

Aus dem Zentrum für Neurologie und Psychiatrie der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

Veränderungen der fronto-striatalen Konnektivität bei
Alzheimer Patienten mit positivem Palmomentalexreflex

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Hannes Gramespacher
aus Müllheim

promoviert am 20. Mai 2021

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. Ö. A. Onur
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. F. O. Jessen

Erklärung:

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Priv.-Doz. Dr. med. Özgür Onur, Univ.-Prof. Dr. med. Gereon Fink, Prof. Dr. med. Juraj Kukulja, Dr. med. Nils Richter, Dr. med. Sharmili Edwin Thanarajah, Dr. Heidi Jacobs, Dr. Kim Dillen, Dr. med. Nils Nellessen, Dr. med. Boris von Reutern und Dr. med. Julian Dronse. Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin / eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten der Universität zu Köln gelesen und sie bei der Durchführung der Dissertation beachtet habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 14.10.2020

Unterschrift:

Die Erstellung des Studienkonzeptes erfolgte durch Priv.-Doz. Dr. med. Özgür Onur, Univ.-Prof. Dr. med. Gereon Fink, Prof. Dr. med. Juraj Kukulja, Dr. med. Nils Richter, Dr. med. Julian Dronse und mich.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden ohne meine Mitarbeit in der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Uniklinik Köln und im Forschungszentrum Jülich erhoben. An der Datenerhebung waren Priv.-Doz. Dr. med. Özgür Onur, Prof. Dr. med. Juraj Kukulja, Dr. med. Nils Richter, Dr. Heidi Jacobs, Dr. Kim Dillen, Dr. med. Boris von Reutern und Dr. med. Julian Dronse beteiligt.

Die Auswertung der Daten und die Programmierung der erforderlichen Software wurde von mir mit der Unterstützung von Priv.-Doz. Dr. med. Özgür Onur, Dr. med. Nils Richter und Dr. med. Sharmili Edwin Thanarajah ausgeführt.

Die Interpretation der Ergebnisse erfolgte durch Priv.-Doz. Dr. med. Özgür Onur und mich unter Beratung von Univ.-Prof. Dr. med. Gereon Fink.

Die Verfassung des Manuskripts sowie das Anfertigen der Tabellen und Grafiken wurden von mir mit der Unterstützung von Priv.-Doz. Dr. med. Özgür Onur durchgeführt. Korrekturen und Verbesserungsvorschläge erfolgten durch Univ.-Prof. Dr. med. Gereon Fink, Prof. Dr. med. Juraj Kukulja, Dr. med. Nils Richter, Dr. med. Sharmili Edwin Thanarajah, Dr. Heidi Jacobs, Dr. Kim Dillen, Dr. med. Nils Nellessen, Dr. med. Boris von Reutern und Dr. med. Julian Dronse.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich den vielen Personen danken, die mich bei der Anfertigung dieser Dissertation auf ganz vielfältige Weise unterstützt haben und ohne die dieses Projekt nicht möglich gewesen wäre.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Özgür Onur, der mir stets motivierend und mit großem Wissen, Geduld, Optimismus, Humor und wertvollen Ratschlägen, nicht nur im Kontext dieser Arbeit, zur Seite steht. Eine bessere Betreuung hätte man sich nicht wünschen können.

Frau Dr. med. Sharmili Edwin Thanarajah und Herrn Dr. med. Nils Richter möchte ich dafür danken, dass sie ihre methodische Expertise in besonderem Maße mit mir geteilt und somit entscheidend zum Gelingen dieses Projektes beigetragen haben.

Herrn Dr. med. Julian Dronse danke ich für die hilfreichen Anmerkungen und Kommentare zur vorliegenden Dissertation.

Ein großes Dankeschön gebührt auch den übrigen Koautoren dieser Arbeit, Univ.-Prof. Dr. med. Gereon Fink, Prof. Dr. med. Juraj Kukolja, Dr. Heidi Jacobs, Dr. Kim Dillen, Dr. med. Nils Nellessen und Dr. med. Boris von Reutern, die die dieser Promotionsschrift zugrundeliegende Publikation kritisch, konstruktiv und mit viel Sachverstand begutachtet haben.

Den Probanden der COPCAD Studie danke ich dafür, dass sie durch ihre Teilnahme und Zeit einen wichtigen Beitrag zur Erforschung der Alzheimer Erkrankung leisten.

Nicht zuletzt möchte ich meiner wunderbaren Familie, meiner Mutter und meinem Vater, meinem Bruder und meinen Großeltern, danken, die mich in allen Phasen des Lebens bedingungslos und liebevoll begleiten und unterstützen, und denen ich diese Arbeit widme.

Inhaltsverzeichnis

0.1	Abkürzungsverzeichnis	6
1.	Einleitung	8
1.1	Alzheimer Erkrankung	8
1.1.1	Terminologie	8
1.1.2	Epidemiologie und Krankheitslast	9
1.1.3	Ätiologie	10
1.1.4	Pathogenese	11
1.1.5	Diagnostik	12
1.2	Primitivreflexe	15
1.2.1	Palmomentarreflex	15
1.3	Die kortiko-striatale motorische Funktionsschleife	17
1.4	Die Rolle kortiko-striataler Strukturen und Netzwerke im Kontext des Palmomentarreflexes und der Alzheimer Erkrankungen	19
1.5	Funktionelle und strukturelle Magnetresonanztomographie	20
1.5.1	Funktionelle Konnektivität des Gehirns im Ruhezustand	21
1.5.2	Strukturelle Konnektivität	21
1.5.3	Voxel-basierte Morphometrie	22
1.6	Ziel der Studie und Hypothese	23
2.	Publikation	26
2.1	Aberrant frontostriatal connectivity in Alzheimer's disease with positive palmomentar reflex	26
3.	Diskussion	37
3.1	Überblick	37
3.2	Veränderungen der fronto-striatalen funktionellen Konnektivität als pathophysiologisches Korrelat des wiederaufgetretenen Palmomentarreflex	37
3.3	Asynchronität von Veränderungen der funktionellen Konnektivität und struktureller Veränderungen	39
3.4	Unabhängigkeit der verminderten fronto-striatalen funktionellen Konnektivität von der neuropsychologischen Testleistung	41
3.5	Limitationen und Ausblick	41
3.6.	Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse	42
3.7	Schlussfolgerung	43
4.	Zusammenfassung	44
5.	Literaturverzeichnis	45
6.	Curriculum vitae	62

0.1 Abkürzungsverzeichnis

A β	Amyloid β
A β 42	Amyloid β 42
APOE	Apolipoprotein E
APP	Amyloid-Precursor-Protein
ATL	Aktivitäten des täglichen Lebens
BA	Brodman Areal
BOLD	blood oxygenation level-dependent
CMC	corticostriatal motor circuit
cMRT	cerebrale Magnetresonanztomographie
COPCAD	structural and functional connectivity alterations in the posterior cingulate cortex in Alzheimer's disease
DMN	default-mode Netzwerk
DTI	diffusion tensor imaging (Diffusions-Tensor-Bildgebung)
DW-MRT	diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie
FA	fraktionelle Anisotropie
FDG	Fluordesoxyglucose
FK	funktionelle Konnektivität
FMRIB	Oxford Centre for Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
ICA	independent component analysis (Unabhängigkeitsanalyse)
M.	Musculus
MCI	mild cognitive impairment (leichte kognitive Beeinträchtigung)
MNI	Montreal Neurological Institute
MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
Ncl.	Nucleus
p-Tau	hyperphosphoryliertes Tau-Protein
PET	Positronenemissionstomographie
PMR	Palmomentalreflex
PRs	Primitivreflexe
PSEN1	Präsenilin-1

PSEN2	Präsenilin-2
ROI	region of interest
rsfMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie im Ruhezustand (resting-state)
SFG	Gyrus frontalis superior
SK	strukturelle Konnektivität
SMA	Supplementär-motorisches Areal
SPM	statistical parametric mapping
VBM	Voxel-basierte Morphometrie

1. Einleitung

1.1 Alzheimer Erkrankung

Die Alzheimer Erkrankung ist eine fortschreitende neurodegenerative Erkrankung, deren klinisches Bild insbesondere durch zunehmende kognitiv-mnestische Defizite gekennzeichnet ist, welche in der Regel zu einer fortschreitenden Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten führen (Cummings, 2004). Als häufigste Ursache einer Demenz und der, angesichts des demographischen Wandels zu erwartenden, Zunahme der Prävalenz, ist die Alzheimer Erkrankung von großer und zunehmend herausfordernder sozioökonomischer Relevanz (Lane et al., 2018). Obgleich in den vergangenen Jahren wichtige und weitreichende Erkenntnisse hinsichtlich der pathophysiologischen Grundlagen der Erkrankung gewonnen werden konnten, sind aktuell noch viele Fragen unbeantwortet und es existieren keine den Verlauf der Erkrankung modifizierenden Therapien (Long et al., 2019).

Bei der Diagnose der Alzheimer Erkrankung kommen, neben dem Nachweis der pathognomonischen Biomarker im Liquor, unter anderem die neuropsychologische Untersuchung sowie die cerebrale Bildgebung zum Einsatz (Scheltens et al., 2016). Während diese diagnostischen Verfahren die Alzheimer Erkrankung mit hoher Sensitivität und Spezifität nachweisen können, sind Auffälligkeiten in der neurologischen Untersuchung als Korrelat des neurodegenerativen Prozesses bei Alzheimer Patienten zumeist unspezifisch.

1.1.1 Terminologie

Der Begriff der leichten kognitiven Beeinträchtigung (englisch: mild cognitive impairment, MCI), beschreibt, gänzlich unabhängig von der Ursache, eine, unter Berücksichtigung des Alters und des Bildungsgrads, unterdurchschnittliche Leistung in mindestens einer kognitiven Domäne. Die Aktivitäten des täglichen Lebens (ATL) sind bei MCI jedoch definitionsgemäß nicht substantiell beeinträchtigt. (Albert et al., 2011; Knopman et al., 2014).

In Abgrenzung hierzu wird eine Demenz im Wesentlichen durch eine Beeinträchtigung dieser ATLs infolge einer unterdurchschnittlichen Leistung mindestens zweier kognitiver Domänen definiert (Knopman et al., 2014; McKhann et al., 2011). Auch hier ist die Ätiologie zunächst

unerheblich. MCI und Demenz beschreiben demnach jeweils einen klinischen Phänotyp, unabhängig von der zugrundeliegenden Ursache.

Ursächlich können neben der Alzheimer Erkrankung, unter anderem cerebrovaskuläre Erkrankungen, eine Depression oder andere neurodegenerative Erkrankungen, wie die Lewy-Körperchen-Demenz, Parkinson Erkrankung oder die frontotemporale Lobärdegeneration, sein (Alzheimer's Association, 2020). Teilweise treten diese Entitäten auch als Mischform auf.

Der Begriff Alzheimer Erkrankung beschreibt das Vorhandensein der die Alzheimer Erkrankung definierenden Pathologie, gänzlich unabhängig von der Semiologie. Die Alzheimer Erkrankung umfasst dabei ein klinisches Kontinuum und kann, je nach Stadium, klinisch inapparent sein, zu MCI oder zu einer Alzheimer Demenz unterschiedlicher Schweregrade führen.

1.1.2 Epidemiologie und Krankheitslast

Da es sich um eine Erkrankung des vornehmlich höheren Lebensalters handelt, entwickelt sich die Anzahl der an Alzheimer erkrankten Personen in Anbetracht des demographischen Wandels äußerst dynamisch (Hebert et al., 2013) und stellt eine zunehmende Herausforderung für die Gesellschaft und die Gesundheitssysteme dar.

Die Zahl der Menschen mit einer demenziellen Entwicklung unterschiedlicher Genese betrug 2016 weltweit 43,8 Millionen und hat sich seit 1990 mehr als verdoppelt (Nichols et al., 2019). Dabei stellt die Alzheimer Erkrankung mit 70% der Fälle die häufigste Ursache dar (Alzheimer's Association, 2020). Die Prävalenz der durch die Alzheimer Erkrankung verursachten Demenzen bei Personen ab dem 60. Lebensjahr betrug zwischen 1985 und 2012 40,2 pro 1000 Personen, die Inzidenz 15,8 pro 1000 Personen (Fiest et al., 2016). Frauen sind dabei häufiger als Männer betroffen (Reitz et al., 2014).

Die Alzheimer Erkrankung ist, insbesondere im höheren Lebensalter, eine der häufigsten Todesursachen, wobei eine genaue Erfassung der Alzheimer-bedingten Todesfälle schwierig ist, da üblicherweise nur diejenigen Todesfälle in die Statistik einfließen, bei denen die Alzheimer Erkrankung als zugrundeliegende Todesursache auf dem Totenschein dokumentiert ist. Die Mortalität der Alzheimer Erkrankung in den USA belief sich im Jahr 2018 auf 37,7 pro 100.000 Menschen, wobei die Mortalitätsrate in den letzten Jahren deutlich gestiegen ist (Alzheimer's Association, 2020). In Deutschland waren 2016 77.634 Todesfälle infolge einer Demenz zu verzeichnen (Nichols et al., 2019).

Gemessen an der Krankheitslast, lag die Alzheimer Erkrankung im Jahr 2016 in den USA an sechster Stelle (Alzheimer's Association, 2020). Die jährlich global entstehenden Kosten in Zusammenhang mit demenziellen Erkrankungen wurden 2010 auf 604 Milliarden US-Dollar geschätzt, wobei dieser Betrag in den kommenden Jahren zunehmen wird (Wimo et al., 2013).

1.1.3 Ätiologie

Obleich die genaue Ursache der Alzheimer Erkrankung unklar und weiter Gegenstand der gegenwärtigen Forschung ist, konnten zahlreiche genetische und erworbene Risikofaktoren, sowie protektive Faktoren identifiziert werden. Insbesondere der genetischen Komponente scheint hierbei eine bedeutende Rolle zuzukommen. Es wird angenommen, dass die Alzheimer Erkrankung in 70% der Fälle auf genetische Faktoren zurückzuführen ist (Ballard et al., 2011). Die Alzheimer Erkrankung kann in Abhängigkeit vom Erkrankungsalter in zwei Verlaufsvarianten unterteilt werden. Während die präsenile Alzheimer Erkrankung Personen vor dem 65. Lebensjahr betrifft und einen Anteil von circa 4 - 6% der Alzheimer Erkrankung ausmacht, tritt die Erkrankung deutlich häufiger mit spätem Beginn nach dem 65. Lebensjahr auf (Mendez, 2017). Die beiden Verlaufsformen unterscheiden sich insbesondere in Hinblick auf ihre genetische Komponente.

Die präsenile Alzheimer Erkrankung ist mit dem Nachweis von Mutationen im APP (Amyloid Precursor Protein) Gen sowie in den Genen PSEN1 und PSEN 2 (Präsenilin-1 und -2) assoziiert und tritt in etwa 1% der Fälle als familiäre Form mit autosomal-dominantem Erbgang auf. Die späte Form der Erkrankung hingegen ist insbesondere mit dem Nachweis eines genetischen Polymorphismus im APOE Gen (Apolipoprotein E) des Allels $\epsilon 4$ assoziiert (Ballard et al., 2011; Silva et al., 2019).

Neben den genetischen Risikofaktoren wurden diverse andere, potenziell modifizierbare, Faktoren mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten der Alzheimer Erkrankung in Verbindung gebracht. Hierzu zählen insbesondere cerebrovaskuläre Erkrankungen, arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, Diabetes mellitus Typ 2, Adipositas und Fettstoffwechselstörungen (Mayeux et al., 2012). Darüber hinaus gibt es einige Faktoren, die das Risiko des Auftretens der Erkrankung zu verringern scheinen. Exemplarisch seien hier ein prä-morbide erhöhtes Bildungsniveau, körperliche Aktivität und eine mediterrane Diät genannt (Mayeux et al., 2012).

1.1.4 Pathogenese

In den vergangenen Jahren hat sich die Alzheimer Erkrankung von einer überwiegend klinischen Diagnose, hin zu einer, durch den Nachweis der krankheitsspezifischen neuropathologischen Kriterien, biologisch definierten Erkrankung entwickelt. Krankheitsdefinierend ist hierbei das Vorliegen extrazellulärer Amyloid- β (A β) Plaques und intrazellulärer Konglomerate aus hyperphosphoryliertem Tau-Protein (Jack et al., 2018), wobei bislang unklar ist ob und in welchem Ausmaß diese Veränderungen kausal für den neurodegenerativen Prozess sind (Long et al., 2019).

Das A β Peptid entsteht durch die Spaltung des APP durch die Enzyme β -Sekretase und γ -Sekretase (Haass et al., 2012), wobei A β Peptide mit einer Länge von 38, 40 oder 42 Aminosäuren entstehen. Insbesondere das aus 42 Aminosäuren zusammengesetzte A β Peptid A β 42 neigt aufgrund seiner hydrophilen Eigenschaften dazu in Form sogenannter neuritischer Plaques extrazellulär zu aggregieren (Gremer et al., 2017). Über Jahre hinweg war die 1992 von Hardy und Higgins formulierte Amyloid-Kaskaden-Hypothese das vorherrschende Paradigma zur Entstehung der Alzheimer Erkrankung (Hardy et al., 1992). Demnach ebnet die Amyloid-Pathologie den Weg für die weiteren pathophysiologischen Vorgänge. Evidenz für diese Hypothese ergab sich insbesondere aus der Betrachtung genetischer Formen der Alzheimer Erkrankung, welche wesentlich durch die A β Pathologie gekennzeichnet sind (Tcw et al., 2017). Es ergeben sich jedoch auch einige Aspekte, die darauf hinweisen, dass die Amyloid-Kaskaden-Hypothese alleine nicht ausreichend ist, um die pathophysiologischen Prozesse der Alzheimer Erkrankung zu erklären. So korrelieren die kognitiven Beeinträchtigungen infolge der Erkrankung beispielsweise weniger mit dem Ausmaß der A β Pathologie, sondern vielmehr mit der neurofibrillären Degeneration infolge der intrazellulären Ablagerung von hyperphosphoryliertem Tau-Protein (Aschenbrenner et al., 2018; Giannakopoulos et al., 2003; Nelson et al., 2012).

Diesen intrazellulär gelegenen Aggregaten aus hyperphosphoryliertem Tau-Protein (p-Tau) scheint eine Schlüsselrolle bei der Neurodegeneration im Rahmen der Alzheimer Erkrankung zuzukommen (Long et al., 2019). Das Tau-Protein ist ein Mikrotubuli-assoziiertes Protein, dass unter physiologischen Bedingungen zur Stabilität des Zytoskeletts beiträgt. Bei der Alzheimer-Erkrankung liegt das Tau-Protein vermehrt in seiner hyperphosphorylierten Form vor, die dann zu den mutmaßlich neurotoxischen neurofibrillären Bündeln aggregiert (Avila et al., 2004).

Neben den bereits beschriebenen genetischen Faktoren (insbesondere Genotyp-Varianten des ApoE-Gens, Mutationen in den Genen APP, PSEN1 und PSEN2), die im Wesentlichen mit der

A β Pathologie in Zusammenhang stehen, sind aktuell weitere pathophysiologische Faktoren Gegenstand der Forschung. Insbesondere das Konzept der Neuroinflammation hat hierbei zuletzt große Beachtung erlangt. Man nimmt an, dass neuroinflammative Prozesse, unter anderem durch eine mutmaßlich A β -assoziierte Aktivierung von Zellen der Mikroglia und anderer Immunzellen des zentralen Nervensystems signifikant zur A β - und Tau-Pathologie und somit zur Pathogenese der Alzheimer Erkrankung beitragen (Akiyama et al., 2000; Kinney et al., 2018). Darüber hinaus ergeben sich Hinweise darauf, dass eine neurovaskuläre Dysfunktion, welche unter anderem Folge der genannten Risikofaktoren der Alzheimer Erkrankung sein kann (kardiovaskuläre Risikofaktoren, genetisch Faktoren etc.), durch eine Dysregulation und Reduktion des cerebralen Blutflusses, sowie durch neurotoxische Akkumulate und eine Schwächung der Blut-Hirn-Schranke zum neurodegenerativen Prozess beitragen könnte. Hierbei führen die Veränderungen infolge der neurovaskulären Dysfunktion zum einen zu einer gesteigerten Produktion und zum anderen zu einem verminderten Abbau von A β . A β scheint wiederum direkt schädigende Einflüsse auf die cerebralen Blutgefäße zu haben und so den Prozess der neurovaskulären Dysfunktion zu verstärken und zu unterhalten (Kisler et al., 2017). Letztlich führen die beschriebenen Prozesse in unterschiedlichem Ausmaß zu einer synaptischen Dysfunktion und einem Untergang der Neurone (Ballard et al., 2011), welche dann zumeist in klinisch objektivierbaren Beeinträchtigungen resultieren.

