

Nervenarzt 2012 · 83:16–24
DOI 10.1007/s00115-011-3307-6
Online publiziert: 18. Mai 2011
© Springer-Verlag 2011

A. Otti^{1,2} · H. Gündel³ · A. Wohlschläger¹ · C. Zimmer¹ · C. Sorg^{1,4} · M. Noll-Hussong³

¹ Abteilung für Neuroradiologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

² Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

³ Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Universitätsklinikum Ulm

⁴ Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

„Default-mode“-Netzwerk des Gehirns

Neurobiologie und klinische Bedeutung

Als Tao-hsin spazieren ging, fragte er einen seiner Begleiter, Hung-jen: „Ruhe oder Bewegung?“ Hung-jen antwortete nicht gleich, woraufhin Tao-hsin sagte: „Keine Ruhe, keine Bewegung.“ (Zen-Koan)

Historischer Abriss

In jüngster Zeit sind Untersuchungen zur Bedeutung der Ruheaktivität des Gehirns zu einem neuen Schwerpunkt neurowissenschaftlicher Forschung geworden. Bereits 1955 konnten Sokoloff et al. [91] zur allgemeinen Überraschung zeigen, dass sich der zerebrale Gesamtmetabolismus bei Lösung einer arithmetischen Aufgabe im Vergleich zum Ruhezustand nicht ändert. Diese Ergebnisse wurden in den 70er Jahren durch Untersuchungen von Ingvar [48] konkretisiert, der besonders im frontalen Kortex bei entspannter Wachheit einen erhöhten regionalen Ruheblutfluss maß und so auf eine Art spontaner mentaler Ruheaktivität schloss. Trotz dieser ersten Hinweise auf eine für ein tieferes Verständnis der Hirnfunktion möglicherweise äußerst bedeutende Rolle intrinsischer Aktivität fokussierte sich mit Einführung der nichtinvasiven Neurobildgebung [insbesondere Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)] das allgemeine neurowissenschaftliche Interesse zunächst hauptsächlich auf extrinsisch

motivierte, reflexive Aktivierungen, also auf die Frage, welche Hirnregionen zur Bearbeitung einer spezifischen Aufgabe – z. B. während eines Entscheidungsprozesses mithilfe eines Tastendrucks – im Vergleich zu einer Kontrollbedingung herangezogen werden [75, 78]. Erst 1997 konkretisierten Shulman et al. [88] im Rahmen einer Metaanalyse die Einzelergebnisse verschiedener Studien und zeigten, dass auch Areale mit einem „reziproken Verhalten“ im Sinne höherer Aktivität in Ruhe bei vergleichsweise niedrigerer Aktivität während gezielter kognitiver Abläufe existieren. In Zusammenschau mit den Resultaten von Mazoyer et al. [64] ließ sich damit ein „task“-negatives System postulieren, das besonders kortikale Mittellinienstrukturen wie den medialen präfrontalen Kortex und das posteriore Cingulum, aber auch laterale parietale Areale umfasst (■ Abb. 1) und von Raichle et al. [77] erstmals als „Default-mode“-Netzwerk (DMN) bezeichnet wurde. Endgültig bewiesen wurde der Netzwerkcharakter dann 2003 durch Greicius et al. [38], indem diese nachwiesen, dass die beteiligten Strukturen temporal durch ihre synchrone, spontane – also intrinsische – Aktivität funktionell miteinander verschaltet sind.

Neben dem DMN mit seiner charakteristischen Aktivitätsminderung während weltorientierten Denkens existieren im Ruhezustand des Gehirns auch andere Netzwerke, deren beteiligte Regionen

ebenfalls synchrone Aktivität aufweisen [89]. In Ruhe befinden sie sich in einer Art Bereitschaftszustand, dessen Aktivität sich nach entsprechender Stimulation erhöht. So wiesen Biswal et al. [6] ein somatomotorisches Netz nach, und auch frontotemporal sowie frontoparietale Aufmerksamkeitssysteme sind bereits intrinsisch, also ohne einen spezifischen Reiz, nachweisbar [31, 84].

Wenngleich die Ruheanalysen solcher Systeme wichtige Einblicke in die Prinzipien zerebraler Informationsflüsse ermöglichen [12, 20], erschließt sich ihre Natur im Gegensatz zum DMN maßgeblich durch die Ergebnisse von Stimulationsexperimenten, deren Beschreibung nicht Gegenstand dieser Arbeit ist. Im Folgenden wird vielmehr auf die funktionelle Anatomie und die potenziellen Funktionen des DMN fokussiert. Vor dem Hintergrund der aktuellen Studienlage werden die möglichen klinischen Implikationen von Aktivitäts- und Konnektivitätsveränderungen aufgezeigt.

Funktionelle Anatomie

Das DMN besteht aus einem medialen und einem lateralen Anteil (■ Abb. 1). Ersterer wird durch den ventralen und dorsalen medialen präfrontalen Kortex (mPFC) mit Ausdehnung in den medialen orbitofrontalen Kortex sowie das anteriore Cingulum, den posterioren zingulären Kortex (PCC), den retrosplenialen

Hier steht eine Anzeige.



