

I. Bildgebung in den Neurowissenschaften: Medizinische Aspekte

1. Grundlagen der medizinischen Neurobildgebung

Der Wunsch danach, sich ein ›Bild‹ vom Gehirn des Menschen machen zu können, war bereits seit den frühen Anfängen der Forschung zum Aufbau und Verständnis des menschlichen Körpers existent. Beispielsweise versuchte bereits Leonardo da Vinci vor über 500 Jahren durch die Untersuchung der Gehirne Verstorbener zu verstehen, wie das Gehirn aufgebaut und wie es mit dem restlichen Körper verbunden ist, sowie mit diesem kommuniziert. Genau wie Zeitgenossen und spätere Forscher faszinierte ihn zudem die Frage, wie das Gehirn funktioniert. Allerdings blieb diese Frage lange auf reine Verhaltensbeobachtungen beschränkt. Ansätze der sogenannten Phrenologie, d. h. beobachtbares Verhalten oder Charaktereigenschaften anhand von Vorwölbungen am Schädel erklären zu wollen, da diese durch entsprechend vergrößerte Gehirnbereiche verursacht seien¹, führten darüber hinaus zu keinen weitergehenden Erkenntnissen.

Erst die modernen Verfahren der medizinischen Bildgebung ermöglichten einen Blick in das Gehirn, insbesondere in das eines lebenden Menschen. Alle diese Verfahren haben gemeinsam, dass sie sich Unterschiede in den Gewebearten, aus denen das Gehirn zusammengesetzt ist, zunutze machen, um einen Bildkontrast zu ermöglichen. Dies geschieht ähnlich wie im Rest des Körpers durch Strahlung, Magnetfelder oder Ultraschall. Eine Besonderheit stellen solche Verfahren dar, die die durch die Aktivität der Nervenzellen selbst erzeugten, sehr schwachen elektrischen bzw. Magnetfelder nutzen, um daraus auf die Herkunft im Gehirn zurückzurechnen. Dadurch haben letztgenannte Verfahren eine besonders gute zeitli-

¹ Vgl. Walsa 1998.

che Auflösung im Bereich von wenigen Millisekunden, um Aktivitätsunterschiede zu messen, während die erstgenannte Gruppe von Verfahren eine besonders gute räumliche Auflösung aufweist und damit sehr gut geeignet ist, etwas sehr präzise im Gehirn zu lokalisieren. Dies führte zu einer verbesserten Möglichkeit der medizinischen Diagnostik und Therapieplanung, beispielsweise zur Planung und Durchführung von Operationen am Gehirn eines lebenden Menschen, z. B. bei Gehirntumoren oder der Implantation von Elektroden zur therapeutischen tiefen Hirnstimulation bei Parkinson. Zum anderen eröffneten sich durch neue Verfahren wie die *Magnetresonanztomographie* (MRT), die ohne Röntgenstrahlung arbeitet und damit die Gesundheit nicht durch Strahlung gefährdet, auch neue Forschungsmöglichkeiten zum Verständnis des Aufbaus, der Funktionsweise und der Verschaltung, d. h. der Konnektivität, des Gehirns sowie seiner Beeinflussung durch genetische und umweltbedingte Faktoren.

Der erste Teil des Sachstandsbericht zu den medizinischen Grundlagen soll diese neueren Methoden der nicht-invasiven Gehirn-bildgebung mit ihren verschiedenen Einsatzmöglichkeiten, aber auch Begrenzungen in einem ersten Schritt systematisch vorstellen. Daran anschließend sollen in einem zweiten Schritt beispielhaft aktuelle Forschungsfelder und klinische Anwendungsmöglichkeiten aufgezeigt werden, in denen die modernen bildgebenden Verfahren zur Untersuchung des Gehirns zum Einsatz kommen, und über die letzten Jahrzehnte wesentliche neue Erkenntnisse über den Aufbau und die Funktionsweise des gesunden Gehirns, aber auch neue diagnostische Möglichkeiten für die Untersuchung des erkrankten Gehirns erbracht haben.

1.1 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Magnetresonanztomographie (MRT) (auch häufig: Kernspintomographie) ist eines der neuesten Verfahren, das routinemäßig zur Bildgebung des Gehirns genutzt wird. Sie beruht auf der Anwendung von starken Magnetfeldern (im klinischen Alltag üblicherweise mit Magnetfeldstärken von 1,5 bis 3 Tesla), die die Atome in Molekülen von Körpergewebe anregen. Die ersten MRT-Geräte, die zur Bildgebung von Geweben eingesetzt werden konnten, entstanden in den 1970er Jahren. In die klinische Anwendung und Nutzung in der

Forschung kamen die Geräte in den späten 1980er und beginnenden 1990er Jahre. Da nach aktuellem Wissensstand keine langfristigen Schäden durch die Einwirkungen der Magnetfelder auf den Körper bekannt sind, die Bildqualität sehr hoch ist und verschiedenste Möglichkeiten der Untersuchung von Gewebeeigenschaften bestehen (s.u.), lässt sich dadurch die große Verbreitung dieser Technik insbesondere in der neurowissenschaftlichen Forschung zum Verständnis des gesunden Gehirns erklären. Aufgrund des im MRT-Gerät verbauten Magneten ist allerdings der Komfort sowohl hinsichtlich der Enge der sehr langen Röhre, in die Proband*innen oder Patient*innen fast vollständig hineingefahren werden, sowie der sehr lauten Geräusche durch das Ein- und Ausschalten der Wechsellmagnetfelder (s. u.) etwas eingeschränkter.

Der Bildkontrast in den so gewonnenen MRT-Bildern des menschlichen Körpers und damit auch des Gehirns beruht auf dem unterschiedlichen Ansprechen der Gewebearten auf die Anregung durch das Magnetfeld. Die unterschiedliche Gewebezusammensetzung der Körpergewebe führt dann zu unterschiedlichen Signalveränderungen im Gewebe, die durch entsprechende Detektoren im MR-Tomographen registriert und durch weitere Verarbeitungsschritte sichtbar gemacht werden können. Dadurch entsteht der Bildkontrast mit der Darstellung der Gewebe in unterschiedlichen Graustufen.

Welches Gewebe wie dargestellt wird, hängt von den Anteilen an Flüssigkeit, Fett oder festeren Gewebebestandteilen ab, oder, im Sinne des MRT ausgedrückt, von seinem Anteil an Atomkernen, die einen sogenannten Eigendrehimpuls und damit eine Art magnetische Eigenschaft haben. Dies sind vor allem die Kerne von Wasserstoffatomen, die überall vorkommen und insbesondere in Wassermolekülen als einem Hauptbestandteil unseres Körpers vorhanden sind. Durch die Anregung durch ein starkes äußeres Magnetfeld, wie es bei der MRT verwendet wird, richten sich diese Wasserstoffatome zunächst entlang der Richtung des äußeren Magnetfeldes aus. Wird das Gewebe dann zusätzlichen magnetischen Wechselfeldern ausgesetzt, werden die zunächst alle in eine Richtung ausgerichteten Wasserstoffatome aus dieser Hauptrichtung abgelenkt. Nach Abschalten der Wechselfelder können sie sich wiederum entlang des Hauptmagnetfeldes ausrichten. Diese Veränderung der Ausrichtung ist messbar, abhängig von der Zusammensetzung der Gewebe und damit für die Gewebedarstellung verantwortlich. Die verschiedenen Anteile der »Erholung« der Wasserstoffatome von ihrer magnetischen Anregung

lassen sich in den durchgeführten Messungen unterschiedlich stark gewichten, wodurch entweder eine besonders hohe räumliche Auflösung oder bestimmte Merkmale von Geweben besonders hervorgehoben werden können. Während die hohe Auflösung insbesondere für die bestmögliche Untersuchung der Struktur des Gehirns vorteilhaft ist, kann die Hervorhebung bestimmter Gewebeeigenschaften dabei helfen, pathologische Veränderungen sichtbar zu machen, wie z. B. Tumoren oder Gewebeuntergang infolge mangelnder Durchblutung wie z. B. bei einem Schlaganfall.

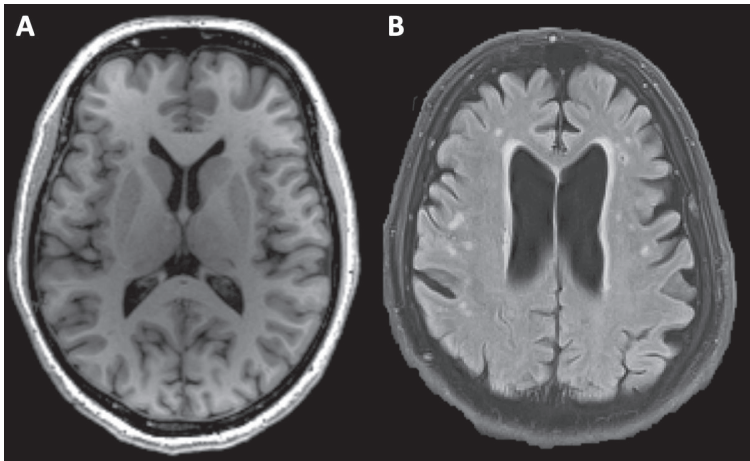


Abbildung 1: Magnetresonanztomographische (MRT) Aufnahmen durch ein menschliches Gehirn in horizontaler Schnittrichtung. (A) T1-gewichtete Aufnahme zur Darstellung der Gehirnstruktur (aus Caspers et al. 2014, Front Aging Neurosci); (B) FLAIR-Aufnahme zur Untersuchung der Läsionen der weißen Substanz (helle runde Stellen sowie längliche Aufhellungen entlang der schwarzen flüssigkeitsgefüllten Hohlräume des Gehirns in der Mitte).

Spezielle Messverfahren erlauben darüber hinaus auch die Untersuchung spezifischer Eigenschaften des Gehirns. Zur Erforschung der Funktionsweise des Gehirns sehr interessant und einen großen Stellenwert hat die so genannte *funktionelle MRT* (fMRT), die sich zwei Besonderheiten zunutze macht: (i) den Verbrauch an Sauerstoff eines aktiven Gewebes und (ii) die dadurch entstehende Änderung der magnetischen Eigenschaften des Blutes. Die Aktivität der Nervenzellen des Gehirns, die die Grundlage für unsere sensorischen,

motorischen und kognitiven Fähigkeiten sind, verbraucht Energie und damit Nährstoffe und Sauerstoff. Man kann sich dies vorstellen wie bei körperlicher Aktivität, bei der die Muskeln aktiv sind und ebenfalls Energie benötigen. Wenn bestimmte Bereiche des Gehirns bei einer Aufgabe aktiv sind, entziehen sie dem Blut den Sauerstoff. Diese Änderung im Sauerstoffgehalt führt zu einer Veränderung der magnetischen Eigenschaften des roten Blutfarbstoffs, des Häm, weil das im Häm enthaltene Eisenatom bei vorhandener oder nicht-vorhandener Sauerstoffbeladung unterschiedlich magnetisch wirksam ist. Diese Abhängigkeit von der Oxygenierung des Blutes (*blood-oxygen level dependence; BOLD*) führt zu messbaren Veränderungen im MRT-Signal aktiver Gehirnregionen, die man durch weitere Verarbeitungsschritte sichtbar machen kann. Hierbei werden die Veränderungen des BOLD-Signals über einen gewissen Zeitraum aufgenommen und so auf die Änderungen der Gehirnaktivität rückgeschlossen. Dabei lassen sich grundsätzlich zwei Anwendungsbereiche unterscheiden: (i) das aufgaben-basierte fMRT und (ii) das Ruhe-fMRT. Beim aufgaben-basierten fMRT untersucht man die Aktivität des Gehirns bei der Durchführung einer bestimmten Aufgabe, z.B. beim Schließen der Faust, beim Lesen eines Satzes oder beim Lösen einer Rechenaufgabe. Dafür werden immer nur bestimmte Bereiche des Gehirns benötigt (s.u. Absatz 2.2.1 »Gehirnnetzwerke«), die dann beim Lösen der Aufgabe gemeinsam aktiv sind. Allerdings ist unser Gehirn zu jeder Zeit aktiv, nicht nur wenn eine bestimmte Aufgabe bearbeitet wird. Diese Ruhe-Aktivität ähnelt der Aktivität bei der Durchführung bestimmter Aufgaben. Bei dieser *Resting-State*-Untersuchung lässt die Versuchsperson im MRT einfach die Gedanken kreisen, denkt an nichts Bestimmtes, und es wird gleichzeitig die spontane Veränderung des BOLD-Signals gemessen.

Der Vollständigkeit halber sei hier erwähnt, dass fMRT-Messungen auch mittels quantitativer Perfusionsmessungen, also der Messung der tatsächlichen Durchblutung des Hirngewebes durchgeführt werden können, diese haben in der funktionellen Gehirnbildgebung aber bislang wegen der etwas aufwendigeren Technik eine nicht so breite Anwendung wie das BOLD-fMRT gefunden. In der klinischen Diagnostik zur Untersuchung der Vitalität von Hirngewebe hat es allerdings einen sehr relevanten Stellenwert (s. u.).

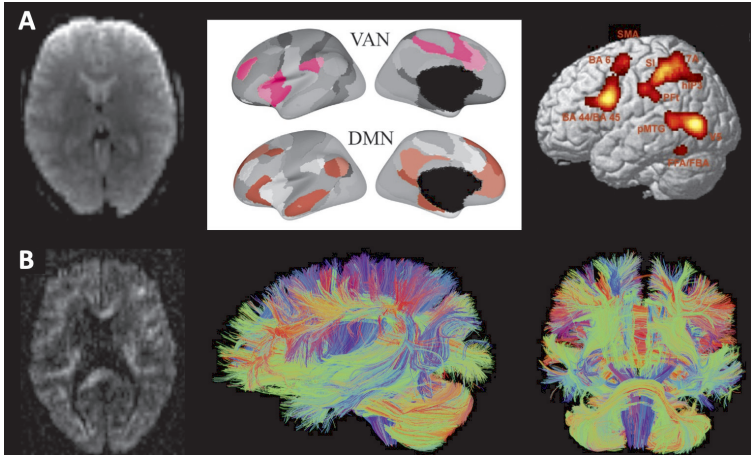


Abbildung 2: Funktionelle (A) und diffusionsgewichtete MRT-Bildgebung (B) zur Untersuchung der Hirnnetzwerke und Konnektivität. (A) Rohbilder aus der funktionellen MRT-Bildgebung (links) und daraus extrahierte Ruhe-Netzwerke des Gehirns (Mitte; farblich hervorgehoben VAN: ventrales Aufmerksamkeitsnetzwerk; DMN: Default-Mode Netzwerk; mit Erlaubnis aus Stumme et al. 2020, NeuroImage) und Ergebnisse einer Meta-Analyse zu Ergebnissen funktioneller Studien zur Beteiligung von Gehirnregionen an der Beobachtung von Bewegungen (rechts; mit Erlaubnis aus Caspers et al. 2010, NeuroImage); (B) Rohbilder aus der diffusionsgewichteten MRT-Bildgebung (links) und daraus rekonstruierte Faserbahnen eines menschlichen Gehirns in der Ansicht von links (Mitte) und von vorne (rechts) (alle Bilde wenn nicht anders angegeben aus Caspers et al. 2014, Front Aging Neurosci).

Im Gegensatz zu den bisher beschriebenen strukturellen und der zuletzt erläuterten funktionellen, dynamischen Untersuchungen, die sich auf die graue Substanz als Sitz der Nervenzellen und deren Aktivität fokussiert, ist in den letzten 10–15 Jahren eine weitere Methode hinzugekommen, die dazu dient die Verläufe der Nervenfasern quer durch das Gehirn sichtbar zu machen. Diese Nervenfasern stellen im Prinzip die Datenautobahnen des Gehirns dar, sie sind die Kabel, über die Informationen zwischen Nervenzellen bzw. ganzen Gehirngebieten ausgetauscht werden. Erst dadurch können verschiedene Gehirngebiete zusammenwirken, um bestimmte Aufgaben auszuführen. Mittels des MRT können größere Nervenfaserbündel rekonstruiert werden, und zwar mit der *diffusionsgewichteten MRT*.

Hierbei macht man sich wiederum eine Eigenschaft von Molekülen zunutze, in diesem Fall das Schwingen der Wassermoleküle an ihrem Platz (Brownsche Bewegung). Stellen Sie sich einen Eimer Wasser vor, in dem ein Wassermolekül mittendrin liegt und sich problemlos ohne Behinderung in alle Richtungen des Raumes bewegen kann. Wenn das Wassermolekül allerdings durch äußere Hindernisse, z. B. durch Stäbe im Wassereimer, daran gehindert wird, wird es sich bevorzugt entlang der Stäbe bewegen, aber nicht dagegen, da hier kein ausreichender Platz mehr vorhanden ist. Somit bekommt das Wassermolekül plötzlich eine bevorzugte Bewegungs- bzw. Diffusionsrichtung. Im Gehirn, das ebenfalls zu großen Teilen aus Wasser besteht, sind die Stäbe die Nervenfasern. Misst man nun also mittels der diffusions-gewichteten MRT die Vorzugsrichtung der Bewegung der Wassermoleküle, kann man daraus die Verläufe der Nervenfaserbündel rekonstruieren.

Die MRT-Bildgebung hat insgesamt eine sehr hohe räumliche Auflösung, im Bereich von wenigen Millimetern beim Gehirn eines lebenden Menschen bis hin zu etwas unter einem Millimeter bei der Untersuchung von post-mortem Gewebe. Allerdings ist dabei zu bedenken, dass die eigentlichen Bausteine des Gehirns, die einzelnen Nervenzellen bzw. Nervenfasern, deren Größe und Durchmesser sich im Bereich weniger Mikrometer bewegt, dadurch nicht direkt untersucht werden können. Innerhalb der Forschung der letzten 10 – 20 Jahre wurde versucht, durch noch höhere Magnetfeldstärken (aktuelle einzelne Geräte weltweit gehen bis 9,4 bzw. 11,7 Tesla) diese Auflösungsbegrenzungen deutlich in den Submillimeterbereich zu verschieben und dadurch die Beantwortung vollkommen neuer Fragestellungen, wie z. B. der Aktivität einzelner Schichten der Hirnrinde (also der Nervenzellschichten der grauen Substanz) zu ermöglichen.

1.2 Computertomographie (CT)

Die *Computertomographie* (CT) ist ein Verfahren, das in der klinischen Diagnostik von insbesondere akuten Veränderungen des Gehirns, beispielsweise infolge einer Blutung oder eines Schlaganfalls, auch heute noch als Goldstandard anzusehen ist. Im Gegensatz zum MRT beruht die CT-Bildgebung auf dem Einsatz von Röntgenstrahlen, was ihren Einsatz im Prinzip auf medizinisch indizierte Untersuchungen beschränkt und sie für Forschungszwecke an gesunden

Proband*innen aufgrund der hohen Strahlenbelastung ungeeignet erscheinen lässt. Das CT wird seit Beginn der 1970er Jahre zur klinischen Diagnostik eingesetzt und hat sich seitdem stets weiterentwickelt. Insbesondere hinsichtlich der Schnelligkeit der Untersuchungen durch die Möglichkeit, viele Schichten des Körpers zeitgleich aufzunehmen, sind die Einsatzmöglichkeiten im Bereich der Akutuntersuchungen deutlich gewachsen.

Ein Bild beim CT entsteht durch die Rekonstruktion vieler einzelner Abschwächungssignale von durch den Körper aus verschiedenen Richtungen hindurch geschickten Röntgenstrahlen. Durch die positionsgenaue Rekonstruktion entsteht dadurch eine Serie von Schnittbildern durch den Körper. Der Bildkontrast entsteht durch die unterschiedliche Zusammensetzung verschiedener Gewebe, die wiederum zu verschieden starker Abschwächung der Röntgenstrahlen führen, z. B. ist Knochengewebe sehr röntgendicht und absorbiert somit viel Strahlung, während beispielsweise Lungengewebe aufgrund des hohen Luftanteils fast keine Strahlung absorbiert. Im Gehirn ist das Gewebe im Hinblick auf die Röntgendichte relativ homogen, was auch den schlechteren Kontrast zwischen den beiden Hauptgewebearten grauer (Nervenzellen) und weißer Substanz (Nervenfasern) erklärt.

Die räumliche Auflösung ist sehr gut, kann aber gerade im Bereich des Gehirns nicht an die Möglichkeiten der MRT-Bildgebung heranreichen. Allerdings führen bereits akute deutliche Veränderungen, wie beispielsweise eine Blutung, zu schnell sichtbaren Veränderungen in der Abschwächung der Röntgenstrahlen, so dass solche Ereignisse sehr schnell, kurz nach dem Beginn des Ereignisses, detektiert werden können. Aufgrund der geringeren Größe der Detektoren bzw. des nicht vorhandenen Magneten ist ein CT-Gerät deutlich angenehmer für Patient*innen oder Proband*innen, da es sich lediglich um einen etwas breiteren Ring, durch den der Körper gefahren wird, handelt und nicht um eine lange Röhre wie beim MRT.

1.3 Magnetenzephalographie (MEG)

Aus dem Repertoire der nicht-invasiven Bildgebungsverfahren des Gehirns haben die *Magnetenzephalographie* (MEG) und die *Elektrozephalographie* (EEG) als neurophysiologische Untersuchungsverfahren die höchste zeitliche Auflösung und erlauben eine direkte

Registrierung neuronaler Aktivität im Millisekundenbereich. MEG wurde in den späten 1960er Jahren entwickelt, als Magnetfelder aus dem Gehirn erstmals mit einem einzigen Sensor detektiert wurden.² Seitdem haben die MEG-Systeme sich technisch deutlich weiterentwickelt und verfügen jetzt routinemäßig über etwa 300 Sensoren, die die gesamte Kopfoberfläche in einer helmförmigen Konstruktion abdecken. Die MEG basiert auf dem physikalischen Prinzip, dass elektrische Ströme von einem orthogonalen magnetischen Feld umgeben sind. Die vom MEG gemessenen Magnetfelder werden überwiegend durch Ionenströme erzeugt, die in aktivierten Nervenzellen entstehen.³ Im Gegensatz zum EEG sind die MEG-Signale referenzfrei und weitgehend unbeeinflusst von Leitfähigkeitsunterschieden, wodurch ein nahezu unverzerrtes Bild der Hirnaktivität geliefert und die Lokalisation der Generatoren im Gehirn vereinfacht wird. MEG ist hauptsächlich empfindlich gegenüber Magnetfeldern, die in der Großhirnrinde erzeugt werden, aber moderne Ganzkopfsysteme können auch Aktivität in subkortikalen Regionen detektieren. Die Größe der neuronalen Magnetfelder reicht von 10^{-14} Tesla oder kleiner bei evozierten Feldern bis zu etwa 10^{-12} Tesla bei epileptischer Aktivität.⁴ Die hochempfindlichen MEG Sensoren basieren auf Aufnehmerspulen, die mit *supraleitenden Interferenzgeräten* (sog. SQUIDS) gekoppelt sind. Die MEG-Sensoren sind in einen thermisch isolierten Tank eingebettet, der mit flüssigem Helium gefüllt ist. Das gesamte Instrument ist in einem magnetisch abgeschirmten Raum untergebracht, der zur Reduktion des umgebenden Magnetfeldrauschens erforderlich ist.⁵

Die hohe zeitliche Auflösung der MEG erlaubt es, auch die schnellsten neuronalen Informationsverarbeitungsprozesse im Gehirn zu verfolgen. Die räumliche Auflösung hängt von der Signalqualität ab. In günstigen Fällen kann sie wenige Millimeter betragen und in ungünstigen Fällen (z. B. subkortikale Aktivität) im Zentimeterbereich liegen.⁶ MEG ist technisch anspruchsvoll, aber für die Proband*innen nicht belastend und kann problemlos wiederholt durchgeführt werden.

² Vgl. Cohen 1968.

³ Vgl. Lopes da Silva 2013.

⁴ Vgl. Hämäläinen et al. 1993; Vgl. Hari and Forss 1999.

⁵ Vgl. Braeutigam 2013.

⁶ Vgl. Vrba 2002.

Die gemessenen MEG Signale werden je nach Fragestellung und experimentellen Bedingungen analysiert, wobei für die anatomische Zuordnung eine strukturelle MRT Bildgebung in die Analyse integriert wird. Es existiert eine Fülle verschiedener Analysetechniken, wobei grundlegende Analyseansätze mittlerweile relativ einheitlich in Studien verwendet werden und in letzter Zeit eine zunehmende Standardisierung der Analysen angestrebt wird.⁷

Ereignisbezogene magnetische Hirnaktivität beruht auf wiederholt dargebotenen auditiven, visuellen, taktilen, elektrischen oder anderen Reizen und wird durch Mittelung der Aktivität in Bezug auf das Erscheinen jedes Reizes ausgewertet. Die Amplituden und Latenzen der evozierten Antworten erlauben zeitlich präzise Einblicke in reizabhängige Informationsverarbeitungsprozesse des Gehirns.