1.1.5 Diagnostik

Insbesondere in den vergangenen Jahren hat sich der wissenschaftliche und klinische Konsens dahingehend entwickelt, dass dem Nachweis der krankheitsdefinierenden und im Spektrum der neurodegenerativen Erkrankungen für die Alzheimer Erkrankung spezifischen Biomarker A β und p-Tau bei der Diagnose der Alzheimer Erkrankung eine übergeordnete Rolle zukommt (Jack et al., 2018). Letztlich ist eine Bestimmung der Biomarker (in Körperflüssigkeiten oder mittels bildgebender Verfahren) jedoch nicht in jedem Falle möglich und kann nicht vorausgesetzt werden, so dass auch andere diagnostische Maßnahmen bei der Diagnose der Alzheimer Erkrankung von Bedeutung sind, zumal ein Nachweis der Biomarker keinerlei Aussagen über den Grad der klinischen Betroffenheit im individuellen Fall erlaubt.

Zur Einordnung der kognitiven Defizite und zur Zuordnung eines Stadiums entlang des klinischen Kontinuums der Alzheimer Erkrankung dient die neuropsychologische Untersuchung.

Grob können drei Stadien der Erkrankung unterschieden werden: Das präklinische Stadium, das MCI Stadium und das Demenz-Stadium (Albert et al., 2011; Jack et al., 2018; McKhann et al., 2011). Während sich im präklinischen Stadium der Erkrankung keine objektivierbaren Defizite der neuropsychologischen Leistung ergeben, ist das MCI Stadium durch das Auftreten erster kognitiver Defizite gekennzeichnet bei jedoch definitionsgemäß vollständig erhaltenen Alltagskompetenzen. Dabei ist mindestens eine kognitive Domäne (insbesondere Gedächtnis, Sprache, Aufmerksamkeit und / oder Exekutivfunktionen) beeinträchtigt und weicht typischerweise 1 bis 1,5 Standardabweichungen von der Testleistung von gesunden Altersgenossen mit ähnlichem Bildungsniveau ab (Albert et al., 2011; Hane et al., 2017). Das Stadium der Demenz wird durch die Beeinträchtigung mindestens zweier der folgenden kognitiven Domänen, mit damit einhergehenden Beeinträchtigungen der Alltagskompetenzen, definiert: Defizite der Merkfähigkeit bezüglich neuer Information, des logischen Denkens, der visuell-räumlichen Fähigkeiten, der Sprachfunktion oder des Verhaltens (McKhann et al., 2011). Hinweisend für eine Alzheimer-bedingte Demenz sind dabei ein schleichender Beginn mit progredienter Symptomatik, wobei typischerweise die mnestischen Defizite vor den nicht-mnestischen Beeinträchtigungen auftreten (McKhann et al., 2011). Den Stadien gemein ist, dass im zeitlichen Verlauf eine Abnahme der kognitiven Leistung im Vergleich zum prämorbidem Leistungsniveau zu verzeichnen sein muss.

Auf die entscheidende Rolle der Biomarker A β und p-Tau, sowohl in Hinblick auf die Pathogenese als auch auf die Diagnose der Erkrankung, wurde schon vielfach hingewiesen. Die Biomarker werden zumeist im Liquor bestimmt, wobei ein erniedrigter Wert des A β 42 als Korrelat der Amyloid-Plaques und ein erhöhter Wert des p-Tau als Korrelat der Tau-Pathologie den klassischen Befund darstellen und ausreichend für eine Diagnosestellung sind (Jack et al., 2018). Ebenso weist ein erhöhter Quotient von Tau-Protein und A β 42, unabhängig von den absoluten Werten, auf eine Alzheimer Pathologie hin (Duits et al., 2014). Insbesondere zu Forschungszwecken wurde von Jack und Kollegen das A/T/(N)- Klassifikationssystem entwickelt, unter anderem mit dem Ziel die dynamische Entwicklung des Biomarkerprofils innerhalb des klinischen Kontinuums und im Einklang mit der Amyloid-Kaskaden-Hypothese (Hardy et al., 1992) abzubilden. Demnach definiert bereits ein erniedrigtes A β 42 den Eintritt in das Alzheimer-Kontinuum im Sinne Alzheimer-typischer pathologischer Veränderungen und der zusätzliche Nachweis der Tau-Pathologie schließlich die definitive Erkrankung (Jack et al., 2018). Amyloid und Tau-Protein können auch mittels Positronenemissionstomographie (PET) dargestellt werden, wobei diese Verfahren noch keinen Einzug in die klinische Routine gehalten haben (Chandra et al., 2019). Zuletzt war zudem der Nachweis von A β und p-Tau im

Blutplasma Gegenstand der Forschung, wobei insbesondere Isoformen des p-Tau (p-Tau 181 und p-Tau 217) sowohl mit p-Tau und A β im Liquor, als auch mit dem klinischen Stadium der Alzheimer Erkrankung korrelieren und daher das Potenzial bieten, in absehbarer Zeit Einzug in die diagnostische Routine zu halten (Barthelemy et al., 2020; Janelidze et al., 2020; Thijssen et al., 2020).

Die cerebrale Bildgebung stellt einen weiteren wichtigen diagnostischen Pfeiler der Alzheimer Erkrankung dar. Im klinischen Kontext kommt häufig die strukturelle Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns (cMRT) zum Einsatz. Typisches morphologisches Korrelat der Alzheimer Erkrankung ist eine Atrophie des Hippocampus und des medialen Temporallappens (Albert et al., 2011; McKhann et al., 2011; Waldemar et al., 2007), die bereits sehr früh im Krankheitsverlauf auftreten kann (Tondelli et al., 2012). Dabei scheint die hippocampale Atrophie direkt mit dem Ausmaß der kognitiven Beeinträchtigung zu korrelieren (Jack et al., 2010; Mormino et al., 2009). Weitere typische Atrophiemuster betreffen zudem häufig den lateralen und basalen Temporallappen sowie den medialen parietalen Kortex (McKhann et al., 2011).

Zunehmend kommen bei der Diagnostik der Alzheimer Erkrankung nuklearmedizinische Bildgebungsverfahren zum Einsatz. In der PET mit radioaktiv markierter Fluordesoxyglucose (FDG) findet sich typischerweise ein verminderter Glukosemetabolismus im temporo-parietalen Kortex (Albert et al., 2011; McKhann et al., 2011) sowie im posterioren Cingulum (Ballard et al., 2011). Die Verwendung spezieller Tracer wie Pittsburgh compound B erlaubt die in vivo Darstellung von A β mittels PET (Klunk et al., 2004), insbesondere in den A β vulnerablen Arealen wie dem frontalen und temporo-parietalen Kortex (Chandra et al., 2019). Mit diversen weiteren, zum Teil noch in der Erprobungsphase befindlichen, Radioliganden gelingt in der PET auch der in vivo Nachweis des Tau-Proteins (Chandra et al., 2019).

In Anbetracht der zumeist im Vordergrund stehenden kognitiv-mnestischen Defizite kommt der neurologischen, körperlichen Untersuchung bei der Diagnostik der Alzheimer Erkrankung eine eher untergeordnete Rolle zu. Im Rahmen des neurodegenerativen Prozesses kann die Alzheimer Erkrankung mit einer Vielzahl an unspezifischen Auffälligkeiten in der körperlichen Untersuchung einhergehen, die allesamt nicht pathognomonisch für die Erkrankung sind. Hierzu zählen neben Zeichen einer gestörten Extrapyrimalmotorik, Pyramidenbahnzeichen, Myoklonien, Anosmie und kortikaler Blindheit (Cooper et al., 2005) auch das Auftreten der sogenannten Primitivreflexe, allen voran des Palmomentalflex, die im Folgenden näher betrachtet werden sollen (Gabelle et al., 2016; Vreeling et al., 1995)

1.2 Primitivreflexe

Als Primitivreflexe werden unwillkürliche motorische Reaktionen auf äußere Reize bezeichnet, die in den ersten Lebensmonaten zu beobachten sind und die sich im Laufe der Entwicklung des kindlichen Gehirns, mit Reifung des Frontallappens, zurückbilden. Die Reflexe dienen dabei phylogenetisch unter anderem dem Schutz und der Nahrungsaufnahme des Säuglings unmittelbar nach der Geburt (Links et al., 2014). Treten diese Reflexe im Erwachsenenalter auf, kann dies auf eine Schädigung oder Erkrankung des Gehirns, insbesondere die Frontallappen betreffend, hinweisen (Schott et al., 2003).

Das Wiederauftreten der Primitivreflexe ist ein äußerst unspezifisches und mitunter auch bei jungen und gesunden Personen zu beobachtendes Phänomen (Brown et al., 1998), wobei die Prävalenz mit zunehmendem Alter, mutmaßlich infolge einer Akkumulation cerebraler Läsionen unterschiedlicher Ursache, steigt (Jenkyn et al., 1985; Kobayashi et al., 1990)

Aufgrund der geringen Spezifität kommt den Primitivreflexen in der neurologischen Untersuchung gemeinhin eine untergeordnete Bedeutung zu. Ebenso ist wenig über ihre strukturellen und funktionellen Korrelate im menschlichen Gehirn bekannt (Schott et al., 2003). Häufig mit dem Auftreten von Primitivreflexen assoziierte Entitäten sind, neben der Alzheimer Erkrankung, neurodegenerative Erkrankungen wie die frontotemporale Lobärdegeneration, extrapyramidalmotorische Erkrankungen mit Beteiligung der Basalganglien, cerebrale Tumoren, Traumata und Ischämien (Boxtel et al., 2006; Links et al., 2014; Neary et al., 1998). Einer der bekanntesten Primitivreflexe ist, neben Greif-, Saug- und Glabellareflex, der Palmomentalreflex (Schott et al., 2003)

1.2.1 *Palmomentalreflex*

Der Palmomentalreflex (PMR) ist ein polysynaptischer Fremdreiflex aus der Gruppe der Primitivreflexe, der durch Bestreichen der Thenarregion von proximal nach distal eine unwillkürliche und sichtbare Kontraktion des ipsilateralen Musculus (M.) mentalis evoziert (Jensen et al., 1983; Owen et al., 2002; Whittle et al., 1986).

Der PMR wurde erstmals 1920 von Marinesco und Radovici bei einem jungen Patienten mit amyotropher Lateralsklerose beschrieben (Marinesco et al., 1920) und wird seitdem mit unterschiedlichsten neurologischen Erkrankungen wie Multipler Sklerose, Schlaganfall, cerebralen Tumoren und der Alzheimer Erkrankung assoziiert (Owen et al., 2002). Darüber hinaus wird der PMR mit Erkrankungen der Basalganglien und der Extrapyramidalmotorik,

insbesondere dem idiopathischen Parkinsons-Syndrom in Verbindung gebracht (de Noordhout et al., 1988; Jensen et al., 1983; Marterer-Travniczek et al., 1992). In Analogie zu den übrigen Primitivreflexen kann der PMR jedoch, wenngleich seltener, bei gesunden Personen aller Altersklassen auftreten. Die diagnostische Aussagekraft des PMR wird daher kontrovers diskutiert, aufgrund der mangelnden Spezifität und Sensitivität jedoch als eher gering eingeschätzt (Ladino et al., 2015; Owen et al., 2002; Whittle et al., 1986).

Als Vertreter der Primitivreflexe tritt der PMR physiologisch bei Säuglingen bis zu einem Alter von circa 12 Monaten auf und verschwindet dann im Rahmen der Reifung der Frontallappen. Das Wiederauftreten des Reflexes wird daher zumeist als sogenanntes Frontalhirnzeichen im Sinne einer verminderten frontalen kortikalen Inhibition auf die subkortikalen Motornetzwerke interpretiert (Ladino et al., 2015; Whittle et al., 1986, 1987). Über die detaillierten pathophysiologischen Vorgänge, die einem Wiederauftreten des PMR zugrunde liegen und dessen topographischen Korrelate im menschlichen Gehirn, ist jedoch nur wenig bekannt.

Der polysynaptische Reflex wird über neuronale Verbindungen vermittelt, die sich vom unteren Zervikalmark bis zum motorischen Fazialiskern in der rostralen Medulla oblongata erstrecken (Whittle et al., 1986). Der Reflexbogen scheint dabei unabhängig von Alter oder etwaigen Erkrankungen universell vorhanden zu sein und konnte 1961 von Reis unter experimentellen Bedingungen durch einen ausreichend starken Stimulus bei jedem Studienteilnehmer elektromyographisch registriert werden (Reis, 1961). Die afferenten Signale der kutanen und muskulären Rezeptoren der Thenarregion erreichen, unter anderem über den Nervus (N.) medianus, die efferenten Neurone im Nucleus (Ncl.) nervi facialis, welche über den N. facialis die motorische Reflexantwort im ipsilateralen M. mentalis vermitteln (Caccia et al., 1991). Dabei liefern unterschiedliche Latenzen bis zur elektromyographischen Aufzeichnung der Reflexantwort nach Stimulation Anhalt dafür, dass zum einen ein kurzer Reflexbogen über den Hirnstamm unter Umgehung des Großhirns und zum anderen ein langer Reflexbogen über den Thalamus, die motorischen Rindenareale des Frontallappens existiert (Caccia et al., 1991).

Passend hierzu und in Übereinstimmung mit der Beobachtung, dass Primitivreflexe mit Läsionen des supplementär-motorischen Areals (SMA) und der Basalganglien assoziieren (Links et al., 2014), beobachteten Matias-Guiu und Kollegen 2015 einen FDG-Hypometabolismus im Gyrus frontalis superior (SFG) und dem Putamen als Korrelat eines wiederaufgetretenen Palmomentalexreflex bei Alzheimer Patienten und schlossen hieraus auf eine zugrundeliegende Dysfunktion der kortiko-striatalen motorischen Funktionsschleife (Matias-Guiu et al., 2015).

1.3 Die kortiko-striatale motorische Funktionsschleife

Die kortiko-striatale motorische Funktionsschleife (englisch: corticostriatal motor circuit, CMC) integriert auf komplexe und vielfältige Weise kortikale Signale aus dem präfrontalen, prämotorischen und primär motorischen Kortex mit subkortikalen Signalen aus Striatum, Thalamus, Cerebellum und weiteren cerebralen Strukturen (Fuster, 2015).

Neben dem primär-motorischen Kortex im Gyrus praecentralis des Frontallappens als zentralem Organ der Willkürmotorik, entspringt ein großer Teil der an der kortiko-striatalen motorischen Funktionsschleife beteiligten Neurone den prämotorischen Arealen des Frontallappens (Dum et al., 1991).

Der prämotorische Kortex zählt zum sekundär-motorischen Kortex und ist im Frontallappen unmittelbar vor dem primär-motorischen Kortex (Brodmann Areal (BA) 4) lokalisiert. Er umfasst verschiedene Areale innerhalb des BA 6 (Dum et al., 1991) und hat eine wichtige Funktion bei der Erstellung von Bewegungsentwürfen (Haber, 2016). Die medialen Anteile des BA 6 im Bereich des SFG beheimaten darüber hinaus das SMA, welches als Bestandteil des sekundär-motorischen Kortex ebenfalls Teil der kortiko-striatalen motorischen Funktionsschleife ist (Nachev et al., 2008). Das SMA ist unter anderem mit dem Erlernen von Handlungsabfolgen und der Initiierung und Ausführung von Extremitätenbewegungen assoziiert (Aizawa et al., 1991; Halsband et al., 2006; van Mier et al., 1998). Prämotorischer Kortex und SMA sind ihrerseits wieder vielfältig und komplex mit dem präfrontalen Kortex als Bestandteil der kortiko-striatalen motorischen Funktionsschleife verbunden (Lu et al., 1994), welcher insbesondere mit emotionalen und motivationalen Aspekten sowie Exekutivfunktionen im Kontext der Motorik assoziiert ist. Neben direkter Verbindung der Neurone des primär-motorischen und prämotorischen Kortex in das Rückenmark, projiziert ein großer Teil der im Frontallappen lokalisierten Bestandteile der kortiko-striatalen motorischen Funktionsschleife zu subkortikalen Kerngebieten des Striatum (Dum et al., 1991; Haber, 2016).

Das Striatum ist Bestandteil der Basalganglien und setzt sich aus Ncl. caudatus und Putamen zusammen, welche durch die Capsula interna voneinander getrennt sind.

Die vorwiegend inhibitorischen Efferenzen des Striatum erreichen dann auf unterschiedlichen Wegen, unter anderem via Pallidum, Substantia nigra und Thalamus als zentraler Schaltstelle erneut die motorischen Areale des frontalen Kortex. Darüber hinaus verarbeitet und integriert das Striatum Informationen aus dem mit Emotionen und Gedächtnisfunktionen assoziierten limbischen System, inklusive Amygdala und den Hippocampi (Fudge et al., 2002; Haber, 2016; Haber et al., 2006).

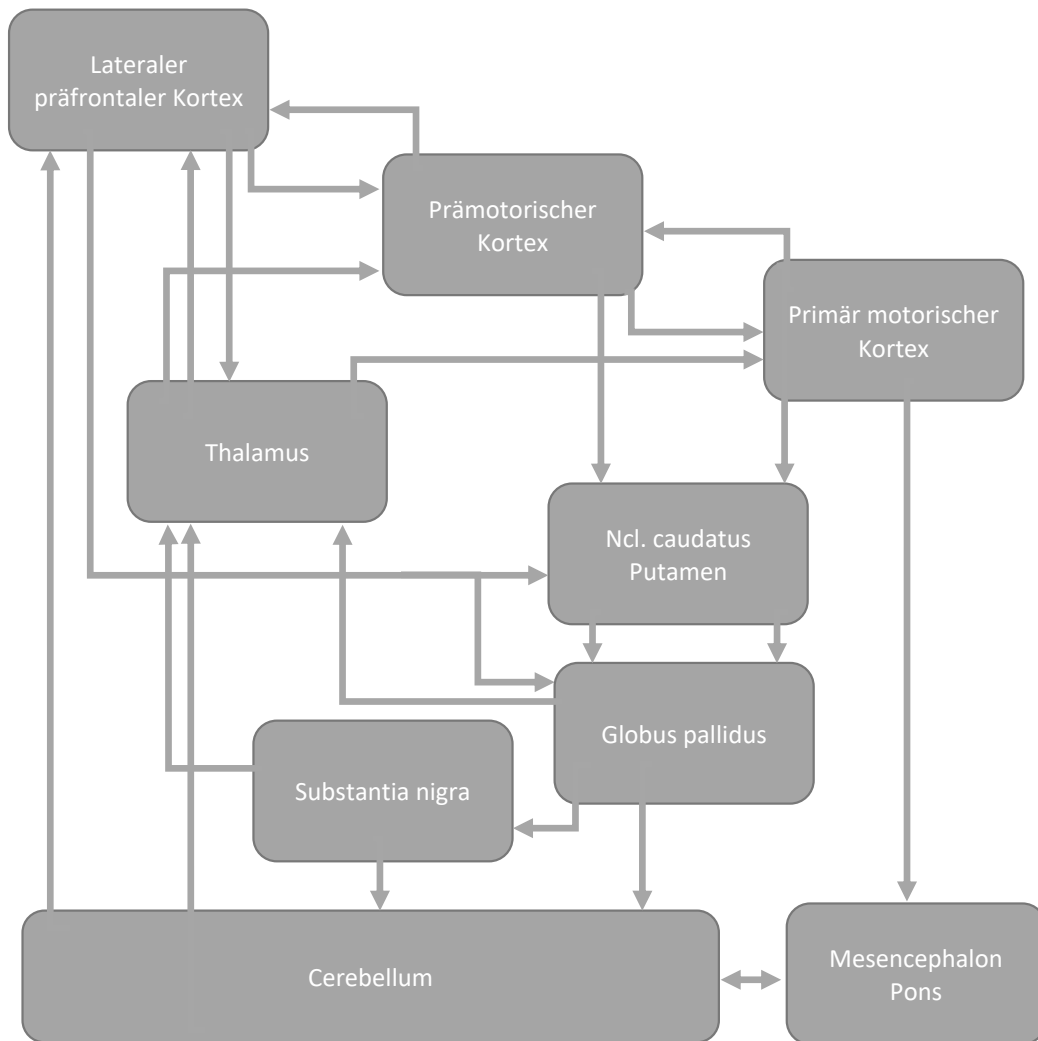


Abb. 1: Bestandteile und Verbindungen der kortiko-striatalen motorischen Funktionsschleife (modifiziert nach Fuster 2015, Kapitel VI, Seite 45).