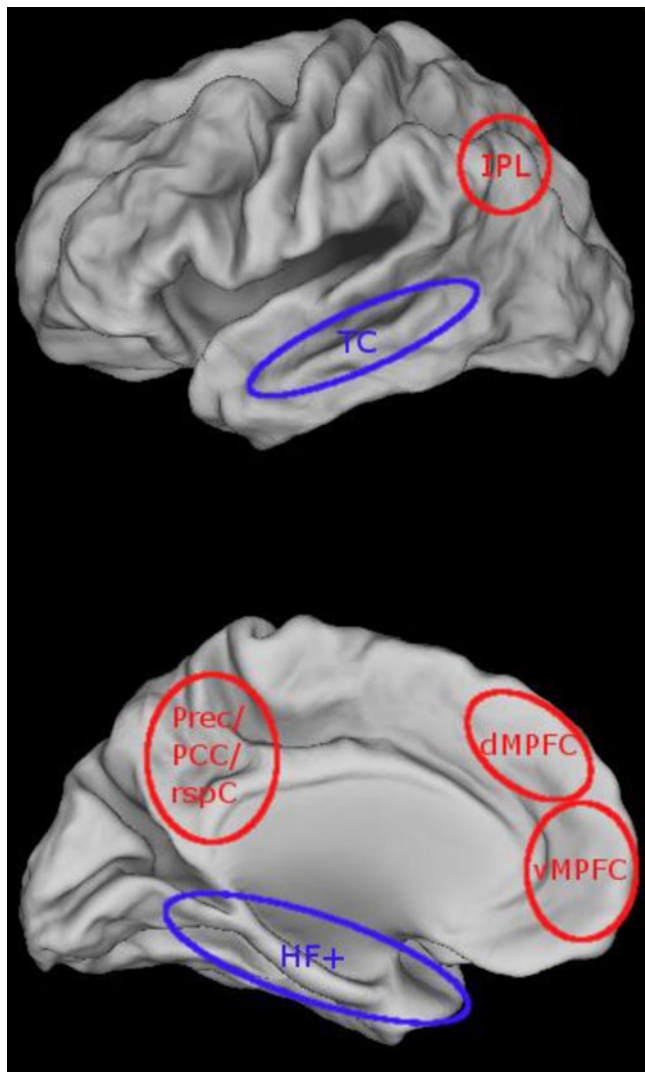


Abb. 1 ◀ Das „Default-mode“-Netzwerk besteht aus stark miteinander verbundenen Kernknotenpunkten (rot) sowie weiteren assoziierten Arealen (blau), die eine geringere funktionelle Einbindung aufweisen. Der ventrale und dorsale mediale präfrontale Kortex (vMPFC, dMPFC) mit Ausdehnung in den orbitofrontalen und anterioren zingulären Kortex bilden den anterioren Anteil, der Precuneus (Prec), das posteriore Cingulum (PCC), der retrospleniale Kortex (rspC) und der inferiore parietale Lobulus (IPL) den posterioren Teil. Hinzu kommen die hippocampale Formation nebst Parahippocampus (HF+) sowie der rechte und linke temporale Kortex (TC; Grafik in Anlehnung an [10]). Während Kindheit und Adoleszenz steigt die Verbindungsstärke zwischen anteriorem und posteriorem Abschnitt; im Alter sinkt sie mit der Involution wieder ab

Kortex (rspC), den Precuneus (Prec) und die hippocampale Formation nebst Parahippocampus (HF+) gebildet. Der laterale Teil besteht aus der temporoparietalen Junction (TPJ), dem inferioren parietalen Lobulus (IPL) und dem temporalen Kortex (TC). Die temporale Vernetzung dieser Hirnregionen wird durch die Ergebnisse jüngster Studien untermauert, die belegen konnten, dass zwischen diesen Arealen nicht nur eine hohe funktionelle Konnektivität im Sinne synchroner neuraler Aktivität besteht, sondern auch eine ausgeprägte strukturelle Konnektivität durch Faserverbindungen vorliegt [40, 97, 103].

Die Architektur des DMN verändert sich im Laufe des Lebens stark [25, 29]. So scheint die funktionelle Konnektivität zwischen anterioren und posterioren Arealen im Laufe von Kindheit und

Adoleszenz zuzunehmen [28, 50]. Abgesehen von dieser wichtigen, jedoch allgemeinen Beobachtung ist die Datenlage zur DMN-Reifung jedoch bis heute eher ebenso dünn wie bezüglich der Ergebnisse widersprüchlich. Bei Neugeborenen und Säuglingen fanden Fransson et al. [32, 33] beispielsweise keine DMN-ähnlichen Module, während hingegen Smyser et al. [90] dies nur für Frühgeborene berichten und Gao et al. [34] von durchaus DMN-ähnlichen Komponenten bei Neugeborenen sprechen. Es ist möglich, dass auch methodisch-technische Gründe zu diesen Unterschieden beitragen, da sich die Probanden z. T. in wachem Zustand, z. T. im Schlaf bzw. in einem sedierten oder gar narkotisierten Zustand befanden. Bei Kindern im Schulalter berichten Fair et al. [28] von einer praktisch nichtvorhandenen Integration des Prec/PCC/rspC und

der TPJ in das DMN, während Thomason et al. [98] eine stärkere Verschaltung des DMN mit somatosensorischen und visuellen Systemen beschreiben. Supekar et al. [96] weisen auf eine mit zunehmendem Alter steigende Konnektivität zwischen anterioren und posterioren Arealen hin. Insgesamt sollten jedoch auch diese Resultate mit Vorsicht interpretiert werden, da von relativ großen Unterschieden in der individuellen Entwicklung und somit von einer hohen Varianz der funktionellen Konnektivität auszugehen ist.

Im Rahmen des Alterungsprozesses scheint sich ein umgekehrter Vorgang abzuspielen. So nehmen mit zunehmendem Alter die Aktivität in anterioren Default-mode-Regionen und deren funktionelle Konnektivität mit posterioren Regionen ab [23]. Dabei ist auch die Deaktivierung des Gesamtsystems durch externe Stimuli gemindert und die Einbindung des Hippocampus verändert [1, 105].

Potenzielle Funktionen

Die hohe funktionelle und energieaufwendige Organisation legt nahe, dass das DMN mit der Aufrechterhaltung wichtiger physiologischer Aufgaben nicht zuletzt in evolutionär bedeutsamer Weise korrelieren muss. Es konnte demonstriert werden, dass Subareale des DMN in Art einer Nulllinie, einer „baseline“ des Gehirns, während Innenschau, Tagträumen, stimulusunabhängigem Nachdenken, autobiografischem Gedächtnis, Verstehen der Emotionen (Empathie) und Intentionen anderer Menschen („theory of mind“) sowie Planung der Zukunft aktiviert sind [22, 43, 44, 63, 94, 95]. Im Rahmen dieser Prozesse setzt sich das Individuum als Bezugspunkt mit seiner sozialen Umwelt oder früheren Facetten seiner Identität auseinander. Diese Vorgänge können also im weitesten Sinne als Ich-bezogen, also als selbstreferenziell bezeichnet werden, was zum Modell des DMN als „neural self“ [44] führte. Darüber hinaus wird angenommen, dass die intrinsische Hirnaktivität nicht nur essenzielle menschliche Verhaltensmuster bereits im Hirnruhezustand codiert, sondern das menschliche Verhalten in prädiktiver Weise beeinflusst [76]. Eichele et al. [26] konnten bei Gesunden zeigen, dass spezifische

Aktivitätsmuster des DMN einer höheren Fehlerwahrscheinlichkeit, die bei der Bearbeitung einer spezifischen kognitiven Aufgabe auftraten, vorausliefen. Doch auch für alltägliche emotionale und soziale Prozesse, wie Mitgefühl bzw. Empathie für Schmerz, scheint die intrinsische Ruheaktivität bedeutsam zu sein: So weisen gesunde Probanden, die innerlich stärker durch Schmerzen, den ihre Mitmenschen erleiden, berührt werden, eine höhere Einbindung des medialen orbitofrontalen Kortex als Teil des mPFC in das DMN auf [70]. Diese Region wurde immer wieder mit Selbstbezug, emotionaler Bewertung von Situationen und Entscheidungsprozessen in Zusammenhang gebracht [27, 68, 83]. Eine Erklärung für diese Systemarchitektur lässt sich möglicherweise von Ingvars Idee des „memory of the future“ ableiten [49]. Nach dieser Theorie liefert das menschliche Gehirn als proaktives System ständig Voraussagen über die Zukunft und stellt damit A-priori-Algorithmen bereit, die dem Organismus in vorteilhafter Weise eine schnelle und effiziente Antwort auf Umweltreize erlauben [4]. Wenngleich weitere Forschung notwendig ist, deuten oben genannte Studien darauf hin, dass die Erforschung des Hirnruhezustands einen wesentlichen Schlüssel zum Verständnis menschlichen Erlebens und Verhaltens bereithält.

