wasser oder Peptide verantwortlich. Dies ist der einzige Weg, das im Glutathion enthaltene Cystein ohne Verluste in die Zelle zu bringen, wo es erneut zu Glutathion aufgebaut werden kann. Auch am Ausschleusen von durch die Thiol-Gruppe des Glutathion gebundenen Stoffen ist γ -GT auf diese Weise beteiligt. In der Medizin nimmt es so eine wichtige Rolle bei der Diagnose von insbesondere Erkrankungen der Leber- und Gallengänge ein (Huang et al., 2015; Tang et al., 2007; Whitfield, 2001) und ist klassischer Teil der Basisdiagnostik eines jeden Krankenhauses in Deutschland.

Zwei weitere für diese Studie ausgewählte Blutwerte beiden sind die Lebertransaminasen: die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT; Syn.: Aspartat-Aminotransferase) und die Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT; Syn.: Alanin-Aminotransferase). GOT katalysiert die Umwandlung von α -Ketoglutarat zu Glutaminsäure und gewährleistet so unter anderem die Verwertung von Kohlenhydraten im Organismus von Eukaryonten. GOT kommt in seinen zwei Isoformen sowohl zytoplasmatisch (c-GOT) als auch mitochondrial (m-GOT) vor und wird insbesondere von Herz- und Skelettmuskelzellen sowie von Leberzellen exprimiert. GPT hingegen ist ein vor allem in Leberzellen gebildetes Enzym, das

zusammen mit seinem Koenzym Pyridoxalphosphat (Derivat des Vitamin B6) Pyruvat für die Gluconeogenese und Stickstoff für den Harnstoffzyklus bereitstellt. Dies geschieht durch die Spaltung des in Muskeln produzierten Alanins, das bei Anfall von überflüssigem Pyruvat und Stickstoff synthetisiert wird. Kombiniert werden diese beiden Parameter bereits seit Jahrzehnten zur Diagnosefindung in der modernen Medizin genutzt. So wurde bei erhöhten Leberenzymen schon in den 1950er Jahren beispielsweise der sogenannte De-Ritis-Quotient benannt, der zur Unterscheidung von leichten und schweren Lebererkrankungen genutzt wurde (De Ritis, Coltorti, & Giusti, 2006). Hierfür wird der Quotient aus GOT und GPT berechnet, um einen Anhalt darüber zu bekommen, wie schwer eine Leberzellschädigung ausgeprägt ist. Die Ursache für diesen Effekt ist das hauptsächlich mitochondriale Vorkommen von GOT, sodass eine starke Erhöhung des Wertes für einen Zelluntergang, also für eine Nekrose, sprechen kann. Hier muss jedoch berücksichtigt werden, dass der dimensionslose De-Ritis-Quotient nur bei einer Erhöhung der Leberenzyme sinnvoll zu verwenden ist, erhöhte Werte > 1 allerdings auch bei anderweitigem Zelluntergang, wie beispielsweise einem Myokardinfarkt, auftreten können (Desselberger & Schneider, 1970; Mair & Puschendorf, 1995). Nichtsdestotrotz spiegelt er die Signifikanz dieser beiden Enzyme wider, auf die auch 60 Jahre später noch routinemäßig zurückgegriffen wird.

Der letzte zu erwähnende Wert ist Harnstoff. Harnstoff ist ein Abbauprodukt des Harnstoffzyklus und wird bei der Entgiftung des neurotoxischen Ammoniaks in der Leber gebildet und über die Niere ausgeschieden. Auch wenn es in der Routine-Diagnostik eher als Parameter der Niere angewandt wird, bleibt es dennoch ein von der Leber hergestelltes Molekül und kann im Rahmen von medikamentös induziertem Stress der Leber ebenfalls als prognostischer Parameter verwendet werden (Borlak, Chougule, & Singh, 2014). In dieser Studie wurde Harnstoff mit Kreatinin korreliert, um eine Verzerrung durch Akkumulation bei gegebenenfalls vorhandenem Nierenschaden auszuschließen.

Als Referenz dienen in dieser Studie die Laborwerte des Zentrallabors der Universität Düsseldorf.

Neuropsychologische Testung

Sämtliche Probandinnen und Probanden der 1000BRAINS-Studie (S. Caspers et al., 2014) durchliefen unter Beobachtung von geschultem Personal und gleichen Bedingungen eine aufwändige Testbatterie bestehend aus 14 Tests. Im Rahmen dieser wurden die verschiedenen Domänen der Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen, die Sprachfähigkeiten, das episodische Gedächtnis sowie das Arbeitsgedächtnis untersucht (siehe Tabelle 2: Aschenbrenner, Tucha, & Lange, 2000; Della Sala, 1997; Gatterer, Fischer, Simanyi, & Danielczyk, 1989; Lux; Morris et al., 1989; Oswald, 1997; Regard, Strauss, & Knapp, 1982; Schelling, 1997; Schmidt & Metzler, 1992; Sivan, Steck, Spreen, & Benton, 2009; Stroop, 1935; Sturm, 2015). Diese Ergebnisse wurden mit den Leberparametern Harnstoff, GOT, GPT und γ -GT mittels SPSS 20.0 (IBM Corporation; Statistiktool) korreliert und anschließend für multiple Vergleiche mit FDR nach Benjamini und Hochberg korrigiert (Benjamini & Hochberg, 1995). Alter und Geschlecht wurden bei der statistischen Analyse als Kovariaten betrachtet.

Tabelle 2: Neuropsychologische Tests der 1000BRAINS-Studie

Art des Tests	Aufgabenbeschreibung	Untersuchte Funktion	Erstbeschreiber (Quelle)
Alters-Konzentrationstest (ATK)	Figur innerhalb von ähnlichen Distraktoren erkennen	Aufmerksamkeit	Gatterer, Fischer, Simanyi, Danielcyzk (1989)
Trail Making Test	 A: zufällig angeordnete Zahlen in aufsteigender Reihenfolge in einer Linie verbinden B: zufällig angeordnete Zahlen und Buchstaben abwechselnd in aufsteigender Reihenfolge verbinden 	Aufmerksamkeit / Exekutivfunktion	Morris et al. (1989) Auszug aus dem CERAD- Plus
Farb-Wort-Interferenztest (FWIT)	Benennen von farbig markierten Wörtern (Farben); Bennenen der farblich markierten Boxen um die Wörter herum; Bennenen der Farben von farbigen Wörter (Wort ≠ dessen eigene Farbe)	Aufmerksamkeit / Exekutivfunktion	Stroop (1935) Jülicher Version
Fünf-Punkte Test (FPT)	Verschiedene eigene Figuren mittels 5 Eckpunkten entwerfen	Exekutivfunktionen	Regard, Strauss, Knapp (1982
Leistungsprüfungssystem 50+ (LPS50)		Exekutivfunktionen	Strum, Willmes, Horn (1993)
Wortschatz Test (WST)	Reale Wörter innerhalb einiger Distraktoren erkennen	Sprachfähigkeiten	Schmidt und Metzler (1992)
Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT)	Wörter eigenständig nennen (vorgegebener Anfangsbuchstabe / vorgegebene Kategorie)	Sprachfähigkeiten	Aschenbrenner (2000)
Benton Test	Freies Wiedergeben von 20 Figuren	Episodisches Gedächtnis	Benton, Sivan, Spreen, Steck (2009)
Verbaler Gedächtnistest (VGT)	Auswendiglernen von 15 Wörtern mit direkter und um Minuten verzögerter Wiedergabe	Episodisches Gedächtnis	Lux, Hartjie, Reich, Nagel (2012)
Block-Tapping Test (BTT)	Antippen einer immer länger werdenden Sequenz auf einem Feld von 9 Blöcken (richtige und inverse Reihenfolge)	Arbeitsgedächtnis	Schelling (1997)
Visual Pattern Test (VPT)	Merken einer Figur aus weißen und schwarzen Quadraten mit zunehmender Schwierigkeit	Arbeitsgedächtnis	Della Sala (1997) Jülicher Version
Zahlennachsprechen (ZNS)	Wiedergeben einer vorher gesprochenen Zahlenreihenfolge mit steigender Schwierigkeit (richtige und inverse Reihenfolge)	Arbeitsgedächtnis	Oswald und Fleischmann (1997) Auszug aus dem Nürnberger Altersinventar

Erfassung der MRT-Bilder

Für die MRT-Aufnahmen wurde ein 3 Tesla MR-Scanner (Tim-TRIO, Siemens Medical Systems, Erlangen, Deutschland) verwendet. Rein strukturelle Scans beinhalteten in dieser Studie eine 3D T1-gewichtete MPRAGE-Sequenz (176 Schichten, TR = 2250 ms, TE = 3.03 ms, TI = 900 ms, FoV = 256×256 mm 2, Anregungswinkel = 9° , Voxelgröße: $1 \times 1 \times 1$ mm).

Unter Verwendung einer EPI-Sequenz konnte das Gehirn mit insgesamt 36 Schnittbildern bei einer Schichtdicke von 3,1 mm erfasst werden. Die Verzögerungszeit bis zur Messung des Gewebesignals (TE = Echo Time) betrug 30 ms. Die Zeit zwischen zwei Messimpulsen (TR = Repetition Time) belief sich auf 2200 ms bei einem Anregungswinkel von 90°. Die erfassten Voxel wiesen innerhalb dieser Scans eine Größe von 3,1 x 3,1 x 3,1 mm³ auf.

Bei der Verwendung von fMRT-Bildern werden zwei verschiedene Szenarien beschrieben: einerseits kann die Bildgebung in Ruhe erfolgen. Im Rahmen dieser elfminütigen Resting-State-Aufnahmen wurden die Testpersonen darum gebeten, sich in dem Gerät zu entspannen, die Augen zu schließen und die Gedanken an nichts Speziellem festzuhalten. Andererseits, so auch im Rahmen dieser Studie, wurde die intrinsische Funktionalität der Gehirne untersucht und nicht spezielle Areale nach forcierter Aktivierung durch eine Aufgabe (M. D. Fox & Raichle, 2007; Smitha et al., 2017; S. Zhang et al., 2016). Insgesamt wird hierbei der BOLD-Effekt (englisch: Blood Oxygenation Level Dependent) genutzt, der bildlich die Unterschiede zwischen oxygeniertem und desoxygeniertem Blut darstellt. Dieser Effekt lässt sich dadurch erklären, dass kognitive Leistung mit gesteigerter Hirnaktivität einhergeht, bei der mehr Sauerstoff verbraucht wird. Hierbei weiten sich die Gefäße, damit mehr Blut an die aktivierten Hirnareale gelangen kann - der zerebrale Blutfluss steigt. Mit steigendem Blutfluss kommt auch mehr oxygeniertes Blut in das Gehirn, das andere magnetische Eigenschaften aufweist als desoxygeniertes Blut. Dies ist als Signaländerung detektierbar (Ogawa, Lee, Kay, & Tank, 1990).

Vorverarbeitung

Strukturelle Analyse

Die erstellten Daten wurden vor der weiteren Nutzung mit dem Statistikprogramm SPM8 (englisch: Statistical Parametric Mapping) verarbeitet. SPM bietet hierbei speziell für die Hirnforschung entwickelte Tools, um hirnbildgebende Daten wie beispielsweise MRT oder PET zu analysieren.

Mittels eines "skull stripping"-Prozesses wurden nicht hirnrelevante Anteile (beispielsweise Kalotte, Fett, Augen) entfernt. Die nun entstandenen Bilder dienten als Input für die FreeSurfer-Pipeline mittels des "recon-all"-Kommandos zur automatisierten Oberflächenrekonstruktion und Berechnung des Lokalen Gyrifizierungsindexes (http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/; (Dale, Fischl, & Sereno, 1999; Fischl, Sereno, & Dale, 1999; Schaer et al., 2008)).

Zusammenfassend beinhaltet die Vorverarbeitung der T1-gewichteten anatomischen Bilder eine Bewegungskorrektur (um unwillkürliche Bewegungen der Probandinnen und Probanden herauszurechnen), eine Transformation in den Tailarach-Raum (Angleichung aller erfassten Daten in ein gemeinsames Koordinatensystem) sowie Korrektur der Intensität (beispielsweise Hintergrundrauschen etc.). Folgend wurden die Gehirnanteile in graue Substanz, weiße Substanz und zerebrospinale Flüssigkeit unterteilt. In einem nächsten Schritt wurde ein Oberflächenmosaik für jede Hemisphäre konstruiert. Die rekonstruierte Oberfläche wurde innerhalb ihrer Berechnung als polygonales Netz repräsentiert, wobei größere, im Arbeitsprozess entstandene Bilddefekte manuell behoben werden konnten und kleinere Defekte nicht signifikant für die Ergebnisse waren.

Berechnung des Gyrifizierungsindex

Die durch die FreeSurfer Pipeline erstellten Bilder wurden anschließend in einem nächsten Prozess zur Berechnung des Gyrifizierungsindex genutzt. Dazu wurde neben der zuvor rekonstruierten pialen Oberfläche die äußere Oberfläche (englisch: "hull surface") rekonstruiert.



Abbildung 1: Modell einer fertig berechneten Hemisphären-Rekonstruktion:

Oben: aufgeblasene, geglättete und gerundete Form des Gehirns, die deutlich das ursprüngliche Aussehen erkennen lässt. In rot: Einfärbung einer "Region of Interest" (ein für Untersuchungszwecke interessanter Bereich der Oberfläche); Unten: Mosaikstruktur nach Zoomen, die bei der Oberflächenrekonstruktion als Netz auf die Gehirnstruktur gelegt wird und alle Vertices untereinander verbindet. Die Bilder wurden beide mit QDEC erstellt.

Nachdem die Oberflächen erstellt wurden, wurde in einem nächsten Schritt der Gyrifizierungsindex berechnet. Der Gyrifizierungsindex wurde 1988 von Karl Zilles zuerst beschrieben (Zilles et al., 1988). Zilles et al. nutzten hierbei die zweidimensionalen Schnitte einiger post-mortem-Gehirne und berechneten das Verhältnis zwischen der pialen Oberfläche, die jedem noch so verzweigten Sulcus im Gehirn folgt, und einer oberflächlichen, äußeren Kontur, die nicht den Furchungen

des Gehirns folgt. Da der Gyrifizierungsindex ein sehr sensitives Maß der Gehirnmorphologie ist, wurde er in dieser Studie verwendet. Desweiteren wird er vor allem als Marker für die lokale Atrophie des Gehirns verstanden (Jockwitz et al., 2016; Mata et al., 2010; Y. Zhang et al., 2014). Der initial von Zilles implementierte zweidimensionale Gyrifizierungsindex wurde von Schaer et al. (Schaer et al., 2008) zu einem dreidimensionalen Berechnungsverfahren weiterentwickelt. Bei diesem können zudem lokale Gyrifizierungsindizes (LGI) für regions of interest (ROIs) berechnet werden, die auf zirkulären Regionen mit einem Durchmesser von 25 mm um jeden Vertex sowohl auf der pialen als auch der äußeren Oberfläche beruhen.



