

Aus dem Institut für Systemische Neurowissenschaften  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Analyse der Auswirkungen von Alterung, Neurodegeneration und  
Depression auf die mittels Magnetresonanztomographie gemessene  
Hirnfunktion

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizinwissenschaften (Dr. rer. med.) der  
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von  
Jan Kasper  
(2025)

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

gez.:

Dekanin/Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Knöcker

Gutachter/innen: Prof. Dr. Jürgen Dukart, Prof. Dr. Dr. Svenja Caspers, Prof. Dr. Karsten Müller

*Der Mensch für sich allein vermag gar wenig und ist ein verlassener Robinson:  
nur in der Gemeinschaft mit den andern ist und vermag er viel.*

- Arthur Schopenhauer

**Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:**

- 1) Kasper, J., Eickhoff, S. B., Caspers, S., Peter, J., Dogan, I., Wolf, R. C., Reetz, K., Dukart, J., Orth, M. (2023). Local synchronicity in dopamine-rich caudate nucleus influences Huntington's disease motor phenotype. *Brain*, Volume 146, Issue 8, Pages 3319–3330. <https://doi.org/10.1093/brain/awad043>
  
- 2) Kasper, J., Caspers, S., Lotter, L. D., Hoffstaedter, F., Eickhoff, S. B., Dukart, J. (2024). Resting-State Changes in Aging and Parkinson's Disease Are Shaped by Underlying Neurotransmission: A Normative Modeling Study. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2024.04.010>
  
- 3) Wang, X., Hoffstaedter, F., Kasper, J., Eickhoff, S. B., Patil, K. R., Dukart, J. (2024). Lifetime Exposure to Depression and Neuroimaging Measures of Brain Structure and Function. *JAMA Netw Open*. 2024;7(2):e2356787. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.56787>

## Zusammenfassung

In den letzten Jahrzehnten hat die wissenschaftliche Gemeinschaft Fortschritte bei der Kartierung der funktionellen Organisation des menschlichen Gehirns erzielt. Funktionelle Veränderungen im typischen Alterungsprozess und in einigen neurodegenerativen Erkrankungen, sowie ihre pathologischen Krankheitspfade konnten identifiziert werden. Viele der zugrunde liegenden (Patho-)Mechanismen sind jedoch nach wie vor unklar, deren Kenntnis den Weg zu neuen diagnostischen Biomarkern und therapeutischen Zielen ebnet. Multimodale Assoziationen, wie räumliche Korrelationen (Ko-lokalisierungen) zwischen neurochemischen Eigenschaften und Veränderungen der Hirnfunktion oder -struktur, geben Aufschluss über biologische Entitäten, die vom Alterungsprozess oder damit verbundenen neurologischen Erkrankungen besonders betroffen sein könnten. Darüber hinaus könnten solche Assoziationen selbst als diagnostische oder prognostische Biomarker für Hirnerkrankungen dienen. Im Gegensatz zu neurologischen Erkrankungen sind die Auswirkungen psychiatrischer Erkrankungen wie Depressionen auf die funktionelle Organisation des Gehirns noch nicht abschließend geklärt, was teilweise auf die Heterogenität der Krankheitsbilder zurückzuführen ist. Mit Hilfe großer Datensätze könnte dieses Hindernis überwunden und Hirnveränderungen in einer Detailtiefe abgebildet werden, die in Studien mit geringerer Stichprobengröße nicht erreicht wurde. In den drei hier vorgestellten Studien wurden Daten aus der funktionellen Magnetresonanztomographie im Ruhezustand (*resting-state fMRI*) verwendet, um die lokalen Ausprägungen altersbedingter typischer und pathologischer Hirnveränderungen bei Menschen mit Morbus Huntington, Morbus Parkinson und mit Depressionserfahrungen zu untersuchen. In den ersten beiden Studien wurden die lokalen funktionellen Veränderungen im typischen Alterungsprozess und bei zwei neurodegenerativen Erkrankungen abgebildet. Die Assoziationen dieser Veränderungen mit anderen neuronalen und klinischen Daten lieferten Hinweise auf potentiell besonders vulnerable Zellen und Biomarker für die Schwere der Erkrankung. In der dritten Studie untersuchten wir den Effekt verschiedener Kriterien erlebter Depressionen auf die Hirnfunktion und -struktur und identifizierten die Kriterien, die am stärksten mit Gehirnveränderungen assoziiert waren. Die Ergebnisse deuten auf spezifische neurochemische Eigenschaften hin, die neuronale Veränderungen unter verschiedenen Bedingungen beeinflussen können, was zum Verständnis der untersuchten neurodegenerativen Erkrankungen und Alterungsprozesse beiträgt und die zukünftige Entwicklung neuer Pharmakotherapien unterstützen könnte. Die Depressionskriterien, die am stärksten mit funktionellen Veränderungen assoziiert waren, könnten auf einen anhaltenden Effekt der Depression oder ihrer Behandlung auf die Hirnfunktion hinweisen und sollten bei der Planung künftiger Studien zu Depressionen berücksichtigt werden.

## Summary

In recent decades, the scientific community has made progress in mapping the functional organization of the human brain. Functional alterations in the typical aging process and in several neurodegenerative diseases, as well as their pathological pathways, have been identified. However, many underlying (patho-)mechanisms remain unclear, the knowledge of which could pave the way for new diagnostic biomarkers and therapeutical targets. Multimodal associations, such as spatial correlations (co-localizations) between neurochemical properties and alterations in brain function or structure, provide insights into biological entities that may be particularly affected by the aging process or related neurological diseases. Additionally, such associations themselves could serve as diagnostic or prognostic biomarkers for brain diseases. In contrast to neurological diseases, the effects of psychiatric diseases such as depression on the functional organization of the brain have not yet been conclusively clarified, which is partly due to the heterogeneity of the clinical picture. With the help of large data sets, this obstacle could be overcome and changes in the brain could be mapped in a level of detail that has not yet been achieved in studies with smaller sample sizes. In the three studies presented here, data from resting-state functional magnetic resonance imaging (resting-state fMRI) were used to investigate the regional characteristics of age-related typical and pathological brain alterations in people with Huntington's disease, Parkinson's disease, and experience of depression. In the first two studies, the local functional alterations in the typical aging process and in two neurodegenerative diseases were mapped. Associations of these alterations with other neuronal and clinical data provided indications of potential particularly vulnerable cells and biomarkers of disease severity. In the third study, we examined how various criteria of experienced depression affect brain function and structure and identified the criteria most strongly associated with brain alterations. The results suggested specific neurochemical properties that may influence neuronal alterations in different conditions, aiding our understanding of the studied neurodegenerative diseases and aging processes, and potentially supporting the future development of new pharmacotherapies. Depression criteria that were identified as most strongly associated with functional changes may indicate a persistent effect of depression or its treatment on brain function and should be considered when planning future studies on depression.

# Abkürzungsverzeichnis

BOLD: Blood Oxygenation Level Dependent

CAG: Cytosin-Adenin-Guanin

CRISPR/Cas: Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats / CRISPR-associated

D<sub>1</sub> und D<sub>2</sub>: Dopaminrezeptor 1 und 2

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

DSM-5 TR: Die fünfte Version des DSM in überarbeiteter Verfassung (engl.: Text revision)

fMRT: Funktionelle Magnetresonanztomographie (engl.: functional magnet resonance imaging; fMRI)

GABA und GABA<sub>A</sub>: Gamma-Aminobuttersäure (engl.: gamma-Aminobutyric acid) und GABA<sub>A</sub>-Rezeptor

HD: Morbus Huntington (engl.: Huntington's disease)

HTT: Huntingtin

ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

MDD: Major Depressive Disorder

mHTT: Mutiertes Huntingtin

MSN: Mittelgroße dornentragende Projektionsneurone (engl.: medium spiny neurons)

ND: Neurodegenerative Erkrankungen (engl.: neurodegenerative disease)

NT: Neurotransmitter

PD: Morbus Parkinson (engl.: Parkinson's disease)

PET: Positronen-Emissions-Tomographie

Rs-fMRI: Funktionelle MRT im Ruhezustand (engl.: resting-state fMRI)

SPECT: Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (engl.: single photon emission computed tomography)

WHO: Weltgesundheitsorganisation (engl.: World Health Organization)

ZNS: Zentrales Nervensystem

# Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	i
Summary .....	ii
Abkürzungsverzeichnis.....	iii
1 Einleitung.....	1
1.1 Hirnfunktionsmessung mittels funktioneller MRT im Ruhezustand.....	3
1.2 Neuronale Signalübertragung und Neurotransmitter.....	5
1.3 Räumliche Korrelationsanalysen.....	6
1.4 Typisches Altern und normative Modellierung.....	6
1.5 Morbus Parkinson .....	8
1.6 Morbus Huntington .....	9
1.7 Depressive Störungen.....	10
1.8 Ziele dieser Arbeit.....	11
2 Local synchronicity in dopamine-rich caudate nucleus influences Huntington’s disease motor phenotype, Kasper J., Eickhoff, S. B., Caspers, S., Peter, J., Dogan, I., Wolf, R. C., <i>Brain</i> , Volume 146, Issue 8, Pages 3319-3330 (2023) .....	14
3 Resting-State Changes in Aging and Parkinson’s Disease Are Shaped by Underlying Neurotransmission: A Normative Modeling Study, Kasper, J., Caspers, S., Lotter, L. D., Hoffstaedter, F., Eickhoff, S. B., Dukart, J., <i>Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging</i> , April 26 (2024).....	15
4 Lifetime Exposure to Depression and Neuroimaging Measures of Brain Structure and Function, Wang, X., Hoffstaedter, F., Kasper, J., Eickhoff, S. B., Patil, K. R., Dukart, J., <i>JAMA Netw Open</i> . February 19, 7(2):e2356787 (2024) .....	16
5 Diskussion.....	17
5.1 Bedeutung der Metriken und Methodik in der Forschung .....	18
5.2 Open Science.....	19
5.3 Fachliche Limitationen.....	20
5.3.1 Interpretation von räumlichen Korrelationen.....	20
5.3.2 Messung neurochemischer Eigenschaften mittels PET/SPECT.....	21
5.4 Datenspezifische Limitationen.....	21
5.4.1 Limitierte Generalisierbarkeit der Studienergebnisse .....	21
5.4.2 Krankheitsbilder und Abstufungen.....	22
5.4.3 Small & Big Data .....	23
5.5 Fazit.....	24
6 Literatur- und Quellenverzeichnis.....	25

# 1 Einleitung

Erkrankungen des Gehirns, ob psychiatrisch oder neurologisch, können mit substantiell verringerter Lebensqualität und -dauer einhergehen (1–6). Neurodegenerative Erkrankungen (engl.: *neurodegenerative diseases*, ND) sind chronisch-progrediente neurologische Erkrankungen, deren Auftretswahrscheinlichkeiten signifikant mit dem Alter korrelieren (7). Hinsichtlich des demographischen Wandels hin zu einer älteren Gesellschaft ist zu erwarten, dass die Ausgaben für die Patientenversorgung steigen und das Risiko einer Versorgungsnotlage für Patienten mit ND zunimmt (8). Die weltweiten Inzidenzen von Morbus Alzheimer und Morbus Parkinson (engl.: *Parkinson's disease*, PD), der häufigsten Formen von ND, betragen 32 Millionen (im Jahr 2020 bei über 65-Jährigen (9)) und 9,4 Millionen (bei über 60-jährigen (10)). Innerhalb von 10 Jahren (2007 – 2017) stieg global die Sterblichkeitsrate durch Morbus Alzheimer (und anderen Demenzformen) um 46,2 % und durch PD um 38,8 % (11).

Die Pathomechanismen von ND sind nicht ausreichend verstanden, weshalb bis dato keine kurativen Therapien existieren und ärztliche Behandlungen auf Symptomminimierung abzielen (12). Da der weiträumige neuronale Zelltod der Symptomemergenz vorausgeht (13), sind Therapieeffekte limitiert. Frühzeitige Diagnosen besitzen jedoch das Potential, adäquate Therapien zu ermöglichen, die die Symptomatik reduzieren und normale Funktionalität erhalten und somit die Lebensqualität langfristig sicherstellen. Notwendig hierfür ist allerdings ein fundierteres Verständnis der, der Krankheit zu Grunde liegenden, neurologischen Mechanismen, um therapeutische Angriffspunkte und diagnostische Biomarker zu identifizieren.

Neurodegenerative Erkrankungen zeichnen sich primär durch progressiven Verlust (Atrophie) von Hirnsubstanz aus und unterscheiden sich in ihren neuronalen Ursprungsgebieten (14), Pfaden der Degeneration (15) und folglich auch in der symptomatischen Ausprägung. Neuere Untersuchungen unterstützen die Hypothese, dass die Pathophysiologie der Neurodegeneration mit einer Veränderung der strukturellen (16) und funktionellen (17, 18) neuronalen Vernetzung assoziiert ist. Hirnfunktionsveränderungen sind jedoch nicht nur mit Erkrankungen assoziiert, sondern finden sich auch im typischen Alterungsprozess, d. h. bei Personen ohne diagnostizierte Erkrankungen, die funktionell oder strukturell das Gehirn betreffen (19). So erscheint eine genaue Abgrenzung zwischen typischen Altersprozessen und Neurodegeneration, sowohl für das Verständnis von Pathomechanismen, als auch für die Identifikation diagnostischer Biomarkern, von hoher Notwendigkeit. Eine Abgrenzung könnte durch die Untersuchung von biologischen Charakteristika, die mit den funktionellen Veränderungen des Gehirns assoziierten sind, ermöglicht werden. Die Topographie von typischen und pathologischen Hirnfunktionsänderungen in einigen ND ist zwar

bekannt, der Zusammenhang mit zugrundeliegenden biologischen Entitäten jedoch nur unzureichend verstanden.

Eine Möglichkeit, die neurobiologischen Mechanismen von Hirnfunktionsveränderungen zu untersuchen, wäre, Zelleigenschaften und neuronale Aktivität direkt zu messen. Einzelzelleitungen neuronaler Aktivität oder histologische Untersuchungen zur Bestimmung von Zelleigenschaften sind jedoch invasiv und deshalb unter ethischen Gesichtspunkten beim Menschen problematisch und nur in wenigen Ausnahmefällen (wie bei Patienten, denen therapiebedingt bereits Elektroden implantiert wurden) hinnehmbar (20). Eine weitere Möglichkeit, die Brücke zwischen Hirnfunktionsänderungen und Zelleigenschaften zu schlagen, bieten multimodale Korrelationsanalysen von Daten, die mittels bildgebender Verfahren wie der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT, engl.: *fMRI*), Positron-Emissions-Tomographie (PET) oder Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) gewonnen wurden. Mithilfe von PET und SPECT können neurochemische Eigenschaften des zentralen Nervensystems (ZNS) abgebildet und die primär in Zellen ausgeprägten Neurotransmittersysteme identifiziert werden.