Klinische Relevanz

In Anbetracht der grundlegenden neurophysiologischen Bedeutung des DMN ist es wenig verwunderlich, dass seine funktionelle Anatomie bei verschiedenen, vornehmlich neurologischen und psychischen Störungen verändert ist. Bei Untersuchungen solcher Alterationen spielen 2 unterschiedliche Parameter – Aktivierung und Konnektivität – eine ausschlaggebende Rolle: Der Erstere beschreibt das Ausmaß der synaptischen Aktivität der am DMN beteiligten Einzelregionen während kognitiver Aufgaben – also den Grad der Aktivierung (Exzitation) bzw. Deaktivierung (Inhibition). Hingegen quantifiziert die funktionelle Konnektivität die Stärke des Zusammenspiels zwischen den einzelnen Arealen. Ausgehend von den zunächst rein deskriptiven Befunden solcher Untersuchungen wird neuerdings ver-

Nervenarzt 2012 · 83:16–24
DOI 10.1007/s00115-011-3307-6
© Springer-Verlag 2011

A. Otti · H. Gündel · A. Wohlschläger · C. Zimmer · C. Sorg · M. Noll-Hussong

„Default-mode“-Netzwerk des Gehirns. Neurobiologie und klinische Bedeutung

Zusammenfassung

Der Ruhezustand des menschlichen Gehirns ist durch die intrinsische Aktivität des „Default-mode“-Netzwerks (DMN), das sowohl kortikale Mittellinienstrukturen als auch laterale parietale und temporale Anteile umfasst, geprägt. Dieses System ist während des selbstorientierten Denkens, wie z. B. im Ruhezustand, aktiv, während eines weltorientierten Bewusstseinszustands, wie z. B. während externaler Aufmerksamkeit und spezifischer kognitiver Aufgaben, jedoch in seiner Aktivität gemindert. Ausgehend von der historischen und methodischen Entwicklung des DMN-Modells beschreibt der vorliegende

Übersichtsbeitrag zunächst die funktionelle Anatomie und potenzielle Funktionen dieses neuronalen Systems. Im Anschluss werden, basierend auf der aktuellen Datenlage, die klinischen Implikationen einer gestörten Netzwerkstruktur beleuchtet und die Rolle des DMN bei verschiedenen psychischen Störungen aufgezeigt.

Schlüsselwörter

Neurales Netzwerk · Ruhezustand · Krankheiten des Gehirns · Kartierung des Gehirns · Funktionelle Konnektivität

Default mode network of the brain. Neurobiology and clinical significance

Summary

The resting state of the human brain is intrinsically organized by the so-called default mode network (DMN) which comprises cortical midline structure as well as lateral parietal and temporal areas. The activity of this system increases during self-oriented thinking, e.g. during a resting state but decreases during externally oriented attention and specific cognitive tasks. This review article provides a historical and methodological outline of the DMN model and describes its func-

tional anatomy and putative functions. Based on the empirical literature the clinical implications of alterations of the DMN architecture and its role in various mental disorders are discussed.

Keywords

Neural network · Resting state · Brain diseases · Brain mapping · Functional connectivity

sucht, die veränderte funktionelle Anatomie des DMN auch diagnostisch zu nutzen (■ Tab. 1).

Demenz vom Alzheimer-Typ

Die Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT) als hauptsächlich im höheren Lebensalter auftretende Erkrankung zeichnet sich durch einen progressiven und irreversiblen Verfall von exekutiven und Gedächtnisfunktionen aus. Als eine der ersten im Zusammenhang mit DMN-Parametern untersuchten Erkrankungen fielen einige charakteristische Veränderungen in diesem neuronalen System auf: Noch vor Einführung des DMN-Konzepts konnte im Rahmen von PET-Studien nachgewiesen werden, dass der Glucosemetabolismus

in Ruhe bei DAT besonders in Regionen vermindert ist, die – wie sich später herausstellen sollte – stark mit dem posterioren Anteil des DMN überlappen. Hierbei scheint besonders der posteriore zinguläre Kortex (PCC) eine wichtige Rolle zu spielen [5, 11, 47, 53, 65]. So konnte gezeigt werden, dass die normalerweise während kognitiver Aufgaben auftretende Aktivitätsminderung des DMN in diesem Bereich prononciert ist [61]. Petrella et al. [73] konnten insbesondere nachweisen, dass der Grad der Deaktivierung des PCC für den Verfall der kognitiven Leistung und die Entwicklung einer Demenz prädiktiven Wert besitzt. Doch nicht nur die relative Deaktivierung während kognitiver Aufgaben, sondern auch die funktionelle Konnektivität der am DMN betei-

Tab. 1 Deaktivierungsstärke während einer kognitiven Aufgabe und Konnektivitätsstärke des „Default-mode“-Netzwerks (DMN) bei verschiedenen Erkrankungen

Erkrankung	DMN-Deaktivierung während einer Aufgabe		Konnektivität
	Anterior	Posterior	
Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT)	↓	-	↓
„Mild cognitive impairment“	↓	↓	↓
Schizophrenie	↓ ^a ↑ ^a	-	↓ ^a ↑ ^a
Depression	↓	-	↑
Angst	↓	↑	-
Schmerz	↓	↓	↑
Posttraumatische Belastungsstörung (PTSD)	-	-	↓ ^a ↑ ^a
Autismus	↓ ^a	↓ ^a	↓ ^a
Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivität-Syndrom (ADHS)	-	-	↓ ^a

^aZum Teil widersprüchliche Datenlage; für ausführlichere Darstellung s. Text und Broyd et al. [9].

lichten Regionen – besonders des Hippocampus – ist bei DAT-Patienten vermindert [39, 105]. Mithilfe dieses Maßes können inzwischen Patienten mit manifester DAT mit hoher Sensitivität und Spezifität von gleichaltrigen Gesunden unterschieden werden [52]. Interessanterweise findet sich ein ähnliches Aktivitäts- und Konnektivitätsverhalten schon bei der DAT-Vorstufe des „amnesic mild cognitive impairment“ (aMCI, [80, 92]). Diese Befunde werfen in naheliegender Weise die Frage auf, inwiefern gesunde Träger von Risikofaktoren für die Entwicklung einer DAT bereits im Vorfeld eine Veränderung der DMN-Architektur aufweisen. Im Zuge der in letzter Zeit zunehmenden Kopplung bildgebender Verfahren mit genetischen Untersuchungen konnte demonstriert werden, dass symptomfreie Träger des das DAT-Risiko erhöhenden Genotyps *APO-ε-4* bereits DAT-ähnliche Veränderungen in der Struktur des DMN zeigen [30, 58, 71, 86]. Eine weitere Frage ist, ob möglicherweise eine dauerhaft erhöhte Aktivität des DMN während des Lebens zur Entwicklung einer DAT führen könnte, konnten doch Cirrito et al. [19] belegen, dass eine experimentelle Erhöhung neuronaler Aktivität zu ansteigenden Spiegeln des Amyloid-β-Proteins führt. Beim Menschen finden sich Amyloid-β-Ablagerungen v. a. in Arealen, die sich durch eine erhöhte Glykolyse, einen Parameter besonders hoher neuronaler Aktivität, auszeichnen [102, 104]. Extrazelluläre