Abbildung 2: Berechnung des Lokalen Gyrifizierungsindex (LGI): Gelb: piale Oberfläche; Rot: äußere Oberfläche; Blau: Grenze zwischen grauer und weißer Substanz

Resting-State-Analyse

Initial wurden die ersten vier Aufnahmen jeder EPI-Sequenz verworfen, um nur Daten nach Erreichen der Sättigung der Magnetisierung im Gewebe zu nutzen. Auch wenn die Untersuchten darum gebeten wurden, während der Untersuchung ruhig liegen zu bleiben, konnten kleine Bewegungen teilweise nicht verhindert werden. Um eine Verfälschung der Daten zu vermeiden, wurde vor der weiteren Verarbeitun der Daten eine affine Registrierung angewendet, bei der jedes einzelne Bild einer Sequenz zunächst mit dem ersten Bild der Serie sowie einem gemittelten Bild angepasst wird. Im Rahmen dieser affinen Registrierung werden Parameter der Rotation und Translation benutzt, um das Bild im Raum neu zu orientieren. In einem Normalisierungsschritt musste sichergestellt werden, dass alle Bilder dieselben Referenzwerte aufweisen: Hierfür wurden alle Studiengehirne in einen Referenzraum (MNI-Space) gebracht, um zu garantieren, dass derselbe Bildpunkt im Gehirn (hier Voxel genannt) über alle Probandengehirnen hinweg sicher identifiziert und damit verglichen werden kann (Ashburner & Friston, 2004; Ashburner & Friston, 2005; Holmes et al., 1998). Um verbleibende Unterschiede in der Anatomie der genormten Bilder zu minimieren, wurde ein Gauß-Filter angewandt. Die Glättung der Daten lief über eine vorher bestimmte Halbwertsbreite (meist zwischen dem 2-3-fachen der Voxelgröße). In dieser Studie betrug die verwendete Halbwertsbreite (FWHM [englisch: Full width at half maximum]) 5 mm. Final wurden weitere Korrekturen durchgeführt, um mögliche Scheinkorrelationen (scheinbare Korrelation zwischen zwei Variablen, ausgelöst durch Störfaktoren oder Mediatoren) zu bereinigen: es wurden sämtliche Daten entfernt, die durch Signale a) der drei Rotationsparameter oder der drei Translationsparameter; b) der ersten Ableitung dieser sechs Bewegungsparameter (Power et al., 2014); oder c) deren jeweilige Quadrate sowie dazugehörige Ableitungen entstanden; sodass letztlich 24 Regressoren bedacht wurden (Satterthwaite et al., 2013). Zusätzlich (d) wurden die mittleren Signalintensitäten der grauen und weißen Substanz sowie der cerebrospinalen Flüssigkeit pro Zeitpunkt herausgerechnet. In einem letzten Korrekturschritt wurde ein Frequenzfilter über die Daten gelegt (Frequenzbereich zwischen 0,01 und 0,08 Hz), da die für diese Studie relevanten Resting-State-Daten vor allem in speziellen Bandbreiten liegen (Cordes et al., 2001).

Die funktionellen Konnektivitäten wurden mit SPM12 (www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm) extrahiert. Signifikante Cluster aus der Strukturanalyse über FreeSurfer (Harnstoff / γ -GT x Vertex-weise kortikale Faltung, s.u.) dienten als VOI's (englisch: volume of interest). Diese VOI's wurden definiert als der signifikanteste Vertex innerhalb eines Clusters, um den eine 5mm-Sphäre gesetzt wurde. Insgesamt wurden 50% der seeds verwendet (median split: die Voxel mit der höchsten Wahrscheinlichkeit, auch tatsächlich graue Substanz zu repräsentieren), um sicherzustellen, dass die ausgewählten VOI's keine weiße Substanz enthalten. In einem letzten Schritt wurde ein Fisher's Z-Score erstellt, indem die linearen Korrelationskoeffizienten zwischen den Zeitserien aller VOI's und den Zeitserien aller ausgewählten Voxel der grauen Substanz berechnet wurden.

Statistische Auswertungen

Statistische Analyse der kortikalen Struktur mit QDEC

Für die statistische Auswertung der LGI-Blutparameter Korrelation wurde das in FreeSurfer implementierte Tool QDEC (englisch: query, design, estimate and contrast) genutzt. Da die vorher gewählten Blutwerte nicht normal verteilt waren, wurden sie in einem ersten Schritt rangtransformiert und um den Mittelwert skaliert. Die Korrelation zwischen der vertex-weisen Gyrifizierung und den Blutwerten wurde über ein allgemeines lineares Modell (englisch: general linear model; GLM) berechnet. Bei diesem Modell geht man zum einen davon aus, dass ein linearer Zusammenhang zwischen der beobachteten Zielgröße (hier beispielsweise der LGI) und den gewählten Einflussvariablen (hier beispielsweise die Blutwerte) besteht und zum anderen, dass die nicht direkt zu beobachtenden Daten mit Fehlern behaftet sind. Im Allgemeinen lassen sich diese allgemeinen Modelle mit folgender Gleichung ausdrücken:

Y = XB + U

Hierbei stellt **Y** den LGI dar und wird durch die verschiedenen Einflussvariablen **X** (beispielsweise die Blutwerte) definiert. Da es sich bei diesem Modell um einen statistischen Ansatz handelt, muss man von einem allgemeinen Fehler der Daten ausgehen, der in diesem Fall durch **U** beschrieben wird und somit ebenfalls direkten Einfluss auf den Wert von **Y** hat.

Um die Signifikanz der Ergebnisse zu testen, mussten diese einer Monte-Carlo-Simulation standhalten, die für multiple Vergleiche korrigiert: diese Simulation eruiert die Verteilungsbreite der maximalen Clustergröße anhand eines vorher festgelegten Schwellwertes. Der Schwellwert in dieser Studie beträgt 1,3, was einem p-Wert < 0,05 entspricht. Zu streng gewählte p-Werte unterschätzen die womöglich tatsächlichen Effekte, wohingegen zu große Schwellenwerte Ergebnisse liefern, die nicht vorhandene Effekte vortäuschen können (Hagler, Saygin, & Sereno, 2006). Diese oben genannte Simulation läuft anschließend mit einer vorher festgelegten Anzahl (üblicherweise > 5000) an iterativen Wiederholungen ab. Hierbei als signifikant markierte Areale wurden in der weiteren Untersuchung als Maske genutzt,

um für alle Probandinnen und Probanden aus dieser Region den signifikantesten LGI Vertex zu extrahieren. Anschließend wurde zum einen die Korrelation zwischen den extrahierten signifikanten Gehirnregionen und den Ergebnissen der neuropsychologischen Testungen berechnet (siehe Tabelle 2). Mit dem Statistikprogramm SPSS v. 20 (IBM Corporation) wurden die Testergebnisse rangtransformiert und zentriert, da keine Normalverteilung der neuropsychologischen Testungen vorlag. Zum anderen wurden die selben signifikanten Hirnareale mit den Leberwerten korreliert und für Alter sowie Geschlecht korrigiert. Für die geschlechterabhängigen Fragestellungen wurde eine strukturelle Analyse mit dem Faktor Geschlecht berechnet und nach Korrektur des Alters mit den signifikanten LGI Werten korreliert. Diese Ergebnisse wurden anschließend für multiple Vergleiche mittels FDR (englisch: false discovery rate) nach Benjamini und Hochberg auf einem p-Wert < 0,05 korrigiert. Als zusätzliche Validierung der Ergebnisse wurde ein Extremgruppenvergleich gemacht, indem die Gruppen in jeweils das untere 25 %-Quartil und das obere 75 %-Quartil für die jeweiligen Blutwerte eingeteilt wurden (Harnstoff: 25 %-Quartil \leq 14mg/dl, 75 %-Quartil \geq 18mg/dl; γ -GT: 25 %-Quartil \leq 18 U/I, 75 %-Quartil \geq 35 U/I) und mittels eines allgemeinen linearen Models (Varianzanalyse, ANOVA) verglichen.

In einem weiteren Schritt erfolgte die Identifizierung der signifikanten Hirnareale über den Juelich-Brain-Atlas (Amunts, Mohlberg, Bludau, & Zilles, 2020).

Statistische Analyse der funktionellen Konnektivität

Die Resting-State-Analyse in dieser Studie beruht auf dem sogenannten Seed-based approach (Biswal, Yetkin, Haughton, & Hyde, 1995), also einer Analyse, bei der zuerst ein Ausgangspunkt beziehungsweise -volumen (VOI) gewählt werden muss und die von vielen Studien verwendet wird (Michael D. Fox, Corbetta, Snyder, Vincent, & Raichle, 2006; Raichle et al., 2001; Vincent, Kahn, Snyder, Raichle, & Buckner, 2008).

Im weiteren Verlauf der Studie wurden die Einflüsse von γ-GT und Harnstoff auf die funktionelle Konnektivität während der Resting-State-Analyse untersucht: die BOLD-Zeitserien der im ersten Studienteil entdeckten Hirnareale wurden hierbei als

Ausgangsregionen gesetzt und mit allen anderen Voxeln des restlichen Gehirns korreliert. Um Aussagen über die Konnektivität zu erlangen, wurden zusätzlich Korrekturen für das Alter der Probandinnen und Probanden, das Geschlecht sowie eine weitere Korrektur für mögliche Bewegung mittels DVARS durchgeführt. DVARS misst hierbei die Veränderung der Signalintensitäten aufeinanderfolgender Hirnvolumina bzw. -aufnahmen und wurde von der Arbeitsgruppe von Power et al. 2014 implementiert (2014).

Ergebnisse

Zusammenhang zwischen Leberfunktion und Gehirnstruktur

Für die beiden Leberparameter GOT und GPT fanden sich über alle Testungen hinweg keine signifikanten Ergebnisse. Bei der Analyse von γ-GT fand sich ein Geschlechtseffekt in beiden Hemisphären: Männer zeigten hierbei einen abfallenden LGI bei steigenden γ-GT Werten im linken rostral-parietalen Kortex (Area 5L, 7A (Scheperjans, Eickhoff, et al., 2008; Scheperjans, Hermann, et al., 2008)). Der Effekt zieht von diesem Areal hinein in die anliegende Area 3b des Sulcus postcentralis (Geyer, Schleicher, & Zilles, 1999; Geyer, Schormann, Mohlberg, & Zilles, 2000) (Clusterweiser p-Wert [CWP]=0,0124). Ein weiterer Cluster dehnt sich in die rechten pre- und postzentralen Sulci und Gyri (Area 4a, 4p (Geyer et al., 1996), 3b, 1 (Scheperjans, Eickhoff, et al., 2008; Scheperjans, Hermann, et al., 2008)), den rostral-inferioren parietalen Kortex (Area PFt (S. Caspers et al., 2008; S. Caspers et al., 2006)), hinein in den oberen Parietallappen aus (Area 7PC, hIP3 (Scheperjans, Eickhoff, et al., 2008; Scheperjans, et al., 2008), CWP = 0,0001) (siehe Abbildung 3 für die visualisierten Ergebnisse und Tabelle 3 für die jeweiligen zytoarchitektonisch definierten Areale).



Abbildung 3: Geschlechterspezifische negative Interaktion zwischen γ -GT in männlichen Probanden und des lokalen Gyrifizierungindexes (p < 0.05). **(A)** Linke und rechte Hemisphäre (Seitansicht) und **(B + C)** Korrelation zwischen γ -GT Rohwerten (U/I) und dem lokalen Gyrifizierungsindex. **(B)** Die LGI Daten des signifikantesten Clusters (weißer Pfeil in (A)). M1, Motorischer Kortex; SPL, Superiorer Parietallappen; S1, Somatosensorischer Kortex

Tabelle 3: **Signifikante anatomische Areale der lokalen Gyrifizierungsanalyse in Korrelation mit γ-GT**: Cytoarchitektonische Areale wurden mit dem Programm SPM 12 abgeglichen und herausgearbeitet.

Anatomische Bezeichnung	Makroanatomische Bezeichnung	Cytoarchitektonische Areale
SPL	Lobulus parietalis superior	5L, 7A
IPL	Lobulus parietalis inferior	PFt
M1	Motor Kortex	4a, 4p
S1	Somatosensorischer Kortex	3b, 1
IPS	Sulcus intraparietalis	7PC, hIP3

Harnstoff wurde vorab mit Kreatinin korreliert (r=0,402, p < 0,01), um eine Verfälschung der Ergebnisse durch unentdeckte Nierenfunktionsstörungen zu vermeiden. Da sich hierbei ein signifikanter Effekt nachweisen ließ, nahmen wir in folgenden Untersuchungen Kreatinin als Kovariate auf. Insgesamt zeigt sich eine positive Korrelation zwischen Harnstoff und dem LGI: niedrige Harnstoffwerte fanden sich mit einem geringeren LGI im rechten Präcuneus (7M (Scheperjans, Eickhoff, et al., 2008; Scheperjans, Hermann, et al., 2008) und posterioren cingulären Kortex über den Gyrus fusiformis (FG1 (J. Caspers et al., 2013), FG3 (Lorenz et al., 2017)), bis hin zum früheren visuellen Arealen (hOc1 [V1], hOc2 [V2] (Amunts, Malikovic, Mohlberg, Schormann, & Zilles, 2000), hOc3d [V3d] (Kujovic et al., 2013), hOc4v [V4v] (Rottschy et al., 2007); CWP = 0,0001). Die Korrelation zwischen Harnstoff und LGI fand sich außerdem im inferioren Parietallappen (Area PGa, PGp, PFm (S. Caspers et al., 2008; S. Caspers et al., 2006); CWP = 0,0001), im auditorischen Kortex (Area TE1.0, TE1.1, TE1.2 (Morosan et al., 2001), ausbreitend in der Inselregion (Ig1, Ig2 (Kurth et al., 2010) bis in die Pars opercularis (OP1, OP2, OP3, OP4 (Eickhoff, Amunts, Mohlberg, & Zilles, 2006; Eickhoff, Schleicher, Zilles, & Amunts, 2006); CWP = 0,0001) und dem somatosensorischen Kortex (Area 1, 2, 3b (Scheperjans, Eickhoff, et al., 2008; Scheperjans, Hermann, et al., 2008) bis in den motorischen Kortex 4p (Gever et al., 1996); CWP = 0,007). Linkshemisphärisch fanden sich abnehmende LGI Werte bei abnehmendem Harnstoff im Motorkortex (Area 4a, 4p (Geyer et al., 1996)), dem somatosensorischen Kortex (Area 3, 2 (Scheperjans, Eickhoff, et al., 2008; Scheperjans, Hermann, et al., 2008), reichend bis zum parietalen Kortex (Area PFm, PFt, PGa (S. Caspers et al., 2008; S. Caspers et al., 2006), hIP1, hIP2 (Choi et al., 2006), hIP3, 7a, 7PC (Scheperjans, Eickhoff, et al., 2008; Scheperjans, Hermann, et al., 2008); CWP = 0,0001) und dem Gyrus fusiformis (Area FG3, FG4 (Lorenz et al., 2017), sowie über den entorhinalen Kortex bis in den Hippocampus (Area CA1 (Amunts et al., 2005); CWP = 0,001) (siehe Abbildung 4 für die visuell dargestellten Ergebnisse und Tabelle 4 für die zugehörigen zytoarchitektonisch definierten).





Abbildung 3: **Positive Korrelation zwischen Harnstoff (für Kreatinin korrigiert) und dem lokalen Gyrifizierungsindex (LGI):** Signifikante Areale in **(A)** rechte Hemisphäre (Ansicht von der Seite / der Mitte) und **(B)** linke Hemisphäre (Ansicht von der Seite / von unten).