Die *MEG-Spektralanalyse* nutzt die hohe zeitliche Auflösung der MEG-Daten, um Hirnrhythmen zu untersuchen. Methoden, die auf Fourier- und Wavelet-Transformationen basieren, werden benutzt, um die zeitliche Modulation frequenzspezifischer Hirnrhythmen zu quantifizieren⁸. Bei Anwendung geeigneter experimenteller Paradigmen ist dies ein vielseitiger und leistungsstarker Ansatz zur Identifizierung oszillatorischer Aktivitätsmuster und Netzwerke, die kognitiven Prozessen zugrunde liegen. Die Analyse oszillatorischer Netzwerkaktivität hat sich als wichtiger Ansatz in der Untersuchung funktioneller Konnektivität im gesunden und erkrankten menschlichen Gehirn erwiesen⁹ (siehe auch weiter unten).

Zentraler Bestandteil der meisten MEG Untersuchungen ist die *MEG-Quellenanalyse*, die auf die Identifizierung der neuronalen Generatoren der aufgezeichneten Magnetfelder zielt. Da die MEG keine strukturelle Information liefert, ist hierfür wie oben erwähnt die zusätzliche Aufnahme eines individuellen anatomischen MRT erforderlich, aus dem ein Kopfmodell mit der räumlichen Verteilung der Gewebeleitfähigkeiten berechnet wird. Die Lösung des sogenannten inversen Problems zielt darauf ab, die Orte und Ausrichtungen der Stromquellen im Gehirn zu identifizieren, die das gemessene Magnetfeld erklären. Das klassische Quellenmodell ist das Multi-Dipol-Modell, das das gemessene Magnetfeld mit einer kleinen Anzahl von äquivalenten Stromdipolen zu erklären versucht. In

⁷ Vgl. Hari et al. 2018; Vgl. Gross et al. 2013.

⁸ Vgl. Cohen 2014.

⁹ Vgl. Schnitzler and Gross 2005; Vgl. Uhlhaas et al. 2018.

jüngerer Zeit werden oft *verteilte* Quellenmodelle angewandt, die Ströme als Vektorfelder im Gehirn mit einer vordefinierten räumlichen Auflösung beschreiben. Es existieren mehrere Open-Source-Softwarepakete, mit der die MEG-Quellenanalysen durchgeführt werden können.¹⁰ *Beamforming-Ansätze* zur Lösung des inversen Problems schätzen die neuronale Aktivierung in jedem Voxel des Gehirns unabhängig von allen anderen Orten mit Hilfe eines räumlichen Filters.¹¹

Eine Hauptstärke der MEG im Vergleich zu anderen Neuroimaging-Methoden liegt in der zeitlich präzisen Identifizierung verschiedener Stadien der Informationsverarbeitung bei einfachen Reiz-Reaktionsparadigmen. Neuere *multivariate Analysemethoden*, die die Zusammenhänge zwischen mehreren Variablen deutlich machen, liefern Einblicke in räumlich-zeitliche Repräsentationen von Reizen und kognitiven Aufgaben. In ähnlicher Weise wird die *multivariate Dekodierung* von MEG Signalen verwendet, um Korrelate der bewussten Wahrnehmung und anderer kognitiver Prozesse zu analysieren. Komplementär zu Dekodierungsansätzen können statistische Abhängigkeiten in MEG Daten unter Verwendung der gegenseitigen Informationstheorie analysiert werden. Diese Entwicklungen in der MEG Forschung zielen auf eine bessere Charakterisierung der Bedeutung weiträumiger neuronaler Aktivierungen und werden auch zur Analyse neuronaler Oszillationen verwendet.¹² Hirnoszillationen bilden eine dynamische funktionelle Struktur, die die anatomische Struktur unseres Gehirns ergänzt, und eine flexible Steuerung des Informationsflusses innerhalb und zwischen anatomisch begrenzten Netzwerken ermöglicht.¹³ Oszillationen und ihre aufgabenabhängigen Modulationen gehen mit einer breiten Palette von kognitiven Funktionen, wie Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit, Wahrnehmung und Sprache einher. Pathologisch veränderte Oszillationen sind mit einer Vielzahl neurologischer und psychischer Störungen assoziiert.¹⁴

Die Analyse von frequenzbandspezifischen Amplituden-Korrelationen in oszillatorischer Hirnaktivität im Ruhezustand bei

¹⁰ Vgl. Baillet et al. 2011 und Biomag Central (2017): URL. <https://www.biomagcentral.org> [28.7.2022].

¹¹ Vgl. Barnes et al. 2004.

¹² Für eine Übersicht über diese methodischen Entwicklungen vgl. Gross 2019.

¹³ Vgl. Buzsaki et al. 2013.

¹⁴ Vgl. Schnitzler and Gross 2005; Vgl. Uhlhaas et al. 2018; Vgl. Butz et al. 2013.

gesunden Proband*innen und Patient*innen hat Netzwerkstrukturen ergeben, die mit entsprechenden fMRI-Ruhezustandsnetzwerken übereinstimmen.¹⁵ Mithilfe von *Hidden Markov-Modellen* können MEG-Daten im Ruhezustand als eine Sequenz aus einer endlichen Anzahl von Zuständen beschrieben werden.¹⁶ Diese Zustände entsprechen neuronalen Netzwerken, die spezifische spektrale Eigenschaften, aber auch spezifische funktionelle Konnektivitäten aufweisen. Zustandsübergänge werden dabei auf relativ schnellen Zeitskalen von etwa 100–200 ms gefunden. Über die Analyse solcher spektraler Signaturen können z.B. prädiktive Aussagen über die Wahrnehmung von schwelennahen Reizen gemacht werden, was darauf hindeutet, dass der aktuelle oszillatorische Zustand die Wahrnehmung eines schwelennahen Reizes bestimmt.¹⁷ Ähnliche Ergebnisse wurden in Studien zur räumlichen Aufmerksamkeit gefunden, in denen das Ausmaß der Alpha-Modulation die Erkennung eines nachfolgenden visuellen Reizes beeinflusst.¹⁸

Durch die Analyse von frequenzspezifischen Konnektivitätsparametern lässt sich aus MEG Untersuchungen auch die Richtung von Informationsflüssen im menschlichen Gehirn darstellen. So konnte gezeigt werden, dass in neuronalen Regelkreisen Feedforward-Signale im Gamma-Frequenzband und Feedback-Signale überwiegend in den Alpha/Beta-Frequenzbändern vermittelt werden.¹⁹ Andere Studien haben gezeigt, dass die Kopplung zwischen verschiedenen Frequenzbändern (*cross-frequency coupling, CFC*) ein wichtiger Mechanismus der koordinierten Informationsverarbeitung im menschlichen Gehirn ist, der sowohl in Ruhezustandsableitungen²⁰ als auch bei kognitiven Aufgaben beobachtet wird²¹ und bei Hirnerkrankungen charakteristisch verändert sein kann.²² Spezifische Veränderungen der CFC scheinen auch zur Wirkung der therapeutischen tiefen Hirnstimulation bei M. Parkinson beizutragen.²³

¹⁵ Vgl. Florin and Baillet 2015; Vgl. Park and Friston 2013.

¹⁶ Vgl. Vidaurre et al. 2018.

¹⁷ Vgl. Baumgarten et al. 2016.

¹⁸ Vgl. Bauer et al. 2014.

¹⁹ Vgl. Michalareas et al. 2016.

²⁰ Vgl. Florin and Baillet 2015; Vgl. Siebenhüner et al. 2020.

²¹ Vgl. Riddle et al. 2021.

²² Vgl. Antonakakis et al. 2016; Vgl. Ozkurt et al. 2011; Vgl. Schnitzler et al. 2018; Vgl. Lopez-Azcarate et al. 2010.

²³ Vgl. Muthuraman et al. 2020.

1.4 Elektroenzephalographie (EEG)

Die *Elektroenzephalographie* (EEG) ist die nicht-invasive Messung der elektrischen Felder des Gehirns. Elektroden, die auf der Kopfhaut platziert werden, zeichnen Spannungspotentiale auf, die aus dem Stromfluss in und um Neuronen entstehen. Das EEG ist fast ein Jahrhundert alt. Diese lange Geschichte hat beim EEG zu einem vielfältigen Spektrum an Anwendungen von der klinischen Diagnostik bis zu EEG-getriggerten Neurorehabilitationsbehandlungen geführt. Aufgrund der Vielseitigkeit und leichten Zugänglichkeit der Technik in Kombination mit Fortschritten in der Signalverarbeitung ist das EEG ein wesentliches Werkzeug zur Analyse gesunder und gestörter Hirnfunktion in Klinik und Forschung geblieben.²⁴

Die EEG-Technologie besteht im Wesentlichen aus Elektroden und Verstärkern. Moderne EEG-Elektrodenkappen und Vielkanal-Verstärker mit schnellen Abtastraten ermöglichen problemlos Ableitungen mit 64 bis 256 Kanälen. Handelsübliche EEG-Systeme, die auch für die klinische Anwendung zugelassen sind, kosten typischerweise weniger als € 50.000 und haben eine Lebensdauer von mindestens 10 Jahren. Im Vergleich dazu kostet ein 3-Tesla-MRT-Scanner und ein Standard MEG System jeweils etwa 2,5 Millionen Euro.

Das EEG erfasst Potentialunterschiede, die Volumenströme an verschiedenen Stellen der Kopfhaut widerspiegeln. Daher führen die inhomogenen Leitfähigkeiten von Hirnhäuten, Schädelknochen und Kopfhaut im EEG zu Verzerrungseffekten. Infolgedessen ist die Lokalisierung der aktivierten Neuronenpopulationen im EEG verglichen mit MEG schwieriger und anfälliger gegenüber Ungenauigkeiten in der Modellierung der Gewebeleitfähigkeiten im Kopf. EEG-Signale unterscheiden sich von MEG-Signalen auch in ihrer Empfindlichkeit gegenüber der Orientierung der neuronalen Ströme. Im Gegensatz zum MEG ist das EEG empfindlicher für radiale als für tangentielle Ströme. Diese Komplementarität bedeutet, dass die gleichzeitige Ableitung von EEG und MEG genutzt werden kann, um die zugrunde liegenden Generatoren besser zu lokalisieren.²⁵

Ein praktischer Vorteil des EEG ist, dass es leicht mit anderen Methoden wie MRT, *funktioneller Nahinfrarotspektroskopie* und nicht-invasiver Hirnstimulation kombiniert werden kann. Verbesse-

²⁴ Vgl. Biasiucci et al. 2019; Vgl. Britton 2016.

²⁵ Vgl. Aydin et al. 2015; Vgl. Sharon et al. 2007.

rungen in der Portabilität von EEG-Systemen ermöglichen zudem Aufzeichnungen in realen Umgebungen sowohl am Krankenbett als auch zu Hause oder bei sportlichen Aktivitäten. Darüber hinaus ermöglichen moderne Systeme präzise synchronisierte Aufzeichnungen von mehreren Personen, das sogenannte *EEG-Hyperscanning*. Und schließlich erlauben Fortschritte in der Signalverarbeitung auch Online-Analysen sowie Neurofeedback, was wiederum für Gehirn-Maschine-Schnittstellen oder bei *Closed-Loop-Anordnungen*, d. h. bei Anordnungen mit geschlossenen Regelkreisen, zur Steuerung der Reizdarbietung genutzt werden kann.

Das wachsende Interesse am Verständnis der zeitlichen und interindividuellen Variabilität von Hirnaktivität treibt maßgeblich die Entwicklung von *Single-Trial-Analysen* voran, wodurch eine direktere Verbindung zwischen Gehirnaktivität und Verhalten möglich wird. Bei der konventionellen Technik der ereigniskorrelierten Potenziale, bei der die evozierte Aktivität aus dem Hintergrund EEG durch Mittelung der Signale extrahiert wird, gehen diese Aspekte verloren.

Das Aufkommen von maschinellen Lernalgorithmen bei der Auswertung von EEG Signalen erlaubt es, zu bestimmen, welche aus von einer Vielzahl von möglichen Merkmalen bei einem Versuchsdurchgang erzeugt wurden.²⁶ Über das *maschinelle Lernen* können die Merkmale entweder auf Basis der Leistung des Klassifikators oder auf Basis ihrer neurobiologischen Bedeutung identifiziert werden. Ein Anwendungsbeispiel sind Gehirn-Computer-Schnittstellen, die trainiert werden können, um neuronale Signaturen, die mit bestimmten mentalen Aufgaben eines Benutzers einhergehen, in Echtzeit zu entschlüsseln.²⁷

Klinisch ist das EEG in der Diagnose und Überwachung von Patient*innen mit neurologischen Störungen weit verbreitet und insbesondere geeignet zur Beurteilung von Patient*innen mit Epilepsie. Klinische EEGs werden in der Regel als zwanzigminütige Ableitungen, oder als *Langzeit-EEG* durchgeführt.²⁸ Das Langzeit-EEG mit Video hat eine wichtige Rolle bei der Untersuchung von Patient*innen mit diagnostischen oder therapeutischen Schwierigkeiten und kann entscheidend helfen, nichtkonvulsive Anfälle oder andere fokale Hirnstörungen zu detektieren. In ähnlicher Weise

²⁶ Vgl. Deo 2015.

²⁷ Vgl. Gao et al. 2016.

²⁸ Vgl. Ghougassian et al. 2004; Vgl. Lobello et al. 2006.

kann der Nachweis nicht-epileptiformer EEG-Veränderungen bei Patient*innen mit Bewusstseinsstörungen diagnostisch wegweisend sein. Darüber hinaus liefert das klinische EEG wertvolle Informationen bei der Untersuchung von Patient*innen mit akuten und chronischen neurologischen Erkrankungen einschließlich Demenz, toxisch-metabolischen Enzephalopathien, Stupor und Koma, sowie bei der Bestimmung des Hirntodes.²⁹

1.5 Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS)

Ähnlich wie beim EEG wird auch bei der *Nahinfrarot-Spektroskopie* (NIRS) auf die Ableitung von Signalen direkt an der Schädeloberfläche gesetzt. Bei der NIRS werden allerdings keine elektrischen Ströme abgeleitet, sondern es werden ähnlich wie bei der funktionellen MRT Veränderungen im Blutfluss und insbesondere des Sauerstoffgehalts des Blutes gemessen. Dazu wird Licht im Nahinfrarot-Bereich in das Gewebe geleitet. Aufgrund seiner größeren Wellenlänge dringt das Licht wenige Zentimeter in das Gewebe und reicht damit nach Durchtritt durch den Schädelknochen, die Hirnhäute und das Hirnwasser noch bis in die äußeren Bereiche des Gehirngewebes, die graue Substanz hinein. Kommt es nun zu einer Änderung der Aktivität dieses Gehirnbereichs, ändert sich der Sauerstoffgehalt des Blutes, das man ähnlich wie beim BOLD-Signal im fMRT auch bei der NIRS verwendet, allerdings nicht aufgrund der magnetischen Eigenschaften des Häm, sondern aufgrund der Farbänderung von mit Sauerstoff beladenem roten Blutfarbstoff. Diese Farbänderung kann durch das Nahinfrarot-Licht detektiert und mittels weiterer Umrechnungen als Änderung der Aktivität des unter dem Detektor liegenden Gehirnareals interpretiert werden.

Die NIRS hat bereits seit mehreren Jahrzehnten einen Platz in der Erforschung der Funktionsweise des Gehirns, der sich insbesondere durch ihre einfache Handhabbarkeit erklären lässt. Die NIRS-Geräte sind mobil einsetzbar und machen es daher relativ gut möglich, das Gehirn auch außerhalb steriler Laborbedingungen in Alltagssituationen zu untersuchen. Dies macht für manche Fragestellungen, beispielsweise zur sozialen Interaktion, die geringere räumliche und zeitliche Auflösung im Vergleich zu MRT bzw. MEG oder EEG wett.

²⁹ Vgl. Gururangan et al. 2016.

Der Einsatz ist zudem nicht in allen Bereichen des Gehirns gleich gut möglich. Teile des Stirnlappens können damit relativ gut untersucht werden, weil hier der Schädel vergleichsweise dünner und das Gehirn relativ nah direkt am Schädel anliegt. Andere Gehirnregionen, wie beispielsweise der Schläfenlappen, sind dieser Technik weniger gut zugänglich, was ihre Anwendbarkeit gerade im Hinblick auf systemische Untersuchungen des gesamten menschlichen Gehirns einschränkt.

2. Neurobildung in der Forschung

Die oben beschriebenen nicht-invasiven Verfahren zur Untersuchung des Gehirns im lebenden Menschen sind aus den modernen Neurowissenschaften nicht mehr wegzudenken. Während für die Untersuchung des Gehirns an lebenden Tieren auch verschiedene invasive Methoden zur Verfügung stehen, ist die Forschung insbesondere beim menschlichen Gehirn auf diese nicht-invasiven Verfahren angewiesen. Die Neurobildung hat in den letzten 30 Jahren wesentlich zum Verständnis der Organisation und Funktionsweise des Gehirns durch experimentelle Untersuchungen an kleinen Gruppen von Proband*innen beigetragen. Seit einigen Jahren ist ein Paradigmenwechsel von der Untersuchung weniger Versuchspersonen hin zur bevölkerungsweiten Erforschung der Unterschiedlichkeit der Gehirne verschiedenster Menschen zu beobachten, der im Folgenden dargestellt wird. Beispielhaft sollen anschließend einige aktuelle Forschungsfelder beleuchtet werden, in denen die Neurobildung heutzutage wichtige Erkenntnisse beisteuert.

2.1 Paradigmenwechsel – von kleinen Studien zu großen Kohorten

In den letzten Jahren ist es zu einem Wandel in der Nutzung der Neurobildung gekommen. Die frühen Studien unter Anwendung der MRT, EEG oder MEG haben sich auf die Untersuchung weniger ausgewählter Versuchspersonen konzentriert, hier waren die Stichprobengrößen häufig unter 10 Personen. Im Laufe der Zeit vergrößerten sich die Stichproben zu Beginn der 2000er Jahre auf

20–40 Proband*innen. Obwohl dies signifikant größer war, mussten sich alle diese Arbeiten den Vorwurf gefallen lassen, dass dies weder repräsentativ die Vielfalt der unterschiedlichen Menschen und deren Gehirne abbilden noch statistisch valide Aussagen über den Bau und die Funktionsweise des Gehirns liefern kann. Diese Beobachtungen gipfelten in einer so genannten Reproduzierbarkeitskrise der modernen Neurowissenschaften. Unter Berücksichtigung vieler bis zu diesem Zeitpunkt veröffentlichter funktioneller Neurobildungsstudien konstatierten Eklund et al.³⁰, dass ein Großteil der veröffentlichten Studien Ergebnisse berichtete, die in nachfolgenden Studien unter Anwendung der gleichen Methode nicht reproduziert werden können. Die Diskussionen zogen sich bereits eine ganze Zeit hin, mit bereits früheren Feststellungen, dass bisherige fMRT-Studien ein *Power*-Problem haben, also eigentlich mit Stichprobengrößen arbeiten, die nicht ausreichend groß sind, um statistisch die Fragestellungen zu beantworten. Dadurch würde insgesamt die Verlässlichkeit und die Bedeutung der Neurobildung in Frage gestellt.³¹

Dies führte dazu, dass sich innerhalb der letzten zehn Jahre ein deutlicher Paradigmenwechsel vollzog. Dies wurde zunächst durch Initiativen zur weltweiten gemeinsamen Datennutzung begonnen, über die Daten kleinerer Studien der neurowissenschaftlichen Gemeinschaft zur gemeinsamen Auswertung frei zur Verfügung gestellt wurden. Eines der ersten solcher Beispiele ist das *1000 Functional Connectomes Project* (http://fcon_1000.projects.nitrc.org), über das funktionelle Ruhebildungsdaten zur Verfügung gestellt werden.³² Es entstanden aus solchen ersten Initiativen inzwischen sehr große Plattformen, über die eine immer größere Anzahl von Neurobildungs-Datensätzen zur freien Verfügung stehen, wie beispielsweise die *International Neuroimaging Data-sharing Initiative* (INDI).³³ Die meisten davon sind MRT-Daten zur Gehirnstruktur und zur funktionellen aufgaben-basierten und Ruhe-MRT-Bildgebung. Einzelne Datensätze ermöglichen inzwischen aber auch die freie Verfügbarkeit von kombinierten MRT und MEG bzw. EEG Daten. Dies ist besonders reizvoll, weil sich dadurch bei den gleichen Versuchspersonen die Vorteile beider Techniken, d. h. die hohe räumliche

³⁰ Vgl. Eklund et al. 2016; Vgl. Eklund et al. 2012.

³¹ Vgl. Button et al. 2013.

³² Vgl. Biswal et al. 2010.

³³ Vgl. Mennes et al. 2013.

Auflösung des MRT und die hohe zeitliche Auflösung des EEG oder MEG, kombinieren lassen.

Eine Besonderheit in diesem Zusammenhang stellt ein großes internationales Konsortium zur Untersuchung der genetischen Ursachen von Gehirnpheänotypen dar, *ENIGMA*.³⁴ Hier wird eine mögliche Schwierigkeit bei der öffentlichen Verfügbarkeit von Bildungsdaten mit speziell genetischen Daten, wodurch Personen prinzipiell re-identifizierbar sein könnten und weswegen viele Länder aus Gründen des Datenschutzes die freie Verfügbarmachung genetischer Daten nicht erlauben, dadurch umgangen, dass jede Gruppe, die sich an einer ENIGMA-Studie beteiligen möchte, den untersuchten Zusammenhang zwischen Gehirndaten und genetischen Faktoren selbst in ihrer eigenen Stichprobe analysiert und nur diese Ergebnisse an das Konsortium zu einer finalen Gesamtanalyse überführt.

Neben diesen Sammlungen kleinerer Studien entstanden im gleichen Zeitraum der letzten 8 bis 10 Jahre größer angelegte Studien mit hunderten bis hin zu tausenden Proband*innen. Ein sehr prominentes Beispiel mit sehr hochqualitativen Datensätzen und der derzeit bestmöglich erreichbaren Auflösung in üblichen *in-vivo* Bildungsstudien aufgrund spezieller MRT-Geräte, die dort zum Einsatz kamen, ist das *Human Connectome Project* (HCP)³⁵. Der HCP-Datensatz beinhaltet multimodale Neurobildungsdaten von 1.200 Proband*innen im Alter von 22 – 35 Jahren, die teilweise verwandt sind. Die Daten sind frei verfügbar. Andere Studien in einer ähnlichen Größenordnung und mit vergleichbaren Datensätzen wählen einen epidemiologischen Ansatz in der Rekrutierung von Versuchspersonen, indem sie bevölkerungsbasierte Stichproben ziehen. Ein bereits sehr frühes Beispiel für diese Art von Studien ist die *Rotterdam Scan Study*, die sukzessive gewachsen und aus den verschiedenen Rekrutierungswellen der bevölkerungsbasierten *Rotterdam-Studie* entstanden ist. Inzwischen sind hier mehrere Messzeitpunkte von fast 6.000 Personen im mittleren bis höheren Lebensalter verfügbar³⁶. Weitere Beispiele hierfür sind die *1000BRAINS*-Studie des Forschungszentrums Jülich mit über 1.300 Proband*innen mit einer Altersspanne von 18–85 Jahren, aber einem deutlichen Schwer-

³⁴ Enhancing NeuroImaging Genetics through MetaAnalysis; siehe: URL: <https://enigma.ini.usc.edu/> [28.7.2022].

³⁵ Vgl. Glasser et al. 2016; Vgl. Van Essen et al. 2012.

³⁶ Vgl. Ikram et al. 2015.

punkt auf 55 bis 85 Jahren³⁷, die auf der bevölkerungsbasierten *Heinz Nixdorf Recall Studie* der Universität Duisburg-Essen beruht³⁸, sowie die *SHIP-Studie* der Universität Greifswald mit über 4.000 Proband*innen in einer Altersspanne von 20–79 Jahren.³⁹ Diese bevölkerungsbasierten Ansätze haben ihren aktuellen Höhepunkt hinsichtlich der Anzahl von Versuchspersonen mit zwei sehr großen Studien genommen: der deutschlandweiten *NAKO Nationalen Gesundheitsstudie*⁴⁰ mit insgesamt 200.000 Teilnehmenden im Alter zwischen 20 und 69 Jahren, von denen 30.000 Personen zusätzlich an einer MRT-Untersuchung teilgenommen haben⁴¹; und die britische *UK-Biobank-Studie*, mit insgesamt 500.000 Teilnehmenden im Alter zwischen 45 und 75 Jahren, von denen 100.000 Personen an einer MRT-Untersuchung teilnehmen.⁴²

Diese Großstudien haben insbesondere zum Ziel, die normale Variabilität der Struktur und der funktionellen Netzwerke des Gehirns in der Bevölkerung zu charakterisieren und das Vorkommen und Auftreten von neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen in Abhängigkeit von umweltbedingten und genetischen Einflussfaktoren zu untersuchen. Aus diesem Grund sind neben den Neuro- und häufig auch weiteren Bildgebungsdaten ergänzende Daten zu den Lebensbedingungen, dem Lebensstil, der Umwelt und zu mannigfaltigen Laborwerten und genetischen Markern verfügbar.