re „Plaques“ des Amyloid-β-Proteins führen wiederum – zusammen mit intrazellulären „tangles“ des τ-Proteins und wahrscheinlich über neurozytotoxische Effekte – zu veränderter synaptischer Aktivität und Apoptose [100] besonders in denjenigen Arealen, die zum DMN zu rechnen sind [87, 93]. Der Beweis dieser „Metabolismushypothese“ [11] ist Gegenstand aktueller Forschungen [18, 108]. Neuere Befunde deuten so z. B. darauf hin, dass Memantin zu einer lokalisierten Rekonstituierung der DMN-Aktivität beiträgt [59]. Von allen psychiatrischen und neurologischen Störungen weist die DAT die auffälligsten und vergleichsweise am besten untersuchten DMN-Veränderungen auf und dient so auch als Modell zum tieferen Verständnis der DMN-Physiologie.

Schizophrenie

Überlegungen wie für die DAT werden naheliegender Weise auch für andere psychische Störungen angestellt, z. B. für die Schizophrenie. Hier scheinen Veränderungen in der Netzwerkkonfiguration des DMN besonders deutlich zu werden. Ein Netzwerk stellt zunächst ein System bezüglich ihres Aktivitätsverhaltens synchron schwingender Hirnareale dar, womit die Frequenz dieser Schwingung zu einem weiteren charakterisierenden Parameter funktioneller Veränderungen wird. Eine erhöhte Schwingungsfrequenz scheint dabei eine veränderte

funktionelle Konnektivität zu repräsentieren [81]. In der Tat weisen schizophrene Patienten eine im Vergleich zum Normalkollektiv erhöhte Oszillationsfrequenz der am DMN beteiligten Areale auf [7, 13, 35]. Darüber hinaus scheint die Verbindungsstärke zwischen den DMN-Arealen verändert, wobei die Datenlage aktuell noch widersprüchlich ist. Liang et al. [55] sowie Bluhm et al. [7] berichten über eine verminderte, Zhou et al. [111] über eine erhöhte funktionelle Konnektivität. Garrity et al. [35] sowie Harrison et al. [46] fanden eine stärkere Aktivitätsminderung des DMN während einer externalen Aufgabe, jedoch scheint es auch Anteile des mPFC mit umgekehrtem Verhalten im Sinne einer im Vergleich zu Gesunden verminderten Deaktivierung zu geben [81]. Wenngleich weitere Forschungsanstrengungen nötig sind, um die z. T. noch widersprüchlichen Ergebnisse zu wichten, wird die klinische Relevanz solcher Überlegungen z. B. durch den unter Olanzapintherapie gemessenen (Wieder-)Anstieg der DMN-Konnektivität unterstrichen [82]. Unter der Annahme, dass das DMN ein System ist, das neural dem selbstbezogenen Denken zugrunde liegt, könnte eine Störung seiner Architektur ein Ausdruck einer gestörten Selbstreferenz sein, die mit gestörtem Ich-Erleben und Wahrnehmungsstörungen einhergeht [22, 43, 83]. Interessanterweise weisen auch gesunde Verwandte schizophrener Patienten ähnliche Aktivitätsmuster auf [106]. Jedoch ist bei der Interpretation solcher aktuellen Ergebnisse äußerste Vorsicht geboten, wie folgendes Beispiel zeigt: Pomarol-Clotet et al. [74] stellten 2010 fest, dass gesunde Träger des *Val158Met*-Polymorphismus der Katecholamin-O-Methyl-Transferase („catechol-O-methyl transferase“, COMT) ein schizophrenieähnliches Aktivitätsmuster des medialen präfrontalen Kortex als Teil des DMN aufweisen. Diese Mutation wurde zunächst als Vulnerabilitätsfaktor für Schizophrenie, besonders im Zusammenhang mit Cannabisabusus in der Adoleszenz, angesehen [14, 21, 109]. Neuere Studien und eine Metaanalyse lassen jedoch an einem signifikanten Zusammenhang zweifeln, wodurch sich auch die ursprüngliche Deutung der Bild-

gebungsbefunde wiederum deutlich relativiert [67, 69].

Affektive Erkrankungen (Depression und Angststörungen)

Auch verändertes emotionales Erleben findet seinen Ausdruck in Störungen des DMN. Bei Depressiven konnte gezeigt werden, dass Regionen, die der Verarbeitung affektiver Reize dienen, wie z. B. der subgenuale anteriore zinguläre Kortex (sACC), im Ruhezustand eine vergleichsweise höhere Einbindung ins DMN aufweisen [37]. Die Stärke der funktionellen Konnektivität war positiv mit der Dauer der depressiven Episode korreliert. In Folgestudien untersuchten Grimm et al. [41] sowie Sheline et al. [85] das Verhalten des DMN während externaler Aufmerksamkeit. Hier kamen emotionale Stimuli des „international affective picture system“ (IAPS) zum Einsatz, wobei die zu erwartenden relativen Deaktivierungen des DMN bei weltorientiertem Denken quantifiziert wurden. Depressive Patienten hatten während der Perzeption der Reize eine verminderte Auslenkung des DMN im Sinne einer geringeren Deaktivierung des Netzwerks. Dieses Phänomen scheint besonders in anterioren medialen kortikalen Arealen ausgeprägt zu sein [42]. Ein ähnliches neuronales Antwortverhalten gegenüber emotionalen Stimuli konnte auch im Rahmen von Angststörungen festgestellt werden [36, 110]. Auch in Ruhe zeigt sich die Konfiguration des DMN verändert [56]. Insgesamt scheint bei affektiven Störungen eine höhere Grundaktivität bzw. Konnektivität des DMN zu bestehen; eine höhere Konnektivität könnte eine verstärkte Neigung zum Selbstbezug ausdrücken (s. Abschn. „Potenzielle Funktionen“). Dieser Befund mag erklären, dass Depressive oder Angstpatienten negative Ereignisse in leidvoll-überwertiger Weise auf sich selbst beziehen.