(C) Korrelation zwischen Harnstoff als Rohwerte (mg/dl) und dem LGI. Exemplarisch anhand des signifikantesten Clusters der Analyse (siehe weißer Pfeil in (A)).

(D) Korrelation zwischen signifikanten Arealen der Strukturanalyse und dem lokalen Gyrifizierungsindex

FG, Gyrus fusiformis; INS, Inselregion; IPL, inferiorer Parietallappen; PCC, Posteriorer cingulärer Kortex; M1, Motorischer Kortex; STG, Superiorer Gyrus temporalis; S1, Somatosensorischer Kortex; V1/2, Visueller Kortex

Auch hier konnten geschlechtsspezifische Unterschiede im Zusammenhang zwischen Harnstoff und LGI nachgewiesen werden. Es fanden sich lediglich signifikante Effekte bei den männlichen Probanden: Männer zeigten steigende LGI-Werte mit steigenden Harnstoffwerten. Betroffene Areale dieser Untersuchung fanden sich vor allem in der Inselregion (Id1 (Kurth et al., 2010)), dem Broca-Areal (Amunts et al., 1999; Amunts et al., 2004), sowie dem Operculum (Area OP3 (Eickhoff, Amunts, et al., 2006; Eickhoff, Schleicher, et al., 2006); CWP = 0,0001)) (siehe Bild 5 für die visuell dargestellten Ergebnisse und Tabelle 4 für die zugehörigen zytoarchitektonisch definierten Areale).



Abbildung 4: **Geschlechterspezifische positive Interaktion zwischen Harnstoff bei männlichen Probanden und dem lokalen Gyrifizierungsindex** (p < 0.05.) **(A)** Rechte Hemisphäre (Seitansicht) und **(B)** Korrelation zwischen Harnstoff Rohwerten (mg/dl) und dem lokalen Gyrifizierungsindex (LGI). **(B)** Die LGI Daten des signifikantesten Clusters (weißer Pfeil in (A)). INS; Inselregion

Tabelle 4: Signifikante anatomische Areale der lokalen Gyrifizierungsanalyse in Korrelation mit Harnstoff.Cytoarchitektonische Areale wurden mit dem Programm SPM 12 abgeglichen und herausgearbeitet.

Anatomische Bezeichnung	Makroanatomische Bezeichnung	Cyto-architektonische Areale
SPL	Lobulus parietalis superior	7A, 7PC, 7M
IPL	Lobulus parietalis inferior	PFm, PFt, PGa, PGp,
M1	Motor Kortex	4a, 4p
S1	Somatosensorischer Kortex	3b, 2, 1
IPS	Sulcus intraparietalis	hIP1, hIP2, hIP3
FG	Gyrus fusiformis	FG1, FG3, FG4

V1/2	Visueller Kortex	hOc1, hOc2, hOc3d, hOc4v
INS	Insula	lg1, lg2
PCC	Posteriorer cingulärer Kortex	
AC	Auditorischer Kortex	TE1.0, TE1.1, TE1.2
ОР	Operculum	OP1, OP2, OP3, OP4
	Hippocampus	CA1

Die bisherigen Ergebnisse konnten zusätzlich in Extremgruppenvergleichen bestätigt werden, bei denen jeweils die 25 % der Probanden mit den höchsten Blutwerten mit den 25 % Probanden mit den niedrigsten Blutwerten verglichen wurden. Es zeigten sich signifikante Effekte sowohl für γ -GT als auch für Harnstoff. Das 75 %-Quartil der männlichen Probanden zeigte für γ -GT einen signifikanten LGI-Abfall sowohl der linken (F = 11,866; p-Wert = 0,001) als auch der rechten Hemisphäre (F = 5,467; p-Wert = 0,020) innerhalb der zuvor definierten Regionen. Auch zwischen dem 25 %-und dem 75 %-Quartil der Harnstoffwerte fanden sich deutliche Unterschiede. So zeigten sich LGI-Zunahmen unter steigenden, aber stets physiologischen Harnstoffwerten bei dem 75 %-Quartil: alle oben bereits vorgestellten Effekte konnten in dieser Analyse bestätigt werden: rechter Cuneus: F = 8,755; p-Wert = 0,003; rechter inferiorer Parietallappen: F = 4,529; p-Wert = 0,003; linker superiorer Parietallappen: F = 9,062; p-Wert = 0,003; linker superiorer Parietallappen: F = 9,062; p-Wert = 0,003; linker superiorer Parietallappen: F = 0,006.

Bei der Korrelationsanalyse zwischen den Leberwerten und den neuropsychologischen Testungen fanden sich nach Korrektur keine signifikanten Ergebnisse mehr.

Analyse der funktionellen Konnektivität

Basierend auf den signifikanten Arealen im Zusammenhang von LGI und jeweiligen Blutwerten aus dem ersten Teil der Studie wurden diese als Ausgangspunkte für die Resting-State-Analyse ausgewählt. Hierbei wurden Veränderungen der funktionellen

Konnektivität in Abhängigkeit der Leberwerte v-GT und Harnstoff untersucht. GOT und GPT wurden aufgrund der ausbleibenden signifikanten Ergebnisse in der strukturellen Analyse hier nicht weiterverfolgt. Bei der Untersuchung der y-GTabhängigen funktionellen Konnektivität konnte festgestellt werden, dass ein höherer y-GT Wert mit einer gesteigerten funktionellen Konnektivität zwischen a) dem rechten somatosensorischen Kortex (Areale 3b, 2, 1) und dem rechten Gyrus frontalis medius und b) dem linken somatosensorischen Kortex (Areale 3b, 2, 1) und dem linken visuellen Kortex (Area V3d) einhergeht. Zusätzlich zeigte sich bei steigendem sinkende funktionelle Konnektivität zwischen a) v-GT eine dem linken somatosensorischen Kortex (Areale 3b, 2, 1) und dem rechten orbitofrontalen Kortex (Areal OFC1) sowie b) dem linken somatosensorischen Kortex (Areale 3b, 2, 1) und dem rechten Cerebellum (Lappen IX).



Abbildung 5: Schemabasierter Überblick über die Analyse der funktionellen Konnektivität (englisch: functional connectivity, FC) im Hinblick auf den Leberwert γ-GT: Ausgangsregionen wurden aus der Strukturanalyse des ersten Teils übernommen (höchster Vertex plus 5 mm Sphäre um ihn herum) und grün markiert (bei γ-GT). Die verbundenen und betroffenen Areale sind in grau dargestellt. Durchgängige Pfeile zeigen eine zunehmende FC zwischen Ausgangs- und Zielregion, gestrichelte Pfeile zeigen eine abnehmende FC.

MFG= mittlerer Gyrus frontalis; OFC= Orbitofrontaler Kortex; S1= Somatosensorischer Kortex; V3d= Visueller Kortex; Lob IX= Lappen IX (Cerebellum)

Bei Harnstoff stellten sich ähnliche Effekte dar: unter steigenden Harnstoffwerten zeigte sich eine zunehmende funktionelle Konnektivität in a) dem rechten somatosensorischen Kortex (Areale 3b, 2, 1) und bihemisphärisch in Lappen V des Cerebellums, b) dem rechten somatosensorischen Kortex (Areale 3b, 2, 1) und dem rechten visuellen Kortex und c) dem linken Gyrus fusiformis und dem rechten mittleren Gyrus temporalis. Darüber hinaus fand sich auch hier eine negative Korrelation, also eine niedrigere funktionelle Konnektivität bei steigenden Harnstoffwerten zwischen a) dem rechten somatosensorischen Kortex (Areale V1/2) und dem rechten Precuneus, c) dem linken motorischen Kortex (Areale V1/2) und dem rechten mittleren temporalen Kortex sowie d) dem linken motorischen Kortex (Areale 4a, 4p) und dem rechten superioren Parietallappen (Areale 5L, 5M, 7A). Bei den Ausgangsregionen im inferioren Parietallappen und dem superioren Temporallappen konnten keine signifikanten Veränderungen der Konnektivität festgestellt werden.



Abbildung 6: Schemabasierter Überblick über die Analyse der funktionellen Konnektivität (englisch: functional connectivity) im Hinblick auf den Leberwert Harnstoff: Ausgangsregionen wurden aus der Strukturanalyse des ersten Teils übernommen (höchster Vertex plus 5 mm Sphäre um ihn herum) und orange markiert (für Harnstoff). Orange Kreise mit einem schwarzen Rand zeigen Ausgangsregionen ohne signifikante Effekte im Rahmen der Analyse. Betroffene Areale sind in grau markiert. Durchgängige Pfeile implizieren eine Zunahme der FC zwischen Ausgangs- und Zielregion. Unterbrochene Pfeile zeigen eine Abnahme dieser FC.

FG= Gyrus fusiformis; IPL= inferiorer Parietallappen; Lob V= Lappen V (Cerebellum); MTG= mittlerer Gyrus temporalis; M1= Motorkortex; PCUN= Precuneus; SPL= superiorer Parietallappen; STG= superiorer Gyrus temporalis; S1= somatosensorischer Kortex; Thal= Thalamus; V1/2= visueller Kortex Tabelle 5: **Signifikante anatomische Areale der funktionellen Konnektivitätsanalyse in Korrelation mit Harnstoff / γ-GT.** Cytoarchitektonische Areale wurden mit dem Programm SPM 12 abgeglichen und herausgearbeitet.

Anatomische Bezeichnung	Makroanatomische Bezeichnung	Cytoarchitektonische Areale
FG	Gyrus fusiformis	FG2
MFG	Gyrus frontalis medius	
MTG	Gyrus temporalis medius	
M1	Gyrus praecentralis	4a, 4p
PCUN	Precuneus	
OFC	Orbitofrontaler Kortex	OFC1
SPL	Lobulus parietalis superior	5L, 5M, 7A
STG	Gyrus temporalis superior	
S1	Gyrus postcentralis	3b, 2, 1
Thal	Thalamus	Paraventricular, medial-dorsal, ventral anterior, ventromedial nucleii
V1/2/V3d	Visueller Kortex	hOc2, hOc3v, hOc3d, hOc4d
	Cerebellum	Lob V, Lob IX

Diskussion

Mit der Zielsetzung, die interindividuelle Variabilität der Leberfunktion sowie -gesundheit und ihre Zusammenhänge mit kognitiver Leistung, der Gehirnstruktur und funktioneller Konnektivität zu untersuchen, fanden sich einige interessante Ergebnisse in visuellen und motorischen Arealen, die mit einem niedrigen Level von Harnstoff assoziiert waren. Im Kontrast hierzu stellte sich zusätzlich eine Abnahme des Gyrifizierungsindex bei zunehmenden y-GT Werten dar. Bei der Untersuchung der funktionellen Konnektivität zeigten sich sowohl positive als auch negative Korrelationen bei sich verändernden Werten von Harnstoff oder y-GT. An dieser Stelle sollte erwähnt werden, dass sich die Blutwerte der Probandinnen und Probanden allesamt in einer physiologischen Bandbreite bewegt haben und für diese Studie keine bereits erkrankten Personen rekrutiert wurden. Genau dieser Punkt ist ein Alleinstellungsmerkmal dieser Studie: ein Großteil der Literatur, die es zu dem Thema Lebergesundheit und den Auswirkungen auf das Gehirn gibt, befasst sich mit Kohorten erkrankter Patientinnen und Patienten. Im Hinblick auf diese Arbeiten zeigt aber bereits die vorliegende wissenschaftliche Abhandlung, dass es auch bei einer normalen Population ohne bekannte Lebererkrankungen zu signifikanten Veränderungen sowohl der Morphologie als auch der funktionellen Konnektivität kommt.

Lokaler Gyrifizierungsindex und γ-GT

Männliche Probanden präsentierten eine negative Korrelation zwischen γ -GT und der kortikalen Faltung: höhere γ -GT Werte waren assoziiert mit einem Abfall des LGI der linken sowie rechten postzentralen Gyri und dem superioren Parietalkortex. γ -GT dient seit jeher als diagnostischer Marker zur Anzeige größeren Alkoholkonsums, weshalb dieser Leberwert bereits in zahlreichen Studien für seine Aussagekraft hinsichtlich des Alkoholkonsums und kortikaler Strukturen herangezogen wurde. De Bruin et al. (de Bruin, Lemmens, Hulshoff Pol, Verbaten, & Kenemans, 2012) beispielsweise fanden heraus, dass 4-12 % weniger graue Substanz im Parietal- und Okzipitalkortex bei männlichen schwer Alkoholkranken mit sichtlich erhöhten γ -GT Werten im Vergleich zur Vergleichspopulation vorhanden war. Verglichen mit De Bruins Resultaten, die eher generelle Veränderungen zeigten, konnte die hier vorliegende Studie detailliertere Hinweise auf Veränderungen in spezifischen Arealen, wie dem motorischen Kortex in Areal 4a und 4p oder dem primären somatosensorischen Kortex in den Arealen 3b und 1, zeigen. Es stellt sich die Frage, ob sich diese Veränderungen als neuer Marker für etwaige kortikale Veränderungen durch pathologischen Alkoholkonsum nutzen lassen oder ob ein weiterer Mechanismus hinter der negativen Assoziation zwischen y-GT und dem kortikalen Faltungsindex liegt. Generell dient y-GT im menschlichen Körper dem Schutz der Zellen vor oxidativem Stress und der Kontrolle des Cysteinhaushaltes, indem es den Abbau von Glutathion (GSH) einleitet und dadurch das gebundene Cystein freigegeben werden kann, um so eine intrazelluläre de-novo-Synthese des GSH zu ermöglichen (Jiang, Jiang, & Tao, 2013; Karp, Shimooku, & Lipsky, 2001; Neuman, Malnick, & Chertin, 2020). Glutathion ist ein Tripeptid und schützt Zellen vor Hyperoxiden, welche im Rahmen von oxidativem Stress entstehen können. Oxidativer Stress kann beispielsweise durch erhöhtes Ammoniakaufkommen auftreten und führt auf Zellebene zu Energiedefiziten und einer mitochondrialen Permeabilitätserhöhung, welche bis zur Apoptose, also dem Zelltod, führen kann. In einer Studie, die an Mäusen gezielt ein leberspezifisches Enzym zur GSH-Synthese ausschaltete, kam es bereits wenige Wochen nach der Geburt zu einem letalen Leberversagen (Y. Chen et al., 2007). Durch dieses Zellsterben kann auch eine zerebrale Atrophie entstehen (Braissant, 2010). Eine Möglichkeit, diesem schädlichen Einfluss und einer drohenden kognitiven Einbuße entgegenzuwirken, ist es, die Abfallprodukte durch GSH abzufangen. γ-GT zeigt in diesem Zusammenhang eine hohe Sensitivität zur Detektion hepatischer oder biliärer Erkrankungen, unabhängig von ihrer Genese, wodurch es sich durch seine zusätzliche schnelle Verfügbarkeit und kostengünstige Bestimmung als idealer klinischer Parameter für die Diagnostik und Prognostik bei Alkoholismus oder Hepatitiden durchgesetzt hat (Huang et al., 2015). Zusätzlich ist Alkohol selbst in der Lage, auf mitochondrialer Ebene oxidativen Stress zu triggern, was erklären könnte, weshalb regelmäßige Alkoholkonsumenten allgemein erhöhte γ-GT Werte haben (Liang, Harris, & Brown, 2014). Die in dieser Studie festgestellte Beziehung zwischen höherem γ -GT und geringerem kortikalen Faltungsindex unterstützt bereits frühere Arbeiten, die das Ausmaß der Hirnatrophie bei Alkoholismus untersucht haben: So zeigten sich bei