Inzwischen gibt es auch immer mehr solcher frei verfügbaren Datensätze, die nicht nur gesunde Proband*innen, sondern auch Patient*innen mit neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen enthalten, z.B. *EMBARC*⁴³ oder die *BiDirect-Studie* der Universität Münster⁴⁴ zu Depression oder die *ADNI-Studie* (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) zur Alzheimer-Demenz und deren Vorstufen. Viele dieser Datensätze sind durch öffentliche Gelder finanziert und erfordern immer mehr dann auch die freie Verfügbarkeit dieser Daten.

³⁷ Vgl. Caspers et al. 2014.

³⁸ Vgl. Schmermund et al. 2002.

³⁹ Vgl. Volzke et al. 2011.

⁴⁰ Vgl. German National Cohort 2014.

⁴¹ Vgl. Bamberg et al. 2015.

⁴² Vgl. Miller et al. 2016.

⁴³ Establishing Moderators/Biosignatures of Antidepressant Response – Clinical Care (EMBARC). URL: https://nda.nih.gov/edit_collection.html?id=2199 [28.7.2022].

⁴⁴ Vgl. Wersching and Berger 2012.

Die Verfügbarkeit dieser großen Datenmengen hat auch die Art der Fragestellungen, die mit Neurobildgebung beantwortet werden, verändert. Neuere Methoden der hochdimensionalen Statistik und insbesondere Verfahren der Künstlichen Intelligenz und des maschinellen Lernens haben immer mehr Einzug in die modernen Neurowissenschaften gehalten. Hier stehen Fragen im Vordergrund, ob beispielsweise Veränderungen kognitiver Fähigkeiten im Alterungsprozess oder das Alter selbst aus Gehirndaten vorhergesagt oder Krankheiten des Gehirns frühzeitig erkannt werden können.

Es zeigen sich aber noch weitaus stärker als in früheren kleineren Studien die mit solchen Untersuchungen einhergehenden ethischen Fragen, beispielsweise zu den sogenannten Zufallsbefunden. Dies beinhaltet Auffälligkeiten in der Gehirnstruktur, die den Versuchspersonen vorher nicht bekannt waren und rein zufällig während der MRT-Untersuchung im Rahmen der Studie auffallen. Es war bereits länger bekannt, dass mit besseren MRT-Geräten, durch die sich die Datenqualität und die Auflösung verbessern, eine höhere Chance besteht, solche nicht-bekanntes Veränderungen im Gehirn zu sehen, sobald Messungen zur Gehirnstruktur vorgenommen werden. Im Rahmen der größeren Kohortenstudien ist es nun möglich, das Auftreten solcher Zufallsbefunde in der Bevölkerung reliabler zu quantifizieren, wodurch beispielsweise die Häufigkeit für Phänomene wie die Läsionen der weißen Substanz des Gehirns besser abgeschätzt werden kann. Diese Läsionen nehmen typischerweise mit dem Lebensalter zu, hängen wahrscheinlich mit Veränderungen an den Blutgefäßen und damit der Blutversorgung des Gehirns zusammen und treten relativ häufig auf (Studien berichten ein Auftreten in bis zu 40 % der untersuchten Personen), haben aber bis heute keine eindeutig geklärte Relevanz für das Wohlbefinden und die kognitive Gesundheit. Andere Zufallsbefunde, wie beispielsweise Tumoren, sind erheblich seltener (unter 1 %), erfordern aber ein sofortiges medizinisches Handeln.⁴⁵ Aus diesem Grund haben alle größeren Studien, die solche Gehirndaten beinhalten und ein Erkennen solcher Zufallsbefunde ermöglichen, inzwischen definierte Vorgehensweisen, bei welcher Art von Zufallsbefund welche Schritte in die Wege geleitet werden.⁴⁶ Hierbei sind immer auch weitergehende ethische Abwägungen zu treffen, die von der Pflicht der die Studie betreuenden

⁴⁵ Vgl. Boutet et al. 2017; Vgl. Gibson et al. 2018; Vgl. Vernooij et al. 2007.

⁴⁶ Vgl. Langner et al. 2016.

ärztlichen Fachperson zum Erhalt der Gesundheit sowie zur Abwendung gesundheitlicher Schäden bis hin zur Selbstbestimmtheit und dem Recht auf Nichtwissen der Studienteilnehmer*innen reicht.⁴⁷ (vgl. auch den Abschnitt 2.3.2 »Nutzen und Schaden der Mitteilung von Zufallsbefunden« des ethischen Teils dieses Sachstandsberichts)

2.2 Aktuelle ausgewählte Felder neurowissenschaftlicher Forschung

Die bildgebenden Neurowissenschaften haben in verschiedenen Bereichen die Erforschung des menschlichen Gehirns beeinflusst und in den letzten 20–30 Jahren entscheidende neue Erkenntnisse überhaupt erst ermöglicht. Davon sollen hier beispielhaft vier Themen herausgegriffen und näher diskutiert werden.

2.2.1 *Gehirnnetzwerke*

Die Idee, dass verschiedene Bereiche des Gehirns zusammenarbeiten und sogenannte Netzwerke bilden, um eine bestimmte Aufgabe zu erfüllen, ist relativ früh in den modernen Neurowissenschaften des vergangenen Jahrhunderts verstärkt in den Blick genommen worden. Wenn man also über Funktionen wie Sprache, Arbeitsgedächtnis, räumliche Aufmerksamkeit oder Handlungsplanung spricht, sind daran immer mehrere Teile des Gehirns beteiligt, für jede dieser und vieler anderer Funktionen unterschiedliche. Innerhalb der Netzwerke erfüllt jede Gehirnregion eine bestimmte Teilfunktion der Informationsverarbeitung. Am Beispiel der Handlungsplanung, zum Beispiel das Greifen eines Gegenstands, lässt sich dies verdeutlichen: Nachdem visuelle Informationen über den Gegenstand wie Größe, Form und Position im Hinterhauptslappen verarbeitet wurden, wird in Regionen des Scheitellappens die Bewegung des Arms und der Hand geplant, in hinteren Anteilen des Stirnlappens der zeitliche Ablauf der einzelnen Bewegungsabläufe, bis schließlich die gesamte Information zur Ausführung an die primäre motorische Hirnrinde im hintersten Anteil des Stirnlappens weitergegeben wird, der die notwendigen Signale an die Nervenzellen im Rückenmark überträgt. Das Prinzip,

⁴⁷ Vgl. Borra and Sorensen 2011.

dass jede Aufgabe durch ein Netzwerk, also das Zusammenspiel verschiedener Gehirnregionen, ermöglicht wird, nennt man Integration. Das Konzept, dass diese Netzwerke mehr oder weniger unabhängig voneinander agieren können und die Teilfunktionen, die jede Gehirnregion ausübt, nennt man Segregation.⁴⁸ Die dynamische Anpassung an die äußeren Erfordernisse einer Aufgabe macht das Gehirn in der ausgewogenen Nutzung der Segregation und Integration sehr effizient, um unsere kognitiven Leistungen zu ermöglichen.⁴⁹ Entscheidend für diese Funktionsweise in Netzwerken ist die Kommunikation der beteiligten Gehirnregionen untereinander, die sogenannte Konnektivität. Diese beschreibt in Form der strukturellen Konnektivität die physischen Verbindungen der Gehirnregionen über Bündel von Nervenfasern miteinander sowie in Form der funktionellen Konnektivität die zeitlich koordinierte Aktivierung von nicht zusammenliegenden Gehirnregionen. Die Untersuchung der Konnektivität hat insbesondere in den letzten zwei Jahrzehnten aufgrund der neuen technischen Möglichkeiten deutlich an Bedeutung gewonnen, weil hierin die Basis der kognitiven Leistungen gesehen wird. Obwohl schon lange vermutet und immer wieder beschrieben⁵⁰, hat hier insbesondere die moderne Neurobildgebung die Theorien zu deren Störungen im Sinne einer Dyskonnektivität als relevantes Korrelat für verschiedene neurodegenerative oder psychiatrische Erkrankungen untermauert, wie z. B. Demenz, Morbus Parkinson, Depression oder Schizophrenie.⁵¹

Von den Methoden, die wesentlich zum Verständnis der Konnektivität von Gehirnetzwerken und damit zu einem besseren Verständnis der Organisationsprinzipien des Gehirns beigetragen haben, sind Methoden der MRT-Bildgebung sowie die MEG und EEG Techniken zu nennen. Insbesondere die Kombination dieser in ihrer räumlichen und zeitlichen Auflösung komplementären Techniken wird inzwischen immer stärker verfolgt, um eine möglichst ganzheitliche Sichtweise auf die Konnektivität der Gehirnetzwerke zu bekommen.⁵² Speziell die Untersuchung der Netzwerkaktivität in Ruhe (»Resting-State«) hat die Untersuchung der funktionellen

⁴⁸ Vgl. Sporns 2013.

⁴⁹ Vgl. Cohen and D'Esposito 2016.

⁵⁰ Vgl. Catani and ffytche 2005; Vgl. Mesulam 2015.

⁵¹ Vgl. Cronin-Golomb 2010; Vgl. Thiebaut de Schotten et al. 2015.

⁵² Vgl. Garces et al. 2016.

Konnektivität sehr stark beeinflusst. Da hierbei die Messung im normalen entspannten Ruhezustand erfolgt, ohne dass das Gehirn eine spezifische Aufgabe erfüllt, ist die Datenerhebung relativ leicht, auch in häufig etwas schwieriger zu untersuchenden Gruppen von Personen wie Kindern oder Patient*innen mit schwereren Erkrankungen. Die Untersuchungszeiten sind deutlich kürzer. Die Ruhenetzwerke gleichen zudem den aufgabenbasierten Netzwerken sehr stark.⁵³ Man kann sich dies vorstellen, als würde sich das Gehirn bereits im Ruhezustand auf die Erfüllung verschiedenster Aufgaben vorbereiten. Wenn dies von einem ähnlichen Grundaktivitätsniveau ausgehend passiert, ist ein Umstellen von Ruhe auf spezifische Aktivität deutlich schneller möglich. Ähnlich wie ein Fußballtorwart, der in Erwartung des Elfmeterschusses hin und her hüpf und dadurch die Muskeln bereits aktiviert hat, um dann schnellstmöglich dorthin zu springen, wo der Ball hinfliegt. Ein besonderes Netzwerk, das im Prinzip erst durch diese neue Art der funktionellen Ruheuntersuchung als solches entdeckt wurde, ist das sogenannte *Default Mode Netzwerk*. Dieses Netzwerk ist deswegen besonders, weil es aktiv ist, wenn alle anderen vorher beschriebenen aufgabenbasierten Netzwerke nicht aktiv sind und umgekehrt. Es umfasst insbesondere in der Mittellinie liegende Gehirnregionen des Stirn- und Scheitellappens und ist an selbstreflexiven Gedanken und Erlebnisverarbeitung beteiligt.⁵⁴ Die reduzierte Aktivität des Default Mode Netzwerks ist zwingende Voraussetzung für eine erfolgreiche kognitive Leistung während einer bestimmten Aufgabe. Kann das Default Mode Netzwerk nicht adäquat herunterreguliert werden, kommt es zu Einbußen in der Leistungsfähigkeit, ein Phänomen, das auch im normalen Alterungsprozess und im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen beobachtet wurde.⁵⁵

Auch die physischen Verbindungen der Netzwerkregionen untereinander kamen in den letzten zwei Jahrzehnten dank der Neurobildgebung verstärkt in den Fokus der Forschung. Mittels des *Diffusions-MRT* konnten die großen Faserbündel von Projektions-, Assoziations- und Kommissurenbahnen (also Bahnen, die das Gehirn mit dem Hirnstamm und Rückenmark, innerhalb einer Gehirnhälfte die Gehirnregionen untereinander oder Gehirnregionen der beiden Gehirnhälften miteinander verbinden) systematisch untersucht wer-

⁵³ Ibid.; Vgl. Laird et al. 2013.

⁵⁴ Vgl. Raichle 2015; Vgl. Raichle et al. 2001.

⁵⁵ Vgl. Greicius et al. 2004; Vgl. Ouchi and Kikuchi 2012; Vgl. Persson et al. 2014.

den. Hierbei wurden insbesondere durch Vergleiche mit klassischen anatomischen Studien an präparierten Gehirnen bekannte Faserbahnen reproduziert und teilweise in Vergessenheit geratene wiederentdeckt, z. B. der *Fasciculus occipitalis verticalis*, der im Hinterhauptslappen Teile der oberen und unteren visuellen Gehirnareale und damit verschiedener Funktionalitäten des Erkennens von Objekteigenschaften wie Farbe und Formen sowie Orientierung und Lage im Raum verbindet.⁵⁶ Und auch wenn man gerade im Bereich der anatomisch-orientierten Neurowissenschaften häufig der Annahme ist, dass größere Strukturen alle bereits vor langer Zeit entdeckt wurden, konnten sogar mit Hilfe der modernen Neurobildgebung trotz ihrer eingeschränkten räumlichen Auflösung neue Faserbahnen beschrieben werden, die bisher so nicht bekannt waren und erst durch diese Entdeckung auch in Gehirnpräparaten nachvollzogen werden konnten. Dazu gehört zum einen der *frontal aslant tract*, der im Stirnlappen Teile der motorischen Sprachregion (Broca-Sprachzentrum) im hinteren unteren Anteil des Stirnlappens mit Teilen der motorischen Gehirnrinde darüber verbindet⁵⁷ und in Bewegungs- und Handlungsplanung sowie Sprachfunktionen involviert ist⁵⁸. Zum anderen ist hier der »Sledge runner fasciculus« (»Schlittenkufen-Faserbahn«) zu nennen, der ähnlich wie der zuvor wiederentdeckte *Fasciculus occipitalis verticalis* (s.o.) in oberen und unteren Anteilen des Hinterhauptslappens gelegene höhere visuelle Gehirnregionen verknüpft, dabei allerdings deutlich weiter in Richtung der Gehirnmittellinie liegt und in räumliche Orientierung eingebunden ist.⁵⁹

Neuere Ansätze versuchen verstärkt, die Informationen der strukturellen und funktionellen Konnektivität als Beschreibungen der Zusammenarbeit der an einem Netzwerk beteiligten Gehirnregionen zusammenzuführen und zu verstehen, ob diese Beschreibungsebenen die gleichen oder unterschiedliche Erkenntnisse über die Netzwerkorganisation erbringen. Hierbei wird eine Herausforderung sehr deutlich, die sich häufig bei der Verknüpfung unterschiedlicher Datentypen zur Untersuchung des Gehirns ergibt, sei es bei der gemeinsamen Auswertung von EEG/MEG und MRT-Daten oder bei verschiedenen Modalitäten zur Untersuchung der Struktur, Funktion

⁵⁶ Vgl. Weiner et al. 2017; Vgl. Yeatman et al. 2014.

⁵⁷ Vgl. Catani et al. 2012.

⁵⁸ Vgl. Dick et al. 2019.

⁵⁹ Vgl. Koutsarnakis et al. 2019; Vgl. Vergani et al. 2014.

oder Konnektivität des Gehirns: Es muss eine Form der Parametrisierung der Daten gefunden werden, die für alle Datenquellen gleich ist. Hier hat sich für die Netzwerkanalyse in den letzten Jahren die Methode der Graphentheorie aus der Mathematik bzw. Ökonomie etabliert, die Netzwerke als mathematische Graphen beschreibt. Im Gehirn werden dadurch die Verbindungen, d. h. die Konnektivität zwischen zwei Gehirnregionen zu den Kanten der Graphen, während die Gehirnregionen die Knotenpunkte darstellen. Welche Konnektivität (strukturell oder funktionell) hier zugrunde gelegt wird, ist für diese abstrakte Darstellung unerheblich. Es lassen sich dadurch aber zusätzlich neue Erkenntnisse über die Gehirnorganisation gewinnen, wie z. B. ob bestimmte Gehirnregionen zentrale Knotenpunkte der Datenverarbeitung sind und ob es einzelne kleine Sub-Netzwerke gibt, die zunächst lokal arbeiten und sich dann erst wieder an die großen Datenverarbeitungsrouten anbinden.⁶⁰ Man kann sich dies wie eine Routenplanung auf einer Landkarte vorstellen: Es gibt die großen Autobahnen als Hauptverkehrsstrecken zwischen verschiedenen Städten, in jeder Stadt gibt es dann ein weit verzweigtes Netz aus kleineren Straßen, um Stadtteile oder Häuserblocks miteinander zu verbinden. Hinsichtlich der Dyskonnektivität als Grundlage für neurologische oder psychiatrische Erkrankungen bieten diese Ansätze zudem neue Erkenntnisse mit Blick auf die sogenannte Netzwerktopographie und damit das Zusammenspiel verschiedener funktioneller Netzwerke als Basis für Krankheitsverläufe wie z.B. Schizophrenie oder Depression.⁶¹

2.2.2 Gehirnalterung

Aufgrund der immer älteren Bevölkerung und des demographischen Wandels sowie dem Wunsch, möglichst gesund und fit alt zu werden, rückt auch die Veränderung des Gehirns im Alterungsprozess immer mehr in den Blick der neurowissenschaftlichen Forschung. Gerade die größeren Kohorten, auch mit Schwerpunkt auf ältere Versuchspersonen, haben hier neue Möglichkeiten geschaffen.

Basierend auf Neurobildgebungsbefunden zu funktionellen und strukturellen Veränderungen im Alterungsprozess konnte zunächst

⁶⁰ Vgl. Bassett and Bullmore 2017; Vgl. Sporns and Betzel 2016.

⁶¹ Vgl. Gong and He 2015; Vgl. van den Heuvel and Fornito 2014.

festgestellt werden, dass sich die Variabilität dieser Gehirnmaße im höheren Lebensalter deutlich erhöht. Während also bei jüngeren bis mittelalten Personen beispielsweise ein geringer, aber relativ konstanter Grad des Abbaus der grauen Substanz, in der die Nervenzellen sitzen, pro Jahr passiert, ist dies bei älteren Personen sehr viel variabler: Es gibt Personen, die sehr hohe Abbauraten haben, während sich bei anderen Personen im gleichen Zeitraum nur sehr wenig verändert. Gleiches gilt für die funktionellen Gehirnnetzwerke, die Konnektivitäten innerhalb und zwischen den Netzwerken werden deutlich variabler.⁶² Somit scheinen insbesondere im höheren Lebensalter andere Faktoren außer ›Alter‹ selbst eine relevante Rolle zu spielen, die erklären könnten, warum einige sehr alte Personen geistig noch sehr fit sind, während andere, noch nicht so alte Personen, bereits sehr viel mehr Einschränkungen haben. Dazu gehören neben genetischen Faktoren verschiedene Einflüsse aus der Umwelt und der eigene Lebensstil (s. nächsten Abschnitt 2.2.3).

Allerdings können trotz der erhöhten Variabilität grundsätzliche systematische altersbedingte Veränderungen beobachtet werden. Dies erscheint im Hinblick auf einen generellen Abbau der Gehirnschubstanz relativ klar und ist seit Längerem bekannt. Aber auch hier gibt es Regionen, die typischerweise stärker von Abbau betroffen sind als andere. Insbesondere die höheren kognitiven Assoziationsregionen im Scheitel-, Stirn- und Schläfenlappen bauen relativ früh und stärker ab. Dies sind auch die Hirnregionen, die sich evolutionär am stärksten weiterentwickelt haben und somit als letzte in der Ausprägung im menschlichen Gehirn dazugekommen sind und die als erste altersbedingte Veränderungen zeigen, die wiederum auch stärker voranschreiten (nach dem Prinzip: ›last in, first out‹).⁸⁴ Primäre Gehirnregionen zeigen eher später im Alterungsprozess Veränderungen.

Neuer sind die Erkenntnisse zur funktionellen Reorganisation der Gehirnnetzwerke im Alter. Hier ist besonders die Veränderung bereits im Ruhezustand (*Resting-State*) von Bedeutung. Über die gesamte erwachsene Altersspanne hinweg zeigen sich typischerweise Zunahmen der funktionellen Interaktion in Ruhe der aufgabenbasierten Netzwerke, während das prototypische Ruhenetzwerk, das *Default-Mode-Netzwerk*, gegenläufig eine Abnahme der Ruhekon-

⁶² Vgl. Mowinckel et al. 2012; Vgl. Scahill et al. 2003.

nektivität aufweist.⁶³ Somit haben die aufgabenbasierten Netzwerke mit höherem Alter bereits in Ruhe eine höhere Grundkommunikation, was eigentlich nicht erforderlich sein sollte, da in Ruhe keine spezifische Aufgabe gelöst wird. Dies könnte dazu führen, dass sie nicht mehr ausreichend flexibel reagieren können, wenn dann eine Aufgabe gelöst werden muss und somit die entsprechende kognitive Leistung im höheren Alter schlechter wird. Hierbei wird davon ausgegangen, dass dies durch eine nicht mehr ausreichende kognitive bzw. Gehirn-Reserve bedingt ist, d. h. die Kapazität des Gehirns, noch zusätzliche Ressourcen abzurufen, um die kognitive Leistungsfähigkeit aufrecht zu erhalten, verringert ist.⁶⁴

In welcher Form zusätzliche Ressourcen für eine adäquate kognitive Leistung abgerufen werden können, konnte mit Hilfe der Neurobildgebung gezeigt werden. Eine wegweisende Studie hierzu konnte beispielsweise zeigen, dass ältere Personen bei einer Arbeitsgedächtnisaufgabe vermehrt symmetrische Gehirnregionen in beiden Gehirnhälften aktivieren, während eine solche Aufgabe bei jüngeren Menschen typischerweise stärker Regionen in der linken Gehirnhälfte nutzt. Zusätzlich konnte diese Studie zeigen, dass insbesondere vordere Gehirnregionen, also Regionen im Stirnlappen, zusätzliche rekrutiert werden.⁶⁵ Diese Zusatzrekrutierung tritt besonders bei älteren Personen auf, die eine sehr gute kognitive Leistungsfähigkeit abrufen können, und wird somit als erfolgreiche Kompensation des Gehirns von anderweitig nicht ausreichender Aktivität zur Aufrechterhaltung der Funktionalität bis ins hohe Alter interpretiert.⁶⁶ Aus diesen und anderen Studien haben sich prominente Theorien zur Reorganisation der Gehirnetzwerke im Alter entwickelt. Die zusätzliche Rekrutierung von Regionen insbesondere im Stirnlappen wurde als Reaktion auf Aktivitätsverluste in hinteren Regionen des Gehirns, also des Hinterhaupts- und Scheitellappens, und damit kompensatorische Verschiebung von Aktivität in vordere Gehirnregionen interpretiert und ist jetzt als »*Posterior-to-anterior Shift in Aging*« (PASA)-Theorie bekannt.⁶⁷ Die verstärkte beidseitige Rekrutierung von Gehirnregionen für kognitive Leistungen, die bei jüngeren Per-

⁶³ Vgl. Hill et al. 2010.

⁶⁴ Vgl. Stern 2012; Vgl. Stern et al. 2020.

⁶⁵ Vgl. Reuter-Lorenz et al. 2000.

⁶⁶ Vgl. Cabeza et al. 2002.

⁶⁷ Vgl. Davis et al. 2008.

sonen typischerweise lateralisiert Regionen in einer Gehirnhälfte betrifft, wurde als »*hemispheric asymmetry reduction in older adults*« (HAROLD)-Theorie zusammengefasst.⁶⁸ Insgesamt sind diese und andere Mechanismen als Möglichkeit des Gehirns zu sehen, basierend auf den genetischen Voraussetzungen auf die verschiedensten Einflüsse auf den Alterungsprozess wie beispielsweise Einflüsse der Umwelt oder des Lebensstils zu reagieren, und sich gegen solche zu schützen. Diese »*Scaffolding Theory of Aging and Cognition*« (STAC) beschreibt dieses komplexe Zusammenspiel der verschiedenen relevanten Faktoren der Alterung des Gehirns und der kognitiven Leistungen.⁶⁹

2.2.3 Gehirn, Genetik und Umwelt

Insbesondere in den letzten fünf bis 10 Jahren sind die äußeren Einflüsse auf das Gehirn verstärkt in den Fokus des Forschungsinteresses gerückt. Da jeder einzelne dieser Einflüsse häufig sehr klein ist und zur Detektion solch kleiner Effekte große Fallzahlen notwendig sind, wurde dies durch die Verfügbarkeit großer populationsbasierter Kohortenstudien mit tausenden von Versuchspersonen möglich. Insgesamt erklären diese Faktoren aus Genetik und Umwelt Teile der normalen Variabilität zwischen Menschen in der allgemeinen Bevölkerung. Der Anteil verschiedener Einflussfaktoren wiederum kann sehr unterschiedlich sein, bei den meisten sind es wenige einstellige Prozent der Varianz, die aufgeklärt werden. In einer breit angelegten Analyse des Zusammenhangs zwischen verschiedensten Einflussfaktoren der Umwelt und des Lebensstils mit Gehirnphänotypen konnte in der populationsbasierten UK-Biobank-Kohorte an 5.000 Proband*innen gezeigt werden, dass die Variabilität in der Konnektivität der Gehirnetzwerke besonders stark durch die allgemeine körperliche Physis sowie den Lebensstil beeinflusst wird.⁷⁰ In einer Analyse der Proband*innen der 1000BRAINS-Studie konnte zu der durch Lebensstil erklärten Varianz der Gehirnphänotypen gezeigt werden, dass verschiedene protektive und negative Lebensstil-Faktoren wie Rauchen, Alkoholkonsum, sportliche Aktivität und soziale

⁶⁸ Vgl. Cabeza 2002.