Durch die Bemühungen der wissenschaftlichen Gemeinschaft im Bereich „Open Science“ stehen heute umfassende hirnbildgebende und verhaltensbezogene Datensätze zur Verfügung, wie etwa die der UK-Biobank (21) oder der deutschen Biobank NAKO (22). Ihr immenser Stichprobenumfang ermöglicht eine systematische Analyse von Alters- und Krankheitseffekten über eine große Altersspanne hinweg. Zusätzlich zu funktionellen und strukturellen Daten des Gehirns hat sich die Bandbreite an verfügbaren Modalitäten erweitert, insbesondere um Hirnkarten der räumlichen Verteilung verschiedener Neurotransmittersysteme in Gesunden (23, 24). Die Kombination von funktionellen Karten und der normalen Verfügbarkeit verschiedener Neurotransmittersysteme im menschlichen Gehirn ermöglicht es, Einblicke in die mögliche Rolle von Neurotransmittersystemen bei funktionellen Änderungen zu erhalten (23, 24). Solche multimodalen Assoziationen liefern Erklärungsansätze für die Wirksamkeit bisheriger Pharmazeutika und könnten richtungweisend für die Entwicklung neuer Pharmakotherapien sein. Des Weiteren können große Kohorten von erkrankten Personen in genügend große Teilmengen für statistische Untersuchungen spezifischer Krankheitsausprägungen aufgeteilt werden. Im Vergleich zu Fall-Kontroll-Studien erleichtern diese großen Datensätze die Erforschung von Zusammenhängen zwischen Hirnfunktionsveränderungen und einzelnen Symptomen. Herausstechende Krankheitsausprägungen könnten dabei in Zusammenhang mit konkreten Hirnfunktionsveränderungen gebracht werden. In den ersten beiden hier dargestellten Studien nutzten wir den Ansatz der multimodalen Assoziationen, um den Zusammenhang zwischen Hirnveränderungen und zu Grunde liegender Neurochemie in den beiden neurodegenerativen Erkrankungen Morbus Huntington (Studie 1) und Morbus Parkinson (Studie 2) und im gesunden Alterungsprozess (Studie 2) zu analysieren. Hier nutzten wir die Verteilungskarten verschiedener Neurotransmittersysteme, die in unabhängigen PET- und SPECT-Studien erhoben

wurden, sowie MRT-Daten aus verschiedenen Zentren aus Deutschland (Morbus Huntington) und der UK-Biobank (Morbus Parkinson und die Kohorte, die zur Analyse von typischen Alterungsprozessen verwendet wurde).

Eine weitere Klasse von Gehirnerkrankungen stellen psychiatrische Störungen dar. Neben neurologischen Erkrankungen können auch diese mit strukturellen (25) und funktionellen (26, 27) Hirnveränderungen einhergehen. Im Unterschied zu ND beschreiben psychiatrische Erkrankungen Störungen von Verhalten und Emotionen, deren Ursache nicht zwangsläufig auf neuronaler Ebene gefunden werden kann (bzw. bislang gefunden werden konnte). Ähnlich zu neurodegenerativen Erkrankungen sind die Ursachen komplex und können sowohl zwischen verschiedenen Störungen als auch zwischen Individuen variieren. Neben Demenz ist die depressive Störung die weltweit häufigste psychiatrische Erkrankung und war bereits 2008 drittgrößte Mitwirkende zur weltweiten Krankheitslast, mit steigender Tendenz (28). Obwohl Assoziationen mit Hirnfunktionsveränderungen gefunden wurden, ist die Studienlage nach wie vor inkonsistent (27), was unter anderem auf die Schwierigkeit einer einheitlichen Definition von Depression bzw. Depressionserfahrungen zurückgeführt wird (29). Welche Symptome individueller Depressionserfahrungen im Lebensverlauf mit messbaren Hirnfunktionsveränderungen einhergehen, blieb hinsichtlich geringer Kohortengrößen früherer Studien ein ungelöstes Problem. Dieses Problem versuchen wir in der dritten Studie mithilfe von Daten aus der UK-Biobank zu überwinden.

Das dem Promotionsvorhaben übergeordnete Ziel besteht darin, die Ursachen für Gehirnveränderungen durch neurodegenerative und psychiatrische Erkrankungen und durch den typischen Alterungsprozess zu identifizieren. Um einen Beitrag zum Erreichen dieses Zieles zu leisten, wurden lokale Veränderungen des Gehirns aus, im Ruhezustand gemessenen, fMRT-Daten abgeleitet und ihre Assoziationen zu neurochemischen oder verhaltensbezogenen Daten analysiert. Die folgenden Abschnitte erläutern die Hintergründe, Bedeutungen und Zusammenhänge der in den Studien verwendeten Methodik und stellen dar, weshalb diese Ansätze zur Erlangung der Studienziele verwendet wurden. Die sich daraus abgeleiteten Fragestellungen, die in den einzelnen Studien adressiert wurden, bilden den Abschluss dieses Kapitels.

## **1.1 Hirnfunktionsmessung mittels funktioneller MRT im Ruhezustand**

Die Entwicklung bildgebender Verfahren im 20. Jahrhundert stellt einen Meilenstein für die Erforschung der neuronalen Informationsverarbeitung des menschlichen ZNS dar. Strukturelle und jüngst auch funktionelle neuronale Eigenschaften können heute in kleinen, distinkten Raumbereichen des gesamten Gehirns *in vivo* untersucht werden. Die fMRT ist eine nicht-invasive Methode, bei der das Konzentrationsverhältnis von sauerstoffreichem zu sauerstoffarmem Blut in kleinen, dreidimensionalen Hirnbereichen (Voxeln), berechnet wird. Dabei bedient man sich der

Tatsache, dass sauerstoffarmes Blut andere magnetische Eigenschaften besitzt als sauerstoffreiches Blut. Nimmt die neuronale Feuerrate innerhalb eines Voxels zu, erhöht sich der regionale Verbrauch von Glukose und Sauerstoff. Die Konzentrationsveränderung wird kompensiert durch bedarfsgelenkte und rapide Erhöhung des Blutflusses innerhalb dieser Region (sog. neurovaskuläre Kopplung). Diese lokale Oxygenierung führt zu einer Veränderung des Verhältnisses von desoxygenierten zu oxygenierten Erythrozyten, welches durch Anlegen eines externen, starken Magnetfelds sowie Störimpulse kontrastiert werden kann. Dieses Verhältnis, auch BOLD-Signal (*blood oxygenation level-dependent signal*) genannt, ist das in der fMRT gemessene Signal pro Voxel. Um nun Aussagen über die Funktionsweise des Gehirns zu treffen, kann man Probanden im MRT gewisse Aufgaben vollführen lassen, oder sie bitten, mehrere Minuten bewegungslos abzuwarten. Während im ersten Fall neuronale Korrelate konkreter motorischer oder kognitiver Funktionen im Vordergrund stehen, möchte man im zweiten Fall, der sog. Ruhezustands-fMRT (engl.: *rs-fMRI*), die funktionelle Organisation des gesamten Gehirns oder einzelner Hirnregionen untersuchen. Innerhalb der letzten Jahrzehnte wurden verschiedene miteinander funktionell gekoppelte Regionen (Ruhezustandsnetzwerke) identifiziert, d. h. Verbünde multipler, anatomisch nicht notwendigerweise benachbarter Regionen, deren BOLD-Signale in Abwesenheit einer konkreten Aufgabe korrelieren (30–32). Neben dieser sog. funktionellen Konnektivität etablierte sich in jüngerer Zeit ein weiterer Ansatz, in dem die Hirnfunktion über lokale (wie voxelweise) Eigenschaften des BOLD-Signals quantifiziert wird (33–35). Dafür zeigten u. a. Yang et al. (2007), dass niedere Frequenzen im BOLD-Signal der oszillatorischen Aktivität von Neuronenkomplexen entsprechen könnten (36).

In den hier berichteten Studien wurde Hirnfunktion mittels dreier etablierter (37, 38) Metriken quantifiziert, die komplementäre Informationen über lokale neuronale Aktivität (39) und Synchronizität (34, 35) im Ruhezustand liefern können. Sowohl im typischen Alterungsprozess (19, 40–44) als auch in beiden neurodegenerativen Erkrankungen (23, 45–49) fanden frühere Untersuchungen Hinweise auf veränderte kortikale und sub-kortikale neuronale Aktivität und Synchronizität. Ein Konsens, ob eine Depression mit Veränderungen der Gehirnfunktion einhergeht, konnte jedoch nicht gefunden werden (auf potentielle Ursachen wird im Abschnitt „1.7 Depressive Störungen“ eingegangen) (29, 50, 51).

In den ersten beiden hier dargestellten Studien wurde zunächst die veränderte Hirnfunktion im typischen Alterungsprozess und in neurodegenerativen Erkrankungen charakterisiert. Anschließend untersuchten wir, ob diese Veränderungen mit neurochemischen Eigenschaften, konkret den Rezeptoren und Transportern verschiedener Neurotransmitter, assoziiert sind. Die Bedeutung der Neurotransmission zur Hirnfunktion soll im nächsten Abschnitt erläutert werden.

## 1.2 Neuronale Signalübertragung und Neurotransmitter

Eine normale Hirnfunktion wird gewährleistet durch die balancierte Aktivität inhibitorischer und exzitatorischer Neurone, die in einer speziellen Netzwerkarchitektur (dem sog. Konnektom) zusammenwirken. Die Art der Signalübertragung (inhibitorisch oder exzitatorisch) wird dabei durch die in der Zelle primär vorhandenen Neurotransmitterrezeptoren festgelegt. Seit der Entdeckung des ersten Neurotransmitters durch Otto Loewi im Jahr 1921 (52) wurden bis heute über 200 weitere Neurotransmitter identifiziert (53), welche sich in ihrer Struktur, Funktion und räumlichen Verteilung im Gehirn unterscheiden. Diese Botenstoff-Diversität wird evolutionsbiologisch als Folge der behavioralen Adaption an veränderte äußere Einflüsse während der Artenentwicklung, sowie der notwendigen Verbesserung kognitiver Fähigkeiten und der damit einhergehenden komplexeren Hirnfunktionen diskutiert (54).

Neurotransmitter lassen sich hinsichtlich ihrer Stoffklassen primär in Aminosäuren und Amine unterteilen. Weitere Klassen umfassen lösliche Gase, Neuropeptide oder Endokannabinoide. Die Gamma-Aminobuttersäure (GABA) und das Anion der Glutaminsäure (Glutamat) sind die am häufigsten im ZNS vertretenen inhibitorischen und exzitatorischen Neurotransmitter und sind essentiell für eine normale Hirnentwicklung (55, 56), Gedächtnisleistung (56, 57) und Kognition (56, 58). Unterschiedliche Amine des ZNS spielen unterschiedliche Rollen für das Verhalten, die Kognition und das Gedächtnis, aber auch für die Motorfunktion und Stimmung (59–72). Einige der verschiedenen Funktionen von Neurotransmitterklassen wurden einzelnen Rezeptorsubtypen zugeordnet (73–76). Ist die Menge an verfügbarem Neurotransmitter oder die normale Funktion der Neurone einer gewissen Neurotransmitterklasse gestört, führe dies zu einer Imbalance in der Kette von inhibitorischer und exzitatorischer Signalübertragung und letztlich einer gestörten neuronalen Feuerrate, die auch das BOLD-Signal verändern sollte. Histologische Untersuchungen von post-mortem Hirngewebe, sowie *in vivo* Untersuchungen mit bildgebenden oder spektroskopischen Verfahren an gesunden und erkrankten Probanden brachten Erkenntnisse über die normalen Verteilungen und pathologische Veränderungen in der Verfügbarkeit von Neurotransmittersystemen innerhalb des ZNS. Insbesondere Rezeptoren von GABA und Glutamat, als auch von Dopamin, Serotonin, Noradrenalin, Histamin und Acetylcholin zeigten veränderte Verfügbarkeiten in einer Reihe von neurodegenerativen und psychiatrischen Erkrankungen (53).

Frühere Studien fanden Hinweise auf veränderte Verfügbarkeiten verschiedener Neurotransmittersysteme, insbesondere von Monoaminen, sowohl im normalen Alterungsprozess (77–91) als auch in den beiden hier untersuchten neurodegenerativen Erkrankungen (92–104). Solche Hinweise auf reduzierte Verfügbarkeit gewisser Systeme weisen darauf hin, dass diese Systeme zwar betroffen sein können, jedoch nicht, ob eine besonders Vulnerabilität für die funktionellen Veränderungen in den Zellen dieser Neurotransmittersysteme vorliegt. Hinweise auf eine solche Vulnerabilität, die bisher aufgrund der methodologischen Schwierigkeiten, beide

Modalitäten zeitgleich zu messen, unklar blieb, sollten in den ersten beiden Studien mithilfe räumlicher Korrelationsanalysen gefunden werden.

### **1.3 Räumliche Korrelationsanalysen**

Wie zuvor beschrieben zeigen eine Reihe von ND eine veränderte Verfügbarkeit verschiedener Neurotransmittersysteme. Die Vulnerabilität solcher Zellen für den neurodegenerativen Prozess wurde somit zwar identifiziert, jedoch blieb unklar, ob ebenjene Systeme auch vulnerabel für die (der Degeneration vorangehenden) funktionellen Veränderungen sind. Im Falle einer besonderen Vulnerabilität für die durch die Erkrankung induzierten funktionellen Veränderungen sollten Regionen, deren Zellen die meisten Rezeptoren oder Transporter dieses Systems beinhalten, auch die stärksten gemessenen Veränderungen aufweisen und somit eine Korrelation zwischen Verfügbarkeit und Funktionsveränderung vorliegen (23). Hinsichtlich der pathologischen Krankheitspfade in ND könnte sich der Krankheitsverlauf auch in der räumlichen Korrelationsstärke zeigen: Steigt die Zahl der an funktionellen Veränderungen betroffenen Regionen und ist die Stärke der Veränderung abhängig von der Neurotransmitterverfügbarkeit, sollte auch die räumliche Korrelationsstärke mit dem Krankheitsprozess zunehmen. In den ersten beiden hier dargestellten Studien nutzten wir diesen Ansatz der räumlichen Korrelationsanalyse, um Hinweise auf die Vulnerabilität verschiedener Neurotransmittersysteme bei Morbus Huntington, Morbus Parkinson und dem typischen Alterungsprozess zu finden und darin Biomarker für die Krankheitsschwere zu identifizieren. Zur Evaluation der Vulnerabilität spezifischer Neurotransmittersysteme in Morbus Parkinson wurden ihre individuellen Korrelationskoeffizienten mit einem normativen Modell verglichen, das auf Basis der Korrelationen der Kontrollkohorte erstellt wurde.

### **1.4 Typisches Altern und normative Modellierung**

Mit dem Begriff „Altern“ soll hier die stetige Entwicklung eines einzelnen Organismus (hier im Besonderen dessen Gehirns) ab dem mittleren Erwachsenenalter (40 - 60 Jahre) bis zum hohen Alter (> 80 Jahre) oder Tod bezeichnet werden. Mit Ausnahme einiger Nesseltierarten, deren Ontogenese umkehren kann (105), ist Altern unausweichlich und im Menschen ein Hauptrisikofaktor für motorische und kognitive Einschränkungen, sowie neurodegenerative Erkrankungen (7, 106). So ließe sich annehmen, dass eine (latente) funktionelle oder strukturelle Veränderung und potentiell eine nicht-diagnostizierte Erkrankung des Gehirns vorliegt, je älter ein Proband ist. Neun Kennzeichen des biologischen Alterungsprozesses wurden von López-Otín und Kollegen herausgearbeitet, darunter genetischen Veränderungen, der Verlust der Proteostasis und die (mutmaßlich daraus folgende) veränderte interzelluläre Kommunikation (107). Der Verlust der Proteostasis führt zur Aggregation fehlgefalteter Proteine, die potentiell als Ursache für

Zellfunktionsveränderungen und Zelltod angesehen werden (15). Schreitet dieser Prozess fort, mündet er in Proteinopathien wie einigen neurodegenerativen Erkrankungen, bei denen sich fehlgefaltete und schädliche Proteine im Krankheitsverlauf entlang gewisser krankheitsabhängiger Pfade im Gehirn verteilen (15). Veränderte interzelluläre Kommunikation im Alterungsprozess kann durch Neuroinflammation (107) verursacht werden, z. B. als Konsequenz von Gewebeschäden oder eines geschwächten Immunsystems und äußert sich unter anderem durch eine im Alter verringerte synaptische Transmission zwischen Neuronen (108). Hinsichtlich dieser typischen Charakteristika des Alterns soll hier anstelle von „gesundem“ von „typischem“ in Abgrenzung zum „atypischen“ (in Sinne einer Normabweichung) Altern des Gehirns gesprochen werden.