Alkoholikern beispielsweise Veränderungen des Corpus callosum in Form von reduzierter kortikaler Dicke (Oishi, Mochizuki, & Shikata, 1999), eine Ventrikelerweiterung sowie Atrophien des präfrontalen Kortex (Maes et al., 2000). Die Veränderungen auf die Hirnmorphologie werden hierbei vornehmlich durch die toxische Wirkung des Alkohols, unter anderem aufgrund des erhöhten oxidativen Stresses, ausgelöst und scheinen teilweise durch neuronale Plastizität reversibel zu sein (Nixon, 2006). Ältere Alkoholiker zeigten hierbei eine schlechtere Regeneration (Schroth, Remmes, & Schupmann, 1985). Interessanterweise zeigten in der hier untersuchten Kohorte ausschließlich die männlichen Probanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Leberwert und dem kortikalen Faltungsindex. Dieses Ergebnis könnte durch Wangs Hypothese gestützt werden, dass oxidativer Stress einen deutlich gravierenderen Einfluss auf alternde Männer als auf Frauen hat (Wang, Liu, & Liu, 2003). In Wangs Studie wurde dies bei Mäusen durch einen höheren Bedarf von y-GT erklärt, welcher durch eine gestörte GSH-Homöostase hervorgerufen wurde. GSH wurde bei den älteren Mäusen durch einen Abfall der Glutamat-Cystein-Ligase mRNA nicht mehr ausreichend gebildet, wodurch es zu einem deutlichen Einfluss auf die Gehirnstrukturen gekommen ist, der sich vor allem in der männlichen Population beobachten ließ. Dies könnte ein Anhaltspunkt dafür sein, wieso Männer im Allgemeinen höhere v-GT Werte aufweisen als Frauen, obwohl y-GT im Alter nicht generell steigt. Insgesamt ist jedoch bis jetzt nicht geklärt, welche genauen Faktoren das weibliche Gehirn bei steigendem v-GT vor einer Veränderung der Gehirnstruktur bewahren. Studien, die einen neuroprotektiven Effekt durch die Sexualhormone wie beispielsweise Östrogen zeigen (Eberling et al., 2003; Petrovska, Dejanova, & Jurisic, 2012; Zárate, Stevnsner, & Gredilla, 2017), scheinen doch eher ungeeignet in Bezug auf die hier dargestellte Studie zu sein, da die gesamte Testkohorte ein Alter von über 55 Jahren aufweist und somit davon Großteil der weiblichen Probandinnen bereits auszugehen ist, dass ein postmenopausal ist und sich der Östrogeneinfluss reduziert hat. Weitere Studien vermuten, dass Zellreparaturmechanismen ebenfalls durch Sexualhormone stimuliert als auch inhibiert werden können (Urbanska et al., 2009; Zárate et al., 2017). In der Krebsforschung nutzt man dies beispielsweise für die Therapie verschiedener Tumoren (Caldon, 2014; Fang et al., 2013). In diesem Gebiet bedarf es weiterer Forschung, ehe die zugrundeliegenden Mechanismen, die das weibliche Gehirn von der y-GT-Hirnstruktur-Imbalance zu schützen scheinen, erklärt werden können.

Lokaler Gyrifizierungsindex und Harnstoff

Im Gegensatz zu den y-GT Ergebnissen konnte bei der Beziehung zwischen Harnstoff und der lokalen Gyrifizierung eine positive Korrelation dargestellt werden: niedrige Harnstoffwerte korrelierten mit einem zunehmenden kortikalen Faltungsindex in beiden Hemisphären. Auf der rechten Hemisphäre konnten Ergebnisse im rechten superioren Parietallappen, dem posterioren cingulären Kortex über den Gyrus fusiformis bis hin zum visuellen Kortex gefunden werden, sowie ein zweites großes Feld im auditorischen Kortex hinein in die Insula und die Zentralregionen. Auf der linken Hemisphäre erstreckten sich die Veränderungen über den sensomotorischen Kortex hinein in den Parietalkortex und den Gyrus fusiformis bis zum entorhinalen Kortex und den Hippocampus. Wie bereits bei der Untersuchung des y-GT-Einflusses konnten auch bei der Harnstoffanalyse geschlechterspezifische Unterschiede festgestellt werden, die ebenfalls nur bei den männlichen Probanden signifikante Ergebnisse lieferten: männliche Probanden zeigten bei geringeren Harnstoffwerten einen geringeren kortikalen Faltungsindex in den Bereichen der Insula, der Broca Areale sowie dem Operculum.

Einige dieser Ergebnisse stechen hierbei besonders heraus: die Veränderungen, die in den Bereichen der motorischen und dorsal-visuellen Regionen gefunden wurden, stimmen mit den Bereichen überein, die besonders bei der hepatischen Enzephalopathie betroffen sind (Timmermann, Gross, Kircheis, Haussinger, & Schnitzler, 2002; Zafiris et al., 2004).

Zusätzlich zeigten die Abfälle der Gyrifizierung teilweise eine hemisphärische Asymmetrie. Obwohl alle Probandinnen und Probanden Harnstoffwerte innerhalb der Referenzwerte aufzeigten (Referenzwerte: 6-28 mg/dl; Kohorte: 8-24 mg/dl, Werte des Universitätsklinikums Düsseldorf), konnten signifikante LGI-Veränderungen in spezifischen Regionen beider Hemisphären gefunden werden: der linke Motorkortex und Gyrus fusiformis, das rechte posteriore Cingulum, die rechte Insula sowie große Teile des visuellen Cortex und der Parietallappen beider Hemisphären zeigten fallende Gyrifizierungsindices mit sinkendem Harnstoff, gleichwohl keine der Testpersonen unter kognitiven Einbußen litt. Die Symptome bei der HE, die auf bestimmte Regionen des Gehirns zurückgeführt werden können, überlappen mit den Ergebnissen dieser Studie in den Arealen des Parietal- und Okzipitalkortex und führen auf die visuellen (hOc1, hOc2, hOc3d, hOc4v) und die motorischen (4a, 4p)

Areale zurück. Diese Resultate zeigen, dass auch bei einem normalen Ammoniakund Harnstoffhaushalt bereits erkennbare Veränderungen des menschlichen Gehirns auftreten können. Trotz dieser morphologischen Veränderungen konnten keine kognitiven Defizite innerhalb des untersuchten Kollektivs festgestellt werden. Eine MRT-Studie untersuchte drei Patienten mit den Symptomen einer hepatischen Enzephalopathie, ausgelöst durch einen Ornithin-Transcarbamylase-Mangel (OTCD; Ornithine-transcarbamylase deficiency), welche die häufigste Harnstoffzyklus-Erkrankung darstellt (Takanashi et al., 2003). Die Studie zeigte deutliche bilaterale Veränderungen des Kortex, insbesondere der Insula und des Cingulums, welche auch in der hier behandelten Kohorte signifikante Veränderungen zeigten, obwohl es in dieser keine bekannte Historie einer diagnostizierten Harnstoffzyklus-Erkrankung gab. In der vorliegenden Literatur zu schweren Harnstoffzyklus-Erkrankungen werden ihre Prävalenzen äußerst variabel angegeben, wobei die Rate der partiellen Erkrankungen noch als deutlich größer anzunehmen ist (Burgard, Kölker, Haege, Lindner, & Hoffmann, 2016; Häberle et al., 2012; Häberle et al., 2019; M. L. Summar, Dobbelaere, Brusilow, & Lee, 2008). Eine mögliche Erklärung hierfür könnte das breite Spektrum der Harnstoffzyklus-Erkrankungen sein, welche sich je nach betroffenem Enzym oder genetischer Ausprägung sehr variabel präsentieren können: es ist möglich, dass ein kleiner Teil der Untersuchten Träger einer genetischen Variante ist, die für eine Harnstoffzyklus-Variation sorgen könnte, ohne dies je erfahren zu haben, da keinerlei Symptome vorhanden sind. Dennoch lassen sich bereits signifikante Veränderungen der Hirnmorphologie nachweisen.

Dies könnte außerdem durch die vielfältigen neuroprotektiven Mechanismen und Enzyme erklärt werden, die das Gehirn vor Zelltod und funktioneller Desintegrität schützen. Eine andere Erklärung könnte die neuronale Plastizität sein, die dem Gehirn die Möglichkeit gibt, auch nach größeren Schäden, wie beispielsweise einem Schlaganfall, eine Reorganisation durchzuführen (Mang, Campbell, Ross, & Boyd, 2013).

Dasselbe gilt für Patienten mit ausgeprägter alkoholbedingter Leberzirrhose: Die Patienten werden symptomatisch, da der Körper einen Ammoniakspiegel erreicht, der nicht mehr kompensiert werden kann. In unserer Studie lagen die gemessenen Blutwerte allesamt in einem physiologischen Rahmen, bei dem keine Symptome auftreten, da diese durch verschiedenste Mechanismen kompensiert bzw. maskiert werden können. Signifikante morphologische Veränderungen können dennoch

bereits nachgewiesen werden. Es stellt sich nun die Frage, ob diese Patientinnen und Patienten insgesamt gefährdeter sind, eine später auftretende Symptomatik aufzuweisen, als solche, die noch keine Veränderungen ihres kortikalen Faltungsindex aufweisen, oder ob dies nur ein interindividueller Effekt ist, der keinerlei Krankheitswert mit sich bringt. Für ein besseres Verständnis wäre es hierfür von Vorteil, Kohorten gezielt über einen längeren Zeitraum zu beobachten, um so konkretere Aussagen bezüglich eines möglichen Risikoprofils treffen zu können.

Funktionelle Konnektivitätsanalyse

In dieser Studie konnten keine signifikanten Resultate im Hinblick auf die kognitive Leistungsfähigkeit der Probandinnen und Probanden gefunden werden, obwohl es mehrere deutliche Veränderungen des kortikalen Faltungsindex in Arealen der Motorik, Sensorik und visuellen Verarbeitung gegeben hat. Es stellt sich die Frage, wieso es trotz dieser morphologischen Veränderungen weder Einflüsse auf die Aufmerksamkeit, die exekutiven Aufgaben, das episodische oder Arbeitsgedächtnis noch auf die Sprachfunktionen gegeben hat. Interessanterweise zeigten sich im Rahmen der funktionellen Konnektivität Korrelationen meist positive intrahemisphärisch (1. Linker somatosensorischer Kortex und linker visueller Kortex, 2. Rechter somatosensorischer Kortex und rechter mittlerer Gyrus frontalis, 3. Rechter somatosensorischer Kortex und rechter visueller Kortex), wohingegen die negativen Korrelationen, also eine geringere funktionelle Konnektivität bei höheren Leberwerten. interhemisphärisch, also zwischen Ursprungsregion und den affektierten Arealen der anderen Hemisphäre, gezeigt wurden (1. linker somatosensorischer Kortex und rechter orbitofrontaler Kortex, 2. Linker Motorkortex und rechter mittlerer Gyrus temporalis / rechter superiorer Parietallappen, 3. Rechter somatosensorischer Kortex und linker Thalamus). Insbesondere die erhöhte interhemisphärische funktionelle Konnektivität erinnert dabei an Cabezas HAROLD-Modell (Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults (Cabeza, 2002)). Im Rahmen seiner Studie wurden Vergleiche zwischen jüngeren Erwachsenen und älteren Personen durchgeführt. Diese wurden jeweils in eine Gruppe mit guten Testergebnissen und eine mit schlechten unterteilt. Cabeza et al. konnten hierbei eindrücklich nachweisen, dass es große Ähnlichkeiten der rekrutierten Hirnareale

zwischen jüngeren Erwachsenen und den schlecht abschneidenden Älteren gab. Die älteren Versuchspersonen mit einem guten Ergebnis zeigten zwar ähnlich aktivierte Hirnareale, konnten aber zusätzlich eine Rekrutierung der anderen Gehirnhälfte aufzeigen (Cabeza, Anderson, Locantore, & McIntosh, 2002). In Cabezas Darstellung stellte dies einen Versuch dar, dem altersbezogenen neurodegenerativen Neben dem HAROLD-Modell existieren weitere Verfall entgegenzuwirken. Erklärungsansätze, die die neuronale Plastizität und den Erhalt der kognitiven Funktionen im Alter, trotz morphologischer Abbauprozesse, zu erklären versuchen: Der posterior-anterior shift in aging (PASA, (Davis, Dennis, Daselaar, Fleck, & Cabeza, 2008)) zeigt, dass im Alter die funktionelle Konnektivität der okzipitalen Hirnregionen abnimmt, wohingegen es zu einem Anstieg der Konnektivität der frontalen Hirnregionen kommt. Mccarthy et al. konnten zeigen, dass eine Konnektivitätsabnahme vor allem des Lobus okzipitalis, Gyrus lingualis und Cuneus im Alter, sowie ausgeprägter bei Alzheimer-Demenz auftrat (Mccarthy, Benuskova, & Franz, 2014). In einer Studie, die die funktionelle Konnektivität motorisch assoziierter Areale zwischen Gesunden, leicht kognitiv Beeinträchtigten sowie Alzheimer Patienten ohne klinische motorische Defizite untersuchte, konnte gezeigt werden, dass es bei den nur leicht kognitiv Beeinträchtigten zu einer erhöhten Aktivierung des Gyrus postcentralis sowie Nucleus caudatus kam, wohingegen die Alzheimer Patienten eine erhöhte Aktivierung des Cingulums zeigten (Agosta et al., 2010)

In Anbetracht des demographischen Wandels nimmt auch kognitives Training einen immer höheren Stellenwert bei der Aufrechterhaltung der kognitiven Leistungsfähigkeit der älteren Bevölkerung ein (Park & Bischof, 2013). In einer Follow-Up Studie mit Parkinsonerkrankten konnte nach einem Jahr gezeigt werden, dass kognitives Training präventiv gegen geistigen Abbau helfen konnte (Petrelli et al., 2015). Neben dem HAROLD-Modell existieren weitere Erklärungsansätze, die die neuronale Plastizität und den Erhalt der kognitiven Funktionen im Alter, trotz morphologischer Abbauprozesse, zu erklären versuchen: Der posterior-anterior shift in aging (PASA, (Davis et al., 2008)) zeigt, dass im Alter die funktionelle Konnektivität der okzipitalen Hirnregionen abnimmt, wohingegen es zu einem Anstieg der Konnektivität der frontalen Hirnregionen kommt. Mccarthy et al. konnten zeigen, dass eine Konnektivitätsabnahme vor allem des Lobus okzipitalis, Gyrus lingualis und Cuneus im Alter, sowie ausgeprägter bei Alzheimer-Demenz auftrat (Mccarthy et al., 2014). In einer Studie, die die funktionelle Konnektivität motorisch assoziierter Areale

zwischen Gesunden, leicht kognitiv Beeinträchtigten sowie Alzheimer Patienten ohne klinische motorische Defizite untersuchte, konnte gezeigt werden, dass es bei den nur leicht kognitiv Beeinträchtigten zu einer erhöhten Aktivierung des Gyrus postcentralis sowie Nucleus caudatus kam, wohingegen die Alzheimer Patienten eine erhöhte Aktivierung des Cingulums zeigten (Agosta et al., 2010).