Einen Überblick über die komplexen, sich teils gegenseitig regulierenden Bestandteile und neuronalen Verbindungen der kortiko-striatalen motorischen Funktionsschleife gibt **Abbildung 1**.

Die kortiko-striatale motorische Funktionsschleife spielt entsprechend der vielfältigen und komplexen Funktionen der einzelnen Bestandteile eine zentrale Rolle bei der motivationalen Planung, Selektion, Initiation und Kontrolle zielgerichteter willkürlicher Bewegungen und stellt somit eine bedeutende Schnittstelle zwischen motorischen und kognitiven Domänen dar (Beck et al., 2009; Haber, 2016; Nachev et al., 2008).

Eine Assoziation der kortiko-striatalen motorischen Funktionsschleife zu wiederaufgetretenen Primitivreflexen bei Patienten mit unterschiedlichen demenziellen Erkrankungen konnte 2015 in der FDG-PET Studie von Matias-Guiu und Kollegen hergestellt werden (Matias-Guiu et al., 2015).

1.4 Die Bedeutung kortiko-striataler Strukturen und Netzwerke im Kontext des Palmomentalreflexes und der Alzheimer Erkrankungen

Wie bereits dargelegt, wurde das Wiederauftreten des PMR vielfach mit der Alzheimer Erkrankung assoziiert und dessen diagnostische Wertigkeit im Kontext der Erkrankung kontrovers diskutiert (Gabelle et al., 2016; Ladino et al., 2015; Whittle et al., 1986). Die dem Reflex zugrundeliegenden pathophysiologischen neuronalen Prozesse sind im Detail jedoch weitgehend unverstanden.

Gemeinhin wird der PMR mit pathologischen Prozessen des Frontalhirns, insbesondere mit einer verminderten frontalen kortikalen Inhibition auf die subkortikalen Motornetzwerke (Ladino et al., 2015; Whittle et al., 1986, 1987), sowie einer Dysfunktion der Basalganglien bzw. des Striatums in Verbindung gebracht (de Noordhout et al., 1988; Jensen et al., 1983; Marterer-Travniczek et al., 1992).

Vielfältige strukturelle Veränderungen des Striatum und des Thalamus konnten auch bei der Alzheimer Erkrankung nachgewiesen werden (de Jong et al., 2011; de Jong et al., 2008; Vitanova et al., 2019). Darüber hinaus scheint A β bereits früh im Krankheitsverlauf in den Basalganglien zu akkumulieren (Bateman et al., 2012).

Auch die frontalen Kortexareale sind bei der Erkrankung in besonderem Maße von Amyloid-Ablagerungen (Klunk et al., 2004) und degenerativen Veränderungen betroffen (Wenk, 2003). Die physiologischen Prozesse, die zu einer willkürlichen Kontraktur des M. mentalis führen, werden zu großen Teilen durch neuronale Verbindungen zwischen den genannten Hirnregionen vermittelt und kontrolliert, wobei der Ncl. nervi facialis, der die Kontraktur über den N. facialis vermittelt, von frontalen kortikalen Efferenzen aus unter anderem SMA und prämotorischen und motorischen Kortexarealen angesteuert wird (Morecraft et al., 2004).

Zuletzt gelang die topographische Zuordnung wiederaufgetretener PRs (inklusive des PMR), unter anderem bei Alzheimer Patienten, zu frontalen und striatalen Strukturen der kortiko-striatalen motorischen Funktionsschleife (Matias-Guiu et al., 2015).

In der Zusammenschau ergeben sich also Hinweise darauf, dass die Beeinträchtigung fronto-striataler Strukturen und Netzwerke sowohl an den pathophysiologischen Prozessen eines Wiederaufgetretenen PMR als auch der Alzheimer Erkrankung beteiligt sind. Ein positiver PMR bei Patienten mit Alzheimer Erkrankung kann demnach auf eine manifeste strukturelle oder funktionelle Dysfunktion der fronto-striatalen Netzwerke bei Alzheimer Patienten hinweisend sein, welche potenziell mittels bildgebender Verfahren dargestellt werden können.

1.5 Funktionelle und strukturelle cerebrale Magnetresonanztomographie

Die cerebrale Magnetresonanztomographie (cMRT) ist ein bildgebendes Verfahren, das die nicht-invasive Darstellung anatomischer Strukturen und funktioneller Prozesse im Gehirn, ohne dass hierbei ionisierende Strahlung freigesetzt wird, ermöglicht. Die Methode basiert, stark vereinfacht, auf der synchronisierten Ausrichtung von (üblicherweise) Wasserstoffprotonen des Körpers innerhalb eines starken Magnetfeldes, mithilfe einer proportional zur Stärke des Magnetfeldes gewählten Präzessionsfrequenz (der sogenannten Larmorfrequenz). Dabei werden Volumenelemente (sogenannte Voxel) in, in Abhängigkeit der Relaxationszeit des Gewebes, verschiedenen Relaxationen bzw. Wichtungen (T_1 , T_2) generiert und zu den entsprechenden Schnittbildern rekonstruiert (Weishaupt et al., 2006).

Nachdem die Methode 1971 von Paul Lauterbur erfunden wurde (Lauterbur, 1973), konnten in den vergangenen Jahrzehnten enorme Fortschritte in der Technik erzielt werden, die es ermöglichen strukturelle und funktionelle Korrelate pathologischer Veränderungen im Gehirn immer präziser darzustellen (Haq et al., 2020), wodurch die Technik eine große Bedeutung in der Diagnostik und Erforschung neurologischer Erkrankungen erlangt hat.

1.5.1 Funktionelle Konnektivität des Gehirns im Ruhezustand

In Abgrenzung zur strukturellen cMRT ermöglicht die funktionelle MRT (fMRT) des Gehirns die zeitliche und räumliche Abbildung funktioneller Prozesse im Gehirn (Belliveau et al., 1991), welche sowohl Ausdruck bestimmter kognitiver oder motorischer Leistungen, als auch des Ruhezustands des Gehirns sein können. Die Darstellung dieser Prozesse basiert auf dem blood oxygenation level-dependent (BOLD) -Effekt, welcher sich die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygenierten und desoxygenierten Erythrozyten zunutze macht und somit ein indirektes Maß der cerebralen Stoffwechselaktivität ist (Lv et al., 2018; Ogawa et al., 1990).

Die funktionelle Konnektivität (FK) wird definiert durch die zeitliche Korrelation der neurophysiologischen Aktivität von Gehirnregionen. Dementsprechend wird die FK als Ausdruck einer funktionellen Interaktion verschiedener Neurone bzw. Neuronenpopulationen betrachtet (Friston, 1994; Horwitz, 2003), wobei diese sowohl Resultat einer direkten anatomischen Verbindung, einer indirekten Verbindung (Lanting et al., 2014) oder ohne nachgewiesenes anatomisches Korrelat sein können. Technisch betrachtet handelt es sich um eine Korrelation bzw. eine Kovarianz des BOLD-Signals unterschiedlicher Regionen.

Die fMRT des Gehirns im Ruhezustand (englisch: resting-state; rsfMRT) ermöglicht die Darstellung der „spontanen“ Hirnfunktion in einem zeitlich und räumlich differenziellen Zustand in Abwesenheit einer bestimmten Aufgabe, in dem die Hirnaktivität vermeintlich „ruht“, tatsächlich jedoch ein beständiges Maß an Hintergrundaktivität vorliegt (Raichle et al., 2001). Diese resting-state Hirnaktivität wird durch minimale niederfrequente Fluktuationen des BOLD-Signals abgebildet (Barkhof et al., 2014; Grodd et al., 2014). Zeitlich synchronisierte und lokal getrennte Signalfuktuationen innerhalb dieses niedrigen Frequenzbereiches (0,01 – 0,1 Hz) sind dabei Korrelat funktionell miteinander assoziierter neuronaler Aktivität, entweder innerhalb dezidierter Ruhenetzwerke, wie dem Default-mode Netzwerk (DMN) (Raichle et al., 2001), oder zwischen auch in Aktivität funktionell miteinander verbundener Hirnareale (Biswal et al., 1995; Lv et al., 2018).

Neben der Analyse der funktionellen Konnektivitätsdichte (englisch: functional connectivity density analysis), der Unabhängigkeitsanalyse (englisch: independent component analysis, ICA) und der Graphentheorie (englisch: graph analysis) ist die Seed- bzw. ROI (region of interest) -basierte Analyse eine etablierte Methode zur Bestimmung der FK zwischen verschiedenen Hirnarealen (Lv et al., 2018).

Hierbei wird die Kreuzkorrelation zwischen dem zeitlichen Verlauf des Signals eines a priori definierten Startpunkts (Seed) und dem übrigen Hirngewebe berechnet, wobei eine synchronisierte Aktivierung des Seeds und räumlich separierter Hirnarealen darauf hindeutet, dass diese funktionell verbunden sind.

1.5.2 Strukturelle Konnektivität

Obgleich sich nicht immer eine direkte oder indirekte anatomische Verbindung zweier funktionell miteinander verbundener Hirnareale nachweisen lässt, wird gemeinhin davon ausgegangen, dass deren anatomische Verbindung die Grundlage der FK darstellt (Huang et al., 2016). Der Nachweis dieser strukturellen Konnektivität (SK) räumlich getrennter Neuronenpopulationen gelingt durch die in vivo Rekonstruktion der verbindenden axonalen Nervenfaserbündel der weißen Substanz (Huang et al., 2016; Mori & van Zijl, 2002).

Diese sogenannte Traktographie basiert auf der Diffusions-Tensor-Bildgebung (englisch: diffusion tensor imaging, DTI) als Variante der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie (DW-MRT), welche die Bewegung von Wassermolekülen in verschiedenen Geweben misst (Le Bihan et al., 2001).

Grundlage der DTI ist, dass die histopathologische Organisation von Nervenfasern die freie Bewegung von Wasser einschränkt und somit zu einer Richtungsabhängigkeit (Anisotropie) der Diffusion von Wasser in den Nervenbahnen führt, so dass die Diffusion von Wasser vorwiegend entlang dieser Strukturen erfolgt (Chenevert et al., 1990; Stieltjes et al., 2003). Diese Richtungsabhängigkeit im dreidimensionalen Raum kann mathematisch durch das Diffusionstensor-Modell beschrieben werden, welches, durch Messung der anisotropen Wasserbewegung in mindestens 6 Raumrichtungen, die Bestimmung des statistischen Verhältnisses des größten Tensors gegenüber den kleineren Tensoren und somit eine Aussage über das Ausmaß der Anisotropie im Gewebe (sogenannte fraktionelle Anisotropie, FA) als Maß der Gerichtetheit der Diffusion erlaubt (Mori et al., 1999; Stieltjes et al., 2003). Die FA innerhalb einer röhrenförmigen Struktur (z.B. Faserbahnen) ist höher als in einer kugelförmigen Struktur (z.B. Zelle), so dass es, gemeinsam mit der Richtung des zugehörigen Hauptdiffusionsvektors, möglich ist, Nervenfaserbündel zu identifizieren und deren Verlauf zu rekonstruieren (Mori, Kaufmann, et al., 2002) .

Neben der deterministischen Traktographie, bei der von einem bestimmten Startpunkt ausgehend Voxel für Voxel, entsprechend der im Voxel vorherrschenden Hauptdiffusionsrichtung, bis zur Erfüllung definierter Abbruchkriterien (z.B. eine FA unterhalb eines definierten Werts) verfolgt wird (Pierpaoli et al., 1996), hat sich zuletzt zunehmend die probabilistische Traktographie zur Rekonstruktion der Faserbahnen etabliert. Während die deterministische Traktographie, entsprechend der Auflösung der DW-MRT mit einer Voxelgröße von typischerweise 2 mm^3 bis 3 mm^3 , pro Voxel nur eine Hauptdiffusionsrichtung erfasst und somit eine nur sehr limitierte Aussagekraft über die Anzahl und Richtung der nur wenige μm^3 kleinen unterschiedlicher Faserbündel innerhalb dieses Voxels hat, wird bei der Rekonstruktion mittels probabilistischer Traktographie durch die Berechnung von Wahrscheinlichkeitsdichtefunktionen die Wahrscheinlichkeit des tatsächlichen Faserverlaufs errechnet (Behrens et al., 2007; Behrens et al., 2003).

1.5.3 Voxel-basierte Morphometrie

Insbesondere im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen wie der Alzheimer Erkrankung kann es, durch eine lokale Konzentration des Nervenzelluntergangs auf bestimmte Hirnareale, zu strukturellen Veränderungen mit charakteristischen Atrophiemustern kommen. Während diese in fortgeschrittenen Krankheitsstadien in der Bildgebung deutlich hervortreten, können diskrete regionale Hirnvolumenveränderungen in frühen Krankheitsstadien oder zur

Beantwortung spezieller wissenschaftlicher Fragestellungen durch computergestützte Verfahren sichtbar gemacht werden.

Seit ihrer Entwicklung in den 1990er Jahren (Wright et al., 1999) hat sich die Voxel-basierte Morphometrie (VBM) als Instrument zur Analyse volumetrischer Unterschiede etabliert.

Die VBM ermöglicht die Darstellung und Quantifizierung regionaler Hirnvolumenveränderungen der grauen oder weißen Substanz, indem auf Voxel-Ebene die lokale Konzentration der unterschiedlichen Hirnsubstanzen ermittelt und somit unter andere statistischen Verfahren zugänglich gemacht wird (Ashburner et al., 2000).

Die üblicherweise T_1 -gewichteten, dreidimensionalen und hochaufgelösten individuellen MRT-Sequenzen durchlaufen dabei verschiedene Verarbeitungsschritte, wobei die Normalisierung und Segmentierung von zentraler Bedeutung sind. Die Normalisierung der MRT-Bilder auf einen stereotaktischen Standardraum (z.B. das Montreal Neurological Institute [MNI] Koordinatensystem) ermöglicht eine Vergleichbarkeit der Gehirne, ohne dass hierbei jedoch individuelle regionale Unterschiede gänzlich ausgeglichen werden. Durch Segmentierung des Gewebes anhand der Voxelintensitäten in graue Substanz, weiße Substanz und Liquor ergeben sich parametrische Karten, die den Voxel-weisen Vergleich der Intensitätswerte mittels parametrischer statistischer Tests und somit die Ermittlung regionaler Unterschiede von Konzentration oder Volumen der einzelnen Gewebe im Gruppenvergleich ermöglichen (Ashburner et al., 2000; Unrath et al., 2010).

Ein Vorteil dieser Methode ist, dass einfach und effektiv eine Analyse des gesamten Gehirns in Hinblick auf anatomische Unterschiede zwischen verschiedenen Gruppen erfolgen kann, ohne dass eine hypothesengestützte Fokussierung auf bestimmte Areale notwendig ist. Möglicherweise krankheitsassoziierte strukturelle Veränderungen des Gehirns können somit umfassend und unvoreingenommen erfasst werden.

1.6 Ziel der Studie und Hypothese

Angesichts der enormen Relevanz der Alzheimer Erkrankung in einer zunehmend älter werdenden Bevölkerung und dem Fehlen effektiver Therapien der zumeist in Abhängigkeit und Pflegebedürftigkeit resultierenden, letztlich letal verlaufenden, Neurodegeneration kommt der Erforschung und dem Verständnis der Erkrankung weiter eine wichtige Rolle zu. Obgleich in den vergangenen Jahrzehnten ein großer Wissenszuwachs zu verzeichnen war, sind bislang noch viele pathophysiologischen Prozesse nur unzureichend verstanden. Ein besseres

Verständnis der Erkrankung birgt das Potenzial dringend notwendige therapeutische oder präventive Strategien zu entwickeln, wobei hierzu jede wissenschaftliche Untersuchung der pathophysiologischen Grundlagen einen Teil beitragen kann.

Das Phänomen des wiederauftretenden PMR bei der Alzheimer Erkrankung war lange Zeit unverstanden und impliziert eine Dysfunktion motorischer Netzwerke, wobei Matias-Guiu und Kollegen 2015 die topographische Zuordnung wiederaufgetretener PRs zu frontalen und striatalen Strukturen der kortiko-striatalen motorischen Funktionsschleife gelang (Matias-Guiu et al., 2015).

Unter Berücksichtigung dieser Erkenntnis und grundlegender pathophysiologischer Überlegungen (siehe Kapitel 1.4), war das Ziel der vorliegenden Arbeit die Untersuchung struktureller und funktioneller Korrelate eines wiederaufgetretenen PMR bei Patienten mit Alzheimer Erkrankung durch:

1. Identifikation eines Patientenkollektivs mit nachgewiesener Alzheimer Erkrankung aus den Teilnehmern der COPCAD (Structural and functional connectivity alterations in the posterior cingulate cortex in Alzheimer's disease) -Studie und dichotome Aufteilung der Patienten gemäß den Kriterien: Positiver PMR oder negativer PMR.
2. Analyse der demographischen Daten, der Biomarker und der neuropsychologischen Testleistung hinsichtlich Gruppenunterschiede.
3. Ganzhirn-Analyse der FK innerhalb der Gruppen und im Gruppenvergleich mittels Seed- bzw. ROI-basierter Verfahren.
4. Ganzhirn-Analyse der beiden Gruppen hinsichtlich Gruppenunterschiede der grauen Substanz mittels VBM.
5. Analyse der SK mittels probabilistischer Traktographie auf Basis der Ergebnisse aus Punkt 3 und 4 innerhalb der Gruppen und im Gruppenvergleich.
6. Korrelation signifikanter Ergebnisse mit der neuropsychologischen Testleistung.

Dabei wurden folgende Hypothesen zugrunde gelegt:

1. Das Wiederauftreten des PMR bei der Alzheimer Erkrankung basiert auf einer Dysfunktion der kortiko-striatalen Funktionsschleife zwischen Frontalhirn und Striatum.
2. Diese Dysfunktion hat ein funktionelles und / oder strukturelles Korrelat, dass durch multimodale Auswertung der MRT-Daten identifiziert werden kann.

3. Da eine Dysfunktion Motorik-assoziierter Hirnareale erwartet wird, sind keine Gruppenunterschiede der neuropsychologischen Testleistung zwischen Patienten mit positivem und negativem PMR zu erwarten. Ferner ist es unwahrscheinlich, dass mögliche Ergebnisse der Analyse der FK, SK und der VBM mit der neuropsychologischen Testleistung korrelieren.

2. Publikation

2.1 Aberrant frontostriatal connectivity in Alzheimer's disease with positive palmomental reflex

Die folgende Publikation ersetzt die Punkte Material und Methoden und Ergebnisse der vorliegenden kumulativen Dissertation.

Aberrant frontostriatal connectivity in Alzheimer's disease with positive palmomental reflex

Gramespacher, H., Richter, N., Edwin Thanarajah, S., Jacobs, H.I.L., Dillen, K.N.H., Nellessen, N., von Reutern, B., Dronse, J., Kukulja, J., Fink, G.R., Onur, O.A.

Erschienen in:

European Journal of Neurology 2020, 0: 1–10



DOI: 10.1111/ene.14443

Online veröffentlicht am 20.08.2020 (Early View, <https://doi.org/10.1111/ene.14443>):

© 2020 The Authors. European Journal of Neurology published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of European Academy of Neurology

Der Artikel fällt unter die Bestimmungen der Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) Lizenz und darf somit in der vorliegenden Dissertation veröffentlicht werden.