Um nun Alterungseffekte von Krankheitseffekten auf eine gewisse Metrik unterscheiden zu können, bietet sich bei großem Stichprobenumfang die normative Modellierung an, welche in den letzten Jahren durch methodische Weiterentwicklung (109, 110) und die Verbreitung großer Datenmengen (111) in den Neurowissenschaften an Bedeutung gewann (112). Im klinischen Alltag findet normative Modellierung bereits in Somatogrammen Verwendung, um einzuschätzen, ob ein Körpermaß zu einem gewissen Alter im Normbereich liegt (113). Um dem Begriff „normativ“ gerecht zu werden, so dass die Modelle die Eigenschaften der zu Grunde liegende Population möglichst genau approximieren, sollte die Datenbasis aus einer großen, heterogenen Stichprobe bestehen und die Daten auf möglichst gleicher Art erhoben werden, um Effekte der Akquisitionspraxis und Stichprobenverzerrung zu minimieren.

Im Allgemeinen soll bei der normativen Modellierung ein möglichst authentisches Referenzmodell erstellt werden, welches die „normale“ bzw. „typische“ Beziehung zwischen verschiedenen Variablen innerhalb einer Population beschreibt und insbesondere auch die Varianz innerhalb der Variablen berücksichtigt. Normative Modelle im klinischen Kontext modellieren beispielsweise die typische Abhängigkeit einer gewissen Metrik (wie der Hirnfunktion) von klinisch relevanten Variablen (wie dem chronologischen Alter). Nicht-lineare, heteroskedastische Modelle können die Heterogenität der Variablenausprägung in der untersuchten Stichprobe altersaufgelöst abbilden, wobei die Generalisierbarkeit und Präzision dieser Modelle durch die Repräsentativität und Größe der zu Grunde liegenden Stichprobe abhängt (111). Mithilfe dieser Modelle können die Abweichungen einzelner Individuen von der Norm quantifiziert werden. Dieser Ansatz wurde in der zweiten Studie verwendet. Hier wurden mithilfe bildgebender Daten der UK Biobank normative Modelle des Alterseffekts auf die Korrelationsstärke zwischen Hirnfunktionsmetriken und der Verfügbarkeit diverser Neurotransmittersysteme erstellt und analysiert. Diese Alterseffekte, d. h. Veränderungen in der Korrelationsstärke, dienten als Hinweise für eine besondere Vulnerabilität von Zellen mit bestimmten Neurotransmitterprofilen auf altersbedingte funktionelle Veränderungen. Anschließend nutzten wir die erstellten normativen Modelle, um atypische Korrelationsstärken in

Probanden mit diagnostizierter Parkinsonerkrankung zu quantifizieren und Hinweise auf vulnerable Systeme in dieser Erkrankung zu erlangen.

## 1.5 Morbus Parkinson

Wie bereits erwähnt ist PD die weltweit zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung und stark assoziiert mit dem Alter. Ihre Diagnose stützt sich auf sog. kardinale motorische Symptome bestehend aus Akinese/Bradykinese in Verbindung mit muskulärem Rigor, Ruhetremor und posturaler Instabilität (114). Unterstützt wird die Diagnose durch positives Ansprechen auf Levodopa (ein Dopamin-Vorgänger-Protein, welches im Gehirn zu Dopamin umgewandelt wird), sowie einen unilateralen Beginn und langsame klinische Progression der motorischen Symptomatik (im Gegensatz zu atypischen Parkinson-Syndromen). Zu den primären neuronalen Merkmalen von PD gehören die intraneuronale Aggregation von fehlgefalteten  $\alpha$ -Synuclein in Lewy-Körperchen und Lewy-Neuriten (115) sowie der fortschreitende Verlust dopaminergener Neuronen in der Substantia Nigra (pars compacta). Diese Degeneration setzt bereits vor Emergenz der ersten Symptome ein – zum Zeitpunkt der Manifestation sind bereits über 50 % der Neurone abgestorben (116–119). Deshalb stehen die kardinalen Parkinson-Symptome nicht für eine frühzeitige Diagnose zur Verfügung. Obwohl einige genetische Polymorphismen mit PD assoziiert sind, wird die häufigste Ursache Umweltfaktoren zugeschrieben (120). Laut der Braak-Hypothese (121) verbreiten sich  $\alpha$ -Synuclein-Aggregationen bzw. Lewy-Körperchen im Krankheitsverlauf von den initialen Gebieten (Bulbus olfactorius, Nervus vagus, Medulla oblongata) über den Hirnstamm, das basale Vorderhirn und letztlich über den gesamten Kortex (15) und involvieren auch nicht-dopaminerge Pfade (122). Auch andere neurochemische (darunter GABAerge, cholinerge, serotonerge und cannabinoide) Systeme sind von der Degeneration betroffen (123). Warum die Erkrankung jedoch ebenjenen Pfad einschlägt und welche Eigenschaften besonders vulnerable Zellen besitzen, ist nicht abschließend geklärt (122, 124). Mit Hilfe dieses Wissens könnten jedoch neue, vielversprechende Ansatzpunkte für Therapien oder Diagnostik identifiziert werden. Wissenschaftliche Institutionen unternehmen immense Bemühungen, krankheitsmodifizierende Therapien zu entwickeln und Biomarker zur Früherkennung zu identifizieren (125), getrieben durch neueste Erkenntnisse in Ätiologie, Pathogenese und Pathophysiologie (12). Dieser Fortschritt zeigt sich auch in dem weiten Spektrum der Angriffsziele und Methodik solcher Therapien, von (unter vielen anderen (12)) der Verhinderung der Proteinfehlfaltung (126, 127) über die Stärkung neuroprotektiver Eigenschaften (128, 129), bis hin zur Entwicklung neuer Pharmakotherapien (125), die eher weniger beachtete Neurotransmittersysteme anvisieren. Gleichzeitig animieren die neueren Erkenntnisse in der Grundlagenforschung zur Suche nach diagnostischen Biomarkern für (insbesondere frühes) PD. Biomarker werden heute auf verschiedensten Ebenen gesucht, darunter auf biochemischer,

behavioraler (wie digitale Biomarker (130)), oder hirnstruktureller und -funktioneller Ebene auf Grundlage von Bildgebungsdaten (12, 131, 132).

## 1.6 Morbus Huntington

Morbus Huntington (HD) ist die häufigste autosomal dominant vererbare neurodegenerative Bewegungserkrankung (133). Ihre Prävalenz ist ortsabhängig: In europäischen Ländern sind zwischen 100 bis 130 pro Millionen, in Ostasien dagegen nur 1 bis 7 pro Millionen Menschen betroffen (134). Anders als bei PD ist die Ursache für die Emergenz von HD bekannt: Eine erhöhte Wiederholung des Basentriplets bestehend aus Cytosin-Adenin-Guanin (CAG) im Huntingtin-Gen führt zur Formation eines mutierten Huntingtin-Proteins (mHTT) (135). Das Alter der Manifestation hängt dabei mit der Anzahl der CAG-Wiederholungen im Huntingtin-Gen zusammen und führt zu einer groben Klassifizierung von HD in *Adult-Onset* (Manifestation zwischen dem 35. und 55. Lebensjahr (136)) und *Juvenile-Onset* (Manifestation vor dem 21. Lebensjahr, bei ca. 4-10 % aller Patienten mit HD (137)) (138). Während Personen mit juveniler Huntington-Krankheit primär von abnormalen willkürlichen Bewegungen betroffen sind, zeigen Patienten, bei denen sich HD erst im Erwachsenenalter manifestiert, eine Triade bestehend aus motorischen, kognitiven, und psychiatrischen Symptomen (138, 139). Die Überlebenszeit nach klinischer Manifestation hängt stark von der Anzahl der CAG-Wiederholungen und somit dem Alter bei Symptombeginn ab und beträgt im Median ca. 20 Jahre (140). Neben individuellen Unterschieden ist die CAG-Wiederholungslänge auch gewebeabhängig (141) und variiert deshalb zwischen einzelnen Hirnregionen. Besonders stark von einer erhöhten CAG-Wiederholung betroffen sind mittelgroße dornentragende Projektionsneurone (engl.: *medium spiny neurons*, MSN) des Striatums, weshalb diese auch die größte Anzahl an mHTT aufweisen und bereits einige Jahre vor klinischer Manifestation atrophieren (142). Paradoxerweise ist jedoch nicht bloß die mutierte Form, sondern auch das physiologische Huntingtin (HTT) für einen selektiven Verlust kortikostriataler Neurone in HD verantwortlich (143). Trotz klarer Evidenz für die kausale Ursache des Zellabbaus sind die Ursachen für die pathologischen Pfade und die Eigenschaften vulnerabler Zellen in HD unbekannt. Wie PD ist HD heute nicht heilbar und therapeutische Strategien zielen auf Minimierung der psychiatrischen und motorischen Symptomatik oder Verlangsamung des Krankheitsfortschritts. Auch hier sind, dank des Erkenntnisgewinns zu molekularen Pathomechanismen, sowie der Entwicklung neuerer Methoden (insbesondere auf genetischer Ebene) verschiedene therapeutische Angriffspunkte im Fokus aktueller Forschung (144). Ansätze auf pharmakologischer Basis zielen auf die Modulation verschiedener Neurotransmittersysteme (gegen motorische und psychiatrische Symptomatik (145)) oder auf eine verlangsamte Aggregation bzw. Verringerung von mHTT (146, 147). Weitere Ansätze umfassen Stammzelltherapien, wie beispielsweise zum Ersatz degenerierter MSN (148), Gentherapie oder Geneditierung (CRISPR/Cas) zur Verringerung der Produktion von

mHTT (144, 149, 150). Anders als in PD kann mit molekulargenetischer Diagnostik das Huntingtin-Gen auf eine erhöhte CAG-Wiederholung zu diagnostischen Zwecken untersucht werden. Sowohl in HD, das im Erwachsenenalter auftritt (151), als auch in juvenilem HD (152) korreliert die Anzahl an CAG-Wiederholungen sowohl mit dem Alter der motorischen Manifestation, als auch dem Sterbealter (153). Sind familiäre Fälle von HD jedoch nicht bekannt oder gegeben, bedarf es anderer diagnostischer Möglichkeiten, um HD zu identifizieren und von anderen Erkrankungen abzugrenzen. In der ersten hier dargestellten Studie wurde nach Hinweisen für vulnerable Neurotransmittersysteme in HD gesucht und analysiert, ob die Assoziationsstärken zwischen funktionellen Hirnveränderungen und der Verfügbarkeit von Neurotransmittersystemen Rückschlüsse auf das Krankheitsstadium erlauben und somit potentiell prognostische Biomarker darstellen.

## 1.7 Depressive Störungen

Psychische Störungen bezeichnen eine Gruppe von Krankheiten, deren Betroffene Störungen von Kognition, Emotion, oder Verhalten erfahren. Anders als bei neurodegenerativen Erkrankungen sind psychische Störungen nicht zwangsläufig durch strukturelle Hirnveränderungen charakterisiert oder diese sind noch nicht identifiziert. Depressive Störungen sind die weltweit zweihäufigste Form psychischer Erkrankungen, deren absolute Anzahl an Betroffenen von 1990 bis 2019 von ca. 170 auf 280 Millionen anstieg. Geschätzt 3,8 % der Weltbevölkerung erfahren Depression in ihrem Leben (154). Depressionen können sowohl isoliert, als auch als Komorbidität von neurodegenerativen Erkrankungen auftreten (155–157). Je nach Klassifikationssystem werden verschiedene Arten von depressiven Erfahrungen oder Störungen definiert, die sich in ihrer Intensität, Dauer, sowie ihrem Kontext (z. B. bei bipolaren Störungen) unterscheiden. Zu den häufigsten Klassifikationssystemen gehören das von der American Psychiatric Association veröffentlichte *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) und das von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) veröffentlichte internationale Klassifikationssystem für Krankheiten (ICD). Nach Annäherungsbemühungen (158) gleichen sich die aufgelisteten depressiven Symptome beider Systeme weitestgehend, dennoch bleibt das Krankheitsbild der Depression uneinheitlich und ihre Ausprägung heterogen. Ein heute in der Forschung häufig verwendeter Krankheitsbegriff ist die schwere depressive Störung (engl.: *major depressive disorder*, MDD), welche erstmals 1980 in der 3. Edition des DSM definiert wurde. Die Heterogenität des Krankheitsbildes wird bei Betrachtung des diagnostischen Verfahrens deutlich: Für die Diagnose einer MDD nach der heute aktuellen Version (DSM-5 TR) müssen Patienten aus einem Kanon von neun Symptomen fünf über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen aufweisen. Darunter muss zwingend eine depressive Verstimmung, über die meiste Zeit des Tages, oder ein substantiell verringertes Interesse für fast alle täglichen Aktivitäten vorliegen. In der heute aktuellen 11. Version des ICD werden Depressive Störungen primär in eine „einzelepisodische depressive Störung“ (ICD-11: 6A70) oder eine

„wiederkehrende depressive Störung“ (ICD-11: 6A71) unterteilt (159). Analog zur DSM muss für mindestens zwei Wochen tägliche eine gedrückte Stimmung oder Anhedonie in Kombination mit weiteren unterstützenden Symptomen vorliegen. Nach heutiger Ansicht existiert eine Fülle von sich gegenseitig beeinflussenden biologischen (wie z. B. genetische Disposition), psychologischen (wie Ruminationsneigung), und sozialen (wie Deprivation) Faktoren, die zur Entstehung einer Depressionserfahrung beitragen können (159). Verschiedene Studien an Patienten mit Depressionen lieferten jedoch unter Verwendung bildgebender Verfahren Inkonsistenzen in den funktionellen und strukturellen Veränderungen, deren Ursache auch in der Heterogenität der Depressionssymptomatik und folglich der untersuchten Kohorten vermutet wird (29). In der dritten Studie wird das Ziel verfolgt, in einer genügend großen Kohorte von Probanden mit Depressionserfahrungen der UK Biobank diejenigen Depressionskriterien zu identifizieren, die mit funktionellen und strukturellen Veränderungen assoziiert sind.

## **1.8 Ziele dieser Arbeit**

Diese Arbeit dient dem Zweck, Hinweise für die, dem Alterungsprozess und bestimmten neurodegenerativen Krankheitsprozessen zu Grunde liegenden, (Patho-)Mechanismen des menschlichen Gehirns zu erhalten. Dafür untersuchten wir funktionelle Veränderungen und ihre Assoziation mit neurochemischen Eigenschaften im typischen Alterungsprozess, bei Morbus Huntington und bei Morbus Parkinson. Unter Einbeziehung klinischer Charakteristika wurde zudem das Potential der untersuchten Maße als diagnostische und prognostische Biomarker für neurodegenerativen Erkrankungen untersucht. Darüber hinaus wurden die im Rahmen dieser Studien gewonnenen Hirnfunktionsdaten verwendet, um die inkonsistente Studienlage zu funktioneller Veränderung in depressiven Störungen zu verbessern. Die folgenden Studien wurden im Rahmen meiner Doktorarbeit publiziert und bilden den Kern meines Dissertationsvorhabens.

### **Studie 1:**

Die erste Studie verfolgte zwei Hauptziele. Zum einen sollte der Einfluss von Morbus Huntington auf die neuronale Aktivität und Synchronizität in kortikalen, subkortikalen und zerebellären Regionen untersucht werden. Hierbei wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen der Krankheitsschwere und den lokalen funktionellen Veränderungen in, durch die HD-Pathologie besonders betroffenen, Hirnregionen analysiert. Dazu wurden in zwei unabhängigen Kohorten von Patienten mit HD (n = 84) und Kontrollprobanden (n = 88) (Observation & Replikation) Hirnkarten lokaler Hirnfunktionsveränderung aus den individuellen rs-fMRI-Daten abgeleitet. Zum anderen sollte die Rolle von zehn verschiedenen Rezeptoren oder Transportern (darunter vier serotonerge und

drei dopaminerge) auf die veränderte Hirnfunktion über alle Hirnregionen hinweg untersucht werden, um Hinweise auf besonders vulnerable Zelltypen zu erhalten. Hierfür wurden räumliche Korrelationen (Ko-lokalisierungen) der funktionellen Veränderung mit der Verfügbarkeit verschiedener Rezeptoren und Transporter untersucht und deren Zusammenhang mit klinischen Skalen der Krankheitsschwere analysiert.