Schmerzen und Schmerzstörungen

Selbst bei gesunden Probanden ohne Schmerzstörung beeinflusst eine schmerzhafte somatosensorische Stimulation die Netzwerkorganisation, wie die Sensitivität und die Plastizität des DMN gegenüber noxischen Reizen verdeutlichen

[62]. Bei chronischen Schmerzstörungen lässt sich eine veränderte Dynamik des DMN im Sinne einer verminderten Aktivitätsminderung bei Bearbeitung selbst einfacher kognitiver Aufgaben feststellen [3]. Bei der sog. Fibromyalgie als Beispiel einer chronischen Schmerzstörung konnte eine erhöhte DMN-Ruhekonnektivität belegt werden, deren Ausmaß außerdem mit der Schmerzintensität korreliert zu sein scheint [66]. Es bleibt zurzeit offen, inwieweit Veränderungen im DMN möglicherweise nicht nur Schmerzfolge sind, sondern selbst aufgrund von genetischen und Lernprozessen (Prägung, Konditionierung, Modelllernen u. a.) die neurale Grundlage kognitiver sowie affektiver Regulationsstörungen abbilden und damit die Chronifizierung von Schmerzen bahnen.

Posttraumatische Belastungsstörung

Gemäß der *International statistical classification of diseases and related health problems- (ICD-10)* ist die posttraumatische Belastungsstörung (PTSD) eine verzögerte oder protrahierte Reaktion auf ein belastendes Ereignis oder eine Situation kürzerer oder längerer Dauer mit außergewöhnlicher Bedrohung oder katastrophenartigem Ausmaß, die bei fast jedem eine tiefe Verzweiflung hervorrufen würde und durch Vermeidungsverhalten, Intrusionen bzw. Dissoziationen und Übererregung gekennzeichnet ist [107]. Bluhm et al. [8] konnten zeigen, dass die Einbindung des PCC/Prec und des mPFC innerhalb des DMN bei Frauen, die an einer durch Traumatisierung im Kindesalter bedingten PTSD leiden, vermindert ist. Außerdem wurde gefunden, dass die Verbindung zwischen DMN-Regionen wie dem PCC und Arealen emotionaler Prozessierung, die nicht zum DMN gehören, wie den Mandelkernen (Amygdalae), reduziert ist. Allerdings stieg mit stärkerer Dissoziationsneigung die Konnektivität zwischen dem PCC, dem rechten superioren temporalen Gyrus und dem rechten superioren frontalen Gyrus an. Dieser Befund wird jedoch wiederum durch die Ergebnisse einer Folgestudie relativiert, die nachwies, dass individuelle Unterschiede im Aufbau des Netz-

werks als Prädiktoren der Entwicklung von posttraumatischen Störungssymptomen dienen können [54]. So tritt im Zuge schwererer PTSD-Symptome eine stärkere Verbindung des PCC/Prec mit dem perigenualen anterioren zingulären Kortex und dem rechtem Mandelkern auf. Interessanterweise ist die Stärke der Verbindung zwischen PCC/Prec und Amygdala wahrscheinlich mitbestimmend dafür, ob, und wenn ja, wie stark sich das Krankheitsbild überhaupt ausprägt: Die funktionelle Konnektivität zwischen den genannten Strukturen, gemessen 6 Wochen nach dem Trauma, war prädiktiv für die Stärke der PTSD-Symptomatik nach 12 Wochen [54]. In einer dritten Studie aus der gleichen Arbeitsgruppe zeigten Daniels et al. [24], dass besonders die Einbindung des mPFC und des parahippokampalen Gyrus in das DMN während kognitiver Aufgaben erhöht ist, und schlossen daraus, dass das Netz während externaler Aufmerksamkeit weniger deaktiviert wird als bei gesunden Kontrollpersonen. Dieser Befund könnte eine Erklärung für die bei der PTSD auftretenden, z. T. massiven Aufmerksamkeitsdefizite darstellen. Wenngleich auch hier die Bestätigung der bisherigen Ergebnisse durch zusätzliche Untersuchungen erforderlich ist, stellen diese vorläufigen Befunde einen weiteren Hinweis auf die potenzielle diagnostische Aussagekraft der Integrität der DMN-Architektur für distinkte psychische Störungsbilder dar.

Psychische Störungen des Kindesalters (Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivität-Syndrom und Autismus)

Entwicklungsneurobiologisch geraten auch psychische Störungen des Kindes- und Jugendalters zunehmend in den Fokus des Interesses. Beim Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivität-Syndrom (ADHS) finden sich bereits im Ruhezustand veränderte Verschaltungsstärken. Zunächst gingen 2006 Tian et al. [99] von einer erhöhten Ruhekonnektivität bei ADHS aus, aktuell liegen jedoch mehr Hinweise in Richtung eines Konnektivitätsdefizits vor [15, 101]. Auch scheint eine Verminderung der Deaktivierungsfähigkeit bei kognitiven Aufgaben vorzu-

Weiterführende Literatur

- Broyd SJ, Demanuele C, Debener S et al. (2009) Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 33:279–296
- Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL (2008) The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1124:1–38
- Raichle ME, Snyder AZ (2007) A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *Neuroimage* 37:1083–1090

liegen, die sich unter Medikation mit Methylphenidat bessert bzw. sogar dem Verhalten gesunder Kontrollen angleicht [57, 72]. Die deutlichen funktionellen Veränderungen des DMN-Aufbaus bei dieser Impulskontrollstörung [17] könnten als Paradigma für die wichtige Rolle einer integren DMN-Konfiguration für Aufmerksamkeitsprozesse gelten. Wird das DMN während kognitiver Aufgaben nicht adäquat deaktiviert, macht der Proband statistisch signifikant mehr Fehler [26]. Da das DMN eine wesentliche Rolle bei sozialer Wahrnehmung zu spielen scheint (s. Abschn. „Potenzielle Funktionen“), liegt die Vermutung nahe, dass dieses System bei psychischen Störungen, die mit gering bis gar nicht vorhandenem sozialem Einfühlungsvermögen einhergehen, eine bedeutsame Rolle spielt [70, 94, 95]. Cherkassy et al. [16] sowie Kennedy u. Courchesne [51] konnten zeigen, dass autistische Patienten einen geringeren Grad funktioneller Ruhekonnektivität als gesunde Probanden aufweisen. Besonders die Verbindungsstärke zwischen mPFC und Prec scheint vermindert und sinkt bei schwereren sozialen sowie kommunikativen Defiziten weiter ab [2]. Auf der anderen Seite deaktivieren autistische Patienten das DMN während externaler Aufmerksamkeit vergleichsweise weniger als gesunde Kontrollen. Zusammengefasst werden diese Befunde als ein pathophysiologisches Korrelat des bei autistischen Patienten gestörten selbstreferenziellen Denkens interpretiert – als ein anschauliches Beispiel mag die pronominale Umkehr gelten, bei der der Patient von sich selbst als „Du“, von anderen Menschen jedoch als „Ich“ spricht [79]. Aufga-

be weiterer Forschungen wird es u. a. sein, DMN-Veränderungen bei verschiedenen Autismusformen (z. B. Kanner- oder Asperger-Syndrom) voneinander sowie von Persönlichkeitsstörungen abzugrenzen und auch nichtstörungswertige Persönlichkeitseigenheiten, die mit vermindertem sozialem Verständnis einhergehen (z. B. Alexithymie), in das DMN-Konzept einzubinden.