Aberrant frontostriatal connectivity in Alzheimer's disease with positive palmomenttal reflex

H. Gramespacher^a , N. Richter^{a,b}, S. Edwin Thanarajah^{a,c,d}, H. I. L. Jacobs^{e,f}, K. N. H. Dillen^{b,g}, N. Nellesen^a, B. von Reutern^{a,b}, J. Dronse^{a,b}, J. Kukulja^{a,h,i}, G. R. Fink^{a,b} and O. A. Onur^{a,b} 

^aDepartment of Neurology, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne; ^bCognitive Neuroscience, Research Center Jülich, Institute of Neuroscience and Medicine (INM3), Research Centre Juelich, Juelich; ^cMax Planck Institute for Metabolism Research, Cologne; ^dDepartment of Psychiatry, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, University Hospital Frankfurt, Frankfurt, Germany; ^eFaculty of Health, Medicine and Life Sciences, School for Mental Health and Neuroscience, Alzheimer Centre Limburg; Maastricht University, Maastricht, The Netherlands; ^fGordon Center of Medical Imaging, Department of Radiology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; ^gDepartment of Palliative Medicine, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne; ^hDepartment of Neurology and Clinical Neurophysiology, Helios University Hospital Wuppertal, Wuppertal; and ⁱFaculty of Health, Witten/Herdecke University, Witten, Germany

Keywords:

corticostriatal motor circuit, functional connectivity, neurodegeneration, primitive reflexes, tractography, voxel-based morphometry

Received 7 July 2020
Accepted 10 July 2020

European Journal of Neurology 2020, **0**: 1–10

doi:10.1111/ene.14443

Background and purpose: Primitive reflexes may reoccur in various neurodegenerative diseases. However, little is known about their structural and functional correlates in the human brain. Notably, the neural mechanisms underlying a positive palmomenttal reflex (PMR) are poorly understood. As recent studies link Alzheimer's disease (AD)-related primitive reflexes to a dysfunction of the corticostriatal motor circuit (CMC), we conducted the present study to investigate functional and structural correlates of a positive PMR. We hypothesized an involvement of frontostriatal structures and an impairment of the CMC.

Methods: Using whole-brain resting-state functional connectivity (FC), hypothesis and FC result-based probabilistic tractography, and voxel-based morphometry analyses, we compared two groups of AD patients with either positive ($n = 12$) or negative PMR ($n = 12$).

Results: No significant differences in grey matter volume or structural connectivity (SC) could be observed between the PMR-positive and PMR-negative groups. In contrast, the PMR-positive group showed a decreased seed-to-voxel FC between the bilateral supplementary motor area and parts of the right-hemispherical caudate nucleus and thalamus and a decreased region of interest (ROI)-to-ROI FC between the left putamen and the left superior frontal gyrus.

Conclusion: Data suggest that dysfunction of the CMC reflected by decreased FC underlies a positive PMR in patients with AD. The lack of significant grey matter or SC differences might reflect that changes in FC appear before changes in SC in the structures of the CMC and brain atrophy.

Introduction

Diagnosing Alzheimer's disease (AD) is a complex, multi-level process using, amongst other factors, the

Correspondence: H. Gramespacher, Department of Neurology, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany (tel.: +49-(0)221-47886067; fax: +49-(0) 221-47886068; e-mail: hannes.gramespacher@uk-koeln.de).

patient's history, neurological and neuropsychological assessment, neuroimaging, cerebrospinal fluid (CSF)-based biomarkers, and neuropathology [1]. While combinations of these procedures can detect AD with high sensitivity and specificity, clear signs in the clinical examination are lacking. One (albeit unspecific) clinical sign often attributed to AD is the palmomenttal reflex (PMR) [2]. Although some authors consider a positive

PMR as helpful in patients suspected of having dementia [3], its functional and neural underpinnings in neurodegeneration remain by and large unknown.

The PMR is a polysynaptic reflex that, triggered by nociceptive stimulation of the thenar eminence, leads to a mostly ipsilateral involuntary contraction of the mentalis muscle [4,5]. The PMR is physiological in infants up to an age of approximately 12 months and then disappears, presumably due to the maturation of the frontal lobes. Therefore, its reappearance in elderly individuals and patients with frontal pathology is considered as a 'frontal lobe sign' or 'cortical release sign', assuming a lack of frontal inhibition exerted on subcortical motor networks [5,6]. Indeed, although the PMR can be detected in people of all ages and states of health [7,8], a positive PMR occurs more frequently in neurological conditions, for example, stroke, multiple sclerosis, motor neurone disease, and dementia [7]. Furthermore, the PMR has been associated with basal ganglia dysfunction [9], in particular, Parkinson's disease [10].

Consistently, recent studies link an AD-related PMR to corticostriatal dysfunction [11], suggesting, on the one hand, an involvement of the motor circuit via interconnecting axonal loops between the prefrontal, premotor [including the supplementary motor area (SMA)], and motor cortex, and, on the other hand, the basal ganglia, thalamus and cerebellum [12]. The aim of the present study was to investigate structural and functional correlates of a positive PMR in patients with AD, with particular emphasis on the frontostriatal networks. We hypothesized that a positive PMR in AD patients would be associated with impaired connectivity of the corticostriatal motor circuit (CMC). To test these hypotheses, we compared two groups of biomarker-positive AD with either a positive or negative PMR, assessing functional connectivity (FC), diffusion tensor imaging-based probabilistic tractography as a measure of structural connectivity (SC), and voxel-based morphometry.

Methods

Participants

Patients were selected from the COPCAD (SC and FC alterations in the posterior cingulate cortex in Alzheimer's disease) study [13] conducted by the Department of Neurology, University Hospital Cologne, University of Cologne, in cooperation with the Institute Neuroscience and Medicine - Cognitive Neuroscience (INM-3), Research Centre Jülich.

Alzheimer's disease was diagnosed by an interdisciplinary team of clinicians with extensive experience in

dementia care and research. Patients had to show the typical clinical syndrome according to the guidelines proposed by the National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA) [14], which state that the patient should show subtle onset and slow progression of cognitive impairment (either self-reported or reported by a third party), and memory deficits with a standard deviation of >1.5 below average in any of the neuropsychological testing results (adjusted for age, sex, and education).

In addition, the diagnosis was supported by the A/T/N biomarker classification system [15], mainly considering CSF biomarkers and applying the cutoff values proposed by Mulder *et al.* [16]. 'A' refers to confirmed amyloid pathology (CSF amyloid-beta-1-42 < 550 pg/ml), 'T' refers to the value of phosphorylated tau protein (pTAU > 52 pg/ml) and 'N' represents signs of neurodegeneration or neuronal injury (CSF total tau > 375 pg/ml). Only patients who met clinical criteria for AD dementia and probable AD according to the A/T/N biomarker classification system were included.

Twelve patients were excluded from the present analysis because of a non-AD CSF biomarker profile ($n = 8$) or a psychiatric disorder, e.g. major depression ($n = 4$). The patients fulfilling all the inclusion criteria were divided into two groups, consisting of 12 patients each, depending on whether the PMR was positive or negative.

The PMR-positive group ranged between 55 and 75 years of age [mean (SD) age 69.75 (5.96) years] and included seven women. The PMR-negative group ranged between 59 and 78 years of age [mean (SD) age 69.08 (7.37) years] and included four women.

Statistical analyses of demographic, neuropsychological and non-cognitive data were performed using SPSS software (Version 24; SPSS Inc., Chicago, IL, USA). To examine group differences, a Mann-Whitney *U*-test was conducted, respecting the central limit theorem defining significance at $P < 0.05$. Furthermore, the neuropsychological data were correlated with our main finding FC values, computing Spearman's correlations as a measure of the (bivariate) linear correlation defining significance at $P < 0.05$ (two-sided).

The study was approved by the local ethics committee and followed the Declaration of Helsinki. Written informed consent was provided by all patients.

Palmmental reflex

To test the PMR, the examiner stroked the thenar eminence in a proximal to distal direction and the PMR was considered positive when a distinct brief contraction of the ipsilateral mentalis muscle was observed. The PMR was exclusively assessed by

experienced and trained neurologists of the Department of Neurology, University Hospital Cologne.

Neuropsychological testing

Each patient underwent a comprehensive neuropsychological assessment, covering several cognitive domains, including memory, attention, visuospatial abilities, language, executive functions, and sensorimotor skills.

Neuropsychological testing was performed within the scope of the COPCAD study as described by Dillen *et al.* [17].

Magnetic resonance imaging data acquisition

Resting-state functional, anatomical and diffusion tensor imaging was performed using a 3T whole-body magnetic resonance imaging (MRI) system (Siemens MAGNETOM Trio System, Erlangen, Germany) equipped with a 32-channel head coil. The parallel imaging scheme GRAPPA (GeneRalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisitions) and an acceleration factor of two were applied. During the 7-min resting-state functional MRI, patients were instructed to remain still and keep their eyes open in order to avoid falling asleep. A T2*-weighted, single-shot echo planar imaging sequence with blood oxygen level-dependent (BOLD) contrast was acquired with the following parameters: repetition time =3000 ms, echo time =30 ms, flip angle =90°, field of view =200 × 200 mm², matrix =80 × 80, voxel-resolution =2.5 × 2.5 × 2.9, gap =0.28 mm. High-resolution, T1-weighted, three-dimensional anatomical images were collected using a 3DMPRAGE (Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient-Echo) sequence with repetition time =2250 ms, echo time =3.03 ms, flip angle =9°. This sequence consisted of 176 sagittal slices of 1-mm³ isotropic voxels with an in-plane matrix of 256 × 256.

Diffusion tensor imaging was performed using a single-shot diffusion-weighted echo planar imaging sequence with the following specifications: repetition time =8900 ms, echo time =116 ms, slice thickness =2.5 mm, voxel-size =2.5 mm, field of view =240 mm, 150 different directions, number of averages =1, multi-shell diffusion acquisition with multiple b-values (10 b = 0s/mm², b = 700 s/mm², b = 1000 s/mm² and b = 2800 s/mm²), acquiring 60 transversal slices.

Functional connectivity analysis

The preprocessing and FC analyses were performed using the FC toolbox CONN v.15.h [18], based on

MATLAB (MATLAB R2016a; MathWorks Inc., Natick, MA, USA, 2000) and the Statistic Parametric Mapping software (SPM12, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk>). The first four images of the resting-state data were removed to ensure a steady-state equilibrium. High-resolution structural data and resting-state functional data were preprocessed using the preprocessing pipeline implemented in CONN and based on SPM12, which included functional realignment and unwarping, slice-time correction, structural segmentation and normalization to Montreal Neurological Institute (MNI) space, functional normalization to MNI space, outlier detection, and smoothing with a Gaussian smoothing kernel specified at 8 mm FWHM (full width at half maximum).

For our analysis, we used the pre-defined regions of interest (ROIs) provided by CONN, based on the Harvard-Oxford atlas of cortical and subcortical areas [19].

First-level covariates regarding within-subject effects were derived from the realignment (six rigid-body parameters characterizing the estimated subject motion for each subject and session) and the artifact detection tools-based scrubbing parameters.

Afterwards, a denoising step was applied in order to define, explore, and remove confounding effects, such as motion and other noise sources, from the BOLD signal. White matter and CSF BOLD time series were regressed out using a component-based method to reduce noise (CompCor), as well as the first-level covariates (motion and scrubbing parameters).

Fisher-transformed bivariate correlation coefficients were computed between each of the 132 pre-defined ROI BOLD time series (averaged across all ROI voxels) provided by CONN and each individual voxel BOLD time series (seed-to-voxel analysis) in order to identify whole-brain, voxel-wise connectivity maps of areas showing correlated activity with one or more seeds. Given the *a priori* hypothesis and according to our seed-to-voxel FC results, ROI-to-ROI FC matrices (again using Fisher-transformed bivariate correlation coefficients between ROI BOLD time series averaged across all ROI voxels) were computed, focusing on the ROIs being part of the frontostriatal motor circuit (i.e. the prefrontal cortex, premotor cortex, primary motor cortex, thalamus, and basal ganglia) to compute ROI-to-ROI connectivity values for each subject.

Group differences between PMR-positive and PMR-negative patients were assessed using a two-sample *t*-test. The general linear model was applied for all second-level analyses of FC data.

The seed-to-voxel second-level analysis results were thresholded using a peak-voxel family-wise error (FWE)-corrected threshold of $P < 0.005$ (two-sided). The ROI-to-ROI analysis was thresholded using a one-sided false discovery rate (FDR)-corrected P -value of $P < 0.05$ to detect subtle between-group effects.

Tractography

Diffusion-weighted images were analysed using FMRIB's (Oxford Centre for Functional MRI of the Brain) diffusion toolbox (FDT) in FMRIB's Software Library (FSL, FMRIB Software Library Version 5.0, University of Oxford, 2012, <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSL> [20]).

After converting the diffusion-weighted Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) images to four-dimensional Neuroimaging Informatics Technology Initiative (NIFTI) data format and generating the b-values (bvals) and gradient directions (bvecs) using the dcm2nii toolbox [21], we created a brain mask of each patient. T1 images were segmented using SPM12, as the output of FSL's Brain Extraction Toolbox BET [22] was flawed in some cases. The resulting grey and white matter masks were combined, binarized, reoriented to standard space, coregistered to the diffusion images using FSL FLIRT [23], and used to mask out non-brain tissue from the diffusion images. Target and seed masks were created using masks of the SMA, superior frontal gyrus (SFG), putamen, caudate nucleus, and thalamus, as defined in the Wake Forest University Pickatlas Tool [24] with the Automated Anatomical Labeling Atlas [25]. In addition, we used clusters extracted from our FC seed-to-voxel analysis results to create FC result-based masks, which were subsequently resliced. Consequently, we received one mask, covering parts of the right caudate nucleus and the right thalamus (CE1), and a second mask, which was additionally multiplied with an atlas-based mask of the right caudate nucleus, thus containing only parts of the right caudate nucleus (CE2).

A preliminary data check was performed on the diffusion-weighted data and the brain masks considering the bvecs to check if the vectors were oriented adequately concerning the anatomy using FDT's DTIFIT tool. For correction of eddy current distortions and movements in diffusion data, we used FDT's eddy tool [26]. A revised fitting of diffusion tensors on our eddy-corrected data (again using DTIFIT) was followed by fitting of the probabilistic diffusion model on corrected data using FDT's BEDPOSTX tool, respecting the multi-shell model [27]. Non-linear

FNIRT registration between structural space and the MNI 152 standard space was performed using the reoriented T1-weighted non-brain extracted structural data. The generated warps were combined with the coregistration parameters between diffusion and structural space and applied to the seed, target and exclusion masks to transform them into the individual's diffusion space for the analyses.

After these pre-processing steps, we ran a probabilistic diffusion tractography analysis using FDT's PROBTRACKX option [28] to reconstruct the fibre pathways between the masks. We defined our seeds and targets, as well as stop and waypoints (the last two constitute the target mask) following our main FC findings. We excluded the brainstem and cerebellum, as well as the contralateral hemisphere (as we were not interested in interhemispheric connections). FDT's PROBTRACKX was performed in diffusion space using the following parameters: the number of samples was 5000, step length was 0.5 mm, and the curvature threshold was 0.2. The analysis was conducted in both directions (A , B) and the number of fibre samples (K) from both directions corrected for the corresponding target mask size (N) and the number of total streamlines (5000) was averaged to estimate the structural connection probability (ϕ_{AB}) [29].

$$\phi_{AB} = \frac{\left(\frac{K_A}{N_A + 5000} + \frac{K_B}{N_B + 5000} \right)}{2}.$$

We performed visual quality control of the fibre tract images and masks using FSLView. Subsequently, an unpaired two-sample t -test was performed to detect possible group differences using SPSS software (Version 24; SPSS Inc.). Results were defined as significant at $P < 0.05$, Bonferroni-corrected for multiple comparisons (five comparisons).

Voxel-based morphometry

Voxel-based morphometry was performed to identify grey matter differences, based on a voxel-wise estimation of the local amount of grey matter.

The high-resolution T1-weighted MPRAGE sequences were preprocessed and analysed in MATLAB using the SPM12 framework with the provided default preprocessing pipeline for voxel-based morphometry analyses. The T1 volumes were segmented to extract the aligned grey and white matter images of every single subject. Afterwards, the DARTEL (Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra [30]) procedure was applied to estimate the non-linear deformations by alternating between creating a template and

registering the tissue classes with the template. Modulated and warped tissue class images were created using the flow field data to spatially normalize the native grey matter tissue class images to MNI space, including an affine registration of the DARTEL template to SPM's tissue probability map and a smoothing step with a Gaussian smoothing kernel specified at 8 mm FWHM. Statistical analysis was computed following the general linear model to detect grey matter differences between PMR-positive and PMR-negative patients. Model parameters were estimated using the restricted maximum likelihood algorithm. T-contrasts between groups were defined as significant at a FWE-corrected threshold of $P < 0.05$ and reported in MNI coordinates. Assigning output MNI coordinates to specific grey matter brain regions was conducted using the Automated Anatomical Labeling Atlas [25] in MRICron (<https://www.nitrc.org/projects/mricron>).

Results

Demographic information, neuropsychological testing performance and biomarkers

No significant between-group differences in age, sex or education were observed. Furthermore, the two groups did not differ significantly in their neuropsychological performance and biomarkers (Table 1). Thus, none of these variables were considered as covariates.

Functional connectivity

Seed-to-voxel analysis

Whole-brain group comparisons (i.e. PMR-positive < PMR-negative) revealed reduced FC emerging from the left and right SMA in AD patients with a positive PMR compared to AD patients with a negative PMR.

The FC cluster emerging from the right SMA seed contained parts of the right caudate nucleus extending to the right thalamus. The FC cluster stemming from the left SMA seed also contained parts of the right caudate nucleus, likewise extending to the right thalamus (Fig. 1). No changes in FC were seen in the reverse seed-to-voxel FC analysis (i.e. PMR-negative < PMR-positive; Table 2).

ROI-to-ROI analysis

Group comparisons (i.e. PMR-positive < PMR-negative) revealed reduced ROI-to-ROI FC between the left putamen and the left SFG ($T(22) = 3.96$, P -uncorrected = 0.0003, P -FDR corrected = 0.0463) in the PMR-positive group compared to the PMR-negative

group. Reverse group effects (i.e. PMR-negative < PMR-positive) were not detected.

Correlation between functional connectivity and neuropsychological testing performance

Based on our main findings, we assessed whether the FC between the right and left SMA and the corresponding activation clusters covering parts of the right caudate nucleus and the right thalamus correlated with the cognitive performance of the patients as derived from neuropsychological testing. No significant correlations were detected.

Probabilistic tractography

No significant differences in structural connection strength between groups were detected.

Atlas- and FC result-based ROIs serving as seeds and targets in different settings were selected following our main FC findings (Table 3).

Voxel-based morphometry

No significant group differences in grey matter density were detected at the pre-determined level of significance (FWE-corrected $P < 0.05$). Decreasing the level of significance ($P < 0.001$, uncorrected, peak-level, extent threshold >10 voxels), PMR-negative patients showed higher grey matter volume in clusters in the left superior parietal lobule, right SFG and left middle temporal gyrus compared to the PMR-positive group. Reverse effects were not observed (Table 4).

Discussion

The present study aimed to identify the neural correlates of a reappeared PMR in AD, hypothesizing an involvement of frontostriatal structures and, through this, an impairment of the CMC.

The main finding of this study was a decreased seed-to-voxel FC between the SMA bilaterally and the right caudate nucleus and right thalamus in AD patients with a positive PMR (compared to AD patients with a negative PMR) in a whole-brain analysis.

The finding of impaired connectivity between structures belonging to the frontal lobe (SMA and SFG) and the neostriatum (caudate nucleus and putamen) is consistent with our hypothesis linking the PMR with a dysfunction in the CMC, which is composed of interconnecting loops between the prefrontal cortex, premotor cortex, motor cortex, basal ganglia, and thalamus [11,12] (Fig. 2).