⁶⁹ Vgl. Park and Reuter-Lorenz 2009; Vgl. Reuter-Lorenz and Park 2014.

⁷⁰ Vgl. Miller et al. 2016.

Integration als gesamtes Lebensstilrisiko die Gehirnstruktur und funktionelle Konnektivität beeinflussen. Neben dem Gesamtrisiko trugen insbesondere soziale Integration zu einem Erhalt und körperliche Aktivität und Alkoholkonsum zu einem regionalen Verlust an Gehirnschubstanz bei, während der Faktor Rauchen sich besonders deutlich auf die funktionelle Konnektivität auswirkte.⁷¹ Auch die Auswirkungen von Übergewicht und übermäßigem Körperfettgehalt ist bereits länger eine relevante Frage, bei der sich beispielhaft die Bedeutung von ausreichend großen Stichproben der großen Kohorten zeigt. Während frühere Studien teilweise klare negative Zusammenhänge und teilweise keine Effekte zeigten, konnten in einer kürzlich veröffentlichten Studie auf Basis der UK-Biobank-Kohorte sowohl positive als auch negative Assoziationen des Körpergewichts und -fettgehalts mit der Feinstruktur der weißen Substanz des Gehirns, in der Nervenfasern verlaufen, gezeigt werden.⁷² Die große Anzahl von über 12.000 Versuchspersonen lässt eine solche Studie als ausreichend groß erscheinen, um derartige Effekte zu finden und zeigt beispielhaft, dass die Zusammenhänge zwischen Lebensstil und Gehirnphänotypen komplex und noch unzureichend verstanden sind und weitergehende Analysen in diesem noch eher jüngeren Feld epidemiologisch motivierter Neurowissenschaften notwendig sind. Ähnlich oder wohl noch komplexer verhält es sich mit dem Zusammenhang zur Umwelt, z. B. zu Feinstaubbelastung, Lärm oder urbane Umgebungsstruktur. Hier sind die verfügbaren Studien spärlicher, selbst bei den großen Kohorten, da die Erhebung solcher Daten sehr aufwendig ist. Bisherige Erkenntnisse beziehen sich hauptsächlich auf globale Veränderungen des Gesamthirnvolumens und genereller Kognition bzw. die mögliche Auswirkung auf die Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen wie Demenz.⁷³ Neuere Arbeiten versuchen, dies auf regionale Veränderungen der Gehirnstruktur und spezifische kognitive Leistungen zu beziehen und geben Hinweise darauf, dass die regionalen Veränderungen durch Feinstaub die Effekte der normalen Alterung, wie den PASA-Effekt (s. o.), im Sinne einer beschleunigten Alterung verstärken.⁷⁴ Weitere Analysen sind auch hier erforderlich, um in sehr großen Kohorten wie der NAKO

⁷¹ Vgl. Bittner et al. 2019.

⁷² Vgl. Dekkers et al. 2019.

⁷³ Vgl. Power 2020; Vgl. Power et al. 2018.

⁷⁴ Vgl. Nussbaum et al. 2020.

Gesundheitsstudie Auswirkungen solcher Umwelteffekte wie die von Feinstaub zu verbessern.

Auch die Erforschung der genetischen Faktoren, die zum einen mit neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen, aber auch mit der normalen Variabilität von Gehirnstruktur und Konnektivität assoziiert sind, hat in den letzten Jahren durch die großen Kohorten deutliche Fortschritte erzielen können und ein neues Feld, namentlich die bildgebende Genetik (*»Imaging Genetics«*) hervorgebracht. Insbesondere das ENIGMA-Konsortium und dessen Arbeitsgruppen mit verschiedenen Schwerpunkten haben hier durch die gemeinsame Analyse vieler verschiedener Großkohorten Analysen in Zehntausenden von Versuchspersonen ermöglicht. Dadurch konnten beispielsweise sehr seltene genetische Varianten, wie z. B. Variationen in der Kopienanzahl einer genetischen Sequenz in einer Gesamtgruppe von über 45.000 Personen in Zusammenhang mit Gehirnstruktur und Kognition gebracht werden.⁷⁵ Eine andere Studie an über 50.000 Personen konnte die genetischen Faktoren, die in Zusammenhang mit der Varianz der Dicke der grauen Substanz des Gehirns sowie der Oberflächengröße des Gehirns, identifizieren.⁷⁶

2.2.4 Prädiktion aus Neurobildgebungsdaten

Ein relativ neues Einsatzgebiet in der Neurobildgebung, das insbesondere durch die freie Verfügbarkeit größerer Datensätze mit hunderten bis tausenden von Proband*innen ermöglicht wurde, ist, aus Mustern von strukturellen oder funktionellen Charakteristika des Gehirns Vorhersagen über kognitive Leistungen, Krankheiten oder sogar das Alter zu treffen.

Eine bereits sehr weit fortgeschrittene Technik betrifft hierbei die Vorhersage des so genannten chronologischen Alters (also des Lebensalters gemäß Geburtsdatum) anhand des Gehirnalters, also der für dieses Alter typischen Form und Größe des Gehirns bzw. von Bereichen des Gehirns. Diese Altersschätzung beruht insbesondere auf strukturellen Neurobildgebungsdaten. Anhand großer Kohorten wird ein maschineller Lernalgorithmus trainiert, der die typischen Strukturen des Gehirns für verschiedene Altersstufen lernt und dann

⁷⁵ Vgl. van der Meer et al. 2019.

⁷⁶ Vgl. Grasby et al. 2020.

auf bis dahin nicht-gesehene Gehirne anwendet, um für dieses neue Gehirn anhand der erlernten Muster das Alter vorherzusagen. Dies alleine könnte für Altersbestimmungen bei Personen, bei denen das Alter nicht bekannt ist, theoretisch genutzt werden. Da allerdings Altersbestimmungen aus Röntgenaufnahmen von Knochen relativ genau sind, ist diese Option nicht von primärem Interesse. Neurowissenschaftlich spannend ist aber die Möglichkeit, anhand der Abweichung des geschätzten vom echten Alter zu untersuchen (d. h. wenn die Person jünger oder älter geschätzt wird, als sie wirklich ist), was diese Differenz ausmacht.⁷⁷ Dafür kommen beispielsweise genetische oder Umweltfaktoren, aber auch der Lebensstil in Frage (s. Kapitel 2.2.3). Beispielsweise konnte ein Zusammenhang mit dieser Abweichung vom vorhergesagten Alter mit einem der genetischen Hauptfaktoren für die Alzheimer-Demenz (APOE e4) nachgewiesen werden⁷⁸. Musikalität⁷⁹, Meditation⁸⁰ oder gesunde Ernährung und gut erhaltene Organfunktionen⁸¹ scheinen zu einer jüngeren Schätzung der Versuchspersonen zu führen, das Gehirn wird also anscheinend vor dem normalen Alterungsprozess geschützt. Krankheiten wie Typ II Diabetes oder Schizophrenie wiederum führen eher zu einer vorgealterten Gehirnschätzung,⁸² während für Personen mit Depression keine solche Veränderung gefunden werden konnten.⁸³ Während diese Arbeiten alle auf der Vorhersagbarkeit basierend auf MRT-Daten beruhen, nutzen neuere Ansätze auch andere Quellen, wie beispielsweise EEG⁸⁴ oder auch eine Kombination aus strukturellen und funktionellen Gehirndaten.⁸⁵

Diese Technik der Vorhersagbarkeit aus Gehirndaten wurde auch für Fragestellungen psychosozialer Störungen, wie beispielsweise der Frage, ob Gewalttäter rückfällig werden können, eingesetzt. Eine Arbeit konnte zeigen, dass die Vorhersagbarkeit des Rückfalls mit Hilfe eines zuvor anhand von inhaftierten Straftätern trainierten Algorithmus zur Vorhersagbarkeit des Gehirnalters in einer neuen

⁷⁷ Vgl. Franke and Gaser 2019.

⁷⁸ Vgl. Lowe et al. 2016; Vgl. Scheller et al. 2018.

⁷⁹ Vgl. Roggenmoser et al. 2018.

⁸⁰ Vgl. Luders et al. 2016.

⁸¹ Vgl. Franke et al. 2014.

⁸² Vgl. Koutsouleris et al. 2014.

⁸³ Vgl. Besteher et al. 2019; Vgl. Nenadic et al. 2017.

⁸⁴ Vgl. Al Zoubi et al. 2018.

⁸⁵ Vgl. Liem et al. 2017.

Gruppe von Straftätern möglich war.⁸⁶ Eine andere Arbeit kombinierte klassische Faktoren zur Vorhersagbarkeit des Rückfallrisikos mit Gehirnbildaten zum regionalen Blutfluss und konnte dadurch die Genauigkeit der Vorhersage deutlich erhöhen.⁸⁷ In einer weiteren Studie konnten jugendliche Straftäter mit unterschiedlichen psychopathischen Eigenschaften anhand der Unterschiede in bestimmten Gehirnregionen mit einer recht hohen Genauigkeit von nicht-auffälligen Jugendlichen sowie untereinander unterschieden werden.⁸⁸ Diese und andere Beispiele zeigen, dass hier ein relativ junges Feld entstanden ist, das Aufmerksamkeit in der praktischen juristischen Anwendbarkeit erhalten hat. Fragen, ob solche Art Vorhersagbarkeit in entsprechenden Gerichtsverfahren nutzbar sein könnte und sollte, werden in einem ebenfalls recht neuen Feld, dem *NeuroLaw*, aus rechtlicher und ethisch-moralischer Perspektive beleuchtet.⁸⁹

Diese Beispiele sollen hier aufzeigen, dass die Prädiktion von Verhalten oder anderen Merkmalen aus Gehirndaten sicherlich erst am Beginn steht. Die modernen Methoden des maschinellen und tiefen Lernens werden hier in den nächsten Jahren weitere Anwendungs- und Forschungsfelder eröffnen.

3. Neurobildung in der exemplarischen klinischen Anwendung

Aus den vielfältigen klinischen Anwendungen sollen im Folgenden exemplarisch die Bedeutung der Neurobildung für die Diagnostik, Therapie und Rehabilitation des Schlaganfalles sowie neurodegenerativer Erkrankungen am Beispiel der Parkinsonsindrome dargestellt werden.

⁸⁶ Vgl. Kiehl et al. 2018.

⁸⁷ Vgl. Delfin et al. 2019.

⁸⁸ Vgl. Steele et al. 2017.

⁸⁹ Für eine Übersicht vgl. Tortora et al. 2020; *ibid.*; Vgl. zweiter Teil (Rechtliche Aspekte) des vorliegenden Sachstandsberichts.

3.1 Schlaganfall

Die moderne Neurobildgebung ist in der Diagnostik des akuten Schlaganfalls unentbehrlich geworden. Sie liefert Informationen über die pathophysiologische Grundlage des neurologischen Defizits einschließlich des Ausschlusses oder Vorhandensein einer Blutung, des Ortes eines Gefäßverschlusses, der Größe des Infarktkerns und des minderperfundierten, potenziell bedrohten Hirngewebes, der sogenannten Penumbra. CT und MRT haben komplementäre Stärken bei der Aufdeckung der Schlaganfallphysiologie. Mit dem Nicht-Kontrast-CT kann eine parenchymale Blutung definitiv identifiziert werden.⁹⁰ Auch die MRT kann mit hoher Zuverlässigkeit parenchymale Blutungen erkennen, insbesondere wenn suszeptibilitätsgewichtete Bildgebungssequenzen verwendet werden. Nach der klinischen Feststellung des neurologischen Defizits ist die Identifizierung des für den Schlaganfall verantwortlichen Gefäßverschlusses für das weitere Vorgehen essenziell. Dies kann mit einer *CT- oder MR-Angiographie* (CTA/MRA) erfolgen. Mit moderner Multidetektor-CT-Technologie kann das arterielle System vom Aortenbogen bis zum Scheitelpunkt in weniger als einer Minute dargestellt werden. Die Zuverlässigkeit der CTA ist mit einer Sensitivität und Spezifität von >95 % im Vergleich zur digitalen Subtraktionsangiographie sehr hoch.⁹¹ Moderne CT-Scanner ermöglichen eine schnelle Rekonstruktion und Präsentation der Bilder sowie die direkte Visualisierung des Embolus als Ursache für einen Hirnarterienverschluss. Die Länge des Embolus kann dabei prognostische Informationen über die Wirksamkeit der Thrombolysetherapie liefern.⁹² Die vaskuläre Bildgebung mittels MRT ist ebenfalls hilfreich, wenn auch weniger zuverlässig als die CTA. Mit der dreidimensionalen Time-of-Flight MRA des intrakraniellen Blutkreislaufes können proximale Verschlüsse der Hauptarterien mit einer Sensitivität von ca. 85 % und einer Spezifität von über 90 % identifiziert werden.⁹³

⁹⁰ Vgl. Warner et al. 2019.

⁹¹ Vgl. Bash et al. 2005; Vgl. Deipolyi et al. 2012.

⁹² Vgl. Kamalian et al. 2013; Vgl. Yoo et al. 2013.

⁹³ Vgl. Bash et al. 2005.

3.1.1 *Bildgebung des Infarktkerns und der Penumbra*

Die Bildgebung des frühen Infarktkerns gehört zu den wichtigsten Faktoren zur Beurteilung der Prognose und zur Steuerung der Behandlung. Bei einem akuten Hirninfarkt durch Verschluss einer Hirnarterie, z. B. der *Arteria cerebri media*, sind der Infarktkern und die Penumbra keine unabhängigen Parameter, sondern durch den Kollateralkreislauf miteinander verbunden. Wenn der Infarktkern klein ist, ist die Penumbra groß und umgekehrt. Daher kann aus der Darstellung des Kerns auf die Größe der Penumbra geschlossen werden. Die Kerngröße gibt dabei nicht nur Aufschluss über die wahrscheinliche minimale Endgröße des Infarktes, sondern ist auch ein indirektes Maß für den Kollateralkreislauf. Ein kleiner Kern ist ein zuverlässiger Marker für einen guten Kollateralkreislauf. Wegen der kritischen Natur dieser Information ist es wichtig, dass die Messung des Infarktkerns möglichst früh und genau ist. Die *Diffusions-MRT* (DWI) ist sehr zuverlässig und die beste verfügbare Methode für die Früherkennung und Darstellung des Infarktkerns. Sie ist fast 100 % sensitiv und spezifisch in der Diagnose des akuten Schlaganfalls und ist der CT deutlich überlegen.⁹⁴ Ein akuter Infarkt erzeugt eine kontrastreiche DWI Signaländerung, deren Volumen relativ einfach zu quantifizieren ist. Das CT ist zwar auch relativ spezifisch für einen Infarkt, wenn eine Hypodensität deutlich sichtbar ist, aber solche Veränderungen treten erst später im Verlauf auf. Mit der *CT-Perfusion* ist eine reliable Abbildung des frühen Infarktkerns nur dann möglich, wenn es keinen oder nur einen geringen Kollateralkreislauf gibt.

Studien mittels Diffusions- und Perfusions-MRT haben ergeben, dass ein erheblicher Anteil der Patient*innen viele Stunden nach dem Auftreten von Schlaganfallssymptomen einen kleinen Infarktkern und eine große Penumbra, ein sogenanntes *Diffusions-/Perfusions-Mismatch* (DWI/PWI-Mismatch), aufweist. In einer Studie an 56 Schlaganfallpatient*innen, die sich 3–6 Stunden nach Schlaganfallbeginn vorstellten, wiesen 77 % der Patient*innen ein großes DWI/PWI-Mismatch von 50 % des DWI-Läsionsvolumens auf.⁹⁵ Eine weitere Studie an 109 Patient*innen mit Schlaganfällen fand, dass über die Hälfte von ihnen nach 9 Stunden noch ein DWI/PWI-Mismatch

⁹⁴ Vgl. Schellinger et al. 2010.

⁹⁵ Vgl. Ribo et al. 2005.

Volumen von 160 % oder mehr aufwiesen.⁹⁶ Die Feststellung, dass ein großer Teil der Patient*innen viele Stunden nach dem Auftreten der Schlaganfallsymptome ein großes Diffusions-/Perfusions-Mismatch aufweist, zeigt, dass es erhebliche Unterschiede in den Infarkt-wachstumsraten gibt und die Bildgebung daher essenzielle Informationen für Therapie und Prognose liefert.

3.1.2 Bildgebung und Zeitpunkt des Schlaganfallbeginns

Eine weitere wichtige Anwendung der Bildgebung ist die Verwendung der MRT zur Abschätzung des Zeitpunkts des Schlaganfallbeginns bei Patient*innen mit unbekanntem Beginn der klinischen Symptomatik, z. B. bei Auftreten während des Schlafes. Dieser Ansatz macht sich die Beobachtung zunutze, dass FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*) Signalveränderungen mehrere Stunden nach der Änderung des Diffusionssignals sichtbar werden. Das Vorhandensein dieses sog. DWI-FLAIR-Mismatch wurde zunächst in einer retrospektiven Studie bei Patient*innen mit einem Symptombeginn innerhalb von 4,5 Stunden identifiziert.⁹⁷ Daraufhin konnte in einer prospektiven klinischen Studie gezeigt werden, dass Patient*innen mit akutem Schlaganfall und unbekanntem Zeitpunkt des Symptombeginns bei entsprechendem DWI-FLAIR-Mismatch therapeutisch signifikant von einer intravenösen Thrombolyse mit Alteplase profitieren.⁹⁸ Die Bildgebung bestimmt damit das therapeutische Vorgehen bei Schlaganfällen, mit denen die zu behandelnde Person aufwacht und der Zeitpunkt des Symptombeginns unklar ist. Die Bildgebung des akuten ischämischen Schlaganfalls mit CT und MRT liefert in der Klinik wichtige diagnostische und prognostische Informationen, die von großer Bedeutung für Therapieentscheidungen sind. Die beiden Modalitäten liefern dabei komplementäre Informationen zum strukturellen und funktionellen Zustand des Gehirns der zu behandelnden Person.

⁹⁶ Vgl. Copen et al. 2009.

⁹⁷ Vgl. Thomalla et al. 2011.

⁹⁸ Vgl. Thomalla et al. 2018.

3.1.3 *Bildgebung und Funktionserholung nach Schlaganfall*

Die Neurobildgebung kann auch relevante Information für die Vorhersage der funktionellen Erholung und des langfristigen Ergebnisses nach einem Schlaganfall liefern. Die strukturelle MRT Bildgebung des initialen Infarkt volumens, gemessen innerhalb von 72 Stunden nach Beginn des ischämischen Schlaganfalls hat sich neben Alter und NIHSS-Score als unabhängiger Prädiktor für das klinische Ergebnis nach 90 Tagen gezeigt.⁹⁹ Die Prognose hängt ferner von der Lokalisation der ischämischen Hirnschädigung ab. In der inneren Kapsel gelegene Läsionen haben eine schlechtere Prognose für die Wiederherstellung der Handmotorik nach einem Jahr als Schlaganfälle in der *Corona radiata* oder dem motorischen Kortex und der Nachweis eines Hirnödems prognostiziert ein schlechtes Outcome bei nicht-lakunärem ischämischem Schlaganfall.¹⁰⁰

Hochauflösende strukturelle MRT-Sequenzen identifizieren selbst kleinste Schlaganfallläsionen, aber der Zusammenhang von Läsionsgröße und klinischem Defizit ist wesentlich von der Lage der Läsion abhängig. Kleine Läsionen der subkortikalen weißen Substanz oder des Hirnstamms können überproportionale klinische Ausfälle hervorrufen. Die Beteiligung des kortikospinalen Traktes durch die ischämische Läsion ist ein besonders wichtiger Faktor, der die motorische Erholung der oberen Gliedmaßen einschränkt.¹⁰¹ Hämorrhagische Transformation des Infarktes, visualisiert mittels T2*-gewichteter MRT-Sequenzen ist ein Biomarker für ein potenziell schlechtes Outcome.¹⁰² Auch klinisch asymptomatische Blutungen scheinen ein Prädiktor für ein schlechtes Outcome zu sein.¹⁰³

Die *diffusionsgewichtete Bildgebung* (DWI) bietet ein frühes und sensitives Maß für die Größe und Lage von ischämischen Hirnläsionen. Die Wahrscheinlichkeit, ein ausgezeichnetes neurologisches Ergebnis zu erreichen, verringert sich erheblich mit dem Wachstum des DWI Infarkt volumens in den ersten 5 Tagen nach ischämischem Schlaganfall.¹⁰⁴ Die *Diffusions-Tensor-Bildgebung* (DTI) kann auch zum Nachweis der Schädigung des kortikospinalen Traktes bei Schlag-

⁹⁹ Vgl. Vogt et al. 2012.

¹⁰⁰ Vgl. Schiemanck et al. 2008; Vgl. Battey et al. 2014.

¹⁰¹ Vgl. Lindenberg et al. 2010.

¹⁰² Vgl. Strbian et al. 2011.

¹⁰³ Vgl. Park et al. 2012.

¹⁰⁴ Vgl. Hand et al. 2006.

anfällen mit motorischen Defiziten eingesetzt¹⁰⁵ und zur Vorhersage des Langzeitverlaufs verwendet werden. Die anfängliche Faserzahlreduktion des betroffenen kortikospinalen Traktes zeigte sich neben Alter und klinischen Scores als ein unabhängiger Prädiktor für die Vorhersage des motorischen Ergebnisses.¹⁰⁶ Das Ausmaß der Schädigung des kortikospinalen Traktes nach einem *Corona-Radiata*-Infarkt korreliert mit der motorischen Funktion der betroffenen Hand sechs Monate später.¹⁰⁷ Anterograde und retrograde Degenerationen des Pyramiden-Traktes nach Schlaganfall können mittels DTI sichtbar gemacht werden und gehen einher mit einer Verschlechterung motorischer Funktionen. Ein Modell, das auf den Ergebnissen von 11 Studien entwickelt wurde, zeigte, dass der DTI Parameter *fraktionale Anisotropie* (FA) ein signifikanter Prädiktor für die motorische Erholung der oberen Gliedmaßen nach ischämischem Schlaganfall ist.¹⁰⁸ Die Effizienz und das individuelle Genesungspotenzial einer rehabilitativen Therapie können aus DTI-Parametern einzelner Fasertrakte und der Kombination mehrerer Fasertrakte vorhergesagt werden.¹⁰⁵ Auch nicht-motorische Bahnen können mittels DTI untersucht und ihre Schädigung mit höheren Hirnfunktionen korreliert werden. So sind niedrigere FA-Werte im *Fasciculus arcuatus* der linken Hemisphäre mit einer Sprachverständnisstörung assoziiert¹⁰⁹ und die Erholung der Aphasie ist besser, wenn sich der linke *Fasciculus arcuatus* mittels DTI intakt darstellen lässt.¹¹⁰ Diese Befunde zeigen, dass die strukturelle Konnektivität in Netzwerken, gemessen mit DTI, wahrscheinlich wichtiger für die Funktionserholung nach Schlaganfall ist als das Ausmaß der primären strukturellen Läsion. Trotz dieser vielversprechenden Ergebnisse reichen die einzelnen Marker für die strukturelle Integrität (CT, MRI und DT) nicht aus, um eine zuverlässige Erholung nach einem Schlaganfall vorherzusagen. Ihre Aussagekraft kann durch die Hinzunahme funktioneller Biomarker verbessert werden.¹¹¹ Die funktionelle Konnektivität zwischen kortikalen und subkortikalen Komponenten von neuronalen Netzwerken bestimmt die Fähigkeit zur Reorganisation und Erholung. Die Visualisierung

¹⁰⁵ Vgl. Jang 2010.

¹⁰⁶ Vgl. Bigourdan et al. 2016.

¹⁰⁷ Vgl. Radlinska et al. 2010.

¹⁰⁸ Vgl. Kumar et al. 2016.

¹⁰⁹ Vgl. Lindenberg et al. 2012.

¹¹⁰ Vgl. Kim and Jang 2013.