Fazit für die Praxis

Das DMN ist ein dynamisches System, das den Bezug des Menschen zu sich selbst und seiner Umwelt mit allen Facetten wie Kognition, Affektivität, Antrieb, Selbstbezug und Ich-Umwelt-Grenze wesentlich mitbestimmt. Dies könnte erklären, warum eine solche Vielzahl von symptomatisch sehr unterschiedlichen psychischen Störungen gerade dieses Netzwerk so stark betreffen. Psychische Erkrankungen als Störungen in neuronalen Netzwerken zu begreifen und gemeinsame Mechanismen hinter den verschiedenen Störungsbildern systematisch zu erforschen, ist Aufgabe zukünftiger Bemühungen. Inwieweit sich spezifische Veränderungen der DMN-Architektur tatsächlich als brauchbares diagnostisches Mittel nutzen lassen, wird die Zukunft ebenso zeigen wie der hypothetische therapeutische Nutzen des Eingriffs in das DMN, z. B. mithilfe transkranieller Magnetstimulation (TMS, [45, 60]).

Korrespondenzadresse

A. Otti

Abteilung für Neuroradiologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München
Ismaninger Str. 22, 81675 München
alexander.otti@tum.de

Interessenkonflikt. Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Andrews-Hanna JR, Snyder AZ, Vincent JL et al (2007) Disruption of large-scale brain systems in advanced aging. *Neuron* 56:924–935
2. Assaf M, Jagannathan K, Calhoun VD et al (2010) Abnormal functional connectivity of default mode sub-networks in autism spectrum disorder patients. *Neuroimage* 53:247–256

3. Baliki MN, Geha PY, Apkarian AV et al (2008) Beyond feeling: chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics. *J Neurosci* 28:1398–1403
4. Bar M (2009) The proactive brain: memory for predictions. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 364:1235–1243
5. Benson DF, Kuhl DE, Hawkins RA et al (1983) The fluorodeoxyglucose 18F scan in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Arch Neurol* 40:711–714
6. Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM et al (1995) Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med* 34:537–541
7. Bluhm RL, Miller J, Lanius RA et al (2007) Spontaneous low-frequency fluctuations in the BOLD signal in schizophrenic patients: anomalies in the default network. *Schizophr Bull* 33:1004–1012
8. Bluhm RL, Williamson PC, Osuch EA et al (2009) Alterations in default network connectivity in posttraumatic stress disorder related to early-life trauma. *J Psychiatry Neurosci* 34:187–194
9. Broyd SJ, Demanuele C, Debener S et al (2009) Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 33:279–296
10. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL (2008) The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann NY Acad Sci* 1124:1–38
11. Buckner RL, Snyder AZ, Shannon BJ et al (2005) Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *J Neurosci* 25:7709–7717
12. Buzsaki G (2010) Neural syntax: cell assemblies, synsembles, and readers. *Neuron* 68:362–385
13. Calhoun VD, Kiehl KA, Pearson GD (2008) Modulation of temporally coherent brain networks estimated using ICA at rest and during cognitive tasks. *Hum Brain Mapp* 29:828–838
14. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M et al (2005) Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry* 57:1117–1127
15. Castellanos FX, Margulies DS, Kelly C et al (2008) Cingulate-precuneus interactions: a new locus of dysfunction in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 63:332–337
16. Cherkassy VL, Kana RK, Keller TA et al (2006) Functional connectivity in a baseline resting-state network in autism. *Neuroreport* 17:1687–1690
17. Church JA, Fair DA, Dosenbach NU et al (2009) Control networks in paediatric Tourette syndrome show immature and anomalous patterns of functional connectivity. *Brain* 132:225–238
18. Ciftci K (2011) Minimum spanning tree reflects the alterations of the default mode network during Alzheimer's disease. *Ann Biomed Eng* 39:1493–1504
19. Cirrito JR, Yamada KA, Finn MB et al (2005) Synaptic activity regulates interstitial fluid amyloid-beta levels in vivo. *Neuron* 48:913–922
20. Cohen MX (2011) It's about time. *Front Hum Neurosci* 5:2
21. Craddock N, Owen MJ, O'Donovan MC (2006) The catechol-O-methyl transferase (COMT) gene as a candidate for psychiatric phenotypes: evidence and lessons. *Mol Psychiatry* 11:446–458