Funktionelle Konnektivität und Harnstoff

Hohe Harnstoffwerte – innerhalb der physiologischen Maße – implizieren einen gut funktionierenden Metabolismus (Borlak et al., 2014) und eine gesunde Leber. Probandinnen und Probanden mit einem höheren Harnstoffwert zeigen in dieser Studie insgesamt einen höheren kortikalen Faltungsindex ihre als Vergleichspersonen mit niedrigen Werten innerhalb des Referenzbereichs in Bezug auf die signifikant dargestellten Areale. Jedoch zeigte sich in beiden Fällen kein Unterschied hinsichtlich der kognitiven Leistungsfähigkeit. Bewertet man diese Ergebnisse nun in Bezug auf die funktionelle Konnektivität, lässt sich folgende Hypothese stellen: höhere Harnstoffwerte führen zu einer höheren intrahemisphärischen, interhemisphärischen aber gleichzeitig geringeren Konnektivität. Probandinnen und Probanden mit einem niedrigen Harnstoffwert hingegen zeigen eine erhöhte interhemisphärische funktionelle Konnektivität. Nichtsdestotrotz erbrachten beide Gruppen ähnliche Ergebnisse innerhalb der durchgeführten neuropsychologischen Testbatterie. Es scheint somit, dass es bei den Untersuchten mit niedrigeren Harnstoffwerten einer größeren Rekrutierung von Hirnarealen bedarf, was an die oben genannten Modelle erinnert. In Bezug auf die hier dargestellte Studie könnte das HAROLD Modell erklären, weshalb es trotz der unterschiedlichen Harnstoffwerte und der Hypothese, dass niedrige Werte eine schlechtere Leberfunktion bedeuten, zu keinen deutlichen Unterschieden hinsichtlich der Testergebnisse kam: Probandinnen und Probanden mit niedriaeren Harnstoffwerten weisen hirnstrukturell einen kleineren Gyrifizierungsindex auf, können diesen allerdings durch erhöhte interhemisphärische funktionelle Konnektivität kompensieren, sodass auf Verhaltensebene zunächst keine Einbußen bemerkbar sind.

Ein weiteres interessantes Ergebnis der hier dargestellten Studie ist die erhöhte

funktionelle Konnektivität zwischen dem rechten somatosensorischen Kortex und dem rechten visuellen Kortex sowie dem Cerebellum. Gómez-Ansón et al. (Gomez-Anson et al., 2015) diskutierte in seiner Studie die Korrelation zwischen Leberzirrhose und Sturzgeschehen: er konnte aufzeigen, dass es bei einer Leberzirrhose zu einer signifikanten Dysfunktion der Exekution und der visuellräumlichen und visuell-konstruktiven Ausführung kommen kann, was tatsächlich durch die niedrigere funktionelle Konnektivität bei niedrigeren Harnstoffleveln erklärt werden könnte, gleichermaßen aber auch langfristig zur Einschätzung möglicher zusätzlicher Risiken im Alter durch Stürze in Betracht gezogen werden könnte. Hierzu wären weiterführende, langfristige Studien notwendig und sinnvoll.

Funktionelle Konnektivität und γ-GT

Während höhere Harnstoffwerte einen gut funktionierenden Lebermetabolismus bedeuten (Borlak et al., 2014), sind hohe y-GT-Werte oftmals mit Leberschäden verschiedenster Genesen verbunden: sowohl Alkoholabhängigkeit (C. H. Chen et al., 2012) als auch Alzheimer-Demenz (Yavuz et al., 2008) gingen, unter anderem bedingt durch erhöhten oxidativen Stress (Ju & Tam, 2022), mit höheren y-GT-Werten einher, was insbesondere für die zweite Erkrankung interessanten klinischen Nutzen in Ausblick stellt. In der hier dargestellten Studie gehen höhere γ-GT Werte mit einer niedrigeren funktionelle Konnektivität zwischen dem linken somatosensorischen Kortex und dem rechten Kleinhirn einher, was möglicherweise auf eine Störung von Balance und Bewegungskontrolle hindeuten könnte. Insbesondere unter Alkoholeinfluss lässt sich Rauminstabilität und Unfähigkeit für koordinierte Bewegungsabläufe beobachten (Hafstrom, Modig, Magnusson, & Fransson, 2014; Hafstrom, Patel, Modig, Magnusson, & Fransson, 2014; Modig, Fransson, Magnusson, & Patel, 2012): Modig et al. zeigten einen Abfall der Stabilität und der sensomotorischen Anpassungsfähigkeit bei steigenden Blutalkoholwerten. Zusätzlich zeigten sie, dass die Probandinnen und Probanden ihrer Studien ein deutlich besseres Testergebnis mit geöffneten Augen erbrachten. Interessanterweise ergab sich auch in der hier beschriebenen Abhandlung eine gestärkte funktionelle Konnektivität zwischen dem linken somatosensorischen und linken visuellen Kortex, was bei unseren Probandinnen und Probanden möglicherweise für eine bereits

stattfindende Rekrutierung kognitiver Areale sprechen könnte, weshalb es dort nicht zu Funktionseinbußen kam. Zeitgleich würde dies auch eine mögliche Erklärung für die sinkende Konnektivität zwischen sensorischen Arealen und dem Kleinhirn sein, was sich in der Funktion erst bei Wegfallen des Visus bemerkbar macht.

Zusätzlich findet sich eine erhöhte Konnektivität zwischen dem rechten somatosensorischen Kortex und dem rechten mittleren Gyrus frontalis: der Gyrus frontalis medius ist Teil des ventralen Aufmerksamkeitsnetzwerkes und beim Wechsel von exogener und endogener Aufmerksamkeitskontrolle beteiligt, also dem Umschalten im Gehirn bei Hinzukommen eines äußeren und unerwarteten Stimulus (Japee, Holiday, Satyshur, Mukai, & Ungerleider, 2015). Zusätzlich trägt er sowohl zur Speicherung als auch zur Verarbeitung des Arbeitsgedächtnisses bei (Kamiński et al., 2017; Leung, Gore, & Goldman-Rakic, 2002). Die höhere funktionelle Konnektivität in der hier getesteten Kohorte könnte demnach einen Kompensationsmechanismus Prozess des Gehirns im der räumlichen Informationsverarbeitung unter einem erhöhten Level an oxidativem Stress darstellen. Auch wenn die v-GT Werte in einem physiologischen Rahmen lagen, zeigten sich deutliche funktionelle Veränderungen. Diese stellten sich ähnlich wie jene bei alkoholabhängigen Patienten dar, auch wenn in unserer Kohorte bislang keine kognitiven Einbußen zu verzeichnen waren. Ein wesentlicher Fokus dieser Studie lag auf der breiten Variation der älteren Probandinnen und Probanden. Bei einem Alter von teilweise über 65 Jahren ist ein physiologischer Abbauprozess des Gehirns nicht ungewöhnlich. Innerhalb der älteren Bevölkerung ist eine breite Varianz der geistigen und körperlichen Leistungsfähigkeit auch innerhalb einer Gruppe von Gleichaltrigen normal (Beard, Officer, & Cassels, 2016; Foebel & Pedersen, 2016). In Zusammenschau mit den in dieser Studie erhobenen Ergebnissen kommt die Frage auf, ob beispielsweise ein herabgesetzter Lebermetabolismus – sei es physiologisch, toxisch, medikamentös, oder durch sonstige Faktoren bedingt – an diesem Abbau beteiligt ist oder diesen beschleunigt. Ein interessanter Ansatz für weitere Studien wäre ein regelmäßiges Follow-Up der Probandinnen und Probanden, bei dem weitere Hirn-Scans durchgeführt werden, um festzustellen, ob die Leberfunktion direkt an den Umbauprozessen beteiligt ist. Dies könnte langfristig auch klinisch zum Einsatz kommen: sollte beispielsweise eine herabgesetzte Leberfunktion, auch wenn noch im physiologischen Rahmen, einen Prädiktor für Hirnabbauprozesse darstellen, stünden dem Gesundheitssystem durch Edukation über kognitives Training völlig

neue Ansätze für eine bessere Prävention von Fragilität im Alter zur Verfügung. Insbesondere unter dem Aspekt des demographischen Wandels und der stetig älter werdenden Bevölkerung (Beard et al., 2016) könnten hier frühzeitig Maßnahmen ergriffen werden, die beispielsweise gezielt an der kognitiven Leistungssteigerung oder -aufrechterhaltung arbeiten können. Da die Probandinnen und Probanden in dieser Studie noch keine kognitiven Einbußen zeigten, jedoch morphologisch deutliche Veränderungen sichtbar waren, liegt es nahe, dass es anderweitige Prozesse des Gehirns geben muss, die einen Leistungsabbau verhindern. Hierbei käme beispielsweise das bereits oben erwähnte HAROLD-Modell (Cabeza et al., 2002) in Frage, dass unter anderem eine Rekrutierung weiterer Hirnareale zur Kompensation der altersbedingt reduzierten Kognition beschreibt. Dieser Kompensationsmechanismus ist in seinem Ausmaß jedoch sicherlich begrenzt und könnte – wenn auch zum jetzigen Zeitpunkt nur Gegenstand weiterer Studienkonzepte – durch ein frühzeitiges Screening per Leberwertkontrollen mit gezieltem kognitiven Training unterstützt werden.

Limitationen

Auch wenn die Studienkohorte einen großen Querschnitt einer normalalternden Bevölkerungsschicht ohne nennenswerte pathologische Veränderungen des Gehirns, der Leber oder allgemeiner schwerer Erkrankungen abbildete, wies diese Studie einige Limitationen auf: die in dieser Studie verwendeten Test- und Blutergebnisse können nur einen Hinweis auf eine gut funktionierende Leberfunktion und keinem wurden Zeitpunkt -gesundheit geben. Es zu spezielle Untersuchungsverfahren beispielsweise Ultraschalldiagnostik oder wie Computertomographien des Oberbauches angewandt, um auch einen morphologischen Eindruck der Leber zu gewinnen. Die hier verwendeten Blutuntersuchungen (y-GT, GOT, GPT und Harnstoff) dienen zwar seit Jahrzehnten als tägliche klinische Routineparameter im Hinblick auf funktionelle oder organische Schäden des hepatobiliären Systems, allerdings gibt es eine Vielzahl von Faktoren, Medikamenten, Lebensgewohnheiten oder teilweise bislang nicht diagnostizierten Erkrankungen, die mit diesen Werten interferieren können. Demnach ist nicht völlig auszuschließen, dass auch in dieser Studie die erhobenen Blutwerte und die

festgestellten Resultate durch beispielsweise genetische Prädispositionen (wie eine nicht erkannte oder voll ausgeprägte Harnstoffzykluserkrankung) beeinflusst wurden. So dient auch der verwendete Blutwert Harnstoff einerseits als allgemein anerkannter Wert zur Beschreibung der Metabolisierung von Ammoniak und spiegelt somit gewissermaßen die Metabolisierungskapazität der Leber wider. Andererseits wird er im klinischen Alltag ebenso zur Einschätzung eines möglichen Nierenschadens verwendet, bei dem es zu einer Akkumulation von Harnstoff kommen kann (Baum et al., 1975; Higgins, 2016; Traynor et al., 2006). Auch die individuelle körperliche Konstitution, also beispielsweise die Muskelmasse und metabolisierung oder die Ernährungsweise der Probandinnen und Probanden können Einflüsse auf diesen Wert ausüben, da Harnstoff bei katabolen Prozessen aus dem Muskel freigesetzt wird (Bilancio et al., 2014). Ferner dient Harnstoff als indirekter Hinweis einer gastrointestinalen Blutung, da hierbei akut Metabolite anfallen, die zu einem Anstieg des Harnstoffs führen können (Tomizawa et al., 2015; Witting et al., 2006). Die Vielzahl der Einflüsse auf die verwendeten Laborwerte macht deutlich, dass eine genauere Anamnese notwendig ist, um verfälschende Faktoren identifizieren zu können. Weiterhin bezog sich die Datenerhebung der einbezogenen Probandinnen und Probanden auf lediglich einen Zeitpunkt. Eine für weitergehende strukturierte Nacherhebung der Daten kausale Schlussfolgerungen erfolgte nicht.

Dennoch demonstrieren unsere Ergebnisse, dass bereits leichte interindividuelle Unterschiede in einer allgemein gesunden Testkohorte zu deutlichen Unterschieden im kortikalen Faltungsindex und der funktionellen Konnektivität zwischen speziellen Arealen führen können. Interessanterweise zeigt sich jedoch auch, dass diese dezenten und vielmehr als physiologisch geltenden Veränderungen nicht ausreichen, um einen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit auszuüben.

Schlussfolgerung

Unsere Resultate zeigen, dass bereits in einem physiologischen Bereich der erhobenen Blutparameter die interindividuellen Unterschiede in der Metabolisierung und Funktion der Leber zu ausgeprägten Veränderungen des menschlichen Gehirns führen können. Es stellt sich die Frage, warum genau die von uns nachgewiesenen Areale von diesen Veränderungen betroffen sind. In der Neuroanatomie ist allgemein angenommen, dass ein geringerer Wert des kortikalen Faltungsindex mit einer Atrophie von Gehirnsubstanz und einem Verlust von Neuronen vergesellschaftet ist – daher ist nun genauer zu untersuchen, wieso es trotz allem nicht zu kognitiven Einbußen im Rahmen der Studienergebnisse gekommen ist.

Eine mögliche Erklärung hierfür ist die Kompensation der geistigen Leistungsfähigkeit durch andere Areale des Gehirns im Rahmen der Neuroplastizität. Interessanterweise zeigt sich, dass sich die Ergebnisse der hier abgehandelten aesunden Kohorte teilweise mit den Resultaten der Personen mit häufiger untersuchten Erkrankungen, wie beispielsweise Alkoholismus oder Harnstoffzykluserkrankungen, decken. Es bleibt bislang aber ungeklärt, ob diese Veränderungen der erforschten Erkrankungen durch die Pathologie selbst ausgelöst wurden, oder ob die morphologischen Veränderungen schlichtweg ein natürlicher und interindividueller Umbauprozess des Alters sind, der durch weitere Faktoren, wie Alkohol oder Ammoniakanstieg, nicht mehr kompensiert werden konnte und folglich symptomatisch wurde. Es ist weiterhin viel Forschungsarbeit notwendig, um alle noch offen gebliebenen Fragen gänzlich beantworten zu können.

Interessenskonflikte durch Mitwirkung Dritter

Der Autor versichert, dass diese Studie ohne wissenschaftliche oder finanzielle Interessen Dritter durchgeführt wurde. Es kam zu keinen potentiellen Interessenskonflikten.