Table 1 Demographic, biomarker, and neuropsychological data of the two groups

	PMR+	PMR-	Significance, <i>P</i>
Demographic variables			
<i>N</i> (total <i>n</i> = 24)	12	12	
Age, years	69.75 ± 5.96	69.08 ± 7.37	0.932
Age range, years	55–75	59–78	
Sex: % male	41.67	66.67	
Education, years	13.00 ± 2.67 ^a	12.82 ± 3.55 ^b	0.973
Biomarkers			
Apolipoprotein e4	0.67 ± 0.65	1.00 ± 0.78 ^b	0.347
CSF beta-amyloid (1-42)	539.00 ± 99.87	569.17 ± 105.62	0.590
CSF tau	675.58 ± 253.20	655.33 ± 269.46	0.843
CSF phospho-tau	89.33 ± 41.44	79.91 ± 25.81 ^b	0.880
Neuropsychological variables			
Hamilton depression scale	2.80 ± 2.57 ^a	2.64 ± 1.69 ^b	0.918
Mini-mental status examination	24.45 ± 2.58 ^b	25.00 ± 2.86 ^b	0.699
DemTect	3.10 ± 0.99 ^a	3.09 ± 1.14 ^b	0.918
Verbal learning memory test, total learning	27.45 ± 5.36 ^b	28.45 ± 6.20 ^b	0.847
Verbal learning memory test, delayed recall	2.73 ± 2.15 ^b	2.73 ± 2.69 ^b	0.797
Logical memory, immediate recall	21.90 ± 6.39 ^a	17.73 ± 9.26 ^b	0.349
Logical memory, delayed recall	8.30 ± 7.21 ^a	7.73 ± 5.90 ^b	0.809
Logical memory, recognition	13.80 ± 6.25 ^a	15.55 ± 2.91 ^b	0.426
Design memory, total learning	44.29 ± 6.50 ^c	40.00 ± 8.94 ^a	0.364
Design memory, delayed recall	38.86 ± 6.51 ^c	38.60 ± 10.01 ^a	0.887
Symbol span	11.00 ± 4.15 ^d	9.27 ± 3.74 ^b	0.331
Digit span	12.30 ± 2.11 ^a	13.18 ± 3.13 ^b	0.705
Autobiographical memory, long-term memory	3.45 ± 1.04 ^b	4.18 ± 1.72 ^b	0.217
Autobiographical memory, short-term memory	2.82 ± 0.87 ^b	2.64 ± 1.12 ^b	0.748
Trail making test: A, s	56.39 ± 14.62 ^a	85.19 ± 50.72 ^b	0.152
Trail making test: B, s	210.06 ± 77.79 ^c	249.72 ± 141.68 ^a	0.720
Regensburger word fluency test, professions	11.80 ± 3.08 ^a	10.27 ± 3.17 ^b	0.314
Regensburger word fluency test, names	17.09 ± 5.54 ^b	15.82 ± 3.87 ^b	0.401
Regensburger word fluency test, S-words	8.60 ± 4.99 ^a	6.40 ± 4.14 ^a	0.280
Regensburger word fluency test, K-words	11.30 ± 3.56 ^a	8.80 ± 3.29 ^a	0.075
Brief test of attention	13.80 ± 3.49 ^a	11.40 ± 4.95 ^a	0.481
Money road map test	24.57 ± 4.69 ^c	28.10 ± 4.84 ^a	0.109

CSF, cerebrospinal fluid; PMR+, palmomental reflex-positive group; PMR-, palmomental reflex-negative group. ^aTwo missing data sets. ^bOne missing data set. ^cFive missing data sets. ^dThree missing data sets.

The details of the neural circuitry underlying the PMR is yet unknown [31]. However, general anatomical and functional connections linking the stimulation of the thenar eminence to the mentalis muscle response have been identified. These are all part of the motor circuit: the ventrolateral thalamus is the site where efferent projections from the basal ganglia terminate. The ventrolateral thalamus sends afferent projections to the area representing the arm in the somatotopically organized SMA [32,33], which in turn is also involved in facial movements [33,34] and provides extensive connections between the somatotopically arranged regions.

Alterations in the structures associated with the interconnecting motor circuit are likely to play a role in the pathogenesis of a reoccurred PMR. Our findings, which demonstrate decreased FC between constituents of the motor circuit, support this hypothesis regarding patients with AD.

Applying a more liberal statistical threshold, the ROI-to-ROI FC analysis revealed a decreased FC between the left putamen and the left SFG in the PMR-positive group (compared to the PMR-negative group). The latter finding corresponds well with a reduced cerebral metabolism between the left SFG and the left putamen observed in a recent study using ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography (FDG-PET) in patients with positive primitive reflexes (grasp, palmomental, suck and glabellar reflex) and dementia [11]. Taken together, these findings suggest aberrant frontostriatal connectivity in the pathogenesis of the PMR.

The increased incidence of the PMR in patients with basal ganglia disorders [10,35], as well as the presumed role of frontal lobe dysfunction with reoccurring primitive reflexes [6,36,37], support our hypothesis that the reoccurrence of the PMR in AD is associated with dysfunction of the motor circuitry

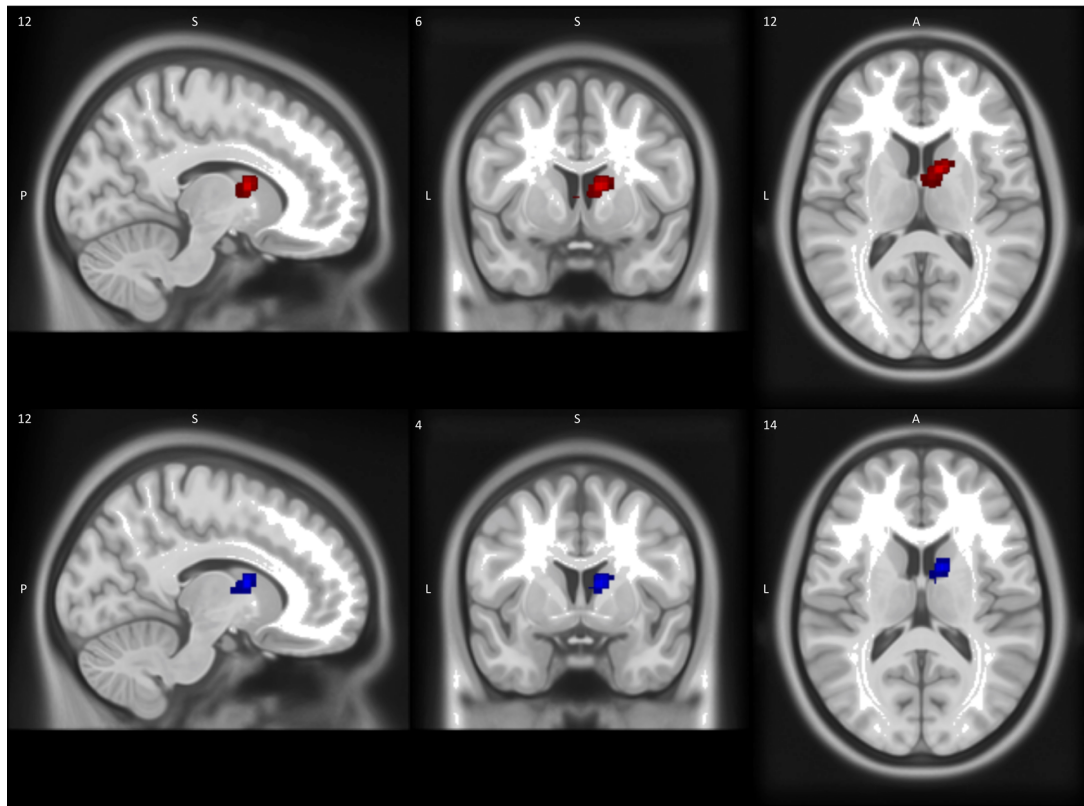


Figure 1 Above: functional connectivity (FC) cluster emerging from the left supplementary motor area (SMA) seed. Below: FC cluster emerging from the right SMA seed. The sagittal, coronal, and transversal perspectives are depicted. Numbers represent Montreal Neurological Institute coordinates; A, anterior; L, left; P, posterior; S, superior.

Table 2 Seed-to-voxel analysis: reduced functional connectivity in the palmomental reflex (PMR)-positive compared to the PMR-negative group

Seeds	Cluster MNI coordinates			Voxels	Peak-voxel FWE corrected <i>P</i> value	ROIs within the cluster (voxel count)
	x	y	z			
SMA, left	12	6	12	251	0.001	Caudate right (85); thalamus right (42)
SMA, right	12	4	14	185	0.004	Caudate right (72); thalamus right (38)

FWE, family-wise error; MNI, Montreal Neurological Institute; SMA, supplementary motor area.

resulting from aberrant connectivity between the basal ganglia and frontal cortex. As we did not observe significant structural group differences corresponding to the shown aberrant FC, one can assume that the PMR indicates changes in FC before or independent of changes in SC. Such independence is supported by recent studies, postulating that white matter SC is not correlated to the corresponding changes in cortical resting-state FC, at least in normal aging [38] and that FC anomalies can be detected prior to structural

changes, suggesting an unsynchronized pace of structural and functional changes [39]. At the same time, compensatory changes in FC could temporarily mask the underlying structural deficiencies (e.g. atrophy) [40]. Even though the interconnecting loops between the basal ganglia and the frontal cortex are also involved in learning, memory and attention [12,41], the two groups of AD patients studied did not differ in their neuropsychological testing performance. This suggests that the aberrant frontostriatal FC in AD

Table 3 Probabilistic tractography between the two groups

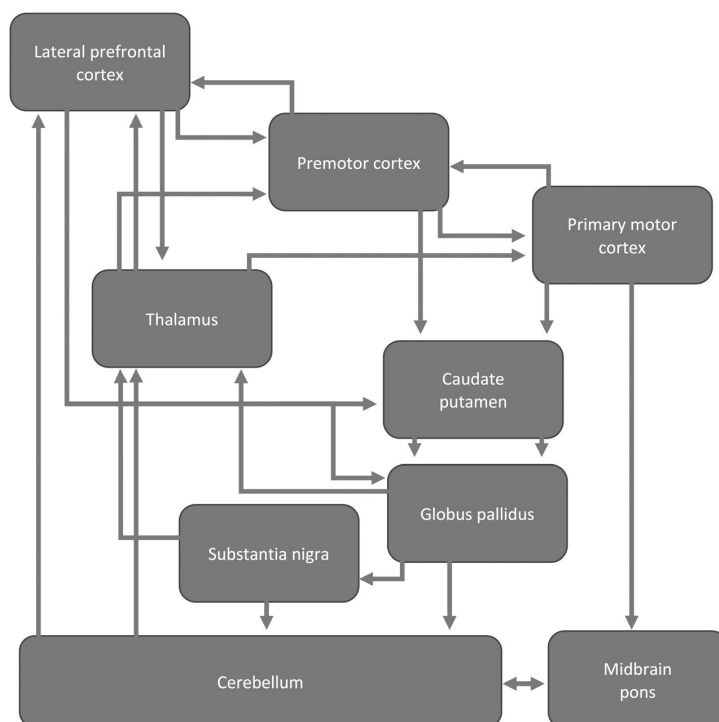
ROI 1	ROI 2	PMR-		PMR+		Significance, <i>P</i>
		Mean CS	SD	Mean CS	SD	
SMA right	CE1 right	0.057	0.042	0.132	0.119	0.250
SMA right	CE2 right	0.067	0.051	0.178	0.151	0.155
SMA right	Caudate right	0.058	0.024	0.057	0.026	0.999
SMA right	Thalamus right	0.083	0.044	0.093	0.042	0.999
SFG left	Putamen left	0.210	0.055	0.204	0.083	0.999

CE1, CONN-exported cluster covering parts of the right caudate nucleus and right thalamus; CE2, CE1 multiplied by an atlas-based mask of the right caudate nucleus; CS, connection strength; PMR+, palmomental reflex-positive group; PMR-, palmomental reflex-negative group; ROI, region of interest; SFG, superior frontal gyrus; SMA, supplementary motor area.

Table 4 Morphometric brain volume differences in palmomental reflex (PMR)-negative > PMR-positive using voxel-based morphometry

Anatomical structure	MNI coordinates			Voxels	<i>P</i> (uncorrected)
	x	y	z		
Superior parietal lobule left	-28	-75	48	25	<0.001
Superior frontal gyrus right	16	58	38	18	<0.001
Middle temporal gyrus left ^a	-30	24	-39	14	0.001

MNI, Montreal Neurological Institute; ^aMNI coordinates represent most likely the left middle temporal gyrus.

**Figure 2** Interconnectivity of the structures being part of the corticostriatal motor circuit (adapted from Fuster 2015, Chapter VI, Page 45).

patients with positive PMR differentially affected the motor circuitry involved in the suppression of primitive reflexes. This hypothesis is consistent with the finding that AD affects different cognitive domains, compared to dementia, associated with a dysfunction of the basal ganglia or the frontal lobe (i.e. Parkinson's disease dementia, frontotemporal dementia) [42]. The differential involvement of the motor circuitry in the different forms of dementia warrants further investigation.

One methodological limitation of performing tractography in patients with AD is the variable atrophy pattern caused by both aging and AD [43]. As a result, the sizes of our seed and target masks varied considerably between subjects. Furthermore, the variability in mask size depended on a cortical or subcortical localization, as brain atrophy is often more distinct in cortical areas. Normalizing connection probabilities to the mask size may be insufficient to account for these effects. In contrast, atrophy-associated effects on resting-state networks seem to be rather limited [44].

Functional connectivity measures were performed using a bivariate correlation method as this has proven to be very suitable for functional MRI FC analyses. However, since there are various methods to calculate the FC and none of them is clearly superior [45], further analyses should try to replicate the results with other FC measures. One further limitation of our study is the somewhat limited sample size. Future studies replicating and extending the present findings are warranted.

In conclusion, data suggest that dysfunction of the CMC reflected by decreased FC underlies a positive PMR in AD. The lack of significant grey matter or SC differences might reflect that changes in FC appear before changes of SC in the structures of the CMC and brain atrophy.

Acknowledgments

J.K., G.R.F. and O.A.O. are grateful for the support of the Marga and Walter Boll Foundation. This research did not receive any specific grant from funding agencies in the commercial sectors. O.A.O. was supported by the Koeln Fortune Program /Faculty of Medicine, University of Cologne and the Brandau-Laibach-Foundation. Open access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Disclosure of conflict of interest

The authors declare no financial or other conflicts of interest.

Data availability statement

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

References

- Fillenbaum GG, van Belle G, Morris JC, *et al.* Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD): the first twenty years. *Alzheimers Dement* 2008; **4**: 96–109.
- Pfeffer A, Gabryelewicz T, Barczak A, Ęuczywek E, Wasiak B, Bardkowska M. Does the presence of palmomental reflex help predict MCI course? *J Neurol Sci* 2005; **238**: S297.
- Streit S, Limacher A, Zeller A, Burge M. Detecting dementia in patients with normal neuropsychological screening by short smell test and palmo-mental reflex test: an observational study. *BMC Geriatr* 2015; **15**: 90.
- Liao KK, Chen JT, Lai KL, *et al.* Brainstem excitability is increased in subjects with palmomental reflex. *J Formos Med Assoc* 2007; **106**: 601–607.
- Whittle IR, Miller JD. Clinical usefulness of the palmomental reflex. *Med J Aust* 1987; **146**: 137–139.
- Ladino LD, Isaza S, Delgado J, *et al.* Diagnostic yield of the palmomental reflex in patients with suspected frontal lesion. *J Neurol Sci* 2015; **359**: 156–160.
- Owen G, Mulley GP. The palmomental reflex: a useful clinical sign? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; **73**: 113–115.
- Reis DJ. The palmomental reflex. A fragment of a general nociceptive skin reflex: a physiological study in normal man. *Arch Neurol* 1961; **4**: 486–498.
- Schott JM, Rossor MN. The grasp and other primitive reflexes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; **74**: 558–560.
- Marterer-Travniczek A, Danielczyk W, Muller F, Simanyi M, Fischer P. Release signs in Parkinson's disease with and without dementia. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1992; **4**: 207–212.
- Matias-Guiu JA, Cabrera-Martin MN, Fernandez-Matarubia M, *et al.* Topography of primitive reflexes in dementia: an F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography study. *Eur J Neurol* 2015; **22**: 1201–1207.
- Fuster JM. *The prefrontal cortex*. Fifth edition. Amsterdam; Boston: Elsevier/AP, Academic Press is an imprint of Elsevier: 2015.
- Dillen KN, Jacobs HI, Kukulja J, *et al.* Aberrant functional connectivity differentiates retrosplenial cortex from posterior cingulate cortex in prodromal Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2016; **44**: 114–126.
- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, *et al.* The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the national institute on aging-Alzheimer's association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; **7**: 270–279.
- Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, *et al.* A/T/N: an unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology* 2016; **87**: 539–547.
- Mulder C, Verwey NA, van der Flier WM, *et al.* Amyloid-beta(1–42), total tau, and phosphorylated tau as

- cerebrospinal fluid biomarkers for the diagnosis of Alzheimer disease. *Clin Chem* 2010; **56**: 248–253.
17. Dillen KNH, Jacobs HIL, Kukolja J, *et al.* Functional disintegration of the default mode network in prodromal Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2017; **59**: 169–187.
 18. Whitfield-Gabrieli S, Nieto-Castanon A. Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connect* 2012; **2**: 125–141.
 19. Desikan RS, Segonne F, Fischl B, *et al.* An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage* 2006; **31**: 968–980.
 20. Woolrich MW, Jbabdi S, Patenaude B, *et al.* Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *NeuroImage* 2009; **45**: S173–S186.
 21. Li X, Morgan PS, Ashburner J, Smith J, Rorden C. The first step for neuroimaging data analysis: DICOM to NIFTI conversion. *J Neurosci Methods* 2016; **264**: 47–56.
 22. Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp* 2002; **17**: 143–155.
 23. Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *NeuroImage* 2002; **17**: 825–841.
 24. Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft RA, Burdette JH. An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *NeuroImage* 2003; **19**: 1233–1239.
 25. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, *et al.* Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage* 2002; **15**: 273–289.
 26. Andersson JL, Sotiropoulos SN. An integrated approach to correction for off-resonance effects and subject movement in diffusion MR imaging. *NeuroImage* 2016; **125**: 1063–1078.
 27. Jbabdi S, Sotiropoulos SN, Savio AM, Grana M, Behrens TE. Model-based analysis of multishell diffusion MR data for tractography: how to get over fitting problems. *Magn Reson Med* 2012; **68**: 1846–1855.
 28. Behrens TE, Woolrich MW, Jenkinson M, *et al.* Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. *Magn Reson Med* 2003; **50**: 1077–1088.
 29. Pelzer EA, Melzer C, Timmermann L, von Cramon DY, Tittgemeyer M. Basal ganglia and cerebellar interconnectivity within the human thalamus. *Brain Struct Funct* 2017; **222**: 381–392.
 30. Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage* 2007; **38**: 95–113.
 31. Mills KR. *Oxford textbook of clinical neurophysiology*. Oxford: Oxford University Press; 2016.
 32. Dum RP, Strick PL. The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. *J Neurosci* 1991; **11**: 667–689.
 33. Fried I, Katz A, McCarthy G, *et al.* Functional organization of human supplementary motor cortex studied by electrical stimulation. *J Neurosci* 1991; **11**: 3656–3666.
 34. Cattaneo L, Pavesi G. The facial motor system. *Neurosci Biobehav Rev* 2014; **38**: 135–159.
 35. Jensen JP, Gron U, Pakkenberg H. Comparison of three primitive reflexes in neurological patients and in normal individuals. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; **46**: 162–167.
 36. Bracha S. The clinical value of the pollicio-mental reflex in neuropathology. *J Nerv Ment Dis* 1958; **127**: 91–94.
 37. Whittle IR, Miller JD. The palmomental reflex. *Surg Neurol* 1986; **26**: 521.
 38. Tsang A, Lebel CA, Bray SL, *et al.* White matter structural connectivity is not correlated to cortical resting-state functional connectivity over the healthy adult lifespan. *Front Aging Neurosci* 2017; **9**: 144.
 39. Zhao J, Du YH, Ding XT, Wang XH, Men GZ. Alteration of functional connectivity in patients with Alzheimer's disease revealed by resting-state functional magnetic resonance imaging. *Neural Regen Res* 2020; **15**: 285–292.
 40. Cabeza R, Albert M, Belleville S, *et al.* Maintenance, reserve and compensation: the cognitive neuroscience of healthy ageing. *Nat Rev Neurosci* 2018; **19**: 701–710.
 41. Leisman G, Braun-Benjamin O, Melillo R. Cognitive-motor interactions of the basal ganglia in development. *Front Syst Neurosci* 2014; **8**: 16.
 42. Stout JC, Johnson SA. Cognitive impairment and dementia in basal ganglia disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2005; **5**: 355–363.
 43. Stepan-Buksakowska I, Szabo N, Horinek D, *et al.* Cortical and subcortical atrophy in Alzheimer disease: parallel atrophy of thalamus and hippocampus. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2014; **28**: 65–72.
 44. Conwell K, von Reutern B, Richter N, Kukolja J, Fink GR, Onur OA. Test-retest variability of resting-state networks in healthy aging and prodromal Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin* 2018; **19**: 948–962.
 45. Wang HE, Benar CG, Quilichini PP, Friston KJ, Jirsa VK, Bernard C. A systematic framework for functional connectivity measures. *Front Neurosci* 2014; **8**: 405.