22. D'Argembeau A, Collette F, Van Der Linden M et al (2005) Self-referential reflective activity and its relationship with rest: a PET study. *Neuroimage* 25:616–624
23. Damoiseaux JS, Beckmann CF, Arigita EJ et al (2008) Reduced resting-state brain activity in the „default network“ in normal aging. *Cereb Cortex* 18:1856–1864
24. Daniels JK, McFarlane AC, Bluhm RL et al (2010) Switching between executive and default mode networks in posttraumatic stress disorder: alterations in functional connectivity. *J Psychiatry Neurosci* 35:258–266
25. Dosenbach NU, Nardos B, Cohen AL et al (2010) Prediction of individual brain maturity using fMRI. *Science* 329:1358–1361
26. Eichele T, Debener S, Calhoun VD et al (2008) Prediction of human errors by maladaptive changes in event-related brain networks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:6173–6178
27. Elliott R, Dolan RJ, Frith CD (2000) Dissociable functions in the medial and lateral orbitofrontal cortex: evidence from human neuroimaging studies. *Cereb Cortex* 10:308–317
28. Fair DA, Cohen AL, Dosenbach NU et al (2008) The maturing architecture of the brain's default network. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:4028–4032
29. Fair DA, Cohen AL, Power JD et al (2009) Functional brain networks develop from a „local to distributed“ organization. *PLoS Comput Biol* 5:e1000381
30. Filippini N, Macintosh BJ, Hough MG et al (2009) Distinct patterns of brain activity in young carriers of the APOE-epsilon4 allele. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:7209–7214
31. Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL et al (2005) The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:9673–9678
32. Fransson P, Skjold B, Engstrom M et al (2009) Spontaneous brain activity in the newborn brain during natural sleep – an fMRI study in infants born at full term. *Pediatr Res* 66:301–305
33. Fransson P, Skjold B, Horsch S et al (2007) Resting-state networks in the infant brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:15531–15536
34. Gao W, Zhu H, Giovanello KS et al (2009) Evidence on the emergence of the brain's default network from 2-week-old to 2-year-old healthy pediatric subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:6790–6795
35. Garrity AG, Pearlson GD, McKiernan K et al (2007) Aberrant „default mode“ functional connectivity in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 164:450–457
36. Gentili C, Ricciardi E, Gobbi MI et al (2009) Beyond amygdala: default mode network activity differs between patients with social phobia and healthy controls. *Brain Res Bull* 79:409–413
37. Greicius MD, Flores BH, Menon V et al (2007) Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biol Psychiatry* 62:429–437
38. Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL et al (2003) Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:253–258
39. Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL et al (2004) Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:4637–4642
40. Greicius MD, Supekar K, Menon V et al (2009) Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. *Cereb Cortex* 19:72–78
41. Grimm S, Boesiger P, Beck J et al (2009) Altered negative BOLD responses in the default-mode network during emotion processing in depressed subjects. *Neuropsychopharmacology* 34:932–943
42. Grimm S, Ernst J, Boesiger P et al (2011) Reduced negative BOLD responses in the default-mode network and increased self-focus in depression. *World J Biol Psychiatry*, doi:10.3109/15622975.2010.545145
43. Gusnard DA, Akbudak E, Shulman GL et al (2001) Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:4259–4264
44. Gusnard DA, Raichle ME (2001) Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci* 2:685–694
45. Halko MA, Eldaief MC, Horvath JC et al (2010) Combining transcranial magnetic stimulation and fMRI to examine the default mode network. *J Vis Exp*, doi 10.3791/2271
46. Harrison BJ, Yucel M, Pujol J et al (2007) Task-induced deactivation of midline cortical regions in schizophrenia assessed with fMRI. *Schizophr Res* 91:82–86
47. Herholz K (1995) FDG PET and differential diagnosis of dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 9:6–16
48. Ingvar DH (1979) Hyperfrontal distribution of the cerebral grey matter flow in resting wakefulness; on the functional anatomy of the conscious state. *Acta Neurol Scand* 60:12–25
49. Ingvar DH (1985) Memory of the future: an essay on the temporal organization of conscious awareness. *Hum Neurobiol* 4:127–136
50. Kelly AM, Di Martino A, Uddin LQ et al (2009) Development of anterior cingulate functional connectivity from late childhood to early adulthood. *Cereb Cortex* 19:640–657
51. Kennedy DP, Courchesne E (2008) The intrinsic functional organization of the brain is altered in autism. *Neuroimage* 39:1877–1885
52. Koch W, Teipel S, Mueller S et al (2010) Diagnostic power of default mode network resting state fMRI in the detection of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, doi:10.1016/j.neurobiolaging.2010.04.013
53. Kumar A, Schapiro MB, Grady C et al (1991) High-resolution PET studies in Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacology* 4:35–46
54. Lanius RA, Bluhm RL, Coupland NJ et al (2010) Default mode network connectivity as a predictor of post-traumatic stress disorder symptom severity in acutely traumatized subjects. *Acta Psychiatr Scand* 121:33–40
55. Liang M, Zhou Y, Jiang T et al (2006) Widespread functional disconnection in schizophrenia with resting-state functional magnetic resonance imaging. *Neuroreport* 17:209–213
56. Liao W, Chen H, Feng Y et al (2010) Selective aberrant functional connectivity of resting state networks in social anxiety disorder. *Neuroimage* 52:1549–1558
57. Liddle EB, Hollis C, Batty MJ et al (2010) Task-related default mode network modulation and inhibitory control in ADHD: effects of motivation and methylphenidate. *J Child Psychol Psychiatry*, doi 10.1111/j.1469-7610.2010.02333.x
58. Lind J, Persson J, Ingvar M et al (2006) Reduced functional brain activity response in cognitively intact apolipoprotein E epsilon4 carriers. *Brain* 129:1240–1248
59. Lorenzi M, Beltramello A, Mercuri NB et al (2011) Effect of memantine on resting state default mode network activity in Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 28:205–217
60. Lou HC, Luber B, Stanford A et al (2010) Self-specific processing in the default network: a single-pulse TMS study. *Exp Brain Res* 207:27–38
61. Lustig C, Snyder AZ, Bhakta M et al (2003) Functional deactivations: change with age and dementia of the Alzheimer type. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:14504–14509
62. Mantini D, Caulo M, Ferretti A et al (2009) Noxious somatosensory stimulation affects the default mode of brain function: evidence from functional MR imaging. *Radiology* 253:797–804
63. Mason MF, Norton MI, Van Horn JD et al (2007) Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought. *Science* 315:393–395
64. Mazoyer B, Zago L, Mellet E et al (2001) Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man. *Brain Res Bull* 54:287–298
65. Minoshima S, Giordani B, Berent S et al (1997) Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 42:85–94
66. Napadow V, Lacount L, Park K et al (2010) Intrinsic brain connectivity in fibromyalgia is associated with chronic pain intensity. *Arthritis Rheum* 62:2545–2555
67. Nieratschker V, Frank J, Muhleisen TW et al (2010) The catechol-O-methyl transferase (COMT) gene and its potential association with schizophrenia: findings from a large German case-control and family-based sample. *Schizophr Res* 122:24–30
68. Ochsner KN, Bunge SA, Gross JJ et al (2002) Rethinking feelings: an fMRI study of the cognitive regulation of emotion. *J Cogn Neurosci* 14:1215–1229
69. Okochi T, Ikeda M, Kishi T et al (2009) Meta-analysis of association between genetic variants in COMT and schizophrenia: an update. *Schizophr Res* 110:140–148
70. Otti A, Guendel H, Laer L et al (2010) I know the pain you feel – how the human brain's default mode predicts our resonance to another's suffering. *Neuroscience* 169:143–148
71. Persson J, Lind J, Larsson A et al (2008) Altered deactivation in individuals with genetic risk for Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 46:1679–1687
72. Peterson BS, Potenza MN, Wang Z et al (2009) An fMRI study of the effects of psychostimulants on default-mode processing during Stroop task performance in youths with ADHD. *Am J Psychiatry* 166:1286–1294
73. Petrella JR, Prince SE, Wang L et al (2007) Prognostic value of posteromedial cortex deactivation in mild cognitive impairment. *PLoS One* 2:e1104
74. Pomarol-Clotet E, Fatjo-Vilas M, McKenna PJ et al (2010) COMT Val158Met polymorphism in relation to activation and de-activation in the prefrontal cortex: A study in patients with schizophrenia and healthy subjects. *Neuroimage* 53:899–907
75. Raichle ME (2010) Two views of brain function. *Trends Cogn Sci* 14:180–190