¹¹¹ Vgl. Kim and Winstein 2017.

der gestörten Interaktion in funktionellen Netzwerken und deren Reorganisation nach fokaler Hirnschädigung ist die Domäne der funktionellen Neurobiologie. Insbesondere die fMRT hat unsere Erkenntnisse über die neuronalen Mechanismen, die der Reorganisation des Gehirns nach einem Schlaganfall zugrunde liegen, stark erweitert. Mehrere fMRT-Studien bei Patient*innen mit einem motorischen Schlaganfall haben gezeigt, dass die Aktivierungen nicht nur in Netzwerken der betroffenen Hemisphäre, sondern auch in denen der nicht betroffenen Hemisphäre verändert sind.¹¹² Eine stärkere Rekrutierung der nicht betroffenen Hemisphäre ist innerhalb der ersten Woche nach dem Schlaganfall zu beobachten und tritt vor allem bei schwerer betroffenen Patient*innen auf.¹¹³ Im Gegensatz dazu ist die Aktivität in der betroffenen Hemisphäre in den ersten Tagen nach dem Schlaganfall meist verringert. Ähnliche Effekte wurden auch für andere Funktionssysteme berichtet, z. B. für das Sprachsystem bei Patient*innen mit Aphasie.¹¹⁴ Im motorischen System korrelieren erste Anstiege der Hirnaktivität mit einer funktionellen Erholung.¹¹⁵ Längsschnittstudien haben gezeigt, dass diese Aktivitätssteigerungen ein vorübergehendes Phänomen bei Patient*innen darstellen, die sich 3 Monate später funktionell gut erholen.¹¹⁶ Bei Patient*innen mit persistierenden Defiziten bleibt in der Regel eine Überaktivität der nicht betroffenen Hemisphäre erhalten.¹¹⁷

Um die Rolle eines bestimmten Areals für das gesamte Netzwerk zu analysieren, haben sich rechnerische Modelle der Konnektivität als nützlich erwiesen.¹¹⁸ Die Anwendung von *dynamischer kausaler Modellierung* (DCM)¹¹⁹ auf fMRT-Daten von Patient*innen, die mehrere Wochen nach erlittenem Schlaganfall Bewegungen mit ihrer betroffenen Hand ausführten, zeigte, dass der nicht betroffene primäre motorische Kortex einen hemmenden Einfluss auf die Aktivität des betroffenen motorischen Kortex ausübt, wobei stärker beeinträchtigte Patient*innen eine größere Hemmung aufwiesen und eine

¹¹² Vgl. Rehme et al. 2012.

¹¹³ Vgl. Rehme et al. 2011.

¹¹⁴ Vgl. Stockert et al. 2020.

¹¹⁵ Vgl. Rehme et al. 2011.

¹¹⁶ Vgl. Grefkes and Fink 2014.

¹¹⁷ Vgl. Wang et al. 2012.

¹¹⁸ Vgl. Grefkes and Fink 2014.

¹¹⁹ Vgl. Friston et al. 2003.

schlechtere Erholung zeigten.¹²⁰ Im Gegensatz dazu waren stärkere Zunahmen der Konnektivität zwischen prämotorischen Arealen und dem motorischen Kortex der betroffenen Hemisphäre mit einer guten motorischen Erholung assoziiert. Ein gutes motorisches Ergebnis nach Schlaganfall ist demnach mit der Wiederherstellung einer zur betroffenen Hemisphäre lateralisierten Netzwerkkonfiguration verbunden und ähnelt damit der Situation, die bei gesunden Proband*innen beobachtet wird.¹²¹ Bei Patient*innen mit guter Funktionserholung kann jedoch auch die gesunde Hemisphäre einen unterstützenden Einfluss ausüben.¹²²

Die Erholung von schlaganfallbedingten Beeinträchtigungen steht in engem Zusammenhang mit Netzwerkveränderungen, die mit der funktionellen Bildgebung zunehmend genauer charakterisiert werden können. Eine Kombination von strukturellen und funktionellen Bildgebungsverfahren verbessert die Vorhersage des motorischen Outcomes nach Schlaganfall: Läsionen werden mit T1-gewichtetem MRT kartiert, DWI mit DTI misst die strukturelle Konnektivität sowie die Intaktheit des kortikospinalen Traktes, fMRI im Ruhezustand nach Schlaganfall misst die funktionelle Konnektivität zwischen den verschiedenen Regionen eines Netzwerks und Aktivierungs-fMRT zeigt die Regionen an, die an einer Funktion beteiligt sind, auch wenn aufgrund einer Schädigung der primären Zentren alternative Regionen rekrutiert werden.¹²³ Diese Kombination von Bildgebungsmarkern erlaubt die Einteilung von Patient*innen in verschiedene Untergruppen in Bezug auf den wahrscheinlichen Ausgang und kann bei der Auswahl spezifischer Therapiestrategien in der Rehabilitation genutzt werden.

Die meisten fMRT-Studien zeigen die Rekrutierung eines weit verbreiteten bihemisphärischen Netzwerkes bei aktiven oder passiven Bewegungen. Veränderungen werden in der geschädigten und der nicht geschädigten Hemisphäre beobachtet, aber die ipsilaterale Aktivierung des motorischen Kortex ist nach der Erholung vom Schlaganfall konsistent stärker für die Bewegung paretischer Finger. Bewegungen der nicht betroffenen Hand gehen wie bei gesunden Proband*innen mit einer Aktivierung der nicht geschädigten Groß-

¹²⁰ Vgl. Grefkes et al. 2008.

¹²¹ Vgl. Grefkes and Fink 2014; Vgl. Wang et al. 2011.

¹²² Vgl. Pool et al. 2018.

¹²³ Vgl. Horn et al. 2016.

hirnrinde einher. Zusätzlich ist das Ausmaß der Aktivierung im motorischen Kortex vergrößert und erstreckt sich normalerweise auf den prämotorischen und den insulären Kortex, was die Bedeutung der ipsilateralen kortikalen Rekrutierung bei der motorischen Erholung unterstreicht.¹²⁴

3.1.4 MEG und Schlaganfall

Im Vergleich zu MRT und CT spielen MEG und EEG eine untergeordnete Rolle bei der Untersuchung von Patient*innen mit Schlaganfällen. Prinzipiell eignet sich die MEG gut für die Analyse neurophysiologischer Veränderungen nach einem Schlaganfall, da die MEG Signale im Gegensatz zur fMRT nicht primär von hämodynamischen Veränderungen abhängig sind, sondern direkt die neuronale Aktivität messen. Bei Patient*innen mit chronischem Schlaganfall hat die MEG fokale Verlangsamungen oszillatorischer Aktivität im periläsionales Gewebe¹²⁵ sowie eine reduzierte Komplexität der Aktivität, bestimmt durch das Maß der Entropie, gezeigt.¹²⁶ Die Ableitung *somatosensorisch evozierter Felder* (SEFs) auf elektrische oder taktile Stimulation kann krankheits- und erholungsbedingte Veränderungen der neuronalen Verarbeitung sowohl im primären als auch im sekundären somatosensorischen Kortex nach einem Schlaganfall anzeigen. Die Normalisierung der SEFs ist oft mit der Wiederherstellung der Handfunktionen assoziiert.¹²⁷ Da SEFs reliabel reproduzierbar sind und ohne aktive Kooperation der Patient*innen registriert werden können, sind sie gut für Verlaufsstudien an akuten Schlaganfallpatient*innen geeignet. Eine mit der Wiederherstellung der Handfunktion einhergehende Veränderung der kortikalen Erregbarkeit lässt sich mit MEG durch veränderte Reaktivität des oszillatorischen 20-Hz-Rhythmus des Motorkortex auf taktile Stimulation und passive Bewegungen monitoren.¹²⁸ Eine systematische Übersichtsarbeit zum Zusammenhang von MEG und EEG Untersuchungen mit sensomotorischen Beeinträchtigungen der oberen Extremitäten nach einem Schlaganfall hat ergeben, dass das Vorhandensein von SEFs in der

¹²⁴ Vgl. Loubinoux 2007.

¹²⁵ Vgl. Butz et al. 2004.

¹²⁶ Vgl. Chu et al. 2015.

¹²⁷ Vgl. Roiha et al. 2011; Vgl. Forss et al. 2012.

¹²⁸ Vgl. Laaksonen et al. 2012; Vgl. Parkkonen et al. 2017.

akuten Phase des Schlaganfalls mit einer besseren motorischen Erholung einhergeht und dass ein interhemisphärisches Ungleichgewicht oszillatorischer Aktivität mit einer funktionellen Beeinträchtigung der oberen Extremität assoziiert ist.¹²⁹

3.2 Neurodegenerative Erkrankungen

Beispielhaft für neurodegenerative Erkrankungen soll die zunehmende Bedeutung der MRT Bildgebung für die Diagnose und Differenzialdiagnose der neurodegenerativen Parkinsonsyndrome dargestellt werden. Bis vor wenigen Jahren hatte die MRT Bildgebung hier lediglich die Funktion, andere Erkrankungen differenzialdiagnostisch auszuschließen.

Die klinische Diagnose und Differenzialdiagnose von neurodegenerativen Parkinsonsyndromen wie Morbus Parkinson (PD), Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB), Multisystematrophie (MSA), progressive supranukleäre Parese (PSP) und kortikobasales Syndrom (CBS) ist auch für eine medizinische Fachperson, die in der Neurologie spezialisiert ist, oft eine Herausforderung¹³⁰ und besonders fehleranfällig in frühen Krankheitsstadien. Daher wird intensiv nach Biomarkern in der Bildgebung für diese Erkrankungen geforscht. Klassischerweise wird die anatomische Standardbildgebung mittels T1-gewichtetem MRT (1,5 T und 3 T) bei M. Parkinson bis auf allgemein regressive Veränderungen in fortgeschrittenen Stadien als normal angesehen. Allerdings haben neuere Entwicklungen in der strukturellen Bildgebung in den letzten Jahren die räumliche Auflösung und Spezifität verbessert. Zu nennen sind z.B. Hochfeld- (3 Tesla) und Ultra-Hochfeld-MRT (≥ 7 Tesla) mit beschleunigter Bildakquisition sowie neue MR-Sequenzen, die empfindlich auf Neuromelanin oder Eisen reagieren. Dies ermöglicht die gezielte Untersuchung von kleinen Hirnstammkernen und in Kombination mit molekularer Bildgebung die Erfassung von Dysfunktionen dopaminerg, serotonerg, cholinerg und noradrenerg Projektionen, die bei Morbus Parkinson frühzeitig verändert sind.

Im Fokus der Bildgebungsforschung neurodegenerativer Parkinsonsyndrome liegen, neben der Verbesserung der Diagnose und Dif-

¹²⁹ Vgl. Tedesco Triccas et al. 2019.

¹³⁰ Vgl. Rizzo et al. 2016.

ferenzialdiagnose der Parkinson-Krankheit, die Erfassung der Prodromalphase und Identifizierung klinisch prämanifester Patient*innen, die von einer krankheitsmodifizierenden Intervention profitieren würden. Ferner ist die Entwicklung prognostischer Marker für die Progression der Krankheit und die Identifizierung prädiktiver Marker für das Ansprechen auf die Behandlung von enormer Bedeutung.

Eine naheliegende Region, um nach Veränderungen bei PD zu suchen, ist die *Substantia nigra* (SN), wo die Neurodegeneration bevorzugt in der *Pars compacta* stattfindet und zu einem massiven Verlust von dopaminergen Nervenzellen führt. Die Hochfeld-MRT und neuartige MRT Sequenzen, die sensitiv für nigrale Pigmente und Eisenablagerungen sind, haben eine hochauflösende nigrale Bildgebung mit qualitativen und quantitativen Messungen von strukturellen Schäden in der SN ermöglicht. Mittels Neuromelanin-sensitiver Bildgebung können qualitative Veränderungen, die strukturelle Schäden widerspiegeln, als Reduktion der Größe und Signalintensität in der SN visualisiert werden. Dabei korreliert die Abnahme des Neuromelaninvolumens mit dem Ausmaß motorischer Beeinträchtigung und der Krankheitsdauer.¹³¹ Darüber hinaus wird eine größere Volumenreduktion und Signalabnahme in der SN kontralateral zur klinisch stärker betroffenen Seite beobachtet, was die motorische Asymmetrie bei PD und möglicherweise das Ausmaß des dopaminergen Zellverlusts bei Patient*innen mit PSP widerspiegelt.¹³² Interessanterweise konnte gezeigt werden, dass Patient*innen mit einer idiopathischen REM-Schlaf-Verhaltensstörung, die einen hohen Risikofaktor für die Entwicklung eines PD darstellt, ähnlich wie PD-Patient*innen selbst einen Neuromelaninverlust im *Locus coeruleus* haben¹³³, so dass es sich hier um einen potenziellen Biomarker für das PD Prodromalstadium handeln könnte.

Mit eisensensitiven MR-Sequenzen (T2*-gewichtete, Suszeptibilitäts-gewichtete Imaging) können strukturelle Schäden in der SN *pars compacta* durch den Verlust eines kommaförmigen hyperintensiven Signals visualisiert werden, das wahrscheinlich dem Nigrosom-1, einer Ansammlung von dopaminergen Neuronen, entspricht. Die Sensitivität und Spezifität liegt bei über 90 % für PD gegenüber Kon-

¹³¹ Vgl. Taniguchi et al. 2018.

¹³² Ibid.; Vgl. Ariz et al. 2019; Vgl. Castellanos et al. 2015; Vgl. Prasad et al. 2018.

¹³³ Vgl. Ehrminger et al. 2016.

trollen.¹³⁴ Höhere Feldstärken als 3 T lassen hier in Zukunft noch bessere Ergebnisse erwarten.

Zunehmend wird auch *das quantitative Suszeptibilitätsmapping* (QSM) zur Abbildung der Eisenablagerung in der SN bei frühen PD-Patient*innen eingesetzt. QSM zeigt höhere Suszeptibilitätswerte auf der stärker betroffenen Seite in der SN.¹³⁵ QSM bei PD-Patient*innen liefert auch eine verbesserte Visualisierung des *Nucleus subthalamicus* und des *Globus pallidus internus*, was für die genaue neurochirurgische Platzierung von DBS Elektroden von Bedeutung ist.¹³⁶

Zusätzlich können strukturelle Schäden der SN mit der diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI) bei PD-Patient*innen frühzeitig nachgewiesen und quantifiziert werden. Darüber hinaus deuten neue Bi-Tensor-Schätzungsmethoden auf erhöhtes freies Wasser in der SN, was wahrscheinlich einen erhöhten extrazellulären Raum als Folge der nigralen Degeneration sowohl bei frühem PD als auch atypischen neurodegenerativen Parkinson-Syndromen (MSA und PSP) darstellt.¹³⁷ Bei PD-Patient*innen nehmen diese Veränderungen über die ersten 4 Jahre nach der Diagnose zu und korrelieren mit dem putaminalen dopaminergen Defizit¹³⁸, was sie zu einem potenziellen Biomarker für die Progression bei frühem PD machen.

Pathologische Veränderungen bei PD sind nicht auf die SN beschränkt und erstrecken sich selbst im Frühstadium auf weitere subkortikale und kortikale Strukturen. Insbesondere die dopaminergen Projektionen zu den Basalganglien sind bei PD frühzeitig sowohl funktionell als auch strukturell verändert, wie in großen *de-novo*-Kohorten der *Parkinson's Progression Marker Initiative* (PPMI) der *Michael J. Fox Foundation* gezeigt.¹³⁹ Beispielsweise lassen sich schon früh im Krankheitsverlauf mit quantitativ morphometrischen Methoden eine Atrophie des hinteren Caudatum und des Putamen sowie longitudinale Diffusivitätsveränderungen im Putamen, Hirnstamm und der subkortikalen weißen Substanz nachweisen.¹⁴⁰ Mit neueren Methoden der Netzwerkanalyse können subtile, über das Gehirn verteilte strukturelle Veränderungen bei Morbus Parkinson beobachtet

¹³⁴ Vgl. Mahlknecht et al. 2017.

¹³⁵ Vgl. Azuma et al. 2016.

¹³⁶ Vgl. Cong et al. 2020.

¹³⁷ Vgl. Ofori et al. 2015; Vgl. Planetta et al. 2016.

¹³⁸ Vgl. Burciu et al. 2017; Vgl. Yang et al. 2019.

¹³⁹ Vgl. Li et al. 2018.

¹⁴⁰ Vgl. Garg et al. 2015; Vgl. Surova et al. 2018; Vgl. Pozorski et al. 2018.

werden, die sich selbst bei de novo PD-Patient*innen über ein weites intrinsisches Netzwerk funktionell verbundener Regionen erstrecken und das Mittelhirn, das basale Vorderhirn, die Basalganglien und den medialen temporalen, insulären, anterioren cingulären und frontalen Kortex umfassen.¹⁴¹

Verschiedene MRT Marker haben sich als hilfreich für die Differentialdiagnose neurodegenerativer Parkinsonsyndrome gezeigt. Die Standard MRT Bildgebung des Mittelhirns zeigt aufgrund von tegmentaler Atrophie bei PSP im Vergleich zu PD und MSA häufig schon visuell sichtbare Unterschiede in Form und Volumen des Mittelhirns, bekannt als »Kolibri-Zeichen« und »Morning Glory Flower-Zeichen«. Beide Zeichen sind zwar hochspezifisch ($\geq 97,7\%$), bei Patient*innen mit früher klinischer Diagnose von PSP versus PD oder MSA aber unzureichend sensitiv (35,3 %).¹⁴² Quantitative Messungen der Mittelhirnatrophie und die Verwendung eines Index, der das Verhältnis der Pons- zur Mittelhirnfläche multipliziert mit dem Verhältnis der Breite des mittleren zu den oberen Kleinhirnstielen sowie die Vergrößerung des dritten Ventrikels bei PSP-Patient*innen berücksichtigt, scheint eine gute Differenzierung zwischen PSP und PD oder MSA zu gewährleisten.¹⁴³ Auch die automatische Berechnung von Mittelhirnvolumina mit statistischen Segmentierungsverfahren zeigt eine Mittelhirnatrophie bei PSP, aber nicht bei PD und Kontrollen.¹⁴⁴

Für die klinisch oft schwierige Differentialdiagnose zwischen PD und MSA haben sich als strukturelle MRT-Marker für eine MSA das »hot cross bun«-Zeichen auf der Pons-Ebene als Bildgebungsmarker für den selektiven Verlust der myelinisierten transversalen pontozebrellären Fasern bei Erhalt des kortikospinalen Traktes¹⁴⁵ sowie eine verminderte Breite der mittleren Kleinhirnstiele mit T2-Hyperintensität und mikrostrukturellen Diffusivitätsveränderungen herausgestellt.¹⁴⁶

Bei der MSA-P finden sich putaminale Veränderungen mit Atrophie, T2* Hypointensität und einem hyperintensiven putaminalen

¹⁴¹ Vgl. Zeighami et al. 2015.

¹⁴² Vgl. Mueller et al. 2018.

¹⁴³ Vgl. Quattrone et al. Ibid.; Vgl. Quattrone et al. 2019; Vgl. Kannenberg et al. 2020.

¹⁴⁴ Vgl. Taniguchi et al. 2018.

¹⁴⁵ Vgl. Schrag et al. 1998; Vgl. Ramli et al. 2015.

¹⁴⁶ Vgl. Zanigni et al. 2017.

Randsaum sowie eine erhöhte putaminale Diffusivität.¹⁴⁷ Insgesamt werden bei PSP und MSA ausgeprägtere und weiter verbreitete Diffusivitätsveränderungen in Bahnen der infra- und supratentoriellen weißen Substanz gefunden als bei PD.¹⁴⁸ Beim CBS zeigt das anatomische Standard-MRT typischerweise eine asymmetrische zerebrale Atrophie, vorwiegend im Frontal- und Parietallappen sowie kontralateral zur klinisch am stärksten betroffenen Seite.¹⁴⁹

Mehrere Resting-State-fMRT-Studien haben funktionelle Veränderungen im zerebello-thalamo-kortikalen Schaltkreis als ein zentrales Merkmal bei PD identifiziert, wobei eine reduzierte Aktivierung des posterioren Putamens mit motorischen Beeinträchtigungen korreliert.¹⁵⁰ Eine gestörte funktionelle Konnektivität im *Default Mode Netzwerk* (DMN) sowie in fronto-parietalen, Salienz- und assoziativen visuellen Netzwerken scheint mit der Entwicklung kognitiver Defizite bei PD einherzugehen.¹⁵¹ Insbesondere die normale Entkopplung zwischen dem DMN und den fronto-parietalen Netzwerken ist bei PD-Patient*innen mit leichten kognitiven Störungen reduziert.¹⁵² Interessanterweise sind Veränderungen der funktionellen Konnektivität innerhalb des DMN prädiktiv für den späteren kognitiven Abbau bei aktuell kognitiv nicht beeinträchtigten PD-Patient*innen.¹⁵³

Die Untersuchung der dynamischen funktionellen Eigenschaften von *Resting-State*-Netzwerken bei PD-Patient*innen hat zwei Hauptkonfigurationen funktioneller Konnektivität identifiziert: einen häufigeren und stark segregierten Zustand (definiert als »Zustand I«) und einen weniger häufigen, stärker integrierten »Zustand II«. Im Vergleich zu gesunden Proband*innen zeigen PD-Patient*innen eine signifikante Abnahme der Verweildauer in Zustand I, und eine proportionale Zunahme der Verweildauer in Zustand II. Letzterer korreliert mit dem Schweregrad der motorischen Symptome. Der Verlust der funktionellen Segregation zwischen Netzwerken könnte demnach ein Schlüsselement in der PD Pathophysiologie darstel-

¹⁴⁷ Vgl. Baudrexel et al. 2014; Vgl. Bajaj et al. 2017.

¹⁴⁸ Vgl. Zanigni et al. 2017.

¹⁴⁹ Vgl. Whitwell et al. 2010.

¹⁵⁰ Vgl. Helmich et al. 2010; Vgl. Hacker et al. 2012; Vgl. Agosta et al. 2014; Vgl. Akram et al. 2017.

¹⁵¹ Vgl. Amboni et al. 2015; Vgl. Baggio et al. 2015; Vgl. Zhan et al. 2018; Vgl. Shuai et al. 2020.

¹⁵² Vgl. Putcha et al. 2015.

¹⁵³ Vgl. van Eimeren et al. 2009; Vgl. Tessitore et al. 2012.

len.¹⁵⁴ Unbehandelte PD Patient*innen im Frühstadium zeigen eine verringerte Wechselrate zwischen den dynamischen Zuständen, die mit der Krankheitsschwere korreliert und daher einen funktionellen Konnektivitätsmarker des frühen PD darstellen könnte.¹⁵⁵

Die Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB) ist gekennzeichnet durch kognitive Fluktuationen, Parkinsonismus und visuelle Halluzinationen.¹⁵⁶ Klassische statische Resting-State-fMRI-Studien haben Reduktionen der funktionellen Konnektivität in weit verbreiteten Hirnnetzwerken bei DLB-Patient*innen gefunden, wobei die Entkopplung kortikaler und subkortikaler Areale innerhalb der Aufmerksamkeits-Exekutiv-Netzwerke mit den kognitiven Fluktuationen korreliert.¹⁵⁷ Im Einklang mit der transienten Natur einiger Hauptmerkmale der DLB, wie kognitive Fluktuationen und Halluzinationen, haben dynamische funktionelle Konnektivitäts-Studien signifikante Unterschiede bei DLB-Patient*innen im Vergleich zu gesunden Proband*innen in visuellen okzipito-parieto-frontalen Netzwerken sowie dem rechten fronto-parietalen Aufmerksamkeitsnetzwerk beschrieben. Die Befunde legen nahe, dass die zeitlich-dynamische Trennung zwischen diesen Netzwerken bei DLB verändert ist.¹⁵⁸

Insgesamt eröffnet die multimodale strukturelle und funktionelle MR Bildgebung durch die Kombination mehrerer Marker vielversprechende Perspektiven für die Diagnose, die Identifizierung prognostischer Untergruppen, die Prädiktion des Krankheitsverlaufs und der Behandlung von PD sowie anderer neurodegenerativer Erkrankungen. Zunehmend werden auch *Machine-Learning*-Algorithmen für die diagnostische Analyse von *Resting-State*-fMRT bei Parkinsonsyndromen angewandt.¹⁵⁹

MEG wurde in Untersuchungen an Parkinson Patient*innen eingesetzt, um oszillatorische Netzwerke zu identifizieren, die dem PD Ruhetremor, der Akinese beim Parkinson und kognitiven Defiziten

¹⁵⁴ Vgl. Kim et al. 2017.

¹⁵⁵ Vgl. Cordes et al. 2018; Vgl. Zhuang et al. 2018.

¹⁵⁶ Vgl. McKeith et al. 2017.

¹⁵⁷ Vgl. Peraza et al. 2014.

¹⁵⁸ Vgl. Sourty et al. 2016.