### **Studie 2:**

Ähnlich der ersten Studie lag das Ziel der zweiten Studie darin, die Effekte des typischen Alterungsprozesses und von Morbus Parkinson auf Metriken lokaler neuronaler Aktivität und Synchronizität zu analysieren sowie den Einfluss neurochemischer Eigenschaften auf die funktionelle Veränderung zu untersuchen. Zunächst sollten die aus vorherigen Studien bekannten Alterseffekte auf die Hirnfunktion reproduziert werden, um darauf aufbauend diejenigen Neurotransmittersysteme zu identifizieren, die am stärksten mit diesen Alterseffekten assoziiert sind und somit potentiell besonders vulnerabel für Alterungseffekte sind.

Für diese Ziele wurden rs-fMRI-Daten der UK-Biobank (160) verwendet, um individuelle Karten lokaler Hirnfunktion abzuleiten. Hinweise auf die Beteiligung verschiedener Neurotransmittersysteme an der Hirnfunktion auf individueller und Populationsebene ( $n = 25917$ ) sollten über räumliche Korrelationen der funktionellen Karten mit 19 verschiedenen Neurotransmitterkarten identifiziert werden. Anschließend wurde die potentielle Vulnerabilität der untersuchten Rezeptoren und Transporter hinsichtlich der durch Parkinson bedingten funktionellen Veränderungen analysiert und prognostische Biomarker zu identifizieren versucht. Unter Berücksichtigung von Alters- und Geschlechtseffekten wurden normative Modelle der Korrelationsstärke in einer typischen Kohorte mithilfe neuester nicht-linearer Modellierungsmethoden erstellt. Die Korrelationsstärke in den Daten von Probanden mit Morbus Parkinson ( $n = 58$ ) wurden mit denen der normativen Modelle verglichen. Signifikante Abweichungen von den normativen Modellen und deren Abhängigkeit von der Krankheitsdauer sollten Hinweise für eine besondere Vulnerabilität spezifischer Neurotransmittersysteme für Hirnfunktionsveränderungen bei Morbus Parkinson, sowie potentielle Biomarker für den Krankheitsverlauf liefern.

### **Studie 3:**

Im Unterschied zu den ersten beiden Studien stand in der dritten Studie die Depression als psychiatrische Erkrankung des Gehirns im Fokus. Ziel dieser Studie war es, die Effekte verschiedener Depressionserfahrungen auf die Hirnfunktion und -struktur zu quantifizieren und

damit zur Klärung der inkonsistenten Studienlage zu Gehirnveränderungen bei Depressionen beizutragen. Darüber hinaus sollten jene Kriterien bestimmt werden, die am stärksten mit funktionellen und strukturellen Veränderungen des Gehirns assoziiert sind.

Hier wurden erneut die in der zweiten Studie entstandenen Karten individueller Hirnfunktion der UK Biobank, sowie zusätzlich erstellte Karten der Volumina von grauer Substanz verwendet. Anhand von sechs verschiedenen Kriterien von Depressionserfahrungen bildeten wir Gruppen von Probanden mit Depressionserfahrungen ( $n = 20484$ ), die ein bis zu sechs dieser Kriterien erfüllten. Für jede dieser Gruppen wurden Veränderungen der Hirnfunktionsmaße und Volumina der grauen Substanz relativ zu einer gesunden Kontrollkohorte ( $n = 25462$ ) auf Gruppenlevel evaluiert.

## 2 Studie 1: Local synchronicity in dopamine-rich caudate nucleus influences Huntington's disease motor phenotype

Jan Kasper<sup>1,2</sup>, Simon B. Eickhoff<sup>1,2</sup>, Svenja Caspers<sup>3,4</sup>, Jessica Peter<sup>5</sup>, Imis Dogan<sup>6,7</sup>, Robert Christian Wolf<sup>8</sup>, Kathrin Reetz<sup>6,7</sup>, Juergen Dukart<sup>1,2, †</sup>, Michael Orth<sup>5,9 †</sup>

†These authors contributed equally to this work.

<sup>1</sup> Institute of Neuroscience and Medicine, Brain & Behaviour (INM-7), Research Centre Jülich, Jülich, Germany

<sup>2</sup> Institute of Systems Neuroscience, Medical Faculty & University Hospital Düsseldorf, Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

<sup>3</sup> Institute of Neuroscience and Medicine (INM-1), Research Centre Jülich, Jülich, Germany

<sup>4</sup> Institute of Anatomy I, Medical Faculty & University Hospital Düsseldorf, Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

<sup>5</sup> University Hospital of Old Age Psychiatry and Psychotherapy, Bern University, Switzerland

<sup>6</sup> Department of Neurology, RWTH Aachen University, Aachen, Germany

<sup>7</sup> JARA-BRAIN Institute Molecular Neuroscience and Neuroimaging, Research Centre Jülich GmbH and RWTH Aachen University, Jülich/Aachen, Germany

<sup>8</sup> Center for Psychosocial Medicine, Department of General Psychiatry, Heidelberg University, Germany

<sup>9</sup> Neurozentrum Siloah, Bern, Switzerland

**Publiziert in:** *Brain*, Volume 146, Issue 8, August 2023, Pages 3319–3330,

<https://doi.org/10.1093/brain/awad043>; (161)

### **Korrespondierender Autor:**

Professor Michael Orth, MD, PhD

University Hospital of Old Age Psychiatry and Psychotherapy

Bolligenstr. 111

3000 Bern 60

Switzerland

### **Eigenanteil:**

Konzeption des Forschungsansatzes, Studiendesign, Datenverarbeitung & Durchführung statistischer Analysen, Analyse und Interpretation der Daten, Erstellung und Überarbeitung des Manuskripts inklusive der Visualisierungen.

### **3 Studie 2: Resting-State Changes in Aging and Parkinson's Disease Are Shaped by Underlying Neurotransmission: A Normative Modeling Study**

Jan Kasper<sup>1,2</sup>, Svenja Caspers<sup>3,4</sup>, Leon D. Lotter<sup>1,2,5</sup>, Felix Hoffstaedter<sup>1,2</sup>, Simon B. Eickhoff<sup>1,2</sup>,  
Juergen Dukart<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Systems Neuroscience, Medical Faculty and University Hospital Düsseldorf, Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

<sup>2</sup>Institute of Neuroscience and Medicine (INM-7), Research Centre Jülich, Jülich, Germany

<sup>3</sup>Institute for Anatomy I, Medical Faculty and University Hospital Düsseldorf, Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

<sup>4</sup>Institute of Neuroscience and Medicine (INM-1), Research Centre Jülich, Jülich, Germany

<sup>5</sup>Max Planck School of Cognition, Stephanstrasse 1A, 04103 Leipzig, Germany

**Publiziert in:** *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, April 26, 2024, <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2024.04.010>; (162)

#### **Korrespondierender Autor:**

Juergen Dukart, PhD

Institute of Systems Neuroscience, Medical Faculty, Heinrich Heine University Düsseldorf

Institute of Neuroscience and Medicine - INM-7: Brain and Behaviour, Research Center Jülich

Wilhelm-Johnen-Straße,

52425 Jülich, Germany

E-Mail: [j.dukart@fz-juelich.de](mailto:j.dukart@fz-juelich.de)

#### **Eigenanteil:**

Konzeption des Forschungsansatzes, Studiendesign, Datenverarbeitung & Durchführung statistischer Analysen, Analyse und Interpretation der Daten, Erstellung und Überarbeitung des Manuskripts inklusive der Visualisierungen.

## 4 Studie 3: Lifetime Exposure to Depression and Neuroimaging Measures of Brain Structure and Function

Xinyi Wang, BS<sup>1,3</sup>; Felix Hoffstaedter, PhD<sup>2,3</sup>; Jan Kasper, MS<sup>2,3</sup>; Simon B. Eickhoff, MD<sup>2,3</sup>;  
Kaustubh R. Patil, PhD<sup>2,3</sup>; Juergen Dukart, PhD<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>School of Biological Sciences and Medical Engineering, Child Development, and Learning Science, Key Laboratory of Ministry of Education, Southeast University, Nanjing, China

<sup>2</sup>Institute of Systems Neuroscience, Medical Faculty, Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

<sup>3</sup>Institute of Neuroscience and Medicine, INM-7: Brain and Behaviour, Research Centre Jülich, Jülich, Germany

**Publiziert in:** *JAMA Netw Open*. February 19, 2024;7(2):e2356787.

<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.56787>; (163)

### **Korrespondierende Autoren:**

Xinyi Wang, BS

School of Biological Sciences and Medical Engineering, Child Development, and Learning Science,

Key Laboratory of Ministry of Education, Southeast University, Nanjing, 210096, China

E-Mail: [xin.wang@fz-juelich.de](mailto:xin.wang@fz-juelich.de)

und

Juergen Dukart, PhD

Institute of Systems Neuroscience, Medical Faculty, Heinrich Heine University Düsseldorf

Institute of Neuroscience and Medicine - INM-7: Brain and Behaviour, Research Center Jülich Wilhelm-Johnen-Straße,

52425 Jülich, Germany

E-Mail: [j.dukart@fz-juelich.de](mailto:j.dukart@fz-juelich.de)

### **Eigenanteil:**

Datenverarbeitung, Interpretation der Daten, kritisches Korrigieren des Manuskripts

## 5 Diskussion

In den vorliegenden Studien wurde die Funktionsweise des typischen und pathologischen erwachsenen menschlichen Gehirns untersucht, wobei der Schwerpunkt auf den Effekten des typischen Alterungsprozesses, von Morbus Huntington, Morbus Parkinson und Depressionserfahrungen lag. Metriken lokaler spontaner neuronaler Aktivität und Synchronizität wurden aus rs-fMRI-Daten abgeleitet und mit klinischen sowie verhaltensbezogenen Daten kombiniert. Dies ermöglichte eine detaillierte Abbildung der Topographie funktioneller Veränderungen und lieferte Hinweise auf zugrundeliegende biologische Mechanismen und potentielle Biomarker.

In den ersten beiden Studien wurde Evidenz für die Vulnerabilität von Zellen mit spezifischen neurochemischen, insbesondere monoaminergen, Eigenschaften gegenüber typischen altersbedingten Veränderungen sowie den Auswirkungen von Morbus Huntington und Morbus Parkinson auf das Gehirn gefunden. In Morbus Huntington waren lokale funktionelle Veränderungen am stärksten mit der Verfügbarkeit der dopaminergen Rezeptoren D<sub>1</sub> und D<sub>2</sub>, sowie den Transportern von Dopamin und Serotonin assoziiert. Die Assoziationsstärke der funktionellen Veränderung in HD und D<sub>1</sub> sowie dem Serotonintransporter korrelierte zudem mit der Krankheitsschwere und die Ausprägung der Synchronizität im dopaminreichen Nucleus caudatus hing mit der Schwere der motorischen Symptomatik zusammen. Altersbedingte funktionelle Hirnveränderungen waren mit der Verfügbarkeit von dopaminergen und serotonergen Rezeptoren, aber auch mit GABAergen, glutamatergen Rezeptoren und dem Noradrenalintransporter assoziiert. Bei Morbus Parkinson wurden Abweichungen von der Norm in den Assoziationsstärken einer Reihe unterschiedlicher Neurotransmittersysteme identifiziert, darunter monoaminerge, cholinerge, glutamaterge und GABAerge Systeme. Das Abweichungslevel in PD bezüglich des GABA<sub>A</sub>-Rezeptors korrelierte mit der Krankheitsdauer. Die Stärke dieser Assoziationen oder Abweichungen von der Norm in den verschiedenen Neurotransmittersystemen könnte darüber hinaus auf die unterschiedliche Relevanz dieser Systeme in den untersuchten Erkrankungs- und Alterungsprozessen hinweisen. Die Korrelationen dieser Assoziationsstärken bzw. Abweichungen von der Norm mit der Krankheitsschwere und -dauer deuten auf potentielle Biomarker der Krankheitsschwere hin. Die Ergebnisse können Impulse für die Entwicklung effektiverer Medikamentenzusammensetzungen geben und bestätigen die Wirksamkeit bestehender Pharmazeutika, wie beispielsweise L-Dopa gegen Bewegungssymptomatika oder selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer gegen depressive Verstimmungen. Zur weiteren Bestätigung der Wirksamkeit dieser und zukünftiger Medikamente auf Ebene der Hirnfunktion sind jedoch zusätzliche Studien mit direktem Kohortenvergleich notwendig, wie beispielsweise bei Dukart et al. (23) und Zhang et al. (164) durchgeführt.

Die dritte Studie nutzte individuelle funktionelle und strukturelle Hirnkarten, die teilweise im Rahmen der zweiten Studie entstanden. Ziel war es, Abweichungen in Gruppen mit unterschiedlichen Depressionskriterien zu Probanden ohne Depressionserfahrungen abzubilden und die Relevanz dieser Kriterien für depressionsbezogene Hirnveränderungen zu bewerten. Es konnte gezeigt werden, dass die gegenwärtige oder frühere Einnahme von Antidepressiva und die Diagnose von depressiven Episoden im Lebenslauf der Probanden (unter den untersuchten Kriterien) am stärksten zu Hirnfunktionsveränderungen beitrugen, was auf einen potentiell persistierenden Effekt von Depressionserfahrungen im Alltag auf die Hirnfunktion hindeutet. Aus den Unterschieden in den Effekten von Definitionskriterien auf funktionelle und strukturelle Abweichungen ergeben sich wichtige Implikationen für Forschung und Klinik: Alle relevanten Kriterien zur Definition einer Depressionskohorte sollten sorgfältig während des Studiendesigns ausgewählt werden. Unterschiedliche Effekte verschiedener Symptome auf Hirnfunktion und -struktur können auch Hinweise auf differenzierte Subtypen, Differentialdiagnosen (wie nicht diagnostizierte bipolare Tendenzen) oder (latente) Komorbiditäten liefern, die in der großen Kohorte von Probanden mit Depressionserfahrungen subsumiert wurden.

Die im Rahmen dieses Dissertationsvorhabens durchgeführten Studien haben ihre Ziele erreicht und unser Verständnis darüber erweitert, wie sich das erwachsene menschliche Gehirn im typischen und pathologischen Alterungsprozess sowie bei Depression verändern kann. Multimodale Assoziationen lieferten zudem Hinweise auf die neurochemischen Ausprägungen der in den Gehirnveränderungen involvierten Neurone. Damit konnte ein wichtiger Betrag zum übergeordneten Ziel geleistet werden, Erkenntnisse über die Ursachen und Mechanismen der physiologischen Vorgänge zu gewinnen, um letztlich präzisere Diagnostik und Prognostik im klinischen Alltag zu ermöglichen und potentiell den Weg zu krankheitsmodifizierenden Therapien zu ebnen. In den folgenden Abschnitten wird die Bedeutung der verwendeten Methodik in der heutigen wissenschaftlichen Praxis diskutiert. Außerdem werden die fachlichen und datenbezogene Limitationen der durchgeführten Studien sowie mögliche Ansätze zur Bewältigung dieser Herausforderungen zur weiteren Annäherung an das übergeordnete Ziel dargestellt.