3. Diskussion

3.1 Überblick

Ziel der Studie war die Identifikation struktureller und funktioneller neuronaler Korrelate eines wiederaufgetretenen PMR bei Patienten mit Alzheimer Erkrankung. Hierbei wurde aufgrund pathophysiologischer Überlegungen und vorangegangener Arbeiten (Matias-Guiu et al., 2015) eine Dysfunktion fronto-striataler Strukturen der kortiko-striatalen motorischen Funktionsschleife vermutet.

Mittels multimodaler MRT Bildgebung konnte bei Alzheimer Patienten mit positivem PMR in der Analyse der FK eine, im Vergleich zu Alzheimer Patienten mit negativem PMR, verminderte FK zwischen dem bilateralen SMA und dem rechtshemisphärisch lokalisierten Ncl. caudatus und Thalamus sowie zwischen dem linkshemisphärischen Putamen und dem linkshemisphärischen SFG nachgewiesen werden. In der probabilistischen Traktographie und der VBM ergaben sich hingegen keine signifikanten Hinweise auf strukturelle Korrelate des wiederaufgetretenen PMR.

3.2 Veränderungen der fronto-striatalen funktionellen Konnektivität als pathophysiologisches Korrelat des wiederaufgetretenen Palmomentarreflex

Der Nachweise der verminderten FK zwischen den im Frontallappen befindlichen SMA und SFG und dem aus Ncl. caudatus und Putamen bestehendem Striatum bei Alzheimer Patienten mit positivem PMR impliziert eine Dysfunktion der kortiko-striatalen motorischen Funktionsschleife, welche ein komplex verschaltetes Netzwerk von neuronalen Verbindungen zwischen Arealen des präfrontalen Kortex, des prämotorischen Kortex, des motorischen Kortex sowie der Basalganglien und des Thalamus darstellt (Fuster, 2015; Matias-Guiu et al., 2015) (Abb. 1).

Während bislang unklar ist, welche detaillierten neuronalen Verbindungen innerhalb der kortiko-striatalen motorischen Funktionsschleife dem PMR zugrunde liegen (Mills, 2016), sind einige grundlegende anatomische Verbindungen bekannt, die potenziell erklären können, warum das Bestreichen der Thenarregion in einer Kontraktion des M. mentalis resultieren kann. Dabei sind die nachfolgend genannten Strukturen allesamt mit der kortiko-striatalen

motorischen Funktionsschleife assoziiert: Der Ncl. ventralis posterior des Thalamus erhält über den Tractus spinothalamicus sensible Afferenzen aus den Extremitäten und ist seinerseits wiederum mit dem ventrolateralen Thalamus verschaltet (Lambert et al., 2017), welcher efferente Projektionen aus den Basalganglien empfängt und Afferenzen in den Bereich der Armrepräsentation des somatotopisch organisierten SMA sendet (Dum et al., 1991; Fried et al., 1991). SMA und prämotorischer Kortex sind wiederum an der Ausführung und Kontrolle der fazialen Motorik beteiligt (Cattaneo et al., 2014; Dum et al., 1991; Fulton, 1949) und stehen mit dem Ncl. nervi facialis in Verbindung (Gothard, 2014) der über den N. facialis die motorische Reflexantwort des PMR im M. mentalis vermittelt (Caccia et al., 1991).

Nachdem das neuronale Netz, das die Verbindung zwischen sensiblem Stimulus der Thenarregion und Kontraktion des M. mentalis vermittelt, als Teil der kortiko-striatalen motorischen Funktionsschleife identifiziert ist, können Dysfunktionen dieses Netzwerks als pathologisches Korrelat des PMR angenommen werden.

Die von uns beobachtete verminderte FK zwischen dem bilateralen SMA und einem aus Ncl. caudatus und Thalamus bestehenden rechtshemisphärisch gelegenen Cluster in der Seed-to-Voxel Analyse des gesamten Hirns sowie die verminderte FK zwischen dem linkshemisphärischem SFG und linkshemisphärischem Putamen in der statistisch etwas liberaler ausgewerteten Analyse der ROI-to-ROI FK bei Alzheimer Patienten mit positivem PMR im Vergleich zu Alzheimer Patienten ohne PMR unterstützt diese Hypothese. Die Ergebnisse der Analyse der ROI-to-ROI FK korrespondieren dabei zudem mit den Ergebnissen der FDG-PET Studie von Matias-Guiu und Kollegen, die einen reduzierten Glukosemetabolismus zwischen dem linkshemisphärischem SFG und linkshemisphärischem Putamen bei Patienten mit positivem PRs (Greif-, Saug-, Glabellar- und Palmomental-Reflex) nachweisen konnten (Matias-Guiu et al., 2015).

Auch das vermehrte Auftreten des PMR bei Erkrankungen, die das extrapyramidalmotorische System inklusive der Basalganglien betreffen (Jensen et al., 1983; Marterer-Travniczek et al., 1992) und die Interpretation des PMR als Frontalhirnzeichen im Sinne einer verminderten frontalen kortikalen Inhibition auf die subkortikalen Motornetzwerke (Bracha, 1958; Ladino et al., 2015; Whittle et al., 1986), dem sogenannten „frontal release“, weisen auf eine Beteiligung frontaler und striataler Strukturen und somit auf eine direkte oder indirekte Dysfunktion der kortiko-striatalen motorischen Funktionsschleife hin.

Ausgehend von dieser angenommenen Dysfunktion der kortiko-striatalen motorischen Funktionsschleife, mit einer verminderten FK zwischen frontalen sowie thalamischen und striatalen Arealen, kann der PMR im Kontext der Alzheimer Erkrankung Ausdruck der

bekanntem strukturellen Veränderungen infolge des neurodegenerativen Prozesses in eben diesen Bereichen sein: Strukturelle Veränderungen bei der Alzheimer Erkrankung sind sowohl für das Striatum und den Thalamus (de Jong et al., 2011; de Jong et al., 2008; Vitanova et al., 2019), mit ebenda auch vermehrter Akkumulation von A β (Bateman et al., 2012), als auch für frontale Kortexareale (Klunk et al., 2004; Wenk, 2003) beschrieben.

Es ließen sich jedoch keine signifikanten strukturellen Unterschiede zwischen der Gruppe mit positivem und negativem PMR objektivieren, sodass die von uns gewählte Methode zur Analyse von atrophischen Gruppenunterschieden möglicherweise nicht ausreichend sensitiv für die Erfassung potenzieller Unterschiede ist. Hierfür spricht, dass sich in der VBM, nach Reduktion des Signifikanzniveaus, Gruppenunterschiede mit geringerer Dichte grauer Substanz in frontalen Kortexarealen demaskierten.

Eine Abnahme der fronto-striatalen FK in motorischen Netzwerken zwischen frontalen Kortexarealen inklusive des SMA sowie dem Striatum konnte auch als altersabhängiger Effekt bei gesunden Probanden nachgewiesen werden, wobei auch in dieser Studie keine zugrundeliegende Assoziation mit atrophischen Veränderungen in den entsprechenden Hirnarealen festgestellt wurde (Hoffstaedter et al., 2015).

Die beiden analysierten Gruppen sind hinsichtlich der demographischen Daten, der Krankheitsdauer und des Krankheitsstadiums, der neuropsychologischen Testleistung und der Hirnatrophie vergleichbar, so dass das dichotomisierende Merkmal der Gruppen ausschließlich die An- bzw. Abwesenheit des PMR ist.

In der Zusammenschau der pathophysiologischen Überlegungen, vorangegangenen Untersuchungen und den statistisch robusten und aussagekräftigen Ergebnisse dieser Untersuchung der beiden Gruppen, kann eine verminderte fronto-striatale FK mit direkter oder indirekter Dysfunktion der kortiko-striatalen motorischen Funktionsschleife als pathophysiologisches Korrelat eines wiederaufgetretenen PMR bei Patienten mit Alzheimer Erkrankung angenommen werden.

3.3 Asynchronität von Veränderungen der funktionellen Konnektivität und struktureller Veränderungen

Im Gegensatz zu den beschriebenen Veränderungen der FK, konnten zwischen den beiden untersuchten Gruppen keine signifikanten strukturellen Unterschiede nachgewiesen werden.

Zwar kamen, wie im vorangegangenen Abschnitt beschrieben, in der VBM Areale mit geringerer Dichte grauer Substanz im Lobus parietalis superior links, Gyrus temporalis medius links und im SFG rechts zur Darstellung, jedoch demaskierten sich diese Gruppenunterschiede erst nach Reduktion des statistischen Signifikanzniveaus auf einen unkorrigierten p-Wert von $p < 0.001$. Angesichts der im Gegensatz hierzu statistisch äußerst robusten Ergebnisse der Analyse der FK, kann hier also allenfalls ein Trend zur Atrophie in mit der kortiko-striatalen motorischen Funktionsschleife assoziierten Bereichen diskutiert werden.

Aus diesen Beobachtungen lässt sich schlussfolgern, dass die beobachteten Veränderungen der FK bei Alzheimer Patienten mit positivem PMR zeitlich früher oder jedoch gänzlich unabhängig von zugrundeliegenden strukturellen Veränderungen der Faserbahnen oder der grauen Substanz auftreten und dass möglicherweise sehr diskrete strukturelle Veränderungen der grauen Substanz zu signifikanten und objektivierbaren Veränderungen der FK führen können.

Evidenz für diese Annahme ergibt sich unter anderem aus der Beobachtung, dass bei orthograd alternden Personen keinerlei Korrelation zwischen Veränderungen der SK und der FK in resting-state Netzwerken festgestellt werden konnte (Tsang et al., 2017) und der generellen Beobachtung, dass Veränderungen der funktionellen Konnektivität zeitlich vor und somit asynchron von strukturellen Veränderungen des Gehirns auftreten (Zhao et al., 2020).

Auch in Hinblick auf resting-state Netzwerke scheinen Atrophie-assoziierte Effekte eine eher untergeordnete Rolle zu spielen (Conwell et al., 2018). Gleichzeitig ist jedoch auch eine (temporäre) Zunahme der FK zur Kompensation struktureller Defizite im Sinne einer negativen Korrelation zwischen struktureller und funktioneller Integrität beschrieben (Cabeza et al., 2018; Daselaar et al., 2015). Eine kompensatorische Zunahme der FK könnte also zumindest temporär zugrundeliegende strukturelle Defizite maskieren.

Veränderungen der SK, unter anderem den SFG, das SMA sowie Ncl. caudatus und Putamen betreffend, scheinen deutlich mit dem Fortschreiten der kognitiven Beeinträchtigungen im Rahmen der Alzheimer Erkrankung zu korrelieren (Ye et al., 2019). Die Beobachtung, dass zwischen den beiden Gruppen keine Veränderungen der SK zwischen den genannten Arealen nachgewiesen werden konnte, passt entsprechend dazu, dass sich zwischen den Gruppen auch keine Unterschiede der neuropsychologischen Testleistung zeigte.

Es sei darauf hingewiesen, dass sich die Beobachtungen auf vergleichbare Gruppen mit nachgewiesener Alzheimer Pathologie beschränken. Möglicherweise könnten Veränderungen der fronto-striatalen SK bei Alzheimer Patienten im Vergleich mit einem orthograd alternden Kollektiv nachgewiesen werden. Kausal für das Wiederauftreten des PMR im Rahmen der

Alzheimer Erkrankung scheinen solche Veränderungen der SK, im Gegensatz zu Veränderungen der fronto-striatalen FK, jedoch nicht zu sein.

3.4 Unabhängigkeit der verminderten fronto-striatalen funktionellen Konnektivität von der neuropsychologischen Testleistung

Obleich die neuronalen Funktionsschleifen zwischen den Basalganglien und dem frontalen Kortex auch mit Lern- und Gedächtnisprozessen sowie Aufmerksamkeit assoziiert sind (Fuster, 2015; Leisman et al., 2014), konnte kein Unterschied der neuropsychologischen Testleistung zwischen den Alzheimer Patienten mit positiven und denen mit negativem PMR nachgewiesen werden. Auch innerhalb der Gruppen korrelierte die FK zwischen den SMA und dem Cluster aus Ncl. caudatus und Thalamus nicht mit der neuropsychologischen Testleistung.

Dies weist nochmals auf eine differentielle Beeinträchtigung der motorischen Netzwerke und somit der kortiko-striatalen motorischen Funktionsschleife als pathophysiologisches Korrelat eines wiederaufgetretenen PMR bei Alzheimer Patienten hin. In Übereinstimmung mit dieser Hypothese sind bei der Alzheimer Demenz typischerweise andere kognitive Domänen als bei Demenzen infolge von Basalganglienerkrankungen (z.B. Lewy-Körperchen-Demenz, Demenz beim idiopathischen Parkinsonsyndrom) oder der frontotemporalen Lobärdegeneration betroffen (Stout et al., 2005).

Wie im vorangegangenen Abschnitt erörtert, scheint das Ausmaß der kognitiven Beeinträchtigungen bei der Alzheimer Erkrankung mit Veränderungen der (unter anderem) fronto-striatalen SK zu korrelieren (Ye et al., 2019). Auch vor diesem Hintergrund weisen unsere Ergebnisse darauf hin, dass Veränderungen der fronto-striatalen FK unabhängig von Veränderungen der neuropsychologischen Testleistung und der SK, spezifisch Motorik-assoziierte Netzwerke, deren klinisches Korrelat der PMR darzustellen scheint, affektiert.

3.5 Limitationen und Ausblick

Eine wesentliche Limitation dieser Arbeit ist die begrenzte Stichprobengröße. Nachdem die Probandenzahlen in den Anfangsjahren der fMRT noch sehr klein waren, werden zunehmend größere Probandenkollektive gefordert um die statistische Teststärke zu erhöhen (Poldrack et al., 2017; Szucs et al., 2020). Zudem wird die wiederholte Analyse bzw. Reproduktion der

Ergebnisse aus FK-Analysen unter Berücksichtigung anderer methodischer Ansätze empfohlen (Botvinik-Nezer et al., 2020). All dies soll helfen die Aussagekraft der Ergebnisse aus fMRT Studien zu erhöhen.

Die Ergebnisse der FK-Analyse der vorliegenden Arbeit basieren auf der Berechnung von Korrelationskoeffizienten, da sich dieser methodische Ansatz als sehr gut geeignet zur Berechnung der FK erwiesen hat. Es gibt jedoch weitere Methoden zur Analyse der FK mit vergleichbarer Eignung (Wang et al., 2014).

Methodische Limitationen der Traktographie bei Patienten mit Alzheimer Erkrankung entstehen generell durch die variablen kortikalen und subkortikalen Atrophiemuster als Resultat sowohl des neurodegenerativen Prozesses, als auch physiologischer Alterungsprozesse (Poulakis et al., 2018; Stepan-Buksakowska et al., 2014; Ten Kate et al., 2018). Infolgedessen variierte die Größe der für die probabilistische Traktographie verwendeten Seed- und Target-Masken zwischen den Probanden. Zudem variierten die Maskengrößen in Abhängigkeit einer kortikalen oder subkortikalen Lokalisation, da die Hirnatrophie in kortikalen Arealen häufig stärker ausgeprägt ist als in subkortikalen Arealen. Die Normalisierung der strukturellen Konnektivitätswerte auf die Maskengröße, wie in dieser Arbeit geschehen, kann diese Effekte möglicherweise nicht vollständig ausgleichen.

Es bedarf zukünftiger Studien, die die Ergebnisse dieser Arbeit mit anderen methodischen Ansätzen und Probandenkollektiven überprüfen, replizieren und ergänzen, um die Rolle motorischer Netzwerke bei der Pathogenese der Alzheimer Erkrankung weiter zu beleuchten. Möglicherweise kann die Erforschung der motorischen Netzwerke einen Beitrag zur Entwicklung therapeutischer Strategien der Alzheimer Erkrankung beitragen.

3.6 Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse

Der vorliegenden Arbeit sind folgende, nach meinem besten Wissen und Gewissen zum Zeitpunkt der Verfassung dieser Dissertation noch nicht berichtete, Erkenntnisse zu entnehmen:

1. Alzheimer Patienten mit positivem PMR weisen in der Ganzhirnanalyse eine, im Vergleich zu Alzheimer Patienten mit negativem PMR, verminderte Seed-to-Voxel FK zwischen dem bilateralen SMA sowie dem rechtshemisphärischen Ncl. caudatus und Thalamus auf. In der fokussierten Analyse der Strukturen der kortiko-striatalen motorischen Funktionsschleife

zeigt sich eine verminderte ROI-to-ROI FK zwischen dem linkshemisphärischen SFG und Putamen.

2. Die Ergebnisse der FK korrelieren nicht mit der neuropsychologischen Testleistung der Probanden. Zudem konnten keine Gruppenunterschiede der neuropsychologischen Testleistung zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.
3. Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Konzentration der grauen Substanz zwischen der Gruppe mit positivem und negativem PMR identifiziert werden.
4. Zwischen den beiden Gruppen konnten keine Unterschiede der SK zwischen den Strukturen mit veränderter FK festgestellt nachgewiesen werden.

3.7 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse dieser Arbeit weisen darauf hin, dass dem Wiederauftreten des PMR bei Alzheimer Patienten eine Dysfunktion der kortiko-striatalen motorischen Funktionsschleife mit einer Abnahme der fronto-striatalen funktionellen Konnektivität zugrunde liegt.

Da zwischen den Gruppen keine Unterschiede in der Analyse der Konzentration der grauen Substanz und der strukturellen Konnektivität beobachtet werden konnten, scheinen diese Veränderungen unabhängig oder zeitlich asynchron von den Veränderungen der strukturellen Konnektivität und atrophischer Veränderungen aufzutreten.

4. Zusammenfassung

Als Primitivreflexe werden unwillkürliche motorische Reaktionen auf äußere Reize bezeichnet, die in den ersten Lebensmonaten zu beobachten sind und die sich im Laufe der Entwicklung des kindlichen Gehirns zurückbilden. Primitivreflexe können bei unterschiedlichen neurodegenerativen Erkrankungen auftreten, wobei das Wiederauftreten gemeinhin als sogenanntes Frontalhirnzeichen im Sinne einer verminderten frontalen kortikalen Inhibition auf die subkortikalen Motornetze interpretiert wird. Ein Vertreter dieser Primitivreflexe, über deren detaillierte strukturelle und funktionelle Korrelate im menschlichen Gehirn allgemein nur wenig bekannt ist, ist der Palmomentalreflex (PMR). Jüngst ergaben sich in Studien Hinweise darauf, dass den mit der Alzheimer Erkrankung assoziierten Primitivreflexen eine Funktionsstörung der kortiko-striatalen motorischen Funktionsschleife zugrunde liegt.

Um eine mögliche Dysfunktion dieser Schleife bei der Alzheimer Erkrankung näher zu untersuchen, wurden multimodal die kernspintomographischen Daten von Alzheimer Patienten mit entweder positivem oder negativem PMR untersucht. Hierzu wurden die funktionelle Konnektivität, die Traktographie als Maß der strukturellen Konnektivität und mittels Voxel-basierter Morphometrie volumetrische Gruppenunterschiede analysiert.

Während eine reduzierte funktionelle Konnektivität zwischen den bilateralen supplementär-motorischen Arealen und Teilen des rechtshemisphärischen Nucleus caudatus und Thalamus sowie zwischen dem linkshemisphärischen Putamen und Gyrus frontalis superior in der Gruppe mit positivem PMR nachgewiesen werden konnte, fanden sich keine signifikanten volumetrischen Unterschiede und keine Unterschiede der strukturellen Konnektivität zwischen den beiden Gruppen.

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass dem Wiederauftreten des PMR bei Alzheimer Patienten eine Dysfunktion der kortiko-striatalen motorischen Funktionsschleife mit Abnahme der fronto-striatalen funktionellen Konnektivität zugrunde liegt. Da zwischen den Gruppen keine Unterschiede in der Dichte der grauen Substanz und der strukturellen Konnektivität beobachtet werden konnten, scheinen diese funktionellen Veränderungen zeitlich früher oder gänzlich unabhängig von strukturellen Veränderungen des Gehirns aufzutreten.