Quellenverzeichnis

- Agosta, F., Rocca, M. A., Pagani, E., Absinta, M., Magnani, G., Marcone, A., . . . Filippi, M. (2010). Sensorimotor network rewiring in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp*, *31*(4), 515-525. doi:https://doi.org/10.1002/hbm.20883
- Ah Mew, N., Simpson, K. L., Gropman, A. L., Lanpher, B. C., Chapman, K. A., & Summar, M. L. (1993). Urea Cycle Disorders Overview. In M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. H. Bean, G. Mirzaa, & A. Amemiya (Eds.), *GeneReviews(®)*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle
- Copyright © 1993-2021, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
- Amunts, K., Kedo, O., Kindler, M., Pieperhoff, P., Mohlberg, H., Shah, N. J., . . . Zilles, K. (2005). Cytoarchitectonic mapping of the human amygdala, hippocampal region and entorhinal cortex: intersubject variability and probability maps. *Anat Embryol (Berl)*, 210(5-6), 343-352. doi:10.1007/s00429-005-0025-5
- Amunts, K., Malikovic, A., Mohlberg, H., Schormann, T., & Zilles, K. (2000). Brodmann's areas 17 and 18 brought into stereotaxic space-where and how variable? *Neuroimage*, 11(1), 66-84. doi:10.1006/nimg.1999.0516
- Amunts, K., Mohlberg, H., Bludau, S., & Zilles, K. (2020). Julich-Brain: A 3D probabilistic atlas of the human brain's cytoarchitecture. *Science*, 369(6506), 988-992. doi:10.1126/science.abb4588
- Amunts, K., Schleicher, A., Burgel, U., Mohlberg, H., Uylings, H. B., & Zilles, K. (1999). Broca's region revisited: cytoarchitecture and intersubject variability. *J Comp Neurol*, 412(2), 319-341. doi:10.1002/(sici)1096-9861(19990920)412:2<319::aid-cne10>3.0.co;2-7
- Amunts, K., Weiss, P. H., Mohlberg, H., Pieperhoff, P., Eickhoff, S., Gurd, J. M., . . . Zilles, K. (2004). Analysis of neural mechanisms underlying verbal fluency in cytoarchitectonically defined stereotaxic space--the roles of Brodmann areas 44 and 45. *Neuroimage*, 22(1), 42-56. doi:10.1016/j.neuroimage.2003.12.031
- Aschenbrenner, S., Tucha, O., & Lange, K. W. (2000). *Regensburger Wortflüssigkeits-Test : RWT*. Göttingen ; Bern ; Toronto ; Seattle: Hogrefe, Verl. für Psychologie.
- Ashburner, J., & Friston, K. (2004). *Rigid Body Registration*.
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2005). Unified segmentation. *Neuroimage, 26*(3), 839-851. doi:https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.018
- Aumüller, G. (2010). *Duale Reihe Anatomie* (2. Auflage ed.): Thieme.
- Baum, N., Dichoso, C. C., & Carlton, C. E. (1975). Blood urea nitrogen and serum creatinine: Physiology and interpretations. *Urology*, 5(5), 583-588. doi:https://doi.org/10.1016/0090-4295(75)90105-3

- Beard, J. R., Officer, A. M., & Cassels, A. K. (2016). The World Report on Ageing and Health. *Gerontologist, 56 Suppl 2*, S163-166. doi:10.1093/geront/gnw037
- Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (1995). Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 57(1), 289-300.
- Bernabeu, R., Schmitz, P., Faillace, M. P., Izquierdo, I., & Medina, J. H. (1996). Hippocampal cGMP and cAMP are differentially involved in memory processing of inhibitory avoidance learning. *Neuroreport*, 7(2), 585-588. doi:10.1097/00001756-199601310-00050
- Bernabeu, R., Schroder, N., Quevedo, J., Cammarota, M., Izquierdo, I., & Medina, J. H. (1997). Further evidence for the involvement of a hippocampal cGMP/cGMPdependent protein kinase cascade in memory consolidation. *Neuroreport*, 8(9-10), 2221-2224. doi:10.1097/00001756-199707070-00026
- Bilancio, G., Lombardi, C., Pisot, R., De Santo, N. G., Cavallo, P., & Cirillo, M. (2014). Effects of bed-rest on urea and creatinine: correlation with changes in fat-free mass. *PloS one*, 9(9), e108805-e108805. doi:10.1371/journal.pone.0108805
- Bireley, W. R., Van Hove, J. L., Gallagher, R. C., & Fenton, L. Z. (2012). Urea cycle disorders: brain MRI and neurological outcome. *Pediatr Radiol, 42*(4), 455-462. doi:10.1007/s00247-011-2253-6
- Biswal, B., Yetkin, F. Z., Haughton, V. M., & Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med*, *34*(4), 537-541.
- Borlak, J., Chougule, A., & Singh, P. K. (2014). How useful are clinical liver function tests in in vitro human hepatotoxicity assays? *Toxicology in Vitro*, 28(5), 784-795. doi:https://doi.org/10.1016/j.tiv.2014.03.006
- Braissant, O. (2010). Current concepts in the pathogenesis of urea cycle disorders. *Molecular Genetics* and *Metabolism*, *100*, *Supplement*, S3-S12. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2010.02.010
- Burgard, P., Kölker, S., Haege, G., Lindner, M., & Hoffmann, G. F. (2016). Neonatal mortality and outcome at the end of the first year of life in early onset urea cycle disorders review and meta-analysis of observational studies published over more than 35 years. J Inherit Metab Dis, 39(2), 219-229. doi:https://doi.org/10.1007/s10545-015-9901-1
- Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychol Aging*, *17*(1), 85-100. doi:10.1037//0882-7974.17.1.85
- Cabeza, R., Anderson, N. D., Locantore, J. K., & McIntosh, A. R. (2002). Aging gracefully: compensatory brain activity in high-performing older adults. *Neuroimage*, *17*(3), 1394-1402. doi:10.1006/nimg.2002.1280

- Caldon, C. E. (2014). Estrogen signaling and the DNA damage response in hormone dependent breast cancers. *Front Oncol, 4,* 106. doi:10.3389/fonc.2014.00106
- Caspers, J., Zilles, K., Eickhoff, S. B., Schleicher, A., Mohlberg, H., & Amunts, K. (2013). Cytoarchitectonical analysis and probabilistic mapping of two extrastriate areas of the human posterior fusiform gyrus. *Brain Struct Funct, 218*(2), 511-526. doi:10.1007/s00429-012-0411-8
- Caspers, S., Eickhoff, S. B., Geyer, S., Scheperjans, F., Mohlberg, H., Zilles, K., & Amunts, K. (2008). The human inferior parietal lobule in stereotaxic space. *Brain Struct Funct*, 212(6), 481-495. doi:10.1007/s00429-008-0195-z
- Caspers, S., Geyer, S., Schleicher, A., Mohlberg, H., Amunts, K., & Zilles, K. (2006). The human inferior parietal cortex: cytoarchitectonic parcellation and interindividual variability. *Neuroimage*, *33*(2), 430-448. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.06.054
- Caspers, S., Moebus, S., Lux, S., Pundt, N., Schutz, H., Muhleisen, T. W., . . . Amunts, K. (2014). Studying variability in human brain aging in a population-based German cohort-rationale and design of 1000BRAINS. *Front Aging Neurosci, 6*, 149. doi:10.3389/fnagi.2014.00149
- Caviness, V. (1975). Mechanical model of brain convolutional development. *Science*, *189*(4196), 18-21. doi:10.1126/science.1135626
- Chen, C. H., Walker, J., Momenan, R., Rawlings, R., Heilig, M., & Hommer, D. W. (2012). Relationship between liver function and brain shrinkage in patients with alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res, 36*(4), 625-632. doi:10.1111/j.1530-0277.2011.01662.x
- Chen, Y., Yang, Y., Miller, M. L., Shen, D., Shertzer, H. G., Stringer, K. F., . . . Dalton, T. P. (2007). Hepatocyte-specific Gclc deletion leads to rapid onset of steatosis with mitochondrial injury and liver failure. *Hepatology*, 45(5), 1118-1128. doi:10.1002/hep.21635
- Chi, J. G., Dooling, E. C., & Gilles, F. H. (1977). Gyral development of the human brain. *Ann Neurol*, 1(1), 86-93. doi:10.1002/ana.410010109
- Choi, H. J., Zilles, K., Mohlberg, H., Schleicher, A., Fink, G. R., Armstrong, E., & Amunts, K. (2006). Cytoarchitectonic identification and probabilistic mapping of two distinct areas within the anterior ventral bank of the human intraparietal sulcus. J Comp Neurol, 495(1), 53-69. doi:10.1002/cne.20849
- Christodoulou, J., Qureshi, I. A., McInnes, R. R., & Clarke, J. T. (1993). Ornithine transcarbamylase deficiency presenting with strokelike episodes. *J Pediatr*, 122(3), 423-425. doi:10.1016/s0022-3476(05)83432-8
- Conn, H. O. (1993). Hepatic encephalopathy. In S. E. R. Schiff L. (Ed.), *Diseases of the Liver* (7th ed. ed., pp. pp. 1036–1060). Lippicott; Philadelphia.

- Cordes, D., Haughton, V. M., Arfanakis, K., Carew, J. D., Turski, P. A., Moritz, C. H., . . . Meyerand, M. E. (2001). Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in "resting-state" data. *AJNR Am J Neuroradiol*, *22*(7), 1326-1333.
- Cordoba, J. (1996). Glutamine, myo-inositol, and brain edema in acute liver failure. *Hepatology*, *23*(5), 1291-1292. doi:10.1002/hep.510230557
- Dale, A. M., Fischl, B., & Sereno, M. I. (1999). Cortical Surface-Based Analysis: I. Segmentation and Surface Reconstruction. *Neuroimage*, 9(2), 179-194. doi:http://dx.doi.org/10.1006/nimg.1998.0395
- Davis, S. W., Dennis, N. A., Daselaar, S. M., Fleck, M. S., & Cabeza, R. (2008). Que PASA? The posterior-anterior shift in aging. *Cereb Cortex*, 18(5), 1201-1209. doi:10.1093/cercor/bhm155
- de Bruin, E. A., Lemmens, P. H. H. H. M., Hulshoff Pol, H. E., Verbaten, M. N., & Kenemans, J. L. (2012). Relationship between carbohydrate-deficient transferrin, gamma-glutamyl transferase, and mean corpuscular volume levels and alcohol-related brain volume decreases in male drinkers. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 27(6), 559-565. doi:10.1002/hup.2264
- de Grauw, T. J., Smit, L. M., Brockstedt, M., Meijer, Y., vd Klei-von Moorsel, J., & Jakobs, C. (1990). Acute hemiparesis as the presenting sign in a heterozygote for ornithine transcarbamylase deficiency. *Neuropediatrics*, *21*(3), 133-135. doi:10.1055/s-2008-1071479
- De Ritis, F., Coltorti, M., & Giusti, G. (2006). An enzymic test for the diagnosis of viral hepatitis: the transaminase serum activities. 1957. *Clin Chim Acta, 369*(2), 148-152. doi:10.1016/j.cca.2006.05.001
- Della Sala, S., Gray, C., Baddeley, AD., Wilson, L. (1997). *Visual patterns test: a test of shortterm visual recall*: Thames Valley Test Company.
- Desselberger, U., & Schneider, H. H. (1970). Über das Verhalten der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase beim experimentellen Herzinfarkt der Ratte. *Virchows Archiv A, 351*(4), 347-364. doi:10.1007/BF00547207
- Eberling, J. L., Wu, C., Haan, M. N., Mungas, D., Buonocore, M., & Jagust, W. J. (2003). Preliminary evidence that estrogen protects against age-related hippocampal atrophy. *Neurobiology of Aging*, 24(5), 725-732. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580(02)00056-8
- Ede, R. J., & Williams, R. (1986). Hepatic Encephalopathy and Cerebral Edema. *Semin Liver Dis*, *6*(02), 107-118. doi:10.1055/s-2008-1040594
- Eickhoff, S. B., Amunts, K., Mohlberg, H., & Zilles, K. (2006). The human parietal operculum.
 II. Stereotaxic maps and correlation with functional imaging results. *Cereb Cortex*, 16(2), 268-279. doi:10.1093/cercor/bhi106

- Eickhoff, S. B., Schleicher, A., Zilles, K., & Amunts, K. (2006). The human parietal operculum.
 I. Cytoarchitectonic mapping of subdivisions. *Cereb Cortex*, 16(2), 254-267. doi:10.1093/cercor/bhi105
- Erbel, R., Möhlenkamp, S., Moebus, S., Schmermund, A., Lehmann, N., Stang, A., . . . Jöckel, K.-H. (2010). Coronary Risk Stratification, Discrimination, and Reclassification Improvement Based on Quantification of Subclinical Coronary Atherosclerosis. *The Heinz Nixdorf Recall Study*, *56*(17), 1397-1406. doi:10.1016/j.jacc.2010.06.030
- Essen, D. C. V. (1997). A tension-based theory of morphogenesis and compact wiring in the central nervous system. *Nature*, *385*(6614), 313-318. doi:10.1038/385313a0
- Fang, M., Xia, F., Mahalingam, M., Virbasius, C. M., Wajapeyee, N., & Green, M. R. (2013). MEN1 is a melanoma tumor suppressor that preserves genomic integrity by stimulating transcription of genes that promote homologous recombination-directed DNA repair. *Mol Cell Biol*, 33(13), 2635-2647. doi:10.1128/mcb.00167-13
- Ferenci, P., Lockwood, A., Mullen, K., Tarter, R., Weissenborn, K., & Blei, A. T. (2002). Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*, 35(3), 716-721. doi:10.1053/jhep.2002.31250
- Fischl, B., Sereno, M. I., & Dale, A. M. (1999). Cortical Surface-Based Analysis: II: Inflation, Flattening, and a Surface-Based Coordinate System. *Neuroimage*, 9(2), 195-207. doi:http://dx.doi.org/10.1006/nimg.1998.0396
- Foebel, A. D., & Pedersen, N. L. (2016). Genetic Influences on Functional Capacities in Aging. *Gerontologist, 56 Suppl 2*, S218-229. doi:10.1093/geront/gnw006
- Fox, M. D., Corbetta, M., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., & Raichle, M. E. (2006). Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 103*(26), 10046. doi:10.1073/pnas.0604187103
- Fox, M. D., & Raichle, M. E. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci, 8*(9), 700-711. doi:10.1038/nrn2201
- García-Martínez, R., & Córdoba, J. (2012). Brain Imaging in Hepatic Encephalopathy. In D. K. Mullen & K. R. Prakash (Eds.), *Hepatic Encephalopathy* (pp. 123-137). Totowa, NJ: Humana Press.
- Gardeitchik, T., Humphrey, M., Nation, J., & Boneh, A. (2012). Early clinical manifestations and eating patterns in patients with urea cycle disorders. *J Pediatr*, *161*(2), 328-332. doi:10.1016/j.jpeds.2012.02.006
- Garel, C., Chantrel, E., Elmaleh, M., Brisse, H., & Sebag, G. (2003). Fetal MRI: normal gestational landmarks for cerebral biometry, gyration and myelination. *Childs Nerv Syst*, *19*(7-8), 422-425. doi:10.1007/s00381-003-0767-4