¹⁵⁹ Vgl. Rubbert et al. 2019.

zugrunde liegen.¹⁶⁰ In jüngerer Zeit wurden MEG-Aufzeichnungen auch mit tiefer Hirnstimulation kombiniert, um die Modulation der Konnektivität innerhalb verschiedener Ruhezustandsnetzwerke zu analysieren.¹⁶¹ Diese Studien kombinieren meist MEG mit EMG und mit Ableitungen von lokalen Feldpotentialen aus tiefen Hirnstrukturen. Obwohl MEG derzeit noch nicht in der klinisch neurophysiologischen Routine angewandt wird, bieten die oszillatorischen Netzwerkanalysen einen vielversprechenden Ansatz für eine künftige Anwendung in der Diagnose und Behandlung von PD und anderen neurodegenerativen Erkrankungen.¹⁶²

Literaturverzeichnis

- Agosta, F. / Caso, F. / Stankovic, I. / Inuggi, A. / Petrovic, I. / Svetel, Y. / Kostic, V.S. / Filippi, M. (2014): Cortico-striatal-thalamic network functional connectivity in hemiparkinsonism. In: *Neurobiol Aging*, 35 (11), 2592–2602.
- Akram, H. / Wu, C. / Hyam, J. / Foltynie, T. / Limousin, P. / De Vita, E. / Yousry, T. / Jahanshahi, M. / Hariz, M. / Behrens, T. / Ashburner, J. / Zrinzo, L. (2017): l-Dopa responsiveness is associated with distinctive connectivity patterns in advanced Parkinson's disease. In: *Mov Disord*, 32 (6), 874–883.
- Al Zoubi, O. / Ki Wong, C. / Kuplicki, R.T. / Yeh, H.W. / Mayeli, A. / Refai, H. / Paulus, M. / Bodurka, J. (2018): Predicting age from brain EEG Signals. A Machine Learning approach. In: *Front Aging Neurosci*, 10, 184.
- Amboni, M. / Tessitore, A. / Esposito, F. / Santangelo, G. / Picillo, M. / Vitale, C. / Giordano, A. / Erro, R. / de Micco, R. / Corbo, D. / Tedeschi, G. / Barone, P. (2015): Resting-state functional connectivity associated with mild cognitive impairment in Parkinson's disease. In: *J Neurol*, 262 (2), 425–434.
- Antonakakis, M. / Dimitriadis, S.I. / Zervakis, M. / Micheloyannis, S. / Rezaie, R. / Babajani-Feremi, A. / Zouridakis, G. / Papanicolaou, A.C. (2016): Altered cross-frequency coupling in resting-state MEG after mild traumatic brain injury. In: *Int J Psychophysiol*, 102, 1–11.
- Ariz, M. / Abad, R.C. / Castellanos, G. / Martinez, M. / Munoz-Barrutia, A. / Fernandez-Seara, M.A. / Pastor, P. / Pastor, M.A. / Ortiz-de-Solorzano, C. (2019): Dynamic Atlas-based segmentation and quantification of neuromelanin-rich brainstem structures in Parkinson disease. In: *IEEE Trans Med Imaging*, 38 (3), 813–823.
- Aydin, U. / Vorwerk, J. / Dumpelmann, M. / Kupper, P. / Kugel, H. / Heers, M. / Wellmer, J. / Kellinghaus, C. / Haueisen, J. / Rampp, S. / Stefan, H. /

¹⁶⁰ Vgl. Hirschmann et al. 2013; Vgl. Hirschmann et al. 2013; Vgl. Olde Dubbelink et al. 2014.

¹⁶¹ Vgl. Oswal et al. 2016.

¹⁶² Vgl. Litvak et al. 2021; Vgl. Gratwicke et al. 2020.

- Wolters, C.H. (2015): Combined EEG/MEG can outperform single modality EEG or MEG source reconstruction in presurgical epilepsy diagnosis. In: *PLoS One*, 10 (3), e0118753.
- Azuma, M. / Hirai, T. / Yamada, K. / Yamashita, S. / Ando, Y. / Tateishi, M. / Iryo, Y. / Yoneda, T. / Kitajima, M. / Wang, Y. / Yamashita, Y. (2016): Lateral asymmetry and spatial difference of iron deposition in the substantia nigra of patients with Parkinson disease measured with Quantitative Susceptibility Mapping. In: *AJNR Am J Neuroradiol*, 37 (5), 782–788.
- Baggio, H.C. / Segura, B. / Sala-Llonch, R. / Marti, M.J. / Valdeoriola, F. / Compta, Y. / Tolosa, E. / Junque, C. (2015): Cognitive impairment and resting-state network connectivity in Parkinson's disease. In: *Hum Brain Mapp*, 36 (1), 199–212.
- Baillet, S. / Friston, K. / Oostenveld, R. (2011): Academic software applications for electromagnetic brain mapping using MEG and EEG. In: *Comput Intell Neurosci*, 2011, 972050.
- Bajaj, S. / Krismer, F. / Palma, J.A. / Wenning, G.K. / Kaufmann, H. / Poewe, W. / Seppi, K. (2017): Diffusion-weighted MRI distinguishes Parkinson disease from the parkinsonian variant of multiple system atrophy. A systematic review and meta-analysis. In: *PLoS One*, 12 (12), e0189897.
- Bamberg, F. / Kauczor, H.U. / Weckbach, S. / Schlett, C.L. / Forsting, M. / Ladd, S.C. / Greiser, K.H. / Weber, M.A. / Schulz-Menger, J. / Niendorf, T. / Pischon, T. / Caspers, S. / Amunts, K. / Berger, K. / Bulow, R. / Hosten, N. / Hegenscheid, K. / Kroncke, T. / Linseisen, J. / Gunther, M. / Hirsch, J.G. / Kohn, A. / Hendel, T. / Wichmann, H.E. / Schmidt, B. / Jockel, K.H. / Hoffmann, W. / Kaaks, R. / Reiser, M.F. / Volzke, H. (2015): M.R.I.S.I. German National Cohort, Whole-body MR imaging in the German National Cohort: rationale, design, and technical background. In: *Radiology*, 277 (1), 206–220.
- Barnes, G.R. / Hillebrand, A. / Fawcett, I.P. / Singh, K.D. (2004): Realistic spatial sampling for MEG beamformer images. In: *Hum Brain Mapp*, 23 (2): p. 120–127.
- Bash, S. / Villablanca, J.P. / Jahan, R. / Duckwiler, G. / Tillis, M. / Kidwell, C. / Saver, J. / Sayre, J. (2005): Intracranial vascular stenosis and occlusive disease: evaluation with CT angiography, MR angiography, and digital subtraction angiography. In: *AJNR Am J Neuroradiol*, 26 (5), 1012–1021.
- Bassett, D.S. / Bullmore, E.T. (2017): Small-World Brain Networks Revisited. In: *Neuroscientist*, 23 (5), 499–516.
- Batthey, T.W. / Karki, M. / Singhal, A.B. / Wu, O. / Sadaghiani, S. / Campbell, B.C. / Davis, S.M. / Donnan, G.A. / Sheth, K.N. / Kimberly, W.T. (2014): Brain edema predicts outcome after nonlacunar ischemic stroke. In: *Stroke*, 45 (12), 3643–3648.
- Baudrexel, S. / Seifried, C. / Pennndorf, B. / Klein, J.C. / Middendorp, M. / Steinmetz, H. / Grunwald, F. / Hilker, R. (2014): The value of putaminal diffusion imaging versus 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the differential diagnosis of the Parkinson variant of multiple system atrophy. In: *Mov Disord*, 29 (3), 380–387.

- Bauer, M. / Stenner, M.P. / Friston, K.J. / Dolan, R.J. (2014): Attentional modulation of alpha/beta and gamma oscillations reflect functionally distinct processes. In: *J Neurosci*, 34 (48), 16117–16125.
- Baumgarten, T.J. / Schnitzler, A. / Lange, J. (2016): Prestimulus alpha power influences tactile temporal perceptual discrimination and confidence in decisions. In: *Cereb Cortex*, 26 (3), 891–903.
- Besteher, B. / Gaser, C. / Nenadic, I. (2019): Machine-learning based brain age estimation in major depression showing no evidence of accelerated aging. In: *Psychiatry Res Neuroimaging*, 290, 1–4.
- Biasiucci, A. / Franceschiello, B. / Murray, M.M. (2019): Electroencephalography. In: *Curr Biol*, 29 (3): R80-R85.
- Bigourdan, A. / Munsch, F. / Coupe, P. / Guttmann, C.R. / Sagnier, S. / Renou, P. / Debruxelles, S. / Poli M. / Dousset, V. / Sibon, I. / Tourdias, T. (2016): Early fiber number ratio is a surrogate of corticospinal tract integrity and predicts motor recovery after stroke. In: *Stroke*, 47 (4), 1053–1059.
- Biswal, B.B. / Mennes, M. / Zuo, X.N. / Gohel, S. / Kelly, C. / Smith, S.M. / Beckmann, C.F. / Adelstein, J.S. / Buckner, R.L. / Colcombe, S. / Dagonowski, A.M. / Ernst, M. / Fair, D. / Hampson, M. / Hoptman, M.J. / Hyde, J.S. / Kiviniemi, V.J. / Kotter, R. / Li, S.J. / Lin, C.P. / Lowe, M.J. / Mackay, C. / Madden, D.J. / Madsen, K.H. / Margulies, D.S. / Mayberg, H.S. / McMahon, K. / Monk, C.S. / Mostofsky, S.H. / Nagel, B.J. / Pekar, J.J. / Peltier, S.J. / Petersen, S.E. / Riedl, V. / Rombouts, S.A. / Rypma, B. / Schlaggar, B.L. / Schmidt, S. / Seidler, R.D. / Siegle, G.J. / Sorg, C. / Teng, G.J. / Veijola, J. / Villringer, A. / Walter, M. / Wang, L. / Weng, X.C. / Whitfield-Gabrieli, S. / Williamson, P. / Windischberger, C. / Zang, Y.F. / Zhang, H.Y. / Castellanos, F.X. / Milham, M.P. (2010): Toward discovery science of human brain function. In: *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107 (10), 4734–4739.
- Bittner, N. / Jockwitz, C. / Muhleisen, C. / Hoffstaedter, F. / Eickhoff, S.B. / Moebus, S. / Bayen, U.J. / Cichon, S. / Zilles, K. / Amunts, K. / Caspers, S. (2019): Combining lifestyle risks to disentangle brain structure and functional connectivity differences in older adults. In: *Nat Commun*, 10 (1), 621.
- Borra, R.J. / Sorensen, A.G. (2011): Incidental findings in brain MRI research: what do we owe our subjects? In: *J Am Coll Radiol*, 8 (12), 848–52.
- Boutet, C. / Vassal, F. / Celle, S. / Schneider, F.C. / Barthelemy, J.C. / Laurent, B. / Barral, F.G. / Roche, F. (2017): Incidental findings on brain magnetic resonance imaging in the elderly: the PROOF study. In: *Brain Imaging Behav*, 11 (1), 293–299.
- Braeutigam, S. (2013): Magnetoencephalography: fundamentals and established and emerging clinical applications in radiology. In: *ISRN Radiol*, 2013 (4022), 529463.
- Britton, J.W. / Frey, L.C. / Hopp, J.L. / Korb, P. / Koubeissi, M. Z. / Lievens, W. E. / Pestana-Knight, E. M. / St. Louis, E. K. (2016): *Electroencephalography (EEG): an introductory text and atlas of normal and abnormal findings in adults, children, and infants*. Hg von: St. Louis, E.K. / Frey, L. C., Chicago: American Epilepsy Society.

- Burciu, R.G. / Ofori, E. / Archer, D.B. / Wu, S.S. / Pasternak, O. / McFarland, N.R. / Okun, M.S. / Vaillancourt, D.E. (2017): Progression marker of Parkinson's disease: a 4-year multi-site imaging study. In: *Brain*, 140 (8), 2183–2192.
- Button, K.S. / Ioannidis, J.P. / Mokrysz, C. / Nosek, B.A. / Flint, J. / Robinson, E.S. / Munafò, M.R. (2013): Power failure: why small sample size undermines the reliability of neuroscience. *Nat Rev Neurosci*, 14 (5), 365–376.
- Butz, M. / Gross, J. / Timmermann, L. / Moll, M. / Freund, H.J. / Witte, O.W. / Schnitzler, A. (2004): Perilesional pathological oscillatory activity in the magnetoencephalogram of patients with cortical brain lesions. In: *Neurosci Lett*, 355 (1–2), 93–96.
- Butz, M. / May, E.S. / Haussinger, D. / Schnitzler, A. (2013): The slowed brain: cortical oscillatory activity in hepatic encephalopathy. In: *Arch Biochem Biophys*, 536 (2), 197–203.
- Buzsáki, G. / Logothetis, N. / Singer, W. (2013): Scaling brain size, keeping timing: evolutionary preservation of brain rhythms. In: *Neuron*, 80 (3), 751–764.
- Cabeza, R. (2002): Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. In: *Psychol Aging*, 17 (1), 85–100.
- Cabeza, R. / Anderson, N.D. / Locantore, J.K. / McIntosh, A.R. (2002): Aging gracefully: compensatory brain activity in high-performing older adults. In: *Neuroimage*, 17 (3): 1394–1402.
- Caspers, S. / Moebus, S. / Lux, S. / Pundt, N. / Schutz, H. / Muhleisen, T.W. / Gras, V. / Eickhoff, S.B. / Romanzetti, S. / Stocker, T. / Stirnberg, R. / Kirrlang, M.E. / Minnerop, M. / Pieperhoff, P. / Modder, U. / Das, S. / Evans, A.C. / Jockel, K.H. / Erbel, R. / Cichon, S. / Nothen, M.M. / Sturma, D. / Bauer, A. / Jon Shah, N. / Zilles, K. / Amunts, K. (2014): Studying variability in human brain aging in a population-based German cohort—rationale and design of 1000BRAINS. In: *Front Aging Neurosci*, 6, 149.
- Castellanos, G. / Fernandez-Seara, M.A. / Lorenzo-Betancor, O. / Ortega-Cubero, S. / Puigvert, M. / Uranga, J. / Vidorreta, M. / Irigoyen, J. / Lorenzo, E. / Munoz-Barrutia, A. / Ortiz-de-Solorzano, C. / Pastor, P. / Pastor, M.A. (2015): Automated neuromelanin imaging as a diagnostic biomarker for Parkinson's disease. In: *Mov Disord*, 30 (7), 945–952.
- Catani, M. / Dell'acqua, F. / Vergani, F. / Malik, F. / Hodge, H. / Roy, P. / Valabregue, R. / Thiebaut de Schotten, M. (2012): Short frontal lobe connections of the human brain. In: *Cortex*, 48 (2), 273–291.
- Catani, M. / Ffytche, D. H. (2005): The rises and falls of disconnection syndromes. In: *Brain*, 128 (10): 2224–2239.
- Chu, R.K. / Braun, A.R. / Meltzer, J.A. (2015): MEG-based detection and localization of perilesional dysfunction in chronic stroke. In: *Neuroimage Clin*, 8, 157–169.
- Cohen, D. (1968): Magnetoencephalography: evidence of magnetic fields produced by alpha-rhythm currents. In: *Science*, 161 (3843), 784–786.
- Cohen, J.R. / D'Esposito, M. (2016): The segregation and integration of distinct brain networks and their relationship to cognition. In: *J Neurosci*, 36 (48), 12083–12094.

- Cohen, M.X. (2014): *Analyzing neural time series data: theory and practice*. Cambridge: MIT Press.
- Cong, F. / Liu, X. / Liu, C.J. / Xu, X. / Shen, Y. / Wang, B. / Zhuo, Y. / Yan, L. (2020): Improved depiction of subthalamic nucleus and globus pallidus internus with optimized high-resolution quantitative susceptibility mapping at 7 T. In: *NMR Biomed*, 33 (11), e4382.
- Copen, W.A. / Rezai Gharai, L. / Barak, E.R. / Schwamm, L.H. / Wu, O. / Kamalian, S. / Gonzalez, R.G. / Schaefer, P.W. (2009): Existence of the diffusion-perfusion mismatch within 24 hours after onset of acute stroke: dependence on proximal arterial occlusion. In: *Radiology*, 250 (3), 878–886.
- Cordes, D. / Zhuang, X. / Kaleem, M. / Sreenivasan, K. / Yang, Z. / Mishra, V. / Banks, S.J. / Bluett, B. / Cummings, J.L. (2018): Advances in functional magnetic resonance imaging data analysis methods using Empirical Mode Decomposition to investigate temporal changes in early Parkinson's disease. In: *Alzheimers Dement (N Y)*, 4, 372–386.
- Cronin-Golomb, A. (2010): Parkinson's disease as a disconnection syndrome. In: *Neuropsychol Rev*, 20 (2), 191–208.
- Davis, S.W. / Dennis, N.A. / Daselaar, S.M. / Fleck, M.S. / Cabeza, R. (2008): Que PASA? The posterior-anterior shift in aging. In: *Cereb Cortex*, 18 (5), 1201–1209.
- Deipolyi, A.R. / Wu, O. / Macklin, E.A. / Schaefer, P.W. / Schwamm, L.H. / Gilberto, R. / Gonzalez, W. / Copen, A. (2012): Reliability of cerebral blood volume maps as a substitute for diffusion-weighted imaging in acute ischemic stroke. In: *J Magn Reson Imaging*, 36 (5), 1083–1087.
- Dekkers, I.A. / Jansen, P.R. / Lamb, H.J. (2019): Obesity, brain volume, and white matter microstructure at MRI: A Cross-sectional UK Biobank Study. In: *Radiology*, 292 (1), 270.
- Delfin, C. / Krona, H. / Andine, P. / Ryding, E. / Wallinius, M. / Hofvander, B. (2019): Prediction of recidivism in a long-term follow-up of forensic psychiatric patients: Incremental effects of neuroimaging data. In: *PLoS One*, 14 (5), e0217127.
- Deo, R.C. (2015): Machine Learning in Medicine. In: *Circulation*, 132 (20), 1920–1930.
- Dick, A.S. / Garic, D. / Graziano, P. / Tremblay, P. (2019): The frontal aslant tract (FAT) and its role in speech, language and executive function. In: *Cortex*, 111, 148–163.
- Ehrminger, M. / Latimier, A. / Pyatigorskaya, N. / Garcia-Lorenzo, D. / Leu-Semenescu, S. / Vidailhet, M. / Lehericy, S. / Arnulf, I. (2016): The coeruleus/subcoeruleus complex in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. In: *Brain*, 139 (4), 1180–1188.
- Eklund, A. / Andersson, M. / Josephson, C. / Johansson, M. / Knutsson, H. (2012): Does parametric fMRI analysis with SPM yield valid results? An empirical study of 1484 rest datasets. In: *Neuroimage*, 61 (3), 565–578.
- Eklund, A. / Nichols, T.E. / Knutsson, H. (2016): Cluster failure: Why fMRI inferences for spatial extent have inflated false-positive rates. In: *Proc Natl Acad Sci U S A*, 113 (28), 7900–7905.

- Florin, E. / Baillet, S. (2015): The brain's resting-state activity is shaped by synchronized cross-frequency coupling of neural oscillations. In: *Neuroimage*, 111, 26–35.
- Fors, N. / Mustanoja, S. / Roiha, K. / Kirveskari, E. / Makela, J.P. / Salonen, O. / Tatlisumak, T. / Kaste, M. (2012): Activation in parietal operculum parallels motor recovery in stroke. In: *Hum Brain Mapp*, 33 (3), 534–541.
- Franke, K. / Gaser, C. (2019): Ten Yyears of brainAGE as a neuroimaging biomarker of brain aging: What insights have we gained? In: *Front Neurol*, 10, 789.
- Franke, K. / Ristow, M. / Gaser, C. I. (2014) Alzheimer's disease neuroimaging, gender-specific impact of personal health parameters on individual brain aging in cognitively unimpaired elderly subjects. In: *Front Aging Neurosci*, 6, 94.
- Friston, K.J. / Harrison, L. / Penny, W. (2003): Dynamic causal modelling. In: *Neuroimage*, 19 (4), 1273–1302.
- Gao, L. / Cheng, W. / Zhang, J. / Wang, J. (2016): EEG classification for motor imagery and resting state in BCI applications using multi-class Adaboost extreme learning machine. In: *Rev Sci Instrum*, 87 (8), 085110.
- Garces, P. / Pereda, E. / Hernandez-Tamames, J.A. / Del-Pozo, F. / Maestu, F. / Pineda-Pardo, J.A. (2016): Multimodal description of whole brain connectivity: A comparison of resting state MEG, fMRI, and DWI. In: *Hum Brain Mapp*, 37 (1), 20–34.
- Garg, A. / Appel-Cresswell, S. / Popuri, K. / McKeown, M.J. / Beg, M.F. (2015): Morphological alterations in the caudate, putamen, pallidum, and thalamus in Parkinson's disease. In: *Front Neurosci*, 9, 101.
- German National Cohort Consortium (2014): The German National Cohort: aims, study design and organization. In: *Eur J Epidemiol*, 29 (5), 371–382.
- Ghougassian, D.F. / d'Souza, W. / Cook, M.J. / O'Brien, T.J. (2004): Evaluating the utility of inpatient video-EEG monitoring. In: *Epilepsia*, 45 (8), 928–932.
- Gibson, L.M. / Paul, L. / Chappell, F.M. / Macleod, M. / Whiteley, W.N. / Al-Shahi Salman, R. / Wardlaw, J.M. / Sudlow, C.L.M. (2018): Potentially serious incidental findings on brain and body magnetic resonance imaging of apparently asymptomatic adults: systematic review and meta-analysis. In: *BMJ*, 363, k4577.
- Glasser, M.F. / Smith, S.M. / Marcus, D.S. / Andersson, J.L. / Auerbach, E.J. / Behrens, T.E. / Coalson, T.S. / Harms, M.P. / Jenkinson, M. / Moeller, S. / Robinson, E.C. / Sotiropoulos, S.N. / Xu, J. / Yacoub, E. / Ugurbil, K. / Van Essen, D.C. (2016): The Human Connectome Project's neuroimaging approach. In: *Nat Neurosci*, 19 (9), 1175–1187.
- Gong, Q. / He, Y. (2015): Depression, neuroimaging and connectomics: a selective overview. *Biol Psychiatry*, 77 (3), 223–235.
- Grasby, K.L. / Jahanshad, N. / Painter, J.N. / Colodro-Conde, L. / Bralten, J. / Hibar, D.P. / Lind, P.A. / Pizzagalli, F. / Ching, C.R.K. / McMahon, M.A.B. / Shatkhina, N. / Zsembik, L.C.P. / Thomopoulos, S.I. / Zhu, A.H. / Strike, L.T. / Agartz, I. / Alhusaini, S. / Almeida, M.A.A. / Alnaes, D. / Amlien, I.K. / Andersson, M. / Ard, T. / Armstrong, N.J. / Ashley-Koch, A. / Atkins, J.R. / Bernard, M. / Brouwer, R.M. / Buimer, E.E.L. / Bulow, R. / Burger, C. /

Cannon, D.M. / Chakravarty, M. / Chen, Q. / Cheung, J.W. / Couvy-Duchesne, B. / Dale, A.M. / Dalvie, S. / de Araujo, T.K. / de Zubizaray, G.I. / de Zwart, S.M.C. / den Braber, A. / Doan, N.T. / Dohm, K. / Ehrlich, S. / Engelbrecht, H.R. / Erk, S. / Fan, C.C. / Fedko, I.O. / Foley, S.F. / Ford, J.M. / Fukunaga, M. / Garrett, M.E. / Ge, T. / Giddaluru, S. / Goldman, A.L. / Green, M.J. / Groenewold, N.A. / Grotegerd, D. / Gurholt, T.P. / Gutman, B.A. / Hansell, N.K. / Harris, M.A. / Harrison, M.B. / Haswell, C.C. / Hauser, M. / Herms, S. / Heslenfeld, D.J. / Ho, N.F. / Hoehn, D. / Hoffmann, P. / Holleran, L. / Hoogman, M. / Hottenga, J.J. / Ikeda, M. / Janowitz, D. / Jansen, I.E. / Jia, T. / Jockwitz, C. / Kanai, R. / Karama, S. / Kasperaviciute, D. / Kaufmann, T. / Kelly, S. / Kikuchi, M. / Klein, M. / Knapp, M. / Knodt, A.R. / Kramer, B. / Lam, M. / Lancaster, T.M. / Lee, P.H. / Lett, T.A. / Lewis, L.B. / Lopes-Cendes, I. / Luciano, M. / Macciardi, F. / Marquand, A.F. / Mathias, S.R. / Melzer, T.R. / Milanese, Y. / Mirza-Schreiber, N. / Moreira, J.C.V. / Muhleisen, T.W. / Muller-Myhsok, B. / Najt, P. / Nakahara, S. / Nho, K. / Olde Loohuis, L.M. / Orfanos, D.P. / Pearson, J.F. / Pitcher, T.L. / Putz, B. / Quide, Y. / Raghothaman, A. / Rashid, F.M. / Reay, W.R. / Redlich, R. / Reinbold, C.S. / Reppe, J. / Richard, G. / Riedel, B.C. / Risacher, S.L. / Rocha, C.S. / Mota, N.R. / Salminen, L. / Saremi, A. / Saykin, A.J. / Schlag, F. / Schmaal, L. / Schofield, P.R. / Secolin, R. / Shapland, C.Y. / Shen, L. / Shin, J. / Shumskaya, E. / Sonderby, I.E. / Sprooten, E. / Tansey, K.E. / Teumer, A. / Thalamuthu, A. / Tordesillas-Gutierrez, D. / Turner, J.A. / Uhlmann, A. / Vallerga, C.L. / van der Meer, D. / van Donkelaar, M.M.J. / van Eijk, L. / van Erp, T.G.M. / van Haren, N.E.M. / van Rooij, D. / van Tol, M.J. / Veldink, J.H. / Verhoef, E. / Walton, E. / Wang, M. / Wang, Y. / Wardlaw, J.M. / Wen, W. / Westlye, L.T. / Whelan, C.D. / Witt, S.H. / Wittfeld, K. / Wolf, C. / Wolfers, T. / Wu, J.Q. / Yasuda, C.L. / Zaremba, D. / Zhang, Z. / Zwiers, M.P. / Artiges, E. / Assareh, A.A. / Ayesa-Arriola, R. / Belger, A. / Brandt, C.L. / Brown, G.G. / Cichon, S. / Curran, J.E. / Davies, G.E. / Degenhardt, F. / Dennis, M.F. / Dietsche, B. / Djurovic, S. / Doherty, C.P. / Espiritu, R. / Garijo, D. / Gil, Y. / Gowland, P.A. / Green, R.C. / Hausler, A.N. / Heindel, W. / Ho, B.C. / Hoffmann, W.U. / Holsboer, F. / Homuth, G. / Hosten, N. / Jack, Jr., C.R. / Jang, M. / Jansen, A. / Kimbrel, N.A. / Kolskar, K. / Koops, S. / Krug, A. / Lim, K.O. / Luyckx, J.J. / Mathalon, D.H. / Mather, K.A. / Mattay, V.S. / Matthews, S. / Mayoral Van Son, J. / McEwen, S.C. / Melle, I. / Morris, D.W. / Mueller, B.A. / Nauck, M. / Nordvik, J.E. / Nothen, M.M. / O'Leary, D.S. / Opel, N. / Martinot, M.P. / Pike, G.B. / Preda, A. / Quinlan, E.B. / Rasser, P.E. / Ratnakar, V. / Reppermund, S. / Steen, V.M. / Tooney, P.A. / Torres, F.R. / Veltman, D.J. / Voyvodic, J.T. / Whelan, R. / White, T. / Yamamori, H. / Adams, H.H.H. / Bis, J.C. / Dabette, S. / Decarli, C. / Fornage, M. / Gudnason, V. / Hofer, E. / Ikram, M.A. / Launer, L. / Longstreth, W.T. / Lopez, O.L. / Mazoyer, B. / Mosley, T.H. / Roshchupkin, G.V. / Satizabal, C.L. / Schmidt, R. / Seshadri, S. / Yang, Q. / Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative / CHARGE Consortium / EPiGen Consortium / IMAGEN Consortium / S.Y.S. Consortium / Parkinson's Progression Markers Initiative / Alvim, M.K.M. / Ames,