5. Literaturverzeichnis

- Aizawa, H., Inase, M., Mushiake, H., Shima, K., & Tanji, J. (1991). Reorganization of activity in the supplementary motor area associated with motor learning and functional recovery. *Exp Brain Res*, *84*(3), 668-671. doi:10.1007/BF00230980
- Akiyama, H., Barger, S., Barnum, S., Bradt, B., Bauer, J., Cole, G. M., Cooper, N. R., Eikelenboom, P., Emmerling, M., Fiebich, B. L., Finch, C. E., Frautschy, S., Griffin, W. S. T., Hampel, H., Hull, M., Landreth, G., Lue, L. F., Mrak, R., Mackenzie, I. R., McGeer, P. L., O'Banion, M. K., Pachter, J., Pasinetti, G., Plata-Salaman, C., Rogers, J., Rydel, R., Shen, Y., Streit, W., Strohmeyer, R., Tooyoma, I., Van Muiswinkel, F. L., Veerhuis, R., Walker, D., Webster, S., Wegrzyniak, B., Wenk, G., & Wyss-Coray, T. (2000). Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *21*(3), 383-421. doi:https://doi.org/10.1016/S0197-4580(00)00124-X
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gamst, A., Holtzman, D. M., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Snyder, P. J., Carrillo, M. C., Thies, B., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, *7*(3), 270-279. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.008
- Alzheimer's Association. (2020). 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. doi:10.1002/alz.12068
- Aschenbrenner, A. J., Gordon, B. A., Benzinger, T. L. S., Morris, J. C., & Hassenstab, J. J. (2018). Influence of tau PET, amyloid PET, and hippocampal volume on cognition in Alzheimer disease. *Neurology*, *91*(9), e859-e866. doi:10.1212/WNL.0000000000006075
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry--the methods. *NeuroImage*, *11*(6 Pt 1), 805-821. doi:10.1006/nimg.2000.0582

- Avila, J., Lucas, J. J., Perez, M., & Hernandez, F. (2004). Role of tau protein in both physiological and pathological conditions. *Physiological Reviews*, *84*(2), 361-384. doi:10.1152/physrev.00024.2003
- Ballard, C., Gauthier, S., Corbett, A., Brayne, C., Aarsland, D., & Jones, E. (2011). Alzheimer's disease. *The Lancet*, *377*(9770), 1019-1031. doi:10.1016/s0140-6736(10)61349-9
- Barkhof, F., Haller, S., & Rombouts, S. A. (2014). Resting-state functional MR imaging: a new window to the brain. *Radiology*, *272*(1), 29-49. doi:10.1148/radiol.14132388
- Barthelemy, N. R., Horie, K., Sato, C., & Bateman, R. J. (2020). Blood plasma phosphorylated-tau isoforms track CNS change in Alzheimer's disease. *J Exp Med*, *217*(11). doi:10.1084/jem.20200861
- Bateman, R. J., Xiong, C., Benzinger, T. L., Fagan, A. M., Goate, A., Fox, N. C., Marcus, D. S., Cairns, N. J., Xie, X., Blazey, T. M., Holtzman, D. M., Santacruz, A., Buckles, V., Oliver, A., Moulder, K., Aisen, P. S., Ghetti, B., Klunk, W. E., McDade, E., Martins, R. N., Masters, C. L., Mayeux, R., Ringman, J. M., Rossor, M. N., Schofield, P. R., Sperling, R. A., Salloway, S., Morris, J. C., & Dominantly Inherited Alzheimer, N. (2012). Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, *367*(9), 795-804. doi:10.1056/NEJMoa1202753
- Beck, F., & Beckmann, J. (2009). Die Bedeutung striataler Plastizitätsvorgänge und unerwarteten Bewegungserfolgs für sportmotorisches Lernen. *Sportwissenschaft*, *40*(1), 19-25. doi:10.1007/s12662-009-0075-6
- Behrens, T. E., Berg, H. J., Jbabdi, S., Rushworth, M. F., & Woolrich, M. W. (2007). Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *NeuroImage*, *34*(1), 144-155. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.09.018
- Behrens, T. E., Johansen-Berg, H., Woolrich, M. W., Smith, S. M., Wheeler-Kingshott, C. A., Boulby, P. A., Barker, G. J., Sillery, E. L., Sheehan, K., Ciccarelli, O., Thompson, A. J., Brady, J. M., & Matthews, P. M. (2003). Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging. *Nat Neurosci*, *6*(7), 750-757. doi:10.1038/nn1075
- Belliveau, J., Kennedy, D., McKinstry, R., Buchbinder, B., Weisskoff, R., Cohen, M., Vevea, J., Brady, T., & Rosen, B. (1991). Functional mapping of the human visual cortex by

magnetic resonance imaging. *Science*, 254(5032), 716-719.
doi:10.1126/science.1948051

Biswal, B., Yetkin, F. Z., Haughton, V. M., & Hyde, J. S. (1995). Functional Connectivity in the Motor Cortex of Resting Human Brain Using Echo-Planar Mri. *Magnetic Resonance in Medicine*, 34(4), 537-541. doi:DOI 10.1002/mrm.1910340409

Botvinik-Nezer, R., Holzmeister, F., Camerer, C. F., Dreber, A., Huber, J., Johannesson, M., Kirchler, M., Iwanir, R., Mumford, J. A., Adcock, R. A., Avesani, P., Baczkowski, B. M., Bajracharya, A., Bakst, L., Ball, S., Barilari, M., Bault, N., Beaton, D., Beitner, J., Benoit, R. G., Berkers, R., Bhanji, J. P., Biswal, B. B., Bobadilla-Suarez, S., Bortolini, T., Bottenhorn, K. L., Bowring, A., Braem, S., Brooks, H. R., Brudner, E. G., Calderon, C. B., Camilleri, J. A., Castellon, J. J., Cecchetti, L., Cieslik, E. C., Cole, Z. J., Collignon, O., Cox, R. W., Cunningham, W. A., Czoschke, S., Dadi, K., Davis, C. P., Luca, A., Delgado, M. R., Demetriou, L., Dennison, J. B., Di, X., Dickie, E. W., Dobryakova, E., Donnat, C. L., Dukart, J., Duncan, N. W., Durnez, J., Eed, A., Eickhoff, S. B., Erhart, A., Fontanesi, L., Fricke, G. M., Fu, S., Galvan, A., Gau, R., Genon, S., Glatard, T., Glerean, E., Goeman, J. J., Golowin, S. A. E., Gonzalez-Garcia, C., Gorgolewski, K. J., Grady, C. L., Green, M. A., Guassi Moreira, J. F., Guest, O., Hakimi, S., Hamilton, J. P., Hancock, R., Handjaras, G., Harry, B. B., Hawco, C., Herholz, P., Herman, G., Heunis, S., Hoffstaedter, F., Hogeveen, J., Holmes, S., Hu, C. P., Huettel, S. A., Hughes, M. E., Iacovella, V., Jordan, A. D., Isager, P. M., Isik, A. I., Jahn, A., Johnson, M. R., Johnstone, T., Joseph, M. J. E., Juliano, A. C., Kable, J. W., Kassinopoulos, M., Koba, C., Kong, X. Z., Koscik, T. R., Kucukboyaci, N. E., Kuhl, B. A., Kupek, S., Laird, A. R., Lamm, C., Langner, R., Lauharatanahirun, N., Lee, H., Lee, S., Leemans, A., Leo, A., Lesage, E., Li, F., Li, M. Y. C., Lim, P. C., Lintz, E. N., Liphardt, S. W., Losecaat Vermeer, A. B., Love, B. C., Mack, M. L., Malpica, N., Marins, T., Maumet, C., McDonald, K., McGuire, J. T., Melero, H., Mendez Leal, A. S., Meyer, B., Meyer, K. N., Mihai, G., Mitsis, G. D., Moll, J., Nielson, D. M., Nilsonne, G., Notter, M. P., Olivetti, E., Onicas, A. I., Papale, P., Patil, K. R., Peelle, J. E., Perez, A., Pischedda, D., Poline, J. B., Prystauka, Y., Ray, S., Reuter-Lorenz, P. A., Reynolds, R. C., Ricciardi, E., Rieck, J. R., Rodriguez-Thompson, A. M., Romyn, A., Salo, T., Samanez-Larkin, G. R., Sanz-Morales, E., Schlichting, M. L., Schultz, D. H., Shen, Q., Sheridan, M. A., Silvers, J. A., Skagerlund, K., Smith, A., Smith, D. V., Sokol-Hessner, P., Steinkamp, S. R., Tashjian, S. M., Thirion, B., Thorp, J. N., Tinghog, G., Tisdall, L.,

- Tompson, S. H., Toro-Serey, C., Torre Tresols, J. J., Tozzi, L., Truong, V., Turella, L., van 't Veer, A. E., Verguts, T., Vettel, J. M., Vijayarajah, S., Vo, K., Wall, M. B., Weeda, W. D., Weis, S., White, D. J., Wisniewski, D., Xifra-Porxas, A., Yearling, E. A., Yoon, S., Yuan, R., Yuen, K. S. L., Zhang, L., Zhang, X., Zosky, J. E., Nichols, T. E., Poldrack, R. A., & Schonberg, T. (2020). Variability in the analysis of a single neuroimaging dataset by many teams. *Nature*, *582*(7810), 84-88. doi:10.1038/s41586-020-2314-9
- Boxtel, M. P. J., Bosma, H., Jolles, J., & Vreeling, F. W. (2006). Prevalence of primitive reflexes and the relationship with cognitive change in healthy adults. *Journal of Neurology*, *253*(7), 935-941. doi:10.1007/s00415-006-0138-7
- Bracha, S. (1958). The clinical value of the pollicio-mental reflex in neuropathology. *J Nerv Ment Dis*, *127*(1), 91-94. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13564250>
- Brown, D. L., Smith, T. L., & Knepper, L. E. (1998). Evaluation of five primitive reflexes in 240 young adults. *Neurology*, *51*(1), 322. doi:10.1212/wnl.51.1.322
- Cabeza, R., Albert, M., Belleville, S., Craik, F. I. M., Duarte, A., Grady, C. L., Lindenberger, U., Nyberg, L., Park, D. C., Reuter-Lorenz, P. A., Rugg, M. D., Steffener, J., & Rajah, M. N. (2018). Maintenance, reserve and compensation: the cognitive neuroscience of healthy ageing. *Nat Rev Neurosci*, *19*(11), 701-710. doi:10.1038/s41583-018-0068-2
- Caccia, M. R., Osio, M., & Mangoni, A. (1991). The palmomental reflex from mechanical stimulation in normal man: normative data. *Electromyogr Clin Neurophysiol*, *31*(3), 151-156.
- Cattaneo, L., & Pavesi, G. (2014). The facial motor system. *Neurosci Biobehav Rev*, *38*, 135-159. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.11.002
- Chandra, A., Valkimadi, P. E., Pagano, G., Cousins, O., Dervenoulas, G., Politis, M., & Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2019). Applications of amyloid, tau, and neuroinflammation PET imaging to Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Hum Brain Mapp*, *40*(18), 5424-5442. doi:10.1002/hbm.24782

- Chenevert, T. L., Brunberg, J. A., & Pipe, J. G. (1990). Anisotropic diffusion in human white matter: demonstration with MR techniques in vivo. *Radiology*, *177*(2), 401-405. doi:10.1148/radiology.177.2.2217776
- Conwell, K., von Reutern, B., Richter, N., Kukulja, J., Fink, G. R., & Onur, O. A. (2018). Test-retest variability of resting-state networks in healthy aging and prodromal Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin*, *19*, 948-962. doi:10.1016/j.nicl.2018.06.016
- Cooper, S., & Greene, J. D. (2005). The clinical assessment of the patient with early dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *76 Suppl 5*, v15-24. doi:10.1136/jnnp.2005.081133
- Cummings, J. L. (2004). Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, *351*(1), 56-67. doi:10.1056/NEJMra040223
- Daselaar, S. M., Iyengar, V., Davis, S. W., Eklund, K., Hayes, S. M., & Cabeza, R. E. (2015). Less wiring, more firing: low-performing older adults compensate for impaired white matter with greater neural activity. *Cereb Cortex*, *25*(4), 983-990. doi:10.1093/cercor/bht289
- de Jong, L. W., Ferrarini, L., van der Grond, J., Milles, J. R., Reiber, J. H., Westendorp, R. G., Bollen, E. L., Middelkoop, H. A., & van Buchem, M. A. (2011). Shape abnormalities of the striatum in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, *23*(1), 49-59. doi:10.3233/JAD-2010-101026
- de Jong, L. W., van der Hiele, K., Veer, I. M., Houwing, J. J., Westendorp, R. G., Bollen, E. L., de Bruin, P. W., Middelkoop, H. A., van Buchem, M. A., & van der Grond, J. (2008). Strongly reduced volumes of putamen and thalamus in Alzheimer's disease: an MRI study. *Brain*, *131*(Pt 12), 3277-3285. doi:10.1093/brain/awn278
- de Noordhout, A. M., & Delwaide, P. J. (1988). The Palmomental Reflex in Parkinson's Disease: Comparisons With Normal Subjects and Clinical Relevance. *Archives of Neurology*, *45*(4), 425-427. doi:10.1001/archneur.1988.00520280075018
- Duits, F. H., Teunissen, C. E., Bouwman, F. H., Visser, P. J., Mattsson, N., Zetterberg, H., Blennow, K., Hansson, O., Minthon, L., Andreasen, N., Marcusson, J., Wallin, A., Rikkert, M. O., Tsolaki, M., Parnetti, L., Herukka, S. K., Hampel, H., De Leon, M. J., Schroder, J., Aarsland, D., Blankenstein, M. A., Scheltens, P., & van der Flier, W. M.

- (2014). The cerebrospinal fluid "Alzheimer profile": easily said, but what does it mean? *Alzheimers Dement*, 10(6), 713-723 e712. doi:10.1016/j.jalz.2013.12.023
- Dum, R. P., & Strick, P. L. (1991). The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. *J Neurosci*, 11(3), 667-689. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1705965>
- Fiest, K. M., Roberts, J. I., Maxwell, C. J., Hogan, D. B., Smith, E. E., Frolkis, A., Cohen, A., Kirk, A., Pearson, D., Pringsheim, T., Venegas-Torres, A., & Jette, N. (2016). The Prevalence and Incidence of Dementia Due to Alzheimer's Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Neurol Sci*, 43 Suppl 1, S51-82. doi:10.1017/cjn.2016.36
- Fried, I., Katz, A., McCarthy, G., Sass, K. J., Williamson, P., Spencer, S. S., & Spencer, D. D. (1991). Functional organization of human supplementary motor cortex studied by electrical stimulation. *J Neurosci*, 11(11), 3656-3666. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1941101>
- Friston, K. J. (1994). Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis. *Human Brain Mapping*, 2(1-2), 56-78. doi:10.1002/hbm.460020107
- Fudge, J., Kunishio, K., Walsh, P., Richard, C., & Haber, S. (2002). Fudge JL, Kunishio K, Walsh C, Richard D, Haber SN. Amygdaloid projections to ventromedial striatal subterritories in the primate. *Neuroscience* 110: 257-275. *Neuroscience*, 110, 257-275. doi:10.1016/S0306-4522(01)00546-2
- Fulton, J. F. (1949). *Physiology of the Nervous System*: Oxford University Press.
- Fuster, J. M. (2015). *The prefrontal cortex* (Fifth edition. ed.). Amsterdam ; Boston: Elsevier/AP, Academic Press is an imprint of Elsevier.
- Gabelle, A., Gutierrez, L. A., Dartigues, J. F., Ritchie, K., Touchon, J., & Berr, C. (2016). Palmomental Reflex a Relevant Sign in Early Alzheimer's Disease Diagnosis? *J Alzheimers Dis*, 49(4), 1135-1141. doi:10.3233/JAD-150436
- Giannakopoulos, P., Herrmann, F. R., Bussi ere, T., Bouras, C., Kovari, E., Perl, D. P., Morrison, J. H., Gold, G., & Hof, P. R. (2003). Tangle and neuron numbers, but not

- amyloid load, predict cognitive status in Alzheimer's disease. *Neurology*, 60(9), 1495-1500. doi:10.1212/01.Wnl.0000063311.58879.01
- Gothard, K. M. (2014). The amygdalo-motor pathways and the control of facial expressions. *Front Neurosci*, 8, 43. doi:10.3389/fnins.2014.00043
- Gremer, L., Schölzel, D., Schenk, C., Reinartz, E., Labahn, J., Ravelli, R. B. G., Tusche, M., Lopez-Iglesias, C., Hoyer, W., Heise, H., Willbold, D., & Schröder, G. F. (2017). Fibril structure of amyloid- β (1-42) by cryo-electron microscopy. *Science*, 358(6359), 116-119. doi:10.1126/science.aao2825
- Grodd, W., & Beckmann, C. F. (2014). [Resting state functional MRI of the brain]. *Nervenarzt*, 85(6), 690-700. doi:10.1007/s00115-014-4013-y
- Haass, C., Kaether, C., Thinakaran, G., & Sisodia, S. (2012). Trafficking and Proteolytic Processing of APP. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(5), a006270-a006270. doi:10.1101/cshperspect.a006270
- Haber, S. N. (2016). Corticostriatal circuitry. *Dialogues Clin Neurosci*, 18(1), 7-21. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27069376>
- Haber, S. N., Kim, K. S., Maily, P., & Calzavara, R. (2006). Reward-related cortical inputs define a large striatal region in primates that interface with associative cortical connections, providing a substrate for incentive-based learning. *J Neurosci*, 26(32), 8368-8376. doi:10.1523/JNEUROSCI.0271-06.2006
- Halsband, U., & Lange, R. K. (2006). Motor learning in man: a review of functional and clinical studies. *J Physiol Paris*, 99(4-6), 414-424. doi:10.1016/j.jphysparis.2006.03.007
- Hane, F. T., Robinson, M., Lee, B. Y., Bai, O., Leonenko, Z., & Albert, M. S. (2017). Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 3: Diagnosis and Treatment. *J Alzheimers Dis*, 57(3), 645-665. doi:10.3233/JAD-160907
- Haq, E. U., Huang, J., Kang, L., Haq, H. U., & Zhan, T. (2020). Image-based state-of-the-art techniques for the identification and classification of brain diseases: a review. *Med Biol Eng Comput*. doi:10.1007/s11517-020-02256-z

- Hardy, J., & Higgins, G. (1992). Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*, 256(5054), 184-185. doi:10.1126/science.1566067
- Hebert, L. E., Weuve, J., Scherr, P. A., & Evans, D. A. (2013). Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census. *Neurology*, 80(19), 1778-1783. doi:10.1212/WNL.0b013e31828726f5
- Hoffstaedter, F., Grefkes, C., Roski, C., Caspers, S., Zilles, K., & Eickhoff, S. B. (2015). Age-related decrease of functional connectivity additional to gray matter atrophy in a network for movement initiation. *Brain Struct Funct*, 220(2), 999-1012. doi:10.1007/s00429-013-0696-2
- Horwitz, B. (2003). The elusive concept of brain connectivity. *NeuroImage*, 19(2), 466-470. doi:10.1016/s1053-8119(03)00112-5
- Huang, H., & Ding, M. (2016). Linking Functional Connectivity and Structural Connectivity Quantitatively: A Comparison of Methods. *Brain Connect*, 6(2), 99-108. doi:10.1089/brain.2015.0382
- Jack, C. R., Jr., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., Holtzman, D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J. L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., Sperling, R., & Contributors. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 14(4), 535-562. doi:10.1016/j.jalz.2018.02.018
- Jack, C. R., Jr., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, M. W., Petersen, R. C., & Trojanowski, J. Q. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*, 9(1), 119-128. doi:10.1016/S1474-4422(09)70299-6
- Janelidze, S., Mattsson, N., Palmqvist, S., Smith, R., Beach, T. G., Serrano, G. E., Chai, X., Proctor, N. K., Eichenlaub, U., Zetterberg, H., Blennow, K., Reiman, E. M., Stomrud, E., Dage, J. L., & Hansson, O. (2020). Plasma P-tau181 in Alzheimer's disease: relationship to other biomarkers, differential diagnosis, neuropathology and longitudinal progression to Alzheimer's dementia. *Nat Med*, 26(3), 379-386. doi:10.1038/s41591-020-0755-1