## **5.1 Bedeutung der Metriken und Methodik in der Forschung**

Auch wenn die Interpretation der hier verwendeten lokalen Metriken der Hirnfunktion in Bezug auf die zugrunde liegenden biologischen Entitäten noch nicht vollständig geklärt ist (38), ermöglichen sie dennoch wertvolle Einblicke in die funktionelle Organisation des menschlichen Gehirns mittels nicht-invasiver Methodik. Mit ihrer Hilfe konnten in früheren Studien Netzwerke und topologische Muster diverser kognitiver Funktionen (wie z. B. Konzentration oder Gedächtnis) untersucht werden (165). Abweichungen von typischen Mustern lieferten Erklärungsansätze für Pathomechanismen und

potentielle diagnostische oder prognostische Biomarker für neurologische (166–168) und psychiatrische (169–171) Erkrankungen. Damit trugen funktionelle Maße, wie solche abgeleitet aus rs-fMRI-Daten, enorm zum Verständnis der biologischen Mechanismen des typischen und erkrankten menschlichen Gehirns bei.

Die multimodalen Assoziationen von funktionellen oder strukturellen und neurochemischen Bildgebungsdaten des Gehirns stellen eine vielversprechende Methode dar, die Rolle von Neurotransmitterausprägungen auf die Zellvulnerabilität bei Krankheiten und im Alterungsprozess zu untersuchen. Zuletzt wurde mithilfe dieses Ansatzes im Umfeld der bildgebenden Neurowissenschaften ein wesentlicher Beitrag zur neurophysiologischen Grundlagenforschung geleistet. So wurden beispielsweise der Zusammenhang von Progesteron auf die funktionelle Reorganisation des mütterlichen Gehirns postpartum (172), die Relevanz von Neurotransmittersystemen auf strukturelle und funktionelle Organisation des Neokortex (24), Alterseffekte im Zusammenhang von Neurotransmission auf die Kortexdicke (173), oder der Einfluss von Neurotransmitterausprägung auf die Hirnfunktionsveränderungen in neurodegenerativen Erkrankungen untersucht (23, 174). Durch die Analyse der räumlichen Korrelation zwischen rs-fMRI-Metriken und Verteilungskarten verschiedener Neurotransmittersysteme konnten wir nachweisen, dass lokale Hirnfunktionsmetriken Informationen über die zu Grunde liegende Neurotransmission enthalten. Weiterhin konnten wir zeigen, dass diese Metriken auch neurophysiologische Informationen zu den untersuchten NDs liefern und potentielle Biomarker für den Krankheitsverlauf darstellen.

## **5.2 Open Science**

Die Ziele der hier dargestellten Studien konnten mit Hilfe von in der wissenschaftlichen Gemeinschaft geteilten Neurobildgebungsdaten erreicht werden. Unsere Studien zeigen, dass die Verbreitung von Datensätzen, deren Generierung kostspielig (finanziell und zeitlich) und mitunter auch invasiv ist, den wissenschaftlichen Fortschritt enorm beschleunigen und die Anzahl individueller Belastungen von Erkrankten und Personen höheren Alters minimieren können. Außergewöhnliche Institutionen wie Biobanken, welche Daten mehrerer Tausend Probanden enthalten, sowie die methodische Weiterentwicklung von Modellierungstechniken, ermöglichen erst die Generierung komplexer normativer Modelle von Hirnfunktion oder abgeleiteter Metriken. Der Wert dieser normativen Modelle zeigte sich hier insbesondere durch die Erweiterung der Spanne an potentiell besonders für funktionelle Veränderungen vulnerablen Neurotransmittersystemen im Alterungsprozess und PD: Diese Spanne schränkt die Wahl der direkt zu untersuchenden Neurotransmittersysteme in zukünftigen Fall-Kontroll-Studien unter der Vielzahl an Möglichkeiten stark ein. Wie zuvor erwähnt existieren neben den hier untersuchten Systemen hunderte weitere

Neurotransmittersysteme. Durch die zukünftige Entwicklung und Bereitstellung weiterer Verteilungskarten könnte aus den verschiedenen Assoziationsstärken ein Kanon der für eine gewisse Kondition relevanten Neurotransmittersysteme erstellt werden. Dieser Kanon könnte die Rolle der darin enthaltenen Rezeptoren und Transporter für die typische oder atypische funktionelle Organisation des menschlichen Gehirns abbilden (im Rahmen der im Abschnitt 5.3.2 diskutierten Limitationen) und einen fundamentalen Beitrag zur Grundlagenforschung leisten. Mithilfe der nicht-invasiven MRT könnten individuelle Abweichungen in den Assoziationsstärken erfasst werden, die Hinweise auf Erkrankungen liefern, womit letztlich ein Einzug dieses Ansatzes in den klinischen Alltag denkbar wäre.

### **5.3 Fachliche Limitationen**

Diese Kategorie umfasst Limitationen, die sich auf die inhaltliche und fachliche Ebene der Untersuchungen beziehen.

#### **5.3.1 Interpretation von räumlichen Korrelationen**

Hinweise auf eine besondere Vulnerabilität von Zellen mit gewisser Neurotransmitterausprägung auf funktionelle Veränderungen im Alter und in Krankheit wurden in unseren Studien auf Grundlage von räumlichen Korrelationen (oder deren Veränderungen) gefunden. Wie gezeigt sind solche Korrelationsanalysen im weiten Umfeld der Neurobildgebung etabliert, die Korrelationsstärke und ihre Veränderung allein lassen jedoch keine Schlussfolgerungen auf die Art funktioneller Veränderung (erhöht oder verringert) in Regionen mit hoher oder geringer Neurotransmitterausprägung zu, da sie nur die Güte eines (linearen) Zusammenhang darstellen. Erkenntnisse darüber hinaus bedürfen detaillierterer Folgeanalysen, die die Ursache für die gefundenen räumlichen Zusammenhänge beschreiben. Dazu könnte zusätzlich zur Korrelationsrichtung (positiv oder negativ) auch die regionale Verteilung der Funktionsveränderung betrachtet werden, d. h. ob es sowohl Regionen mit erhöhter und verringerter Funktion im Vergleich zur Norm gab, oder die Funktion in allen Regionen nur verringert oder nur erhöht war.

Hinweise auf vulnerable Zelltypen können die Erprobung neuerer diagnostischer Verfahren oder Therapieansätze motivieren, da sie potentielle Ziele vorschlagen. Für die Gewissheit, dass Zellen gewisser Neurotransmitterausprägung jedoch tatsächlich ursächlich sind für die gefundenen funktionellen Veränderungen, müssen weiterführende Studien Hinweise für einen potentiellen kausalen Zusammenhang finden. Dazu eignen sich verschiedene Methoden der kausalen Inferenz, darunter beispielsweise die von Bradford Hill postulierten und in der Neurowissenschaft und Medizin etablierten (175, 176) Kriterien zur Stärkung einer vermuteten Ursache-Wirkungs-Beziehung (177). Für einen kausalen Zusammenhang spricht dabei (wie teilweise in den hier dargestellten Studien gefunden), dass die gefundenen Assoziationen stark sind, unter verschiedenen

Bedingungen reproduziert wurden und analoge Ansätze zu gleichen Schlüssen führen (z. B. die Wirksamkeit von Levodopa gegen motorische Störungen in PD und die in PD gefundenen Hinweise auf eine funktionelle Beeinträchtigung des dopaminergen Systems). Wesentliche, jedoch noch fehlende Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang sind die zeitliche Abfolge der Ursache-Wirkungs-Beziehung, die Spezifität und die Skalierbarkeit („biologischer Gradient“). Evidenz für die zeitliche Abfolge, Skalierbarkeit und Spezifität könnten beispielsweise in pharmakologischen Studien mit Bildgebung gefunden werden, die den Effekt zweier unterschiedlich dosierter, spezifische NT-Systeme beeinflussender Pharmazeutika auf die Hirnfunktion untersuchen (178, 179).

### **5.3.2 Messung neurochemischer Eigenschaften mittels PET/SPECT**

Als Information für die typische Verteilung von Rezeptoren und Transportern im menschlichen Gehirn wurden Karten verwendet, die in PET- und SPECT-Studien an unterschiedlich großen Stichproben mit verschiedenen Geschlechter- und Altersverteilungen abgeleitet wurden. Da die Rezeptorverteilung (neben inter-individuellen Unterschieden) mit dem Alter (180) und zwischen den biologischen Geschlechtern (181) variiert, sind die verwendeten Neurotransmitterkarten nur als Näherung für die tatsächliche individuelle Verteilung zu verstehen.

Kombinierte PET/fMRT-Scanner könnten in zukünftigen Studien diese Näherung überwinden, indem sie die individuelle Beteiligung eines Neurotransmittersystems an der zeitgleich gemessenen Hirnfunktion bestimmen (182, 183). Neben Invasivität durch Strahlenexposition wäre es hiermit jedoch nur möglich, pro Messdurchlauf die Rolle eines einzelnen Rezeptors/Transporters an der individuellen Hirnfunktion zu messen. Untersuchungen an großen Stichproben und verschiedenen Neurotransmittersystemen wären zudem mit hohen Kosten verbunden. Der hier verwendete Ansatz umgeht diese Exposition zu Kosten der interindividuellen Variabilität.

## **5.4 Datenspezifische Limitationen**

Diese Kategorie umfasst Limitationen, die sich auf die Datenherkunft und -eigenschaften beziehen.

### **5.4.1 Limitierte Generalisierbarkeit der Studienergebnisse**

Die Daten der ersten Studie wurden in zwei unabhängigen Bildgebungszentren in Deutschland erhoben. Für die Robustheit der Ergebnisse spricht, dass die räumlichen Korrelationen von Neurotransmitterkarten mit Hirnfunktionsmaßen in der ersten und zweiten Kohorte trotz unterschiedlicher Hardware, Parameter der Bildgebung und durchführenden Personen stark übereinstimmen. Die im Vergleich zu den beiden anderen durchgeführten Studien geringe Stichprobengröße unterband jedoch eine Unterteilung der an HD erkrankten Personen in

Untergruppen verschiedener Krankheitsausprägung. Dadurch war es uns nur möglich, den Effekt des Krankheitsverlaufs auf die Hirnfunktion und auf die räumliche Korrelation zwischen veränderter Hirnfunktion und Neurotransmitterkarten anhand zweier HD-Kohorten, deren Krankheitsstadien sich statistisch leicht voneinander unterschieden, grob zu quantifizieren.

Der verwendete funktionelle Datensatz der 2. und 3. Studie wurde in 4 Bildgebungszentren in England (Newcastle upon Tyne, Stockport, Reading und Bristol) erhoben. Dies brachte den Vorteil der enormen Stichprobengröße und die Möglichkeit, Teilstichproben mit spezifischen Eigenschaften zu analysieren. Dennoch ist die Interpretation der Ergebnisse nicht auf eine größere Population (z. B. jenseits von England) generalisierbar. Unter Zuhilfenahme weiterer nationaler Biobanken (beispielsweise der NAKO in Deutschland, [www.nako.de](http://www.nako.de)) können zukünftige Studien regionale Unterschiede und regional unabhängige (generelle) Eigenschaften der Krankheits- oder Alterungseffekte identifizieren und quantifizieren, die bei der Entwicklung präziserer Therapien unterstützen könnten.

Zwar ist die UK-Biobank eine groß angelegte biomedizinische Datenbank, dennoch ist die Anzahl an Probanden mit diagnostizierten neurodegenerativen Erkrankungen gering und es fehlt an klinisch relevanten Messwerten, die über Selbstberichte und kognitive Bewertungen hinausgehen (184). Nichtsdestotrotz ist der bisherige Datenstand bereits von hohem Wert für jetzige und zukünftige Grundlagenforschung zu neurodegenerativen Erkrankungen. Hinsichtlich der Prävalenz von ND sollten sich innerhalb der untersuchten Kontrollkohorte (25000 Probanden im Alter zwischen 40 und 80 Jahren) im Nachhinein Teilgruppen definieren lassen, deren Mitglieder sich momentan im Vorstadium einer ND befinden und potentiell erste Anzeichen einer prodromalen Krankheitsphase aufweisen (185).

#### **5.4.2 Krankheitsbilder und Abstufungen**

Eine weitere Limitation ergibt sich aus den Kriterien, die die Probanden der untersuchten Kohorten definierten. Aufgrund der begrenzten Stichprobengröße der ND-Kohorten der ersten beiden Studien konnten keine Sub-Kohorten hinsichtlich der Geschlechter oder des Alters separat untersucht werden. Um eine geschlechtergetrennte und altersaufgelöste Betrachtung der untersuchten ND vorzunehmen, bedarf es entweder teurer Fall-Kontroll-Studien mit sehr großen Stichproben, oder der Kombination von Bildgebungsdaten, die in verschiedenen Studien gesammelt wurden. Aufgrund der Differenzen in Neurobildgebungsdaten, die auf unterschiedliche Akquisitionsorte zurückzuführen sind, müssten bei MRT-Studien die Daten zunächst um diese Effekte bereinigt werden, um größere Stichproben von Probanden einer spezifischen Krankheitsausprägung zu definieren. Die Quellen dieser Effekte sind vielseitig und gibt es heute noch keinen etablierten Standard zur Korrektur des

Akquisitionsorteffekts, jedoch existieren internationale Kollaborationsbemühungen zur Entwicklung von statistischen Methoden unter Verwendung von maschinellem Lernen (186).

### **5.4.3 Small & Big Data**

Während in der ersten dargestellten Studie Krankheitseffekte in HD auf Grundlage eines Fall-Kontroll-Ansatzes mit Daten von unter 100 Probanden untersucht wurden, nutzten wir in der zweiten und dritten Studie einen großen Datensatz der UK-Biobank mit Daten von über 20000 Probanden. Vorteile des Fall-Kontroll-Ansatzes in kleineren Stichproben liegen im effizienteren Ressourceneinsatz der Datengenerierung sowie in der genaueren klinischen Charakterisierung und Diagnostik. Dieser Ansatz bietet sich in der Regel an, um neue Fragestellungen zu untersuchen, indem die gewünschten Variablen bei der Messung miterhoben werden. Zudem können Replikationsdatensätze, die anderswo und mit anderen Probanden erhoben wurden, anschließend dazu verwendet werden, die initial gefundenen Ergebnisse auf Robustheit und Verallgemeinerungspotential zu untersuchen. Dank der uns zur Verfügung gestellten Daten aus zwei verschiedenen Akquisitionsorten war es uns einerseits möglich, die in der Observationskohorte gefundenen Ergebnisse in der Replikationskohorte zu validieren und andererseits, dank der erhobenen klinischen Parameter, potentielle Biomarker des Krankheitsstadiums zu identifizieren.

Große Datenmengen dienen eher holistischeren Untersuchungen, deren Ergebnisse zu spezifischeren Fragestellungen führen können, die anschließend in Fall-Kontroll-Studien analysiert werden. Der auf der Hand liegende Vorteil großer Stichproben liegt darin, auch Effekte geringerer Stärke oder hoher Varianz identifiziert zu können, welche in Studien kleinerer Stichprobengröße potentiell unentdeckt geblieben wären. Groß angelegte Studien bergen weiterhin das Potential, die den Daten zu Grunde liegende Population am ehesten abzubilden und so repräsentativere normative Modelle zu ermöglichen. Dieser Vorteil steht der Nachteil des Einflusses niederqualitativer Daten gegenüber, welche nicht durch Vorkehrungen zur Sicherung der Datenqualität zur Gänze berücksichtigt werden könnten und letztlich latenten Faktoren zu Grunde liegen.