- D. / Anderson, T.J. / Andreassen, O.A. / Arias-Vasquez, A. / Bastin, M.E. / Baune, B.T. / Beckham, J.C. / Blangero, J. / Boomsma, D.I. / Brodaty, H. / Brunner, H.G. / Buckner, R.L. / Buitelaar, J.K. / Bustillo, J.R. / Cahn, W. / Cairns, M.J. / Calhoun, V. / Carr, V.J. / Caseras, X. / Caspers, S. / Cavalleri, G.L. / Cendes, F. / Corvin, A. / Crespo-Facorro, B. / Dalrymple-Alford, J.C. / Dannowski, U. / de Geus, E.J.C. / Deary, I.J. / Delanty, N. / Depondt, C. / Desrivieres, S. / Donohoe, G. / Espeseth, T. / Fernandez, G. / Fisher, S.E. / Flor, H. / Forstner, A.J. / Francks, C. / Franke, B. / Glahn, D.C. / Gollub, R.L. / Grabe, H.J. / Gruber, O. / Haberg, A.K. / Hariri, A.R. / Hartman, C.A. / Hashimoto, R. / Heinz, A. / Henskens, F.A. / Hillegers, M.H.J. / Hoekstra, P.J. / Holmes, A.J. / Hong, L.E. / Hopkins, W.D. / Hulshoff Pol, H.E. / Jernigan, T.L. / Jonsson, E.G. / Kahn, R.S. / Kennedy, M.A. / Kircher, T.T.J. / Kochunov, P. / Kwok, J.B.J. / Le Hellard, S. / Loughland, C.M. / Martin, N.G. / Martinot, J.L. / McDonald, C. / McMahon, K.L. / Meyer-Lindenberg, A. / Michie, P.T. / Morey, R.A. / Mowry, B. / Nyberg, L. / Oosterlaan, J. / Ophoff, R.A. / Pantelis, C. / Paus, T. / Pausova, Z. / Penninx, B. / Polderman, T.J.C. / Posthuma, D. / Rietschel, M. / Roffman, J.L. / Rowland, L.M. / Sachdev, P.S. / Samann, P.G. / Schall, U. / Schumann, G. / Scott, R.J. / Sim, K. / Sisodiya, S.M. / Smoller, J.W. / Sommer, I.E. / St Pourcain, B. / Stein, D.J. / Toga, A.W. / Trollor, J.N. / Van der Wee, N.J.A. / van der Ent, D. / Volzke, H. / Walter, H. / Weber, B. / Weinberger, D.R. / Wright, M.J. / Zhou, J. / Stein, J.L. / Thompson, P.M. / Medland, S.E. (2020): The genetic architecture of the human cerebral cortex. In: *Science*, 367 (6484), 1340.
- Gratwicke, J. / Oswal, A. / Akram, H. / Jahanshahi, M. / Hariz, M. / Zrinzo, L. / Foltynie, T. / Litvak, V. (2020): Resting state activity and connectivity of the nucleus basalis of Meynert and globus pallidus in Lewy body dementia and Parkinson's disease dementia. In: *Neuroimage*, 221, 117184.
- Grefkes, C. / Fink, G.R. (2014): Connectivity-based approaches in stroke and recovery of function. In: *Lancet Neurol*, 13 (2), 206–216.
- Grefkes, C. / Nowak, D.A. / Eickhoff, S.B. / Dafotakis, M. / Kust, J. / Karbe, H. / Fink, G.R. (2008): Cortical connectivity after subcortical stroke assessed with functional magnetic resonance imaging. In: *Ann Neurol*, 63 (2), 236–246.
- Greicius, M.D. / G. Srivastava / Reiss, A.L. / Menon, V. (2004): Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. In: *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101 (13), 4637–4642.
- Gross, J. (2019): Magnetoencephalography in cognitive neuroscience: A primer. In: *Neuron*, 104 (2), 189–204.
- Gross, J. / Baillet, S. / Barnes, G.R. / Henson, R.N. / Hillebrand, A. / Jensen, O. / Jerbi, K. / Litvak, V. / Maess, B. / Oostenveld, R. / Parkkonen, L. / Taylor, J.R. / van Wassenhove, V. / Wibral, M. / Schoffelen, J.M. (2013): Good practice for conducting and reporting MEG research. In: *Neuroimage*, 65, 349–363.

- Gururangan, K. / Razavi, B. / Parvizi, J. (2016): Utility of electroencephalography: Experience from a U.S. tertiary care medical center. In: *Clin Neurophysiol*, 127 (10), 3335–3340.
- Hacker, C.D. / Perlmutter, J.S. / Criswell, S.R. / Ances, B.M. / Snyder, A.Z. (2012): Resting state functional connectivity of the striatum in Parkinson's disease. In: *Brain*, 135 (12), 3699–3711.
- Hämäläinen, M. / Hari, R. / Ilmoniemi, R.J. / Knuutila, J. / Lounasmaa, O.V. (1993): Magnetoencephalography---theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. In: *Reviews of Modern Physics*, 65 (2), 413–497.
- Hand, P.J. / Wardlaw, J.M. / Rivers, C.S. / Armitage, P.A. / Bastin, M.E. / Lindley, R.I. / Dennis, M.S. (2006): MR diffusion-weighted imaging and outcome prediction after ischemic stroke. In: *Neurology*, 66 (8), 1159–1163.
- Hari, R. / Baillet, S. / Barnes, G. / Burgess, R. / Forss, N. / Gross, J. / Hamalainen, M. / Jensen, O. / Kakigi, R. / Mauguiere, F. / Nakasato, N. / Puce, A. / Romani, G.L. / Schnitzler, A. / Taulu, S. (2018): IFCN-endorsed practical guidelines for clinical magnetoencephalography (MEG). In: *Clin Neurophysiol*, 129 (8), 1720–1747.
- Hari, R. / Forss, N. (1999): Magnetoencephalography in the study of human somatosensory cortical processing. In: *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 354 (1387), 1145–1154.
- Helmich, R.C. / Derikx, L.C. / Bakker, M. / Scheeringa, R. / Bloem, B.R. / Toni, I. (2010): Spatial remapping of cortico-striatal connectivity in Parkinson's disease. In: *Cereb Cortex*, 20 (5), 1175–1186.
- Hill, J. / Inder, T. / Neil, J. / Dierker, D. / Harwell, J. / Van Essen, D. (2010): Similar patterns of cortical expansion during human development and evolution. In: *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107 (29), 13135–13140.
- Hirschmann, J. / Hartmann, C.J. / Butz, M. / Hoogenboom, N. / Ozkurt, T.E. / Elben, S. / Vesper, J. / Wojtecki, L. / Schnitzler, A. (2013): A direct relationship between oscillatory subthalamic nucleus-cortex coupling and rest tremor in Parkinson's disease. In: *Brain*, 136 (12), 3659–3670.
- Hirschmann, J. / Ozkurt, T.E. / Butz, M. / Homburger, M. / Elben, S. / Hartmann, C.J. / Vesper, J. / Wojtecki, L. / Schnitzler, A. (2013): Differential modulation of STN-cortical and cortico-muscular coherence by movement and levodopa in Parkinson's disease. In: *Neuroimage*, 68, 203–213.
- Horn, U. / Grothe, M. / Lotze, M. (2016): MRI biomarkers for hand-motor outcome prediction and therapy monitoring following stroke. In: *Neural Plast*, 2016, 9265621.
- Ikram, M.A. / Van der Lugt, A. / Niessen, W.J. / Koudstaal, P.J. / Krestin, G.P. / Hofman, A. / Bos, D. / Vernooij, M.W. (2015): The Rotterdam Scan Study: design update 2016 and main findings. In: *Eur J Epidemiol*, 30 (12), 1299–1315.
- Jang, S.H. (2010): Prediction of motor outcome for hemiparetic stroke patients using diffusion tensor imaging: A review. In: *NeuroRehabilitation*, 27 (4), 367–372.

- Kamalian, S. / Morais, L.T. / Pomerantz, S.R. / Aceves, M. / Sit, S.P. / Bose, A. / Hirsch, J.A. / Lev, M.H. / Yoo, A.J. (2013): Clot length distribution and predictors in anterior circulation stroke: implications for intra-arterial therapy. In: *Stroke*, 44 (12), 3553–3556.
- Kannenberg, S. / Caspers, J. / Dinkelbach, L. / Moldovan, A.S. / Ferrea, S. / Sudmeyer, M. / Butz, M. / Schnitzler, A. / Hartmann, C.J. (2020): Investigating the 1-year decline in midbrain-to-pons ratio in the differential diagnosis of PSP and IPD. In: *J Neurol*, 268 (4), 1526–1532.
- Kiehl, K.A. / Anderson, N.E. / Aharoni, E. / Maurer, J.M. / Harenski, K.A. / Rao, V. / Claus, E.D. / Harenski, C. / Koenigs, M. / Decety, J. / Kosson, D. / Wager, T.D. / Calhoun, V.D. / Steele, V.R. (2018): Age of gray matters: Neuroprediction of recidivism. In: *Neuroimage Clin*, 19, 813–823.
- Kim, B. / Winstein, C. (2017): Can neurological biomarkers of brain impairment be used to predict poststroke motor recovery? A systematic review. In: *Neurorehabil Neural Repair*, 31 (1), 3–24.
- Kim, J. / Criaud, M. / Cho, S.S. / Diez-Cirarda, M. / Mihaescu, A. / Coakeley, S. / Ghadery, C. / Valli, M. / Jacobs, M.F. / Houle, S. / Strafella, A.P. (2017): Abnormal intrinsic brain functional network dynamics in Parkinson's disease. In: *Brain*, 140 (11), 2955–2967.
- Kim, S.H. / Jang, S.H. (2013): Prediction of aphasia outcome using diffusion tensor tractography for arcuate fasciculus in stroke. In: *AJNR Am J Neuroradiol*, 34 (4), 785–790.
- Koutsarnakis, C. / Kalyvas, A.V. / Skandalakis, G.P. / Karavasilis, E. / Christidi, F. / Komaitis, S. / Velonakis G. / Liakos, F. / Emelifeonwu, J. / Giavri, Z. / Kalamatianos, T. / Kelekis, N. / Stranjalis, G. (2019): Sledge runner fasciculus: anatomic architecture and tractographic morphology. In: *Brain Struct Funct*, 224 (3), 1051–1066.
- Koutsouleris, N. / Davatzikos, C. / Borgwardt, S. / Gaser, C. / Bottlender, R. / Frodl, T. / Falkai, P. / Riecher-Rössler, A. / Moller, H.J. / Reiser, M. / Pantelis, C. / Meisenzahl, E. (2014): Accelerated brain aging in schizophrenia and beyond: a neuroanatomical marker of psychiatric disorders. In: *Schizophrenia Bull*, 40 (5), 1140–1153.
- Kumar, P. / Kathuria, P. / Nair, P. / Prasad, K. (2016): Prediction of upper limb motor recovery after subacute ischemic stroke using diffusion tensor imaging: A systematic review and meta-analysis. In: *J Stroke*, 18 (1), 50–59.
- Laaksonen, K. / Kirveskari, E. / Makela, J.P. / Kaste, M. / Mustanoja, S. / Nummenmaa, L. / Tatlisumak, T. / Forss, N. (2012): Effect of afferent input on motor cortex excitability during stroke recovery. In: *Clin Neurophysiol*, 123 (12), 2429–2436.
- Laird, A.R. / Eickhoff, S.B. / Rottschy, C. / Bzdok, D. / Ray, K.L. / Fox, P.T. (2013): Networks of task co-activations. In: *Neuroimage*, 80, 505–514.
- Langner, S. / Buelow, R. / Fleck, S. / Angermaier, A. / Kirsch, M. (2016): Management of intracranial incidental findings on brain MRI. In: *Rofo*, 188 (12), 1123–1133.

- Li, X. / Xing, Y. / Martin-Bastida, A. / Piccini, P. / Auer, D.P. (2018): Patterns of grey matter loss associated with motor subscores in early Parkinson's disease. In: *Neuroimage Clin*, 17, 498–504.
- Liem, F. / Varoquaux, G. / Kynast, J. / Beyer, F. / Kharabian Masouleh, S. / Huntenburg, J.M. / Lampe, L. / Rahim, M. / Abraham, A. / Craddock, R.C. / Riedel-Heller, S. / Luck, T. / Loeffler, M. / Schroeter, M.L. / Witte, A.V. / Villringer, A. / Margulies, D.S. (2017): Predicting brain-age from multimodal imaging data captures cognitive impairment. In: *Neuroimage*, 148, 179–188.
- Lindenberg, R. / Renga, V. / Zhu, L.L. / Betzler, F. / Alsop, D. / Schlaug, G. (2010): Structural integrity of corticospinal motor fibers predicts motor impairment in chronic stroke. In: *Neurology*, 74 (4), 280–287.
- Lindenberg, R. / Zhu, L.L. / Ruber, T. / Schlaug, G. (2012): Predicting functional motor potential in chronic stroke patients using diffusion tensor imaging. In: *Hum Brain Mapp*, 33 (5), 1040–1051.
- Litvak, V. / Florin, E. / Tamas, G. / Groppa, S. / Muthuraman, M. (2021): EEG and MEG primers for tracking DBS network effects. In: *Neuroimage*, 224, 117447.
- Lobello, K. / Morgenlander, J.C. / Radtke, R.A. / Bushnell, C.D. (2006): Video/EEG monitoring in the evaluation of paroxysmal behavioral events: duration, effectiveness, and limitations. In: *Epilepsy Behav*, 8 (1), 261–266.
- Lopes da Silva, F. (2013): EEG and MEG: relevance to neuroscience. In: *Neuron*, 80 (5), 1112–1128.
- Lopez-Azcarate, J. / Tainta, M. / Rodriguez-Oroz, M.C. / Valencia, M. / Gonzalez, R. / Guridi, J. / Iriarte, J. / Obeso, J.A. / Artieda, J. / Alegre, M. (2010): Coupling between beta and high-frequency activity in the human subthalamic nucleus may be a pathophysiological mechanism in Parkinson's disease. In: *J Neurosci*, 30 (19), 6667–6677.
- Loubinoux, I. (2007): Can fMRI measures of brain motor activation add significantly to other variables in the prediction of treatment response? In: *Stroke*, 38 (7), 2032–2033.
- Lowe, L.C. / Gaser, C. / Franke, K. (2016): The effect of the APOE genotype on individual BrainAGE in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. In: *PLoS One*, 11 (7), e0157514.
- Luders, E. / Cherbuin, N. / Gaser, C. (2016): Estimating brain age using high-resolution pattern recognition: Younger brains in long-term meditation practitioners. In: *Neuroimage*, 134, 508–513.
- Mahlknecht, P. / Krismer, F. / Poewe, W. / Seppi, K. (2017): Meta-analysis of dorsolateral nigral hyperintensity on magnetic resonance imaging as a marker for Parkinson's disease. In: *Mov Disord*, 32 (4), 619–623.
- McKeith, I.G. / Boeve, B.F. / Dickson, D.W. / Halliday, G. / Taylor, J.P. / Weintraub, D. / Aarsland, D. / Galvin, J. / Attems, J. / Ballard, C.G. / Bayston, A. / Beach, T.G. / Blanc, F. / Bohnen, N. / Bonanni, L. / Bras, J. / Brundin, P. / Burn, D. / Chen-Plotkin, A. / Duda, J.E. / El-Agnaf, O. / Feldman, H. / Ferman, T.J. / Ffytche, D. / Fujishiro, H. / Galasko, D. / Goldman, J.G. / Gomperts, S.N. / Graff-Radford, N.R. / Honig, L.S. / Iranzo, A. / Kantarci, K. / Kaufer, D. / Kukull, W. / Lee, V.M.Y. / Leverenz, J.B. / Lewis, S. / Lippa,

- C. / Lunde, A. / Masellis, M. / Masliah, E. / McLean, P. / Mollenhauer, B. / Montine, T.J. / Moreno, E. / Mori, E. / Murray, M. / O'Brien, J.T. / Orimo, S. / Postuma, R.B. / Ramaswamy, S. / Ross, O.A. / Salmon, D.P. / Singleton, A. / Taylor, A. / Thomas, A. / Tiraboschi, P. / Toledo, J.B. / Trojanowski, J.Q. / Tsuang, D. / Walker, Z. / Yamada, M. / Kosaka, K. (2017): Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. In: *Neurology*, 89 (1), 88–100.
- Mennes, M. / Biswal, B.B. / Castellanos, F.X. / Milham, M.P. (2013): Making data sharing work: the FCP/INDI experience. In: *Neuroimage*, 82, 683–691.
- Mesulam, M.M. (2015): Fifty years of disconnection syndromes and the Geschwind legacy. In: *Brain*, 138 (9), 2791–2799.
- Michalareas, G. / Vezoli, J. / van Pelt, S. / Schoffelen, J.M. / Kennedy, H. / Fries, P. (2016): Alpha-beta and gamma rhythms subserve feedback and feedforward influences among human visual cortical areas. In: *Neuron*, 89 (2), 384–397.
- Miller, K.L. / Alfaro-Almagro, F. / Bangerter, N.K. / Thomas, D.L. / Yacoub, E. / Xu, J. / Bartsch, A.J. / Jbabdi, S. / Sotiropoulos, S.N. / Andersson, J.L. / Griffanti, L. / Douaud, G. / Okell, T.W. / Weale, P. / Dragonu, I. / Garratt, S. / Hudson, S. / Collins, R. / Jenkinson, M. / Matthews, P.M. / Smith, S.M. (2016): Multimodal population brain imaging in the UK Biobank prospective epidemiological study. In: *Nat Neurosci*, 19 (11), 1523–1536.
- Mowinckel, A.M. / Espeseth, T. / Westlye, L.T. (2012): Network-specific effects of age and in-scanner subject motion: a resting-state fMRI study of 238 healthy adults. In: *Neuroimage*, 63 (3), 1364–1373.
- Mueller, C. / Hussl, A. / Krismer, F. / Heim, B. / Mahlknecht, P. / Nocker, M. / Scherfler, C. / Mair, K. / Esterhammer, R. / Schocke, M. / Wenning, G.K. / Poewe, W. / Seppi, K. (2018): The diagnostic accuracy of the hummingbird and morning glory sign in patients with neurodegenerative parkinsonism. In: *Parkinsonism Relat Disord*, 54, 90–94.
- Muthuraman, M. / Bange, M. / Koirala, N. / Ciolac, D. / Pintea, B. / Glaser, M. / Tinkhauser, G. / Brown, P. / Deuschl, G. / Groppa, S. (2020): Cross-frequency coupling between gamma oscillations and deep brain stimulation frequency in Parkinson's disease. In: *Brain*, 143 (11), 3393–3407.
- Nenadic, I. / Dietzek, M. / Langbein, K. / Sauer, H. / Gaser, C. (2017): BrainAGE score indicates accelerated brain aging in schizophrenia, but not bipolar disorder. In: *Psychiatry Res Neuroimaging*, 266, 86–89.
- Nussbaum, R. / Lucht, S. / Jockwitz, C. / Moebus, S. / Engel, M. / Jockel, K.H. / Caspers, S. / Hoffmann, B. (2020): Associations of air pollution and noise with local brain structure in a cohort of older adults. In: *Environ Health Perspect*, 128 (6), 67012.
- Ofori, E. / Pasternak, O. / Planetta, P.J. / Li, H. / Burciu, R.G. / Snyder, A.F. / Lai, S. / Okun, M.S. / Vaillancourt, D.E. (2015): Longitudinal changes in free-water within the substantia nigra of Parkinson's disease. In: *Brain*, 138 (8), 2322–2331.
- Olde Dubbelink, K.T. / Hillebrand, A. / Stoffers, D. / Deijen, J.B. / Twisk, J.W. / Stam, C.J. / Berendse, H.W. (2014): Disrupted brain network topology

- in Parkinson's disease: a longitudinal magnetoencephalography study. In: *Brain*, 137 (1), 197–207.
- Oswal, A. / Jha, A. / Neal, S. / Reid, A. / Bradbury, D. / Aston, P. / Limousin, P. / Foltynie, T. / Zrinzo, L. / Brown, P. / Litvak, V. (2016): Analysis of simultaneous MEG and intracranial LFP recordings during Deep Brain Stimulation: a protocol and experimental validation. In: *J Neurosci Methods*, 261, 29–46.
- Ouchi, Y. / Kikuchi, M. (2012): A review of the default mode network in aging and dementia based on molecular imaging. In: *Rev Neurosci*, 23 (3), 263–268.
- Ozkurt, T.E. / Butz, M. / Homburger, M. / Elben, S. / Vesper, J. / Wojtecki, L. / Schnitzler, A. (2011): High frequency oscillations in the subthalamic nucleus: a neurophysiological marker of the motor state in Parkinson's disease. In: *Exp Neurol*, 229 (2), 324–231.
- Park, D.C. / Reuter-Lorenz, P. (2009): The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. In: *Annu Rev Psychol*, 60, 173–196.
- Park, H.J. / Friston, K. (2013): Structural and functional brain networks: from connections to cognition. In: *Science*, 342 (6158), 1238411.
- Park, J.H. / Ko, Y. / Kim, W.J. / Jang, M.S. / Yang, M.H. / Han, M.K. / Oh, C.W. / Park, S.H. / Lee, J. / Lee, J. / Bae, H.J. / Gorelick, P.B. (2012): Is asymptomatic hemorrhagic transformation really innocuous? In: *Neurology*, 78 (6), 421–426.
- Parkkonen, E. / Laaksonen, K. / Piitulainen, H. / Pekkola, J. / Parkkonen, L. / Tatlisumak, T. / Forss, N. (2017): Strength of ~20-Hz rebound and motor recovery after stroke. In: *Neurorehabil Neural Repair*, 31 (5), 475–486.
- Peraza, L.R. / Kaiser, M. / Firbank, M. / Graziadio, S. / Bonanni, L. / Onofrij, M. / Colloby, S.J. / Blamire, A. / O'Brien, J. / Taylor, J.P. (2014): fMRI resting state networks and their association with cognitive fluctuations in dementia with Lewy bodies. In: *Neuroimage Clin*, 4, 558–565.
- Persson, J. / Pudas, S. / Nilsson, L.G. / Nyberg, L. (2014): Longitudinal assessment of default-mode brain function in aging. In: *Neurobiol Aging*, 35 (9), 2107–2117.
- Planetta, P.J. / Ofori, E. / Pasternak, O. / Burciu, R.G. / Shukla, P. / DeSimone, J.C. / Okun, M.S. / McFarland, N.R. / Vaillancourt, D.E. (2016): Free-water imaging in Parkinson's disease and atypical parkinsonism. In: *Brain*, 139 (2), 495–508.
- Pool, E.M. / Leimbach, M. / Binder, E. / Nettekoven, C. / Eickhoff, S.B. / Fink, G.R. / Grefkes, C. (2018): Network dynamics engaged in the modulation of motor behavior in stroke patients. In: *Hum Brain Mapp*, 39 (3), 1078–1092.
- Power, M.C. (2020): Growing evidence links air pollution exposure to risk of Alzheimer's disease and related dementia. In: *Brain*, 143 (1), 8–10.
- Power, M.C. / Lamichhane, A.P. / Liao, D. / Xu, X. / Jack, C.R. / Gottesman, R.F. / Mosley, T. / Stewart, J.D. / Yanosky, J.D. / Whitsel, E.A. (2018): The association of long-term exposure to particulate matter air pollution with brain MRI findings: The ARIC Study. In: *Environ Health Perspect*, 126 (2), 027009.
- Pozorski, V. / Oh, J.M. / Adluru, N. / Merluzzi, A.P. / Theisen, F. / Okonkwo, O. / Barzgar, A. / Krislov, S. / Sojkova, J. / Bendlin, B.B. / Johnson, S.C. / Alexander, A.L. / Gallagher, C.L. (2018): Longitudinal white matter