- Jenkyn, L. R., Reeves, A. G., Warren, T., Whiting, R. K., Clayton, R. J., Moore, W. W., Rizzo, A., Tuzun, I. M., Bonnett, J. C., & Culpepper, B. W. (1985). Neurologic signs in senescence. *Arch Neurol*, 42(12), 1154-1157. doi:10.1001/archneur.1985.04060110036012
- Jensen, J. P., Grøn, U., & Pakkenberg, H. (1983). Comparison of three primitive reflexes in neurological patients and in normal individuals. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 46(2), 162-167. doi:10.1136/jnnp.46.2.162
- Kinney, J. W., Bemiller, S. M., Murtishaw, A. S., Leisgang, A. M., Salazar, A. M., & Lamb, B. T. (2018). Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)*, 4, 575-590. doi:10.1016/j.trci.2018.06.014
- Kisler, K., Nelson, A. R., Montagne, A., & Zlokovic, B. V. (2017). Cerebral blood flow regulation and neurovascular dysfunction in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci*, 18(7), 419-434. doi:10.1038/nrn.2017.48
- Klunk, W. E., Engler, H., Nordberg, A., Wang, Y., Blomqvist, G., Holt, D. P., Bergstrom, M., Savitcheva, I., Huang, G. F., Estrada, S., Ausen, B., Debnath, M. L., Barletta, J., Price, J. C., Sandell, J., Lopresti, B. J., Wall, A., Koivisto, P., Antoni, G., Mathis, C. A., & Langstrom, B. (2004). Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*, 55(3), 306-319. doi:10.1002/ana.20009
- Knopman, D. S., & Petersen, R. C. (2014). Mild cognitive impairment and mild dementia: a clinical perspective. *Mayo Clin Proc*, 89(10), 1452-1459. doi:10.1016/j.mayocp.2014.06.019
- Kobayashi, S., Yamaguchi, S., Okada, K., & Yamashita, K. (1990). Primitive reflexes and MRI findings, cerebral blood flow in normal elderly. *Gerontology*, 36(4), 199-205. doi:10.1159/000213200
- Ladino, L. D., Isaza, S., Delgado, J., Rascovsky, S., Uribe, C., Acebedo, S., Cornejo, W., Hernandez-Ronquillo, L., & Tellez-Zenteno, J. F. (2015). Diagnostic yield of the palmomental reflex in patients with suspected frontal lesion. *J Neurol Sci*, 359(1-2), 156-160. doi:10.1016/j.jns.2015.11.003

- Lambert, C., Simon, H., Colman, J., & Barrick, T. R. (2017). Defining thalamic nuclei and topographic connectivity gradients in vivo. *NeuroImage*, *158*, 466-479. doi:10.1016/j.neuroimage.2016.08.028
- Lane, C. A., Hardy, J., & Schott, J. M. (2018). Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*, *25*(1), 59-70. doi:10.1111/ene.13439
- Lanting, C. P., de Kleine, E., Langers, D. R., & van Dijk, P. (2014). Unilateral tinnitus: changes in connectivity and response lateralization measured with FMRI. *PLoS One*, *9*(10), e110704. doi:10.1371/journal.pone.0110704
- Lauterbur, P. C. (1973). Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance. *Nature*, *242*(5394), 190-191. doi:10.1038/242190a0
- Le Bihan, D., Mangin, J. F., Poupon, C., Clark, C. A., Pappata, S., Molko, N., & Chabriat, H. (2001). Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging*, *13*(4), 534-546. doi:10.1002/jmri.1076
- Leisman, G., Braun-Benjamin, O., & Melillo, R. (2014). Cognitive-motor interactions of the basal ganglia in development. *Front Syst Neurosci*, *8*, 16. doi:10.3389/fnsys.2014.00016
- Links, K. A., Merims, D., Binns, M. A., Freedman, M., & Chow, T. W. (2014). Prevalence of Primitive Reflexes and Parkinsonian Signs in Dementia. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques*, *37*(5), 601-607. doi:10.1017/s0317167100010763
- Long, J. M., & Holtzman, D. M. (2019). Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies. *Cell*, *179*(2), 312-339. doi:10.1016/j.cell.2019.09.001
- Lu, M. T., Preston, J. B., & Strick, P. L. (1994). Interconnections between the Prefrontal Cortex and the Premotor Areas in the Frontal-Lobe. *Journal of Comparative Neurology*, *341*(3), 375-392. doi:DOI 10.1002/cne.903410308
- Lv, H., Wang, Z., Tong, E., Williams, L. M., Zaharchuk, G., Zeineh, M., Goldstein-Piekarski, A. N., Ball, T. M., Liao, C., & Wintermark, M. (2018). Resting-State Functional MRI: Everything That Nonexperts Have Always Wanted to Know. *AJNR Am J Neuroradiol*, *39*(8), 1390-1399. doi:10.3174/ajnr.A5527

- Marinesco, G., & Radovici, A. (1920). Sur un réflexe cutané nouveau: réflexe palmo-mentonnier. *Rev. Neurol.*, 27, 237–240.
- Marterer-Travniczek, A., Danielczyk, W., Müller, F., Simanyi, M., & Fischer, P. (1992). Release signs in Parkinson's disease with and without dementia. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect*, 4(3), 207-212. doi:10.1007/bf02260904
- Matias-Guiu, J. A., Cabrera-Martin, M. N., Fernandez-Matarrubia, M., Moreno-Ramos, T., Valles-Salgado, M., Porta-Etessam, J., Carreras, J. L., & Matias-Guiu, J. (2015). Topography of primitive reflexes in dementia: an F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography study. *Eur J Neurol*, 22(8), 1201-1207. doi:10.1111/ene.12726
- Mayeux, R., & Stern, Y. (2012). Epidemiology of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2(8). doi:10.1101/cshperspect.a006239
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Jr., Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7(3), 263-269. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005
- Mendez, M. F. (2017). Early-Onset Alzheimer Disease. *Neurol Clin*, 35(2), 263-281. doi:10.1016/j.ncl.2017.01.005
- Mills, K. R. (2016). *Oxford Textbook of Clinical Neurophysiology*.
- Morecraft, R. J., Stilwell-Morecraft, K. S., & Rossing, W. R. (2004). The motor cortex and facial expression: new insights from neuroscience. *Neurologist*, 10(5), 235-249. doi:10.1097/01.nrl.0000138734.45742.8d
- Mori, S., Crain, B. J., Chacko, V. P., & Van Zijl, P. C. M. (1999). Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Annals of Neurology*, 45(2), 265-269. doi:10.1002/1531-8249(199902)45:2<265::Aid-ana21>3.0.Co;2-3
- Mori, S., Kaufmann, W. E., Davatzikos, C., Stieltjes, B., Amodei, L., Fredericksen, K., Pearlson, G. D., Melhem, E. R., Solaiyappan, M., Raymond, G. V., Moser, H. W., &

- van Zijl, P. C. (2002). Imaging cortical association tracts in the human brain using diffusion-tensor-based axonal tracking. *Magn Reson Med*, 47(2), 215-223. doi:10.1002/mrm.10074
- Mori, S., & van Zijl, P. C. (2002). Fiber tracking: principles and strategies - a technical review. *NMR Biomed*, 15(7-8), 468-480. doi:10.1002/nbm.781
- Mormino, E. C., Kluth, J. T., Madison, C. M., Rabinovici, G. D., Baker, S. L., Miller, B. L., Koeppe, R. A., Mathis, C. A., Weiner, M. W., Jagust, W. J., & Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2009). Episodic memory loss is related to hippocampal-mediated beta-amyloid deposition in elderly subjects. *Brain*, 132(Pt 5), 1310-1323. doi:10.1093/brain/awn320
- Nachev, P., Kennard, C., & Husain, M. (2008). Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. *Nat Rev Neurosci*, 9(11), 856-869. doi:10.1038/nrn2478
- Neary, D., Snowden, J. S., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S., Freedman, M., Kertesz, A., Robert, P. H., Albert, M., Boone, K., Miller, B. L., Cummings, J., & Benson, D. F. (1998). Frontotemporal lobar degeneration - A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, 51(6), 1546-1554. doi:Doi 10.1212/Wnl.51.6.1546
- Nelson, P. T., Alafuzoff, I., Bigio, E. H., Bouras, C., Braak, H., Cairns, N. J., Castellani, R. J., Crain, B. J., Davies, P., Del Tredici, K., Duyckaerts, C., Frosch, M. P., Haroutunian, V., Hof, P. R., Hulette, C. M., Hyman, B. T., Iwatsubo, T., Jellinger, K. A., Jicha, G. A., Kovari, E., Kukull, W. A., Leverenz, J. B., Love, S., Mackenzie, I. R., Mann, D. M., Masliah, E., McKee, A. C., Montine, T. J., Morris, J. C., Schneider, J. A., Sonnen, J. A., Thal, D. R., Trojanowski, J. Q., Troncoso, J. C., Wisniewski, T., Woltjer, R. L., & Beach, T. G. (2012). Correlation of Alzheimer disease neuropathologic changes with cognitive status: a review of the literature. *J Neuropathol Exp Neurol*, 71(5), 362-381. doi:10.1097/NEN.0b013e31825018f7
- Nichols, E., Szoek, C. E. I., Vollset, S. E., Abbasi, N., Abd-Allah, F., Abdela, J., Aichour, M. T. E., Akinyemi, R. O., Alahdab, F., Asgedom, S. W., Awasthi, A., Barker-Collo, S. L., Baune, B. T., Béjot, Y., Belachew, A. B., Bennett, D. A., Biadgo, B., Bijani, A., Bin Sayeed, M. S., Brayne, C., Carpenter, D. O., Carvalho, F., Catalá-López, F., Cerin, E., Choi, J.-Y. J., Dang, A. K., Degefa, M. G., Djalalinia, S., Dubey, M., Duken, E. E., Edvardsson, D., Endres, M., Eskandarieh, S., Faro, A., Farzadfar, F., Fereshtehnejad,

S.-M., Fernandes, E., Filip, I., Fischer, F., Gebre, A. K., Geremew, D., Ghasemi-Kasman, M., Gnedovskaya, E. V., Gupta, R., Hachinski, V., Hagos, T. B., Hamidi, S., Hankey, G. J., Haro, J. M., Hay, S. I., Irvani, S. S. N., Jha, R. P., Jonas, J. B., Kalani, R., Karch, A., Kasaeian, A., Khader, Y. S., Khalil, I. A., Khan, E. A., Khanna, T., Khoja, T. A. M., Khubchandani, J., Kisa, A., Kissimova-Skarbek, K., Kivimäki, M., Koyanagi, A., Krohn, K. J., Logroscino, G., Lorkowski, S., Majdan, M., Malekzadeh, R., März, W., Massano, J., Mengistu, G., Meretoja, A., Mohammadi, M., Mohammadi-Khanaposhtani, M., Mokdad, A. H., Mondello, S., Moradi, G., Nagel, G., Naghavi, M., Naik, G., Nguyen, L. H., Nguyen, T. H., Nirayo, Y. L., Nixon, M. R., Ofori-Asenso, R., Ogbo, F. A., Olagunju, A. T., Owolabi, M. O., Panda-Jonas, S., Passos, V. M. d. A., Pereira, D. M., Pinilla-Monsalve, G. D., Piradov, M. A., Pond, C. D., Poustchi, H., Qorbani, M., Radfar, A., Reiner, R. C., Robinson, S. R., Roshandel, G., Rostami, A., Russ, T. C., Sachdev, P. S., Safari, H., Safiri, S., Sahathevan, R., Salimi, Y., Satpathy, M., Sawhney, M., Saylan, M., Sepanlou, S. G., Shafieesabet, A., Shaikh, M. A., Sahraian, M. A., Shigematsu, M., Shiri, R., Shiue, I., Silva, J. P., Smith, M., Sobhani, S., Stein, D. J., Tabarés-Seisdedos, R., Tovani-Palone, M. R., Tran, B. X., Tran, T. T., Tsegay, A. T., Ullah, I., Venketasubramanian, N., Vlassov, V., Wang, Y.-P., Weiss, J., Westerman, R., Wijeratne, T., Wyper, G. M. A., Yano, Y., Yimer, E. M., Yonemoto, N., Yousefifard, M., Zaidi, Z., Zare, Z., Vos, T., Feigin, V. L., & Murray, C. J. L. (2019). Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, *18*(1), 88-106. doi:10.1016/s1474-4422(18)30403-4

Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., & Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *87*(24), 9868-9872. doi:10.1073/pnas.87.24.9868

Owen, G., & Mulley, G. P. (2002). The palmomental reflex: a useful clinical sign? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *73*(2), 113-115. doi:10.1136/jnnp.73.2.113

Pierpaoli, C., Jezzard, P., Basser, P. J., Barnett, A., & Chiro, G. D. (1996). Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology*, *201*(3), 637-648. doi:10.1148/radiology.201.3.8939209

- Poldrack, R. A., Baker, C. I., Durnez, J., Gorgolewski, K. J., Matthews, P. M., Munafò, M. R., Nichols, T. E., Poline, J.-B., Vul, E., & Yarkoni, T. (2017). Scanning the horizon: towards transparent and reproducible neuroimaging research. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(2), 115-126. doi:10.1038/nrn.2016.167
- Poulakis, K., Pereira, J. B., Mecocci, P., Vellas, B., Tsolaki, M., Kloszewska, I., Soininen, H., Lovestone, S., Simmons, A., Wahlund, L. O., & Westman, E. (2018). Heterogeneous patterns of brain atrophy in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 65, 98-108. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2018.01.009
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(2), 676-682. doi:10.1073/pnas.98.2.676
- Reis, D. J. (1961). The Palmomental Reflex: A Fragment of a General Nociceptive Skin Reflex: A Physiological Study in Normal Man. *Archives of Neurology*, 4(5), 486-498. doi:10.1001/archneur.1961.00450110016003
- Reitz, C., & Mayeux, R. (2014). Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochem Pharmacol*, 88(4), 640-651. doi:10.1016/j.bcp.2013.12.024
- Scheltens, P., Blennow, K., Breteler, M. M. B., de Strooper, B., Frisoni, G. B., Salloway, S., & Van der Flier, W. M. (2016). Alzheimer's disease. *The Lancet*, 388(10043), 505-517. doi:10.1016/s0140-6736(15)01124-1
- Schott, J. M., & Rossor, M. N. (2003). The grasp and other primitive reflexes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74(5), 558-560. doi:10.1136/jnnp.74.5.558
- Silva, M. V. F., Loures, C. M. G., Alves, L. C. V., de Souza, L. C., Borges, K. B. G., & Carvalho, M. D. G. (2019). Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *J Biomed Sci*, 26(1), 33. doi:10.1186/s12929-019-0524-y
- Stepan-Buksakowska, I., Szabo, N., Horinek, D., Toth, E., Hort, J., Warner, J., Charvat, F., Vecsei, L., Rocek, M., & Kincses, Z. T. (2014). Cortical and subcortical atrophy in Alzheimer disease: parallel atrophy of thalamus and hippocampus. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 28(1), 65-72. doi:10.1097/WAD.0b013e318299d3d6

- Stieltjes, B., Schluter, M., Hahn, H. K., Wilhelm, T., & Essig, M. (2003). [Diffusion tensor imaging. Theory, sequence optimization and application in Alzheimer's disease]. *Radiologe*, *43*(7), 562-565. doi:10.1007/s00117-003-0930-7
- Stout, J. C., & Johnson, S. A. (2005). Cognitive impairment and dementia in basal ganglia disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep*, *5*(5), 355-363. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16131418>
- Szucs, D., & Ioannidis, J. P. A. (2020). Sample size evolution in neuroimaging research: An evaluation of highly-cited studies (1990–2012) and of latest practices (2017–2018) in high-impact journals. *NeuroImage*, *221*. doi:10.1016/j.neuroimage.2020.117164
- Tcw, J., & Goate, A. M. (2017). Genetics of beta-Amyloid Precursor Protein in Alzheimer's Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*, *7*(6). doi:10.1101/cshperspect.a024539
- Ten Kate, M., Dicks, E., Visser, P. J., van der Flier, W. M., Teunissen, C. E., Barkhof, F., Scheltens, P., Tijms, B. M., & Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2018). Atrophy subtypes in prodromal Alzheimer's disease are associated with cognitive decline. *Brain*, *141*(12), 3443-3456. doi:10.1093/brain/awy264
- Thijssen, E. H., La Joie, R., Wolf, A., Strom, A., Wang, P., Iaccarino, L., Bourakova, V., Cobigo, Y., Heuer, H., Spina, S., VandeVrede, L., Chai, X., Proctor, N. K., Airey, D. C., Shcherbinin, S., Duggan Evans, C., Sims, J. R., Zetterberg, H., Blennow, K., Karydas, A. M., Teunissen, C. E., Kramer, J. H., Grinberg, L. T., Seeley, W. W., Rosen, H., Boeve, B. F., Miller, B. L., Rabinovici, G. D., Dage, J. L., Rojas, J. C., Boxer, A. L., Advancing, R., & Treatment for Frontotemporal Lobar Degeneration, i. (2020). Diagnostic value of plasma phosphorylated tau181 in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. *Nat Med*, *26*(3), 387-397. doi:10.1038/s41591-020-0762-2
- Tondelli, M., Wilcock, G. K., Nichelli, P., De Jager, C. A., Jenkinson, M., & Zamboni, G. (2012). Structural MRI changes detectable up to ten years before clinical Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, *33*(4), 825 e825-836. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2011.05.018
- Tsang, A., Lebel, C. A., Bray, S. L., Goodyear, B. G., Hafeez, M., Sotero, R. C., McCreary, C. R., & Frayne, R. (2017). White Matter Structural Connectivity Is Not Correlated to

- Cortical Resting-State Functional Connectivity over the Healthy Adult Lifespan. *Front Aging Neurosci*, 9, 144. doi:10.3389/fnagi.2017.00144
- Unrath, A., Hp, M., & Kassubek, J. (2010). *Voxelbasierte MR-Morphometrie und Diffusionstensorbildgebung: Grundlagen und Anwendungen in der klinischen Neurologie*.
- van Mier, H., Tempel, L. W., Perlmutter, J. S., Raichle, M. E., & Petersen, S. E. (1998). Changes in brain activity during motor learning measured with PET: effects of hand of performance and practice. *J Neurophysiol*, 80(4), 2177-2199. doi:10.1152/jn.1998.80.4.2177
- Vitanova, K. S., Stringer, K. M., Benitez, D. P., Brenton, J., & Cummings, D. M. (2019). Dementia associated with disorders of the basal ganglia. *J Neurosci Res*, 97(12), 1728-1741. doi:10.1002/jnr.24508
- Vreeling, F. W., Houx, P. J., Jolles, J., & Verhey, F. R. (1995). Primitive reflexes in Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 8(2), 111-117. doi:10.1177/089198879500800207
- Waldemar, G., Dubois, B., Emre, M., Georges, J., McKeith, I. G., Rossor, M., Scheltens, P., Tariska, P., Winblad, B., & Efn. (2007). Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol*, 14(1), e1-26. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01605.x
- Wang, H. E., Benar, C. G., Quilichini, P. P., Friston, K. J., Jirsa, V. K., & Bernard, C. (2014). A systematic framework for functional connectivity measures. *Front Neurosci*, 8, 405. doi:10.3389/fnins.2014.00405
- Weishaupt, D., Köchli, V. D., & Marincek, B. (2006). *How does MRI work? : an introduction to the physics and function of magnetic resonance imaging* (2nd ed.). Berlin ; New York: Springer.
- Wenk, G. L. (2003). Neuropathologic changes in Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry*, 64 Suppl 9, 7-10. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12934968>
- Whittle, I. R., & Miller, J. D. (1986). The palmomenthal reflex. *Surg Neurol*, 26(5), 521. doi:10.1016/0090-3019(86)90274-0

- Whittle, I. R., & Miller, J. D. (1987). Clinical usefulness of the palmomental reflex. *Med J Aust*, *146*(3), 137-139. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3574193>
- Wimo, A., Jonsson, L., Bond, J., Prince, M., Winblad, B., & Alzheimer Disease, I. (2013). The worldwide economic impact of dementia 2010. *Alzheimers Dement*, *9*(1), 1-11 e13. doi:10.1016/j.jalz.2012.11.006
- Wright, I. C., Ellison, Z. R., Sharma, T., Friston, K. J., Murray, R. M., & McGuire, P. K. (1999). Mapping of grey matter changes in schizophrenia. *Schizophr Res*, *35*(1), 1-14. doi:10.1016/s0920-9964(98)00094-2
- Ye, C., Mori, S., Chan, P., & Ma, T. (2019). Connectome-wide network analysis of white matter connectivity in Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin*, *22*, 101690. doi:10.1016/j.nicl.2019.101690
- Zhao, J., Du, Y. H., Ding, X. T., Wang, X. H., & Men, G. Z. (2020). Alteration of functional connectivity in patients with Alzheimer's disease revealed by resting-state functional magnetic resonance imaging. *Neural Regen Res*, *15*(2), 285-292. doi:10.4103/1673-5374.265566

6. Curriculum vitae

Mein Lebenslauf wird aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Fassung meiner Arbeit nicht veröffentlicht.