Sowohl in klinischen Fall-Kontroll-Studien mit kleiner Stichprobengröße als auch in explorativen Studien mit großer Stichprobe existiert die Gefahr einer Verzerrung der Ergebnisse aufgrund von Selektionseffekten, die das Verallgemeinerungspotential der gefundenen Ergebnisse einschränken. Kleinere Stichproben sind anfällig für das Risiko, dass tatsächlich vorhandene, jedoch schwache Effekte im Kohortenvergleich als nicht signifikant erscheinen und somit möglicherweise nicht detektiert werden. Dies steht im Zusammenhang mit Rekrutierungs- und Selektionseffekten in klinischen Fall-Kontroll-Studien (187). Es besteht die Möglichkeit des Beobachter-Erwartungseffekts, bei dem eher Probanden in die Studie eingeschlossen werden, die bereits die erwarteten Merkmale aufweisen, um die Effektstärke zu maximieren (188). Weiterhin neigen

weibliche Personen, Personen mit höherem sozioökonomischen Status, höherem Bildungsniveau und einer derzeitigen Beschäftigung eher zu Studienteilnahmen (189) und Personen mit höherem sozioökonomischen Status und geringerem Alkohol- und Tabakkonsum sind im UK-Biobank-Datensatz höher repräsentiert als in der tatsächlichen Population (184). Um Effekte dieser Abweichungen zur Population zu minimieren, könnten die Effekte dieser Charakteristika aus den gemessenen Daten ermittelt und mittels Regressionsanalyse aus diesen näherungsweise entfernt werden. Alternativ könnte, im Falle einer genügend großen Kontrollkohorte, eine Subkohorte definiert werden, deren Charakteristika mit denen der Population übereinstimmen, die sie repräsentieren soll.

## **5.5 Fazit**

Die Ergebnisse der im Rahmen dieses Promotionsvorhabens durchgeführten Studien erweiterten unser Gesamtbild von alters- und krankheitsbedingten Veränderungen des menschlichen Gehirns. Unter Verwendung neuester statistischer Methoden und großen, öffentlichen Datensätzen konnten wir sowohl die Veränderungen der Hirnfunktion selbst, als auch Hinweise für den Einfluss diverser neurochemischer Eigenschaften auf die Veränderung der Hirnfunktion in einer bisher noch nicht vorhandenen Detailtiefe abbilden. Dieses erweiterte Gesamtbild kann eine Hilfestellung für zukünftige Studien sein, um ein tieferes Verständnis der (Patho-)Mechanismen von Erkrankung und typischem Altern zu erhalten, diagnostische oder prognostische Biomarker zu entwickeln und neue Therapieansätze zu etablieren.

## 6 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Chang CK, Hayes RD, Perera G, Broadbent MTM, Fernandes AC, Lee WE, u. a. Life Expectancy at Birth for People with Serious Mental Illness and Other Major Disorders from a Secondary Mental Health Care Case Register in London. Scott JG, Herausgeber. PLoS ONE. 18. Mai 2011;6(5):e19590.
2. Berghöfer A, Martin L, Hense S, Weinmann S, Roll S. Quality of life in patients with severe mental illness: a cross-sectional survey in an integrated outpatient health care model. Qual Life Res. August 2020;29(8):2073–87.
3. Liang CS, Li DJ, Yang FC, Tseng PT, Carvalho AF, Stubbs B, u. a. Mortality rates in Alzheimer’s disease and non-Alzheimer’s dementias: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Healthy Longevity. August 2021;2(8):e479–88.
4. Batista P, Pereira A. Quality of Life in Patients with Neurodegenerative Diseases. J Neurol Neurosci [Internet]. 2016 [zitiert 2. Juni 2024];7(1). Verfügbar unter: <http://www.jneuro.com/neurology-neuroscience/quality-of-life-in-patients-with-neurodegenerative-diseases.php?aid=8682>
5. Kern RZ, Brown AD. Disease adaptation may have decreased quality-of-life responsiveness in patients with chronic progressive neurological disorders. Journal of Clinical Epidemiology. Oktober 2004;57(10):1033–9.
6. Lucas-Carrasco R, Pascual-Sedano B, Galán I, Kulisevsky J, Sastre-Garriga J, Gómez-Benito J. Using the WHOQOL-DIS to Measure Quality of Life in Persons with Physical Disabilities Caused by Neurodegenerative Disorders. Neurodegener Dis. 2011;8(4):178–86.
7. Hou Y, Dan X, Babbar M, Wei Y, Hasselbalch SG, Croteau DL, u. a. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. Nat Rev Neurol. Oktober 2019;15(10):565–81.
8. Van Schependom J, D’haeseleer M. Advances in Neurodegenerative Diseases. JCM. 21. Februar 2023;12(5):1709.
9. Gustavsson A, Norton N, Fast T, Frölich L, Georges J, Holzappel D, u. a. Global estimates on the number of persons across the Alzheimer’s disease continuum. Alzheimer’s & Dementia. Februar 2023;19(2):658–70.

10. Maserejian N, Vinikoor-Imler L, Dilley A. Estimation of the 2020 Global Population of Parkinson's Disease (PD) [Internet]. Meeting: MDS Virtual Congress 2020: Movement Disorder Society; 2020 [zitiert 13. Dezember 2023] S. 35 (suppl 1). Verfügbar unter: <https://www.mdsabstracts.org/abstract/estimation-of-the-2020-global-population-of-parkinsons-disease-pd/>
11. Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, u. a. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. November 2018;392(10159):1736–88.
12. Gouda NA, Elkamhawy A, Cho J. Emerging Therapeutic Strategies for Parkinson's Disease and Future Prospects: A 2021 Update. *Biomedicines*. 3. Februar 2022;10(2):371.
13. Wilson DM, Cookson MR, Van Den Bosch L, Zetterberg H, Holtzman DM, Dewachter I. Hallmarks of neurodegenerative diseases. *Cell*. Februar 2023;186(4):693–714.
14. Gan L, Cookson MR, Petrucelli L, La Spada AR. Converging pathways in neurodegeneration, from genetics to mechanisms. *Nat Neurosci*. Oktober 2018;21(10):1300–9.
15. Brettschneider J, Tredici KD, Lee VMY, Trojanowski JQ. Spreading of pathology in neurodegenerative diseases: a focus on human studies. *Nat Rev Neurosci*. Februar 2015;16(2):109–20.
16. Müller HP, Kassubek J. Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging in the Analysis of Neurodegenerative Diseases. *JoVE*. 28. Juli 2013;(77):50427.
17. Nasserouleslami B, Dukic S, Broderick M, Mohr K, Schuster C, Gavin B, u. a. Characteristic Increases in EEG Connectivity Correlate With Changes of Structural MRI in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Cerebral Cortex*. 1. Januar 2019;29(1):27–41.
18. Roisin McMackin, Muthuraman Muthuraman, Sergiu Groppa, Claudio Babiloni, John-Paul Taylor, Matthew C Kiernan, u. a. Measuring network disruption in neurodegenerative diseases: New approaches using signal analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1. September 2019;90(9):1011.
19. Montalà-Flaquer M, Cañete-Massé C, Vaqué-Alcázar L, Bartrés-Faz D, Però-Cebollero M, Guàrdia-Olmos J. Spontaneous brain activity in healthy aging: An overview through fluctuations and regional homogeneity. *Front Aging Neurosci*. 12. Januar 2023;14:1002811.

20. Kubska ZR, Kamiński J. How Human Single-Neuron Recordings Can Help Us Understand Cognition: Insights from Memory Studies. *Brain Sciences*. 30. März 2021;11(4):443.
21. Sudlow C, Gallacher J, Allen N, Beral V, Burton P, Danesh J, u. a. UK Biobank: An Open Access Resource for Identifying the Causes of a Wide Range of Complex Diseases of Middle and Old Age. *PLoS Med*. 31. März 2015;12(3):e1001779.
22. Bamberg F, Kauczor HU, Weckbach S, Schlett CL, Forsting M, Ladd SC, u. a. Whole-Body MR Imaging in the German National Cohort: Rationale, Design, and Technical Background. *Radiology*. Oktober 2015;277(1):206–20.
23. Dukart J, Holiga S, Rullmann M, Lanzenberger R, Hawkins PCT, Mehta MA, u. a. JuSpace: A tool for spatial correlation analyses of magnetic resonance imaging data with nuclear imaging derived neurotransmitter maps. *Hum Brain Mapp*. 15. Februar 2021;42(3):555–66.
24. Hansen JY, Shafiei G, Markello RD, Smart K, Cox SML, Nørgaard M, u. a. Mapping neurotransmitter systems to the structural and functional organization of the human neocortex. *Nat Neurosci*. November 2022;25(11):1569–81.
25. Matsumoto J, Fukunaga M, Miura K, Nemoto K, Okada N, Hashimoto N, u. a. Cerebral cortical structural alteration patterns across four major psychiatric disorders in 5549 individuals. *Mol Psychiatry* [Internet]. 18. August 2023 [zitiert 13. Juli 2024]; Verfügbar unter: <https://www.nature.com/articles/s41380-023-02224-7>
26. Zhan X, Yu R. A Window into the Brain: Advances in Psychiatric fMRI. *BioMed Research International*. 2015;2015:1–12.
27. Miranda L, Paul R, Pütz B, Koutsouleris N, Müller-Myhsok B. Systematic Review of Functional MRI Applications for Psychiatric Disease Subtyping. *Front Psychiatry*. 22. Oktober 2021;12:665536.
28. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *The Lancet*. November 2018;392(10161):2299–312.
29. Müller VI, Cieslik EC, Serbanescu I, Laird AR, Fox PT, Eickhoff SB. Altered Brain Activity in Unipolar Depression Revisited: Meta-analyses of Neuroimaging Studies. *JAMA Psychiatry*. 1. Januar 2017;74(1):47.
30. Biswal B, Zerrin Yetkin F, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri. *Magnetic Resonance in Med*. Oktober 1995;34(4):537–41.

31. Damoiseaux JS, Rombouts SARB, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Smith SM, u. a. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci USA*. 12. September 2006;103(37):13848–53.
32. Moussa MN, Steen MR, Laurienti PJ, Hayasaka S. Consistency of Network Modules in Resting-State fMRI Connectome Data. Zang YF, Herausgeber. *PLoS ONE*. 31. August 2012;7(8):e44428.
33. Martuzzi R, Ramani R, Qiu M, Shen X, Papademetris X, Constable RT. A whole-brain voxel based measure of intrinsic connectivity contrast reveals local changes in tissue connectivity with anesthetic without a priori assumptions on thresholds or regions of interest. *NeuroImage*. Oktober 2011;58(4):1044–50.
34. Saad ZS, Reynolds RC, Jo HJ, Gotts SJ, Chen G, Martin A, u. a. Correcting Brain-Wide Correlation Differences in Resting-State FMRI. *Brain Connectivity*. August 2013;3(4):339–52.
35. Deshpande G, LaConte S, Peltier S, Hu X. Integrated local correlation: A new measure of local coherence in fMRI data. *Hum Brain Mapp*. Januar 2009;30(1):13–23.
36. Yang H, Long XY, Yang Y, Yan H, Zhu CZ, Zhou XP, u. a. Amplitude of low frequency fluctuation within visual areas revealed by resting-state functional MRI. *NeuroImage*. Mai 2007;36(1):144–52.
37. Lv H, Wang Z, Tong E, Williams LM, Zaharchuk G, Zeineh M, u. a. Resting-State Functional MRI: Everything That Nonexperts Have Always Wanted to Know. *AJNR Am J Neuroradiol*. 18. Januar 2018;ajnr;ajnr.A5527v1.
38. Deng S, Franklin CG, O’Boyle M, Zhang W, Heyl BL, Jerabek PA, u. a. Hemodynamic and metabolic correspondence of resting-state voxel-based physiological metrics in healthy adults. *NeuroImage*. April 2022;250:118923.
39. Zou QH, Zhu CZ, Yang Y, Zuo XN, Long XY, Cao QJ, u. a. An improved approach to detection of amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) for resting-state fMRI: Fractional ALFF. *Journal of Neuroscience Methods*. Juli 2008;172(1):137–41.
40. Biswal BB, Mennes M, Zuo XN, Gohel S, Kelly C, Smith SM, u. a. Toward discovery science of human brain function. *Proc Natl Acad Sci USA*. 9. März 2010;107(10):4734–9.

41. Hu S, Chao HHA, Zhang S, Ide JS, Li CSR. Changes in cerebral morphometry and amplitude of low-frequency fluctuations of BOLD signals during healthy aging: correlation with inhibitory control. *Brain Struct Funct.* Mai 2014;219(3):983–94.
42. Vieira BH, Rondinoni C, Garrido Salmon CE. Evidence of regional associations between age-related inter-individual differences in resting-state functional connectivity and cortical thinning revealed through a multi-level analysis. *NeuroImage.* Mai 2020;211:116662.
43. Wu T, Zang Y, Wang L, Long X, Li K, Chan P. Normal aging decreases regional homogeneity of the motor areas in the resting state. *Neuroscience Letters.* August 2007;423(3):189–93.
44. Harrison TM, Maass A, Adams JN, Du R, Baker SL, Jagust WJ. Tau deposition is associated with functional isolation of the hippocampus in aging. *Nat Commun.* 25. Oktober 2019;10(1):4900.
45. Pagano G, Niccolini F, Politis M. Current status of PET imaging in Huntington’s disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* Juni 2016;43(6):1171–82.
46. Sarappa C, Salvatore E, Filla A, Cocozza S, Russo CV, Saccà F, u. a. Functional MRI signal fluctuations highlight altered resting brain activity in Huntington’s disease. *Brain Imaging and Behavior.* Oktober 2017;11(5):1459–69.
47. Liu W, Yang J, Chen K, Luo C, Burgunder J, Gong Q, u. a. Resting-state fMRI reveals potential neural correlates of impaired cognition in Huntington’s disease. *Parkinsonism & Related Disorders.* Juni 2016;27:41–6.
48. Pini L, Jacquemot C, Cagnin A, Meneghello F, Semenza C, Mantini D, u. a. Aberrant brain network connectivity in presymptomatic and manifest Huntington’s disease: A systematic review. *Hum Brain Mapp.* Januar 2020;41(1):256–69.
49. Zhu H, Zhu H, Liu X, Zhou Y, Wu S, Wei F, u. a. Alterations of Regional Homogeneity in Parkinson’s Disease: A Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) Study. *Cureus* [Internet]. 12. Juli 2022 [zitiert 23. Februar 2023]; Verfügbar unter: <https://www.cureus.com/articles/101503-alterations-of-regional-homogeneity-in-parkinsons-disease-a-resting-state-functional-magnetic-resonance-imaging-fmri-study>
50. Gray JP, Müller VI, Eickhoff SB, Fox PT. Multimodal Abnormalities of Brain Structure and Function in Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Neuroimaging Studies. *AJP.* 1. Mai 2020;177(5):422–34.