- Gatterer, G., Fischer, P., Simanyi, M., & Danielczyk, W. (1989). The A-K-T ("Alters-Konzentrations-Test") a new psychometric test for geriatric patients. *Funct Neurol*, 4(3), 273-276.
- Geissler, A., Lock, G., Fründ, R., Held, P., Hollerbach, S., Andus, T., . . . Holstege, A. (1997). Cerebral abnormalities in patients with cirrhosis detected by proton magnetic resonance spectroscopy and magnetic resonance imaging. *Hepatology*, 25(1), 48-54. doi:10.1002/hep.510250109
- Geyer, S., Ledberg, A., Schleicher, A., Kinomura, S., Schormann, T., Burgel, U., . . . Roland, P. E. (1996). Two different areas within the primary motor cortex of man. *Nature*, *382*(6594), 805-807. doi:10.1038/382805a0
- Geyer, S., Schleicher, A., & Zilles, K. (1999). Areas 3a, 3b, and 1 of human primary somatosensory cortex. *Neuroimage*, *10*(1), 63-83. doi:10.1006/nimg.1999.0440
- Geyer, S., Schormann, T., Mohlberg, H., & Zilles, K. (2000). Areas 3a, 3b, and 1 of human primary somatosensory cortex. Part 2. Spatial normalization to standard anatomical space. *Neuroimage*, *11*(6 Pt 1), 684-696. doi:10.1006/nimg.2000.0548
- Gomez-Anson, B., Roman, E., Fernandez de Bobadilla, R., Pires-Encuentra, P., Diaz-Manera, J., Nunez, F., . . . Soriano, G. (2015). Alterations in cerebral white matter and neuropsychology in patients with cirrhosis and falls. *PloS one, 10*(3), e0118930. doi:10.1371/journal.pone.0118930
- Gorg, B., Schliess, F., & Haussinger, D. (2013). Osmotic and oxidative/nitrosative stress in ammonia toxicity and hepatic encephalopathy. Arch Biochem Biophys, 536(2), 158-163. doi:10.1016/j.abb.2013.03.010
- Guevara, M., Baccaro, M. E., Gómez-Ansón, B., Frisoni, G., Testa, C., Torre, A., . . . Ginès, P. (2011). Cerebral magnetic resonance imaging reveals marked abnormalities of brain tissue density in patients with cirrhosis without overt hepatic encephalopathy. J Hepatol, 55(3), 564-573. doi:https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.12.008
- Haberle, J. (2013). Clinical and biochemical aspects of primary and secondary hyperammonemic disorders. *Arch Biochem Biophys*, *536*(2), 101-108. doi:10.1016/j.abb.2013.04.009
- Häberle, J., Boddaert, N., Burlina, A., Chakrapani, A., Dixon, M., Huemer, M., . . . Dionisi-Vici,
 C. (2012). Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis, 7*, 32. doi:10.1186/1750-1172-7-32
- Häberle, J., Burlina, A., Chakrapani, A., Dixon, M., Karall, D., Lindner, M., . . . Dionisi-Vici, C. (2019). Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. J Inherit Metab Dis, 42(6), 1192-1230. doi:10.1002/jimd.12100
- Hafstrom, A., Modig, F., Magnusson, M., & Fransson, P. A. (2014). Effectuation of adaptive stability and postural alignment strategies are decreased by alcohol intoxication. *Hum Mov Sci, 35*, 30-49. doi:10.1016/j.humov.2014.03.011

- Hafstrom, A., Patel, M., Modig, F., Magnusson, M., & Fransson, P. A. (2014). Acute alcohol intoxication impairs segmental body alignment in upright standing. *J Vestib Res*, 24(4), 297-304. doi:10.3233/ves-140513
- Hagler, D. J., Jr., Saygin, A. P., & Sereno, M. I. (2006). Smoothing and cluster thresholding for cortical surface-based group analysis of fMRI data. *Neuroimage*, 33(4), 1093-1103. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.07.036
- Häussinger, D., Cordoba, J., & Kircheis, G. (2006). Definition and assessment of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism*, 423-432. doi:10.1007/1-4020-4456-9_32
- Häussinger D., B. A. (2007). Hepatic encephalopathy. In *Textbook of Hepatology: From Basic Science to Clinical Practice* (3rd ed., pp. 728-760). Oxford: Wiley-Blackwell.
- Helewski, K., Kowalczyk-Ziomek, G., & Konecki, J. (2003). [Ammonia and GABA-ergic neurotransmission in pathogenesis of hepatic encephalopathy]. Wiad Lek, 56(11-12), 560-563.
- Hermenegildo, C., Marcaida, G., Montoliu, C., Grisolia, S., Minana, M. D., & Felipo, V. (1996). NMDA receptor antagonists prevent acute ammonia toxicity in mice. *Neurochem Res*, 21(10), 1237-1244.
- Higgins, C. (2016). Urea and the clinical value of measuring blood urea concentration. *Acutecaretesting. Org*, 1-6.
- Holmes, C. J., Hoge, R., Collins, L., Woods, R., Toga, A. W., & Evans, A. C. (1998). Enhancement of MR images using registration for signal averaging. J Comput Assist Tomogr, 22(2), 324-333.
- Huang, R., Yang, C. C., Liu, Y., Xia, J., Su, R., Xiong, Y. L., . . . Wu, C. (2015). Association of serum gamma-glutamyl transferase with treatment outcome in chronic hepatitis B patients. *World J Gastroenterol, 21*(34), 9957-9965. doi:10.3748/wjg.v21.i34.9957
- Japee, S., Holiday, K., Satyshur, M. D., Mukai, I., & Ungerleider, L. G. (2015). A role of right middle frontal gyrus in reorienting of attention: a case study. *Front Syst Neurosci*, 9, 23. doi:10.3389/fnsys.2015.00023
- Jiang, S., Jiang, D., & Tao, Y. (2013). Role of gamma-glutamyltransferase in cardiovascular diseases. *Exp Clin Cardiol, 18*(1), 53-56.
- Jockwitz, C., Caspers, S., Lux, S., Jutten, K., Schleicher, A., Eickhoff, S. B., . . . Zilles, K. (2016). Age- and function-related regional changes in cortical folding of the default mode network in older adults. *Brain Struct Funct*. doi:10.1007/s00429-016-1202-4
- Ju, Y., & Tam, K. Y. (2022). Pathological mechanisms and therapeutic strategies for Alzheimer's disease. *Neural Regen Res,* 17(3), 543-549. doi:10.4103/1673-5374.320970

- Kamiński, J., Sullivan, S., Chung, J. M., Ross, I. B., Mamelak, A. N., & Rutishauser, U. (2017).
 Persistently active neurons in human medial frontal and medial temporal lobe support working memory. *Nat Neurosci, 20*(4), 590-601. doi:10.1038/nn.4509
- Karp, D. R., Shimooku, K., & Lipsky, P. E. (2001). Expression of gamma-glutamyl transpeptidase protects ramos B cells from oxidation-induced cell death. J Biol Chem, 276(6), 3798-3804. doi:10.1074/jbc.M008484200
- Kim, S. H., Lee, J. S., Lim, B. C., Kim, K. J., Hwang, Y. S., Park, J. D., . . . Chae, J. H. (2014). A female carrier of ornithine carbamoyltransferase deficiency masquerading as attention deficit-hyperactivity disorder. *Brain Dev, 36*(8), 734-737. doi:10.1016/j.braindev.2013.09.009
- Kircheis, G., Fleig, W. E., Gortelmeyer, R., Grafe, S., & Haussinger, D. (2007). Assessment of low-grade hepatic encephalopathy: a critical analysis. J Hepatol, 47(5), 642-650. doi:10.1016/j.jhep.2007.05.019
- Knaap, M. S. V., Jaap. (2005). Magnetic Resonance of Myelination and Myelin Disorder. In (pp. p. 360-368): Springer Berlin Heidelberg.
- Kölker, S., Garcia-Cazorla, A., Valayannopoulos, V., Lund, A. M., Burlina, A. B., Sykut-Cegielska, J., . . . Burgard, P. (2015). The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. J Inherit Metab Dis, 38(6), 1041-1057. doi:10.1007/s10545-015-9839-3
- Kosenko, E., Venediktova, N., Kaminsky, Y., Montoliu, C., & Felipo, V. (2003). Sources of oxygen radicals in brain in acute ammonia intoxication in vivo. *Brain Research*, 981(1–2), 193-200. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0006-8993(03)03035-X
- Kostovic, I., & Rakic, P. (1990). Developmental history of the transient subplate zone in the visual and somatosensory cortex of the macaque monkey and human brain. *J Comp Neurol, 297*(3), 441-470. doi:10.1002/cne.902970309
- Kujovic, M., Zilles, K., Malikovic, A., Schleicher, A., Mohlberg, H., Rottschy, C., . . . Amunts, K. (2013). Cytoarchitectonic mapping of the human dorsal extrastriate cortex. *Brain Struct Funct*, 218(1), 157-172. doi:10.1007/s00429-012-0390-9
- Kurth, F., Eickhoff, S. B., Schleicher, A., Hoemke, L., Zilles, K., & Amunts, K. (2010). Cytoarchitecture and probabilistic maps of the human posterior insular cortex. *Cereb Cortex*, 20(6), 1448-1461. doi:10.1093/cercor/bhp208
- Leung, H.-C., Gore, J. C., & Goldman-Rakic, P. S. (2002). Sustained Mnemonic Response in the Human Middle Frontal Gyrus during On-Line Storage of Spatial Memoranda. *J Cogn Neurosci*, 14(4), 659-671. doi:10.1162/08989290260045882
- Levine, D., & Barnes, P. D. (1999). Cortical maturation in normal and abnormal fetuses as assessed with prenatal MR imaging. *Radiology, 210*(3), 751-758. doi:10.1148/radiology.210.3.r99mr47751

- Liang, Y., Harris, F. L., & Brown, L. A. (2014). Alcohol induced mitochondrial oxidative stress and alveolar macrophage dysfunction. *Biomed Res Int, 2014*, 371593. doi:10.1155/2014/371593
- Lockwood, A. H., Yap, E. W., Rhoades, H. M., & Wong, W. H. (1991). Altered cerebral blood flow and glucose metabolism in patients with liver disease and minimal encephalopathy. J Cereb Blood Flow Metab, 11(2), 331-336. doi:10.1038/jcbfm.1991.66
- Lorenz, S., Weiner, K. S., Caspers, J., Mohlberg, H., Schleicher, A., Bludau, S., . . . Amunts, K. (2017). Two New Cytoarchitectonic Areas on the Human Mid-Fusiform Gyrus. *Cereb Cortex*, 27(1), 373-385. doi:10.1093/cercor/bhv225
- Lux, S., Hartje, W., Reich, C., Nagel, C.C. VGT. Verbaler Gedächtnistest. Bielefelder Kategorielle Wortlisten. Bern: Huber Verlag.
- Maes, M., Vandoolaeghe, E., Degroote, J., Altamura, C., Roels, C., & Hermans, P. (2000). Linear CT-scan measurements in alcohol-dependent patients with and without delirium tremens. *Alcohol*, *20*(2), 117-123. doi:10.1016/s0741-8329(99)00066-x
- Mair, J., & Puschendorf, B. (1995). Aktuelle Aspekte der Labordiagnostik des akuten Myokardinfarktes. Journal of Laboratory Medicine, 19(1-12), 304. doi:https://doi.org/10.1515/labm.1995.19.1-12.304
- Mang, C. S., Campbell, K. L., Ross, C. J., & Boyd, L. A. (2013). Promoting neuroplasticity for motor rehabilitation after stroke: considering the effects of aerobic exercise and genetic variation on brain-derived neurotrophic factor. *Phys Ther*, *93*(12), 1707-1716. doi:10.2522/ptj.20130053
- Mata, I., Perez-Iglesias, R., Roiz-Santiañez, R., Tordesillas-Gutierrez, D., Pazos, A., Gutierrez, A., . . Crespo-Facorro, B. (2010). Gyrification brain abnormalities associated with adolescence and early-adulthood cannabis use. *Brain Research*, 1317(Supplement C), 297-304. doi:https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.12.069
- Mccarthy, P., Benuskova, L., & Franz, E. (2014). The age-related posterior-anterior shift as revealed by voxelwise analysis of functional brain networks. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *6*(301). doi:10.3389/fnagi.2014.00301
- Modig, F., Fransson, P. A., Magnusson, M., & Patel, M. (2012). Blood alcohol concentration at 0.06 and 0.10% causes a complex multifaceted deterioration of body movement control. *Alcohol*, 46(1), 75-88. doi:10.1016/j.alcohol.2011.06.001
- Morosan, P., Rademacher, J., Schleicher, A., Amunts, K., Schormann, T., & Zilles, K. (2001). Human primary auditory cortex: cytoarchitectonic subdivisions and mapping into a spatial reference system. *Neuroimage*, *13*(4), 684-701. doi:10.1006/nimg.2000.0715
- Morris, J. C., Heyman, A., Mohs, R. C., Hughes, J. P., van Belle, G., Fillenbaum, G., . . . Clark, C. (1989). The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD): I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 39(9), 1159-1165. doi:10.1212/WNL.39.9.1159

- Neuman, M. G., Malnick, S., & Chertin, L. (2020). Gamma glutamyl transferase an underestimated marker for cardiovascular disease and the metabolic syndrome. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences, 23*(1), 65-74. doi:10.18433/jpps30923
- Nixon, K. (2006). Alcohol and adult neurogenesis: Roles in neurodegeneration and recovery in chronic alcoholism. *Hippocampus,* 16(3), 287-295. doi:https://doi.org/10.1002/hipo.20162
- Oeltzschner, G., Butz, M., Baumgarten, T. J., Hoogenboom, N., Wittsack, H. J., & Schnitzler, A. (2015). Low visual cortex GABA levels in hepatic encephalopathy: links to blood ammonia, critical flicker frequency, and brain osmolytes. *Metab Brain Dis, 30*(6), 1429-1438. doi:10.1007/s11011-015-9729-2
- Oeltzschner, G., Butz, M., Wickrath, F., Wittsack, H. J., & Schnitzler, A. (2015). Covert hepatic encephalopathy: elevated total glutathione and absence of brain water content changes. *Metab Brain Dis.* doi:10.1007/s11011-015-9760-3
- Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., & Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A, 87*(24), 9868-9872. doi:10.1073/pnas.87.24.9868
- Oishi, M., Mochizuki, Y., & Shikata, E. (1999). Corpus callosum atrophy and cerebral blood flow in chronic alcoholics. *J Neurol Sci, 162*(1), 51-55. doi:10.1016/s0022-510x(98)00279-2
- Oswald, W. D., & Fleischmann, U. M. (1997). *Das Nürnberger-Alters-Inventar (NAI)*. Göttingen: Hogrefe.
- Park, D. C., & Bischof, G. N. (2013). The aging mind: neuroplasticity in response to cognitive training. *Dialogues Clin Neurosci, 15*(1), 109-119. doi:10.31887/DCNS.2013.15.1/dpark
- Patel, N., White, S., Dhanjal, N. S., Oatridge, A., & Taylor-Robinson, S. D. (2004). Changes in brain size in hepatic encephalopathy: a coregistered MRI study. *Metab Brain Dis*, 19(3-4), 431-445.
- Peterson, C., Giguere, J. F., Cotman, C. W., & Butterworth, R. F. (1990). Selective loss of Nmethyl-D-aspartate-sensitive L-[3H]glutamate binding sites in rat brain following portacaval anastomosis. J Neurochem, 55(2), 386-390.
- Petrelli, A., Kaesberg, S., Barbe, M. T., Timmermann, L., Rosen, J. B., Fink, G. R., . . . Kalbe, E. (2015). Cognitive training in Parkinson's disease reduces cognitive decline in the long term. *Eur J Neurol*, 22(4), 640-647. doi:10.1111/ene.12621
- Petrovska, S., Dejanova, B., & Jurisic, V. (2012). Estrogens: mechanisms of neuroprotective effects. *Journal of physiology and biochemistry*, *68*(3), 455-460.
- Power, J. D., Mitra, A., Laumann, T. O., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2014). Methods to detect, characterize, and remove motion artifact in resting state fMRI.