- microstructural change in Parkinson's disease. In: *Hum Brain Mapp*, 39 (10), 4150–4161.
- Prasad, S. / Saini, J. / Yadav, R. / Pal, P.K. (2018): Motor asymmetry and neuromelanin imaging: Concordance in Parkinson's disease. In: *Parkinsonism Relat Disord*, 53, 28–32.
- Putcha, D. / Ross, R.S. / Cronin-Golomb, A. / Janes, A.C. / Stern, C.E. (2015): Altered intrinsic functional coupling between core neurocognitive networks in Parkinson's disease. In: *Neuroimage Clin*, 7, 449–455.
- Quattrone, A. / Morelli, M. / Nigro, S. / Quattrone, A. / Vescio, B. / Arabia, G. / Nicoletti, G. / Nistico, R. / Salsone, M. / Novellino, F. / Barbagallo, G. / Le Piane, E. / Pugliese, P. / Bosco, D. / Vaccaro, M.G. / Chiriaco, C. / Sabatini, U. / Vescio, V. / Stana, C. / Rocca, F. / Gulla, D. / Caracciolo, M. (2018): A new MR imaging index for differentiation of progressive supranuclear palsy-parkinsonism from Parkinson's disease. In: *Parkinsonism Relat Disord*, 54, 3–8.
- Quattrone, A. / Morelli, M. / Vescio, B. / Nigro, S. / Le Piane, E. / Sabatini, U. / Caracciolo, M. / Vescio, V. / Quattrone, A. / Barbagallo, G. / Stana, C. / Nicoletti, G. / Arabia, G. / Nistico, R. / Novellino, F. / Salsone, M. (2019): Refining initial diagnosis of Parkinson's disease after follow-up: A 4-year prospective clinical and magnetic resonance imaging study. In: *Mov Disord*, 34 (4), 487–495.
- Radlinska, B. / Ghinani, S. / Leppert, I.R. / Minuk, J. / Pike, G.B. / Thiel, A. (2010): Diffusion tensor imaging, permanent pyramidal tract damage, and outcome in subcortical stroke. In: *Neurology*, 75 (12): 1048–1054.
- Raichle, M.E. (2015): The brain's default mode network. In: *Annu Rev Neurosci*, 38, 433–447.
- Raichle, M.E. / MacLeod, A.M. / Snyder, A.Z. / Powers, W.J. / Gusnard, D.A. / Shulman, G.L. (2001): A default mode of brain function. In: *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98 (2), 676–682.
- Ramli, N. / Nair, S.R. / Ramli, N.M. / Lim, S.Y. (2015): Differentiating multiple-system atrophy from Parkinson's disease. In: *Clin Radiol*, 70 (5), 555–564.
- Rehme, A.K. / Eickhoff, S.B. / Rottschy, C. / Fink, G.R. / Grefkes, C. (2012): Activation likelihood estimation meta-analysis of motor-related neural activity after stroke. In: *Neuroimage*, 59 (3), 2771–2782.
- Rehme, A.K. / Eickhoff, S.B. / Wang, L.E. / Fink, G.R. / Grefkes, C. (2011): Dynamic causal modeling of cortical activity from the acute to the chronic stage after stroke. In: *Neuroimage*, 55 (3), 1147–1158.
- Rehme, A.K. / Fink, G.R. / von Cramon, D.Y. / Grefkes, C. (2011): The role of the contralateral motor cortex for motor recovery in the early days after stroke assessed with longitudinal FMRI. In: *Cereb Cortex*, 21 (4), 756–768.
- Reuter-Lorenz, P.A. / Jonides, J. / Smith, E.E. / Hartley, A. / Miller, A. / Marshuetz, C. / Koeppel, R.A. (2000): Age differences in the frontal lateralization of verbal and spatial working memory revealed by PET. In: *J Cogn Neurosci*, 12 (1), 174–187.

- Reuter-Lorenz, P.A. / Park, D.C. (2014): How does it STAC up? Revisiting the scaffolding theory of aging and cognition. In: *Neuropsychol Rev*, 24 (3), 355–370.
- Ribo, M. / Molina, C.A. / Rovira, A. / Quintana, M. / Delgado, P. / Montaner, J. / Grive, E. / Arenillas, J.F. / Alvarez-Sabin, J. (2005): Safety and efficacy of intravenous tissue plasminogen activator stroke treatment in the 3- to 6-hour window using multimodal transcranial Doppler/MRI selection protocol. In: *Stroke*, 36 (3), 602–606.
- Riddle, J. / McFerren, A. / Frohlich, F. (2021): Causal role of cross-frequency coupling in distinct components of cognitive control. In: *Prog Neurobiol*, 202, 102033.
- Rizzo, G. / Copetti, M. / Arcuti, S. / Martino, D. / Fontana, A. / Logroscino, G. (2016): Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. In: *Neurology*, 86 (6), 566–576.
- Rogenmoser, L. / Kernbach, J. / Schlaug, G. / Gaser, C. (2018): Keeping brains young with making music. In: *Brain Struct Funct*, 223 (1), 297–305.
- Roiha, K. / Kirveskari, E. / Kaste, M. / Mustanoja, S. / Makela, J.P. / Salonen, O. / Tatlisumak, T. / Forss, N. (2011): Reorganization of the primary somatosensory cortex during stroke recovery. In: *Clin Neurophysiol*, 122 (2), 339–345.
- Rubbert, C. / Mathys, C. / Jockwitz, C. / Hartmann, C.J. / Eickhoff, S.B. / Hoffstaedter, F. / Caspers, S. / Eickhoff, C.R. / Sigl, B. / Teichert, N.A. / Sudmeyer, M. / Turowski, B. / Schnitzler, A. / Caspers, J. (2019): Machine-learning identifies Parkinson's disease patients based on resting-state between-network functional connectivity. In: *Br J Radiol*, 92 (1101), 20180886.
- Scahill, R.I. / Frost, C. / Jenkins, R. / Whitwell, J.L. / Rossor, M.N. / Fox, N.C. (2003): A longitudinal study of brain volume changes in normal aging using serial registered magnetic resonance imaging. In: *Arch Neurol*, 60 (7), 989–994.
- Scheller, E. / Schumacher, L.V. / Peter, J. / Lahr, J. / Wehrle, J. / Kaller, C.P. / Gaser, C. / Kloppel, S. (2018): Brain aging and APOE epsilon4 interact to reveal potential neuronal compensation in healthy older adults. In: *Front Aging Neurosci*, 10, 74.
- Schellinger, P.D. / Bryan, R.N. / Caplan, L.R. / Detre, J.A. / Edelman, R.R. / Jaigobin, C. / Kidwell, C.S. / Mohr, J.P. / Sloan, M. / Sorensen, A.G. / Warach, S. / Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology (2010): Evidence-based guideline: The role of diffusion and perfusion MRI for the diagnosis of acute ischemic stroke: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. In: *Neurology*, 75 (2), 177–185.
- Schiemanck, S.K. / Kwakkel, G. / Post, M.W. / Kappelle, L.J. / Prevo, A.J. (2008): Impact of internal capsule lesions on outcome of motor hand function at one year post-stroke. In: *J Rehabil Med*, 40 (2), 96–101.
- Schmermund, A. / Mohlenkamp, S. / Stang, A. / Gronemeyer, D. / Seibel, R. / Hirche, H. / Mann, K. / Siffert, W. / Lauterbach, K. / Siegrist, J. / Jockel, K.H. / Erbel, R. (2002): Assessment of clinically silent atherosclerotic disease

- and established and novel risk factors for predicting myocardial infarction and cardiac death in healthy middle-aged subjects: rationale and design of the Heinz Nixdorf RECALL Study. Risk Factors, Evaluation of Coronary Calcium and Lifestyle. In: *Am Heart J*, 144 (2), 212–218.
- Schnitzler, A.J. (2005): Gross, Normal and pathological oscillatory communication in the brain. In: *Nat Rev Neurosci*, 6 (4), 285–296.
- Schnitzler, S. / Hartmann, C.J. / Groiss, S.J. / Wojtecki, L. / Schnitzler, A. / Vesper, J. / Hirschmann, J. (2018): Occurrence of thalamic high frequency oscillations in patients with different tremor syndromes. In: *Clin Neurophysiol*, 129 (5), 959–966.
- Schrag, A. / Kingsley, D. / Phatouros, C. / Mathias, C.J. / Lees, A.J. / Daniel, S.E. / Quinn, N.P. (1998): Clinical usefulness of magnetic resonance imaging in multiple system atrophy. In: *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 65 (1), 65–71.
- Sharon, D. / Hamalainen, M.S. / Tootell, R.B. / Halgren, E. / Belliveau, J.W. (2007): The advantage of combining MEG and EEG: comparison to fMRI in focally stimulated visual cortex. In: *Neuroimage*, 36 (4), 1225–1235.
- Shuai, X.X. / Kong, X.C. / Zou, Y. / Wang, S.Q. / Wang, Y.H. (2020): Global functional network connectivity disturbances in Parkinson's disease with mild cognitive impairment by resting-state functional MRI. In: *Curr Med Sci*, 40 (6), 1057–1066.
- Siebenhuhner, F. / Wang, S.H. / Arnulfo, G. / Lampinen, A. / Nobili, L. / Palva, J.M. / Palva, S. (2020): Genuine cross-frequency coupling networks in human resting-state electrophysiological recordings. In: *PLoS Biol*, 18 (5), e3000685.
- Sourty, M. / Thoraval, L. / Roquet, D. / Armspach, J.P. / Foucher, J. / Blanc, F. (2016): Identifying dynamic functional connectivity changes in Dementia with lewy bodies based on product hidden Markov Models. In: *Front Comput Neurosci*, 10, 60.
- Sporns, O. (2013): Network attributes for segregation and integration in the human brain. In: *Curr Opin Neurobiol*, 23 (2), 162–171.
- Sporns, O. / Betzel, R.F. (2016): Modular brain networks. In: *Annu Rev Psychol*, 67, 613–640.
- Steele, V.R. / Rao, V. / Calhoun, V.D. / Kiehl, K.A. (2017): Machine learning of structural magnetic resonance imaging predicts psychopathic traits in adolescent offenders. In: *Neuroimage*, 145 (Pt B), 265–273.
- Stern, Y. (2012): Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. In: *Lancet Neurol*, 11 (11), 1006–1012.
- Stern, Y. / Arenaza-Urquijo, E.M. / Bartres-Faz, D. / Belleville, S. / Cantillon, M. / Chetelat, G. / Ewers, M. / Franzmeier, N. / Kempermann, G. / Kremen, W.S. / Okonkwo, O. / Scarmeas, N. / Soldan, A. / Udeh-Momoh, C. / Valenzuela, M. / Vemuri, P. / Vuoksima, E. / the Reserve / Resilience and Protective Factors PIA Empirical Definitions and Conceptual Frameworks Workgroup (2020): Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. In: *Alzheimers Dement*, 16 (9), 1305–1311.
- Stockert, A. / Wawrzyniak, M. / Klingbeil, J. / Wrede, K. / Kummerer, D. / Hartwigsen, G. / Kaller, C.P. / Weiller, C. / Saur, D. (2020): Dynamics of

- language reorganization after left temporo-parietal and frontal stroke. In: *Brain*, 143 (3), 844–861.
- Strbian, D. / Sairanen, T. / Meretoja, A. / Pitkaniemi, J. / Putaala, J. / Salonen, O. / Silvennoinen, H. / Kaste, M. / Tatlisumak, T. / Helsinki, G. (2011): Stroke Thrombolysis Registry, Patient outcomes from symptomatic intracerebral hemorrhage after stroke thrombolysis. In: *Neurology*, 77 (4), 341–8.
- Surova, Y. / Nilsson, M. / Lampinen, B. / Latt, J. / Hall, S. / Widner, H. / van Westen, D. / Hansson, O. (2018): Alteration of putaminal fractional anisotropy in Parkinson's disease: a longitudinal diffusion kurtosis imaging study. In: *Neuroradiology*, 60 (3), 247–254.
- Taniguchi, D. / Hatano, T. / Kamagata, K. / Okuzumi, A. / Oji, Y. / Mori, A. / Hori, M. / Aoki, S. / Hattori, N. (2018): Neuromelanin imaging and midbrain volumetry in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. In: *Mov Disord*, 33 (9), 1488–1492.
- Tedesco Triccas, L. / Meyer, S. / Mantini, D. / Camilleri, K. / Falzon, O. / Camilleri, T. / Verheyden, G. (2019): A systematic review investigating the relationship of electroencephalography and magnetoencephalography measurements with sensorimotor upper limb impairments after stroke. In: *J Neurosci Methods*, 311, 318–330.
- Tessitore, A. / Esposito, F. / Vitale, C. / Santangelo, G. / Amboni, M. / Russo, A. / Corbo, D. / Cirillo, G. / Barone, P. / Tedeschi, G. (2012): Default-mode network connectivity in cognitively unimpaired patients with Parkinson disease. In: *Neurology*, 79 (23), 2226–2232.
- Thiebaut de Schotten, M. / Dell'Acqua, F. / Ratiu, P. / Leslie, A. / Howells, H. / Cabanis, E. / Iba-Zizen, M.T. / Plaisant, O. / Simmons, A. / Dronkers, N.F. / Corkin, S. / Catani, M. (2015): From Phineas Gage and Monsieur Leborgne to H.M.: Revisiting disconnection syndromes. In: *Cereb Cortex*, 25 (12), 4812–4827.
- Thomalla, G. / Cheng, B. / Ebinger, M. / Hao, Q. / Tourdias, T. / Wu, O. / Kim, J.S. / Breuer, L. / Singer, O.C. / Warach, S. / Christensen, S. / Treszl, A. / Forkert, N.D. / Galinovic, I. / Rosenkranz, M. / Engelhorn, T. / Kohrmann, M. / Endres, M. / Kang, D.W. / Dousset, V. / Sorensen, A.G. / Liebeskind, D.S. / Fiebach, J.B. / Fiehler, J. / Gerloff, C. / Stir, V.I. (2011): Investigators, DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4.5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. In: *Lancet Neurol*, 10 (11), 978–986.
- Thomalla, G. / Simonsen, C.Z. / Boutitie, F. / Andersen, G. / Berthezene, Y. / Cheng, B. / Cheripelli, B. / Cho, T.H. / Fazekas, F. / Fiehler, J. / Ford, I. / Galinovic, I. / Gellissen, S. / Golsari, A. / Gregori, J. / Gunther, M. / Guibernau, J. / Hausler, K.G. / Hennerici, M. / Kemmling, A. / Marstrand, J. / Modrau, B. / Neeb, L. / Perez de la Ossa, N. / Puig, J. / Ringleb, P. / Roy, P. / Scheel, E. / Schonewille, W. / Serena, J. / Sunaert, S. / Villringer, K. / Wouters, A. / Thijs, V. / Ebinger, M. / Endres, M. / Fiebach, J.B. / Lemmens, R. / Muir, K.W. / Nighoghossian, N. / Pedraza, S. / Gerloff, C. / WAKE-UP Investigators (2018): MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. In: *N Engl J Med*, 379 (7), 611–622.

- Tortora, L. / Meynen, G. / Bijlsma, J. / Tronci, E. / Ferracuti, S. (2020): Neuro-prediction and A.I. in forensic psychiatry and criminal justice: A neuro-law perspective. In: *Front Psychol*, 11, 220.
- Uhlhaas, P.J. / Grent-t-Jong, T. / Gross, J. (2018): Magnetoencephalography and translational neuroscience in psychiatry. In: *JAMA Psychiatry*, 75 (9), 969–971.
- Van den Heuvel, M.P. / Fornito, A. (2014): Brain networks in schizophrenia. In: *Neuropsychol Rev*, 24 (1), 32–48.
- Van der Meer, L.B. / Sprenger, G.P. / van Duijn, E. (2019): Psychological and psychiatric care for hereditary brain disorders. In: *Ned Tijdschr Geneesk*, 163.
- Van Eimeren, T. / Monchi, O. / Ballanger, B. / Strafella, A.P. (2009): Dysfunction of the default mode network in Parkinson disease: a functional magnetic resonance imaging study. In: *Arch Neurol*, 66 (7), 877–883.
- Van Essen, D.C. / Ugurbil, K. / Auerbach, E. / Barch, D. / Behrens, T.E. / Bucholz, R. / Chang, A. / Chen, L. / Corbetta, M. / Curtiss, S.W. / Della Penna, S. / Feinberg, D. / Glasser, M.F. / Harel, N. / Heath, A.C. / Larson-Prior, L. / Marcus, D. / Michalareas, G. / Moeller, S. / Oostenveld, R. / Petersen, S.E. / Prior, F. / Schlaggar, B.L. / Smith, S.M. / Snyder, A.Z. / Xu, J. / Yacoub, E. / WU-Minn HCP Consortium (2012): The Human Connectome Project: a data acquisition perspective. In: *Neuroimage*, 62 (4), 2222–2231.
- Vergani, F. / Mahmood, S. / Morris, C.M. / Mitchell, P. / Forkel, S.J. (2014): Intralobar fibres of the occipital lobe: a post mortem dissection study. In: *Cortex*, 56, 145–156.
- Vernooij, M.W. / Ikram, M.A. / Tanghe, H.L. / Vincent, A.J. / Hofman, A. / Krestin, G.P. / Niessen, W.J. / Breteler, M.M. / van der Lugt, A. (2007): Incidental findings on brain MRI in the general population. In: *N Engl J Med*, 357 (18), 1821–1828.
- Vidaurre, D. / Hunt, L.T. / Quinn, A.J. / Hunt, B.A.E. / Brookes, M.J. / Nobre, A.C. / Woolrich, M.W. (2018): Spontaneous cortical activity transiently organises into frequency specific phase-coupling networks. In: *Nat Commun*, 9 (1), 2987.
- Vogt, G. / Laage, R. / Shuaib, A. / Schneider, A. / VISTA Collaboration (2012): Initial lesion volume is an independent predictor of clinical stroke outcome at day 90: an analysis of the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA) database. In: *Stroke*, 43 (5), 1266–1272.
- Volzke, H. / Alte, D. / Schmidt, C.O. / Radke, D. / Lorbeer, R. / Friedrich, N. / Aumann, N. / Lau, K. / Piontek, M. / Born, G. / Havemann, C. / Ittermann, T. / Schipf, S. / Haring, R. / Baumeister, S.E. / Wallaschofski, H. / Nauck, M. / Frick, S. / Arnold, A. / Junger, M. / Mayerle, J. / Kraft, M. / Lerch, M.M. / Dorr, M. / Reffellmann, T. / Empen, K. / Felix, S.B. / Obst, A. / Koch, B. / Glaser, S. / Ewert, R. / Fietze, I. / Penzel, T. / Doren, M. / Rathmann, W. / Haerting, J. / Hannemann, M. / Ropcke, J. / Schminke, U. / Jurgens, C. / Tost, F. / Rettig, R. / Kors, J.A. / Ungerer, S. / Hegenscheid, K. / Kuhn, J.P. / Kuhn, J. / Hosten, N. / Puls, R. / Henke, J. / Gloger, O. / Teumer, A. / Homuth, G. / Volker, U. / Schwahn, C. / Holtfreter, B. / Polzer, I. /

- Kohlmann, T. / Grabe, H.J. / Roszkopf, D. / Kroemer, H.K. / Kocher, T. / Biffar, R. / John, U. / Hoffmann, W. (2011): Cohort profile: the study of health in Pomerania. In: *Int J Epidemiol*, 40 (2), 294–307.
- Vorwerk, J. / Cho, J.H. / Rampp, S. / Hamer, H. / Knosche, T.R. / Wolters, C.H. (2014): A guideline for head volume conductor modeling in EEG and MEG. In: *Neuroimage*, 100, 590–607.
- Vrba, J. (2002): Magnetoencephalography: the art of finding a needle in a haystack. In: *Physica C: Superconductivity*, 368 (1), 1–9.
- Walsa, R. (1998): Phrenology as an unsuccessful adventure in cerebral localization (Franz Joseph Gall: 1758–1828). In: *Orv Hetil*, 139 (50), 3025–3031.
- Wang, L.E. / Fink, G.R. / Diekhoff, S. / Rehme, A.K. / Eickhoff, S.B. / Grefkes, C. (2011): Noradrenergic enhancement improves motor network connectivity in stroke patients. In: *Ann Neurol*, 69 (2), 375–388.
- Wang, L.E. / Tittgemeyer, M. / Imperati, D. / Diekhoff, S. / Ameli, M. / Fink, G.R. / Grefkes, C. (2012): Degeneration of corpus callosum and recovery of motor function after stroke: a multimodal magnetic resonance imaging study. In: *Hum Brain Mapp*, 33 (12), 2941–2956.
- Warner, J.J. / Harrington, R.A. / Sacco, R.L. / Elkind, M.S.V. (2019): Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke. In: *Stroke*, 50 (12), 3331–3332.
- Weiner, K.S. / Yeatman, J.D. / Wandell, B.A. (2017): The posterior arcuate fasciculus and the vertical occipital fasciculus. In: *Cortex*, 97, 274–276.
- Wersching, H. / Berger, K. (2012): Neue Kohorten: Die BiDirect-Studie. In: *Bundesgesundheitsblatt*, 55, 822–823.
- Whitwell, J.L. / Jack, C.R. Jr. / Boeve, B.F. / Parisi, J.E. / Ahlskog, J.E. / Dru-bach, D.A. / Senjem, M.L. / Knopman, D.S. / Petersen, R.C. / Dickson, D.W. / Josephs, K.A. (2010): Imaging correlates of pathology in corticobasal syndrome. In: *Neurology*, 75 (21), 1879–1887.
- Yang, J. / Archer, D.B. / Burciu, R.G. / Muller, M. / Roy, A. / Ofori, E. / Bohnen, N.I. / Albin, R.L. / Vaillancourt, D.E. (2019): Multimodal dopaminergic and free-water imaging in Parkinson's disease. In: *Parkinsonism Relat Disord*, 62, 10–15.
- Yeatman, J.D. / Weiner, K.S. / Pestilli, F. / Rokem, A. / Mezer, A. / Wandell, B.A. (2014): The vertical occipital fasciculus: a century of controversy resolved by in vivo measurements. In: *Proc Natl Acad Sci U S A*, 111 (48), E5214–E5223.
- Yoo, A.J. / Leslie-Mazwi, T.M. / Riedel, C.H. / Chandra, R.V. (2013): Pathologic validation of clot length determined using thin section non-contrast CT. In: *J Neurointerv Surg*, 5 (4), e16.
- Zanigni, S. / Evangelisti, S. / Testa, C. / Manners, D.N. / Calandra-Buonaura, G. / Guarino, M. / Gabellini, A. / Gramegna, L.L. / Giannini, G. / Sambati, L. / Cortelli, P. / Lodi, R. / Tonon, C. (2017): White matter and cortical changes in atypical parkinsonisms: A multimodal quantitative MR study. In: *Parkinsonism Relat Disord*, 39, 44–51.

- Zeighami, Y. / Ulla, M. / Iturria-Medina, Y. / Dadar, M. / Zhang, Y. / Larcher, K.M. / Fonov, V. / Evans, A.C. / Collins, D.L. / Dagher, A. (2015): Network structure of brain atrophy in de novo Parkinson's disease. In: *eLife*, 4, e08440.
- Zhan, Z.W. / Lin, L.Z. / Yu, E.H. / Xin, J.W. / Lin, L. / Lin, H.L. / Ye, Q.Y. / Chen, X.C. / Pan, X.D. (2018): Abnormal resting-state functional connectivity in posterior cingulate cortex of Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia. In: *CNS Neurosci Ther*, 24 (10), 897–905.
- Zhuang, X. / Walsh, R.R. / Sreenivasan, K. / Yang, Z. / Mishra, V. / Cordes, D. (2018): Incorporating spatial constraint in co-activation pattern analysis to explore the dynamics of resting-state networks: An application to Parkinson's disease. In: *Neuroimage*, 172, 64–84.