51. for the ENIGMA-Major Depressive Disorder Working Group, Schmaal L, Veltman DJ, Van Erp TGM, Sämann PG, Frodl T, u. a. Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group. *Mol Psychiatry*. Juni 2016;21(6):806–12.
52. Loewi O. An Autobiographic Sketch. *Perspectives in Biology and Medicine*. 1960;4(1):3–25.
53. Teleanu RI, Niculescu AG, Roza E, Vladâcenco O, Grumezescu AM, Teleanu DM. Neurotransmitters—Key Factors in Neurological and Neurodegenerative Disorders of the Central Nervous System. *IJMS*. 25. Mai 2022;23(11):5954.
54. Moroz LL, Romanova DY, Kohn AB. Neural versus alternative integrative systems: molecular insights into origins of neurotransmitters. *Phil Trans R Soc B*. 29. März 2021;376(1821):20190762.
55. Wang DD, Kriegstein AR. Defining the role of GABA in cortical development. *The Journal of Physiology*. Mai 2009;587(9):1873–9.
56. Pal MM. Glutamate: The Master Neurotransmitter and Its Implications in Chronic Stress and Mood Disorders. *Front Hum Neurosci*. 29. Oktober 2021;15:722323.
57. Bañuelos C, Beas BS, McQuail JA, Gilbert RJ, Frazier CJ, Setlow B, u. a. Prefrontal Cortical GABAergic Dysfunction Contributes to Age-Related Working Memory Impairment. *J Neurosci*. 5. März 2014;34(10):3457–66.
58. Porges EC, Woods AJ, Edden RAE, Puts NAJ, Harris AD, Chen H, u. a. Frontal Gamma-Aminobutyric Acid Concentrations Are Associated With Cognitive Performance in Older Adults. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. Januar 2017;2(1):38–44.
59. Schultz W. Multiple Dopamine Functions at Different Time Courses. *Annu Rev Neurosci*. 1. Juli 2007;30(1):259–88.
60. Berger M, Gray JA, Roth BL. The Expanded Biology of Serotonin. *Annu Rev Med*. 1. Februar 2009;60(1):355–66.
61. Sam C, Bordoni B. Physiology, Acetylcholine [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023; 2023 Apr [zitiert 13. Dezember 2023]. (Physiology, Acetylcholine). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557825/>

62. Diehl DJ, Gershon S. The role of dopamine in mood disorders. *Comprehensive Psychiatry*. März 1992;33(2):115–20.
63. Jones LA, Sun EW, Martin AM, Keating DJ. The ever-changing roles of serotonin. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. August 2020;125:105776.
64. Picciotto MR, Higley MJ, Mineur YS. Acetylcholine as a Neuromodulator: Cholinergic Signaling Shapes Nervous System Function and Behavior. *Neuron*. Oktober 2012;76(1):116–29.
65. Mansvelder HD, Mertz M, Role LW. Nicotinic modulation of synaptic transmission and plasticity in cortico-limbic circuits. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. Juni 2009;20(4):432–40.
66. Passani MB, Panula P, Lin JS. Histamine in the brain. *Front Syst Neurosci* [Internet]. 28. April 2014 [zitiert 13. Dezember 2023];8. Verfügbar unter: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnsys.2014.00064/abstract>
67. Torrealba F, Riveros ME, Contreras M, Valdes JL. Histamine and motivation. *Front Syst Neurosci* [Internet]. 2012 [zitiert 13. Dezember 2023];6. Verfügbar unter: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnsys.2012.00051/abstract>
68. Vohora D, Bhowmik M. Histamine H3 receptor antagonists/inverse agonists on cognitive and motor processes: relevance to Alzheimer’s disease, ADHD, schizophrenia, and drug abuse. *Front Syst Neurosci* [Internet]. 2012 [zitiert 13. Dezember 2023];6. Verfügbar unter: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnsys.2012.00072/abstract>
69. Brown RE, Basheer R, McKenna JT, Strecker RE, McCarley RW. Control of Sleep and Wakefulness. *Physiological Reviews*. Juli 2012;92(3):1087–187.
70. Aston-Jones G, Rajkowski J, Cohen J. Role of locus coeruleus in attention and behavioral flexibility. *Biological Psychiatry*. November 1999;46(9):1309–20.
71. Sara SJ. The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition. *Nat Rev Neurosci*. März 2009;10(3):211–23.
72. Vijayraghavan S, Wang M, Birnbaum SG, Williams GV, Arnsten AFT. Inverted-U dopamine D1 receptor actions on prefrontal neurons engaged in working memory. *Nat Neurosci*. März 2007;10(3):376–84.

73. Stiedl O, Pappa E, Konradsson-Geuken Å, Ågren SO. The role of the serotonin receptor subtypes 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>7</sub> and its interaction in emotional learning and memory. *Front Pharmacol* [Internet]. 7. August 2015 [zitiert 13. Dezember 2023];6. Verfügbar unter: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fphar.2015.00162/abstract>
74. Pithadia A. 5-Hydroxytryptamine Receptor Subtypes and their Modulators with Therapeutic Potentials. *J Clin Med Res* [Internet]. 2009 [zitiert 13. Dezember 2023]; Verfügbar unter: <http://www.jocmr.org/index.php/JOCMR/article/view/61>
75. Martel JC, Gatti McArthur S. Dopamine Receptor Subtypes, Physiology and Pharmacology: New Ligands and Concepts in Schizophrenia. *Front Pharmacol*. 14. Juli 2020;11:1003.
76. Sieghart W, Sperk G. Subunit Composition, Distribution and Function of GABA-A Receptor Subtypes. *CTMC*. 1. August 2002;2(8):795–816.
77. Karrer TM, McLaughlin CL, Guaglianone CP, Samanez-Larkin GR. Reduced serotonin receptors and transporters in normal aging adults: a meta-analysis of PET and SPECT imaging studies. *Neurobiology of Aging*. August 2019;80:1–10.
78. Sheline YI, Mintun MA, Moerlein SM, Snyder AZ. Greater Loss of 5-HT<sub>2A</sub> Receptors in Midlife Than in Late Life. *AJP*. März 2002;159(3):430–5.
79. Nord M, Cselenyi Z, Forsberg A, Rosenqvist G, Tiger M, Lundberg J, u. a. Distinct regional age effects on [<sup>11</sup>C]AZ10419369 binding to 5-HT<sub>1B</sub> receptors in the human brain. *NeuroImage*. Dezember 2014;103:303–8.
80. Radhakrishnan R, Nabulsi N, Gaiser E, Gallezot JD, Henry S, Planeta B, u. a. Age-Related Change in 5-HT<sub>6</sub> Receptor Availability in Healthy Male Volunteers Measured with <sup>11</sup>C-GSK215083 PET. *J Nucl Med*. September 2018;59(9):1445–50.
81. Antonini A, Leenders KL, Reist H, Thomann R, Beer HF, Locher J. Effect of Age on D<sub>2</sub> Dopamine Receptors in Normal Human Brain Measured by Positron Emission Tomography and <sup>11</sup>C-Raclopride. *Archives of Neurology*. 1. Mai 1993;50(5):474–80.
82. Seaman KL, Smith CT, Juarez EJ, Dang LC, Castellon JJ, Burgess LL, u. a. Differential regional decline in dopamine receptor availability across adulthood: Linear and nonlinear effects of age. *Hum Brain Mapp*. April 2019;hbm.24585.
83. Wang Y, Chan GLY, Holden JE, Dobko T, Mak E, Schulzer M, u. a. Age-dependent decline of dopamine D<sub>1</sub> receptors in human brain: A PET study. *Synapse*. September 1998;30(1):56–61.

84. Karrer TM, Josef AK, Mata R, Morris ED, Samanez-Larkin GR. Reduced dopamine receptors and transporters but not synthesis capacity in normal aging adults: a meta-analysis. *Neurobiology of Aging*. September 2017;57:36–46.
85. Magnusson. Selective vulnerabilities of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors during brain aging. *Frontiers in Aging Neuroscience* [Internet]. 2010 [zitiert 3. Mai 2023]; Verfügbar unter: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnagi.2010.00011/abstract>
86. Perry EK, Piggott MA, Court JA, Johnson M, Perry RH. Transmitters in the Developing and Senescent Human Brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*. September 1993;695(1):69–72.
87. Piggott MA, Perry EK, Perry RH, Court JA. [<sup>3</sup>H]MK-801 binding to the NMDA receptor complex, and its modulation in human frontal cortex during development and aging. *Brain Research*. August 1992;588(2):277–86.
88. Zubieta JK, Koeppe RA, Frey KA, Kilbourn MR, Mangner TJ, Foster NL, u. a. Assessment of muscarinic receptor concentrations in aging and Alzheimer disease with [<sup>11</sup>C]NMPB and PET. *Synapse*. 15. März 2001;39(4):275–87.
89. Ding YS, Singhal T, Planeta-Wilson B, Gallezot JD, Nabulsi N, Labaree D, u. a. PET imaging of the effects of age and cocaine on the norepinephrine transporter in the human brain using (S,S)-[<sup>11</sup>C]O-methylreboxetine and HRRT. *Synapse*. Januar 2010;64(1):30–8.
90. Cuypers K, Hehl M, Van Aalst J, Chalavi S, Mikkelsen M, Van Laere K, u. a. Age-related GABAergic differences in the primary sensorimotor cortex: A multimodal approach combining PET, MRS and TMS. *NeuroImage*. Februar 2021;226:117536.
91. Zubieta JK, Dannals RF, Frost JJ. Gender and Age Influences on Human Brain Mu-Opioid Receptor Binding Measured by PET. *AJP*. Juni 1999;156(6):842–8.
92. Cybulska K, Perk L, Booij J, Laverman P, Rijpkema M. Huntington's Disease: A Review of the Known PET Imaging Biomarkers and Targeting Radiotracers. *Molecules*. 23. Januar 2020;25(3):482.
93. Pavese N, Politis M, Tai YF, Barker RA, Tabrizi SJ, Mason SL, u. a. Cortical dopamine dysfunction in symptomatic and premanifest Huntington's disease gene carriers. *Neurobiology of Disease*. Februar 2010;37(2):356–61.

94. Ginovart N. PET study of the pre- and post-synaptic dopaminergic markers for the neurodegenerative process in Huntington's disease. *Brain*. 1. März 1997;120(3):503–14.
95. Kaasinen V, Vahlberg T, Stoessl AJ, Strafella AP, Antonini A. Dopamine Receptors in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Imaging Studies. *Mov Disord*. August 2021;36(8):1781–91.
96. Takashima H, Terada T, Bunai T, Matsudaira T, Obi T, Ouchi Y. In vivo Illustration of Altered Dopaminergic and GABAergic Systems in Early Parkinson's Disease. *Front Neurol*. 17. Mai 2022;13:880407.
97. Yao NT, Zheng Q, Xu ZQ, Yin JH, Lu LG, Zuo Q, u. a. Positron emission computed tomography/single photon emission computed tomography in Parkinson disease. *Chinese Medical Journal*. 20. Juni 2020;133(12):1448–55.
98. Huot P, Fox SH, Brotchie JM. The serotonergic system in Parkinson's disease. *Progress in Neurobiology*. Oktober 2011;95(2):163–212.
99. Kang Y, Henchcliffe C, Verma A, Vallabhajosula S, He B, Kothari PJ, u. a. 18F-FPEB PET/CT Shows mGluR5 Upregulation in Parkinson's Disease: mGluR5 and DaT in PD. *Journal of Neuroimaging*. Januar 2019;29(1):97–103.
100. Zhang Z, Zhang S, Fu P, Zhang Z, Lin K, Ko JKS, u. a. Roles of Glutamate Receptors in Parkinson's Disease. *IJMS*. 6. September 2019;20(18):4391.
101. Sharma A, Muresanu DF, Patnaik R, Menon PK, Tian ZR, Sahib S, u. a. Histamine H3 and H4 receptors modulate Parkinson's disease induced brain pathology. Neuroprotective effects of nanowired BF-2649 and clobenpropit with anti-histamine-antibody therapy. In: *Progress in Brain Research* [Internet]. Elsevier; 2021 [zitiert 23. Februar 2023]. S. 1–73. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0079612321001497>
102. Meyer PM, Tiepolt S, Barthel H, Hesse S, Sabri O. Radioligand imaging of  $\alpha 4\beta 2^*$  nicotinic acetylcholine receptors in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. Dezember 2014;58(4):376–86.
103. van der Zee S, Kanel P, Gerritsen MJJ, Boertien JM, Slomp AC, Müller MLTM, u. a. Altered Cholinergic Innervation in De Novo Parkinson's Disease with and Without Cognitive Impairment. *Movement Disorders*. April 2022;37(4):713–23.

104. Nahimi A, Kinnerup MB, Sommerauer M, Gjedde A, Borghammer P. Molecular Imaging of the Noradrenergic System in Idiopathic Parkinson's Disease. In: International Review of Neurobiology [Internet]. Elsevier; 2018 [zitiert 3. März 2023]. S. 251–74. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0074774218300576>
105. Pascual-Torner M, Carrero D, Pérez-Silva JG, Álvarez-Puente D, Roiz-Valle D, Bretones G, u. a. Comparative genomics of mortal and immortal cnidarians unveils novel keys behind rejuvenation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 6. September 2022;119(36):e2118763119.
106. Azam S, Haque MdE, Balakrishnan R, Kim IS, Choi DK. The Ageing Brain: Molecular and Cellular Basis of Neurodegeneration. *Front Cell Dev Biol*. 13. August 2021;9:683459.
107. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The Hallmarks of Aging. *Cell*. Juni 2013;153(6):1194–217.
108. Chou SM, Yen YH, Yuan F, Zhang SC, Chong CM. Neuronal Senescence in the Aged Brain. *Aging and disease*. 2023;14(5):1618.
109. Marquand AF, Kia SM, Zabihi M, Wolfers T, Buitelaar JK, Beckmann CF. Conceptualizing mental disorders as deviations from normative functioning. *Mol Psychiatry*. Oktober 2019;24(10):1415–24.
110. Fraza CJ, Dinga R, Beckmann CF, Marquand AF. Warped Bayesian linear regression for normative modelling of big data. *NeuroImage*. Dezember 2021;245:118715.
111. Bozek J, Griffanti L, Lau S, Jenkinson M. Normative models for neuroimaging markers: Impact of model selection, sample size and evaluation criteria [Internet]. 2022 [zitiert 20. Juli 2024]. Verfügbar unter: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2022.09.22.509002>
112. Rutherford S, Kia SM, Wolfers T, Fraza C, Zabihi M, Dinga R, u. a. The normative modeling framework for computational psychiatry. *Nat Protoc*. Juli 2022;17(7):1711–34.
113. Cole TJ. The development of growth references and growth charts. *Annals of Human Biology*. September 2012;39(5):382–94.
114. Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN), Herausgeber. S2k Leitlinie Parkinson-Krankheit [Internet]. 2023 [zitiert 13. Dezember 2023]. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/030-010>

115. Yi S, Wang L, Wang H, Ho MS, Zhang S. Pathogenesis of  $\alpha$ -Synuclein in Parkinson's Disease: From a Neuron-Glia Crosstalk Perspective. *Int J Mol Sci*. 25. November 2022;23(23):14753.
116. Marsden CD. Parkinson's disease. *The Lancet*. April 1990;335(8695):948–9.
117. Ross CA, Aylward EH, Wild EJ, Langbehn DR, Long JD, Warner JH, u. a. Huntington disease: natural history, biomarkers and prospects for therapeutics. *Nat Rev Neurol*. April 2014;10(4):204–16.
118. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's Disease. *N Engl J Med*. 8. Oktober 1998;339(15):1044–53.
119. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's Disease. *Neuron*. September 2003;39(6):889–909.
120. Brown RC, Lockwood AH, Sonawane BR. Neurodegenerative Diseases: An Overview of Environmental Risk Factors. *Environ Health Perspect*. September 2005;113(9):1250–6.
121. Braak H, Tredici KD, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*. März 2003;24(2):197–211.
122. Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. August 2020;91(8):795–808.
123. Sanjari Moghaddam H, Zare-Shahabadi A, Rahmani F, Rezaei N. Neurotransmission systems in Parkinson's disease. *Reviews in the Neurosciences*. 26. Juli 2017;28(5):509–36.
124. Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Goetz CG, Marin C, Kordower JH, Rodriguez M, u. a. Missing pieces in the Parkinson's disease puzzle. *Nat Med*. Juni 2010;16(6):653–61.
125. McFarthing K, Buff S, Rafaloff G, Fiske B, Mursaleen L, Fuest R, u. a. Parkinson's Disease Drug Therapies in the Clinical Trial Pipeline: 2023 Update. *JPD*. 13. Juni 2023;13(4):427–39.
126. Sharma N, Nehru B. Curcumin affords neuroprotection and inhibits  $\alpha$ -synuclein aggregation in lipopolysaccharide-induced Parkinson's disease model. *Inflammopharmacol*. April 2018;26(2):349–60.
127. Wang MS, Boddapati S, Emadi S, Sierks MR. Curcumin reduces  $\alpha$ -synuclein induced cytotoxicity in Parkinson's disease cell model. *BMC Neurosci*. Dezember 2010;11(1):57.