Neuroimage, 84, doi:10.1016/j.neuroimage.2013.08.048

- Pujol, A., Pujol, J., Graus, F., Rimola, A., Peri, J., Mercader, J. M., . . . Tolosa, E. (1993).
 Hyperintense globus pallidus on T1-weighted MRI in cirrhotic patients is associated with severity of liver failure. *Neurology*, *43*(1), 65-69.
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(2), 676-682. doi:10.1073/pnas.98.2.676
- Rakic, P. (1988). Specification of cerebral cortical areas. *Science*, 241(4862), 170. doi:10.1126/science.3291116
- Rassow. (2012). Duale Reihe Biochemie: Thieme.
- Regard, M., Strauss, E., & Knapp, P. (1982). Children's Production on Verbal and Non-Verbal Fluency Tasks. *Perceptual and Motor Skills, 55*(3), 839-844. doi:10.2466/pms.1982.55.3.839
- Rose, Christopher F., Verkhratsky, A., & Parpura, V. (2013). Astrocyte glutamine synthetase: pivotal in health and disease. *Biochemical Society Transactions, 41*(6), 1518-1524. doi:10.1042/bst20130237
- Rottschy, C., Eickhoff, S. B., Schleicher, A., Mohlberg, H., Kujovic, M., Zilles, K., & Amunts, K. (2007). Ventral visual cortex in humans: cytoarchitectonic mapping of two extrastriate areas. *Hum Brain Mapp*, 28(10), 1045-1059. doi:10.1002/hbm.20348
- Rüegger, C. M., Lindner, M., Ballhausen, D., Baumgartner, M. R., Beblo, S., Das, A., . . . Häberle, J. (2014). Cross-sectional observational study of 208 patients with nonclassical urea cycle disorders. J Inherit Metab Dis, 37(1), 21-30. doi:10.1007/s10545-013-9624-0
- Satterthwaite, T. D., Elliott, M. A., Gerraty, R. T., Ruparel, K., Loughead, J., Calkins, M. E., . . . Wolf, D. H. (2013). An improved framework for confound regression and filtering for control of motion artifact in the preprocessing of resting-state functional connectivity data. *Neuroimage*, 64, 240-256. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.08.052
- Schaer, M., Cuadra, M. B., Tamarit, L., Lazeyras, F., Eliez, S., & Thiran, J. P. (2008). A surfacebased approach to quantify local cortical gyrification. *IEEE Trans Med Imaging*, 27(2), 161-170. doi:10.1109/tmi.2007.903576

Schelling, D. (1997). *Block-Tapping-Test*. Frankfurt: Swets Test Service GmbH.

Scheperjans, F., Eickhoff, S. B., Homke, L., Mohlberg, H., Hermann, K., Amunts, K., & Zilles, K. (2008). Probabilistic maps, morphometry, and variability of cytoarchitectonic areas in the human superior parietal cortex. *Cereb Cortex*, 18(9), 2141-2157. doi:10.1093/cercor/bhm241 Scheperjans, F., Hermann, K., Eickhoff, S. B., Amunts, K., Schleicher, A., & Zilles, K. (2008).
 Observer-independent cytoarchitectonic mapping of the human superior parietal cortex. *Cereb Cortex*, 18(4), 846-867. doi:10.1093/cercor/bhm116

Schmidt, K.-H., & Metzler, P. (1992). Wortschatztest : WST. Weinheim: Beltz Test.

- Schomerus, H., Hamster, W., Blunck, H., Reinhard, U., Mayer, K., & Dölle, W. (1981). Latent portasystemic encephalopathy. *Digestive Diseases and Sciences, 26*(7), 622-630. doi:10.1007/BF01367675
- Schroth, G., Remmes, U., & Schupmann, A. (1985). Computertomographische Verlaufsuntersuchungen von Hirnvolumenschwankungen vor und nach Alkoholentzugsbehandlung. [Brain shrinking in chronic alcoholism: CT follow-up study in 65 patients]. *Rofo, 142*(04), 363-369.
- Sen, K., Anderson, A. A., Whitehead, M. T., & Gropman, A. L. (2021). Review of Multi-Modal Imaging in Urea Cycle Disorders: The Old, the New, the Borrowed, and the Blue. *Front Neurol*, 12, 632307. doi:10.3389/fneur.2021.632307
- Sen, K., Whitehead, M. T., & Gropman, A. L. (2020). Multimodal imaging in urea cycle-related neurological disease - What can imaging after hyperammonemia teach us? *Transl Sci Rare Dis*, 5(1-2), 87-95. doi:10.3233/trd-200048
- Sergeeva, O. A. (2013). GABAergic transmission in hepatic encephalopathy. Arch Biochem Biophys, 536(2), 122-130. doi:10.1016/j.abb.2013.04.005
- Sivan, A. B., Steck, P., Spreen, O., & Benton, A. L. (2009). *Der Benton-Test : Manual*. Bern: Huber, Hogrefe.
- Smitha, K. A., Akhil Raja, K., Arun, K. M., Rajesh, P. G., Thomas, B., Kapilamoorthy, T. R., & Kesavadas, C. (2017). Resting state fMRI: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks. *Neuroradiol J*, 30(4), 305-317. doi:10.1177/1971400917697342
- Speckmann, E. (2008). *Physiologie* (5. Auflage ed.): Elsevier.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, *18*(6), 643-662. doi:10.1037/h0054651
- Sturm, W., Willmes, K. & Horn, W. (2015). LPS 50+. Leistungsprüfsystem für 50- bis 90-Jährige: Göttingen: Hogrefe.
- Summar, M. (2001). Current strategies for the management of neonatal urea cycle disorders. *J Pediatr, 138*(1 Suppl), S30-39. doi:10.1067/mpd.2001.111834
- Summar, M. L., Dobbelaere, D., Brusilow, S., & Lee, B. (2008). Diagnosis, symptoms, frequency and mortality of 260 patients with urea cycle disorders from a 21-year, multicentre study of acute hyperammonaemic episodes. *Acta Paediatr*, *97*(10), 1420-1425. doi:10.1111/j.1651-2227.2008.00952.x

- Takanashi, J.-I., Barkovich, A. J., Cheng, S. F., Kostiner, D., Baker, J. C., & Packman, S. (2003). Brain MR imaging in acute hyperammonemic encephalopathy arising from late-onset ornithine transcarbamylase deficiency. *AJNR Am J Neuroradiol*, 24(3), 390-393.
- Tang, K. S., Huang, L. T., Huang, Y. H., Lai, C. Y., Wu, C. H., Wang, S. M., . . . Tiao, M. M. (2007). Gamma-glutamyl transferase in the diagnosis of biliary atresia. *Acta Paediatr Taiwan*, 48(4), 196-200.
- Timmermann, L., Gross, J., Kircheis, G., Haussinger, D., & Schnitzler, A. (2002). Cortical origin of mini-asterixis in hepatic encephalopathy. *Neurology*, *58*(2), 295-298.
- Tomizawa, M., Shinozaki, F., Hasegawa, R., Shirai, Y., Motoyoshi, Y., Sugiyama, T., . . . Ishige, N. (2015). Laboratory test variables useful for distinguishing upper from lower gastrointestinal bleeding. World J Gastroenterol, 21(20), 6246-6251. doi:10.3748/wjg.v21.i20.6246
- Traynor, J., Mactier, R., Geddes, C. C., & Fox, J. G. (2006). How to measure renal function in clinical practice. *BMJ (Clinical research ed.), 333*(7571), 733-737. doi:10.1136/bmj.38975.390370.7C
- Tuchman, M. (1992). The clinical, biochemical, and molecular spectrum of ornithine transcarbamylase deficiency. *J Lab Clin Med*, *120*(6), 836-850.
- Urbanska, K., Pannizzo, P., Lassak, A., Gualco, E., Surmacz, E., Croul, S., . . . Reiss, K. (2009). Estrogen receptor beta-mediated nuclear interaction between IRS-1 and Rad51 inhibits homologous recombination directed DNA repair in medulloblastoma. J Cell Physiol, 219(2), 392-401. doi:10.1002/jcp.21683
- Vilstrup, H., Amodio, P., Bajaj, J., Cordoba, J., Ferenci, P., Mullen, K. D., . . . Wong, P. (2014). Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*, 60(2), 715-735. doi:10.1002/hep.27210
- Vincent, J. L., Kahn, I., Snyder, A. Z., Raichle, M. E., & Buckner, R. L. (2008). Evidence for a Frontoparietal Control System Revealed by Intrinsic Functional Connectivity. *Journal* of Neurophysiology, 100(6), 3328-3342. doi:10.1152/jn.90355.2008
- Wang, H., Liu, H., & Liu, R.-M. (2003). Gender difference in glutathione metabolism during aging in mice. *Experimental Gerontology, 38*(5), 507-517. doi:https://doi.org/10.1016/S0531-5565(03)00036-6
- Weissenborn, K., Ahl, B., Fischer-Wasels, D., van den Hoff, J., Hecker, H., Burchert, W., & Kostler, H. (2007). Correlations between magnetic resonance spectroscopy alterations and cerebral ammonia and glucose metabolism in cirrhotic patients with and without hepatic encephalopathy. *Gut*, 56(12), 1736-1742. doi:10.1136/gut.2006.110569
- Welker, W. I. (1990). The significance of foliation and fissuration of cerebellar cortex. The cerebellar folium as a fundamental unit of sensorimotor integration. *Arch Ital Biol, 128*(2-4), 87-109.

- Whipple, G. H., & Hurwitz, S. H. (1911). FIBRINOGEN OF THE BLOOD AS INFLUENCED BY THE LIVER NECROSIS OF CHLOROFORM POISONING. *J Exp Med, 13*(1), 136-161. doi:10.1084/jem.13.1.136
- Whipple, G. H., & Speed, J. S. (1915). LIVER FUNCTION AS INFLUENCED BY ANESTHETICS AND NARCOTICS. *J Exp Med*, *21*(3), 203-212. doi:10.1084/jem.21.3.203
- Whitfield, J. B. (2001). Gamma glutamyl transferase. *Crit Rev Clin Lab Sci, 38*(4), 263-355. doi:10.1080/20014091084227
- Witting, M. D., Magder, L., Heins, A. E., Mattu, A., Granja, C. A., & Baumgarten, M. (2006). ED predictors of upper gastrointestinal tract bleeding in patients without hematemesis. *Am J Emerg Med*, 24(3), 280-285. doi:10.1016/j.ajem.2005.11.005
- Yavuz, B. B., Yavuz, B., Halil, M., Cankurtaran, M., Ulger, Z., Cankurtaran, E. S., . . . Ariogul, S. (2008). Serum elevated gamma glutamyltransferase levels may be a marker for oxidative stress in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr, 20*(4), 815-823. doi:10.1017/s1041610208006790
- Zafiris, O., Kircheis, G., Rood, H. A., Boers, F., Haussinger, D., & Zilles, K. (2004). Neural mechanism underlying impaired visual judgement in the dysmetabolic brain: an fMRI study. *Neuroimage*, 22(2), 541-552. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.01.038
- Zárate, S., Stevnsner, T., & Gredilla, R. (2017). Role of Estrogen and Other Sex Hormones in Brain Aging. Neuroprotection and DNA Repair. *Front Aging Neurosci, 9*, 430. doi:10.3389/fnagi.2017.00430
- Zhang, L. J., Qi, R., Zhong, J., Xu, Q., Zheng, G., & Lu, G. M. (2012). The effect of hepatic encephalopathy, hepatic failure, and portosystemic shunt on brain volume of cirrhotic patients: a voxel-based morphometry study. *PloS one*, 7(8), e42824-e42824. doi:10.1371/journal.pone.0042824
- Zhang, S., Li, X., Lv, J., Jiang, X., Guo, L., & Liu, T. (2016). Characterizing and differentiating task-based and resting state fMRI signals via two-stage sparse representations. *Brain Imaging Behav*, 10(1), 21-32. doi:10.1007/s11682-015-9359-7
- Zhang, Y., Zhang, J., Xu, J., Wu, X., Zhang, Y., Feng, H., . . . Jiang, T. (2014). Cortical gyrification reductions and subcortical atrophy in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 29(1), 122-126. doi:10.1002/mds.25680
- Zilles, K., Armstrong, E., Schleicher, A., & Kretschmann, H. J. (1988). The human pattern of gyrification in the cerebral cortex. *Anat Embryol (Berl), 179*(2), 173-179.

Danksagung

Diese Arbeit hat mich viele Jahre parallel zu meinem Studium und schließlich auch während meines Berufsalltages begleitet. Ohne die Unterstützung Vieler, die mich auf diesem Wege begleitet und unterstützt haben, wäre ihre Fertigstellung nie möglich gewesen.

Zuallererst möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Dr. Svenja Caspers bedanken. Früh im Studium hatte ich das Privileg, von ihr eine Doktorandenstelle angeboten zu bekommen. Unzählige Male unterstützte sie mich nicht nur wissenschaftlich, sondern auch mental. Durch ihre gute Führung konnte sie mich mehr als nur einmal aus dem Sog von Frustration und Verzweiflung ziehen, wenn auch der 10. Versuch der langwierigen Skripte nichts als Fehlermeldungen ergab. Vielen Dank für ihren Enthusiasmus und ihre grenzenlose Begeisterung für die Forschung, die mich doch immer wieder anstecken konnte.

Ebenso wichtig sei hier auch Frau Dr. Christiane Jockwitz zu erwähnen. Ich hätte mir keine bessere Betreuung meiner Dissertation vorstellen können. Wann immer ich an die Grenzen meiner Fähigkeiten kam, egal wie unsinnig die Fragen im Nachhinein erschienen, sie war sich nie zu schade, mich zu unterstützen und baute mich auch seelisch auf, wenn ich das wissenschaftliche Arbeiten aufgeben wollte. Sie ließ mich nie vergessen, dass Forschung auch Spaß machen kann.

Dem C. und O. Vogt Institut sowie dem INM1 aus Jülich, insbesondere Frau Bittner, sei an dieser Stelle ebenfalls gedankt. Sie nahmen mich zu Beginn meiner Dissertation sofort in ihre Runde auf und standen immer hinter mir, wenn ich auf neue Probleme meiner Arbeit stieß.

Frau Prof. Amunts, Frau Prof. Moebus sowie Prof. Zilles möchte ich ebenfalls für ihre konstruktive Kritik, ihre Erfahrungen in der Forschung sowie die bereitgestellten Daten danken.

All die Unterstützung während meiner Dissertation wäre jedoch nichts gewesen ohne die Unterstützung, die ich bereits lange zuvor bekam. Ich danke meinen Eltern Claudia und Sigmund sowie meinem kleinen Bruder Sebastian. Sie sind es schließlich gewesen, die mir ein Studium ermöglicht haben, das nicht vielen offensteht. Ohne ihren grenzenlosen und aufopferungsvollen Einsatz wäre ich nie so weit gekommen. Jedes Kind sagt, dass die eigenen Eltern die besten seien, ich bin hiermit aber ziemlich sicher.

Mein letzter Dank gilt an dieser Stelle vor allem meinen Jungs – euch alle hier zu erwähnen, würde den Rahmen sprengen. Ich danke euch nicht nur für die letzten Jahre, in denen ihr mich stets begleitet habt und Studium sowie Arbeit habt besser werden lassen. Besonders danken möchte ich euch für die letzten Monate vor Beendigung dieser Arbeit. Danke, dass ihr mich immer unterstützt und aufgebaut habt, als ich es am meisten gebraucht habe.