76. Raichle ME, Gusnard DA (2005) Intrinsic brain activity sets the stage for expression of motivated behavior. *J Comp Neurol* 493:167–176
77. Raichle ME, Macleod AM, Snyder AZ et al (2001) A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:676–682
78. Raichle ME, Snyder AZ (2007) A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *Neuroimage* 37:1083–1090; discussion 1097–1089
79. Rapin I, Dunn M (2003) Update on the language disorders of individuals on the autistic spectrum. *Brain Dev* 25:166–172
80. Rombouts SA, Barkhof F, Goekoop R et al (2005) Altered resting state networks in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: an fMRI study. *Hum Brain Mapp* 26:231–239
81. Salvador R, Martinez A, Pomarol-Clotet E et al (2008) A simple view of the brain through a frequency-specific functional connectivity measure. *Neuroimage* 39:279–289
82. Sambataro F, Blasi G, Fazio L et al (2010) Treatment with olanzapine is associated with modulation of the default mode network in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 35:904–912
83. Schneider F, Bermpohl F, Heinzel A et al (2008) The resting brain and our self: self-relatedness modulates resting state neural activity in cortical midline structures. *Neuroscience* 157:120–131
84. Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF et al (2007) Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci* 27:2349–2356
85. Sheline YI, Barch DM, Price JL et al (2009) The default mode network and self-referential processes in depression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:1942–1947
86. Sheline YI, Morris JC, Snyder AZ et al (2010) APOE4 allele disrupts resting state fMRI connectivity in the absence of amyloid plaques or decreased CSF Aβ42. *J Neurosci* 30:17035–17040
87. Sheline YI, Raichle ME, Snyder AZ et al (2010) Amyloid plaques disrupt resting state default mode network connectivity in cognitively normal elderly. *Biol Psychiatry* 67:584–587
88. Shulman GL, Fiez JA, Corbetta M et al (1997) Common blood flow changes across visual tasks: II. Decreases in cerebral cortex. *J Cogn Neurosci* 9:648–663
89. Smith SM, Fox PT, Miller KL et al (2009) Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:13040–13045
90. Smyser CD, Inder TE, Shimony JS et al (2010) Longitudinal analysis of neural network development in preterm infants. *Cereb Cortex* 20:2852–2862
91. Sokoloff L, Mangold R, Wechsler RL et al (1955) The effect of mental arithmetic on cerebral circulation and metabolism. *J Clin Invest* 34:1101–1108
92. Sorg C, Riedl V, Muhlau M et al (2007) Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:18760–18765
93. Sperling RA, Laviolette PS, O'Keefe K et al (2009) Amyloid deposition is associated with impaired default network function in older persons without dementia. *Neuron* 63:178–188
94. Spreng RN, Grady CL (2010) Patterns of brain activity supporting autobiographical memory, prospection, and theory-of-mind and their relationship to the default mode network. *J Cogn Neurosci* 22:1112–1123
95. Spreng RN, Mar RA, Kim AS (2009) The common neural basis of autobiographical memory, prospection, navigation, theory of mind, and the default mode: a quantitative meta-analysis. *J Cogn Neurosci* 21:489–510
96. Supekar K, Uddin LQ, Prater K et al (2010) Development of functional and structural connectivity within the default mode network in young children. *Neuroimage* 52:290–301
97. Teipel SJ, Bokde AL, Meindl T et al (2010) White matter microstructure underlying default mode network connectivity in the human brain. *Neuroimage* 49:2021–2032
98. Thomason ME, Chang CE, Glover GH et al (2008) Default-mode function and task-induced deactivation have overlapping brain substrates in children. *Neuroimage* 41:1493–1503
99. Tian L, Jiang T, Wang Y et al (2006) Altered resting-state functional connectivity patterns of anterior cingulate cortex in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Lett* 400:39–43
100. Tiraboschi P, Hansen LA, Thal LJ et al (2004) The importance of neuritic plaques and tangles to the development and evolution of AD. *Neurology* 62:1984–1989
101. Uddin LQ, Kelly AM, Biswal BB et al (2008) Network homogeneity reveals decreased integrity of default-mode network in ADHD. *J Neurosci Methods* 169:249–254
102. Vaishnavi SN, Vlassenko AG, Rundle MM et al (2010) Regional aerobic glycolysis in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:17757–17762
103. Van Den Heuvel M, Mandl R, Luigjes J et al (2008) Microstructural organization of the cingulum tract and the level of default mode functional connectivity. *J Neurosci* 28:10844–10851
104. Vlassenko AG, Vaishnavi SN, Couture L et al (2010) Spatial correlation between brain aerobic glycolysis and amyloid-beta (Aβ) deposition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:17763–17767
105. Wang L, Zang Y, He Y et al (2006) Changes in hippocampal connectivity in the early stages of Alzheimer's disease: evidence from resting state fMRI. *Neuroimage* 31:496–504
106. Whitfield-Gabrieli S, Thermenos HW, Milanovic S et al (2009) Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:1279–1284
107. WHO (2005) Internationale Klassifikation psychischer Störungen – ICD-10 Kapitel V (F). Huber, Bern
108. Wu X, Li R, Fleisher AS et al (2011) Altered default mode network connectivity in Alzheimer's disease – A resting functional MRI and Bayesian network study. *Hum Brain Mapp*, doi 10.1002/hbm.21153
109. Zammit S, Spurlock G, Williams H et al (2007) Genotype effects of CHRNA7, CNR1 and COMT in schizophrenia: interactions with tobacco and cannabis use. *Br J Psychiatry* 191:402–407
110. Zhao XH, Wang PJ, Li CB et al (2007) Altered default mode network activity in patient with anxiety disorders: an fMRI study. *Eur J Radiol* 63:373–378
111. Zhou Y, Liang M, Tian L et al (2007) Functional disintegration in paranoid schizophrenia using resting-state fMRI. *Schizophr Res* 97:194–205

Roter Naturfarbstoff gegen Alzheimer

Proteinfehlfaltung gilt als Ursache der Alzheimer Krankheit, der Parkinsonschen Krankheit und auch von Chorea Huntington. In einem mehrstufigen Prozess falten sich körpereigene Proteine in eine unnatürliche Form und bilden über verschiedene Vorstufen große Ablagerungen (Plaques). Forscher des Max-Delbrück-Centrums und der Charité gehen davon aus, dass die Vorstufen dieser fehlgefalteten Eiweißablagerungen für die Nervenzellen giftig sind und deren Untergang verursachen.

Ein Farbstoff der Flechte *Rocella tinctoria* macht offenbar die giftigen Ablagerungen der Alzheimer Krankheit unschädlich. Der Farbstoff O4, ein Bestandteil des roten Naturfarbstoffs Orcein, bindet an die bei dem Ablagerungsprozess entstehenden Zwischenstufen. Dabei beschleunigte er die Bildung großer Ablagerungen, die als unschädlich gelten. Dieser neue Mechanismus könnte ebenso die Wirkung von Methylenblau erklären, einem künstliche Farbstoff, der sich derzeit in klinischer Erprobung befindet und ebenfalls die Bildung großer Plaques zu verstärken scheint.

Noch ist unklar, ob der Farbstoff O4 auch bei kleinen Mengen fehlgefalteter Proteine wirkt, wie sie sich im Hirn von Alzheimer-Patienten finden, und ob die verstärkte Bildung großer Ablagerungen tatsächlich die Krankheitssymptome beim Menschen verringern kann. Weitere Studien müssen klären, ob die Beschleunigung der Plaquebildung als therapeutischer Ansatz in Frage kommt.

Literatur: Bieschke J, Herbst M, Wiglenda T et al (2011) Small-molecule conversion of toxic oligomers to nontoxic β-sheet-rich amyloid fibrils. *Nat Chem Biol* 20:93–101

Quelle: Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, www.mdc-berlin.de