128. Ilijic E, Guzman JN, Surmeier DJ. The L-type channel antagonist isradipine is neuroprotective in a mouse model of Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*. August 2011;43(2):364–71.
129. Li Y, Hu X, Liu Y, Bao Y, An L. Nimodipine protects dopaminergic neurons against inflammation-mediated degeneration through inhibition of microglial activation. *Neuropharmacology*. März 2009;56(3):580–9.
130. Sahandi Far M, Eickhoff SB, Goni M, Dukart J. Exploring Test-Retest Reliability and Longitudinal Stability of Digital Biomarkers for Parkinson Disease in the m-Power Data Set: Cohort Study. *J Med Internet Res*. 13. September 2021;23(9):e26608.
131. Yamashita KY, Bhoopatiraju S, Silverglate BD, Grossberg GT. Biomarkers in Parkinson's disease: A state of the art review. *Biomarkers in Neuropsychiatry*. Dezember 2023;9:100074.
132. Ryman SG, Poston KL. MRI biomarkers of motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. April 2020;73:85–93.
133. Martino D, Stamelou M, Bhatia KP. The differential diagnosis of Huntington's disease-like syndromes: „red flags“ for the clinician. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Juni 2013;84(6):650–6.
134. Andhale R, Shrivastava D. Huntington's Disease: A Clinical Review. *Cureus [Internet]*. 27. August 2022 [zitiert 13. Dezember 2023]; Verfügbar unter: <https://www.cureus.com/articles/109169-huntingtons-disease-a-clinical-review>
135. Macdonald M. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell*. März 1993;72(6):971–83.
136. Petracca M, Di Tella S, Solito M, Zinzi P, Lo Monaco MR, Di Lazzaro G, u. a. Clinical and genetic characteristics of late-onset Huntington's disease in a large European cohort. *Euro J of Neurology*. Juli 2022;29(7):1940–51.
137. Bakels HS, Roos RAC, Van Roon-Mom WMC, De Bot ST. Juvenile-Onset Huntington Disease Pathophysiology and Neurodevelopment: A Review. *Movement Disorders*. Januar 2022;37(1):16–24.
138. Kirkwood SC, Su JL, Conneally PM, Foroud T. Progression of Symptoms in the Early and Middle Stages of Huntington Disease. *Arch Neurol*. 1. Februar 2001;58(2):273.

139. Folstein SE. The psychopathology of Huntington's disease. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis.* 1991;69:181–91.
140. Foroud T, Gray J, Ivashina J, Conneally PM. Differences in duration of Huntington's disease based on age at onset. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 1. Januar 1999;66(1):52–6.
141. Mouro Pinto R, Arning L, Giordano JV, Razghandi P, Andrew MA, Gillis T, u. a. Patterns of CAG repeat instability in the central nervous system and periphery in Huntington's disease and in spinocerebellar ataxia type 1. *Human Molecular Genetics.* 29. August 2020;29(15):2551–67.
142. Wolf RC, Thomann PA, Thomann AK, Vasic N, Wolf ND, Landwehrmeyer GB, u. a. Brain structure in preclinical Huntington's disease: a multi-method approach. *Neurodegener Dis.* 2013;12(1):13–22.
143. La Spada A, Weydt P, Pineda V. Huntington's Disease Pathogenesis: Mechanisms and Pathways. In: *Neurobiology of Huntington's Disease: Applications to Drug Discovery* [Internet]. CRC Press/Taylor & Francis; 2011 [zitiert 13. Dezember 2023]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55992/>
144. Tong H, Yang T, Xu S, Li X, Liu L, Zhou G, u. a. Huntington's Disease: Complex Pathogenesis and Therapeutic Strategies. *IJMS.* 29. März 2024;25(7):3845.
145. Ferguson MW, Kennedy CJ, Palpagama TH, Waldvogel HJ, Faull RLM, Kwakowsky A. Current and Possible Future Therapeutic Options for Huntington's Disease. *J Cent Nerv Syst Dis.* Januar 2022;14:117957352210925.
146. Khan A, Özçelik CE, Begli O, Oguz O, Kesici MS, Kasırğa TS, u. a. Highly Potent Peptide Therapeutics To Prevent Protein Aggregation in Huntington's Disease. *ACS Med Chem Lett.* 14. Dezember 2023;14(12):1821–6.
147. Djajadikerta A, Keshri S, Pavel M, Prestil R, Ryan L, Rubinsztein DC. Autophagy Induction as a Therapeutic Strategy for Neurodegenerative Diseases. *Journal of Molecular Biology.* April 2020;432(8):2799–821.
148. Yoon Y, Kim HS, Jeon I, Noh JE, Park HJ, Lee S, u. a. Implantation of the clinical-grade human neural stem cell line, *CTX0E03*, rescues the behavioral and pathological deficits in the quinolinic acid-lesioned rodent model of Huntington's disease. *Stem Cells.* 1. August 2020;38(8):936–47.

149. DiFiglia M, Sena-Esteves M, Chase K, Sapp E, Pfister E, Sass M, u. a. Therapeutic silencing of mutant huntingtin with siRNA attenuates striatal and cortical neuropathology and behavioral deficits. *Proc Natl Acad Sci USA*. 23. Oktober 2007;104(43):17204–9.
150. Ekman FK, Ojala DS, Adil MM, Lopez PA, Schaffer DV, Gaj T. CRISPR-Cas9-Mediated Genome Editing Increases Lifespan and Improves Motor Deficits in a Huntington’s Disease Mouse Model. *Molecular Therapy - Nucleic Acids*. September 2019;17:829–39.
151. Andrew SE, Paul Goldberg Y, Kremer B, Telenius H, Theilmann J, Adam S, u. a. The relationship between trinucleotide (CAG) repeat length and clinical features of Huntington’s disease. *Nat Genet*. August 1993;4(4):398–403.
152. Schultz JL, Moser AD, Nopoulos PC. The Association between CAG Repeat Length and Age of Onset of Juvenile-Onset Huntington’s Disease. *Brain Sciences*. 20. August 2020;10(9):575.
153. Keum JW, Shin A, Gillis T, Mysore JS, Abu Elneel K, Lucente D, u. a. The HTT CAG-Expansion Mutation Determines Age at Death but Not Disease Duration in Huntington Disease. *The American Journal of Human Genetics*. Februar 2016;98(2):287–98.
154. World Health Organization. Depressive disorder (depression) [Internet]. 2023 März [zitiert 13. Dezember 2023]. Verfügbar unter: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
155. Chikatimalla R, Dasaradhan T, Koneti J, Cherukuri SP, Kalluru R, Gadde S. Depression in Parkinson’s Disease: A Narrative Review. *Cureus* [Internet]. 7. August 2022 [zitiert 15. Dezember 2023]; Verfügbar unter: <https://www.cureus.com/articles/104679-depression-in-parkinsons-disease-a-narrative-review>
156. Hannan AJ. Chorea me a river: depression in Huntington’s disease as an exemplar of precision medicine. *Brain Communications*. 2. November 2022;4(6):fcac294.
157. Baquero M. Depressive symptoms in neurodegenerative diseases. *WJCC*. 2015;3(8):682.
158. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5 (P. Xii). 5th ed. Washington: American psychiatric association; 2013.
159. World Health Organization. International Classification of Diseases, Eleventh Revision (ICD-11) [Internet]. 2019 2021. Verfügbar unter: <https://icd.who.int/browse11>

160. Miller KL, Alfaro-Almagro F, Bangerter NK, Thomas DL, Yacoub E, Xu J, u. a. Multimodal population brain imaging in the UK Biobank prospective epidemiological study. *Nat Neurosci*. November 2016;19(11):1523–36.
161. Kasper J, Eickhoff SB, Caspers S, Peter J, Dogan I, Wolf RC, u. a. Local synchronicity in dopamine-rich caudate nucleus influences Huntington’s disease motor phenotype. *Brain*. 1. August 2023;146(8):3319–30.
162. Kasper J, Caspers S, Lotter LD, Hoffstaedter F, Eickhoff SB, Dukart J. Resting-State Changes in Aging and Parkinson’s Disease Are Shaped by Underlying Neurotransmission: A Normative Modeling Study. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. April 2024;S2451902224001125.
163. Wang X, Hoffstaedter F, Kasper J, Eickhoff SB, Patil KR, Dukart J. Lifetime Exposure to Depression and Neuroimaging Measures of Brain Structure and Function. *JAMA Netw Open*. 19. Februar 2024;7(2):e2356787.
164. Zhang A, Wang X, Li J, Jing L, Hu X, Li H, u. a. Resting-State fMRI in Predicting Response to Treatment With SSRIs in First-Episode, Drug-Naive Patients With Major Depressive Disorder. *Front Neurosci*. 16. Februar 2022;16:831278.
165. Smitha K, Akhil Raja K, Arun K, Rajesh P, Thomas B, Kapilamoorthy T, u. a. Resting state fMRI: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks. *Neuroradiol J*. August 2017;30(4):305–17.
166. Damoiseaux JS. Resting-state fMRI as a biomarker for Alzheimer’s disease? *Alzheimers Res Ther*. 2012;4(3):8.
167. Mousa D, Zayed N, Yassine IA. Alzheimer disease stages identification based on correlation transfer function system using resting-state functional magnetic resonance imaging. *Ginsberg SD, Herausgeber. PLoS ONE*. 12. April 2022;17(4):e0264710.
168. Hohenfeld C, Werner CJ, Reetz K. Resting-state connectivity in neurodegenerative disorders: Is there potential for an imaging biomarker? *NeuroImage: Clinical*. 2018;18:849–70.
169. Parkes L, Satterthwaite TD, Bassett DS. Towards precise resting-state fMRI biomarkers in psychiatry: synthesizing developments in transdiagnostic research, dimensional models of psychopathology, and normative neurodevelopment. *Current Opinion in Neurobiology*. Dezember 2020;65:120–8.

170. Greicius M. Resting-state functional connectivity in neuropsychiatric disorders. *Current Opinion in Neurology*. August 2008;21(4):424–30.
171. Davey CG, Cearns M, Jamieson A, Harrison BJ. Suppressed activity of the rostral anterior cingulate cortex as a biomarker for depression remission. *Psychol Med*. April 2023;53(6):2448–55.
172. Lotter LD, Nehls S, Losse E, Dukart J, Chechko N. Temporal dissociation between local and global functional adaptations of the maternal brain to childbirth: a longitudinal assessment. *Neuropsychopharmacol* [Internet]. 20. Mai 2024 [zitiert 1. Juni 2024]; Verfügbar unter: <https://www.nature.com/articles/s41386-024-01880-9>
173. Lotter LD, Saberi A, Hansen JY, Misic B, Barker GJ, Bokde ALW, u. a. Human cortex development is shaped by molecular and cellular brain systems [Internet]. *Neuroscience*; 2023 Mai [zitiert 29. September 2023]. Verfügbar unter: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2023.05.05.539537>
174. Premi E, Dukart J, Mattioli I, Libri I, Pengo M, Gadola Y, u. a. UNRAVELLING neurotransmitters impairment in primary progressive aphasia. *Human Brain Mapping*. 15. April 2023;44(6):2245–53.
175. Fedak KM, Bernal A, Capshaw ZA, Gross S. Applying the Bradford Hill criteria in the 21st century: how data integration has changed causal inference in molecular epidemiology. *Emerg Themes Epidemiol*. Dezember 2015;12(1):14.
176. Nowinski CJ, Bureau SC, Buckland ME, Curtis MA, Daneshvar DH, Faull RLM, u. a. Applying the Bradford Hill Criteria for Causation to Repetitive Head Impacts and Chronic Traumatic Encephalopathy. *Front Neurol*. 22. Juli 2022;13:938163.
177. Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. Mai 1965;58(5):295–300.
178. Dukart J, Holiga Š, Chatham C, Hawkins P, Forsyth A, McMillan R, u. a. Cerebral blood flow predicts differential neurotransmitter activity. *Sci Rep*. Dezember 2018;8(1):4074.
179. Iturria-Medina Y, Carbonell FM, Evans AC. Multimodal imaging-based therapeutic fingerprints for optimizing personalized interventions: Application to neurodegeneration. *NeuroImage*. Oktober 2018;179:40–50.

180. Lee J, Kim HJ. Normal Aging Induces Changes in the Brain and Neurodegeneration Progress: Review of the Structural, Biochemical, Metabolic, Cellular, and Molecular Changes. *Front Aging Neurosci.* 30. Juni 2022;14:931536.
181. Cosgrove KP, Mazure CM, Staley JK. Evolving Knowledge of Sex Differences in Brain Structure, Function, and Chemistry. *Biological Psychiatry.* Oktober 2007;62(8):847–55.
182. Schlemmer HPW, Pichler BJ, Schmand M, Burbar Z, Michel C, Ladebeck R, u. a. Simultaneous MR/PET Imaging of the Human Brain: Feasibility Study. *Radiology.* September 2008;248(3):1028–35.
183. Sander CY, Hansen HD, Wey HY. Advances in simultaneous PET/MR for imaging neuroreceptor function. *J Cereb Blood Flow Metab.* Juni 2020;40(6):1148–66.
184. Fry A, Littlejohns TJ, Sudlow C, Doherty N, Adamska L, Sprosen T, u. a. Comparison of Sociodemographic and Health-Related Characteristics of UK Biobank Participants With Those of the General Population. *American Journal of Epidemiology.* 1. November 2017;186(9):1026–34.
185. Azevedo T, Bethlehem RAI, Whiteside DJ, Swaddiwudhipong N, Rowe JB, Lió P, u. a. Identifying healthy individuals with Alzheimer’s disease neuroimaging phenotypes in the UK Biobank. *Commun Med.* 20. Juli 2023;3(1):100.
186. Bayer JMM, Thompson PM, Ching CRK, Liu M, Chen A, Panzenhagen AC, u. a. Site effects how-to and when: An overview of retrospective techniques to accommodate site effects in multi-site neuroimaging analyses. *Front Neurol.* 31. Oktober 2022;13:923988.
187. Savitz DA, Wellenius GA. *Interpreting Epidemiologic Evidence: Connecting Research to Applications* [Internet]. Oxford University Press; 2016 [zitiert 26. August 2024]. Verfügbar unter:  
<http://www.oxfordscholarship.com/view/10.1093/acprof:oso/9780190243777.001.0001/acprof-9780190243777>
188. Pandis N. Sources of bias in clinical trials. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics.* Oktober 2011;140(4):595–6.
189. Aigner A, Grittner U, Becher H. Bias due to differential participation in case-control studies and review of available approaches for adjustment. *Wiegand RE, Herausgeber. PLoS ONE.* 24. Januar 2018;13(1):e0191327.

## **Danksagung**

Während meiner Tätigkeit an der Heinrich-Heine-Universität, an dem Universitätsklinikum in Düsseldorf und am Forschungszentrum Jülich habe ich dank Anstrengungen vieler Kollegen lernen und verstehen dürfen, was es heißt, wissenschaftlich zu arbeiten. Vielen Dank an meinen Doktorvater Prof. Dr. Jürgen Dukart, der mir sowohl fachlich als auch persönlich mit Rat und Tat zur Seite stand. Danke an meine Kollegen, ohne die die Tätigkeit bei Weitem nicht so angenehm und spaßig verlaufen wäre: Dr. Claudia Eickhoff, Anja Spiewok und Dafina Sylaj für ihre enorme Hilfe im Universitätsklinikum Düsseldorf, meine Kollegen der Arbeitsgruppe Biomarkerentwicklung, sowie das gesamte Team des Instituts für Systemische Neurowissenschaften (INM-7) des Forschungszentrum Jülich unter der exzellenten Leitung von Prof. Dr. Simon Eickhoff. Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern und Geschwistern, die mich bei allen von mir eingeschlagenen Wegen unterstützt und an mich geglaubt haben. Zu guter Letzt danke ich Nina, meiner wundervollen Frau, die mich durch die Höhen und Tiefen meiner Promotion begleitet hat und ohne deren Unterstützung es diese Dissertationsschrift nicht gäbe.